

# **Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce**

## **Nauki medyczne i nauki o zdrowiu**

Choroby



[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

Poznań 2019

**Redakcja naukowa**

dr inż. Jędrzej Nyćkowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

**Wydawca**

Młodzi Naukowcy

[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

[wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com](mailto:wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com)

**ISBN (całość 978-83-66139-18-3)**

**ISBN (wydanie online 978-83-66139-90-9)**

**ISBN (wydanie drukowane 978-83-66139-89-3)**

Ilość znaków w książce: 544 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 13.6

Data wydania: kwiecień 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

<b>1. Analiza czynników ryzyka udaru mózgu</b>	<b>7</b>
<i>Katarzyna Bojarczuk, Maciej Kochman</i>	
<b>2. Świadomość młodzieży szkół o profilu medycznym i ogólnym na temat zachowań prozdrowotnych</b>	<b>14</b>
<i>Katarzyna Bojarczuk, Romualda Sobczyk, Maciej Kochman</i>	
<b>3. Padaczka- ogólna charakterystyka z uwzględnieniem zaburzeń psychopatologicznych</b>	<b>22</b>
<i>Magdalena Borówka, Anna Szkatuła- Łupina, Adriana Mikus, Magdalena Ogórek, Ewelina Szwedo- Brzozowska, Katarzyna Stelmasiak, Michał Palonka</i>	
<b>4. Współdziałanie glutaminianu i kwasu <math>\gamma</math>-aminomasłowego w patofizjologii i leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego</b>	<b>27</b>
<i>Ewelina Głowacka, Jolanta Orzelska-Górka, Ewa Kędzińska, Sebastian Gadowski, Grażyna Biała</i>	
<b>5. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Projekt receptora kannabidoinowego</b>	<b>34</b>
<i>Idziaszek Klaudia</i>	
<b>6. Przeciwnowotworowe właściwości granatowca właściwego (<i>Punica granatum</i>)</b>	<b>42</b>
<i>Kasprzak Kamila, Pawlicka Marta, Mroczek Anna, Bałabuszek Kamil, Widelska Gabriela, Oniszczyk Anna</i>	
<b>7. Białka z rodziny BCL-2 oraz ich rola w procesie apoptozy w łuszczycy</b>	<b>48</b>
<i>Każmierczak Agata, Miśkiewicz Joanna, Strzelec Karolina, Strzałka-Mrozik Barbara, Wcisło-Dziadecka Dominika</i>	
<b>8. Łuszczyca - rola układu FAS/FASL w procesie apoptozy</b>	<b>54</b>
<i>Każmierczak Agata, Muszalska Dominika, Kopacz Dawid, Strzałka-Mrozik Barbara, Wcisło-Dziadecka Dominika</i>	
<b>9. Problem otyłości w populacji rozwojowej</b>	<b>60</b>
<i>Maciej Kochman, Katarzyna Bojarczuk, Weronika Cyganik, Magdalena Zawadka, Joanna Wolska</i>	
<b>10. Rozpoznanie zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży</b>	<b>66</b>
<i>Maciej Kochman, Katarzyna Bojarczuk, Weronika Cyganik, Magdalena Zawadka, Joanna Wolska</i>	
<b>11. Choroba Alzheimera- neuroprzeżywalność w układzie glutaminergicznym</b>	<b>72</b>
<i>Kondej Magda, Stępnicki Piotr, Żuk Justyna, Kaczor Agnieszka A.</i>	
<b>12. Farmakoterapia choroby Alzheimera</b>	<b>79</b>
<i>Joanna Kowalczyk, Olga Wronikowska, Monika Maciąg, Katarzyna Kaszubska</i>	
<b>13. Patomechanizm i Farmakoterapia Migreny - Tryptany vs. NLPZ</b>	<b>85</b>
<i>Joanna Kowalczyk, Olga Wronikowska, Monika Maciąg, Katarzyna Kaszubska, Barbara Budzyńska</i>	
<b>14. Zmiany w jamie ustnej u osób trenujących różne dyscypliny sportowe – przegląd piśmiennictwa</b>	<b>91</b>
<i>Lewicki Dominik, Szczygielska Marta, Machut Katarzyna, Żółtowska Agata</i>	
<b>15. Choroby rzadkie jako problem interdyscyplinarny</b>	<b>96</b>
<i>Lewicki Dominik, Machut Katarzyna, Szczygielska Marta, Żółtowska Agata</i>	
<b>16. Wpływ zmiany stylu życia na występowanie i rozwój raka piersi: aktualny stan wiedzy</b>	<b>102</b>
<i>Kinga Linowiecka, Justyna Szpotan</i>	

<b>17. Oznaczanie stężeń ciał ketonowych w pośmiertnej diagnostyce ostrych powikłań cukrzycy</b>	<b>107</b>
<i>Nowak Karolina, Zawadzki Marcin, Jurek Tomasz</i>	
<b>18. Choroba wysokościowa – jej odmiany, etiologia, symptomy, terapia</b>	<b>114</b>
<i>Gabriela Widelska, Kamila Kasprzak, Aleksandra Dymek, Dominik Straszak, Monika Drózd</i>	
<b>19. Patomechanizm powstawania i farmakoterapia miażdżycy</b>	<b>120</b>
<i>Olga Wronikowska, Joanna Kowalczyk, Monika Maciąg, Katarzyna Kaszubska, Barbara Budzyńska</i>	
<b>20. Wielowymiarowość problemu endometriozy</b>	<b>126</b>
<i>Olga Wronikowska, Katarzyna Kaszubska, Joanna Kowalczyk, Monika Maciąg, Barbara Budzyńska</i>	
<b>21. Choroby prionowe</b>	<b>132</b>
<i>Adriana Zasybska, Magdalena Ogórek, Magdalena Borówka, Katarzyna Stelmasiak, Paweł Halczuk, Ewelina Szwedo-Brzozowska, Aleksandra Piertuczuk</i>	
<b>22. Miopatie – ogólna charakterystyka, diagnostyka i leczenie</b>	<b>139</b>
<i>Adriana Zasybska, Magdalena Ogórek, Magdalena Borówka, Katarzyna Stelmasiak, Ewelina Szwedo-Brzozowska</i>	
<b>23. Promocja aktywności fizycznej u osób z chorobami układu krążenia</b>	<b>146</b>
<i>Marek Brdak, Marek Kular, Hubert Utykański</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 najmłodszy 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 zaczną 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. Analiza czynników ryzyka udaru mózgu

Analysis of stroke risk factors

Katarzyna Bojarczuk<sup>(1)</sup>, Maciej Kochman<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Kamal Morshed

Katarzyna Bojarczuk: bojarczuk.katarzyna@gmail.com

Słowa kluczowe; udar niedokrwienno mózgu, czynniki ryzyka

### Streszczenie

Udar mózgu jest najpoważniejszą chorobą naczyniową mózgu oraz jednym z największych problemów w medycynie. Czynniki ryzyka zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu. Do czynników ryzyka udarów niepodlegających modyfikacji zaliczamy wiek, płeć, rasę oraz czynniki genetyczne. Do czynników podlegających modyfikacji zaliczamy czynniki pewne takie jak; nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, przebyty udar oraz czynniki prawdopodobne tj. brak aktywności fizycznej i otyłość.

Metodą badawczą były anonimowe badania ankietowe. W badaniu wzięło udział 50 pacjentów po przebytych udarach mózgu. Wśród badanych było 23 kobiety (46%) oraz 27 mężczyzn (54%) w wieku od 27 do 86 lat.

Z przeprowadzonych badań wynika, że średnia wieku pacjentów u których doszło do incydentu udarowego wynosi 59,5 lat, a zapadalność na udar mózgu zdecydowanie większa jest wśród mężczyzn. Do czynników ryzyka spośród chorób współistniejących należało nadciśnienie tętnicze (24%). Drugim istotnym czynnikiem ryzyka był brak aktywności fizycznej (42%). 22 % badanych stwierdziła, że łączy picie alkoholu z paleniem papierosów. 24% osób badanych stwierdziło że udar mózgu wystąpił w przeszłości u ich bliskich osób w rodzinie.

Poznanie czynników ryzyka chorób naczyniowych może pozwolić na ocenę przyczyn i zmniejszenie skutków udaru mózgu.

Po ukończeniu 55 roku życia, ryzyko wystąpienia udaru wzrasta dwukrotnie.

Współwystępowanie kilku czynników ryzyka u pacjentów z udarem mózgu zwiększa zagrożenie udaru.

### 1. Wstęp

Mózg jest organem wrażliwym na niedokrwienie. Według definicji WHO udarem mózgu nazywamy „zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a czasem również uogólnionego, zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się (jeśli nie spowodują wcześniejszego zgonu) dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa” (Mazur i Świerkocka-Miastkowska 2005).

Udar mózgu jest najpoważniejszą chorobą naczyniową mózgu oraz jednym z największych problemów w medycynie. Udar mózgu jest problemem społecznym zarówno krajów rozwiniętych, jak i krajów o niższym poziomie uprzemysłowienia i niskim dochodzie narodowym (Adamczyk 2003). Mimo wielkich postępów w leczeniu, waga tego problemu nadal rośnie. Na całym świecie stanowi trzecią w kolejności przyczynę zgonów po chorobach serca i nowotworach (Szczudlik i in. 2007). Udar mózgu może być spowodowany różnymi przyczynami. W większości przypadków możliwe jest określenie prawdopodobnej przyczyny zachorowania czyli obecności danego mechanizmu, który może być potencjalnie odpowiedzialny za niedokrwienie mózgu (Seniów i Członkowska 2003). Etiologia udaru mózgu jest różna możemy do niej zaliczyć: chorobę dużych naczyń, u której podstaw patomorfologicznych tej choroby leży miażdżycy, chorobę małych naczyń oraz zatory pochodzenia sercowego. Zdarza się również, że pomimo wykonania wszelkich badań

diagnostycznych, nie udaje się znaleźć uchwytnej przyczyny udaru lub znajduje się więcej niż jedną prawdopodobną przyczynę (Szczudlik i in. 2007). Należy podkreślić, że do najczęstszych przyczyn udarów mózgu należą nadciśnienie tętnicze, miażdżycza, sercowopochodne zatory mózgu (Adamczyk 2003). W wyniku przebytego udaru mózgu, dochodzi między innymi do upośledzenia ruchowego, jak i również przewlekłych lub trwałych zaburzeń w zakresie poznawczego i emocjonalno – osobowościowego funkcjonowania chorego. Nieprawidłowości mogą dotyczyć różnych zakresów sprawności poznawczej; uwagi spostrzegania, komunikowania językowego, pamięci, orientacji przestrzennej. Zaburzenia emocjonalne ujawniają się jako np. stany lękowe, depresyjne, impulsywność (Seniów i Członkowska 2003).

Najczęstszymi deficytami neurologicznymi występującymi u pacjentów po przebyłym udarze mózgu są afazje (Adamczyk 2003). Termin afazja oznacza „częściową utratę mowy”. Afazja w szczególności odnosi się do zaburzeń w rozumieniu i tworzeniu języka mówionego, pisanego czy też migowego (Mazur i Świerkocka-Miastkowska 2005). Kolejnym deficytem pojawiającym się po przednim udarze mózgu jest niedowład kończyn (Szczudlik i in. 2007).

### 1.1 Typy udaru mózgu (Banecka-Majkutewicz i in. 2002)

Udar niedokrwienny (ok. 85% przypadków) — jest wywołany zamknięciem lub zwężeniem światła naczyń wewnątrzmożgowych albo doprowadzających krew do mózgu, albo występuje wskutek zaburzeń hemodynamicznych powodujących spowolnienie przepływu mózgowego. Niewydolność krążenia mózgowego może prowadzić do pojedynczego lub mnogich zawałów mózgu.

Udar krwotoczny (ok. 15% przypadków) — powstaje wskutek rozerwania naczynia mózgowego, powodując wynaczynienie krwi w obrębie mózgowia. Najczęściej stanowi powikłanie choroby nadciśnieniowej, zwykle przebiega gwałtownie. Krwotok mózgowy może przebiegać w trzech postaciach:

- a) Postać ostra (ok. 50% wszystkich postaci krwotoków) – dochodzi do nagłej utraty przytomności, porażenia połowiczego. Szybko postępuje nieomowa pniowa, której towarzyszy burza wegetatywna (wahania tętna, ciśnienia tętniczego, oddechu i temperatury).
- b) Postać podostra (ok. 30% wszystkich krwotoków) objawia się silnym bólem głowy, wymiotami, deficytem neurologicznym, przebieg jest mniej gwałtowny niż w postaci ostrej.
- c) Postać przewlekła (20-30% krwotoków mózgowych) często jest mylona z udarem niedokrwiennym. Większość pacjentów przeżywa ten rodzaj udaru.

### 1.2 Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu. Istnieją czynniki ryzyka, które możemy zmienić przez interwencję medyczną lub przez zmianę stylu życia oraz na te, które nie mamy wpływu. Im więcej czynników ryzyka występuje u jednej osoby, tym większe jej ryzyko zachorowania (Diener i Forsting 2004). Do czynników ryzyka udarów niepodlegających modyfikacji zaliczamy wiek, płeć, rasę oraz czynniki genetyczne (wystąpienie choroby w rodzinie). Do czynników podlegających modyfikacji zaliczamy czynniki pewne takie jak; nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów, migotanie przedsionków, nadużywanie alkoholu, przebyty udar oraz czynniki prawdopodobne tj. brak aktywności fizycznej, otyłość, infekcje, dieta (Banecka-Majkutewicz i in. 2002). Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych i najgroźniejszych czynników ryzyka chorób naczyniowych, w tym jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Związek między nadciśnieniem tętniczym a udarem jest niezależny i liniowy – im wyższe ciśnienie krwi, tym większe ryzyko udaru. Zaleca się utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, a u osób obciążonych cukrzycą i chorobami nerek do 130/80 mm Hg. Poza farmakoterapią ważnym elementem jest modyfikacja stylu życia, polegająca na redukcji masy ciała, zwiększonej aktywności fizycznej oraz abstynencji od nikotyny. Podkreśla się konieczność regularnej kontroli ciśnienia tętniczego (Zia i in. 2007). Cukrzyca jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego i jak pokazują dane statystyczne zwiększa to ryzyko dwukrotnie. Nie ma jednak pewnych dowodów czy ścisła kontrola glikemii skutecznie zapobiega wystąpieniu udaru. Palenie tytoniu jest silnym, niezależnym czynnikiem chorób naczyniowych, w tym także udaru mózgu zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Badania wykazały, że palacze są narażeni na ponad



dwukrotnie większe ryzyko udaru, przy czym ryzyko to wzrasta znacząco u osób palących dużo (Lee i in. 2003). W profilaktyce udaru silnie zaleca się abstynencję od nikotyny, zwłaszcza u osób obciążonych jednocześnie innymi czynnikami ryzyka (Prusiński i in. 1999). Dokładny związek między spożyciem alkoholu a ryzykiem udaru mózgu pozostaje niejasny. Uznaje się, że nadużywanie alkoholu wpływa na wzrost ryzyka udaru. Istnieją obserwacje, że spożywanie umiarkowanych ilości etanolu (20–30g/dobę), zwłaszcza czerwonego wina, może wpływać korzystnie na gospodarkę lipidową i układ krzepnięcia, a w konsekwencji obniżyć ryzyko udaru (Mukamal i in. 2005). U osób pijących alkohol zaleca się ograniczenie jego spożycia najwyżej do 2 drinków dziennie u mężczyzn i 1 u kobiet niebędących w ciąży (Goldstein 2006). Zwiększenie aktywności fizycznej skutkuje zmniejszeniem zapadalności na schorzenia sercowo-naczyniowe, także udar mózgu. Rekomendowany jest regularny wysiłek fizyczny, umiarkowanie intensywny, przez min. 30 minut dziennie (szybki marsz, jogging, jazda na rowerze, aerobik) (Lee i in. 2003). Nie ma jednoznacznych dowodów naukowych na wpływ specyficznych produktów żywnościowych na udar mózgu, jednak w profilaktyce tej choroby zaleca się dietę ubogą w sód i bogatą w potas (sprzyja redukcji nadciśnienia tętniczego), częste spożywanie owoców i warzyw oraz ograniczenie tłuszczów zwierzęcych. Badania epidemiologiczne wykazały, że wzrost masy ciała jest bezpośrednio związany z ryzykiem. Badania nad rodzinnym występowaniem udaru mózgu dostarczyły dowodów sugerujących pewne uwarunkowania genetyczne tej choroby. Znaczna większość pacjentów obciążona jest więcej niż jednym czynnikiem ryzyka, a czynniki te często współistnieją ze sobą, działają w sposób sumujący się. Niezmiernie ważną staje się zatem profilaktyka udaru mózgu zarówno u osób, które dotychczas udaru nie przeżyły (profilaktyka pierwotna), jak i w populacji pacjentów po przeżytym incydencie udarowym (profilaktyka wtórna). Do skutecznej prewencji konieczna jest identyfikacja, leczenie i eliminacja czynników ryzyka udaru mózgu (Banecka-Majkutewicz i in. 2002).

Rehabilitacja chorych po udarze mózgu jest bardzo ważna. Najbardziej istotnym i ważnym etapem rehabilitacji po udarze jest tzw. rehabilitacja wczesna, czyli prowadzona w ciągu pierwszych kilku tygodni od zachorowania. Ma ona na celu jak najszybsze oraz jak najpełniejsze usprawnienie chorego. Punktem wyjścia do zaplanowania i przeprowadzenia skutecznej rehabilitacji jest ocena potrzeb każdego pacjenta, na którą zasadniczy wpływ ma stan kliniczny chorego (Adamczyk 2003; Przysada i in. 2007). Rehabilitacja stanowi długotrwały proces, rozpoczynający się możliwie jak najwcześniej od momentu wystąpienia udaru i trwający również po wypisie z ostrego oddziału neurologicznego. O ile w fazie ostrej udaru głównymi celami rehabilitacji są zapobieganie powikłaniom i powtórny udarom, mobilizacja pacjenta, zachęta do podejmowania aktywności mających na celu samoobsługę oraz zapewnienie wsparcia emocjonalnego dla pacjenta i rodziny, to w fazie podostrej istotne jest oszacowanie deficytów oraz dążenie do zmniejszania niesprawności i kompensacji przetrwałych deficytów fizycznych (Duncan i in. 2005).

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 50 losowo wybranych pacjentów po przeżytym udarze mózgu, wieku od 27 do 86 lat. Wśród badanych było 23 kobiety (46%) oraz 27 mężczyzn (54%). Średnia wieku pacjentów u których doszło do incydentu udarowego wynosi 59,5 lat. Metodą badawczą były anonimowe badania ankietowe na temat występowania wśród pacjentów określonych czynników ryzyka udaru mózgu oraz wpływu tych czynników na wystąpienie udaru mózgu.

## 2. Wyniki

Analiza porównawcza uzyskanych na podstawie przeprowadzonych badań wyników została przedstawiona w tab.1- tab.12

**Tab.1.** Liczba leczonych kobiet i mężczyzn z powodu udaru mózgu.

Płeć	Liczność	Procent [%]
Kobiety	23	46,0
Mężczyźni	27	56,0
Razem	50	100,0

Zapadalność na udar mózgu większa jest wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

**Tab.2.** Charakterystyka miejsca zamieszkania pacjentów.

Miejsce zamieszkania	Liczność	Procent [%]
Wieś	21	42,0
Miasto do 10 tys. mieszk.	0	0,0
Miasto od 10 tys. mieszk.	10	20,0
Miasto powyżej 100 tys. mieszk.	19	36,0
Razem	50	100,0

W grupie pacjentów mieszkających w miastach liczących od 10 tys. do 100 tys. mieszkańców znajdowało się 20% pacjentów. Nieco więcej bo 36% pacjentów mieszkało w miastach liczących powyżej 100 tys. mieszkańców. Największą grupę badanych, aż 42% stanowili chorzy pochodzący ze wsi.

**Tab.3.** Charakterystyka posiadanego wykształcenia przez chorych.

Wykształcenie	Liczność	Procent [%]
Podstawowe	18	36,0
Zawodowe	5	10,0
Średnie	14	28,0
Wyższe	13	26,0
Razem	50	100,0

Choroba dotknęła pacjentów z różnym poziomem wykształcenia. W grupie badanych pacjentów najczęściej chorych posiadało wykształcenie podstawowe 36%. Kolejną liczną grupą liczącą 28% stanowili pacjenci posiadający wykształcenie średnie. Następnie 26% badanych to pacjenci z wykształceniem wyższym i 10% posiadający kwalifikacje zawodowe.

**Tab. 4.** Charakterystyka rodzaju pracy wykonywanej przed zachorowaniem.

Rodzaj wykonywanej pracy	Liczność	Procent [%]
Fizyczna	31	62,0
Umysłowa	10	20,0
Brak zatrudnienia	5	10,0
Emeryt/rencista	4	8,0
Student	0	0,0
Razem	50	100,0

Główną grupą badanych byli pacjenci którzy w większości pracowali fizycznie 62% ankietowanych. Znacznie mniejszą grupę stanowili pacjenci których praca głównie polegała na pracy umysłowej 20%. Nieco mniej liczną grupą byli chorzy, którzy pozostawali w ostatnim czasie bez zatrudnienia. 8% badanych to emeryci i renciści.

**Tab.5.** Charakterystyka liczby epizodów udaru mózgu wśród badanych.

Pierwszy epizod udaru mózgu	Liczność	Procent [%]
Tak	42	84,0
Nie	8	16,0
Razem	50	100,0

Zdecydowana większość chorych 84% odpowiedziała, że był to ich pierwszy w życiu epizod choroby. Jedynie 16% pacjentów oświadczyło iż jest to ich kolejny raz kiedy choroba się pojawiła.

**Tab.6.** Charakterystyka chorób współistniejących.

Choroby współistniejące	Liczność	Procent [%]
Choroby serca	1	2,0
Otyłość	3	6,0
Cukrzyca	3	6,0
Nadciśnienie tętnicze	12	24,0
Nie wiem	21	42,0
Inne	2	4,0
Kilka z wyżej wymienionych	8	16,0
Razem	50	100,0

Spośród chorób współistniejących największy procent stanowiło nadciśnienie tętnicze 24%, znaczna część badanych 16% wskazywała na kilka z wyżej wymienionych chorób występujących w jednym czasie u jednego pacjenta.

**Tab.7.** Charakterystyka rodzajów używek stosowanych przez pacjentów.

Czy były stosowane używki	Liczność	Procent [%]
Nie	19	38,0
Papierosy	13	26,0
Alkohol	7	14,0
Papierosy i alkohol	11	22,0
Razem	50	100,0

38% pacjentów zadeklarowała iż nie stosuje używek. 22% badanych stwierdziła, że łączy picie alkoholu z paleniem papierosów. Równie duża grupa 26% badanych odpowiedziała, że pali papierosy.

**Tab.8.** Charakterystyka aktywności fizycznej przed wystąpieniem udaru.

Aktywny tryb życia	Liczność	Procent [%]
Tak	27	54,0
Raczej się starałam/em	21	42,0
Nie	2	4,0
Razem	50	100,0

Większość badanych 54% odpowiedziała, że prowadzi aktywny tryb życia, 42% badanych stara się być aktywna w jakiś sposób. Jedyne 4% badanych nie prowadzi aktywnego trybu życia.

**Tab.9.** Charakterystyka wystąpienia w przeszłości udaru mózgu wśród najbliższych osób pacjentów leczonych z powodu przebytego udaru.

Czy ktoś wcześniej z rodziny cierpiał na udar mózgu	Liczność	Procent [%]
Tak	12	24,0
Nie	34	68,0
Nie wiem	4	8,0
Razem	50	100,0

68% badanych twierdzi, że w ich najbliższej rodzinie nie zaistniały wcześniej przypadki udaru mózgu. Wśród 24% badanych doszło wcześniej do tego rodzaju incydentu w najbliższej rodzinie.

**Tab.10.** Charakterystyka rodzajów przebytego udaru u badanych pacjentów.

Rodzaj przebytego udaru	Liczność	Procent [%]
Krwotoczny	13	26,0
Śródmózgowy	0	0,0
Podpajęczynówkowy	0	0,0
Niedokrwienny	37	74,0
Razem	50	100,0

Wśród chorych po udarze mózgu duża część bo aż 74% pacjentów, u których doszło do udaru niedokrwiennego. Drugą grupą byli chorzy stanowiący 26% ogółu badanych, u których doszło z kolei do udaru krwotocznego.

**Tab.11.** Charakterystyka powikłań występujących po przebyłym udarze.

Jakie powikłania wystąpiły po udarze	Liczność	Procent [%]
Zaburzenia mowy	5	10,0
Porażenie jednej połowy twarzy	1	2,0
Niedowład/porażenie jednej kończyny	1	2,0
Niedowład/porażenie jednej połowy ciała	28	56,0
Brak	0	0,0
Niedowład/porażenie całego ciała	0	0,0
Kilka z w/w	15	30,0
Inne	0	0,0
Razem	50	100,0

Najczęściej występującym powikłaniem poudarowym jest według 56% badanych chorych niedowład/porażenie jednej połowy ciała. Kolejna znaczna część 30% pacjentów wskazuje na kilka z wymienionych dolegliwości. Są to między innymi: zaburzenia mowy, porażenie jednej połowy twarzy, kończyn. 10% badanych pacjentów stwierdziła u siebie zaburzenia mowy.

**Tab.12.** Charakterystyka bezpośredniej rehabilitacji pacjentów po przebyłym udarze mózgu.

Czy pacjenci byli poddawani zaraz po udarze	Liczność	Procent [%]
Tak	49	98,0
Nie	1	2,0
Razem	50	100,0

Chcąc wykazać czy pacjenci zaraz po wystąpieniu udaru byli poddawani rehabilitacji w większości badanych przypadków 98% odpowiadało twierdzącą, że były to niemal natychmiastowe działania ze strony fizjoterapeutów mające na celu jak najszybsze przywracanie czynności i funkcji sprzed zachorowania. Jedynie 2% ankietowanych odpowiedziało, że nie byli oni usprawniani bezpośrednio po zaistniałej sytuacji.

### 3. Dyskusja

Udar mózgu jest główną przyczyną niesprawności wśród populacji dorosłych, które wymagają hospitalizacji. Na wystąpienie udaru wpływają czynniki ryzyka, które możemy podzielić na modyfikowalne tj. nadciśnienie tętnicze, choroby serca czy cukrzyca. Chorzy cierpiący na nadciśnienie tętnicze są 3-4 razy bardziej zagrożeni ryzykiem wystąpienia udaru. Spośród chorób współistniejących największy procent stanowiło nadciśnienie tętnicze, tę odpowiedź wskazało 24% respondentów. Spośród czynników niemodyfikowalnych możemy wskazać między innymi: wiek, który również odgrywa istotną rolę w przypadku wystąpienia udaru mózgu. Po ukończeniu przez

pacjenta 55 roku życia, ryzyko wystąpienia udaru wzrasta dwukrotnie, w każdej dekadzie życia. W wyniku przeprowadzonych badań możemy ustalić, że średnia wieku pacjentów u których doszło do incydentu udarowego wynosi 59,5 lat. Kolejnym czynnikiem ryzyka, który jest równie istotny co wiek jest płeć. Zapadalność na udar mózgu zdecydowanie większa jest wśród mężczyzn, wśród kobiet jest mniejsza o 19%. Czynniki ryzyka można skutecznie eliminować przez działania medyczne lub popularyzując zdrowego stylu życia. Poznanie i zrozumienie czynników ryzyka może pozwolić na ocenę przyczyny i zmniejszenie skutków udaru mózgu. Dokładne poznanie czynników ryzyka ma istotne znaczenie dla podjęcia działań profilaktycznych oraz wyboru postępowania i sposób leczenia. Mechanizmy profilaktyki udaru powinny zatem być uświadamiane i upowszechniane w szerokim zakresie. Działania profilaktyczne mają charakter interdyscyplinarny i pozostają nie tylko w gestii neurologów, ale także lekarzy pierwszego kontaktu, specjalistów wielu kierunków internistycznych. Ważna jest także edukacja społeczna, szczególnie w zakresie popularyzacji zasad zdrowego stylu życia.

#### **4. Wnioski**

- a) Poznanie czynników ryzyka chorób naczyniowych może pozwolić na ocenę przyczyny i zmniejszenie skutków udaru mózgu.
- b) Po ukończeniu 55 roku życia, ryzyko wystąpienia udaru wzrasta dwukrotnie.
- c) Współwystępowanie kilku czynników ryzyka u pacjentów z udarem mózgu jest częste i w istotny sposób zwiększa zagrożenie udaru.
- d) Najczęstszym czynnikiem ryzyka zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet jest nadciśnienie tętnicze

#### **5. Literatura**

- Adamczyk K (2003) Pielęgnowanie chorych po udarach mózgowych. Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Banecka-Majkutewicz Z, Nyka W, Krześniak-Bohdan M i in. (2002) Analiza czynników ryzyka udaru niedokrwienego mózgu (badanie wstępne). *Udar Mózgu* 4: 15-22.
- Diener H-Ch, Forsting M (2004) *Udar mózgu*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław.
- Duncan PW, Zorowitz R, Bates B et al. (2005) Management of adult stroke rehabilitation care: A clinical practice guideline. *Stroke* 36: 100-143.
- Goldstein LB (2006) Is there a causal relationship between the amount of alcohol consumption and stroke risk? *Stroke*. Jan, 37(1): 1-2.
- Lee CD, Folsom A.R, Blair S.N (2003) Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. Oct 34(10): 75-81.
- Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M (2005) *Udar mózgu - pierwsze objawy*. Choroby Serca i Naczyń 2: 84-7.
- Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS et al. (2005) Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*. Sep 36(9): 1830-4.
- Prusiński A, Domżał T, Kozubski W i in. (1999) *Niedokrwienne udaru mózgu*. Wydawnictwo  $\alpha$ -medica Press, Bielsko-Biała.
- Przysada G, Kwolek A, Mazur A (2007) Wpływ wybranych czynników na efekty rehabilitacji chorych po udarze mózgu. *Rehabilitacja Medyczna* 3: 29-37.
- Seniów J, Członkowska A (2003) Poznawcze i emocjonalne konsekwencje udaru mózgu w aspekcie procesu rehabilitacji. *Rehabilitacja Medyczna* 1: 9-14.
- Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H i in. (2007) *Udar mózgu*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
- Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H. et al. (2007) Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. Oct 38(10): 2681-5.

## **2. Świadomość młodzieży szkół o profilu medycznym i ogólnym na temat zachowań prozdrowotnych**

Awareness of youth of schools with a medical and general profile on pro-healthy behaviors

Katarzyna Bojarczuk<sup>(1)</sup>, Romualda Sobczyk<sup>(2)</sup>, Maciej Kochman<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Kamal Morshed

Katarzyna Bojarczuk: bojarczuk.katarzyna@gmail.com

Słowa kluczowe: zachowania zdrowotne, styl życia, młodzież

### **Streszczenie**

Zachowania prozdrowotne są czynnościami i nawykami, stanowiąc czynnik utrwalający i ulepszający zdrowie. Na dobry stan zdrowia pracujemy od najmłodszych lat życia. Zdrowie i edukacja są ze sobą ściśle powiązane. Jednym z kluczowych komponentów szkolnych programów nauczania jest edukacja zdrowotna, której celem jest promowanie indywidualnych i społecznych aspektów dbałości o zdrowie oraz rozwój umiejętności potrzebnych do stworzenia warunków sprzyjających zdrowiu. Celem pracy było zbadanie czy świadomość zdrowotna młodzieży w szkole o profilu medycznym jest wyższa od świadomości młodzieży o profilu ogólnym. W badaniu wzięło udział 100 uczniów o profilu medycznym ( 87% kobiety, 13% mężczyźni) i 100 o profilu ogólnym (78% kobiety, 22% mężczyźni). Wiek badanych wynosił od 16 do 36 lat. Metodą badawczą były anonimowe badania ankietowe. Z przeprowadzonych badań wynika, że uczniowie w większości mają świadomość, że edukacja zdrowotna jest potrzebna. Wszyscy uczniowie wykazali się wysoką wiedzą teoretyczną na temat własnego zdrowia i czynników na nie wpływających. Uczniowie szkoły medycznej wykazują większą aktywność fizyczną i ćwiczą częściej niż ich koledzy w szkołach o profilu ogólnym.

Wnioski: większość badanych uważa, że edukacja zdrowotna jest potrzebna; badani mają podobną świadomość co do czynników decydujących o zdrowym stylu życia; uczniowie obu typów szkół odżywiają się w podobny sposób;

### **1. Wstęp**

Na przestrzeni ostatnich lat zauważa się zwiększoną dbałość ludzi o własne zdrowie. Jest to spowodowane nie tylko postępowaniem cywilizacyjnym, ale przede wszystkim wzrostem świadomości dotyczącej ochrony zdrowia. Ważne stało się promowanie zdrowego stylu życia, które uświadamia ludziom, że ich własne zachowanie prozdrowotne, ich styl życia, a także stan środowiska są głównymi determinantami zdrowia (Tiszchenko i in. 2009). Styl życia jest najistotniejszym czynnikiem, który w 50-60% determinuje zdrowie ludzkie. Styl życia określa się jako wypadkową możliwości, uwarunkowań i wyborów, całokształt powiązanych ze sobą zachowań, zwyczajów i nawyków, które mogą mieć wpływ na poziom ryzyka przedwczesnego rozwoju określonych chorób, a determinowanego przez czynniki społeczno-kulturowe i cechy indywidualne (Drabik i Wróblewska 1999; Ostrowska 1999). Dużą rolę w determinowaniu ludzkiego zdrowia odgrywa styl życia, na który składają się: zachowania zdrowotne, postawy, działania i ogólna filozofia życia człowieka. Jego znaczenie jest również uwarunkowane przez osobiste przekonania jednostki, uznawane przez nią wartości, normy społeczne i kulturowe, styl życia społeczności do której należy, warunki życia i pracy oraz polityczną, ekonomiczną i organizacyjną strukturę społeczeństwa (Kulik 2002).

Raport Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) z 2012 r. dotyczący wiedzy Polaków na temat zdrowia wskazuje, iż blisko trzy piąte dorosłych Polaków (57%) określa stan swojego zdrowia jako co najmniej dobry, w tym co szósty (16%) jest nim bardzo usatysfakcjonowany. Niezadowolenie wyraża 13% ankietowanych, a prawie jedna trzecia (30%) ocenia swoje zdrowie jako takie sobie – ani dobre, ani złe. Nadal więc dominuje wśród Polaków zadowolenie z własnej kondycji zdrowotnej. Według 50% badanych czynnikiem najbardziej poprawiającym stan zdrowia jest właściwe odżywianie, a więc m.in. częste spożywanie warzyw i owoców oraz ograniczanie tłuszczów zwierzęcych. Co trzeci respondent (34%) do działań prozdrowotnych zalicza przede wszystkim regularne wizyty u lekarza, a mniej więcej co czwarty za takie działanie uznaje w pierwszej kolejności unikanie sytuacji stresowych (29%), regularne uprawianie gimnastyki (25%) oraz inne formy aktywności fizycznej, w tym spacer, wycieczki rowerowe itp. (23%). Co piąty ankietowany jest przekonany, że na poprawę zdrowia może wpływać abstynencja nikotynowa, a co jedenasty wskazuje w tym kontekście na rezygnację z alkoholu ([https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2012/K\\_110\\_12.PDF](https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2012/K_110_12.PDF)).

Na dobry stan zdrowia pracujemy od najmłodszych lat życia. Wśród najważniejszych zachowań prozdrowotnych, możemy wyróżnić aktywność fizyczną, racjonalne odżywianie, dbanie o higienę osobistą, radzenie sobie ze stresem, właściwe kontakty między ludzkie oraz wykonywanie badań profilaktycznych. Do antyzdrowotnych zachowań zaliczamy wszelkie zachowania ryzykowne typu: palenie papierosów, picie alkoholu, środki odurzające i psychoaktywne, stres czy lekceważenie pierwszych symptomów choroby (Ponczek i Olszowy 2002; Wołowski i Jankowska 2007). Wszystkie zachowania prozdrowotne są uwarunkowane kulturowo, trzeba więc umieć wybierać właściwe wzory spośród wielu propozycji, a odrzucić niekorzystne. Zachowania prozdrowotne nie mogą się obejść bez analizy motywacji, czuwania nad własnym rozwojem, bez kształtowania swoich przekonań przez edukację zdrowotną jako niezbędną część promocji zdrowia i poprawy stanu zdrowia społeczeństwa. W społecznym odbiorze ważne jest także upowszechnianie przekonania, że ruch i aktywność fizyczna są niezwykle istotnym ale tylko jednym z wielu elementów sposobu zachowania zdrowia (Żukowska i Żukowski 2002). Promocja zdrowia oraz związania z nią edukacja zdrowotna odgrywają istotną rolę w działaniach wpływających na stan zdrowia człowieka (Cieślukowska 2007). Koncepcja zdrowia, jego ochrony, profilaktyki i promocji powstała stosunkowo niedawno, a swoje początki datuje na lata 70 XX wraz z rozwojem w Kanadzie ruchu nowego zdrowia publicznego. Światowa Organizacja Zdrowia WHO definiuje promocję zdrowia jako proces umożliwiający ludziom zwiększenie kontroli nad swoim zdrowiem oraz jego optymalizację. Podstawowym pojęciem w promocji zdrowia jest zdrowie. Wśród wielu istniejących definicji zdrowia najczęściej podawana i uznawana jest definicja wg WHO, która mówi, że zdrowie to dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny, a nie wyłącznie brak choroby czy niedomagania (Kulik 2002). Zdrowie zależy od wielu czynników działających na nie w różny sposób i z różną siłą. Czynniki te mogą wpływać pozytywnie lub negatywnie na zdrowie. Te, które wpływają negatywnie nazywane są czynnikami ryzyka (definiowane jako cecha lub ekspozycja zwiększająca prawdopodobieństwo choroby lub innego zdarzenia), ale niekoniecznie są przyczyną choroby, np. wiek, płeć (czynniki nie poddające się modyfikacji), palenie papierosów, brak aktywności fizycznej, nieracjonalna dieta (czynniki modyfikowalne) (Woynarowska 2008).

Na utrzymanie zdrowia mają wpływ:

- a) styl życia, czyli sposób odżywiania się, aktywność fizyczna, umiejętności radzenia sobie ze stresem, zachowania seksualne czy stosowanie używek (alkohol, nikotyna, środki psychoaktywne),
- b) środowisko fizyczne – czyste powietrze, nieskażona woda, bezpieczny zakład pracy mają pozytywny wpływ na zdrowie. Istotna jest tu walka z degradacją środowiska naturalnego i jego ochrona,
- c) czynniki genetyczne.
- d) opieka zdrowotna – jej struktura i funkcjonowanie, a także dostępność do świadczeń medycznych oraz ich jakość.

Marc Lalonde (1974 r.) określił, że procentowy udział stylu życia we wpływie na zdrowie wynosi około 50%, środowiska ok. 20%, biologii człowieka około 20% i organizacji opieki

zdrowotnej około 10%, choć w dalszym ciągu prace nad określeniem tych wartości trwają i są odmienne w różnych populacjach (Lalonde 1974). Zdrowie i edukacja są ze sobą ściśle powiązane: lepsze zdrowie umożliwia efektywną edukację i odwrotnie. Zdrowie i dobre samopoczucie uczniów sprzyja nauce i realizacji podstawowych zadań szkoły. Szkoła jest środowiskiem, którego społeczność zdobywa wiedzę, pracuje, nawiązuje kontakty z innymi. Jest miejscem, które przygotowuje młodych ludzi zarówno do kolejnego etapu edukacji, ale również do życia, a w tym do dokonywania „zdrowych” wyborów (Woynarowska 2008). Edukacja zdrowotna to proces uczenia się dbania o zdrowie swoje i innych. Kształtowanie umiejętności dbania o zdrowie własne i społeczności, w której się żyje, powinno być jednym z celów prawidłowo przebiegającego procesu wychowawczego, który realizuje szkoła. Edukacja zdrowotna ma na celu przekazywanie, wdrażanie i korygowanie umiejętności i wartości dotyczących szeroko pojętego zdrowia. Głównym celem edukacji zdrowotnej w szkole powinno być przede wszystkim kształtowanie postaw prozdrowotnych, wspieranie, ochrona i wzmacnianie zdrowia, a także podnoszenie jego poziomu oraz zmiana nawyków szczególnie tych, które dotyczą niezdrowego stylu życia (Jeżewska-Zychowicz 2007).

## **2. Materiał i metody**

W badaniu wzięło udział łącznie 200 uczniów, 100 o profilu medycznym, gdzie 87% stanowiły kobiety, 13% mężczyźni i 100 o profilu ogólnym, gdzie 78% to kobiety a 22% to mężczyźni. Wiek badanych wynosił od 16 do 36 lat. Metodą badawczą były anonimowe badania ankietowe. Ankieta składała się z 25 pytań dotyczących między innymi: umiejętność udzielania pierwszej pomocy, świadomość zagrożeń chorobami cywilizacyjnymi, zdrowego stylu życia, ruchu i wypoczynku.

## **3. Wyniki**

Analiza porównawcza uzyskanych na podstawie przeprowadzonych badań wyników została przedstawiona w tab.1- tab. 16

W szkole medycznej zdecydowana większość bo 80% wymieniło problematykę udzielania pierwszej pomocy, 38% zasady zdrowego żywienia, a następnie zachowanie zasad bezpieczeństwa 36%. Kolejnym tematem poruszonym w szkole medycznej jest szkodliwość nałogów 33% i podobnie aktywność fizyczna 31%.

W szkole ogólnokształcącej 70% zadeklarowało, że poruszana jest tematyka udzielania pierwszej pomocy. Mniej niż połowa 41% wskazała na problematykę zachowania zasad bezpieczeństwa. Na podobnym poziomie plasuje się aktywność fizyczna 39%, nieco niżej 33% szkodliwość nałogów, a jeszcze niżej 27% higiena osobista. 24% badanych przyznaje, że w szkole poruszany jest temat zdrowego stylu życia. Jedynie 4% wskazuje ma zagadnienie pracy i odpoczynku.

W szkole o profilu medycznym 85% uczniów uważa, że edukacja zdrowotna w szkole jest potrzebna. Wśród badanych 7% nie ma zdania w tym zakresie, 6% udzieliło odpowiedzi „nie wiem” Dwie osoby uważają, że nie ma takiej potrzeby.

Zdecydowana większość 81% uczniów uważa, że potrzebna jest taka edukacja. Na podobnym poziomie kształtują się odpowiedzi „nie”, „nie wiem”, „nie mam zdania” z wynikiem od 6 do 7%.

W szkole medycznej 88% uczniów na pierwszym miejscu wybrało prawidłowe odżywianie, następnie podejmowanie aktywności fizycznej 71% oraz brak nałogów 58%. Kolejne to właściwa ilość snu i prawidłowe przyzwyczajenia higieniczno-sanitarne.

W szkole o profilu ogólnym na pierwszym miejscu 81% wskazało zdrowe odżywianie, następnie 71% na aktywność fizyczną. Kolejno uczniowie wymieniali brak nałogów i prawidłowe przyzwyczajenia higieniczno-zdrowotne, prawidłową ilość snu i zachowanie bezpieczeństwa.

W szkole medycznej 45% uczniów deklaruje, że nie spożywa alkoholu, 16% odpowiedziało twierdząco, a 39% twierdzi, że pije alkohol sporadycznie.

Zdecydowana większość, 48% uczniów szkoły o profilu ogólnym zadeklarowało, że pije alkohol sporadycznie. 28% zadeklarowało, że nie pije alkoholu a 24% uczniów odpowiedziało, że pije napoje alkoholowe.



**Tab. 1.** Zagadnienia edukacji zdrowotnej poruszane w szkole (szkoła medyczna).

Które z zagadnień edukacji zdrowotnej poruszane jest w szkole	Liczność	Procent [%]
Higiena osobista	34	34,3
Zasady zdrowego żywienia	38	38,4
Zachowanie zasad bezpieczeństwa	36	36,4
Pierwsza pomoc	80	80,8
Praca i odpoczynek	7	7,1
Aktywność ruchowa	31	31,3
Szkodliwość nałogów	33	33,3
Zdrowie psychospołeczne	12	12,1
Inne	3	3,0

**Tab. 2.** Zagadnienia edukacji zdrowotnej poruszane w szkole (szkoła ogólna).

Które z zagadnień edukacji zdrowotnej poruszane jest w szkole	Liczność	Procent [%]
Higiena osobista	27	27,0
Zasady zdrowego żywienia	24	24,0
Zachowanie zasad bezpieczeństwa	41	41,0
Pierwsza pomoc	70	70,0
Praca i odpoczynek	4	4,0
Aktywność ruchowa	39	39,0
Szkodliwość nałogów	33	33,0
Zdrowie psychospołeczne	8	8,0
Inne	11	11,0 %

**Tab. 3.** Potrzeba edukowania uczniów w zakresie zdrowia (szkoła medyczna).

Czy Twoim zdaniem istnieje potrzeba edukowania uczniów w zakresie zdrowia	Liczność	Procent [%]
Tak	85	85,0
Nie	2	2,0
Nie wiem	6	6,0
Nie mam zdania	7	7,0

**Tab. 4.** Potrzeba edukowania uczniów w zakresie zdrowia ( szkoła ogólna).

Czy Twoim zdaniem istnieje potrzeba edukowania uczniów w zakresie zdrowia	Liczność	Procent [%]
Tak	81	81,0
Nie	6	6,0
Nie wiem	7	7,0
Nie mam zdania	6	6,0

**Tab. 5.** Co decyduje o zdrowym stylu życia (szkoła medyczna).

Co Twoim zdaniem decyduje o zdrowym stylu życia	Liczność	Procent [%]
Podejmowanie aktywności fizycznej	76	76,0
Prawidłowe odżywianie	88	88,0
Brak nałogów	61	61,0
Zachowanie bezpieczeństwa	15	15,0
Prawidłowe nawyki higieniczno-zdrowotne	41	41,0
Właściwa ilość snu	48	48,0
Nie wiem	0	0,0
Inne, jakie...?	1	1,0

**Tab. 6.** Co decyduje o zdrowym stylu życia (szkoła ogólna).

Co Twoim zdaniem decyduje o zdrowym stylu życia	Liczność	Procent [%]
Podejmowanie aktywności fizycznej	71	71,0
Prawidłowe odżywianie	81	81,0
Brak nałogów	58	58,0
Zachowanie bezpieczeństwa	11	11,0
Prawidłowe nawyki higieniczno-zdrowotne	43	43,0
Właściwa ilość snu	37	37,0
Nie wiem	1	1,0
Inne, jakie...?	0	0,0

**Tab. 7.** Spożywanie alkoholu (szkoła medyczna).

Czy pijesz alkohol	Liczność	Procent [%]
Tak	16	16,0
Nie	45	45,0
Sporadycznie	39	39,0

**Tab. 8.** Spożywanie alkoholu (szkoła ogólna).

Czy pijesz alkohol	Liczność	Procent [%]
Tak	24	24,0
Nie	28	28,0
Sporadycznie	48	48,0

**Tab. 9.** Ilość spożywanych posiłków w ciągu dnia (szkoła medyczna).

Ile według Ciebie posiłków powinnaś/powinieneś spożywać w ciągu dnia	Liczność	Procent [%]
Jeden posiłek	1	1,0
2 posiłki	2	2,0
3 posiłki	12	12,0
4-5 posiłków	70	77,0
Więcej niż 5	3	3,0
Jem wtedy, gdy czuję głód	5	5,0

W szkole medycznej 77% ankietowanych wskazuje na 4-5 posiłków dziennie, 12% wybrało odpowiedź 3 posiłki w ciągu dnia, 5% je kiedy czuje głód, 3% je ponad 5 posiłków, 2% wybrało 2 posiłki a jedna osoba uważa jeden posiłek dziennie jako właściwy.

Wśród zapytanych uczniów w szkole o profilu ogólnym 70% uważa, że powinno spożywać 4-5 posiłki, 14% powinno jeść wtedy kiedy czuje głód, a 12%, że właściwe są 3 posiłki.

W szkole medycznej 70% uczniów odpowiedziało, że poza szkoła jeździ na rowerze, 68% spaceruje, mniej niż 1/5 respondentów biega, 15% bierze udział w grach zespołowych, niewiele ponad 1/10 badanych pływa, 8% wskazuje na udział w wędrownkach turystycznych. 8% wskazało na odpowiedź „inne” i wymieniło aerobik, fitness, łyżwy, taniec.

67% uczniów szkoły ogólnej deklaruje, że poza szkoła jeździ na rowerze, podobnie duża grupa 64% spaceruje, 27% ankietowanych biega, 22% deklaruje, że bierze udział w grach zespołowych. Znacznie mniej osób pływa i jeździ na nartach: po 5% badanych, 15% wskazało wędrownki turystyczne. 1/10 badanych wskazała na inne formy, a wśród nich zostały wymienione: siłownia, akrobatyka, sztuki walki, zapasy.

Ankietowani na pierwszym miejscu wymienili otyłość 81%. Następnie cukrzycę z wynikiem 71% i depresję 59%. Kolejne miejsca zajmuje nerwica 57% i zawał 42%, miażdżycę 37%, wrzody żołądka 24%. Ostatnie miejsce zajmuje udar mózgu 26%.

Uczniowie szkoły o profilu ogólnym na pierwszym miejscu wymienili otyłość 81%, a następnie cukrzycę i depresję 61%. W następnej kolejności badani wskazali nerwicę 51% i zawał 42%, wrzody żołądka 27%, udar mózgu 26% oraz miażdżycę 24%.

**Tab. 10.** Ilość spożywanych posiłków w ciągu dnia (szkoła ogólna).

Ile według Ciebie posiłków powinnaś/powinieneś spożywać w ciągu dnia	Liczność	Procent [%]
Jeden posiłek	1	1,0
2 posiłki	2	2,0
3 posiłki	12	12,0
4-5 posiłków	70	70,0
Więcej niż 5	1	1,0
Jem wtedy, gdy czuję głód	14	14,0

**Tab. 11.** Formy podejmowania aktywności fizycznej poza szkołą (szkoła medyczna).

Jakie formy sportowo-rekreacyjne podejmujesz poza szkołą	Liczność	Procent [%]
Jazda na rowerze	70	70,0
Spacery	68	68,0
Biegi	18	18,0
Gry zespołowe	15	15,0
Pływanie	12	12,0
Narty	8	8,0
Wędrówki turystyczne	6	6,0
Żadne	4	4,0
Inne, jakie?	8	8,0

**Tab. 12.** Formy podejmowania aktywności fizycznej poza szkołą (szkoła ogólna).

Jakie formy sportowo-rekreacyjne podejmujesz poza szkołą	Liczność	Procent [%]
Jazda na rowerze	67	67,0
Spacery	64	64,0
Biegi	27	27,0
Gry zespołowe	22	22,0
Pływanie	5	5,0
Narty	5	5,0
Wędrówki turystyczne	15	15,0
Żadne	3	3,0
Inne, jakie?	10	10,0

**Tab. 13.** Choroby cywilizacyjne (szkoła medyczna).

Jakie znasz choroby cywilizacyjne	Liczność	Procent [%]
Zawał	42	42,0
Udar mózgu	26	26,0
Cukrzyca	71	71,0
Miażdżyca	37	37,0
Otyłość	81	81,0
Nerwica	57	57,0
Depresja	59	59,0
Wrzody żołądka	24	24,0
Inne, jakie?	2	2,0

Ankietowani uczniowie udzielili następujących odpowiedzi: otyłość 63%, brak aktywności fizycznej 54%, podwyższony cholesterol 53%, palenie papierosów 34%, stres 38%.

W szkole o profilu ogólnym 69% uczniów wskazało na pierwszym miejscu otyłość jako przyczynę chorób układu krążenia, na drugim podwyższony cholesterol 49%. W następnej kolejności respondenci wskazali brak aktywności fizycznej 46%, stres 44% i palenie papierosów 43%.

**Tab. 14.** Choroby cywilizacyjne (szkoła ogólna).

Jakie znasz choroby cywilizacyjne	Liczność	Procent [%]
Zawał	42	42,0
Udar mózgu	26	26,0
Cukrzyca	61	61,0
Miażdżyca	24	24,0
Otyłość	81	81,0
Nerwica	51	51,0
Depresja	61	61,0
Wrzody żołądka	27	27,0
Inne, jakie?	1	1,0

**Tab. 15.** Najczęstsze przyczyny chorób układu krążenia (szkoła medyczna).

Jakie są twoim zdaniem najczęstsze przyczyny chorób układu krążenia	Liczność	Procent [%]
Palenie papierosów	34	34,0
Podwyższony cholesterol	53	53,0
Otyłość	63	63,0
Stres	38	38,0
Brak aktywności fizycznej	54	54,0
Nie wiem	7	7,0

**Tab. 16.** Najczęstsze przyczyny chorób układu krążenia (szkoła ogólna).

Jakie są twoim zdaniem najczęstsze przyczyny chorób układu krążenia	Liczność	Procent [%]
Palenie papierosów	43	43,0
Podwyższony cholesterol	49	49,0
Otyłość	69	69,0
Stres	44	44,0
Brak aktywności fizycznej	46	46,0
Nie wiem	2	2,0

#### 4. Dyskusja

Zachowania zdrowotne mogą być podejmowane w różnych sferach aktywności człowieka. Istotnym elementem zdrowego stylu życia człowieka jest unikanie palenia tytoniu, picia alkoholu, środki odurzające czy psychoaktywne, stres. Działania podejmowane w ramach edukacji żywieniowej należy kierować do dzieci od najmłodszych lat i realizować wielopłaszczyznowo, od uświadomienia znaczenia prawidłowego odżywiania w kształtowaniu zdrowia, do podejmowania decyzji i działań zdrowotnych. Z przeprowadzonych badań wynika, iż zdecydowana większość uczniów zarówno o profilu medycznym jak i ogólnym uważa, że edukacja zdrowotna w szkole jest potrzebna. Na pytanie co twoim zdaniem decyduje o zdrowym stylu życia 88% uczniów szkoły medycznej na pierwszym miejscu wybrało prawidłowe odżywianie, następnie podejmowanie aktywności fizycznej 71% oraz brak nałogów 58% a w szkole o profilu ogólnym na pierwszym miejscu 81% uczniów wskazało zdrowe odżywianie, następnie 71% na aktywność fizyczną. Wśród zapytanych uczniów na temat ilości spożywanych posiłków w ciągu dnia W szkole medycznej 77% ankietowanych wskazuje na 4-5 posiłków dziennie, 12% wybrało odpowiedź 3 posiłki w ciągu dnia, 5% je kiedy czuje głód, 3% je ponad 5 posiłków, 2% wybrało 2 posiłki a jedna osoba uważa jeden posiłek dziennie jako właściwy a w szkole o profilu ogólnym 70% uważa, że powinno spożywać 4-5 posiłki, 14% powinno jeść wtedy kiedy czuje głód, a 12%, że właściwe są 3 posiłki. W szkole medycznej 70% uczniów odpowiedziało, że poza szkoła jeździ na rowerze, 68% spaceruje, mniej niż 1/5 respondentów biega, 15% bierze udział w grach zespołowych, niewiele ponad 1/10 badanych pływa, 8% wskazuje na udział w wędrownkach turystycznych. 8% wskazało na odpowiedź „inne” i wymieniło aerobik, fitness,

łyżwy, taniec. 67 % uczniów szkoły ogólnej deklaruje, że poza szkołą jeździ na rowerze, podobnie duża grupa 64% spaceruje, 27% ankietowanych biega, 22% deklaruje, że bierze udział w grach zespołowych. Znacznie mniej osób pływa i jeździ na nartach: po 5% badanych, 15% wskazało wędrowki turystyczne. 1/10 badanych wskazała na inne formy, a wśród nich zostały wymienione: siłownia, akrobatyka, sztuki walki, zapasy. Według uczniów szkoły o profilu ogólnym najczęstszymi przyczynami chorób układu krążenia jest otyłość 69%, na drugim podwyższony cholesterol 49%. W następnej kolejności respondenci wskazali brak aktywności fizycznej 46%, stres 44% i palenie papierosów 43%. Ankietowani uczniowie szkoły medycznej na to samo pytanie udzielili następujących odpowiedzi: otyłość 63%, brak aktywności fizycznej 54%, podwyższony cholesterol 53%, palenie papierosów 34%, stres 38%. Zachowania zdrowotne wpływają bezpośrednio lub pośrednio na zdrowie i życie człowieka. Szczególnie ważne jest prowadzenie edukacji żywieniowej w szkołach, w grupie osób, u których można jeszcze ukształtować i utrwalić pozytywne nawyki żywieniowe, można podkreślać i promować znaczenie postaw prozdrowotnych dla przyszłego funkcjonowania jednostki, jak i większej zbiorowości. Ważne jest, aby młody człowiek miał świadomość, jakie konsekwencje zdrowotne, wynikające z nieprawidłowego żywienia, mogą objawić się w późniejszych etapach jego życia.

## 5. Wnioski

- a) Większość badanych uważa, że edukacja zdrowotna jest potrzebna.
- b) Badani mają podobną świadomość co do czynników decydujących o zdrowym stylu życia.
- c) Uczniowie szkoły medycznej wykazują większą aktywność fizyczną, ćwiczą częściej niż ich młodzi koledzy w szkole o profilu ogólnym.
- d) Uczniowie obu typów szkół odżywiają się w podobny sposób.
- e) Uczniowie szkół ogólnych rzadziej sięgają po alkohol, niż ich koledzy w szkole medycznej. Należy jednak pamiętać, że uczniowie szkoły medycznej są starsi.
- f) Zarówno uczniowie szkoły medycznej jak i ogólnej mają wiedzę na temat chorób cywilizacyjnych jak i ich przyczyn.

## 6. Literatura

- Cieślakowska J (2007) Szkolne zadania z zakresu promocji zdrowia, a ogólnopedagogiczne kompetencje nauczycieli do ich podejmowania. Środowisko, młodzież, zdrowie. 207- 212.
- Drabik J, Wróblewska A (1999) Styl życia rodziców u progu szkoły podstawowej. Promocja zdrowia. Wydawnictwo IGNIS Warszawa.
- Jeżewska-Zychowicz M (2007) Zachowania żywieniowe i ich uwarunkowania. Warszawa: SGGW.
- Kulik TB (2002) Koncepcja zdrowia w medycynie. Zdrowie publiczne. 15-34.
- Lalonde M (1974) A new perspective on the health of Canadians: working documents, Ottawa, Canada Information.
- Ostrowska A (1999) Realizacja prozdrowotnego stylu życia w Polsce. Styl życia a zdrowie, z zagadnień promocji zdrowia. Instytut Filozofii PAN, Warszawa. 33-120.
- Ponczek D, Olszowy I (2002) Styl życia młodzieży i jego wpływ na zdrowie. Probl Hig Epidemiol. 93(2): 260–268.
- Tiszchenko E, Surmach M, Pieciewicz-Szczęśna H (2009) Zachowania zdrowotne jako kluczowy czynnik zdrowia. Zdr Publ, 119(1): 86-89.
- Wołowski T, Jankowska M (2007) Wybrane aspekty zachowań zdrowotnych młodzieży gimnazjalnej – cz. II. Aktywność fizyczna oraz formy spędzania czasu wolnego. Probl Hig Epidemiol, 88(1): 69-73.
- Wojnarowska B (2008) Czynniki warunkujące zdrowie i dbałość o zdrowie. Edukacja zdrowotna. PWN Warszawa: 44-74.
- Wojnarowska B (2008) Dbłość o ciało. Edukacja zdrowotna. PWN, Warszawa: 273-293.
- Żukowska Z, Żukowski R (2002) Zdrowie i sport w edukacji globalnej. ESTRELLA, Warszawa. 12-18.
- [https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2012/K\\_110\\_12.PDF](https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2012/K_110_12.PDF)

### **3. Padaczka- ogólna charakterystyka z uwzględnieniem zaburzeń psychopatologicznych**

Epilepsy- general characteristic with psychopathological considertion

Magdalena Borówka<sup>(1)</sup>, Anna Szkatuła- Łupina<sup>(2)</sup>, Adriana Mikus<sup>(1)</sup>, Magdalena Ogórek<sup>(1)</sup>,  
Ewelina Szwedo- Brzozowska, Katarzyna Stelmasiak<sup>(1)</sup>, Michał Palonka<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Klinika Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Klinika Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Konrad Rejda

Słowa kluczowe: padaczka, psychopatologie, depresja

#### **Streszczenie**

Padaczka (epilepsja) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurologicznych, która dotyka ponad 40 milionów osób na świecie. Jej pierwsze definicje powstały dzięki Hipokratesowi, który wbrew ogólnemu przekonaniu, że padaczka jest wynikiem działania złych mocy uznał ją za chorobę o podłożu w mózgu. Epilepsję można opisać jako zespół przejściowych zaburzeń neurologicznych, związanych z nieprawidłową czynnością elektryczną mózgu, objawiający się napadami padaczkowymi. Jest to choroba przewlekła, o nieznanym etiologii. Napady mogą mieć charakter drgawkowy lub niedrgawkowy. W zależności od typu napadu różnie manifestuje się obraz kliniczny, jednak wspólną cechą są zmiany behawioralne oraz zmiany widoczne w badaniu EEG.

W grupie osób chorujących na padaczkę obserwuje się wysoką współchorobowość. Osoby te mają większą predylekcję do współwystępowania zaburzeń psychicznych, niż fizycznych. Niezwykle częste są zaburzenia psychopatologiczne, które mogą być wynikiem samej choroby, ale także możliwe jest, że to efekt uboczny leczenia przeciwpadaczkowego. Do najczęstszych zaburzeń współtowarzyszących należy depresja, która dotyka około 1/3 pacjentów z aktywną padaczką. Pozostałe obejmują zaburzenia lękowe, fobie społeczne, pogorszenie funkcji poznawczych. Sama padaczka, jak i związane z nią zaburzenia psychosomatyczne skutkują niższym poziomem jakości życia pacjenta, odseparowaniem od społeczeństwa, a tym samym wykluczeniem życia towarzyskiego. Istotne jest prawidłowe diagnozowanie psychopatologii towarzyszących padaczce, co umożliwi wczesne wdrożenie leczenia, w tym także psychoterapię.

#### **1. Wstęp**

Padaczka (epilepsja) jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych (Brenner i Stevens 2010). Szacuje się, że dotyczy prawie 70 milionów ludzi na całym świecie, niezależnie od pochodzenia czy położenia geograficznego. Nie stwierdza się korelacji częstości występowania padaczki z wiekiem. Natomiast wykazano, że częstość występowania epilepsji w krajach o niskim i średnim dochodzie jest około dwukrotnie wyższa niż w krajach o wysokim dochodzie (Petrovski 2010).

W Polsce ilość osób cierpiących z powodu padaczki szacuje się na ok. 400 tysięcy. Występuje u obu płci, częściej u mężczyzn, zachorowania obserwuje się w każdej grupie wiekowej. Choroba jest znana od dawna. Najstarszy na świecie opis napadu padaczkowego pochodzi z Mezopotamii. Istnieją również wzmianki o napadach padaczkowych w Kodeksie Hammurabiego, gdzie stanowią one powód do zwrotu zakupionego niewolnika (Magiorkinis i in. 2010). Ponadto w czasach starożytnych uważano, że zaburzenie napadowe jest stanem duchowym, jednak w V w. p.n.e. Hipokrates odrzucił teorię, mówiącą, że choroba jest wynikiem diabelskich mocy. Stwierdził, że padaczka jest problemem natury medycznej, o podłożu w mózgu. Zasugerował również, że padaczka jest chorobą dziedziczną. Jednak poglądy Hipokratesa nie zostały przyjęte i do XVII wieku winą za chorobę obarczano działania złych duchów. W historii spotykamy się z wielkimi postaciami cierpiącymi z powodu padaczki. Są to m.in. Napoleon Bonaparte, Fiodor Dostojewski, Vincent van

Gogh. Patronem chorych na padaczkę jest św. Walenty, a Dzień Chorego na Padaczkę obchodzony jest 14 lutego.

## **2. Charakterystyka padaczki**

Padaczka jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych, niezakaźnych stanów neurologicznych. Równocześnie jest ważną przyczyną niepełnosprawności i śmiertelności. Padaczka określana jest jako polietiologiczny zespół zaburzeń neurologicznych, dla których charakterystyczne są przede wszystkim napady padaczkowe, spowodowane nieprawidłową aktywnością elektryczną mózgu (Brenner i Stevens 2010).

U większości chorych nie udaje się usatlić przyczyny padaczki. Nierzadko do wystąpienia choroby przyczynia się kilka czynników. W przypadkach, kiedy przyczyna jest znana, są one różne w zależności od grupy wiekowej. U dzieci są to wady rozwojowe mózgu, choroby uwarunkowane genetycznie, choroby zakaźne w trakcie ciąży (m.in. różyczka, toksoplazmoza) lub uszkodzenie w trakcie porodu. Natomiast w grupie osób dorosłych z padaczką przyczynami mogą być guzy i urazy mózgu oraz zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, a u pacjentów po 65. roku życia - udary mózgu i choroby zwyrodnieniowe (m.in. choroba Alzheimera). U niektórych zdarza się tylko jeden napad padaczkowy w życiu, spowodowany zaburzeniami metabolicznymi, gorączką czy alkoholem. Nie jest on jednak podstawą do postawienia rozpoznania padaczki, ani do wdrożenia leczenia przeciwpadaczkowego.

Rodzaj padaczki podzielono na trzy grupy w zależności od przyczyny wywołującej chorobę:

- a) padaczka objawowa- przyczyną jest ogniskowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego bądź też zaburzenia metaboliczne
- b) padaczka idiopatyczna- dużą rolę w etiopatogenezie odgrywają skłonności osobnicze, genetyczne,
- c) padaczka kryptogenną- padaczka, której przyczyn nie wykryto (Herman 1974).

## **3. Obraz kliniczny**

Objawem padaczki są pojawiające się z różną częstością napady padaczkowe. Napad padaczkowy jest wyrazem przejściowych zaburzeń czynności bioelektrycznej mózgu. W zależności od tego, w jakim obszarze mózgu występują nieprawidłowe wyładowania bioelektryczne, napad padaczkowy może się różnie objawiać.

Literatura przedstawia wiele klasyfikacji padaczki, w zależności od uwzględnianych kryteriów. Jednak podstawowy podział, biorący pod uwagę obszar mózgu objęty nieprawidłowymi wyładowaniami prezentuje trzy grupy:

- a) Napady ogniskowe częściowe  
Ten rodzaj napadów charakteryzuje się rozprzestrzenianiem wyładowań w ograniczonym obszarze kory mózgowej. Mogą one dotyczyć ograniczonego obszaru, ale również poszerzać zakres wyładowań, przechodząc w napad uogólniony. W tej grupie wyróżnia się m.in. napady proste, złożone oraz uogólniające się. Napady proste cechują się tym, że przez cały czas trwania napadu świadomość chorego jest zachowana. Natomiast napady złożone to napady, którym towarzyszą zaburzenia świadomości.
- b) Napady uogólnione  
Wyładowania podczas napadów uogólnionych obejmują obie półkule mózgu. Do tej grupy zalicza się napady nieświadomości (absence), kloniczne, toniczne, miokloniczne, atoniczne i toniczno-kloniczne (tzw. napady grand mal).
- c) Napady padaczkowe niesklasyfikowane  
Najpowszechniejsze i najbardziej spektakularne są napady toniczno-kloniczne. Nierzadko przed drgawkami pojawia się aura (np. halucynacje, wrażenia psychiczne), która następnie gwałtownie przechodzi w drgawki. Pierwszą fazą jest toniczny skurcz mięśni. Chory ma symetrycznie przywiedzione kończyny górne, natomiast kończyny dolne są wyprostowane. Po kilkunastu sekundach (do minuty) pojawia się faza kloniczna. Są to krótkie przerywane

skurcze mięśni. W tej fazie często dochodzi do przygryzienia języka. Pacjent po napadzie pozostaje nieprzytomny, splątany, nawet do pół godziny (Bannister 1992).

Inny rodzaj napadów to napady nieświadomości (tzw. napady petit mal). Przebiegają one bez drgawek. Objawiają się krótkim napadem nieświadomości, który trwa kilka sekund. Chory podczas napadu przerywa wykonywaną czynność, patrzy w jeden punkt, jest oszołomiony. Tuż po napadzie wraca do wcześniej wykonywanych czynności.

Warto zwrócić uwagę na napady Jacksona. Są to napady częściowe ruchowe proste, które mają początek w korze ruchowej płata ciemieniowego. Drgawki zaczynają się od skurczów kciuka, następnie przechodzą do kąta ust i palucha strony przeciwnej. Stają się coraz bardziej gwałtowne i rozprzestrzeniają się głównie w obrębie mięśni zginaczy kończyny górnej oraz twarzy. Ciekawym zjawiskiem po napadzie padaczkowym Jacksona jest występowanie tzw. porażenia Todda. Jest to osłabienie mięśni, trwające do około 2 dni. Istotne jest różnicowanie porażenia Todda, które wystąpiło po napadzie i ustąpi samoistnie z objawami udaru mózgu.

W efekcie uszkodzenia płata skroniowego może pojawić się padaczka skroniowa. To napady częściowe złożone, polegające na występowaniu zaburzeń świadomości - obserwuje się omamy słuchowe, czuciowe, wzrokowe czy deja vu. Podczas napadu występują zaburzenia świadomości, po napadzie chory może prezentować zachowania agresywne. Napady te często przebiegają z aurą smakową z towarzyszącymi ruchami żucia (tzw. napady hakowe) (Herman 1974).

#### **4. Psychopatologie**

Pacjenci z epilepsją mają większe ryzyko występowania chorób współistniejących. Do najczęstszych i najbardziej istotnych, wpływających na komfort życia pacjentów, a także ich rodzin należą psychopatologie. Czynniki sprzyjającymi wystąpieniu zaburzeń nastroju są płeć żeńska, wiek pacjenta (im starszy tym wyższe ryzyko), występowanie zaburzeń nastroju w przeszłości, częstość napadów drgawkowych, czynniki socjodemograficzne takie jak brak zatrudnienia czy niski poziom wykształcenia (Mensah i in. 2006).

Jak wiadomo nastrój chorego ma znaczący wpływ na jakość życia, umiejętność radzenia sobie z problemami, budowanie relacji z ludźmi. Pewne jest, że pacjenci chorzy na padaczkę z powodu swojej choroby i jej objawów mają problemy z nawiązywaniem relacji, funkcjonowaniem w społeczeństwie, są stygmatyzowani, co skutkuje pogorszeniem stosunków międzyludzkich. Doświadczenia zawstydzających sytuacji związanych z napadami drgawkowymi skutkują wycofaniem społecznym, a wtórnie do tego mogą pojawić się zaburzenia nastroju, w tym depresja. Pacjenci z padaczką mają dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania na depresję w porównaniu do zdrowej populacji (Bosak i in. 2015). Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym towarzyszącym epilepsji (Kanner 2004). Zaburzenie depresyjne dotyczą nawet do 60% chorych. Wraz z zaburzeniami depresyjnymi rośnie ryzyko pojawiania się myśli samobójczych, a także samobójstw. W porównaniu do populacji ogólnej, w której odsetek śmierci samobójczych wynosi 1,4%, występowanie prób samobójczych i popełnianych samobójstw w grupie chorych z epilepsją dotyczy nawet 10%. (Kalinin i Polyanskiy 2005).

Pozostałe psychopatologie występujące w grupie pacjentów dorosłych z padaczką to zaburzenia funkcji poznawczych, lęk uogólniony, fobie społeczne. U niektórych mogą występować objawy psychotyczne oraz otępienne. Warto zwrócić uwagę na współwystępowanie chorób somatycznych w tej grupie chorych. U osób z padaczką odnotowuje się więcej problemów ze zdrowiem fizycznym takich jak otyłość, a także większą skłonność do palenia papierosów.

#### **5. Aspekt społeczny**

Padaczka stanowi ogromny problem nie tylko dla pacjentów cierpiących z powodu tej choroby, ale również dla ich rodzin i osób z najbliższego otoczenia, w tym np. współpracowników. Niestety niewielki odsetek populacji posiada wiedzę na temat tej choroby. Często osoby cierpiące z powodu padaczki są stygmatyzowane przez społeczeństwo, przez co prowadzą ubogie życie towarzyskie. Jako pierwszy zjawisko to opisywał Hipokrates, który poruszył aspekty fizyczne padaczki oraz nietolerancję ze strony społeczeństwa (Magiorkinis i in. 2010). Pacjenci z padaczką



z powodu swojej choroby i obawy przed wystąpieniem napadu drgawkowego w miejscu publicznym wycofują się z życia społecznego, mają trudności z nawiązywaniem relacji. W efekcie pogarszają się ich stosunki międzyludzkie. W tej grupie osób obserwuje się niższy odsetek zawartych małżeństw. Nierzadko osoby dorosłe z padaczką niechętnie się usamodzielniają, nie potrafią radzić sobie z problemami, pozostają pod opieką rodziców i są od nich zależni finansowo. Obserwuje się słabsze osiągnięcia naukowe. Chorzy osiągają niższy status społeczny, mniejsze zarobki. Wśród dorosłych pacjentów z padaczką jest większy odsetek osób o niższym wykształceniu oraz bezrobotnych w porównaniu do populacji zdrowej. Ujawniwszy swoje problemy zdrowotne w miejscu pracy często spotykają się z dyskryminacją lub wykluczeniem społecznym oraz kwestionowaniem ich kompetencji. Negatywne postawy i sposoby myślenia o chorobie są często przyswajane przez samych chorych, co skutkuje obniżeniem ich samooceny i nasila trudności w funkcjonowaniu. Chorzy z padaczką cierpiący na depresję mogą też żywić silne obawy przed stereotypowymi reakcjami innych osób, co jest dla nich dodatkowym źródłem stresu. Stwierdzono, że dyskryminacja tej grupy chorych niekorzystnie wpływa na proces ich leczenia. Obniżony nastrój chorych utrudnia czynne uczestnictwo w życiu społecznym. Obawa przed wystąpieniem napadu potęguje fobie społeczną. Natomiast ostracyzm powoduje pogorszenie nastroju. Istotne jest uświadamianie społeczeństwa i zapoznanie z tematyką padaczki, a także współpraca rodzin tych osób, żeby stworzyć tej grupie pacjentów komfortowe warunki życia codziennego. Wydaje się, że zaburzenia psychopatologiczne u chorych z padaczką mają większy wpływ na komfort życia niż częstota i „ciężkość” napadów padaczkowych. Mogą także pogarszać napady drgawkowe bądź je wywoływać.

### **6. Holistyczne podejście**

U osób cierpiących z powodu epilepsji ważne jest leczenie nie tylko samej padaczki, ale skupienie się również na innych aspektach towarzyszących chorobie, w tym psychopatologiach, chorobach somatycznych. Na podstawie obserwacji autorów i analizy literatury specjalistycznej można stwierdzić, że pacjenci chorujący na padaczkę potrzebują kompleksowej opieki, jednoczesnego leczenia współistniejących schorzeń, żeby jakość ich życia była porównywalna z osobami z populacji zdrowej. Chorzy z padaczką są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia przewlekłych chorób współistniejących, takich jak otyłość, dystymia, otępienie, dlatego istotna jest obserwacja i jak najwcześniejsza diagnostyka współwystępujących chorób, która umożliwiłaby szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia. To pozwoliłoby uniknąć niepożądanych skutków. Istotne jest zatem opracowanie metod szybkiej diagnostyki i leczenia pozwalającego na holistyczne podejście do tej grupy pacjentów.

Farmakoterapia, stosowanie najniższych możliwych dawek jest optymalnym rozwiązaniem dla pacjenta. Ważne jest, żeby leczenie było skuteczne, iż pozwoli to zmniejszyć częstotliwość napadów, co pozytywnie wpłynie na nastrój chorego, jak również poprawi funkcjonowanie chorego w społeczeństwie. Ogromne znaczenie dla pacjenta ma wczesne diagnozowanie psychopatologii. Zaburzenia nastroju, depresja to najczęstsze problemy pacjentów z padaczką. Według ostatnich danych depresja jest prawidłowo diagnozowana jedynie u 1/3 pacjentów z padaczką, z czego mniej niż jedna trzecia zdiagnozowanych (co stanowi 6-9% ogólnej liczby chorych) otrzymuje skuteczne leczenie. Wczesne postawienie diagnozy depresji pozwoliłoby na wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego leczenia, w tym psychoterapii, a w efekcie poprawiłoby komfort życia pacjentów i ich rodzin. Wsparcie psychologa powinni otrzymać pacjenci, ale także rodziny chorych, które pośrednio także zmagają się z trudami życia codziennego wynikającymi z choroby członka rodziny jaką jest padaczka. Pozwala to na utrzymanie chorego i jego rodziny w dobrej kondycji psychofizycznej przez dłuższy okres jak również utrzymanie dobrej jakości życia tych ludzi. Obserwowano, że chorzy, którzy rzadziej ujawniają swoją chorobę przed rodziną, mają trudności z uzyskaniem wsparcia w środowisku, są mniej skłonni do systematycznego przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, częściej opuszczają umówione wizyty u swoich lekarzy i mają większe problemy z radzeniem sobie ze swoją chorobą. Dlatego uzasadniona wydaje się obowiązkowa pomoc i opieka psychologa dla pacjenta chorego na padaczkę, ale także dla jego najbliższej rodziny.

Zazwyczaj neurologi lecący pacjenta z padaczką nie skupiają uwagi na zaburzeniach nastroju u tych pacjentów, czego powodem może być przeświadczenie, że depresja występuje jako

adekwatna, naturalna odpowiedź na chorobę, jaką jest padaczka (Elger i in. 2017). Prawidłowe, wcześnie postawione rozpoznanie oraz efektywna terapia depresji dają szansę na zatrzymanie rozwoju depresji, uniknięcie jej przykrych konsekwencji. Wpłynęłoby to korzystnie na poprawę jakości życia osób dotkniętych tym problemem, a także ich rodzin.

## **7. Podsumowanie**

Padaczka jest jedną z najbardziej popularnych chorób neurologicznych na świecie. Chorują osoby w każdym wieku, niezależnie od szerokości geograficznej. Etiologia padaczki jest nieznana, może być wieloczynnikowa. Pacjenci z epilepsją mają wysokie ryzyko występowania chorób współtowarzyszących, zwłaszcza psychopatologii. Najczęstszym zaburzeniem towarzyszącym padaczce są zaburzenia depresyjne. Dotyczą one nawet do 60% chorych. Niestety często są niediagnostowane, a co za tym idzie nie są w ogóle leczone. Istotne dla komfortu życia pacjenta i jego rodziny jest przede wszystkim adekwatne leczenie samej padaczki, jak również niezwykle ważne jest skuteczne leczenie chorób współistniejących i zaburzeń nastroju. Stwarza to szansę na poprawę jakości życia tych chorych. Poprawa nastroju prowadzi do większego zaangażowania w życie społecznym. Stwarza większe szanse zawarcia małżeństwa czy znalezienia pracy. Problem padaczki jest problemem nie tylko samych chorych, ale jest to problem społeczny, gdyż dotyczy rodzin chorych, przyjaciół, współpracowników. W celu zapobiegania stygmatyzacji i ostracyzmowi społecznemu warto uświadamiać społeczeństwo czym jest padaczka, tworzyć grupy wsparcia, fundacje dla pacjentów. Chory z padaczką nie jest prostym do leczenia pacjentem, z uwagi na współwystępowanie innych chorób jednocześnie. Wymaga cierpliwości, przeprowadzenia wnikliwego wywiadu z pacjentem oraz jego rodziną. Pozwoli to na postawienie prawidłowego rozpoznania i zmniejszy ryzyko przeoczenia występujących chorób współtowarzyszących takich jak np. zaburzenia nastroju czy depresja. Lekarze i psychoterapeuci powinni kompleksowo podejść do pacjenta z padaczką, lecząc nie tylko samą chorobę, którą jest epilepsja, ale także inne choroby towarzyszące padaczce np. depresje, fobie i inne psychopatologie, gdyż częściej to właśnie zaburzenia psychopatologiczne wywierają większy wpływ na jakość życia tych chorych, pogarszając ją, niż częstość i ciężkość napadów padaczkowych. Choroby towarzyszące padaczce uzasadniają potrzebę holistycznego podejścia do pacjenta z epilepsją i współpracy kilku specjalistów, w tym neurologa, psychiatry, psychologa. Wydaje się, że holistyczna terapia obejmująca wszystkie aspekty leczenia padaczki, w tym związanych z nią dolegliwości somatycznych i psychicznych daje najbardziej obiecujące rokowania co do poprawy jakości życia pacjenta i jego rodziny.

## **8. Literatura**

- Bannister R (1992) Neurologia kliniczna Brain & Bannister.
- Bosak M, Dudek D, Siwek M et al. (2015) Subtypes of interictal depressive disorders according to ICD-10 in patients with epilepsy: Neurologia i Neurochirurgia Polska, 49: 90-94.
- Boylan KR, Bieling PJ, Marriot M (2004) Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder: Clin Psychiatri 65: 1106-1113.
- Brenner G, Stevens C (2010) Farmakologia, Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego.
- Elger CE et al. (2017) Diagnosing and treating depression in epilepsy: Seizure 44: 184-193.
- Herman EJ (1974) Diagnostyka układu nerwowego, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich,
- Kalinin VV, Polyanskiy DA, (2005) Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy: Epilepsy Behav 6: 424-429
- Kanner AM (2003) Depression in Epilepsy is much more than a reactive proces: Epilepsy Curr. 3: 202-203; Magiorkinis E, Kalliopi S, Diamantis A (2009) Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity: Epilepsy & behavior: E&B 17: 103-108.
- Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK (2006) The presence and clinical complications od depression in a community population of adults with epilepsy: Epilepsy Behav. 8: 213-219
- Petrovski S (2010) Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients: Neurology 75:1015-1021.

#### **4. Współdziałanie glutaminianu i kwasu $\gamma$ -aminomasłowego w patofizjologii i leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego**

Cooperation of glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid in the pathophysiology and the therapy of the central nervous system disorders

Ewelina Głowacka<sup>(1)</sup>, Jolanta Orzelska-Górka<sup>(2)</sup>, Ewa Kędzierska<sup>(2)</sup>, Sebastian Gadowski<sup>(3)</sup>, Grażyna Biała<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe w Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Studenckie Koło Naukowe w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Jolanta Orzelska-Górka (jolanta.orzelska@umlub.pl)

##### **Streszczenie**

Równowaga między glutaminianem a kwasem  $\gamma$ -aminomasłowym (GABA) – największymi oponentami czynnościowymi w centralnym układzie nerwowym – warunkuje prawidłowy przebieg wielu procesów ośrodkowych. Wszelkie zaburzenia i odchylenia we współpracy obu neuroprzekaźników skutkują rozwojem różnych chorób neurodegeneracyjnych i psychiatrycznych, tj. choroba Alzheimera, schizofrenia, depresja itd. Dokładne poznanie stopnia powiązania oraz mechanizmów współdziałania glutaminianu i GABA stwarza szereg nowych możliwości w opracowaniu efektywnych metod leczenia wspomnianych schorzeń.

##### **1. Homeostaza ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**

Homeostaza ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uwarunkowana jest delikatną równowagą współdziałania jego neuroprzekaźników, neurohormonów i neuromodulatorów. Silna i złożona sieć powiązań jest łatwa do zaburzenia i choć nie zawsze wiąże się to z klinicznymi konsekwencjami, czasem może skutkować poważnymi dolegliwościami i schorzeniami natury neurologicznej i psychicznej. Każdy mediator odpowiada za szeroki zakres funkcji, z tego względu zazwyczaj nie można im przypisać określonego charakteru działania. Jednakże w przypadku dwóch transmiterów aminokwasowych jest to stosunkowo proste: glutaminian (Glu) wpływa wyraźnie pobudzająco, natomiast kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) to jego zdecydowany czynnościowy oponent. Pierwszy z nich jest niezbędny do zachodzenia m.in. funkcji kognitywnych, neuroplastyczności, wygaszania reakcji emocjonalnej oraz nocycepcji, podczas gdy drugi reguluje sen, wpływa antystresowo i anksjolitycznie oraz przeciwdziała negatywnym skutkom nadaktywności mediatorów pobudzających. Oba neuroprzekaźniki, mimo przeciwstawnych ról, są ze sobą bardzo silnie związane na wielu płaszczyznach, szczególnie powstawania i oddziaływania na struktury mózgowia. Glu występuje głównie w OUN, a jego stężenie na obwodzie jest niewielkie. W największej ilości znajduje się w korze przedczołowej, natomiast obszar jego działania zmniejsza się stopniowo w kierunku rdzenia przedłużonego. Stwierdza się, że ponad 50% neuronów mózgowia ma charakter glutaminergiczny. Tymczasem GABA jest rozpowszechniony we wszystkich strukturach OUN, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się w podwzgórzu i układzie pozapiramidowym (Rang i in. 2012; Kowalski i in. 2007). Glu, działając poprzez swoiste receptory, wywołuje depolaryzującą błonę komórkową neuronów. W rezultacie zwiększa jej pobudliwość, poprawiając zdolności komórki do przewodzenia i przekazywania impulsów nerwowych. Tym samym sposobem może modyfikować uwalnianie neurohormonów i innych mediatorów oraz modulować czynność fizjologiczną neuronów, np. stymulować je do wytwarzania nowych połączeń synaptycznych. GABA również wpływa na organizm za pośrednictwem receptorów, jednak w przeciwieństwie do Glu, powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej, skutkującą zahamowaniem neuroprzekaźnictwa (Rang i in. 2012; Kowalski i in. 2007).

## 2. Przegląd literatury

Współdziałanie obu mediatorów zaczyna się na poziomie ich biosyntezy i zarazem metabolizmu. Enzym warunkujący powstawanie GABA – dekarboksylaza kwasu glutaminowego (ang. *glutamic acid decarboxylase* - GAD) – jest jednocześnie odpowiedzialny za rozkład Glu. Występuje w dwóch izoformach, do których funkcjonowania niezbędny jest kofaktor, fosforan pirydoksalu (Car 2009; Rang i in. 2012; Kowalski i in. 2007). Zahamowanie czynności GAD powoduje znaczące zmniejszenie stężenia GABA oraz gromadzenie się Glu. Efekt ten może zostać wywołany, m.in. niedoborem witaminy B6 (prekursora dla fosforanu pirydoksalu), infekcjami wirusowymi (indukującymi powstawanie przeciwciał anty-GAD), niedokrwieniem lub niedotlenieniem mózgu, piciem etanolu, przyjmowaniem niektórych leków (Car 2009, Kowalski i in. 2007). Podobny efekt, polegający na patologicznym wzroście stężenia Glu, obserwuje się w wyniku oksydacyjnego uszkodzenia syntazy glutaminy, przekształcającej Glu w nieaktywną glutaminę (Vetulani 2004). Nadmierna ilość tego mediatora daje konsekwencje w postaci ekscytotoksyczności, stanowiącej jedną z głównych przyczyn różnych chorób neurodegeneracyjnych. Tymczasem GABA jest metabolizowany w obecności transaminazy GABA (GABA-T) do semialdehydu bursztynowego, który w następnej kolejności jest przekształcany do kwasu bursztynowego, włączanego do cyklu Krebsa. Natomiast, cykl ten stanowi jedno ze źródeł powstawania Glu (Rang i in. 2012; Kowalski i in. 2007). Niedobór GABA-T, powodujący zwiększone stężenie GABA, jest rzadką chorobą genetyczną, niemniej stanowi przyczynę m.in. opóźnienia w rozwoju, stanów drgawkowych, zespołu przewlekłego zmęczenia itd. Najczęstszym powodem zahamowania rozkładu GABA jest zmniejszenie dostępnej puli dehydrogenazy semialdehydobursztynianowej (SSADH), skutkujące gromadzeniem się kwasu  $\gamma$ -hydroksymasłowego (GHB). W tym przypadku obserwuje się obniżenie stężenia zarówno Glu, jak i GABA, jednakże GHB w pewnym stopniu wpływa na układ GABA-ergiczny. Objawy tego stanu są dość nieswoiste, dlatego trudno go zdiagnozować. Pojawiają się zaburzenia snu i koncentracji, nerwica natręctw, stany lękowe, zmniejszone napięcie mięśni szkieletowych (Kowalski i in. 2007).

Uwalnianie neurotransmiterów jest regulowane na wiele sposobów. Na tym poziomie Glu i GABA nie wywierają bezpośredniego wpływu na swoje układy. Jednym z czynników hamujących egzocytozę Glu jest deficyt pewnych białek warunkujących transport przez błonowy. Glu trafia do wnętrza pęcherzyków synaptycznych za pomocą przenośników z grupy VGLUT (ang. *glutamate vesicular transporter*), których aktywność jest zależna od obecności synapsyn. Niedobór tych fosfoprotein hamuje przemieszczanie się VGLUT-1 i VGLUT-2, w wyniku czego dochodzi do redukcji uwalniania mediatora pobudzającego. Następstwem tego zjawiska jest adaptacyjne nasilenie syntezy i wydzielania GABA (Car 2009). Niebagatelne znaczenie ma także modyfikacja działania transporterów odpowiedzialnych za wychwyt zwrotny obu przekazywaczy. Dobrze obrazuje to przykład przenośnika GLT-1 (ang. *glutamate transporter 1*), który wyłapuje Glu ze szczeliny synaptycznej. Obecność  $\beta$ -amyloidu, patologicznego białka cechującego chorobę Alzheimer, zmniejsza aktywność tego przenośnika, czym podnosi stężenie transmitera ponad normę. Podobny efekt obserwuje się również w przypadku zahamowania aktywności lub zmiany kierunku przemieszczania się (np. w skutek hipoksji tkanki nerwowej) transportera przekazywaczy pobudzających (ang. *excitatory amino acid transporter* - EAAT), obecnego w błonie presynaptycznej neuronów glutaminergicznych (Vetulani 2004).

Oba neuroprzekazywacze oddziałują na struktury OUN oraz neurony należące do układu glutaminergicznego i GABA-ergicznego za pośrednictwem swoistych receptorów jonotropowych i metabotropowych (Tab.1). Dzięki nim mogą modyfikować zarówno własną aktywność, jak i czynność oponenta. Przykładów tej zależności jest bardzo wiele. Odnotowano nasilone uwalnianie GABA w hipokampie i korze przedczołowej na skutek aktywacji receptorów AMPA (ang.  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*) i NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor*) (Car 2009). Jednocześnie, pobudzenie receptorów glutaminergicznych z grup I, II i III, ulokowanych presynaptycznie na neuronach GABA-ergicznych w wielu obszarach OUN przyczynia się do zmniejszenia wydzielania przekazywacza hamującego (Car 2009). Tymczasem pobudzenie presynaptycznych heteroreceptorów GABA<sub>A</sub> istotnie hamuje egzocytozę Glu oraz depolaryzację

blony komórkowej wywołaną napływem  $Ca^{2+}$  (Car 2009). Stwierdzono też, że nagromadzenie jonów wapnia w synapsie zmniejsza pobudliwość receptorów  $GABA_A$  ulokowanych na błonie postsynaptycznej, co skutkuje mniejszą podatnością neuronu na tonizujący wpływ GABA. Ostatnie zjawisko obserwuje się m.in. w czasie napadów drgawkowych (Car 2009). Niezwykle istotnym aspektem prawidłowego funkcjonowania OUN oraz potencjalnego rozwoju chorób ośrodkowych jest skład jednostkowy receptorów obu układów. Prowadzone na nich badania dowodzą, że dobór jednostek, ich zanik lub mutacja determinują istnienie lub nie danego schorzenia afektywnego.

**Tab. 1** Receptory układu glutaminergicznego i GABA-ergicznego.

Receptory			
Układ glutaminergiczny		Układ GABA-ergiczny	
Jonotropowe	Metabotropowe	Jonotropowe	Metabotropowe
NMDA (GluN <sub>1</sub> , GluN <sub>2A-D</sub> , GluN <sub>3A,B</sub> )	Grupa I (mGluR <sub>1</sub> , mGluR <sub>5</sub> )	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>
AMPA (GluR <sub>1-4</sub> )	Grupa II (mGluR <sub>2</sub> , mGluR <sub>3</sub> )	GABA <sub>C</sub>	-
Kainianowe/kainowe (KA <sub>1,2</sub> )	Grupa III (mGluR <sub>4</sub> , mGluR <sub>6-8</sub> )	-	-

### 3. Patofizjologia chorób OUN z udziałem Glu i GABA

#### 3.1 Choroba Alzheimerera

Choroba Alzheimerera polega na przedwczesnym obumieraniu komórek nerwowych, przede wszystkim w obrębie hipokampa i kory mózgowej. Proces obejmuje wszystkie układy neuroprzekaźnikowe, jednak najsilniejsza konsekwencja – osłabienie, a następnie zanik funkcji kognitywnych - spowodowane są nekrozą neuronów cholinergicznymi i glutaminergicznymi. Na temat roli Glu w rozwoju choroby Alzheimerera powstało kilka założeń, które ostatecznie udało się pogodzić w hipotezie Olneya (Vetulani 2004; Wang i in. 2018; Li i in. 2016]. Zakłada ona dwa etapy procesu neurodegeneracyjnego: w pierwszym obserwuje się hiperfunkcję układu glutaminergicznego, prowadzącą do ekscytotoksyczności, natomiast w drugim ma miejsce zahamowanie czynności mediatora pobudzającego.

Zjawisko ekscytotoksyczności zachodzące w pierwszym etapie choroby jest niezwykle szkodliwe dla OUN. Na skutek nadmiernej aktywności jonotropowych receptorów glutaminergicznymi, szczególnie receptorów NMDA, dochodzi do niekontrolowanego napływu  $Ca^{2+}$  do wnętrza komórek nerwowych i ich gromadzenia się. Rezultatem zbyt dużego stężenia jonów wapniowych jest aktywowanie różnych niekorzystnych procesów metabolicznych, w tym zwiększenie katabolizmu białek i kwasów nukleinowych. Skutkiem nasilonych reakcji rozkładu jest powstawanie wysoce reaktywnych form tlenu (wolnych rodników tlenowych - WRT), które uszkadzają materiał genetyczny i błonę komórkową neuronów, indukując ich nekrozę. To właśnie ekscytotoksyczność jest jednym z głównych powodów obumierania komórek w chorobie Alzheimerera (Rang i in. 2012; Cowburn i in. 2016; Wang i in. 2018). Drugim zjawiskiem, związanym z nadmiarem Glu, jest tak zwany szum informacyjny. Długotrwałe oddziaływanie tego mediatora na receptory NMDA skutkuje silnym ograniczeniem lub całkowitym zniesieniem fizjologicznej blokady wywieranej przez jony magnezowe na ten receptor. W rezultacie nawet nieistotne bodźce powodują wygenerowanie impulsu elektrycznego, co prowadzi do zagłuszania ważnych i potrzebnych sygnałów, a tym samym do pogłębiania zaburzeń funkcji kognitywnych (Vetulani 2004; Rang i in. 2012; Cowburn i in. 2016; Wang i in. 2018).

Do podstawowych struktur biochemicznych, charakteryzujących chorobę Alzheimerera należą blaszki starcze tworzone przez złogi białkowego  $\beta$ -amyloidu oraz białka tau (splątki fibrylarne), czyli helikalnie skręcone, proteinowe włókienka. Związki te są silnie neurotoksyczne. Pierwsze „uczulają” receptory NMDA, czyli zmniejszają ich próg pobudliwości oraz nasilają uwalnianie Glu z zakończeń nerwowych poprzez pobudzanie wytwarzania tlenku azotu (NO). Natomiast drugie gromadzą się w neuronach, zaburzając ich funkcjonowanie. Dotychczasowe badania udowodniły, że hiperfunkcja układu glutaminergicznego, na zasadzie zwrotnego sprzężenia dodatniego, sprzyja powstawaniu tych

struktur – zwiększa stężenie białka będącego prekursorem dla  $\beta$ -amyloidu oraz nasila ekspresję genu kodującego splątki fibrylarne. Co więcej, do składania się białek tau dochodzi w czasie reakcji powstawania Glu w obecności glutaminazy (Vetulani 2004). Konsekwencje zalegania blaszek i splątek w neuronach są bardzo poważne - stają się przyczyną stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego, które z czasem wywołują deficyt energetyczny oraz inicjują procesy prowadzące do nekrozy (Vetulani 2004; Cowburn i in. 2016; Wang i in. 2018).

Drugim etapem choroby jest niedoczynność glutaminergiczna, spowodowana obumieraniem komórek nerwowych wszystkich układów neuroprzebieżników. Zachodzi bardzo późno, a powstałe zmiany są nieodwracalne. W jej czasie definitywnie ustają procesy neuroplastyczności, czyli zdolność mózgu do rozwoju i adaptowania się (Vetulani 2004; Cowburn i in. 2016; Wang i in. 2018).

Na chwilę obecną choroba Alzheimera jest wciąż nieuleczalna i można co najwyżej spowolnić jej postęp. Właściwa terapia, polegająca na ograniczaniu nadaktywności układu glutaminergicznego, zastosowana w czasie trwania I fazy, pozwala odczuwalnie opóźnić wystąpienie typowych objawów, tj. zaburzenia pamięci, otępienie, problemy z odnalezieniem się w rzeczywistości. W tym celu wykorzystywana jest memantyna, czyli niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA. Związek ten w umiarkowany sposób blokuje Glu dostęp do centrum aktywnego obecnego w strukturze receptora NMDA (Vetulani 2004; Rang i in. 2012; Wang i in. 2018). Niektóre źródła podają, że zdolność ta nadaje memantynie właściwości neuroprotektoryjne, bowiem hamuje napływ jonów wapniowych odpowiedzialnych za neurotoksyczność. Natomiast dotychczas nie stwierdzono, by pełniła także funkcje prokognitywne. Memantyna to jak dotąd jedyny lek wpływający na układ glutaminergiczny, dopuszczony do leczenia choroby Alzheimera. Jak widać jednak z treści przytoczonych powyżej, istnieje wiele struktur mogących stanowić potencjalne punkty uchwytu dla substancji czynnych. Badania w tym kierunku nie ustają od wielu lat.

### 3.2 Depresja

Depresja to zespół objawów towarzyszących obniżonemu nastrojowi, spowodowanemu przez zaburzenia równowagi neuroprzebieżnikowej w obrębie hipokampa. Opisano kilka koncepcji patogenezy tej choroby, a jedną z nich jest hipoteza glutaminergiczna. Za główne przyczyny depresji podaje ona nadaktywność układu glutaminergicznego oraz wtórne (wywołane nasilonym przebiegiem pobudzającym) obniżenie stężenia substancji podtrzymującej żywotność neuronów - mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) (Gałęcki 2012; Permoda-Osip i in. 2011). Zwiększone uwalnianie Glu może mieć różnorodne podłoże - wymienia się m.in. przewlekły stres, powodujący wzrost stężenia kortyzolu i adrenokortykotropiny we krwi, prozapalne cytokiny w OUN, nasiloną biosyntezę NO itd. (Rang i in. 2012). U osób chorych stwierdzono zwiększoną ekspresję genów kodujących neuregulinę-1 oraz oksydazę aminokwasową. Pierwszy związek hamuje procesy neuroplastyczności oraz zwiększa pobudliwość receptorów NMDA, zaś drugi katalizuje przekształcanie nieaktywnej glutaminy do kwasu glutaminowego (Permoda-Osip i in. 2011; Kalueff i in. 2011; Musazzi i in. 2012). Tymczasem na poziomie biochemicznym stwierdzono zahamowanie wychwytu zwrotnego Glu przez GLT-1 i EAAT, a także zmiany w ilości oraz składzie jednostkowym receptorów glutaminergicznych (Permoda-Osip i in. 2011; Kalueff i in. 2011; Musazzi i in. 2012). Jak już wiadomo, hiperfunkcja glutaminergiczna wywołuje zjawisko ekscytotoksyczności w neuronach hipokampa, ograniczając pulę sprawnych komórek. Jednocześnie, znacząco redukuje hamujący wpływ GABA na komórki nerwowe poprzez m. in. zmniejszanie pobudliwości receptorów GABA<sub>A</sub> na błonach postsynaptycznych. Zmniejszone oddziaływanie układu GABA-ergicznego potęguje niekorzystny wpływ przebieżnika pobudzającego (Car 2009).

Leki przeciwdepresyjne regulują poziomy różnych neurotransmiterów i pomagają przywrócić równowagę między nimi. Wiele z nich wpływa także na układ glutaminergiczny. W terapii depresji jako punkty uchwytu wykorzystuje się przede wszystkim receptory i transportery, choć pośrednio reguluje się także syntezę i uwalnianie Glu. Substancje czynne o wpływie przeciwdepresyjnym:

- a) obniżają powinowactwo glicyny do jej miejsca wiążącego w obrębie receptorów NMDA i AMPA – połączenie to jest niezbędne do aktywowania obu receptorów ;

- b) wpływają na skład podjednostkowy i gęstość receptorów jono- i metabotropowych, m.in. redukują aktywność podjednostki GluN-1 w receptorze NMDA, której obecność znacząco przyczynia się do rozwoju depresji i stanów lękowych;
- c) blokują receptory NMDA;
- d) zwiększają aktywność receptorów AMPA;
- e) indukują wzrost ekspresji BDNF, hamującego czynność receptorów NMDA;
- f) zmniejszają uwalniania Glu przez neurony kory przedczołowej i hipokampa;
- g) zwiększają aktywność przenośnika EAAT oraz pęcherzykowego transportera Glu (VGLUT) (Rang i in. 2012; Kalueff i in. 2011; Musazzi i in. 2012).

Podstawowe leki przeciwdepresyjne, tj. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI i SNRI) oraz inhibitory monoaminoooksydazy (MAO-i) wykorzystują wszystkie z wymienionych powyżej mechanizmów działania (Rang i in. 2012; Permoda-Osip i in. 2011). Traksoprodil to selektywny antagonist receptorów NMDA o dużym potencjale przeciwdepresyjnym. Wyniki badań sugerują synergizm tego związku w terapii łączonej ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi (Rang i in. 2012). Tymczasem tianeptyna odznacza się nietypowymi dla terapii depresji sposobami oddziaływania - zmniejsza stężenie serotoniny oraz zwiększa aktywność receptorów AMPA w korze przedczołowej i hipokampie (Rang i in. 2012). Warto także wspomnieć o ketaminie wykorzystywanej w anestezjologii, u której jako pierwszej zaobserwowano wpływ przeciwdepresyjny wywołany przez blokowanie receptorów NMDA. Działanie to pojawia się bardzo szybko, jednakże trwa krótko i trzeba je podtrzymywać za pomocą wlewów dożylnych. Ketamina nie jest dopuszczona do terapii depresji (Rang i in. 2012).

### 3.3 Epilepsja

U podstaw epilepsji leżą nagłe, spontaniczne i patologiczne wyładowania komórek nerwowych, objawiające się drgawkami (choć znane są też jej postacie, w czasie których drgawki nie występują) i/lub utratą świadomości. Ich powstawanie spowodowane jest zaburzeniami na poziomie neurochemicznym: nadmiernie nasilonym przekąźnictwem glutaminergicznym, dysfunkcją układu GABA-ergicznego oraz нефизjologiczną aktywnością kanałów jonowych (Rang i in. 2012; Holmes 1995).

W farmakoterapii padaczki stosowane są substancje czynne zwiększające aktywność układu GABA-ergicznego - nasilają jego funkcję hamującą i działają tonizująco na OUN. Wśród obecnie wykorzystywanych mechanizmów działania wymienia się:

- a) nasilanie syntezy GABA, np. poprzez zwiększanie aktywności GAD (gabapentyna, pregabalina);
- b) zahamowanie aktywności pęcherzykowego transportera GABA, np. wigabatryna;
- c) zwiększenie uwalniania GABA, m.in. gabapentyna;
- d) inhibicję wychwytu zwrotnego GABA przez neurony i komórki głojowe - tiagabina;
- e) modyfikowanie aktywności receptora GABA<sub>A</sub>, np. wydłużanie czasu lub zwiększanie częstotliwości otwarcia kanału chlorkowego (felbamat, styrypentol), zwiększanie jego pobudliwości (topiramet) (Rang i in. 2012; Berker-Haliski i in. 2015; Sperk i in. 2014).

Niektóre z tych leków posiadają także komponentę antagonizującą czynność układu glutaminergicznego, np. felbamat blokuje receptory NMDA, a lewetiracetam hamuje uwalnianie Glu z zakończeń nerwowych poprzez zapobieganie fuzji pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną neuronu (Rang i in. 2012; Berker-Haliski i in. 2015; Sperk i in. 2014).

### 3.4 Schizofrenia

Schizofrenia, podobnie jak depresja, spowodowana jest zachwianiem delikatnej równowagi neuroprzekąźnikowej w OUN, szczególnie między Glu a GABA. Jak dotąd nie opisano pierwotnej przyczyny tej choroby, jednakże wielu autorów sugeruje jako czynnik sprawczy niedotlenienie komórek mózgowia jeszcze w okresie życia płodowego (Permoda-Osip i in. 2011). W skutek hipoksji dochodzi do deficytu energetycznego oraz dysfunkcji kanałów jonowych, prowadzących m.in. do zaburzeń

w prawidłowej czynności neuronów. Wśród konsekwencji tego zjawiska znajdują się: zmniejszona aktywność dopaminy, ekscytotoksyczność indukowana nadmiernym uwalnianiem Glu oraz wtórne zahamowanie układu GABA-ergicznego poprzez obniżenie pobudliwości receptorów w korze nowej (Car 2009; Permoda-Osip i in. 2011; Javitt 2010; Taylor i in. 2014). Zwiększone stężenie transmittera pobudzającego spowodowane jest m.in. nadmierną ekspresją tak zwanych „genów schizofrenii”, czyli wspomnianych wyżej genów kodujących neuregulinę-1 i oksydazę aminokwasową (Permoda-Osip i in. 2011). Natomiast charakterystyczne symptomy choroby, tj. zaburzenia funkcji poznawczych, zmiany nastroju oraz objawy wytwórcze i negatywne, tłumaczone są obniżoną aktywnością receptorów NMDA. Badania i obserwacje dowodzą, że substancje antagonizujące wspomniane receptory, np. ketamina, mogą wywoływać objawy zbliżone do schizofrenicznych (Krzystanek 2009; Javitt 2010).

Podobnie jak reszta opisywanych chorób, schizofrenia jest nieuleczalna, ale za pomocą regularnego przyjmowania odpowiednich leków można kontrolować częstość i intensywność jej objawów. Dzięki nim, pacjent jest zdolny do sprawnego funkcjonowania w życiu codziennym. W powszechnej praktyce wykorzystuje się leki przeciwpsychotyczne oraz normotymiczne wszystkich generacji, a także przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe (Javitt 2010; Egerton i in. 2012; Hanson i in. 2010; Rang i in. 2012). Farmakoterapia schizofrenii ma charakter leczenia skojarzonego, wykorzystującego wiele preparatów o różnych mechanizmach działania. W trakcie badań znajdują się także związki o potencjale przeciwpsychotycznym, mogące pełnić funkcję substancji pomocniczych (tzw. adiuwantów). Wyróżnia je istotna klinicznie skuteczność w łagodzeniu trudnych w terapii objawów negatywnych. Wśród nich na uwagę zasługują:

- a) Agoniści miejsca glicynowego w receptorze NMDA, np. D-cykloseryna, D-seryna, D-alanina.
- b) Inhibitory wychwyty zwrotnego glicyny (sarkozyna, bitopertin).
- c) Ampakiny, czyli pozytywne modulatory receptorów AMPA, wiążące się z ich miejscem allosterycznym. Badania dowodzą, że zwiększają neuroprzebieżność glutaminergiczną za pośrednictwem receptorów AMPA, a tym samym w pewnym stopniu przeciwdziałają hipofunkcji receptorów NMDA (m.in. poprzez zniesienie blokady magnezowej). Do tej grupy substancji należą m.in. piracetam i cyklotiazyd o potwierdzonych właściwościach prokognitywnych.
- d) Antagoniści receptorów mGluR2/3: hamują uwalnianie Glu oraz zwrotnie odhamowują wydzielanie GABA (Hanson i in. 2010; Egerton i in. 2012; Rang i in. 2012).

#### **4. Podsumowanie**

Przytoczone przykłady schorzeń to tylko część zaburzeń OUN powodowanych nieprawidłowościami we współdziałaniu układów glutaminergicznego i GABA-ergicznego. Należą do nich także zaburzenia lękowe, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, czy stwardnienie rozsiane. Wszystkie czekają na ich dokładniejsze poznanie oraz odkrycie sposobu na całkowite wyleczenie. Bezustannie trwają badania nad nowymi metodami profilaktyki i terapii, włączając w to poszukiwania substancji aktywnych o korzystnym, terapeutycznym wpływie, regulującym aktywność obu neuroprzebieżników.

#### **5. Literatura**

- Barker-Haliski M, White HS (2015) Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 5(8): 1-15.
- Car H (2009) Współdziałanie pomiędzy glutaminianem a kwasem  $\gamma$ -aminomasłowym w ośrodkowym układzie nerwowym. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 4, 3-4: 116-25.
- Cowburn RF, Roberts PJ, Hardy J (2016) Glutamatergic neurotransmission in Alzheimer disease. *Biochemical Society Transactions* 18(3): 390-2.
- Egerton A, Stone JM (2012) The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia: Neuroimaging and Drug Development. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13(8): 1500-12.



- Gałecki P (2012) Teoria zapalna depresji – podstawowe fakty. *Akademia Psychiatrii ViaMedica* 9(2): 68-75.
- Hanson E, Healey K, Wolf D et al. (2010) Przegląd badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii. *Curr Psychiatry Rep* 12: 563-71.
- Holmes GL (1995) Role of Glutamate and GABA in the Pathophysiology of Epilepsy 1: 208-19.
- Javitt DC (2010) Glutamatergic Theories of Schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47(1): 4-16.
- Kalueff AV Nutt DJ (2007) Role of GABA in Anxiety and Depression. *Depression and Anxiety* 24: 495-517.
- Kowalski A, Żylińska L, Rębas E (2007) Kwas gamma-aminomasłowy – metabolizm i jego zaburzenia. *Postępy biochemii* 53(4): 356-60.
- Krzestanek M, Pałasz A, Krzestanek E i in. (2009) Niedoczynność receptora NMDA w patogenezie schizofrenii. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 3-4: 179-90.
- Li Y, Sun H, Chen Z et al. (2016) Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 8(31): 1-12.
- Musazzi L, Treccani G., Popoli M (2012) Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments. *Expert Rev. Neurother.* 12(10): 1-4.
- Permoda-Osip A, Rybakowski J (2011) Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatria Polska XLV(6):* 875-88.
- Rang H, Dale M, Ritter et al. (2012): *Rang and Dale Farmakologia*. Przekład na j. polski pod redakcją: Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Okopień B. Elsevier Urban & Partner Wrocław, wyd. II, Wrocław; 464-9; 471-4; 492-5; 497-9; 559-70; 572-84; 584-603.
- Sperk G, Schwarzer C, Furtinger S et al. (2014) GABA and its receptors in epilepsy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 548: 92-103.
- Taylor SF, Tso IF (2014) GABA abnormalities in schizophrenia: A methodological review of in vivo studies. *Schizophrenia Research* 167(1): 1-14.
- Vetulani J (2004) Układ glutaminergiczny w chorobie Alzheimerera. *Psychogeriatr* 1: 29-38.
- Wang R, Reddy PH (2018): Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 57(4): 1041-8.

## **5. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Projekt receptora kannabidoinowego**

Leśniowski-Crohn's disease. The cannabidoin receptor design

Idziaszek Klaudia

Katedra Pielęgniarstwa Specjalistycznego, Zakład pielęgniarstwa neurologicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Opiekun naukowy: Mirosław Sopol

Idziaszek Klaudia: idziaszek.klaudia@gmail.com

Słowa kluczowe: jelita, kofaktor, projektowanie związków

### **Streszczenie**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest nieuleczalną postępującą chorobą, powodującą zaburzenia wchłaniania a z czasem utrudnia przyjmowanie stałych pokarmów. Ze względu na występowanie coraz większej ilości przypadków, także u coraz młodszych pacjentów. Bardzo istotne jest znalezienie terapii, która pozwoli zatrzymać proces zapalny w układzie pokarmowym i umożliwi chorym normalne życie, albo pozwoli na wydłużenie życia, które będzie dobrej jakości. W ostatnim czasie dużą nadzieję wiąże się z receptorami kannabidoinowymi występującymi m. in w medycznej marihuanie, która w Polsce w dalszym ciągu wzbudza wiele kontrowersji. Poniższa praca przedstawia różne modyfikacje związku będącego receptorem kannabidoinowym.

### **1. Wstęp**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (łac. morbus Crohn, ileitis terminalis, ileitis regionalis) jest to pełnościenne, przeważnie ziarniniakowate zapalenie, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, począwszy od jamy ustnej, a kończąc na odbytnicy. Zaliczana do grupy nieswoistych zapaleń jelit. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej i rozprzestrzenia na wszystkie warstwy śluzówki aż do błony surowiczej. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Choroba prowadzi do zniszczenia i włóknienia jelit i śluzówki oraz powstania przetok i zwężeń. Najczęściej lokalizuje się w końcowej części jelita cienkiego oraz początkowej jelita grubego. W 25-30% przypadków zmiany występują tylko w jelicie cienkim, z tego większość w końcowym odcinku jelita cienkiego, jelito kręte w 20-25% tylko w jelicie grubym, zaś w 40-55% przypadków jednocześnie w jelicie cienkim i grubym. W 50% przypadków obserwujemy zmiany okołoodbytnicze (szczeliny, przetoki), a u blisko jednej trzeciej chorych udaje się wykryć zmiany zapalne w materiale biopsyjnym pochodzącym z żołądka i dwunastnicy.

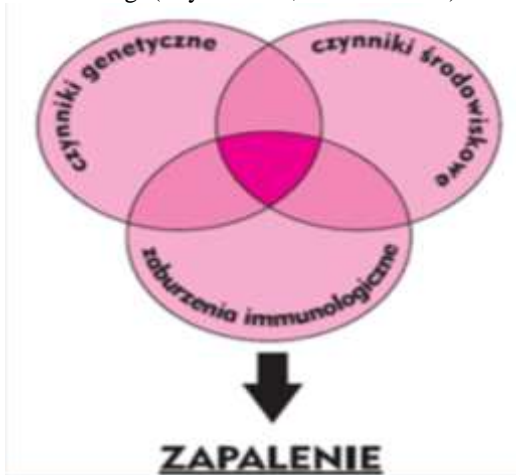
Pojedyncze przypadki odpowiadające tej chorobie były opisywane już w XVIII i XIX wieku. Autorem pierwszego polskiego opisu jest prof. Antoni Leśniowski z Warszawy, który w 1904 r. przedstawił przypadek zapalnego guza jelita cienkiego z przetoką do wstępnicy. W 1932 r. lekarze z Nowego Jorku – Crohn, Ginzburg i Oppenheimer wyodrębnili i opisali jako nową jednostkę kliniczną i patologiczną zapalenie końcowego odcinka jelita krętego. Od tego czasu nazwę choroby łączy się z nazwiskiem Crohna i to bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego-Crohna”

### **2. Opis zagadnienia**

Dokładna przyczyna powstania choroby nie jest znana. Podejrzewa się, że jednym z czynników predysponujących jest zmiana, powodująca poszerzenie połączeń ścisłych znajdujących się pomiędzy enterocytami. Ponadto niektóre szczepy z gatunku *Bacteroides fragilis* obecne w jelicie grubym wytwarzają enterotoksynę BFT o aktywności metaloproteazy.

Enzym ten hydrolizuje wiązania peptydowe ekadheryny, wchodzącej w skład połączeń ścisłych. Ułatwia to wnikanie do ściany toksyn i antygenów zawartych w 2 pożywieniu. Postuluje się również związek choroby z mutacją genu NOD2 oraz defektem immunologicznym monocytów. Ten

pierwszy jest jednym z najistotniejszych korelatów z omawianym schorzeniem wzrost ryzyka rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohn'a dla homozygot niosących zmutowane warianty genu NOD2 może być nawet czterdziestokrotny. Pomimo tego, należy zaznaczyć, że penetracja genu NOD2, czyli częstość pojawiania się u osób niosących ten gen fenotypu z nim związanego, nawet u osób posiadających dwa zmutowane warianty NOD2, jest względnie niewielka. Białko NOD2 uczestniczy w rozpoznawaniu ligandów bakteryjnych za pośrednictwem domeny LRR, w obrębie której pojawiają się wspomniane mutacje. Z występowaniem choroby korelują dodatkowo markery immunologiczne: antyI2 oraz ASCA. Mimo powszechnej obecnie opinii, że choroba Crohna ma podłoże autoimmunologiczne, pojawia się coraz więcej dowodów potwierdzających teorię, że jej przyczyną jest upośledzenie mechanizmów odporności nieswoistej, związane z niewłaściwym (ograniczonym) wydzielaniem cytokin przez makrofagi (Peyrin 2008; Dessein 2008).



**Rys.1** Czynniki wywołujące chorobę Leśniowskiego-Crohna.

#### 2.1 Występowanie i statystyki

- a) -Zachorowalność jest największa w rozwiniętych krajach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej.
- b) -Szczególnie wysoka zapadalność obserwowana jest w Danii i Szwecji.
- c) -Zapadalność w krajach europejskich na chorobę Leśniowskiego-Crohna to 0,9 przypadku na 100 tysięcy mieszkańców na rok w północnej Grecji do 11,4 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców na rok w północnozachodniej Szkocji.
- d) -Średnia zachorowalność w Unii Europejskiej oceniana jest na 5 przypadków na 100 3 tysięcy mieszkańców na rok. Chorobowość w Europie jest szacowana na 40–50 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców na rok.
- e) -W Ameryce współczynnik zachorowalności wynosi 3,1–14,6 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców na rok, a chorobowość wynosi 26–199 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców na rok.
- f) -Jednakowo często chorują tak kobiety, jak i mężczyźni częściej są to osoby rasy białej, a najczęściej Żydzi aszkenazyjscy
- g) -W 2–14% przypadków choroba występuje rodzinnie, rzadziej sytuacja taka ma miejsce wśród pacjentów rasy żółtej
- h) -Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje w każdym wieku, ale głównie pojawia się między 15. a 40. rokiem życia. Niektóre badania wykazały drugi szczyt zachorowań w wieku 50–80 (lub 60–80) lat. Obecnie stwierdza się wzrost liczby przypadków wśród dzieci.
- i) -W Polsce według danych przedstawionych w 2008 roku liczbę chorych w Polsce szacowano na 5 tysięcy. Chorowały częściej osoby w wieku od 16. do 40. roku życia, ze średnim albo wyższym wykształceniem, mieszkające w miastach (Svíženská 2008).

## 2.2 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Początek choroby często jest niecharakterystyczny, o powolnym przebiegu, niekiedy jednak ostry, o dramatycznym przebiegu, z powstawaniem toksycznego rozdęcia okrężnicy. Główne objawy, mogące wskazywać na chorobę Leśniowskiego-Crohna, dotyczą przewodu pokarmowego. Objawy ogólne: osłabienie, gorączka (u 30%), utrata masy ciała. Objawy zależne od lokalizacji: końcowy odcinek jelita krętego- początek skryty, nieraz przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego, niedokrwistość, gorączka, ból brzucha, biegunka, u 30% chorych wyczuwalny guz w prawym dolnym kwadrancie. Jelito grube- biegunka, bóle brzucha. Jama ustna- ból, afty, owrzodzenia. Przełyk- dysfagia, odynofagia. Żołądek i dwunastnica- ból brzucha, wymioty. Okolica odbytu- wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki.

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, występują okresy zaostrzeń i remisji. Nieznane jest leczenie przyczynowe. Choroby Leśniowskiego-Crohna nie można wyleczyć ani farmakologicznie, ani za pomocą zabiegów chirurgicznych. Usunięcie zmienionego chorobowo fragmentu jelita nie wyklucza pojawienia się zmian zapalnych w innym odcinku przewodu pokarmowego.

Grupy leków stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna	
Aminosalicylany	Sulfasalazyna
	Mesalazyna
Glikokortykosteroidy	Prednizon
	Metylprednizolon
	Hydrokortyzon
	Budazonid
Antybiotyki	Metronidazol
	Cyprofloksacyna
Leki immunosupresyjne	Aztiopryna
	Metkaptostryna
	Metoteksat
Leki biologiczne	Inflixymab

**Rys.2** Grupy leków stosowanych w chorobie L-C.

Zalecenia ogólne: zaprzestanie palenia, unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia, uzupełnienie niedoborów, leczenie żywieniowe, leki przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, leczenie przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, leki biologiczne, antybiotyki

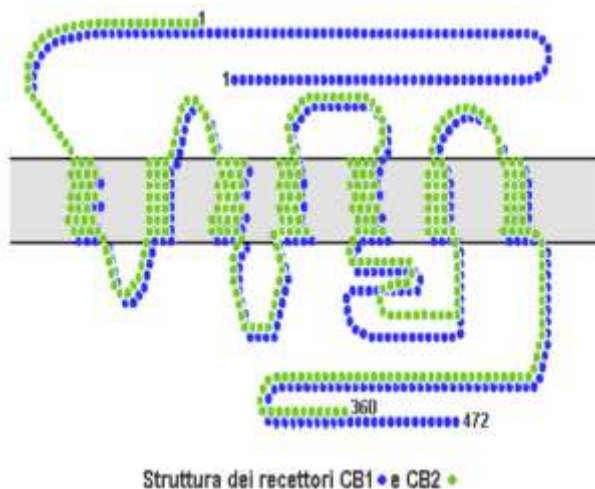
Receptory kannabinoidowe typu 2 CB2

## 3. Przegląd literatury

Kannabinoidowe receptory sprzężone z białkami G, kodowane przez gen zlokalizowany w chromosomie 1p36. Ich obecność jest najdokładniej opisywana w komórkach i narządach związanych z układem immunologicznym. Razem z receptorami CB 1 są częścią układu endokannabinoidowego.

Każdy z receptorów tego typu składa się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego z siedmioma hydrofobowymi domenami transbłonowymi TM I-TM VII, które przechodzą przez błonę komórkową. Początkowo uznawano, że receptory CB2 mają wyłącznie obwodowe umiejscowienie, co okazało się nieprawdą po wykryciu ich obecności także w ośrodkowym układzie nerwowym; w komórkach mikrogleju oraz neuronach. Każdy z receptorów obu typów składa się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego z siedmioma hydrofobowymi domenami transbłonowymi TM I-TM VII, które przechodzą przez błonę komórkową. Sekwencje białkowe CB 1 i CB 2 są w około 44% podobne. Jedynie w regionach transbłonowych podobieństwo aminokwasów pomiędzy receptorami sięga w przybliżeniu 68%. Receptory kannabinoidowe typu 2 występują głównie w obwodowym układzie nerwowym. Oddziaływanie ligandów CB 2 na komórki układu odpornościowego przez receptory kannabinoidowe typu 2 wiąże się głównie z regulacją procesów odpowiedzi immunologicznej. Grupa receptorów CB2 jest obecna w układzie immunologicznym,

w największym zagęszczeniu występują w śledzionie, występują także w komórkach B i komórkach krwiotwórczych. Receptory CB2 są odpowiedzialne za medyczne efekty marihuany. Oddziaływanie ligandów na komórki układu odpornościowego przez receptory kannabinoidowe typu 2 wiąże się głównie z regulacją procesów odpowiedzi immunologicznej. Grupa receptorów CB2 jest obecna układzie immunologicznym, w największym zagęszczeniu występują w śledzionie, występują także w komórkach B i komórkach krwiotwórczych. Receptory CB2 są odpowiedzialne za medyczne efekty marihuany.



**Rys.3** Struktura CB1 i CB2. CB2 zaznaczona na zielono.

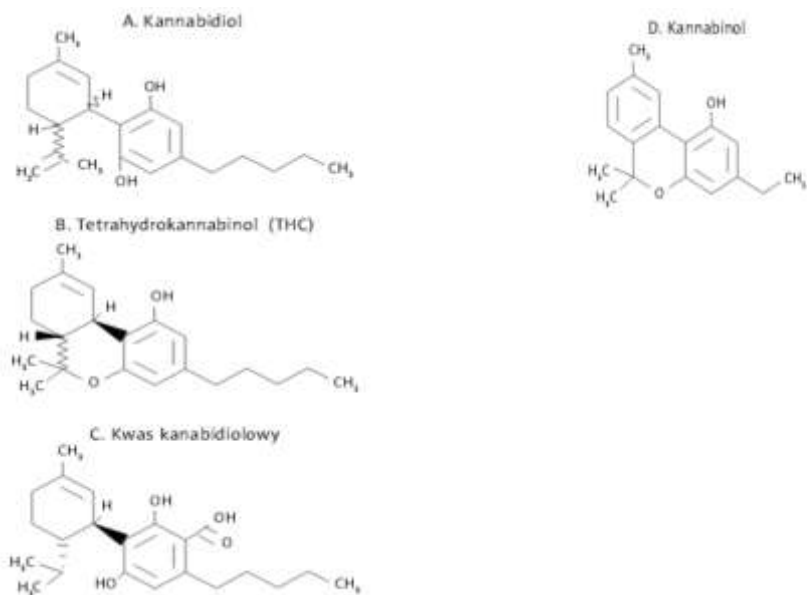
Kannabinoidy jest to grupa organicznych związków chemicznych oddziałujących na receptory kannabinoidowe. Występują w konopiach jako alkaloidy roślinne. Zanim odkryte zostały inne typy kannabinoidów, nazwa ta obejmowała tylko alkaloidy zawarte w konopiach. Obecnie ta grupa związków dzieli się na:

- kannabinoidy roślinne – występujące jako alkaloidy roślinne, np. tetrahydrokannabinol (główna substancja psychoaktywna marihuany), tetrahydrokannabinol, kannabinol
- endokannabinoidy – występujące w organizmie zwierząt, w tym człowieka, np. anandamid
- kannabinoidy syntetyczne – wytworzone przez człowieka, np. CP-55940, HU-210, paraheksyl.

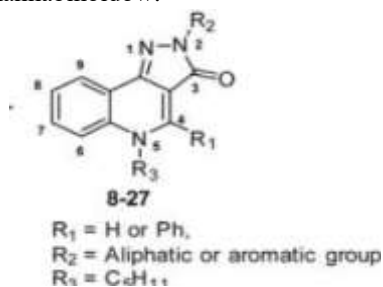
W naszym organizmie istnieje skomplikowany układ endokannabinoidowy (EKAN), który bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. W skład tego układu wchodzi wyżej wspomniane endokannabinoidy, receptory odpowiedzialne za ich działanie oraz enzymy związane z biosyntezą i degradacją endokannabinoidów. Kannabinoidy po przyłączeniu się do receptorów kannabinoidowych komórki blokują wpływ jonów wapnia z płynu zewnątrzkomórkowego do cytoplazmy oraz hamują wytwarzanie cAMP. W wyniku tego zmienia się metabolizm komórek i dochodzi do zmian w uwalnianiu hormonów oraz neuroprzekazników.

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie wcześniejszych przeprowadzonych doświadczeń utworzony został selektywny ligand receptora CB2: 4okso1,4dichydrochinolino3karboksamid, który stanowił szkielet przy rozpatrywaniu różnych podstawników. Powinowactwo określano na podstawie wartości stałych wiązania, które mają takie same znaczenie jak stała Michaelisa tzn. im mniejsza wartość tym większe jest powinowactwo. Jako pierwszy zbadano wpływ fenylu w pozycji C4. Podstawienie okazało się szkodliwe, ponieważ żaden ze związków nie wykazywał aktywności wobec receptora CB2. Brak podstawnika (H), daje związki o wysoki powinowactwie w kierunku CB2, rozpatrywane więc były tylko podstawniki przy N2.



Rys. 4. Przykładowe struktury kannabinoidów.

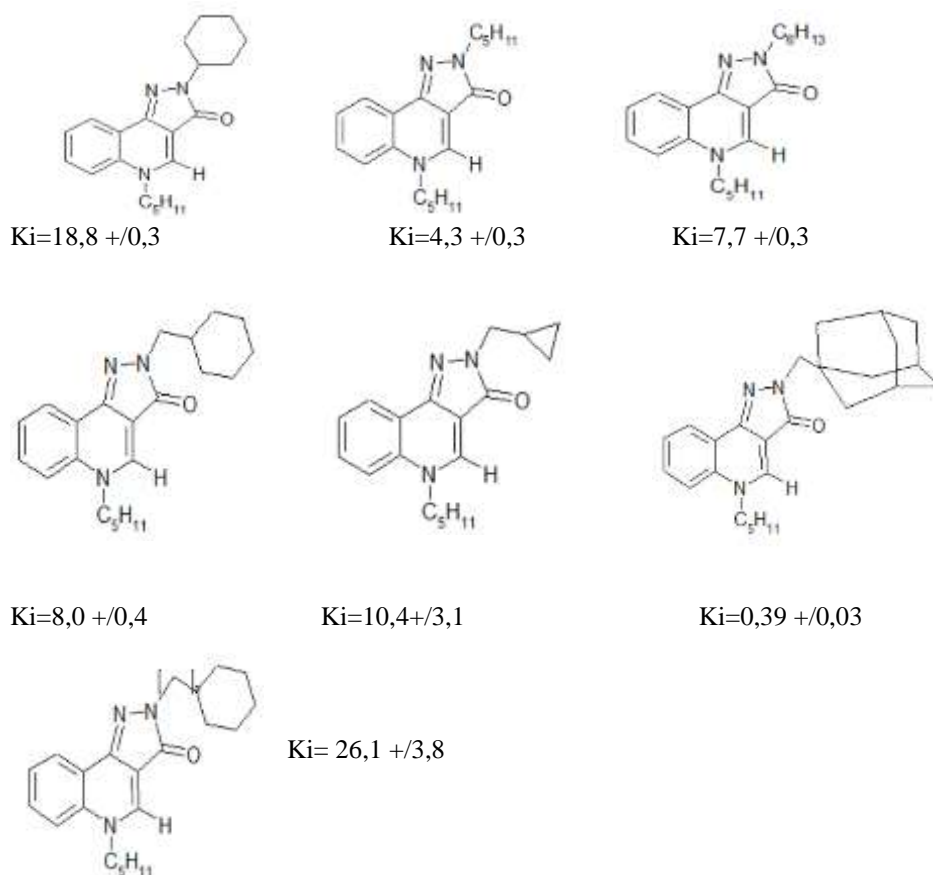


Rys. 5 Selektywny ligand receptora CB2.

Cpd	$R_1$	$R_2$	$\Delta^9\text{THC}$ Binding affinity K <sub>i</sub> (nM)
8	H	H	>3000
9	Ph	H	>3000
10	Ph		>3000
11	Ph		>3000
12	Ph		>3000
13	H		1365 ± 353
14	H		>3000
15	H		29.2 ± 3.3
16	H		18.8 ± 3
17	Ph		>3000
18	Ph		>3000
19	H		>3000
20	H		>3000
21	H	$\text{C}_7\text{H}_{11}$	4.3 ± 0.3
22	H	$\text{C}_6\text{H}_{13}$	7.7 ± 0.3
23	H		10.4 ± 3.1
24	H		0.62 ± 0.03
25	H		8.0 ± 0.4
26	H		0.39 ± 0.03
27	H		26.1 ± 3.8
			21.6 ± 2.2
			36.5 ± 0.6
			3.1 ± 1.2

Rys.6 Agoniści receptora kannabinoidowego CB2.

Związki :8,9,10,11,12,14,17,18,19,20 można odrzucić na samym początku ponieważ wykazują one  $K_i > 3000$  co oznacza, że nie wykazywały aktywności wobec receptora CB2. Podstawienie H w pozycji N2 pokazuje słabe powinowactwo związku do receptora (8), podobnie wpływa umieszczenie grup aromatycznych w pozycję N2. Grupy aromatyczne (14,19,20) przez to, że są hydrofobowe nie są w stanie dopasować się do centrum aktywnego receptora. Podstawienie grup aromatycznych jest źle tolerowane w tej pozycji i związki z podstawionym podstawnikiem aromatycznym nie wykazują powinowactwa do receptora CB2. W przeciwieństwie do grup aromatycznych, które są źle tolerowane, wprowadzenie w pozycję N2 podstawnika alifatycznego ma istotne znaczenie dla powinowactwa, ponieważ wszystkie związki posiadające grupę alkilową lub cykloalkilową mają w tym położeniu dobre powinowactwo do receptora CB2 (16,21,22,23,24,25,26)

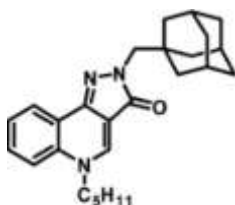


**Rys. 7** Modele farmakofora z wybranymi agonistami i ich stałe Michaelisa.

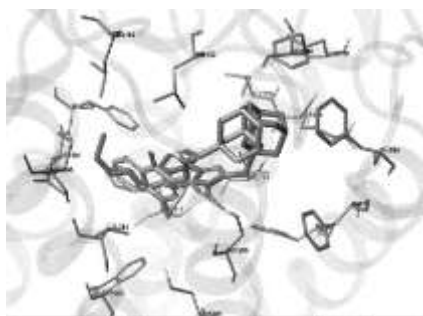
Jeśli porównamy ze sobą powyższe ostatnie dwa związki zauważamy, że ogromny wpływ na powinowactwo ma odległość między grupą cykloalkilową z heterocykliczną. Optymalne i pożądane jest występowanie gr. metylowej jako łącznika, natomiast już łącznik etylenowy zmniejsza drastycznie powinowactwo do receptora bo prawie 67 razy. Na powinowactwo do receptora CB2 wpływa także rozmiar grup cykloalkilowych. Porównując ze sobą trzy powyższe związki, łatwo zauważyć, że im większa grupa cykloalkilowa tym większe powinowactwo do receptora CB2.

Analizując wszystkie rodzaje podstawników i przyłączając je do naszego ligandu otrzymaliśmy związek, który ma najlepsze wyniki i najlepsze predyspozycje aby związać się z receptorem CB2. Brak podstawników przy C4 przy C4 duży podstawnik cykloalkilowy podstawnik cykloalkilowy połączony mostkiem zbudowanym z gr. Metylowej Aby zbadać potencjalny sposób

wiązania się związku do receptora, nasz związek i jego analog ALICB353 zadokowano do receptora CB2. ALICB353 ma kolor zielony, nasz związek turkusowy. W przeciwieństwie z ALICB353, który pokazuje różne rozwiązania dokowania, to nasz związek jest nie tylko dobrze tolerowany, ale wybiera wyłącznie takie dokowanie, które pozwala mu wejść w centrum aktywne receptora i spełnić kryteria interakcji z aminokwasami znajdującymi się w receptorze CB2. Najbardziej reprezentacyjne dokowanie jest dla gr. adamantynowej w hydrofobowej wnęce utworzonej przez helisę 2 ( Phe 87, Phe 91, Phe94) i helisę 3 ( Phe 106, Ile 110, Val 113), a także wspólne wiązanie wodorowe z grupą hydroksylową Ser 285. Pierścień tricykliczny naszego związku orientuje się prostopadle do 4chinologu pochodzącego z ALICB353, a łańcuch n-pentylowy rozciąga się w kierunku jamy utworzonej przez hydrofobową helisę 5 ( Phe 200, Leu 201) i helisę 6 ( Val 261, Met 265), podczas, gdy łańcuch z ALICB353 jest za pierścieniem 4chinolonu w kierunku pętli 2 (Leu 182, Leu 192). Związek ALICB353 nie jest w stanie idealnie wpasować się w miejsce aktywne receptora CB2, co sprawia, że nie może uzyskać tak wysokiego powinowactwa do niego.



**Rys.8** Model farmakofora mający największe predyspozycje do połączenia z receptorem CB<sub>2</sub>



**Rys.9** Przestrzenny model wybranego farmakofora dla receptora CB<sub>2</sub>

## 5. Literatura

- Szczeklik A (2015) Interna Szczeklika 2015/2016 Mały podręcznik, Medycyna Praktyczna s. 546-551
- Peyrin Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ (2008) Colombel. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor, *Lancet* 372 (9632):6781.
- Dessein R, Chamaillard M, Danese S (2008), Innate immunity in Crohn's disease: the reverse side of the medal . *J Clin Gastroenterol* 42(1):144–147.
- Raitio KH, Salo OM, Nevalainen T i in.(2005) Targeting the cannabinoid CB2 receptor: mutations, modeling and development of CB2 selective ligands, *Curr Med Chem* 12(10): 1217-37.
- Pandey R, Mousawy K, Nagarkatti M, i in. (2009) Endocannabinoids and immune regulation *Pharmacol Res* 60(2):85-92.
- Svizenská I, Dubový P, Sulcová A (2008) Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures a short review, *Pharmacol Biochem Behav* 90(4):501-11.
- <http://pl.wpt.pl/?p=113> [dostęp dnia 20.10.2018]
- <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65252,chorobalesniowskiegoicrohna> [dostęp dnia 20.10.2018]



- Witanowska A, Rydzewska G (2008) Epidemiologia i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna. Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii . Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s. 23–36
- Pietrzak B, Dunaj A, Piątkowska K (2011) Rola układu kannabinoidowego w patogenezie oraz poszukiwaniu nowych możliwości farmakoterapii zespołu zależności alkoholowej . Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (65):606-615
- <http://medycnamarihuana.pl/kannabinoidy/> [dostęp dnia 20.10.2018]
- <https://hyperreal.info/talk/kannabinoidy.html> [dostęp dnia 20.10.2018]
- [http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/2\\_2009/zastosowanie%20naturalnych.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/2_2009/zastosowanie%20naturalnych.pdf) [dostęp dnia 20.10.2018]
- <http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/ml500439x> [dostęp dnia 20.10.2018]

## **6. Przeciwnowotworowe właściwości granatowca właściwego (*Punica granatum*)**

Anticancer Properties of Pomegranate (*Punica granatum*)

Kasprzak Kamila<sup>(1)</sup>, Pawlicka Marta<sup>(2)</sup>, Mroczek Anna<sup>(2)</sup>, Bałabuszek Kamil<sup>(2)</sup>, Widelska Gabriela<sup>(1)</sup>, Oniszczyk Anna<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Chemii Nieorganicznej Katedry Chemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kasprzak Kamila: kasprzak.kamila.k@o2.pl

Słowa kluczowe: nowotwory piersi, nowotwory skóry, rak prostaty, związki polifenolowe, punikalagina

### **Streszczenie**

Istnieje wiele dowodów na to, że obecność owoców w codziennej diecie odgrywa istotną rolę w profilaktyce nowotworów. Jedną z roślin o działaniu przeciwnowotworowym jest granatowiec właściwy (*Punica granatum*). Wykazuje silną aktywność przeciwutleniającą, jest bogatym źródłem związków polifenolowych, antocyjanów, tanin. Badania wykazały, że owoc granatu, jak również jego sok, ekstrakt i olej posiadają właściwości przeciwzapalne, antyproliferacyjne i przeciwnowotworowe poprzez modulowanie wielu szlaków sygnałowych, co sugeruje jego zastosowanie jako obiecującego środka chemoprewencyjnego i chemoterapeutycznego. W pracy przytoczono badania przedkliniczne i kliniczne podkreślające rolę granatu w profilaktyce i leczeniu nowotworów skóry, piersi, prostaty, jelita grubego.

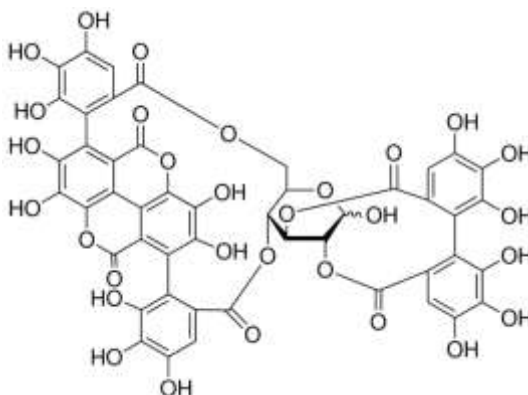
### **1. Wstęp**

Istnieje wiele dowodów na to, że obecność owoców w codziennej diecie zmniejsza ryzyko zachorowania, a także odgrywa kluczową rolę w profilaktyce nowotworów. Zachorowalność na nowotwory złośliwe na całym świecie ciągle wzrasta, stąd też poszukuje się nowych metod zapobiegania temu zjawisku. Nowotwór jest wynikiem zaburzeń dotyczących DNA, obejmujących najczęściej zmiany w sekwencji DNA, takich jak np. mutacje. Zmiany te prowadzą do niepojętej proliferacji komórki nowotworowej. W rozwoju i progresji chorób nowotworowych odgrywają rolę czynniki środowiskowe. Szacuje się, że aż 95% wszystkich nowotworów jest związanych z determinantami środowiskowymi i stylem życia. Do czynników takich należą zła dieta, otyłość, alkohol czy palenie papierosów (Anand i in. 2008).

Jedną z roślin o działaniu przeciwnowotworowym jest granatowiec właściwy. Granatowiec właściwy (*Punica granatum* L.)- (rodzina *Punicaceae*- granatowcowate) jest jedną z najstarszych roślin uprawnych Bliskiego Wschodu. Obecnie uprawiana głównie w krajach śródziemnomorskich, subtropikalnej Afryce, Kalifornii, Arizonie czy Meksyku. Wymaga silnego nasłonecznienia w okresie letnim oraz temperatury przewyższającej 12°C w zimowym. Owoce, typu jagody, pokryte są twardą skórką o skórzastą łupiną (Wang i in. 2018).

Granatowiec jest rośliną zasobną w polifenolowe antyoksydanty (Dib i in. 2018). W swoim składzie zawiera flawonoidy (m.in. kwercetynę, glikozydy luteoliny, kemferol), taniny hydrolizujące (elagotaniny- punikalaginę, galotaniny), taniny skondensowane (proantocyjanidyny), antocyjany (glikozydy cyjanidyny, delfinidyny, pelargonidyny), kwasy polifenolowe (kwas galusowy i elagowy), a także sterole, triterpeny, alkaloidy, węglowodany, minerały (sód, potas, żelazo). Zawartość związków polifenolowych rozpuszczonych w soku owoców oscyluje pomiędzy 0,2%- 1%. Punikalagina (Rys.1), taniny hydrolizujące, antocyjany oraz kwas elagowy to najważniejsze,

występujące w soku, związki czynne wywołujące aktywność przeciwzapalną oraz antyoksydacyjną (Wang i in. 2018).



**Rys.1.** Struktura chemiczna punikalaginy (Źródło: PubChem).

Nasion granatowca zawierają kwasy tłuszczowe, z których pod względem ilościowym, najistotniejszym jest kwas punikowy- 18. węglowa struktura z układem trzech sprzężonych podwójnych wiązań (PuA; 18: 3  $\Delta^{3\text{ cis}, 11\text{ trans}, 13\text{ cis}}$ ) (Holic i in. 2018). Współwystępują taniny hydrolizujące, związki flawonoidowe, kwasy fenolowe (Wang i in. 2018). W lupinie nasion obecne są także kwasy organiczne, m.in.: kwas askorbinowy, jabłkowy i cytrynowy (Sharma i in. 2017).

Kwas galusowy jest głównym składnikiem fenolowym skórki owocu, natomiast 3-o-glukozyd kemferolu to najliczniejszy reprezentant flawonoidów. Do antocyjanów zawartych w skórce należą cyjanidyna, pelargonidyna, delfinidyna, malwinidyna, malwidyna. Wykazano, że ekstrakt ze skórki owocu granatowca ma dziesięciokrotnie silniejsze działanie antyoksydacyjne w porównaniu do ekstraktu z miążgi owocu (Shahindokht 2018). Kwiaty są zasobne w triterpenowy kwas oleanolowy i ursolowy (Wang i in. 2018).

Wolne rodniki, reaktywne formy tlenu (ROS, ang. *reactive oxygene species*) oraz reaktywne związki azotu (RONS, ang. *reactive nitrogen species*) są produktami ubocznymi reakcji związanych z metabolizmem tlenowym komórek. Ich powstawanie związane jest z tzw. stresem oksydacyjnym- stanem wynikającym z zaburzeń homeostazy pomiędzy natężeniem procesów oksydacyjnych a przeciwdziałającym systemem antyoksydacyjnym organizmu (Kulbacka i in. 2009; Ponczek, Wachowicz 2005). Związki biologicznie czynne do których należą m.in. kwasy nukleinowe i białka mogą ulegać uszkodzeniu pod wpływem działania utleniaczy. Przed szkodliwym działaniem utleniaczy chronią organizm antyoksydanty (Ponczek, Wachowicz 2005).

W licznych badaniach zaobserwowano, że sok, olej oraz skórka granatowca właściwego wykazują właściwości antyoksydacyjne (Dib i in. 2018), zapobiegają nowotworzeniu się komórek wpływając na ich proliferację, cykl komórkowy, angiogenezę oraz inwazję. Związki zawarte w granacie modulują czynniki transkrypcyjne, białka pro- i anty- apoptotyczne, cząsteczki regulujące cykl komórkowy, kinazy białkowe, cząsteczki adhezyjne komórek, mediatory prozapalne i czynniki wzrostu w różnych nowotworach (Sharma i in. 2017).

## 2. Wpływ na nowotwory piersi

Wydaje się, że wyciąg z granatu może wykazywać działanie przeciwzapalne i cytotoksyczne w stosunku do komórek raka piersi zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Olej z nasion może hamować proliferację komórek nowotworowych oraz samą karcynogenezę. Ekstrakt z granatu może wpływać także na komórki raka piersi MCF-7 poprzez indukcję apoptozy. Rozwój naczyń dostarczających do guza tlen i składniki odżywcze jest niezbędny do wzrostu nowotworu. Udowodniono, że związki zawarte w produktach z granatu mają zdolność hamowania angiogenezę (Shahindokht 2018). Nallathigal i wsp. (2017) zbadali wpływ ekstraktu z granatu na komórki macierzyste nowotworu

piersi (ang. *CSCs*, *cancer stem cells*). Ze swoich obserwacji wywnioskowali, iż wyciąg z granatu hamuje zdolność *CSCs* do samoodnowy oraz promuje ich różnicowanie się. W jednym z badań Constanini i wsp. (2014) określili główne składniki frakcji hydrofilowej oleju z nasion granatu (ang. *PSO*, *pomegranate seed oil*) i ich wpływ na linie komórkowe wybranych nowotworów m.in. raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231. W oleju z nasion granatu występowały przede wszystkim kwasy linolenowe np. kwas punikowy. Badacze zaobserwowali, że po zadziałaniu na obie linie komórkowe raka piersi hydrofilowymi ekstraktami z *PSO* poziomy *VEGF* (ang. *vascular endothelial growth factor*) oraz cytokin prozapalnych wydzielanych przez te komórki uległy znacznemu obniżeniu. Spadek wydzielania cytokin i *VEGF* zależne były od dawki *PSO*. Oprócz tego, linie komórkowe raka piersi potraktowane *PSO*, wykazywały obniżoną żywotność w porównaniu do próby kontrolnej. Zauważono także wydłużenie fazy cyklu komórkowego G0/G1. Pierwsza faza interfazy – faza G1 jest etapem, w którym rozpoczyna się synteza DNA. W każdej fazie cyklu za prawidłowość przebiegu zdarzeń odpowiadają punkty kontrolne. W komórkach nowotworowych ich działanie – szczególnie w często w fazie G1 jest zaburzone (Yamasaki 2003). W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano natomiast zwiększenia apoptozy. Badanie to wskazuje na potencjalne synergistyczne działanie cytotoksyczne i przeciwzapalne hydrofilowej frakcji *PSO* na linie komórkowe raka piersi (Constantini i in. 2014). Daiz i wsp. (2010) sprawdzili wpływ ekstraktu z granatu na linię komórkową raka sutka myszy WA4 (większość komórek posiadała cechy komórek macierzystych). Zaobserwowali oni, że ekstrakt z granatu hamował proliferację komórek nowotworowych w zależności od stężenia i czasu. Ekspozycja na ekstrakt z granatu spowodowała również aktywację enzymu kaspazy-3, który związany jest z apoptozą. Problemem w dostarczeniu do komórek nowotworowych w organizmie polifenoli pochodzących z granatu o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym jest ich niska biodostępność oraz krótki okres półtrwania. Zespół amerykańskich naukowców stworzył preparat o przedłużonym uwalnianiu złożony z nanocząsteczek obciążonych ekstraktem z granatu lub określonymi polifenolami takimi jak punikalagina czy kwas elagowy. W swoim badaniu udowodnili oni, że dostarczenie do komórek raka piersi polifenoli pochodzących z granatu w formie związanej z nanocząsteczkami zwiększa ich działanie przeciwnowotworowe od 2 do 12 razy. Najsilniej działającą formą na komórki raka piersi okazała się być punikalagina (Shirode i in. 2015).

### **3. Wpływ na nowotwory skóry**

Nowotwory skóry związane są z ekspozycją na promieniowanie UVB, która aktywuje wiele szlaków sygnałowych w komórkach skóry. Szlaki te kontrolują naprawę uszkodzeń DNA, równowagę oksydacyjną, reakcje zapalne, odpowiedź immunologiczną oraz śmierć komórki. Promieniowanie UVB powoduje uszkodzenie DNA, utlenienie białek oraz indukuje metaloproteinazy macierzy (MMP, ang. *matrix metalloproteinase*) (Afag i in. 2009). Olej z nasion, sok oraz wyciąg z owocu granatu zostały przetestowane na zwierzęcych oraz ludzkich modelach raka skóry. Afag i wsp. (2009) przeprowadzili badanie w którym sprawdzali wpływ soku, ekstraktu oraz oleju z granatowca na uszkodzenia wywołane promieniowaniem UVB przy użyciu modelu ludzkiej skóry (EpiDerm FT-200). EpiDerm FT-200 poddano działaniu soku, oleju oraz ekstraktu z granatowca. Po godzinie poddano hodowlę promieniowaniu UVB. Po 12h oceniono utlenienie białek, obecność markerów uszkodzenia DNA i fotostarzenia. Zaobserwowano, że w modelach poddanych działaniu produktów z granatu zahamowane zostało powstawanie związanych z działaniem UVB : dimerów cyklobutanu pirymidyny (CPD, ang. *cyklobutane pirymidynie dimers*) i 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHdG ang. *8-dihydro-2'-deoxyguanosine*). Zahamowane zostało również utlenianie białek i ekspresja PCNA (ang. *proliferating cell nuclear antygen*), enzymów należących do grupy metaloproteinaz macierzy np. MMP-1, MMP-2, -3, -7,-9,-12. Odnotowano także zmniejszenie indukowanej promieniowaniem UVB ekspresji białka c-Fos i fosforylacji c-jun. Wszystkie trzy produkty mogą być użyteczne w przeciwdziałaniu uszkodzeniom skóry przez UVB (Afag i in. 2009). Indyjscy naukowcy zbadali wpływ ekstraktu z owocu granatu na uszkodzenia indukowane UVA i UVB w komórkach fibroblastów ludzkiej skóry SKU-1064. Zaobserwowali oni zmniejszoną aktywację prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB, obniżeniu proapoptotycznej kaspazy-3 i zwiększeniu fazy

G0/G1 związanej z naprawą DNA. Uzyskane wyniki wskazują na ochronny wpływ PE na indukowane przez UVA i UVB uszkodzenie komórek (Pacheco-Palencia i in. 2009).

#### **4. Wpływ na raka gruczołu krokowego**

Rak prostaty (gruczołu krokowego) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych i stanowi trzecią, po raku płuca i jelita grubego, przyczynę zgonów w Polsce wśród mężczyzn (Didkowska i in. 2015). Dotychczas dostępne metody leczenia wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego naukowcy coraz częściej skupiają swoją uwagę na zastosowaniu w terapii naturalnych substancji, które cechuje dobra tolerancja przez pacjenta oraz niewystępowanie skutków ubocznych (Wang, Martins-Green i in. 2014).

Granatowiec właściwy jest bogaty w związki, które w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazują działanie antyproliferacyjne oraz indukujące apoptozę na komórki nowotworowe raka prostaty (Khwairakpama i in. 2018; Shahindokht 2018; Wang, Martins-Green 2014).

Wang L. i wsp. (2014) analizowali wpływ wyciągów z owoców granatu (PE) oraz soku z granatów (PJ) na wzrost komórek raka prostaty oraz progresję choroby. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że PE hamuje proliferację oraz inwazję komórek raka prostaty LNCaP, PC3 i DU145, poprzez indukcję apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego. Wykazano również, iż PE w komórkach typu LNCaP zmniejsza ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję androgenów oraz działa hamująco na syntezę testosteronu oraz dihydrotestosteronu, co może mieć znaczenie w działaniu chemoprewencyjnym raka gruczołu krokowego.

Badania przeprowadzone *in vivo* przyniosły również obiecujące efekty. U myszy poddanych leczeniu wyciągiem z owocu granatu właściwego zanotowano zahamowanie wzrostu i progresji nowotworu oraz zwiększone ogólne przeżycie. Naukowcy zaobserwowali, że PJ wpływał na komórki nowotworowe raka prostaty zwiększając ich adhezję, w wyniku wzmożonej syntezy E-kadheryny i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM1) oraz hamował ich migrację, redukując ekspresję kolagen typu I, chimeryny oraz tenascyny C. Należy również podkreślić, że u żadnego pacjenta podczas badania nie wystąpiły przerzuty, co razem z powyższymi odkryciami może wskazywać na potencjalnie działanie antymetastatyczne granatowca właściwego [Wang, Martins-Green 2014]. Dodatkowo w II fazie badania klinicznego wykazano, iż stosowanie soku z granatów w znacznym stopniu wpływa na czas, w którym u chorych na raka gruczołu krokowego pacjentów dochodzi do podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) (Shahindokht 2018; Wang, Martins-Green 2014). Czas ten został wydłużony z prawie 12 do 18.5 miesięcy ( $p < 0.001$ ) (Wang, Martins-Green 2014).

Istnieją dowody, że ekstrakt z granatowca charakteryzuje się zdolnością hamowania angiogenezy. Poprzez obniżanie w warunkach *in vivo* białka HIF-1alfa, IL-8 i VEGF zmniejsza on unaczynienie guza oraz ilość dostarczanych składniki odżywczych do komórek nowotworowych. Skutkuje to zahamowaniem wzrostu guza, minimalizuje ryzyko przerzutów oraz spowalnia progresję choroby (Khwairakpama i in. 2018).

Dodatkowym argumentem przemawiającym na korzyść terapii sokiem oraz ekstraktem z granatowca właściwego jest fakt, iż podczas przeprowadzanych badań u pacjentów nie zaobserwowano żadnych skutków niepożądanych i w dawkach terapeutycznych może być on bezpiecznie stosowany (Shahindokht 2018).

#### **5. Wpływ na nowotwory jelita grubego**

Główną rolę w rozwoju nowotworu jelita grubego odgrywa proces zapalny. Owoc granatu jako bogate źródło antyoksydantów może więc hamować rozwój tego schorzenia, które jest jednym z najczęstszych nowotworów zarówno u kobiet jak i u mężczyzn (Jaganathan i in. 2014; Shahindokht 2018).

Istnieją dowody na to, że dieta może być bardzo istotnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko nowotworu jelita grubego. Od wielu lat łączy się niskie spożycie błonnika z wyższą szansą zachorowania na ten nowotwór. Uważa się, że rak jelita grubego jest nowotworem, któremu w dużym stopniu można zapobiec stosując odpowiednią dietę (Jaganathan i in. 2014; Sharma i in. 2017).

W jednym z badań Adams i wsp. badali wpływ soku z owoców granatu na nowotwór okrężnicy. Wykazali, że sok z granata działa przeciwutleniająco na białka sygnałowe obecne na komórkach ludzkiej okrężnicy pochodzące z linii komórkowej HT-29 (Jaganathan i in. 2014). Seeram i wsp. badali dodatkowo komórki pochodzące z linii HCT116, SW480, SW620. Zaobserwowali, iż sok z owoców granatu wykazywał silniejsze działanie przeciwutleniające niż same polifenole wyizolowane z owocu (Shahindokht 2018; Sharma i in. 2017).

Larrosa i wsp. zaobserwowali, że kwas elagowy oraz punikalagina obecne w soku z owoców granatu indukują apoptozę komórek raka okrężnicy. Związki te powodowały wydostawanie się cytochromu c do cytoplazmy oraz indukowały prokaspazę 3 oraz 9. Dodatkowo wykazano hamowanie anty-apoptotycznego białka Bcl-XL. Osiągnięto to przy stężeniach 30  $\mu\text{mol/L}$  oraz 100  $\mu\text{mol/L}$ , odpowiednio kwasu elagowego oraz punikalaginy (Jaganathan i in. 2014).

W badaniu przeprowadzonym przez Boateng i wsp. samce szczurów zostały podzielone na dwie grupy a następnie podano im azoksymetan, który jest czynnikiem onkogennym raka jelita grubego. Jedna z grup dostawała dwudziestoprocentowy sok z owoców granatu przed i po podaniu karcynogenu. Sok z granatu zmniejszył ilość nieprawidłowych ognisk krypt w jelicie aż o 91% w porównaniu do grupy kontrolnej. W innym badaniu olej z nasion granatu podany szczurom istotnie statystycznie obniżał ryzyko nowotworu okrężnicy indukowanego azoksymetanem bez powodowania jakichkolwiek skutków ubocznych (Jaganathan i in. 2014; Shahindokht 2018; Sharma i in. 2017).

## 6. Podsumowanie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), nowotwory złośliwe są najczęstszą przyczyną śmierci na całym świecie, będąc etiologią ponad 8 mln zgonów każdego roku. Corocznie diagnozuje się około 14 milionów nowych przypadków nowotworów złośliwych. Według sprawozdań Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) przewiduje się, iż roczna liczba przypadków nowotworów złośliwych wzrośnie z 14 milionów w 2012 roku do 22 milionów w ciągu dwóch następnych dziesięcioleci. Istnieje wiele dowodów na to, że odpowiednio dobrana dieta wpływa na zmniejszenie ryzyka zachorowania, a także odgrywa kluczową rolę w profilaktyce i opóźnianiu rozwoju nowotworów.

W ostatnich dziesięcioleciach farmakognozja została doceniona jako gałąź nowoczesnej medycyny. *Punica granatum* jest jednym z najcenniejszych gatunków roślin uprawnych. Związki czynne, zawarte w granatowcu właściwym wykazują aktywność antyoksydacyjną, znaczną w porównaniu z innymi roślinami (De Nigris i in. 2006). W ciągu ostatnich lat owoc granatu przyciągnął uwagę wielu badaczy. Ostatnie badania sugerują, iż spożywanie granatu może stanowić skuteczną metodę prewencji chorób i/lub wywierać pozytywny efekt terapeutyczny m.in. na nowotwory, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzycę, choroby przyzębia, Alzheimer, otyłość, niepłodność u mężczyzn, idiopatyczne ciężkie krwawienie miesiączkowe (Razani i in. 2017). Co istotne, terapia granatowcem nie jest związana z działaniami ubocznymi. Na rynku istnieją produkty suplementacyjne oraz odżywcze z wyciągami z granatowca. Szczególnie interesująca jest rozwijająca się branża żywności funkcjonalnej (ang. *functional food*) (Dib i in. 2018). Istotne wydają się być dalsze badania *in vitro* i *in vivo* w celu oceny synergistycznego działania związków aktywnych granatowca właściwego z innymi związkami.

## 7. Literatura

- Afag F, Zaid MA, Khan N i in. (2009) Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Experimental Dermatology* 18(6):553-61.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Sunduram C i in. (2008) Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research* 25(9):2097-116.
- Constantini S, Rusolo F, De Vito V i in. (2014) Potential anti-inflammatory effects of the hydrophilic fraction of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil on breast cancer cell lines. *Molecules* 24;19(6):8644-60.
- Daiz Z, Nair V, Khan M i in. (2010) Pomegranate extract inhibits the proliferation and viability of MMTV-Wnt-1 mouse mammary cells in vitro. *Oncology Reports* 24(4):1087-91.

- De Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C i in. (2006) Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. *Nitric Oxide* 15: 259–263.
- Dib A, Kasprzak K, Wójtowicz A i in. (2028) The effect of pomegranate seed powder addition on radical scavenging activity determined by TLC–DPPH test and selected properties of gluten-free pasta. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 41:6, 364-372.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2017
- Holic R, Xu Y, Caldo KMP i in. (2018) Bioactivity and biotechnological production of punicalic acid. *Applied Microbiology and Biotechnology* 102(8):3537-3549.
- Jaganathan SK, Vellayappan MV, Narasimhan G i in. (2014) Role of pomegranate and citrus fruit juices in colon cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology* 20(16):4618-25.
- Khwairakpam AD, Bordoloi D, Thakur KK i in. (2018) Possible use of *Punica granatum* (Pomegranate) in cancer therapy. *Pharmacological Research* 133:53-64.
- Kulbacka J, Saczko J, Chwiłkowska A (2009) Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Polski Merkuriusz Lekarski XXVII*, 157:44
- Nallathigal S, Elmaliki KM, Reliene R (2017) Pomegranate Extract Alters Breast Cancer Stem Cell Properties in Association with Inhibition of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Nutrition and Cancer* 69(7):1088-1098.
- Pacheco-Palencia LA, Noratto G, Hingorani L i in. (2008) Protective effects of standardized pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenolic extract in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 24;56(18):8434-41.
- Ponczek MB, Wachowicz B (2005) Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i azotu z białkami. *Postępy biochemii* 51(2):140-45.
- Razani Z, Dastani M, Kazerani HR (2017) Cardioprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum*) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease. *Phytotherapy Research* 31(11):1731-1738.
- Shahindokht BJ (2018) *Punica granatum* (Pomegranate) activity in health promotion and cancer prevention. *Oncology reviews* 12(24): 1-7
- Sharma P, McClees SF, Afaq F (2017) Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. *Molecules* 24(22)(1): 177.
- Shirode AB, Bharali DJ, Nallanthigal S i in. (2015) Nanocapsulation of pomegranate bioactive compounds for breast cancer chemoprevention. *International Journal of Nanomedicine* 10:475-484.
- Wang D, Özen C, Abu-Reidah IM i in. (2018) Vasculoprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *Frontiers in Pharmacology* 9: 544. Published online  
Doi:10.3389/fphar.2018.00544
- Wang L, Martins-Green M (2014) Pomegranate and its components as alternative treatment for prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 15(9):14949-66.
- Yamasaki L (2003) Role of the RB tumor suppressor in cancer. *Cancer Treatment and Research* 115: 209-239.

## **7. Białka z rodziny BCL-2 oraz ich rola w procesie apoptozy w łuszczycy**

The role of Bcl-2 family proteins in the apoptotic process in psoriasis

Kaźmierczak Agata<sup>(1)</sup>, Miśkiewicz Joanna<sup>(2)</sup>, Strzelec Karolina<sup>(2)</sup>, Strzałka-Mrozik Barbara<sup>(1)</sup>,  
Weisło-Dziadecka Dominika<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup>Koło naukowe przy Zakładzie Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(3)</sup>Katedra Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Agata Kaźmierczak: agata.kazmierczak@onet.com.pl

Słowa kluczowe: programowana śmierć komórki, białka proapoptotyczne, białka antyapoptotyczne, ekspresja genów

### **Streszczenie**

Łuszczycyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się przerostem naskórka i zaburzonym procesem różnicowania keratynocytów. Patogeneza tej choroby nie jest dokładnie poznana. Do możliwych czynników wpływających na rozwój choroby zalicza się: czynniki immunologiczne, molekularne oraz środowiskowe. Ważną rolę w etiopatogenezie schorzenia odgrywa zaburzenie apoptozy czyli programowanej śmierci komórki. Odpowiednie czynniki aktywują różne szlaki apoptotyczne. Jednym z nich jest szlak mitochondrialny zależny od ekspresji genów kodujących proapoptotyczne (Bid, Bad, Bax i p53) oraz antyapoptotyczne (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) białka z rodziny Bcl-2. Zaburzenia ekspresji tych genów prowadzą do zmniejszenia zdolności keratynocytów do procesu apoptozy, co skutkuje przerostem naskórka oraz wystąpieniem objawów klinicznych łuszczycy, które w sposób znaczący obniżają jakość życia pacjentów.

W pracy omówiono proces apoptozy, ze szczególnym uwzględnieniem uczestniczących w nim białek z rodziny Bcl-2 w przebiegu łuszczycy.

### **1. Wstęp**

Łuszczycyca to przewlekła, nawracająca choroba zapalno-proliferacyjna. Zaliczana jest do chorób autoimmunizacyjnych, ze względu na mediację układu immunologicznego w jej rozwoju. Częstość występowania tej jednostki chorobowej jest zależna m.in. od szerokości geograficznej, rasy. Szacuje się, że zapadalność na nią dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie (Neneman i in. 2009).

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Przede wszystkim zwraca się uwagę na czynniki genetyczne, immunologiczne czy środowiskowe (Lelonek i in. 2015). Za ważne czynniki immunologiczne biorące udział w etiopatogenezie łuszczycy uważa się nadmierną proliferację keratynocytów pod wpływem aktywowanych limfocytów T oraz działanie cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) oraz autoimmunologicznych. Leki, infekcje czy stresy różnego pochodzenia należą do grupy czynników środowiskowych tej choroby (Neneman i in. 2009).

W wyniku zwiększonej proliferacji naskórka w przebiegu łuszczycy dochodzi do powstawania zmian skórnych określanych, jako tak zwane blaszki łuszczycowe. Mogą one występować okresowo, bądź utrzymywać się przez całe życie pacjenta z małą tendencją do ostrego przebiegu (Myśliwiec i in. 2017).

Objawem klinicznym dysfunkcji keratynocytów są zmiany mające postać grudek oraz tarczek z towarzyszącym złuszczeniem. Najczęstszą ich lokalizacją jest owłosiona skóra głowy a także paznokcie oraz stawy. Warto również zaznaczyć, że w populacji osób chorych na łuszczycę częściej stwierdza się choroby sercowo-naczyniowe i zespół metaboliczny (Jabłocka i in. 2015).



Objawia się dobrze odgraniczonymi, rumieniowymi, owalnymi blaszkami pokrytymi srebrzystą łuską. Występowanie łuski jest spowodowane hiperproliferacją naskórka (zwiększenie liczby podziałów komórkowych), zbyt wczesnym dojrzewaniem keratynocytów, ale niecałkowitym rogowaceniem z retencją jąder komórkowych w warstwie rogowej (parakeratoza). W efekcie dochodzi do akantozy czyli pogrubienia naskórka.

W wyniku zwiększonej proliferacji naskórka, w przebiegu łuszczycy, dochodzi do powstawania zmian skórnych określanych, jako tak zwane blaszki łuszczycowe. Zmiany skórne mogą występować okresowo, bądź utrzymywać się przez całe życie pacjenta z małą tendencją do ostrego przebiegu. Stopień nasilenia cechuje się dużą różnorodnością. Czynniki wewnątrz – , jak i zewnątrzustrojowe takie jak: stres, urazy lub dym tytoniowy mogą powodować zaostrzenie przebiegu łuszczycy. Jednak niezależnie od ich nasilenia - obniżają jakość życia chorego (Neneman i in. 2009). Tylko w bezwzględnych przypadkach dochodzi do ograniczenia codziennej aktywności oraz stygmatyzacji ciała, którego daleko idącym skutkiem jest wykluczenie z życia społecznego (Jablecka i in. 2015).

Ze względu na wiek, pojawienia się pierwszych objawów klinicznych, a także ich ciężkość wyznaczono dwa główne typy łuszczycy: typ I, który ma swój początek zwykle przed 40 rokiem życia. Charakteryzuje się rodzinnym występowaniem, w związku z obecnością antygeny zgodności tkankowej, głównie HLA-Cw6, co powoduje cięższy przebieg. Natomiast typ II nie występuje w rodzinie, ma stabilny przebieg a szczyt zachorowania przypada na 55-60 rok życia (Neneman i in. 2009).

Łuszczycy ma wpływ na ogólnoustrojowe procesy toczące się w organizmie. Tym samym ma wpływ na rozwój chorób towarzyszących zaliczanych do kręgu chorób metabolicznych. Wśród nich znajduje się otyłość. Związane jest to z dużą dystrybucją przez komórki skóry komórek tłuszczowych (adipocytów). Ponadto, do chorób współistniejących zalicza się choroby sercowo naczyniowe, cukrzycę (Ortonne, 2008).

W patogenezie łuszczycy istotną rolę odgrywa proces apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Proces ten związany jest z utrzymaniem homeostazy w obrębie epidermy i prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Fizjologicznie, po zadziałaniu odpowiedniego bodźca zostaje uruchomiony jeden ze szlaków indukujących śmierć komórki, a następnie materiał genetyczny w jądrze ulega kondensacji. Kolejnym etapem jest fragmentacja jądra oraz innych organelli, które zostają otoczone błoną komórkową. Tak powstają ciała apoptotyczne ulegające ostatecznie fagocytozie przez makrofagi, komórki dendrytyczne i keratynocyty, nie wywołując stanu zapalnego (Myśliwiec i in. 2017, Kastelan i in. 2009).

## **2. Szlaki proapoptotyczne**

Wyróżniono kilka szlaków wpływających na proces apoptozy. Szlak zewnątrzkomórkowy (receptorowy) indukowany jest przez połączenie liganda z receptorem błonowym. Do receptorów tych należy rodzina receptorów TNFR (receptory czynnika martwicy guza) m.in. receptor Fas, CD40 czy TWEAK, a do ligandów należą Fas ligand, TNF- $\alpha$  oraz ligand CD40. Sygnał przekazywany jest domenie śmierci, która następnie aktywuje kaspazę 8 lub kaspazę 10. Ostatecznie zostają uruchomione kaspazy wykonawcze (Kastelan i in. 2009).

Wzrost jonów wapnia, uszkodzenie DNA czy wzrost stężenia wolnych rodników tlenowych prowadzi do aktywacji szlaku wewnątrzpo pochodnego (mitochondrialnego) poprzez otwarcie kanałów jonowych. W wyniku uwolnienia cytochromu c oraz aktywacji kaspazy 9 dochodzi do uruchomienia kaspazy wykonawczej [4]. Poznano wiele czynników wpływających na szlak mitochondrialny, jednak najważniejszą rolę odgrywa rodzina białek Bcl-2. Białka indukujące proces apoptozy to Bid, Bad, Bax a także białko p53, natomiast inhibitorami są takie białka jak: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w (Raj i in. 2006).

Szlakiem pośredniczącym w indukcji zarówno szlaku wewnątrzpo pochodnego jak i szlaku zewnątrzpo pochodnego jest szlak sfingomielinowo-ceramidowy. Aktywacja TNFR powoduje aktywację sfingomielinazy a w następstwie wzrost stężenia ceramidów w komórce. Mogą one aktywować kaskady kinaz, fosfatazy, fosfolipazę 2 a ponadto zwiększać przepuszczalność błony mitochondrialnej, co prowadzi do uwolnienia cytochromu c (Siskin 2005).

Szlak pseudoreceptorowy związany jest z cytotoksycznymi limfocytami T oraz komórkami NK. Proces apoptozy inicjują perforyny i granzym B, a następnie mitochondrium i kaspazy (Trapani 2002).

Kolejny szlak pobudzany jest stresem i dotyczy siateczki wewnątrzplazmatycznej. Zaburzenie homeostazy wapnia i aktywacja kaspazy 12 prowadzi do aktywacji kaspaz wykonawczych (Nagawa 2000).

### **3. Rodzina białek BCL-2**

W zaburzeniach apoptotycznych ważną rolę odgrywają białka z rodziny Bcl-2, będące najliczniejszymi oraz najlepiej poznanymi regulatorami procesu programowanej śmierci komórki. Ta heterogenna grupa białek charakteryzuje się występowaniem przynajmniej jednej domeny BH. O ich właściwościach decyduje liczba i kombinacja domen BH budujących te białka (Swoboda i in. 2009). Białka antyapoptotyczne (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-W, MCL-1) mają w swojej strukturze 4 domeny BH i odpowiadają za bezpośrednie hamowanie aktywności proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2. Zawierają one także domenę transmembranową. Białka indukujące programowaną śmierć komórki, można podzielić na dwie grupy:

- a) białka zawierające 3 domeny BH (nie zawierają domeny BH<sub>4</sub>), będące białkami efektorowymi – Bax i Bak – powodującymi zwiększoną przepuszczalność błony mitochondrialnej;
- b) białka zawierające tylko jedną domenę BH, czyli domenę BH<sub>3</sub> – białka BOP (Bik, Bim, Bad, Bid, BNIP3, BNIP3L) – biorące udział w przekazywaniu sygnałów, wywołanych czynnikami stresowymi wewnątrz komórki (Swoboda i in. 2009, Chipuk 2008).

Białka antyapoptotyczne (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-W, Mcl-1) są również nazywane białkami przeżycia. Mechanizm ich działania polega na bezpośrednim przyłączeniu białka Bcl-2 do białka proapoptotycznego. Proces ten hamuje oligomeryzację białek pobudzających proces apoptozy oraz hamuje tworzenie porów/kanałów w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (Jóźwiak 2006).

Białka proapoptotyczne charakteryzują się różną lokalizacją subkomórkową. Białko Bak nie zmienia swojej lokalizacji i występuje w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Z kolei Bax występuje w cytozolu oraz jako peryferyczne białko mitochondrialne. Białko Bax jest białkiem nieaktywnym i dopiero w wyniku sygnałów indukujących apoptozę zmienia swoją konformację (dochodzi do odsłonięcia N-terminalnej domeny oraz modyfikacji regionu C-terminalnego), a następnie jest transportowane do zewnętrznej błony mitochondrialnej, gdzie ulega wraz z białkiem Bak oligomeryzacji. Proces ten skutkuje utworzeniem porów/kanałów jonowych (Jóźwiak 2006, Lucken-Ardjomande i in. 2005).

Grupa białek proapoptotycznych nazywana BOP, zawiera tylko domenę BH<sub>3</sub> oraz domenę transmembranową. Nazywane są one również mediatorami apoptozy, ze względu na przekazywanie sygnału śmierci do białek Bax i Bak. Większość białek z grupy BOP (Bid, Bim, Bad, Bik) w odpowiedzi na sygnały proapoptotyczne, po aktywacji przenoszona jest do mitochondrium. Białko Bid pełni ważną rolę w procesie zwiększenia przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej i wycieku cytochromu c do cytozolu (Jóźwiak 2006, Lucken-Ardjomande i in. 2005, Willis i in. 2005).

Niewątpliwie odmiennym białkiem należącym do białek proapoptotycznych (BOP) jest białko BNIP3 oraz jego homolog – białko BNIP3L. Różnią się one od innych białek tym, że do pełnienia części funkcji proapoptotycznych, domena BH<sub>3</sub> nie jest konieczna. Obecnie uznaje się, że domena transmembranowa na C-końcu kieruje białko do mitochondrium i umożliwia jego wbudowanie się w zewnętrzną błonę mitochondrialną. Domena TM odpowiada za zachowanie lokalizacji mitochondrialnej i homodimeryzację białka BNIP3. Białka te bezpośrednio oddziałują na mitochondria wpływając na potencjał błony mitochondrialnej (Kim i in. 2002). Wyróżniamy trzy potencjalne mechanizmy permeabilizacji błony mitochondrialnej przez BNIP3:

- a) po aktywacji BNIP3 wbudowuje się w błonę mitochondrialną za pośrednictwem domeny TM, dimeryzuje i tworzy kanał protonowy, przez który jony wodoru wnikają do przestrzeni międzybłonowej i doprowadzają do spadku potencjału błonowego oraz otwarcia megakanatów (MPTP)

- b) po wbudowaniu aktywnego białka BNIP3 do błony mitochondrialnej, oddziałuje ono w postaci monomeru bądź dimeru na kompleks MPTP i otwiera go
- c) aktywne białko BNIP3, wiąże się z białkiem Bcl-2 i prowadzi do oddysocjowania Bax i/lub Bak a wbudowanie białek efektorowych w błonę mitochondrialną prowadzi do uwolnienia cytochromu c do cytoplazmy (Swoboda 2009).

Białka z rodziny Bcl-2 wpływają na mechanizm uwalniania cytochromu c z mitochondrium, co ma duże znaczenie w kaskadzie indukcji apoptozy. Obecnie znane są dwa mechanizmy uwalniania cytochromu c do cytosolu przez białko proapoptotyczne Bid, w zależności od jego miejsca lokalizacji w błonie zewnętrznej. Białko może indukować oligomeryzację wielodomenowych białek Bax/Bak lub wpływać na procesy prowadzące do zmian w grzebieniach mitochondrialnych (tzw. kristach). Z wielu badań wynika, że białko tBid prowadzi do utworzenia porów/kanałów jonowych przez białka Bax i Bak. Poprzez kanały Bax/Bak niezwiązany cytochrom c jest transportowany do cytosolu. Proces ten jest hamowany przez obecne w zewnętrznej błonie białko antyapoptotyczne Bcl-2. Drugi mechanizm opiera się na interakcji białko-kardiolipina w regionach błony mitochondrialnej, w której występują niewielkie ilości białek Bax i Bak. Interakcje tBid-kardiolipina mogą zachodzić tylko w miejscach kontaktowych łączących zewnętrzną i wewnętrzną błonę mitochondrialną, ze względu na lokalizację tych dwóch czynników (tBid w błonie wewnętrznej, kardiolipina w błonie zewnętrznej). Taka interakcja może prowadzić również do zmian w przepuszczalności wewnętrznej błony mitochondrialnej. Za pośrednictwem megakanalu MPTP – dochodzi do depolaryzacji mitochondrium, generacji reaktywnych form tlenu (RFT), co prowadzi do utleniania lipidów, kardiolipiny i następowej zmiany struktury krist mitochondrium (Jóźwiak i in. 2006, Yin i in. 2006, Armstrong 2006).

W zewnętrznej błonie mitochondrialnej występują kanały VDAC regulowane przez zmiany potencjału błonowego. Mogą one występować w trzech stanach: otwartym, o dużym przewodnictwie (przepuszczalność głównie dla anionów), w stanie zamkniętym, o niskim przewodnictwie (dostępny dla kationów) oraz o dużym przewodnictwie (przepuszczalny dla kationów). Białka z rodziny Bcl-2 mogą modulować stan kanałów VDAC. Antyapoptotyczne białko Bcl-X<sub>L</sub> promuje stan otwarty kanału, a proapoptotyczne białko Bid stymuluje stan zamknięty. Inna teoria zakłada, że proapoptotyczne białko Bax oddziałuje z VDAC, tworząc nowy, duży kanał przepuszczalny dla cytochromu c (Rostovtseva i in. 2007).

Uwolniony do cytoplazmy cytochrom c, przy nakładach energii, łączy się z białkowym czynnikiem Apaf-1 oraz prokaspazą 9. Powstaje tzw. „koło śmierci” (apoptosom) – kompleks odpowiedzialny za aktywację kaspaz wykonawczych. Białko Apaf-1 przyłącza prokaspazę 9, dzięki obecności na N-końcu domeny CARD. Na C-końcu występuje domena wielokrotnych powtórzeń WD, gdzie dochodzi do wiązania cytochromu c oraz przyłączenia dATP/ATP. Białko Apaf-1 przyjmuje strukturę litery Y. Długie ramię litery Y jest niestabilne do chwili związania i hydrolizy cząsteczki ATP bądź dATP do regionów wiążących nukleotydy (kasety Walkera) prowadząc do stabilizacji struktury kompleksu Apaf-1 – cytochrom c. W wyniku oligomeryzacji siedmiu cząsteczek Apaf-1 powstaje struktura heptamerycznego koła, a do regionów CARD Apaf-1 zostają dołączone prokaspazy. Apoptosom prowadzi do aktywacji kaspazy 9 która może aktywować kaspazy wykonawcze, uruchamiające kolejne kaspazy prowadzące ostatecznie do śmierci komórki (Neneman i in. 2009).

#### **4. Łuszczyca - apoptoza**

W przebiegu łuszczycy dochodzi do przerostu naskórka w wyniku zwiększonej proliferacji keratynocytów związanej z zaburzeniem różnicowania i apoptozy. Keratynocyty tworzące blaszki łuszczycowe są odporne na działanie czynników pobudzających apoptozę, w tym na sygnały przekazywane przez TNF- $\alpha$ , co prowadzi do wzrostu stężenia tej cytokiny u chorych na łuszczycę. W łuszczycy, proces apoptozy przebiegający szlakiem mitochondrialnym, jest kontrolowany przez białka z rodziny Bcl-2. Białka Bcl-2 i Bcl-X<sub>L</sub> blokują proces uwalniania cytochromu c w mitochondrium, z następowym blokowaniem aktywacji kaspazy 9. Ostatecznie dochodzi do zablokowania kaspaz wykonawczych a tym samym kaspaz prowadzących ostatecznie do śmierci komórki. Dotychczasowe wyniki badań donoszą, iż w naskórkowych zmianach łuszczycowych

obserwuje się znaczne obniżenie ekspresji genów kodujących białka proapoptotyczne i wzrost ekspresji genów kodujących białka antyapoptotyczne z rodziny Bcl-2. Ponadto badania prowadzone przez Tomokwą i wsp., wskazują na istotną rolę stosunku białek pro- i antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2. Dodatkowo, badania na temat zaburzeń programowanej śmierci komórki dowodzą ich wzmożonego nasilenia u pacjentów z towarzyszącym łuszczycy, procesem metabolicznym. Korkmaz S. i Korkmaz H. w tej samej grupie osób badanych wykazali wzrost ekspresji genów proapoptycznych (Bax, cytochromu C i kaspazy 3) wraz ze wzrostem ekspresji genów antyapoptycznych (Bcl-2) u chorych na łuszczycę z zespołem metabolicznym w porównaniu do pacjentów z łuszczycą bez pozostałych dysfunkcji. Sugeruje to, że zmiany ekspresji genów zaangażowanych w proces apoptozy przyczyniają się do upośledzenia funkcji mitochondriów i mogą warunkować rozwój zespołu metabolicznego w przebiegu łuszczycy (Korkmaz i in. 2006).

## 5. Podsumowanie

Proces apoptozy pełni ważną funkcję w zainicjowaniu zmian towarzyszących łuszczycy. Na skutek zaburzenia ekspresji genów kodujących białka z rodziny Bcl-2 kontrolujących zdolności keratynocytów do programowanej śmierci komórki, dochodzi do przerostu naskórka i klinicznych przejawów łuszczycy.

## 6. Literatura

- Armstrong JS (2006) Mitochondrial membrane permeabilization: the sine qua non for cell death. *Bio Essays* 28: 253-260.
- Chipuk J.E., Green D.R. (2008) How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? *Trends Cell Biol.* 18: 157-164.
- Jabłeczka K., Korzeniowska K., Pawlarczyk M. (2015) Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy. *Farmacja współczesna.* 8: 106-110.
- Jóźwiak Z., Marczak A. (2006) Rola kanałów jonowych w procesie apoptozy. *Postępy Biochemii.* 52 (4): 373-382.
- Kastelan M., Pripic-Massari L., Brajac I. (2009) Apoptosis in psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 17: 182-186.
- Kim J., Cho J., Ha J., Park J. (2002) The carboxy terminal C-tail of BNip3 is crucial in induction of mitochondrial permeability transition in isolated mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 398: 147-152.
- Korkmaz S., Korkmaz H. (2016) Effect of alterations in apoptotic pathway on development of metabolic syndrome in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* doi: 10.1111/bjd.15185.
- Lelonek E., Dębicka M., Maj J., Hryncewicz-Gwóźdź A., Matusiak Ł (2015) Łuszczycza indukowana adalimumabem w trakcie leczenia nieswoistego zapalenia jelit – opis przypadku. *Przegląd Dermatologiczny* 102: 331-335.
- Lucken-Ardjomande S, Martinou J-C (2005) Regulation of Bcl-2 proteins and of the permeability of the outer mitochondrial membrane. *C.R.Biologies* 328: 616-631.
- Myśliwiec H, Baran A, Flisiak I (2017) Wybrane aspekty apoptozy w łuszczycy. *Przegląd Dermatologiczny* 104: 57-63.
- Nagawa T., Zhu H., Morishima N., Li E., Xu J., Yanker B.A. (2000) Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid beta. *403*, 98-103.
- Neneman A, Adamski Z (2009) Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 3(6): 447-453.
- Ortonne JP (2008) Psoriasis metabolic syndrome and its components. *Ann. Dermatol. Venerol.* 134: 235-242.
- Raj D., Brash D.E., Grossman D. (2006) Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol.* 126: 243-257.
- Rostovtseva T, Tan W, Colombini M (2005) On the role of VDAC in apoptosis: Fact and fiction. *J Bioenerg Biomembr* 37: 129-142.

- Siskin L.J. (2005) Mitochondrial ceramide and the induction of apoptosis. *J Bioenerg Biomembr.* 37: 143-153.
- Swoboda E., Strządała L. (2009) BNIP3 jako nietypowy przedstawiciel rodziny Bcl-2. Część 1: BNIP3 – regulator nieapoptotycznej programowanej śmierci komórek. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*. 63: 409-417.
- Trapani J.A., Smyth M.J. (2002) Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol.* 2: 735-747.
- Willis S, Adams J (2005) Life in the balance: how BH3 — only proteins induce apoptosis. *Curr Opin Cell Biol* 17: 617-625.
- Yin X-M (2006) Bid, a BH3-only multi-functional molecule, is at the cross road of life and death. *Gene* 369: 7-19.

## **8. Łuszczyca - rola układu FAS/FASL w procesie apoptozy**

Psoriasis – a role of FAS / FASL system in the process of apoptosis in psoriasis

Kaźmierczak Agata<sup>(1)</sup>, Muszalska Dominika<sup>(2)</sup>, Kopacz Dawid<sup>(2)</sup>, Strzałka-Mrozik Barbara<sup>(1)</sup>,  
Weisło-Dziadecka Dominika<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup>Koło Naukowe przy Zakładzie Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(3)</sup>Katedra Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Agata Kaźmierczak: agata.kazmierczak@onet.com.pl

Słowa kluczowe: łuszczyca stawowa, programowana śmierć komórki, apoptoza zewnątrzpochodna

### **Streszczenie**

Łuszczyca jest to jedna z chorób autoimmunologicznych o podłożu zapalnym. Charakteryzuje się nadmierną proliferacją i gromadzeniem się keratynocytów, co wynika z zaburzeń procesu apoptozy. Szacuje się, że ta jednostka chorobowa dotyczy nawet 5% populacji świata. Etiologia choroby nie jest do końca poznana, jednak ważną rolę odgrywa podłoże immunologiczne oraz molekularne. Ponadto ważną rolę w patogenezie odgrywają cytokiny prozapalne m.in. TNF-alfa. Łuszczyca to choroba, w przypadku której apoptoza jest procesem o kluczowym znaczeniu. Z tematem choroby ściśle związany jest również termin apoptozy komórek układu immunologicznego, zarówno komórek krążących jak i osiadłych komórek naskórka. Z apoptozą komórek układu immunologicznego związany jest układ FAS/FASL. Jest to przykład systemu, który jest kluczowy w szlaku zewnątrzpochodnym apoptozy. Warto zaznaczyć, że układ ten ma wpływ na rozwój chorób metabolicznych m.in. cukrzycy. Głównym celem leczenia łuszczycy jest redukcja procesów zapalnych oraz wynikających z nich powikłań.

### **1. Wstęp**

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób dermatologicznych o podłożu zapalnym. Można ją definiować jako przewlekłą mediowaną immunologicznie chorobę układową (IMIDS, *immune mediated inflammatory disease*) (Kaszuba i in. 2016). Według badań choruje na nią 2-5% ludzi na całym świecie. Wśród tych osób 10-30% cierpi na najcięższą postać łuszczycy - łuszczycę stawową, a 60% z nich uskarża się na pogorszoną jakość życia (Stern i in. 2004; Gelfand i in. 2005). Choroba ta nie jest jedynie problemem natury kosmetycznej, jednakże należy nadmienić, iż nieestetycznie wyglądające wykwity mają wpływ na stan psychiczny pacjentów borykających się z tą chorobą, znacznie obniżając ich jakość życia. Warto zaznaczyć, że choroba może prowadzić do inwalidztwa, w przypadku gdy zostaną zajęte stawy. Łuszczyca często towarzyszą choroby zaliczające się do kręgu chorób współistniejących (określonych mianem zespołu metabolicznego), a powikłania mogą prowadzić nawet do przedwczesnego zgonu. Wśród chorób najczęściej diagnozowanych wśród chorych wymienia się cukrzycę oraz choroby o podłożu naczyniowym (choroby sercowo-naczyniowe, miażdżycę). Duży odsetek pacjentów łuszczycowych boryka się z otyłością, a ich BMI znacznie przekracza przyjęte normy (Weisło-Dziadecka i in. 2018). Etiologia wciąż nie do końca jest poznana. Przypuszcza się, że przyczyniają się do jej rozwoju czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Ponadto, dużą rolę w patogenezie tej jednostki chorobowej odgrywają czynniki immunologiczne oraz cytokiny prozapalne takie jak czynnik martwicy nowotworu - TNF- $\alpha$  (*ang. tumor necrosis factor*). Choroba związana jest z nadmierną proliferacją komórek naskórka, co objawia się gromadzeniem keratynocytów. Dochodzi do zjawiska parakeratozy. Powyższy stan jest wynikiem zaburzeń procesu apoptozy.

Opisano kilka typów łuszczycy, wśród nich łuszczycę stawową, zwaną także łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS, *psoriasis arthropathica*). Łuszczycowe zapalenie stawów jest najcięższą postacią tej jednostki chorobowej, w przebiegu której, oprócz objawów skórnych, występują objawy zapalenia stawów wynikające z tworzenia się kompleksu maziówkowo-ścięgnistego, gdzie błona maziowa wnika w sąsiadujące tkanki miękkie i powięzi. Możliwe jest wytworzenie nadżerki (Sokolik 2018). W surowicy osób chorych nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM, co pozwala odróżnić ŁZS od RZS (reumatoidalnego zapalenia stawów). Zarówno kobiety jak i mężczyźni chorują z taką samą częstością (Kaszuba i in. 2016).

Uważa się, że łuszczycyca jest w pewnym stopniu chorobą dziedziczną genetycznie, gdyż około 30% chorych posiada w pierwszej linii pokrewieństwa kogoś, również chorującego na łuszczycę. Mechanizm dziedziczenia nie jest jeszcze dokładnie poznany, lecz u niektórych rodzin domniema się dziedziczenie autosomalne dominujące (Basiora i in. 2003). Ponadto, choroba może ujawnić się również w późniejszym okresie życia. Choroba ta, jak to wspomniano powyżej, jest chorobą przewlekłą. Objawy manifestują się okresowo (występowanie okresów remisji); występują okresy zaostrzeń. Zaostrzenia choroby mogą zostać wywołane w wyniku przewlekłego stosowania używek, przewlekłych stanów zapalnych, nieodpowiedniej pielęgnacji skóry, również tych obszarów niezmiennych chorobowo.

Jak dotąd nie opisano terapii, która umożliwia całkowite wyleczenie, dlatego mówimy, że jest to choroba nieuleczalna, a nawroty mogą się pojawić w przeciągu całego życia. W leczeniu tej jednostki chorobowej stosuje się zarówno leki miejscowe, jak i ogólne. Wśród najczęściej zalecanych znajdują się: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) np. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna,. Ponadto dobre efekty terapeutyczne uzyskuje się w wyniku zastosowania fotochemioterapii (PUVA). Przed wdrożeniem tego typu leczenia niezbędne jest wykonanie badań z zakresu okulistyki. Jednak, gdy stan kliniczny chorego, pomimo zastosowania u niego różnych strategii terapeutycznych, się nie poprawia warto sięgnąć po nowe metody leczenia, którymi są leki biologiczne. Wyróżnia się wiele typów leków biologicznych, których mechanizm działania jest różny np. inhibicja TNF- $\alpha$ . Na chwilę obecną prowadzone są liczne badania kliniczne nad nowymi lekami biologicznymi, których celem jest udowodnienie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa (Kaszuba i in. 2016).

## **2. Leki biologiczne**

Ostatnimi czasy w terapii leczenia łuszczycy zaczęto stosować leki biologiczne, gdyż wykazano ich wysoką skuteczność w przypadku pacjentów opornych na leczenie tradycyjnymi metodami terapeutycznymi. Remisję zmian chorobowych zaobserwowano szczególnie u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą stawową, czego odzwierciedleniem jest znaczna zmiana wartości wskaźników dermatologicznych oraz wskaźników jakości życia (m.in. PASI – ang. *Psoriasis Area and Severity Index*, BSA – ang. *Body Surface Area*, DLQI – ang. *Dermatology Life Quality Index*, DAS 28 – ang. *Disease Activity Score*).

Leki te można podzielić na klasy. Każdej klasie leków odpowiada odmienny mechanizm działania. Do pierwszej klasy zaliczamy leki skierowane przeciwko limfocytom T (alefacept i efalizumab), do drugiej - leki skierowane przeciwko cytokinom (infliksymb, adalimumab, etanercept, ustekinumab). Efalizumab został wycofany z rynku. Alefacept jest ludzkim białkiem fuzji LFA-3, które hamuje interakcję między cząsteczką CD2, znajdującą się na limfocycie T, a cząsteczką CD58 znajdującą się na komórce dendrytycznej. Jeżeli chodzi o terapię anty-TNF (skierowanej przeciwko cytokinom) to infliksymb jest chimerycznym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF $\alpha$ ; adalimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF $\alpha$ ; z kolei etanercept to ludzkie białko p75 TNF-receptor Fc (Huryń i in. 2007).

## **3. Objawy kliniczne w przebiegu łuszczycy**

Charakterystycznym objawem w przebiegu łuszczycy, w szczególności łuszczycy pospolitej, są czerwone, odgraniczone od skóry niezmiennionej chorobowo grudki. Zmiany te pokryte są białosrebrzystymi łuskami. Ze względu na nagminne niepoprawne zachowanie pacjentów

(zdrapywanie łusek) dochodzi do odsłonięcia miejsc zmienionych chorobowo. Wówczas miejsca te mają lśniąca powierzchnię – pojawia się objaw „świeci stearynowej”. Zmiany skórne lokalizują się na całym ciele, lecz najczęstsze i najbardziej charakterystyczne miejsca to okolice łokci, kolan, okolica lędźwiowo-krzyżowa, tułów, ręce, stopy, paznokcie, fałdy skórne, owłosiona skóra głowy.

Osoby cierpiące na łuszczycę stawową, dodatkowo oprócz objawów skórnych, mają zajęte stawy. Prowadzi to do znacznego pogorszenia jakości życia, a nawet do inwalidztwa (Kaszuba i in. 2016).

Po typowaniu cząsteczek HLA (ang. *human leukocyte antigens*) można zauważyć, że u chorych na łuszczycę występuje więcej antygenów HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-DR7 niż u osób zdrowych, z kolei osoby cierpiące na łuszczycę stawową, posiadają więcej antygenów HLA-A26, HLA-B-38 i HLA-DR4 oraz HLA-DR3. 60% osób, u których zajęty został kręgosłup i stawy krzyżowo-lędźwiowe wykazują dużą ilość cząsteczek HLA-B27 (Basiora i in. 2003).

#### **4. Apoptoza oraz układ FAS i FASL**

U podłoża łuszczycy leżą m.in. zaburzenia procesu apoptozy. Zahamowanie tego procesu prowadzi do nadmiernej proliferacji komórek naskórka, w przypadku łuszczycy - keratynocytów. Apoptoza to zaprogramowana śmierć komórki (PCD, *programmed cell death*). Pierwszymi badaczami, którzy wprowadzili to pojęcie byli: Kerr, Wyllie oraz Currie. Jest to proces kontrolowany, uporządkowany oraz aktywny. Do aktywacji szlaków biochemicznych oraz syntezy wielu białek wymagany jest nakład energii. Apoptoza jest procesem odgrywającym ogromną rolę w warunkach fizjologicznych. A każde odchylenia od normy tego procesu traktuje się jako patologię. Nie mniej jednak, zaburzenia tego procesu mają udział w patogenezie licznych chorób. Zaburzenia apoptozy obserwowane są w znacznej mierze w przypadku chorób autoimmunologicznych o podłożu zapalnym (np. łuszczycy), jak również w chorobach nowotworowych, podczas gdy nasilenie apoptozy towarzyszy m.in. chorobie Gravesa-Basedowa.

Warto wspomnieć, iż choroby o podłożu autoimmunologicznym odznaczają się znacznymi zaburzeniami tolerancji układu immunologicznego względem autoantygenów. Źródłem tego zjawiska doszukuje się m.in. w pojawieniu się nowych antygenów, bądź w zaburzonej apoptozie komórek układu immunologicznego, jak na przykład limfocytów (Owczarczyk-Saczonek i in. 2014).

Wyróżnia się dwie podstawowe drogi, które rozpoczynają ten proces: drogę zewnątrzpochodną (receptorową) oraz drogę wewnątrzpochodną (mitochondrialną). Drogi te, pomimo, że mają różne miejsce inicjacji, spotykają się w fazie wykonawczej - miejscu aktywacji kaspazy 3 (Kopiński i in. 2014).

Proces apoptozy składa się z dwóch głównych etapów – indukcja oraz egzekucja. Etapem różniącym się pod względem mechanizmów jest etap indukcji. Zarówno droga wewnątrzpochodna, jak i zewnątrzpochodna jest istotna w mechanizmie towarzyszącym łuszczycy.

Układ FAS/FASL jest jednym z kluczowych układów szlaku zewnątrzpochodnego. W szlaku tym niezmiernie ważne są interakcje pomiędzy konkretnymi białkami a ich receptorami (m.in. FASL – FAS, TNF- $\alpha$  – TNFR1, TNFR2).

Receptor FAS (CD95/APO-1) należy do nadrodziny receptorów TNF (ang. *tumor necrosis factor*). Składa się z 3 jednakowych podjednostek, dlatego przyjęto określać go terminem trimery. Białko to znajduje się praktycznie w każdej komórce ustroju posiadającej jądro komórkowe. Według badań, odnotowano wysoką ekspresję genu kodującego białko FAS w komórkach nowotworowych.

FASL jest ligandem dla receptora FAS. Ligand ten w dużej ilości występuje w limfocytach T oraz w komórkach NK.

Gdy swoisty ligand FAS (również będący trimerym), przyłączy się do receptora FAS, który znajduje się w błonie komórkowej, można mówić o rozpoczęciu drogi zewnątrzpochodnej apoptozy. Ligand może być związany z błoną komórkową komórki efektorowej lub występować w postaci rozpuszczonej (*sFASL*, *soluble FAS Ligand*). Receptor śmierci – FAS, posiada 3 domeny śmierci (*DD*, *death domain*). W momencie związania FASL z receptorem FAS następuje rekrutacja białek adaptorowych znajdujących się w cytoplazmie, które również posiadają domeny śmierci. Domeny śmierci białek adaptorowych homologicznie przyłączają się do domen śmierci receptora FAS, w efekcie czego powstaje kompleks FADD (ang. *Fas associated death domain protein*), nazywany



również Mort-1. Na przyłączonych do domen śmierci FAS, białkach adaptorowych obecne są domeny DED (ang. *death effectors domeins*), które łączą się z domenami DED prokaspazy 8 (Kopiński i in. 2014; Ashkenazi i Dixit 1998). Prokaspaza 8 może być również nazywana FLICE lub MACH (Ashkenazi i Dixit 1998). Zespół tych białek, czyli: FADD i prokaspazy 8, określa się mianem DISC (ang. *death-including signaling complex*). DISC aktywuje kaspazę 8. Rozpoczyna się kaskada reakcji - aktywna kaspaza 8 aktywuje kaspazę 7, która z kolei aktywuje kaspazę 3 (Kopiński i in. 2014).

Zapoczątkowanie apoptozy poprzez interakcje FAS – FASL odgrywa ważną rolę w procesie odpowiedzi immunologicznej na drodze eliminacji reaktywnych limfocytów, wówczas gdy ich rola została zakończona podczas trwającej reakcji zapalnej.

## **5. Komórki dendrytyczne, limfocyty T**

W przebiegu łuszczyicy komórki dendrytyczne skóry występują w zwiększonej ilości. Jest to kluczowe, ze względu na to, że komórki te indukują autoproliferację limfocytów T oraz wytwarzanie przez nie cytokin. Takie zjawisko jest dość znaczące w procesie zapalnym.

Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają limfocyty T. Komórki te, transportowane są ze skóry właściwej do naskórka. Wspomniany transport jest kontrolowany przez integryny  $\alpha_1\beta_1$ , które znajdują się na powierzchni limfocytów T oraz kolagen IV błony podstawnej naskórka, gdzie wydzielają interferon- $\gamma$  oraz interleukinę-17. W ostatnich doniesieniach, zwrócono szczególną uwagę na limfocyty Th 17, wytwarzające interleukinę 22 (IL-22), gdyż specjalizują się one w nadzorze immunologicznym naskórka (Nestle i in. 2009).

Apoptoza limfocytów T inicjowana jest wzrostem ekspresji genów m.in. Nur 77. Prowadzi to do tzw. późnej indukcji, w wyniku której ekspresja receptorów APO-1/FAS również ulega wzrostowi. Jak zostało już wspomniane sygnał przekazywany przez receptor zapoczątkowuje proces apoptotyczny. Jednym z mechanizmów zapoczątkowania apoptozy jest ten zależny od interakcji cząsteczek APO-Fas z odpowiadającym ligandem (FASL), który zlokalizowany jest w błonie komórki określonej mianem efektorowej. Należy zaznaczyć, iż limfocyty T, które są pobudzone, zdolne są do samobójczej śmierci, na skutek interakcji FAS z FASL (w błonie komórkowej komórki), jak również mogą zabijać pobudzone limfocyty (B, T) posiadające Apo-1/FAS w swojej błonie (Przybylski G. i in. 2013).

Należy zaznaczyć, iż proces apoptotyczny odgrywa kluczową rolę w czasie przeżycia neutrofilii, które nie są zaangażowane w proces zapalny. Ponadto proces ten ma wpływ na hamowanie samej reakcji zapalnej (Hodryjewska i Pasternak 2005).

## **6. Geny FAS, FASL**

Gen *FAS* zlokalizowany jest na dłuższym ramieniu chromosomu 10, wykazuje on silną ekspresję na dojrzałych, aktywowanych limfocytach. Regulacja ekspresji zachodzi przy udziale interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) lub przez kompleks IFN- $\gamma$  i TNF $\alpha$  w limfocytach B. Z kolei gen *FASL*, zlokalizowany jest na chromosomie 1, w sąsiedztwie innych członków rodziny TNF. Dotychczas wykazano ekspresję *FASL*, jedynie na aktywowanych limfocytach T (Nagata i Golstein 1995).

## **7. Inne geny w procesie apoptozy**

Uszkodzeniu DNA towarzyszy produkcja białka p53. Białko to ma zdolność wiązania się z uszkodzonym DNA. W wyniku tej interakcji następuje indukcja ekspresji genów, które hamują podział komórki, jak również tych biorących udział w naprawie uszkodzonego DNA. Ponadto, dochodzi do produkcji genów białek mających znaczenie w indukcji procesu apoptotycznego. Wśród najbardziej znanych białek proapoptotycznych wymienia się białka z rodziny Bcl-2. Do proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 zalicza się takie białka jak: Bax, Bak, Bid, Bad.

Warto wspomnieć, iż białko p53, którego stężenie uległo wzrostowi, przyczynia się do zahamowania podziałów w fazie G1. Rola białka p53 jest szeroka – białko to wykazuje działanie aktywujące proces apoptozy w wyniku aktywacji produkcji białka Bax. Ponadto, białko p53 wykazuje działanie pobudzające ekspresję względem receptora FAS (Hodryjewska i Pasternak 2005).

## 8. Układ FAS/FASL w innych chorobach autoimmunologicznych

Wiele chorób dermatologicznych o podłożu zapalnym odznacza się zaburzonym związkiem pomiędzy receptorem FAS, a odpowiadającym mu ligandem – FASL. Kolejnymi z chorób jest reumatoidalne zapalenie stawów oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE, Systemic Lupus Erythematosus).

Synteza białka, które jest pozbawione aminokwasów hydrofobowych, które zakotwiczą białko FAS w błonie komórkowej limfocytów (B, T) jest efektem mutacji samego genu FAS. (Bosowski i in. 2007).

Zgodnie z badaniami, pacjentów z SLE charakteryzują klony limfocytów B, które mają obniżoną ekspresję CD95 oraz te z podwyższoną ekspresją CD95. Pierwszą grupę limfocytów charakteryzuje oporność na apoptozę, drugą natomiast – wrażliwość na ten proces. Ponadto o aktywności choroby świadczy poziom ekspresji CD95 (Huck 1998, Pajor i in. 2009).

## 9. Podsumowanie

Zaburzenie ekspresji genów *FAS* i *FASL* może mieć istotne znaczenie w łuszczycowym zapaleniu stawów, gdyż nadmierna proliferacja limfocytów we krwi, skórze właściwej oraz płynie stawowym chorego przyczynia się do wzrostu produkcji mediatorów reakcji zapalnych, a w konsekwencji powstania reakcji zapalnych.

## 10. Piśmiennictwo

- Ashkenazi A, Dixit VM (1998) Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science* 281 (5381): 1305-130.
- Basiora A, Pietrzak A, Chodorowska G (2003) Łuszczycowe zapalenie stawów. *Nowa Medycyna*. nr 1.
- Bosowski A, Czarnocka A, Stasiak-Barmuta A (2007) Analysis of Fas, FasL and Caspase-8 expression in thyroid gland in young patients with immune and non-immune thyroid diseases. *Endokrynologia Polska*, 58(4): 303-313.
- Frank O, Nestle MD, Daniel H, Kaplan MD, PhD., Jonathan Barker, MD (2009) Łuszczycyca. *Dermatologia po dyplomie*, tom nr 1: 18-30.
- Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et.al. (2005) The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 52(1): 23-6.
- Hodryjewska A, Pasternak K. (2005) Apoptotyczna śmierć komórki, *Adv Clin Exp Med*, 14( 3): 545-554.
- Huryń A, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A, Żejmo M. (2007) Rola leków biologicznych w dermatologii. *Roczniki Pomorskiej Akademii medycznej w Szczecinie*, 53 (2): 8-13.
- Huck S. (1998) High-density expression of CD95 on B cells and underrepresentation of B-1 cell subset in human lupus. *Lupus* 11: 449-455.
- Kaszuba A, Uczniak S, Kaszuba A (2016) Łuszczycyca. *Dermatologia Geriatryczna Tom 1*.
- Kopiński P, Chorostowska-Wynimko J, Dyczek A, i in. (2014) Apoptoza limfocytów pęcherzykowych. Część 1 — szlaki apoptozy limfocytów, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82: 170–182.
- Nagata S, Golstein P. (1995) The Fas death factor, *Science* 267: 1449.
- Owczarczyk-Saczonek, Placek W. (2014) Łuszczycyca jako choroba autoimmunologiczna. *Przegl Dermatol*, 101: 278-287.
- Pajor A, Danilewicz M, Durko T, Jankowski A (2009) Ocena ekspresji markerów apoptozy w ziarninie w przewlekłym zapaleniu ucha środkowego. *The Polish otolaryngology* 63(2): 147-153.
- Przybylski G, Wielikdzień J, Kopiński P (2013) Mechanizmy zaprogramowanej śmierci efektorowych limfocytów T. *Postepy Hig Med. Dosw*, 67: 1374-1390.
- Reich K. (2012) Łuszczycyca jako układowa choroba zapalna: implikacje dla postępowania, *Dermatologia po dyplomie*, tom 3 nr 4.

Sokolik R (2018) Łuszczycowe zapalenie stawów, Termedia.

Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et.al. (2004) Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc.Mar; 9(2):136-9.

Wcisło-Dziadecka D, Kaźmierczak A, Grabarek B, Adamczyk K, Brzoza Z (2018) Values of body mass index (BMI) and body Surface area (BSA) in patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: Preliminary report. Dermatol Ther. 2018, 31 (5).

## 9. Problem otyłości w populacji rozwojowej

The problem of obesity in developmental population

Maciej Kochman<sup>(1)</sup>, Katarzyna Bojarczuk<sup>(2)</sup>, Weronika Cyganik<sup>(3)</sup>, Magdalena Zawadka<sup>(4)</sup>, Joanna Wolska<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup> Studia doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(5)</sup> Zakład Onkologii, Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Mirosław Jabłoński

Maciej Kochman: maciejkochman@hotmail.com

Słowa kluczowe: BMI, tkanka tłuszczowa, obwód talii, dyslipidemia

### Streszczenie

Do oceny otyłości stosuje się różne metody i wskaźniki, m. in. wskaźnik masy ciała BMI, pomiar obwodu talii, wskaźnik talia:biodra, wskaźnik talia:wzrost, czy pomiar fałdu skórniego. Metody te różnią się dokładnością w ocenie otyłości. W przypadku populacji rozwojowej uzyskane wartości należy odnieść do specjalnie opracowanych siatek centylowych, które są dostosowane do wieku i płci. Szacuje się, że w Polsce problem nadwagi i otyłości dotyczy około 20% dzieci i młodzieży, a otyłości około 18,6% chłopców i 14,5% dziewcząt. Wielu autorów podkreśla, że częstość występowania nadmiernej masy ciała jest alarmująca i stale wzrasta, zarówno w populacji dorosłych jak i u dzieci i młodzieży. Na rozwój otyłości ma wpływ wiele czynników, w tym m.in. środowiskowe, psychologiczne, socjoekonomiczne, a także biologiczne (genetyczne), a patogeneza otyłości jest złożona i wieloczynnikowa. Występowanie otyłości u dzieci i młodzieży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania podwyższonego ciśnienia krwi i poziomu cholesterolu, upośledzenia tolerancji glukozy, insulinooporności i cukrzycy typu 2, chorób układu oddechowego, stłuszczenia wątroby, dolegliwości ze strony układu ruchu, przyspieszenia procesu dojrzewania, a także problemów społecznych i psychologicznych.

### 1. Wstęp

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w wielu krajach w przeciągu ostatnich dekad wyraźnie wskazują na problem epidemii otyłości. Problem ten dotyka nie tylko ludzi dorosłych, ale coraz częściej także dzieci i młodzież. Szacuje się, że na świecie z powodu nadwagi lub otyłości cierpi około 110 milionów dzieci. Problem otyłości u dzieci stał się jednym z poważniejszych wyzwań dla współczesnej medycyny z powodu jej klinicznych i społecznych konsekwencji (Gawlik i in. 2009). Długofalowe skutki zdrowotne wczesnego występowania zwiększonej masy ciała prowadzą do zmniejszenia sprawności i aktywności fizycznej, obniżenia jakości życia, a także mogą prowadzić do stanów depresyjnych i lękowych. Otyłość jest również determinantem wielu innych chorób cywilizacyjnych i zaburzeń, w tym zespołu metabolicznego (Przybylska i in. 2012). Współwystępowanie otyłości i różnych zaburzeń metabolicznych w wieku rozwojowym zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz cukrzycy typu 2 w wieku późniejszym (Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera E 2005).

W niniejszej monografii został omówiony problem otyłości u dzieci i młodzieży, przedstawiono definicję i metody oceny otyłości, epidemiologię otyłości w populacji rozwojowej, patogenезę i czynniki ryzyka, a także konsekwencje nieleczonej otyłości w populacji rozwojowej.

## 2. Opis zagadnienia

### 2.1 Definicja i metody oceny otyłości

Otyłość spowodowana jest nadmiernym nagromadzeniem się tkanki tłuszczowej w organizmie w wyniku zaburzenia równowagi energetycznej ustroju. Wg Światowej Organizacji Zdrowia otyłość to stan nieprawidłowego lub nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, który może powodować pogorszenie się stanu zdrowia. Definicja ta nie określa jednak żadnego kryterium bądź konkretnych wartości progowych do zdiagnozowania otyłości. Wobec tego w codziennej praktyce do oceny otyłości stosuje się różne metody i wskaźniki (Wąsowski i in. 2013).

Klasycznym i najpowszechniej stosowanym sposobem oceny stanu odżywienia (w tym otyłości) jest wskaźnik masy ciała BMI (ang. Body Mass Index). Do obliczenia tego wskaźnika wymagane są jedynie pomiary masy ciała i wzrostu. Aby uzyskać wskaźnik BMI należy podzielić masę ciała w kilogramach przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu. Uzyskany wynik należy odnieść do zakresów BMI odpowiadających stanom odżywienia (wartości wskaźnika BMI przedstawiono w Tab. 1.) (Flegal i in. 2002).

**Tab. 1.** Stan odżywienia wg wskaźnika BMI.

Stan odżywienia	Wartości wskaźnika BMI
Wygłodzenie	< 16,0
Wychudzenie	16,0 – 16,99
Niedowaga	17,0–18,49
Wartość prawidłowa	18,5–24,99
Nadwaga	25,0–29,99
I stopień otyłości	30,0–34,99
II stopień otyłości (otyłość kliniczna)	35,0–39,99
III stopień otyłości (otyłość skrajna lub ołbrzymia)	≥ 40,0

Otyłość stwierdza się w przypadku wartości BMI powyżej 30,0. W przypadku wartości od 35,0 do 39,99 stwierdza się otyłość kliniczną (II stopień otyłości), a powyżej 40,0 otyłość skrajną lub ołbrzymią (III stopień otyłości).

Pomimo prostego pomiaru i łatwości dokonania oceny, a także braku konieczności stosowania skomplikowanej aparatury, wskaźnik BMI nie jest najlepszym i najbardziej odpowiednim miernikiem stanu odżywienia, ponieważ nie uwzględnia on indywidualnej budowy ciała. Przykładem mogą być osoby uprawiające zawodowo sport. W przypadku osób z rozbudowaną tkanką mięśniową (np. kulturysty) wskaźnik BMI może wskazywać na występowanie otyłości, natomiast u sprinterów lub skoczków narciarskich wartości BMI mogą wskazywać na występowanie niedowagi. Należy także zwrócić uwagę na różnice w zawartości tkanki tłuszczowej w zależności od płci. Kobiety mają większą zawartość tkanki tłuszczowej w porównaniu do mężczyzn. W przypadku dzieci i młodzieży wskaźnik BMI może być stosowany do oceny otyłości jedynie po dostosowaniu uzyskanych wyników do specjalnie opracowanych siatek centylowych w zależności od wieku i płci, a także masy ciała i wzrostu (Zachurzk-Buczyńska i Małecka-Tendera 2005; Barlow i in. 2007; Kułaga i in. 2016).

Na podstawie wskaźnika BMI nie można również ocenić rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Topografia tkanki tłuszczowej w organizmie jest potrzebna do oceny typu otyłości (Man Ying Lee i in. 2008). W praktyce wyróżnia się 3 typy otyłości:

- a) otyłość prosta,
- b) otyłość brzuszna,
- c) otyłość pośladowko-udowa.

Do oceny rozmieszczenia tkanki tłuszczowej służą pomiary obwodów talii i bioder, a także wskaźnik talia : biodra (WHR, ang. Waist to Hip Ratio). Obwód talii (WC, ang. Waist Circumference) mierzy się za pomocą taśmy centymetrowej w połowie odległości między ostatnim żebrą a górnym grzebieniem talerza biodrowego. Obwód bioder mierzy się na wysokości krętarza większego kości

udowej (decyduje najszerzy obwód w tej okolicy). Wskaźnik WHR oblicza się poprzez podzielenie obwodu talii do obwodu bioder. Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy (IDF) definiuje otyłość brzuszną (inaczej: centralną, wisceralną, trzewną lub androidalną) jako wartość obwodu talii równej lub przekraczającej 94 cm w przypadku mężczyzn oraz 80 cm w przypadku kobiet. Otyłość pośladowko – udową stwierdza się w przypadku wartości wskaźnika WHR niższej niż 1,0 u mężczyzn i 0,8 u kobiet. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest zdiagnozowanie otyłości brzusznej, ponieważ to ten rodzaj otyłości silnie koreluje z występowaniem innych chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba wieńcowa czy cukrzyca. Podobnie jak w przypadku wskaźnika BMI, obwód talii również nie jest odpowiednią metodą oceny otyłości brzusznej w populacji rozwojowej. Ze względu na ciągły proces rozwoju i wzrostu dzieci i młodzieży, a także różnic somatycznych w procesie dojrzewania w zależności o płci wyniki pomiaru należy odnieść do siatek centylowych z uwzględnieniem wieku i płci (Mokha i in. 2010; Schwandt i in. 2008; Xi i in. 2014).

Do oceny otyłości służą także inne wskaźniki, jak np. wskaźnik talia : wzrost (WHtR, ang. Waist to Height Ratio) lub pomiar grubości fałdu skórnoego. Wskaźnik WHtR oblicza się dzieląc obwód talii przez wzrost. Do oceny otyłości naukowcy zalecają zastosowanie stałej i jednakowej dla obydwu płci wartości granicznej wskaźnika WHtR równego 0,5. Otyłość stwierdza się, gdy obwód talii przekracza połowę wysokości ciała. W przypadku populacji rozwojowej, wartości pomiarów należy dostosować do siatek centylowych. Część autorów zaleca przyjęcie 90 centyla dla populacji rozwojowej (Nawarycz i Ostrowska – Nawarycz 2007).

W celu pomiaru stopnia otłuszczenia organizmu często stosowany jest również pomiar grubości fałdu skórnoego. Pomiar ten wykonuje się za pomocą specjalnego cyrkla antropometrycznego. Pomiar wykonuje się nad mięśniem trójgłowym, pod łopatką i na brzuchu. Niestety, pomiar ten nie charakteryzuje się dokładnością, ponadto w przypadku osób o wysokim wskaźniku BMI trudno jest go wykonać, wobec tego nie zaleca się wykonywania tego pomiaru do oceny otyłości (Chong Hwa 2016).

Należy podkreślić, że istnieją również specjalne metody do dokładnej oceny ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Przykładem takich metod są: bioimpedancja elektryczna ciała, podwójna absorpcjometria (DXA), tomografia komputerowa z oceną planimetryczną, jądrowy rezonans magnetyczny, metody sonograficzne USG czy metody izotopowe. Wadą tych metod jest konieczność stosowania specjalnej aparatury, co wiąże się z dodatkowymi kosztami, wobec czego metody te nie są powszechnie stosowane (wykorzystywane są głównie w celach naukowych) (Wąsowski i in. 2013).

## 2.2 Epidemiologia otyłości u dzieci i młodzieży

Wg Światowej Organizacji Zdrowia problem nadwagi i otyłości dotyczy blisko 1,6 mld ludzi na świecie, a otyłości ponad 522 mln. W Polsce, wg badania NATPOL III szacuje się, że nadwaga lub otyłość dotyczy 53% dorosłych Polaków. W przypadku osób powyżej 45r.ż. odsetek ten wzrasta do 77% (Wąsowski i in. 2013). Szacuje się, że na świecie problem nadwagi lub otyłości dotyczy 6,7% dzieci i młodzieży. W krajach rozwiniętych odsetek jest wyższy i dotyczy około 23,8% chłopców i 22,6% dziewcząt. W Polsce szacuje się, że problem nadwagi i otyłości dotyczy około 20% dzieci i młodzieży, a otyłości około 18,6% chłopców i 14,5% dziewcząt. Wielu autorów podkreśla, że częstość występowania nadmiernej masy ciała jest alarmująca i stale wzrasta, zarówno w populacji osób dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (Banaś i Kardas 2011).

## 2.3 Przyczyny i czynniki ryzyka otyłości

Na rozwój otyłości ma wpływ wiele czynników, w tym m.in. środowiskowe, psychologiczne, socjoekonomiczne, a także biologiczne (genetyczne) (Przybylska i in. 2012). Liczne badania potwierdzają, że patogeneza otyłości jest złożona i wieloczynnikowa. Nadmiar tkanki tłuszczowej odkładający się w organizmie spowodowany jest zaburzeniem proporcji pomiędzy podażą a wydatkowaniem energii pochodzącej z pożywienia, co wynika ze wzajemnego i skomplikowanego oddziaływania czynników środowiskowych, genetycznych oraz związanych ze stylem życia (Ogden i in. 2014). Wąsowski i in. podkreślają, że rozpowszechnienie otyłości w krajach zachodnich w ostatnich dziesięcioleciach zbyt gwałtownie nasiliło się, by mogło być spowodowane wyłącznie czynnikami biologicznymi (Wąsowski i in. 2013). Zdaniem Malika i in. w przeciagu

ostatnich dekad na występowanie otyłości i związanych z nią współistniejących chorób w wielu krajach znaczny wpływ miała globalizacja. Pomimo poprawy jakości życia wielu osób, globalizacja stworzyła dostęp do taniej żywności o niskiej wartości odżywczej i wysokiej energii, spowodowała zwiększoną konsumpcję przetworzonej żywności oraz słodzonych napojów, a także zwiększyła odsetek osób prowadzących sedenteryjny tryb życia (Malik i in. 2012). Woo Baidal i wsp. uważają natomiast, że kluczową rolę w rozwoju otyłości w późniejszym wieku odgrywają pierwsze 1000 dni dziecka (Woo Baidal i in. 2015).

Jak już wspomniano wcześniej, otyłość wynika z nadmiernej podaży energii pochodzącej z pożywienia. Nie sposób w tym miejscu nie zwrócić uwagi na zachowania żywieniowe, które sprzyjają występowaniu otyłości. Ludzie ze względu na brak czasu, a także wygodę coraz częściej sięgają po wysokokaloryczne i gotowe dania, a także spożywają posiłki w restauracjach typu fast food. Takie zachowania nieuchronnie prowadzą do dodatniego bilansu energetycznego, co następnie powoduje nadwagę oraz otyłość.

Uważa się, że dziedziczenie otyłości ma charakter wielogenowy, a czynniki genetyczne są odpowiedzialne za występowanie otyłości tylko w 25-45%. Należy jednak podkreślić, że rola dziedziczenia skłonności do występowania nadmiernej masy ciała jest bardzo ważna. Wykazano bowiem, że w przypadku występowania otyłości u obojga rodziców problem otyłości dotyka ponad 65% dzieci. Występowanie otyłości u dzieci zmniejsza się, gdy tylko jeden z rodziców jest otyły (50% dzieci), a w przypadku, gdy oboje rodziców są szczupli, problem otyłości dotyka jedynie 9% potomstwa (Przybylska i in. 2012).

### 2.4 Konsekwencje nieleczonej otyłości u dzieci i młodzieży

Występowanie nadmiernej masy ciała istotnie koreluje z ryzykiem występowania wielu chorób. Ponadto otyłość i nadwaga może także prowadzić do wystąpienia lub znacznego pogłębienia niepełnosprawności, a także śmierci. Otyłość może także prowadzić do pogorszenia jakości życia, stanów lękowych czy depresyjnych. Do chorób współwystępujących z otyłością należą: choroby układu krążenia, cukrzyca typu II, choroba zwyrodnieniowa czy niektóre rodzaje nowotworów (Zachurzk-Buczyńska i Małecka-Tendera 2005). Występowanie otyłości u dzieci i młodzieży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia podwyższonego ciśnienia krwi i poziomu cholesterolu, upośledzenia tolerancji glukozy, insulinooporności i cukrzycy typu 2, chorób układu oddechowego jak bezdech senny i astma, stłuszczenia wątroby, kamicy żółciowej i refluksu żołądkowo – przełykowego, zaburzeń ze strony układu ruchu, przyspieszenia procesu dojrzewania, a także problemów społecznych i psychologicznych (wykluczenie, dyskryminacja, niska samoocena) (Zachurzk-Buczyńska i Małecka-Tendera 2005). Szczegółowe zestawienie powikłań otyłości przedstawiono w Tab. 2.

## 3. Podsumowanie

Jak wykazano w niniejszej monografii, problem otyłości wśród dzieci i młodzieży jest niezwykle poważny, bowiem częstość występowania nadmiernej masy ciała w populacji rozwojowej stale wzrasta, a jej patogeneza jest złożona i wieloczynnikowa. Istnieje wiele metod do oceny występowania otyłości wśród dzieci i młodzieży, należy jednak pamiętać, że uzyskane wartości należy dostosować do siatek centylowych, ponieważ pierwotnie metody te były opracowane dla populacji osób dorosłych. Konsekwencje i powikłania otyłości mają charakter wieloukładowy. Nieleczona otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz cukrzycy typu 2. Coraz częstsze występowanie nadwagi i otyłości w wieku rozwojowym powinno stanowić wyzwanie do wielokierunkowych działań prewencyjnych. W przypadku wystąpienia nadwagi lub otyłości należy wdrożyć działania nacelowane na redukcję masy, zmianę stylu życia i zwiększenie aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży. Należy również informować o zasadach optymalnej diety oraz o konieczności ograniczenia niezdrowej, wysoko przetworzonej żywności.

**Tab.2** Powikłania otyłości (Mikoś i in. 2010).

Rodzaj powikłań	Objawy
Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guz rzekomy mózgu</li> </ul>
Endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinooporność</li> <li>• Cukrzyca typu 2</li> <li>• Przedwczesne dojrzewanie</li> <li>• Zespół policystycznych jajników</li> <li>• Hipogonadyzm</li> </ul>
Sercowo – naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia lipidowe</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Koagulopatia</li> <li>• Przewlekłe zapalenie</li> <li>• Dysfunkcja śródbłonna</li> </ul>
Płucne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół nocnego bezdechu</li> <li>• Astma</li> <li>• Nietolerancja ćwiczeń fizycznych</li> </ul>
Żołądkowo – jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba refluksowa przełyku</li> <li>• Choroba tłuszczeniowa wątroby</li> <li>• Kamica żółciowa</li> <li>• Zaparcia stolca</li> </ul>
Nerkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwardnienie kłębuszków nerkowych</li> </ul>
Mięśniowo – szkieletowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bóle pleców</li> <li>• Złuszczenie nasady głowy k. udowej</li> <li>• Złamanie przedramienia</li> <li>• Płaskostopie</li> </ul>
Psychosocjalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska samoocena</li> <li>• Lęk</li> <li>• Depresja</li> <li>• Zaburzenia jedzenia</li> <li>• Izolacja socjalna</li> <li>• Gorsze wyniki w nauce</li> </ul>

#### 4. Literatura

- Banaś I, Kardas P (2011) Pomiar obwodu talii u dzieci i młodzieży narzędziem przesiewowym oceny czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Forum Medycyny Rodzinnej, 5(3):229-238.
- Barlow SE and the Expert Committee (2007) Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics, 120:164-192.
- Chong Hwa K (2016) Measurements of Adiposity and Body Composition. Korean J Obes, 25(3):115-120.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. (2002) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA, 288:1723-1727.
- Gawlik A, Zachurzok-Buczyńska A, Małecka-Tendera E (2009) Powikłania otyłości u dzieci i młodzieży. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, 5(1):19-27.
- Hirsler V, Oestreicher K, Maccallini G, et al (2009) Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinian elementary school children. Clinical Biochemistry, 43(4-5): 435-441.



- Kułaga Z, Grajda A, Gurzkowska B et al. (2016) The prevalence of overweight and obesity among polish school-aged children and adolescents. *Przegl Epidemiol*, 70(4): 641-651.
- Malik VS, Willett WC, Hu FB (2012) Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(1):13–27.
- Man Ying Lee C, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M (2008) Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7) 7: 646-653.
- Mikoś M, Mikoś, M, Mikoś H, Obara – Moszyńska M, Niedziela M (2010) Nadwaga i otyłość u dzieci i młodzieży. *Nowiny Lekarskie*, 79(5): 397–402.
- Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C i in. (2010) Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr*, 10:73.
- Nawarycz T, Ostrowska-Nawarycz L (2007) Otyłość brzuszna u dzieci i młodzieży – doświadczenia łódzkie. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 3(1):1-8.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM (2014) Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 311(8):806–814.
- Przybylska D, Kurowska M, Przybylski P (2012) Obesity and overweight in the adolescent population. *Hygeia Public Health*, 47(1): 28-35.
- Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM (2008) First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. *World J Pediatr*, 4(4):259-66.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH i in. (2009) Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 119(4):628-47.
- Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J i in. (2009) Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 15(4):233-239.
- Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E (2013) Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych*, 4:301-306.
- Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL (2015) Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days. A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine*, 50(6):761–779.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS i in. (2004) Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 350:2362-74.
- Xi B, Mi J, Zhao M, Zhang T i in (2014) Trends in abdominal obesity among U.S. children and adolescents. *Pediatrics*, 134(2):334-9.
- Zachurzok-Buczyńska A, Małecka-Tendera E (2005) Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 1(3): 13–20.

## 10. Rozpoznanie zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży

The diagnosis of metabolic syndrome in children and adolescents

Maciej Kochman<sup>(1)</sup>, Katarzyna Bojarczuk<sup>(2)</sup>, Weronika Cyganik<sup>(3)</sup>, Magdalena Zawadka<sup>(4)</sup>, Joanna Wolska<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(3)</sup> Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(4)</sup> Studia doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(5)</sup> Zakład Onkologii, Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

Opiekun naukowy: Mirosław Jabłoński

Maciej Kochman: maciejkochman@hotmail.com

Słowa kluczowe: zaburzenia metaboliczne, otyłość brzuszna, dyslipidemia, cukrzyca

### Streszczenie

Zespół metaboliczny do niedawna uważano za zaburzenie występujące wyłącznie u osób dorosłych, jednakże obecnie coraz częściej rozpoznawany jest u dzieci i młodzieży. Z powodu braku jednoznacznych kryteriów rozpoznania ZM w populacji rozwojowej, Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy stworzyła jednolite kryterium diagnostyczne ZM dla dzieci i młodzieży. Do rozpoznania tego zespołu u dzieci i młodzieży niezbędnym jest stwierdzenie otyłości brzusznej oraz przynajmniej dwóch czynników ryzyka: podwyższone stężenie trójglicerydów, niskie stężenie cholesterolu HDL, podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi lub podwyższone ciśnienie tętnicze. Zespół metaboliczny zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz cukrzycy typu 2. Profilaktyka i leczenie ZM polega przede wszystkim na zmniejszeniu masy ciała, modyfikacji diety oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

### 1. Wstęp

Zespół metaboliczny (ZM, ang. MS, MetS, metabolic syndrome) charakteryzuje się współwystępowaniem powiązanych ze sobą czynników ryzyka takich jak otyłość, dyslipidemia aterogenna, hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Zespół ten do niedawna uważano za zaburzenie występujące wyłącznie u osób dorosłych, jednakże w związku z ogólnoswiatową epidemią otyłości w populacji rozwojowej staje się również poważnym problemem u dzieci i młodzieży (Drzycimska-Tatka i in. 2011). Schorzenie to stało się przyczyną intensywnych badań nad jego konsekwencjami dla zdrowia dzieci i młodzieży. Początkowo zwracano uwagę na nieprawidłowy profil lipidowy i zaburzenia tolerancji glukozy u otyłych dzieci, a później przedmiotem badań stała się cukrzyca typu 2, która powszechnie uważana była za chorobę wieku dorosłego. Stworzenie standardów rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży wymagało odniesienia wyników pomiarów antropometrycznych, wyników badań laboratoryjnych, a także pomiarów ciśnienia tętniczego do odpowiednich norm dla danej płci i wieku oraz populacji z zastosowaniem siatek centylowych (Pacífico i in. 2011; Pac – Kożuchowska i in. 2008; Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera 2015).

W niniejszej pracy opisano zarys problemu zespołu metabolicznego w populacji dzieci i młodzieży – kryteria rozpoznania, etiologię, konsekwencje jego wystąpienia i podstawowe możliwości leczenia.

### 2. Opis zagadnienia

#### 2.1 Definicje zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży

Pierwsze próby opracowania jednolitej definicji tego zespołu wśród populacji dzieci i młodzieży podjęto dopiero na początku XXI wieku. Wszystkie definicje opierały się na założeniu,

iż ZM stwierdza się w przypadku wystąpienia przynajmniej 3 czynników ryzyka z następujących: nieprawidłowa glikemia na czczo, otyłość brzuszna, podwyższony poziom trójglicerydów, obniżony poziom cholesterolu HDL lub podwyższone ciśnienie krwi. (Banaś i Lewek 2015; Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera 2015; Zimmet i in. 2007). Szczegółowe kryteria przedstawiono w Tab. 1.

**Tab. 1.** Definicje zespołu metabolicznego dla dzieci i młodzieży (Zimmet i in. 2007).

Cook et al. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> , 2003; 157, 821-7		de Ferranti et al. <i>Circulation</i> , 2004; 110, 2494-7	Cruz et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2004; 89, 108-13	Weiss et al. <i>N Engl J Med</i> , 2004; 350, 2362-74	Ford et al. <i>Diabetes Care</i> , 2005; 28, 878- 81
ZM stwierdza się w przypadku wystąpienia przynajmniej 3 czynników z 5 poniższych:					
1.	Poziom glukozy na czczo $\geq 110$ mg/dL	Poziom glukozy na czczo $\geq 6.1$ mmol/L ( $\geq 110$ mg/dL)	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (wg ADA)	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (wg ADA)	Poziom glukozy na czczo $\geq 110$ mg/dL (w przypadku poziomu glukozy na $\geq 100$ mg/dL należy wykonać dodatkowe badania)
2.	Obwód talii $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku i płci, NHANES III)	Obwód talii $>75$ centyla	Obwód talii $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku, płci i rasy, NHANES III)	BMI $-Z$ score $\geq 2.0$ (dostosowane do wieku i płci)	Obwód talii $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku i płci, NHANES III)
3.	Poziom trójglicerydów $\geq 110$ mg/dL (dostosowane do wieku, NCEP)	Poziom trójglicerydów $\geq 1.1$ mmol/L ( $\geq 100$ mg/dL)	Poziom trójglicerydów $\geq 90$ centyla (dostosowane do wieku i płci, NHANES III)	Poziom trójglicerydów $\geq 95$ centyla (dostosowane do wieku, płci i rasy, NGHS)	Poziom trójglicerydów $\geq 110$ mg/dL (dostosowane do wieku, NCEP)
4.	HDL-C $\leq 40$ mg/dL (NCEP)	HDL-C $<1.3$ mmol/L ( $<50$ mg/dL)	HDL-C $\leq 10$ centyla (dostosowane do wieku i płci, NHANES III)	HDL-C $<5$ centyla (dostosowane do wieku, płci i rasy, NGHS)	HDL-C $\leq 40$ mg/dL (NCEP)
5.	Ciśnienie krwi $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku, płci i wzrostu NHBPEP)	Ciśnienie krwi $>90$ centyla	Ciśnienie krwi $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku, płci i wzrostu NHBPEP)	Ciśnienie krwi $\geq 95$ centyla (dostosowane dla wieku, płci i wzrostu NHBPEP)	Ciśnienie krwi $\geq 90$ centyla (dostosowane dla wieku, płci i wzrostu NHBPEP)

ADA – American Diabetes Association; NHANES III - The Third National Health and Nutrition Examination Survey; NCEP - National Cholesterol Education Program; NGHS -National Growth and Health Study; NHBPEP - National High Blood Pressure Education Program.

Wobec braku jednoznacznej definicji zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy (ang. International Diabetes Federation, IDF) opracowała w 2007r. konsensus dotyczący ujednoczenia kryteriów rozpoznania ZM. Nowa definicja ZM metabolicznego dla dzieci i młodzieży była częściowo inspirowana ogólnoswiatową definicją zespołu metabolicznego dla dorosłych (wg IDF z 2005r.). Bazuje ona na wcześniejszych badaniach, w których zmodyfikowano kryteria dla dorosłych w celu dostosowania ich dla dzieci i młodzieży. Podobnie jak w przypadku kryterium dla dorosłych otyłość brzuszna jest podstawowym elementem do rozpoznania zespołu metabolicznego w populacji rozwojowej. Według licznych autorów to właśnie wartości obwodu talii, w porównaniu do BMI, bardziej korelowały z ilością trzewnej tkanki tłuszczowej i ryzykiem chorób sercowo- naczyniowych (Pac – Kożuchowska i in. 2008; Zimmet i in. 2007; Cruz i Goran 2004).

Nowa definicja ZM jest łatwa do zastosowania w praktyce klinicznej. Ze względu na zmiany rozwojowe związane ze wiekiem i dojrzewaniem płciowym wyodrębniła ona kryteria rozpoznania ZM u dzieci i młodzieży dla 3 grup wiekowych:

- a) 6 lat – 9 lat
- b) 10 lat – 15 lat
- c) Powyżej 16 lat.

Dla dzieci w wieku 6 – 9 lat – obwód pasa równy lub przekraczający 90 centyl może świadczyć o występowaniu zespołu metabolicznego, jednak wg IDF u dzieci w tym wieku nie powinno diagnozować się tego zespołu. W tym wieku powinno się dążyć do redukcji masy ciała (w tym redukcji otyłości typu brzusznej), a także powinno się w dalszym ciągu monitorować stan zdrowia dzieci w przypadku potwierdzenia w wywiadzie rodzinnym zespołu metabolicznego, cukrzycy typu II, dyslipidemii, chorób sercowo – naczyniowych, nadciśnienia lub otyłości (Zimmet i in. 2007).

Dla dzieci (młodzieży) w wieku 10 – 15 lat – o występowaniu zespołu metabolicznego świadczy otyłość brzuszna (obwód pasa równy lub przekraczający 90 centyl) wraz z obecnością przynajmniej dwóch z następujących zaburzeń klinicznych: poziom trójglicerydów wyższy lub równy 150mg/dL, poziom cholesterolu HDL niższy niż 40 mg/dL, ciśnienie skurczowe krwi wyższe lub równe 130 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe wyższe lub równe 85 mm Hg lub poziom glukozy na czczo wyższy lub równy 100 mg/dL (w przypadku występowania cukrzycy typu drugiego zaleca się także wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą) (Zimmet i in. 2007).

Dla młodzieży w wieku 16 r. i powyżej zaleca się ocenę wystąpienia zespołu metabolicznego na podstawie kryterium przeznaczonego dla osób dorosłych: otyłość brzuszna (dla mężczyzn obwód pasa wyższy lub równy 94 cm, dla kobiet wyższy lub równy 80 cm) oraz obecność przynajmniej dwóch z następujących zaburzeń klinicznych: poziom trójglicerydów wyższy lub równy 150 mg/dL, poziom cholesterolu HDL niższy niż 40 mg/dL u mężczyzn oraz niższy niż 50 mg/dL u kobiet (lub: leczenie farmakologiczne tego zaburzenia), ciśnienie skurczowe krwi wyższe lub równe 130 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe wyższe lub równe 85 mm Hg (lub: wcześniej zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze; lub: leczenie farmakologiczne tego zaburzenia) oraz poziom glukozy na czczo wyższy lub równy 100 mg/dL (lub: wcześniej zdiagnozowana cukrzyca typu 2) (Zimmet i in. 2007).

## 2.2 Etiologia zespołu metabolicznego

Część naukowców uważa, że rozwój insulinooporności i pozostałych składowych zespołu metabolicznego poprzedzony jest wystąpieniem otyłości brzusznej, co prowadzi do jego powikłań w postaci chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Autorzy wskazują jednak, że mechanizmy patogenetyczne łączące otyłość z insulinoopornością są jednak jeszcze słabo poznane (Pacholczyk, Ferenc, Kowalski 2008). Przyczyny kumulacji czynników ryzyka i występowania zespołu metabolicznego również nie są dostatecznie poznane (Reaven 2004).

Wyróżnia się trzy grupy czynników etiologicznych:

- a) otyłość i zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej,
- b) insulinooporność i kompensacyjną hiperinsulinemię
- c) zbiór niezależnych czynników ryzyka (brak aktywności fizycznej, proces starzenia i zaburzenia hormonalne).

Na rozwój zespołu metabolicznego istotny wpływ mają predyspozycje genetyczne, a także czynniki środowiskowe, na które składają się wysokokaloryczna i aterogenna dieta oraz niska aktywność fizyczna. Obserwuje się również genetyczne podłoże tego schorzenia, o czym świadczy rodzinne występowanie komponentów zespołu metabolicznego, takich jak otyłość, insulinooporność, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze (Grundy i in. 2004; Boney i in. 2005).

## 2.3 Konsekwencje występowania zespołu metabolicznego u dzieci

Dzieci i młodzież z rozpoznaniem zespołu metabolicznego są obciążone dużo większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych z powodu współwystępowania kilku czynników ryzyka. Z rozwojem zespołu metabolicznego bezpośrednio związana jest otyłość brzuszna. Otyłość u dzieci i młodzieży jest najczęstszą przyczyną oporności na insulinę, sprzyja powstawaniu dyslipidemii, nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2. Nadciśnienie skurczowe zaobserwowano u 29%

otyłych dziewcząt i 25% otyłych chłopców, natomiast nadciśnienie rozkurczowe odpowiednio u 17% i 13% tych dzieci. Dyslipidemia, a w konsekwencji miażdżycza, jest podstawowym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jej nasilenie koreluje ze składowymi ZM: otyłością ocenianą za pomocą wskaźnika BMI, nadciśnieniem, stężeniem cholesterolu LDL i HDL oraz trójglicerydów. U osób z rozpoznaniem zespołu metabolicznego ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej wzrasta o 53%, zgonów – o 74%, a udarów mózgu – o 76%. Dzieci z rozpoznaniem zespołu metabolicznego są od 2 do 3 razy częściej narażone na wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy w wieku dorosłym w porównaniu z dziećmi bez zespołu metabolicznego (Banaś i Lewek 2015; Gawlik i in. 2009; Cruz i Goran 2004; Hirschler i in. 2010).

#### 2.4 Możliwości leczenia zespołu metabolicznego

Zapobieganie powstawania i leczenie zespołu metabolicznego, a także jego powikłań u dzieci i młodzieży polega przede wszystkim na zmianie dotychczasowego stylu życia, włączając w to modyfikację diety, a także zwiększenie aktywności fizycznej celem zredukowania masy ciała. Dieta bogata w błonnik wiąże się z niższą insulinoopornością tkanek oraz rzadszym występowaniem zespołu metabolicznego. Wobec tego zaleca się zwiększenie spożycia pełnoziarnistych produktów zbożowych, zmniejszając przy tym spożycie tłuszczu i cukrów prostych. Dostępne piśmiennictwo informuje o pozytywnym wpływie różnych form aktywności fizycznej na leczenie zespołu metabolicznego oraz jego czynników ryzyka w populacji rozwojowej (Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera 2015). Fizjoterapia wspomaga leczenie zespołu metabolicznego poprzez niwelowanie czynników ryzyka takich jak: otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Regularne wykonywanie ćwiczeń fizycznych pomaga obniżyć i utrzymać masę ciała, a ćwiczenia aerobowe wpływają na zmniejszenie insulinooporności (Kaur 2011). Ryzyko otyłości maleje o 10% z każdą godziną spędzoną na umiarkowanym wysiłku fizycznym, a wzrasta o 12% z każdą godziną spędzoną na oglądaniu telewizji. U dzieci i młodzieży z nadwagą uprawianie aerobiku przez 8 tygodni spowodowało poprawę funkcji śródbłonna naczyń, a poziom insuliny wykazywał tendencję spadkową. U dziewcząt przed okresem dojrzewania wysiłek fizyczny o przynajmniej średnim nasileniu skutecznie zmniejszał stężenie cholesterolu frakcji LDL obniżając przy tym ryzyko rozwoju choroby wieńcowej (Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera 2015).

Farmakoterapia ma niewielkie zastosowanie i ogranicza się jedynie do leczenia hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego i zaburzenia tolerancji glukozy. U osób w trakcie lub po okresie dorastania, u których występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej połączone z insulinoopornością, można stosować metforminę, która, poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę, korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową i lipidową, a także ułatwia odchudzanie (Zachurzok-Buczyńska i Małecka-Tendera 2015).

### 3. Podsumowanie

Ze względu na rozpowszechnienie i wzrastającą tendencję zachorowania zespół metaboliczny staje się dużym problemem i wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Alarmujący wzrost zachorowania na otyłość w populacji rozwojowej spowodował coraz częstsze występowanie w tej grupie wiekowej zaburzeń metabolicznych takich jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia tolerancji glukozy, czego konsekwencją może być rozwój zespołu metabolicznego. Obecność zespołu metabolicznego w wieku rozwojowym zwiększa ryzyko wystąpienia miażdżycy i cukrzycy typu 2, a także ich następstw – zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w późniejszym okresie życia (Zimmet i in. 2007). Pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym są główną przyczyną śmierci, a czynniki ryzyka, które składają się na zespół metaboliczny, można skutecznie eliminować poprzez profilaktykę, zmianę stylu życia, a także zmianę nawyków żywieniowych. Pierwszym krokiem w ramach profilaktyki pierwotnej powinna być identyfikacja zagrożonych dzieci, a następnie kierunkowa interwencja w wyodrębnionej grupie, pozostającej pod opieką lekarza rodzinnego. W obliczu epidemii otyłości wczesne zapobieganie, wykrywanie i leczenie zespołu metabolicznego jest więc niezwykle istotnym działaniem (Banaś i Lewek 2015; Cruz i Goran 2004; Steinberger i in. 2009).

W związku z powyższym niewątpliwie ważnym jest uświadamianie dzieci i młodzieży, a także ich rodziców na temat zagrożeń płynących z występowania otyłości oraz zespołu metabolicznego w młodym wieku. Należy także tworzyć i wdrażać odpowiednie programy prozdrowotne mające na celu edukację społeczeństwa oraz korygowanie lub eliminację czynników ryzyka zespołu metabolicznego pod kątem zapobiegania związanych z nim zagrożeniom zdrowotnym (Morrison i in. 2007; Steinberger i in. 2009).

#### **4. Literatura**

- Banaś I, Lewek P (2015) Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a częstość występowania zespołu metabolicznego w grupie dzieci i młodzieży. *Family Medicine & Primary Care Review*, 17(2): 79–81.
- Boney CB, Verma A, Tucker R i in. (2005) Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics*, 115:290-296
- Cruz ML, Goran MI (2004) The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports*, 4:53–62
- Drzycimska-Tatka B, Drab-Rybczyńska A, Kasprzak J (2011) Zespół metaboliczny — epidemia XXI wieku. *Hygeia Public Health*, 46(4): 423–430.
- Gawlik A, Zachurżok-Buczyńska A, Małecka-Tendera E (2009) Powikłania otyłości u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 5(1):19-27.
- Głowacka A, Sawer Szewczyk J, Drzewoski J i in. (2017) The incidence of some components of the metabolic syndrome in children in medium sized town and rural area in Poland. *Clinical Diabetology*, 6(6): 195–203.
- Grundy S, Brewer H, Cleeman J (2004) Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition, *NHLBI/AHA CONFERENCE PROCEEDINGS 2004*.
- Hirchler V, Oestreicher K, Macallini G, et al. (2010) Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinian elementary school children. *Clinical Biochemistry*, 43(4–5): 435–441.
- Kaur J, Bharti G, Bhatia MS (2011) Role of Exercise in Metabolic Syndrome, *Delhi Psychiatry Journal*, 14(2): 368 – 371.
- Kawalec-Kajstura E, Malinowska-Lipień I, Reczek A, i in. (2015) Częstość występowania komponentów zespołu metabolicznego wśród 18-letniej młodzieży — ocena zmian w okresie rocznej obserwacji. *Problemy Pielęgniarstwa*, 23(4):458 – 464.
- Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C (2007) Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*, 120(2): 340.
- Morrison JA, Friedman LA, Harlan LC, et al. (2005) Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girl: a longitudinal assessment. *Pediatrics*, 116(5): 1178–1183.
- Pac-Kożuchowska E, Zatorska-Karpuś M, Kozłowska M i in. (2008) Wybrane czynniki ryzyka zespołu metabolicznego u dzieci. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 14: 15.
- Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J (2008) Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. *Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 62: 530–542.
- Pacifico L, Anania C, Martino F i in. (2011) Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 21:455-466.
- Reaven G (2004) The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 33: 283-303
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH i in. (2009) Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on

- Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 119(4):628-47.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS i in. (2004) Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 350:2362-74.
- Zachurzok-Buczyńska A, Małecka-Tendera E (2005) Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 1(3): 13–20.
- Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, et al. (2007) The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatric Diabetology*, 8:299–306 .

## **11. Choroba Alzheimer- neuroprzeżyźnictwo w układzie glutaminergicznym** Alzheimer's disease - neurotransmission in the glutamatergic system

Kondej Magda<sup>(1)</sup>, Stępnicki Piotr<sup>(1)</sup>, Żuk Justyna<sup>(1)</sup>, Kaczor Agnieszka A.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin

<sup>(2)</sup>Szkoła Farmacji, Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Yliopistonranta 1, P.O. Box 1627, Kuopio FI-70211, Finlandia

Opiekun naukowy: Agnieszka A. Kaczor

Magda Kondej: magda.kondej@onet.pl

Słowa kluczowe: receptory NMDA, glutaminian, otępienie.

### **Streszczenie**

Choroba Alzheimer jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, wciąż zaliczaną do chorób nieuleczalnych i prowadzącą do śmierci pacjenta. Najczęściej dotyka osoby po 65. roku życia, lecz może pojawić się też wcześniej. Choroba Alzheimer powoduje degenerację centralnego układu nerwowego, co skutkuje ogólnym otępieniem. Otępienie typu alzheimerowskiego jest wynikiem przyspieszonego obumierania neuronów w mózgu.

Układ glutaminergiczny jest bardzo ważny dla procesów poznawczych, gdyż jego aktywność warunkuje plastyczność synaps. Zarówno nadmiar jak również niedomiar glutaminianu prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych, co jest jednym ze składników patomechanizmu choroby Alzheimer.

### **1. Wstęp**

Choroba Alzheimer to postępująca choroba neurodegeneracyjna, wciąż nieuleczalna i prowadząca do śmierci pacjenta. Najczęściej dotyka ona osoby po 65. roku życia, lecz może pojawić się wcześniej. Pomimo, iż u każdego pacjenta przebiega ona inaczej, cechuje ją szereg charakterystycznych objawów. Wczesne symptomy schorzenia są często błędnie kojarzone z wiekiem lub ze stresem. Przyczyny oraz postęp choroby Alzheimer są nadal słabo poznane, dlatego obecnie możliwe jest wyłącznie leczenie objawowe.

Choroba Alzheimer została opisana po raz pierwszy w 1906 roku przez niemieckiego neuropatologa Aloisa Alzheimer (Berchtold i in.1998). Jest przede wszystkim schorzeniem układu nerwowego, ale również obserwuje się w niej zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Chorobę Alzheimer charakteryzuje stopniowe narastanie objawów otępienia, w którym zaburzone są wyższe funkcje korowe, tzn. pamięć krótkoterminowa i semantyczna, szczególnie werbalna, pamięć długoterminowa. Pogorszeniu funkcji poznawczych towarzyszy zwykle spadek motywacji, a około dwie trzecie cierpiących na chorobę Alzheimer zapada również na chorobę Parkinsona (Longstaff 2005).

#### **1.1 Neuropatologia**

Choroba Alzheimer jest wynikiem odkładania się w mózgu dwóch białek o patologicznej konformacji (o strukturze drugorzędowej  $\beta$ -karkti), tj.  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ) na zewnątrz komórek pod postacią amyloidowych blaszek starczych oraz białka tau wewnątrz neuronów (Barcikowska i in. 2004). Skutkuje to zanikiem, najczęściej na drodze apoptozy, neuronów i ich połączeń, co po pewnym czasie przestaje być kompensowane przez mechanizmy plastyczności mózgu. Patologiczna agregacja wspomnianych białek zdaje się być wynikiem nieprawidłowego działania tego samego enzymu, GSK3 $\beta$  i ma miejsce w korze czołowej i skroniowej oraz hipokampie i ciele migdałowatym. W chorobie Alzheimer obumierają szczególnie glutaminergiczne neurony piramidalne kory hipokampa, neurony cholinergiczne wielokomórkowego jądra podstawnego Meynerta, a także



neurony projekcji noradrenergicznej z miejsca sinawego i serotoninerdycznej z jąder szwu. Obserwuje się dodatkowo degradację neuronów dopaminergicdnych istoty czarnej podobnie jak ma to miejsce w chorobie Parkinsona.

## 1.2 Etiologia

Większość zachorowań na chorobę Alzheimera to przypadki o nieznaney etiologii. Około 10-40% przypadków uwarunkowana jest genetycznie i związana z mutacjami lub polimorfizmem przynajmniej czterech głównych genów (Selkoe 2004, Chai 2007). Mutacja typu zmiany sensu w genie kodującym białko prekursorowe  $\beta$ -amyloidu (APP), zlokalizowanym na chromosomie 21, odpowiada za mniej niż 0,1% przypadków choroby Alzheimera. APP jest białkiem błonowym, którego przemiana prowadzi do powstania nierozpuszczalnej form  $\beta$ -amyloidu, odkładającej się w blaszkach starczych. Opisana mutacja odpowiada za chorobę Alzheimera pojawiającą się już około trzydziestego roku życia, podobnie jak mutacje dwóch innych genów zlokalizowanych w chromosomach 14 i 1, kodujących presenilinę 1 i presenilinę 2. Presenilina 1 i presenilina 2 to duże białka związane z błonami siateczki śródplazmatycznej i aparatu Golgiego, których funkcją jest transport nowo zsyntetyzowanych białek. Polimorfizm znajdujacego się na chromosomie 19 genu kodujacego apolipoproteinę E4 odpowiada za 25% zachorowań na chorobę Alzheimera, u osób występujących w podeszłym wieku. Zaznaczyć należy, że jest to czynnik predysponujący do zachorowania, a niedeterminujący je (Selkoe 2004). Mutacje w genie kodującym białko tau, ulokowanym na chromosomie 17, nie odpowiadają za rodzinne przypadki choroby, natomiast występują w rodzinach z rzadka, ale również wyniszczającą demencją czołowo-skroniową, której towarzyszy parkinsonizm również związany z chromosomem 17. Badania nad niniejszymi mutacjami dostarczyły dowodów na poparcie tezy, iż w chorobie Alzheimera akumulacja  $\beta$ -amyloidu prowadzi do odkładania patologicznie zmienionego białka tau, nie zaś odwrotnie.

W ostatnich latach przeprowadzono szeroko zakrojone badania ludzkiego genomu pod kątem genetycznego podłoża choroby Alzheimera. Odkryto dzięki temu szereg polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, które mogą sprzyjać pojawieniu się choroby Alzheimera (APOE, CLU, CR1, BIN1, PICALM, CD33, ABCA7, CD2AP, EPHA1, MS4 oraz TREM2). Wiele nowych badań podkreśla też rolę modyfikacji epigenetycznych w patomechanizmie choroby Alzheimera (Jung i in. 2018).

## 1.3 Patofizjologia molekularna

Przyjmując się, że nieprawidłowe przemiany kataboliczne białka APP powodują tworzenie się patologicznych struktur  $\beta$ -amyloidu. Prekursorowe białko  $\beta$ -amyloidu ulega przemianom biochemicznym na szlaku sekrecyjnym bądź endosomalno-lizosomalnym. Szlak sekrecyjny z udziałem  $\alpha$ - i  $\gamma$ - sekretaz prowadzi do uwolnienia fragmentu p3 (aminokwasy 17-39/43). Wyłącznie drugi szlak prowadzi przy udziale  $\beta$ - i  $\gamma$ - sekretaz do powstania toksycznych peptydów  $\beta A_{40}$  i  $\beta A_{42}$ , zawierających 40 lub 42 aminokwasy i odkładanych w płytkach starczych (Longstaff 2005). Mutacje w genie kodującym APP zwiększają prawdopodobieństwo błędnego cięcia białka przez  $\beta$ - i  $\gamma$ - sekretazy oraz protegują tworzeniu agregatów zmienionego białka. Wprawdzie *in vitro* małe ilości  $\beta$ -amyloidu działają neurotroficznie, większe prowadzą do śmierci komórek w wyniku zwiększonego do nich napływu jonów wapnia, a w skutek tego uruchomienia mechanizmów apoptotycznych bądź martwiczych jak również tworzenia się płytek starczych lub parzystych spiralnie skręconych włókienek, odpowiadających za alzheimerskie zwyrodnienie neurofibrylarne. Białko tau występuje w cytoplazmie i bierze udział w procesach polomeryzacji tubuliny oraz stabilizacji mikrotubul. Działanie peptydów  $\beta$ -amyloidu powoduje nadmierną fosforylację białka tau, co uniemożliwia jego wiązanie się z mikrotubulami. Zapoczątkowuje to z jednej strony proces polimeryzacji białka tau i tworzenie włókienek PHF, a z drugiej zaburzenie struktury cytoszkieletu ze względu na brak wiązania z mikrotubulami.

## 2. Glutaminian, jako neuroprzekaznik

Glutaminian jest podstawowym neuroprzekaznikiem pobudzającym w mózgu ssaków. Asparaginian i glutaminian tworzą klasę aminokwasów pobudzających, które są neurotransmiterami

w ośrodkowym układzie nerwowym. Około 60% neuronów mózgowia, w tym również wszystkie korowe neurony piramidowe i neurony zlokalizowane we wzgórzu, wykorzystuje glutaminian, jako podstawowy neuroprzekaźnik. Zakończenia neuronów glutaminergicznych tworzą około 40% wszystkich połączeń synaptycznych w mózgu (Javitt, 2004). Stężenie glutaminianu w mózgu jest ponad 1000-krotnie większe niż stężenie dopaminy, serotoniny lub innych monoamin pełniących funkcję neuroprzekaźników.

Wysoki poziom glutaminianu w mózgu i to, że pośredniczy on w różnych procesach metabolicznych traktowano początkowo, jako argument przeciwko uznaniu go za fizjologicznie ważny neuroprzekaźnik. Kolejne dowody na to, że pula glutaminianu w mózgu jest wyodrębniana z całej puli metabolicznej i proces tam ma własną regulację, obaliły to przypuszczenie. Glutaminian jest uwalniany z zakończeń presynaptycznych w odpowiedzi na depolaryzację neuronu. Następnie, przy udziale transportera dla aminokwasów pobudzających, odbywa się wychwyt zwrotny glutaminianu do komórki. Transportery dla aminokwasów znajdują się zarówno na neuronach, jak i na komórkach gleju. W komórkach neurogleju odbywa się konwersja glutaminianu do glutaminy, która jest później uwalniana do płynu zewnątrzkomórkowego. Następnie glutamina jest wchłaniana zrotnie do zakończeń presynaptycznych. Po reabsorpcji dzięki działaniu glutaminazy neuronalnej następuje konwersja glutaminy do glutaminianu.

### 2.1 Receptory dla glutaminianu

Receptory dla glutaminianu dzieli się na dwie duże grupy: receptory jonotropowe i metabotropowe. Receptory jonotropowe podzielono w zależności od wrażliwości na syntetyczny glutaminian. Są to: NMDA, kwas  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolo-5-propionowy (AMPA) i kainianowy (Flores-Soto i in. 2012). Działanie receptorów metabotropowych wiąże się z białkiem G. Za ich pośrednictwem glutaminian wywołuje długotrwałe działanie neuromodulacyjne. Receptory metabotropowe podzielono na grupy zależnie od ich wrażliwości na ligand i czynności w warunkach fizjologicznych. Mają one różną wrażliwość na ligandy syntetyczne, ale endogennym neuroprzekaźnikiem dla nich wszystkich jest glutaminian. W mniejszym stopniu reagują na asparginian, który też jest aminokwasem pobudzającym.

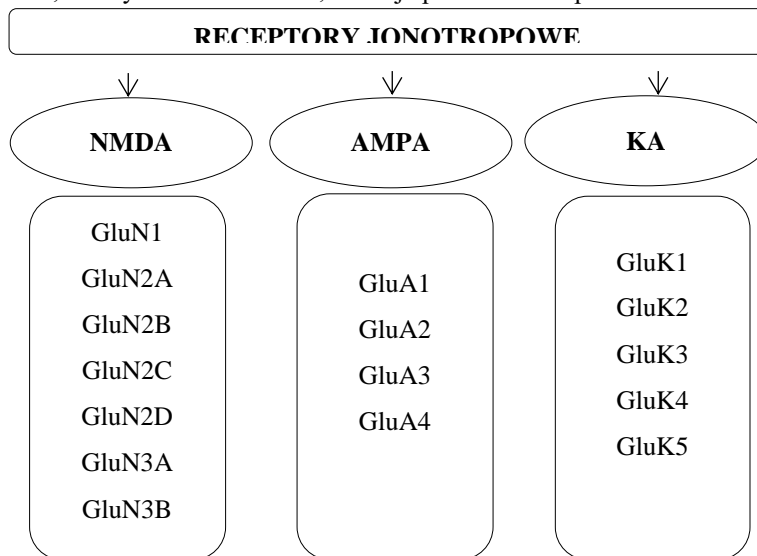
### 2.2 Receptory jonotropowe

Receptory jonotropowe są klasyfikowane na podstawie powinowactwo do nich specyficznych agonistów, tj. N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolo-5-propionowy lub kwasu kainowego (KA) (Rys.1).

Receptory NMDA są najbardziej złożonymi receptorami jonotropowymi. Składają się, jak wszystkie jonotropowe receptory glutaminianergiczne z czterech podjednostek. Zawsze są zbudowane, z dwóch podjednostek GluN1 dwóch zmiennych podjednostek z rodziny GluN2 lub GluN3. Podjednostki w wyraźny sposób zmieniają właściwości pierwotnych receptorów NMDA. Mają one wpływ na wrażliwość receptorów na napięcie, szczytową przewodność elektryczną oraz na to, w jakim stopniu endogenne neuromodulatory (glicyna i D-seryna) mogą zmieniać czynność receptora. Interesujące jest, że substancje neuromodulujące mają podobny wpływ pobudzający na receptory NMDA, które zawierają podjednostkę GluN2. W przypadku gdy receptor NMDA zawiera podjednostkę GluN3, to glicyna działa na niego w sposób pobudzający, a D-seryna go hamuje (Chatterton i in. 2002).

Inna dużą grupą receptorów jonotropowych są receptory AMPA. Zbudowane mogą być z połączonych podjednostek GluA1, a ich działanie w dużym stopniu łączy się z działaniem receptorów NMDA. Dojrzałe receptory zawierają podjednostkę GluA2 i są nieprzepuszczalne dla jonów wapnia (Tanaka i in. 2000), dlatego nie są w stanie wywołać bezpośrednio długotrwałej potencjalizacji. Tym niemniej receptory AMPA zapewniają pierwotny poziom depolaryzacji, jaki jest konieczny do odblokowania receptorów NMDA, co umożliwia napływ jonów wapnia do wnętrza komórki. Napływ jonów wapnia przez odblokowany receptor NMDA w synergistyczny sposób uruchamia postsynaptyczne receptory AMPA i nasila przekaźnictwo synaptyczne. Liczba receptorów AMPA ulega jednak ciągłej zmianie, co prowadzi do stopniowego osłabiania transmisji przez synapsę. Jeśli gęstość receptorów AMPA spadnie powyżej pewnej wartości krytycznej, to poziom depolaryzacji synapsy będzie niewystarczający do odblokowywania kanałów NMDA, co

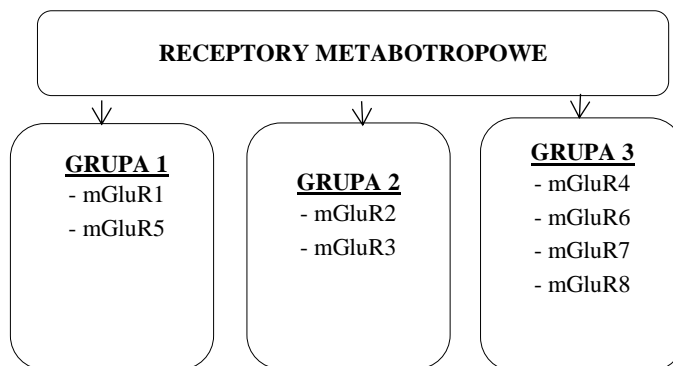
w konsekwencji uchroni receptory AMPA przed aktywacją. To zaś powoduje, że synapsy mogą się stawać czynnościowo nieme i nie być aktywowane przez same impulsy elektryczne, pomimo obecności receptorów NMDA na złączach neuronalnych (Isaac i in. 1999). Receptory AMPA po bezpośredniej stymulacji ulegają szybkiej desensytyzacji, ale zastosowanie niebezpośrednich modulatorów, zwanych AMPAkinami, może je pobudzać bez powodowania desensytyzacji.



**Rys. 1.** Podział receptorów jonotropowych.

### 2.3 Receptory metabotropowe

Receptory metabotropowe w odróżnieniu od receptorów jonotropowych nie są połączone bezpośrednio z kanałami jonowymi, ale związane z systemem wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych. W układzie glutaminergicznym szczególną rolę dla receptorów metabotropowych odgrywa presynaptyczne uwalnianie glutaminianu i wrażliwość receptorów postsynaptycznych. Receptory metabotropowe podzielono na trzy grupy, w zależności od czynności, jaką pełnią w warunkach fizjologicznych (Rys. 1). Receptory grupy I przeważnie nasilają i presynaptyczne uwalnianie glutaminianu, i neuroprzebieżnictwo na postsynaptycznych receptorach NMDA Receptory grupy II i III pełnią przeciwną funkcję, ponieważ ograniczają uwalnianie glutaminianu, zwłaszcza w przypadku jego nadmiaru w szczeliny synaptycznej (Kew i in. 2005, Permoda-Osip i in. 2011). A zatem można się spodziewać, że agoniści receptorów metabotropowych I grupy będą stymulować neuroprzebieżnictwo glutaminergiczne, w którym pośredniczą receptory jonotropowe, agoniści receptorów II i III grupy mają zaś przeciwne działanie.



**Rys. 2.** Podział receptorów metabotropowych dla kwasu glutaminowego.

Metabotropowe receptory glutaminianergiczne należą do podrodziny C receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR). Poza charakterystycznym układem siedmiu helis transbłonowych mają one zewnątrzkomórkowy region bogaty w cysteinę oraz dużą domenę N-końcową o budowie dwupłatowej, do której wiązany jest kwas glutaminowy. Domena ta jest homologiczna z domeną N-końcową jonotropowych receptorów glutaminergicznych i ma wspólne z nią prekursorowe białka bakteryjne. Znajdujący się wewnątrz komórki C-koniec odgrywa istotną rolę w regulowaniu aktywności metabotropowych receptorów glutaminianergicznych, m.in. poprzez oddziaływanie z kalmoduliną.

### **3. Rola układu glutaminergicznego w chorobie Alzheimera**

Choroba Alzheimera powoduje wymieranie różnych typów neuronów, ale z punktu widzenia defektów poznawczych najważniejsze poza uszkodzeniem neuronów cholinergicznych jest zaburzenie funkcji układu glutaminergicznego. Szczególną rolę pełni on w procesach plastyczności mózgowej, uczenia oraz pamięci. Związane jest to z jego oddziaływaniem na receptory NMDA, które regulują napływ jonów wapnia.

Na temat roli glutamianu w chorobie Alzheimera istnieją dwie pozornie sprzeczne teorie. Pierwsza z nich zakłada, że przyczyną choroby jest niedoczynność układu glutaminergicznego, a druga, że otępienie rozwija się w wyniku przewlekłej nadczynności tego układu.

#### **3.1 Teoria ukierunkowana na hiperaktywność glutaminergiczną**

Istnieje kilka czynników występujących w mózgu u chorych cierpiących na chorobę Alzheimera, które mogą odpowiadać za chroniczny wzrost stężenia glutamianu w szczelinie synaptycznej.

Wynikiem nadmiernej aktywacji receptorów NMDA jest zalew neuronów jonami wapnia, prowadzący do śmierci nekrotycznej lub apoptotycznej (Vetulani 1997). Zjawisko to określa się mianem ekscytotoksyczności. Pobudzenie receptorów NMDA może również zachodzić w przebiegu procesów zapalnych, stresu oksydacyjnego, a także w wyniku uczulenia tych receptorów przez kontakt z patologicznymi złoгами pewnych białek, np.  $\beta$ -amyloidu.

Złogi  $\beta$ -amyloidu, a w niektórych wypadkach peptydy, będące fragmentem  $\beta$ -amyloidu, nasilają reaktywność receptora NMDA i uwalnianie glutamianu z zakończeń nerwowych, a powodowane przez nie procesy zapalne i stres oksydacyjny powodują blokadę mechanizmów usuwających glutamian z szczeliny synaptycznej oraz deficyt energetyczny, który sprzyja dalszemu nadmiernemu uwalnianiu glutamianu.

Wczesna hiperaktywacja układu glutaminergicznego jest związana ze stresem oksydacyjnym. W wyniku tego wiele białek jest nieprawidłowo utlenianych, a w przypadku gdy są to białka enzymatyczne ich aktywność jest znacznie zmniejszona. Enzymem szczególnie łatwo uszkodzonym przez utlenianie jest syntaza glutaminy jeden z najważniejszych czynników usuwających glutamian. Udowodniono, iż enzym ten pozyskany z mózgow osób cierpiących na chorobę Alzheimera jest silniej utleniony, co powoduje zmniejszenie jego skuteczności (Butterfield i in. 1997). U chorych aktywność glejowej syntazy glutaminy w hipokampie i korze mózgowej jest obniżona (Hensley i in. 1995). Spadek aktywności syntazy glutaminy powoduje wzrost poziomu glutamianu, przedłużenie aktywacji receptorów NMDA i uszkodzenia wrażliwych neuronów.  $\beta$ -amyloid znacznie zmniejsza aktywność tego enzymu we frakcji cytosolarnej homogenatów mózgu jak również w neuronach oraz astrocytach hipokampa w hodowlach (Varadarajan i in. 2000).

Zmniejszenie aktywności transportera GLT-1, głównego białka odpowiedzialnego za wychwytywanie glutamianu z szczeliny synaptycznej do astrogleju, w korze mózgowej jest jednym z powodów blokad wychwytywania, związanym ze stresem oksydacyjnym. Przypuszcza się, iż dzieje się to w wyniku modyfikacji GLT-1 przez przyłączenie produktu peroksydacji lipidów, 4-hydroksynonenalu (Lauderback i in. 2001). Ta zwiększona peroksydacja jest prawdopodobnie związana z obecnością wysokich stężeń  $\beta$ -amyloidu (Hensley i in. 1995) bądź obecności fragmentów  $\beta$ -amyloidu.

Kolejną przyczyną wystąpienia nadmiernych stężeń glutamianu jest to, że neurony w mózgu osób cierpiących na chorobę Alzheimera mają niewydolny metabolizm mitochondrialny

i wykazują niedobór energetyczny. Przyczyną są nieswoiste, losowe uszkodzenia genomu mitochondrialnego przez wolne rodniki które prowadzą do zmniejszenia metabolizmu glukozy oraz spadku oksydatywnej fosforylacji. Mózg chorego w stanie otępienia wykazuje małą aktywność, świadcząca o spadku funkcji poznawczych, co można obserwować, badając zużycie D-desoksyglukozy technikami obrazowania mózgu. U pacjentów u których choroba się rozwinię, metabolizm glukozy spada, a otępienie występuje w chwili, kiedy poziom metabolizmu spadnie do 40% metabolizmu obserwowanego u pacjentów w tym samym wieku, lecz niewykazujących otępienia (Meier-Ruge 1996). Zaburzenia te prowadzą do depolaryzacji neuronów oraz powstania stałego nadmiaru glutaminianu w przestrzeni międzykomórkowej (Hoyer 1996), a to powoduje dalszą depolaryzację.

### 3.2 Teoria ukierunkowana na hipoaktywność glutaminergiczną

Teza zakładająca, że przyczyną choroby Alzheimera jest niedoczynność układu glutamatergicznego, opiera się na teorii, iż układ glutamatergiczny jest niezbędny dla tworzenia śladów pamięciowych, a zasadniczą rolę odgrywają receptory NMDA (Riedel i in. 2003). Zwolennicy niniejszej teorii zakładają, że wymieranie neuronów glutamatergicznych oraz utrata receptorów NMDA prowadzi do deficytu funkcjonalnego transmisji glutamatergicznej, prowadzącego do utraty plastyczności neuronów jak również niemożności tworzenia śladów pamięciowych, co jest podstawą zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera. Uzasadnieniem tej tezy było stwierdzenie, że poziom kwasu glutaminowego w płynie mózgowordzeniowym u chorych na chorobę Alzheimera korespondował negatywnie z stopniem otępienia.

## 4. Podsumowanie

Poprawiający się standard życia powoduje, iż obserwujemy zjawisko starzenia się społeczeństwa, a co za tym idzie wzrasta liczba osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne. Choroba Alzheimera to najczęstsza przyczyna zaburzeń otępiennych występujących u osób w podeszłym wieku. Jest to jednostka chorobowa charakteryzująca się postępującym deficytem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci oraz zaburzeń zachowania. Z punktu widzenia defektów poznawczych najważniejsze poza uszkodzeniem neuronów cholinergicznym jest zaburzenie funkcji układu glutaminergicznego. Jak dotąd nie ma jednego skutecznego leku na chorobę Alzheimera. Obecnie dostępne jest wyłącznie leczenie objawowe opóźniające proces zaniku pamięci.

## 5. Literatura

- Barcikowska M, Bilikiewicz A (2004) Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Berchtold NC, Cotman CW (1998) Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*, 19(3):173-89.
- Butterfield DA, Hensley K, Cole P i in. (1997) Oxidatively induced structural alteration of glutamine synthetase assessed by analysis of spin label incorporation kinetics: relevance to Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 68: 2451-57.
- Chai CK (2007) The genetics of Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Demen.*, 22: 37-41.
- Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS i in. (2002) Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature*, 415(6873):793-8.
- Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M i in. (2012) Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits. *Neurología*, 27(5) :301—310.
- Hensley K, Hall N, Subramaniam R i in. (1995) Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem*, 65: 2146-2156.
- Hoyer S (1996) Oxidative metabolism deficiencies in brains of patients with Alzheimer's disease, *Acta Neurol Scand*, 93; 18–24.
- Isaac JT, Nicoll RA, Malenka RC (1999) Silent glutamatergic synapses in the mammalian brain. *Can J Physiol Pharmacol.*, 77(9):735-7.

- Javitt DC (2004) Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9(11): 984-97.
- Jung YJ, Kim YH, Bhalla M i in. (2018) Genomics: New Light on Alzheimer's Disease Research. *Int J Mol Sci*, 27:19(12).
- Kew JNC, Kemp JA (2005) Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, 179(1) :4-29.
- Lauderback CM, Hackett JM, Huang FF i in. (2001) The glial glutamate transporter, GLT-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of A $\beta$  1-42. *J Neurochem*, 78: 413-16.
- Longstaf A (2005) *Neurobiologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Permoda-Osip A, Rybakowski J (2011) Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatria Polska*, 6:875-88.
- Riedel G, Platt B, Micheau J (2003) Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res.*, 140: 1-47.
- Selkoe DJ (2004) Alzheimer's disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Annu Intern. Med.*, 140: 627-638.
- Tanaka H, Grooms SY, Bennett MV i in. (2000) The AMPAR subunit GluR2: still front and center-stage. *Brain Res.*, 886(1-2):190-207.
- Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, i in. (2000) Alzheimer's amyloid-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol.*, 130:184-208.
- Vetulani J (1997) Wapń i kanały wapniowe regulowane potencjałem. *Kosmos*, 46: 491-505.

## 12. Farmakoterapia choroby Alzheimera

Pharmacotherapy of Alzheimer's disease

Joanna Kowalczyk<sup>(1)</sup>, Olga Wronikowska<sup>(2)</sup>, Monika Maciąg<sup>(3)</sup>, Katarzyna Kaszubska<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Barbara Budzyńska

Barbara Budzyńska: barbarabudzynska@umlub.pl

Słowa Kluczowe: inhibitory acetylocholinoesterazy, memantyna,  $\beta$ -amyloid, tau

### Streszczenie

Celem pracy było omówienie możliwości farmakologicznego leczenia choroby Alzheimera. Przedstawiono przyczyny rozwoju zmian degeneracyjnych wywołujących tę chorobę oraz wymieniono najczęściej stosowane i zarejestrowane do tej pory preparaty używane w jej leczeniu. Opisany został mechanizm ich działania, uzyskiwane efekty terapeutyczne oraz ograniczenia dotyczące stosowania tych preparatów. Odniesiono się także do prowadzonych badań klinicznych nad nowymi lekami oraz potencjalnych możliwości w leczeniu chorób demencyjnych.

### 1. Wstęp

Choroba Alzheimera (AD) jest jak dotąd nieuleczalną i postępującą dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego związaną z nieodwracalną degradacją neuronów i utratą funkcji kognitywnych. Dostępne na rynku farmaceutycznym preparaty mogą jedynie spowolnić rozwój tej choroby, natomiast nie są w stanie całkowicie jej wyleczyć. Przyczyną pojawiających się objawów, a jednocześnie celem terapeutycznym dla już zarejestrowanych jak i testowanych leków, jest obserwowany w przebiegu AD wzrost stężenia acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE), powstawanie złogów  $\beta$ -amyloidu między neuronami oraz białka *tau* wewnątrz neuronów, a także procesy neurozapalne i zmiany naczyniowe. Rozwój zmian chorobowych może być także uwarunkowany genetycznie. Istnieje możliwość wykonania testów sprawdzających obecność sekwencji kodujących geny: PSEN1, PSEN2, APP, ApoE4, które warunkują aktywację choroby w późniejszym wieku. Geny PSEN1, PSEN2 odpowiadają za powstanie białek składowych  $\gamma$ -sekretazy (Huang et al., 2017). Gen APP, ułożony na 21 chromosomie, odpowiada za ekspresję  $\beta$ -amyloidu. Izoforma  $\epsilon 4$  genu APOE, który ma znaczenie w transporcie cholesterolu, zwiększa również szansę zachorowania na AD. Biorąc pod uwagę powyższe, trisomia chromosomu 21, powodująca chorobę Downa, zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się AD (Wiseman i in. 2015).

Ze względu na mechanizm działania w leczeniu AD wyróżnia się między innymi leki hamujące aktywność cholinoesterazy. Dzięki ich zastosowaniu zatrzymany zostaje rozkład acetylocholino (ACh), która jest ważnym neuroprzekaznikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. W patogenezie AD znaczącą rolę odgrywa AChE i BChE. Mogą one być wydzielane przez złogi  $\beta$ -amyloidu, który jest też bezpośrednim generatorem stresu oksydacyjnego. Dodatkowo,  $\beta$ -amyloid to źródło zmian zapalnych w mózgu. Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że płytki amyloidowe są główną przyczyną rozwoju zaburzeń kognitywnych w AD. Dlatego leki blokujące powstawanie tego białka mogłyby być ważnym elementem w terapii AD. Powodem powstawania złogów  $\beta$ -amyloidu w mózgu jest nie tylko proces starzenia, ale również uwarunkowania genetyczne. Farmaceutyki nowej generacji, które mogłyby hamować ekspresję genów odpowiadających za produkcję niekorzystnych białek są przyszłością w leczeniu AD. Aktualnie na rynku brakuje preparatów skutecznie zmieniających przebieg choroby. W praktyce obok inhibitorów acetylocholinoesterazy (IACHÉ) stosowane są leki hamujące układ glutaminianergiczny.

Wiadomym jest, że nadmierna impulsacja w tym układzie wywołuje efekt neurotoksyczny. Niecholinergiczne metody leczenia są obecnie w fazie badań, a ich skuteczność nie jest potwierdzona. Należą do nich strategie przeciwyłoidowe, tj. inhibitory sekretazy, immunizacja, inhibitory agregacji białek. Dodatkowo pracuje się nad włączeniem do terapii niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ostatnio pojawiła się możliwość wypróbowania dostępnej do tej pory w różnych krajach Europy, metody przeczaszkowej magnetycznej stymulacji mózgu, w wyniku czego zostają pobudzone procesy kognitywne poprzez zwiększenie plastyczności synaptycznej oraz stymulację neuronów i synaps. Nowym kierunkiem w badaniach nad lekiem na AD jest poszukiwanie leków o szerokim spektrum działania, co jest spowodowane wieloprzyczynowością tej choroby. Pożądanym efektem jest łączenie inhibicji cholinoesteraz z działaniem antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym czy hamującym impulsację w neuronach glutaminianergicznym (Apostolova 2016).

## **2. Dostępna farmakoterapia AD**

Układ glutaminianergiczny i cholinergiczny to dwa najważniejsze systemy sterujące procesami uczenia się, zapamiętywania i przywoływania już zapamiętanych informacji. Pamięć długotrwała jest tworzona w wyniku aktywacji układu glutaminianergicznego. Zapisywanie faktów w pamięci krótkotrwałej, procesy kognitywne, utrzymywanie uwagi i koncentracji są sterowane przez układ cholinergiczny (Roozendaal i McGaugh 2011).

IACHe używane w terapii to głównie donepezyl, riwastygmina i galantamina. AChE jest enzymem rozkładającym acetylocholinę. Wiele źródeł wskazuje na to, że potrafi on również indukować powstawanie  $\beta$ -amyloidu. U osób chorych na AD rejestruje się znaczny wzrost stężenia AChE w hipokampie, korze przedczołowej i ciele migdałowatym. Rozpoczyna to postępujący proces zmniejszania się ilości ACh w mózgu i wywołuje zaburzenie transportu informacji w szlakach neuronalnych. W prawidłowych warunkach ACh łączy się z receptorem nikotynowym lub muskarynowym wywołując pobudzenie neuronów cholinergicznym. Wkrótce potem AChE obecna w błonie postsynaptycznej w pobliżu receptora rozkłada ten neuroprzebieżnik na cholinę i kwas octowy. Jest to korzystne w warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu. Mechanizm ten zapobiega nadmiernemu pobudzeniu układu, które może skutkować silnymi nudnościami, wymiotami, wzmożonym ślinieniem i potliwością, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami, ale również osłabieniem mięśni oddechowych, które może spowodować zgon. To samo dzieje się w przypadku przedawkowania IACHe. Leki te jednak u wielu pacjentów dają poprawę funkcji poznawczych, nastroju i zachowania w łagodnej i umiarkowanej fazie choroby. Warunkiem jest wczesne rozpoczęcie terapii. Nie ma możliwości odwrócenia zmian, jakie zachodzą w tkance nerwowej, szczególnie jeżeli są bardzo zaawansowane.

Donepezyl hamuje głównie działanie AChE i jest podawany na początku terapii raz dziennie w dawce 5 mg, a po 6 tygodniach dawka zwiększana jest o połowę. Nie powinno stosować się go w połączeniu z sertralina, ponieważ zarejestrowano przypadki zapalenia wątroby podczas jednoczesnego przyjmowania tych środków. Również bursztynian solifenacyny i tyzanidyna zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii u pacjentów leczonych donepezylem. Galantamina jest też inhibitorem AChE, ale dodatkowo allosterycznie moduluje aktywność receptora nikotynowego, należącego do grupy receptorów jonotropowych. U chorych na AD, kiedy poziom ACh spada, galantamina zwiększa częstotliwość otwierania kanału jonowego oraz zapobiega dezaktywacji receptora. Potęguje to działanie ACh, której ilość spada w wyniku choroby. Galantamina w formie doustnej została wycofana ze sprzedaży w Polsce. W postaci roztworu do iniekcji, można ją sprowadzić w ramach importu równoległego z Bułgarii i Łotwy. W postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu, apteki mogą ją sprowadzić z Niemiec lub Słowenii w ramach importu równoległego. Połączenie tego preparatu z suksametoniem spowoduje przedłużenie i nasilenie blokady płytki nerwowo-mięśniowej. Zagrożenie zaburzeń rytmu serca groźnym dla życia, wywołuje połączenie galantaminy z lekiem przeciwmalarycznym złożonym z tetrafosforanu piperachiny i dihydroartemizyny.

Kolejny lek – riwastygmina, hamuje aktywność zarówno AChE jak i BChE, której ilość zwiększa się wraz z postępem choroby i pojawianiem się większych ilości  $\beta$ -amyloidu. Na rynku polskim riwastygmina występuje w postaci plastrów transdermalnych, kapsułek twardych lub



roztworu doustnego. Dodatkową zaletą riwastygminy jest to, że nie wpływa ona na metabolizm wątrobowy. Jest to lek stosowany jako związek referencyjny w wielu badaniach przedklinicznych. Jest najmniej podatny na powstawanie tolerancji spośród wyżej wymienionych inhibitorów. Występuje natomiast konieczność podawania go dwa razy dziennie zwiększając dawkę co dwa tygodnie do maksymalnie 6 mg podawanego 2 razy dziennie. Podczas badań nad lekiem nie zaobserwowano interakcji między przyjmowaną jednocześnie riwastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną, oraz substancjami takimi jak rywaroksaban, stosowanym w zaburzeniach krzepliwości krwi, zolpidem, stosowanym w zaburzeniach snu, ranitydyna czy pantoprazol stosowanych w nadkwasocie żołądka. Ma to duże znaczenie, gdyż leki te stosowane są albo w stanach depresyjnych u osób chorych na AD, albo u większości osób starszych mających typowe problemy geriatryczne. Jednoczesne podanie riwastygminy, donepezylu i galantaminy spowoduje nasilenie działań niepożądanych, gdyż leki te mają ten sam mechanizm działania. Dodatkowo nie powinno łączyć się wspomnianych wyżej leków z  $\beta$ -blokerami, na przykład z metoprololem, którego używa się do leczenia nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca czy zaburzeń rytmu serca. Przy połączeniu obu grup leków występuje niebezpieczeństwo nadmiernego wydłużenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, bradykardii, bloku zatokowo-przedsionkowego. Połączenie riwastygminy z metoklopramidem, o działaniu przeciwwymiotnym, może spowodować wystąpienie objawów pozapiramidowych i złośliwego zespołu neuroleptycznego ze względu na synergizm działania antydopaminergicznego. Preparaty zawierające karbachol stosowane do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego i zwężenia źrenicy, czy stosowane w jaskrze oraz leki z grupy kortykosteroidów mogą spotęgować działanie cholinomimetyczne. Połączenie riwastygminy z wykrztuśnym preparatem złożonym z sulfogwajakolu potasowego i amonowego chlorku lub oksybutyniną wywoła efekt antagonistyczny i zmniejszy skuteczność terapii.

Problemem jest fakt, że większość diagnozowanych pacjentów to osoby w podeszłym wieku, które są dodatkowo poddawane terapii zaburzenia pracy serca, funkcjonowania układu krwionośnego, kostno-stawowego i pokarmowego. Funkcje wątroby, nerek i przewodu pokarmowego są osłabione u pacjentów geriatrycznych. Przy stosowaniu leków doustnych istnieje więc u nich ryzyko nieprawidłowego wchłaniania, czy wręcz odwrotnie kumulowania substancji w wyniku nieprawidłowego wydalania i zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Po zastosowaniu IACHE można również spodziewać się zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zmniejszenia masy ciała, spowolnionej akcji serca, zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy i senności. Pacjenci często nie są w stanie wytrzymać dyskomfortu związanego z występowaniem działań niepożądanych i sami zmieniają częstotliwość przyjmowania leków lub przerywają terapię. Pomimo wielu działań niepożądanych (tj. zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu, bezsenność) poprawa radzenia sobie w warunkach dnia codziennego (Farlow i Lilly 2005) i korzystny wpływ na stan psychiczny (Cummings i in. 2005) zostały zarejestrowane po podaniu IACHE. Nie są to jednak leki idealne i wielu pacjentów rezygnuje z terapii, gdy ich choroba mimo przyjmowania leków rozwija się.

W układzie glutaminianergicznym neurotransmiterem jest kwas glutaminowy. Punktami uchwytu kwasu glutaminowego są receptory wrażliwe na kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy (AMPA) działające szybko i krótko. Drugą grupą receptorów w tym układzie są receptory wrażliwe na kwas N-metylo-D-aspinowy (NMDA), działające długo i powoli. W warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu mechanizm działania układu glutaminianergicznego dotyczy zmiany potencjału błonowego w receptorach AMPA. Receptory te znajdują się w pobliżu receptorów NMDA. Zmiana potencjału błonowego pociąga więc za sobą zniesienie blokady magnezowej w kanale jonowym, którą tworzy jon magnezu ( $Mg^{2+}$ ) uniemożliwiający przepływ innych jonów wapnia ( $Ca^{2+}$ ) i sodu ( $Na^{+}$ ). Kiedy receptor jest zbudowany z podjednostek GluN2A, GluN2B, które mają silne powinowactwo do  $Mg^{2+}$ , wtedy blokada magnezowa ma duże znaczenie w aktywacji receptora NMDA. Gdy w skład receptora wchodzi podjednostki z niewielkim powinowactwem do tych jonów (GluN2C, GluN2D), lub gdy całkowicie go brak (GluN3), blokada magnezowa ma niewielkie znaczenie. Kaskada reakcji jaka ma miejsce po przyłączeniu glicyny, D-seryny oraz kwasu glutaminowego do odpowiadających im podjednostek receptora NMDA i usunięciu blokady magnezowej to otworzenie kanałów

wapniowych, napływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  do wnętrza neuronu, fosforylacja białek receptorowych, obniżenie progu pobudliwości komórki nerwowej, a w związku z tym jej silniejsza reakcja na bodźce. Efektem tego działania jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne. To z kolei aktywuje leżące w sąsiedztwie neurony noradrenergiczne i serotoninerdyczne oraz procesy decydujące o zmianach w obrębie synapsy. Aktywowane zostają także geny odpowiadające za produkcję nowych białek w synapsie, dzięki czemu powstają nowe receptory i pęcherzyki synaptyczne produkujące większą ilość neuroprzekazników. Wzrost nowych zakończeń presynaptycznych decyduje o sprawności procesów uczenia się i zapamiętywania. Zapominanie jest procesem odwrotnym, w którym dochodzi do defosforylacji białek receptorowych i zmniejszenia wrażliwości błony komórkowej na depolaryzację. Dominuje on u osób chorych na demencję. Wraz ze starzeniem się organizmu coraz większa ilość receptorów NMDA zanika, plastyczność synaptyczna maleje, zdolności regeneracyjne organizmu, poziom antyoksydantów i sprawność układu immunologicznego znacząco spadają. Niekorzystne warunki stwarzają idealne podłoże do rozwoju choroby AD.

Badania wykazały, że w patologicznych warunkach ilość glutaminianu w stosunku do ilości receptorów NMDA jest zbyt wysoka i prowadzi do obumierania komórek nerwowych. Dlatego w terapii AD powszechnie stosowanym preparatem jest memantyna, antagonistą receptora NMDA. W ten sposób zatrzymana zostaje nadmierna impulsacja, która prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek nerwowych, co wpływa na uwolnienie dużych ilości endopeptydaz i proteaz trawiących komórkę (Povysheva i Johnson 2016). Według nowych badań, memantyna zmniejsza degradację neuronów poprzez regulację zaburzenia równowagi między procesami nadmiernego pobudzenia, a brakiem pobudzenia w niektórych neuronach obecnych w części korowej (Glasgow i in. 2017). Po terapii memantyną zarejestrowano także wzrost czynników neurotroficznych tj. BDNF, GDNF i VEGF, ważnych dla prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych oraz zachodzenia procesów plastyczności synaptycznej (Wang i in. 2016). Związek ten poprawia przez to zdolność zapamiętywania oraz sprawność pamięci przestrzennej (Danysz i in. 2012). Memantyna, jako jedyny antagonistą receptora NMDA, jest używana obecnie w terapii choroby AD.

### **3. Nowe kierunki leczenia AD**

Semagacestat (dihydrate, hydroxylwaleryl monobenzocaprolactam, Ly450139), będący w trzeciej fazie badań klinicznych, jest inhibitorem  $\gamma$ -sekreazy przez co hamuje tworzenie  $\beta$ -amyloidu zawierającego 40 aminokwasów oraz  $\beta$ -amyloidu składającego się z 42 aminokwasów. Ta druga forma jest groźniejsza dla ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ ma większą predyspozycję do tworzenia złożeń i jest gorzej rozpuszczalna. Hamowanie  $\gamma$ -sekreazy nie doprowadza do ostatecznej obróbki białka APP. Proteina APP w warunkach fizjologicznych zostaje poddana działaniu  $\alpha$ -sekreazy, co prowadzi do powstania APP- $\alpha$  o działaniu neuroprotektynym.  $\alpha$ -sekreaza tnie łańcuch aminokwasowy białka APP w taki sposób, że sekwencja  $\beta$ -amyloidowa zostaje zniszczona. W warunkach patologicznych występuje większa ilość  $\beta$ -sekreazy, która tnie APP w innym miejscu, tak że sekwencja amyloidowa nie zostaje naruszona, i tworzy APP- $\beta$  o działaniu proapoptycznym. Następnym etapem jest końcowa obróbka białek przez  $\gamma$ -sekreazę. W warunkach chorobowych  $\gamma$ -sekreaza tnie APP- $\beta$  w różnych miejscach między 37 a 43 aminokwasem. W zależności od miejsca cięcia powstają krótsze, bądź dłuższe formy amyloidowe. Najbardziej toksyczna jest forma o długości 42 aminokwasów. W rzeczywistości  $\gamma$ -sekreaza jest kompleksem enzymatycznym, który docina powstałe w pierwszym etapie białka poruszając się na dwóch szlakach. Według pierwszego powstanie mniej szkodliwa proteina o długości 40 aminokwasów. Według drugiego szlaku powstanie białko 42 aminokwasowe, nierozpuszczalne, o strukturze „beta-kartki”, które będzie odkładało się w przestrzeni międzyneuronalnej i samoistnie tworzyło agregaty szybciej niż inne formy  $\beta$ -amyloidu. Faktem jest, że podczas końcowej obróbki powstaje szereg peptydów o różnej długości. Najdłuższy zbadany łańcuch obejmował 51 aminokwasów, a najkrótszy 30 aminokwasów. Zostaje niewiadomą, w jaki sposób pozostałe produkty reakcji wpływają na powstawanie złożeń  $\beta$ -amyloidowych oraz stany zapalne i degeneracyjne w mózgu. Intensywność procesów tworzenia białek amyloidowych zwiększa się wraz z wysiłkiem intelektualnym oraz po urazach mózgu w procesie regeneracji (Marszałek 2016). W warunkach predyspozycji genetycznych do formowania szkodliwej formy amyloidowej stany przepracowania umysłowego czy choroby, takie

jak: zapalenie opon mózgowych, neuroborelioza, wstrząśnienie mózgu mogą drastycznie przyspieszyć proces rozwoju choroby AD. Celem jest więc inhibicja  $\gamma$ -sekreazy, co blokuje ostateczną obróbkę APP i zapobiega powstaniu B-amyloidu (Doody i in. 2013).

AAB-001 (bapineuzumab) to związek, nad którym badania prowadziła amerykańska firma Janssen, Pfizer. Bapineuzumab to postać humanizowanych mysich monoklonalnych przeciwciał 3D6, które są wycelowane w N-końcowy fragment białka  $\beta$ -amyloidu. Mechanizmem działania jest łączenie się AAB-001 z fibrylami i rozpuszczoną formą  $\beta$ -amyloidu oraz aktywacja mikroglejowej fagocytozy i produkcja cytokin. Badania nad AAB-001 zostały zakończone w trzeciej fazie badań klinicznych, ponieważ nie zaobserwowano znaczącej poprawy funkcji kognitywnych (Adedokun i in. 2015).

Kolejnym przykładem humanizowanego monoklonalnego przeciwciała IG-G1 jest LY2062430 (solanezumab) skierowanego przeciwko strukturze  $\beta$ -amyloidu. Badania nad lekiem w trzeciej fazie prowadzi firma Eli Lilly and Company. Lek miałby spowalniać rozwój zaburzeń kognitywnych. W trzeciej fazie badań klinicznych dał obiecujące wyniki w testach biochemicznych wykonanych na surowicach i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów w łagodnym stanie AD. Jest on wycelowany w środkową domenę  $\beta$ -amyloidu. Zakłada się, że podstawowymi korzyściami jakie daje ten lek mogłoby być między innymi usuwanie małych fragmentów amyloidowych, bezpośrednio toksycznych dla połączeń synaptycznych. W badaniach przedklinicznych prowadzonych na myszach transgenicznym z chorobą AD, związek ten odwrócił ubytki pamięciowe. W pierwszej fazie badań klinicznych po podaniu leku nie zaobserwowano u pacjentów obrzęku naczyniowego, mikrokrwawień czy stanów zapalnych, co świadczy o bezpieczeństwie stosowania solanezumabu (Farlow i in. 2012).

W Rosji od ponad 20 lat stosowany jest środek przeciwalergiczny, PF-01913539 (dimebon, latrepirdine), który został na nowo odkryty jako IACHe i antagonistą receptora NMDA. Jest to lek wpisujący się w obecny trend poszukiwania substancji o wielu kierunkach działania. Lek mógłby zatem dawać efekt działania donepezilu i memantyny jednocześnie. Terapia łącząca donepezil i memantynę jest aktualnie powszechnie akceptowana i stosowana (Deardorff i Grossberg 2016). W ostatniej fazie badań otrzymano jednak wyniki świadczące o tym, że dimebon nie daje lepszych wyników niż donepezil czy grupa placebo (Misra i Medhi 2013).

Lek, który nie jest jeszcze zarejestrowany to phenserine. Prowadzi nad nim badania amerykańska firma farmaceutyczna Axonyx. Jest to nowej generacji odwracalny IACHe o podwójnym mechanizmie działania. Dodatkowo miałby on hamować agregację i redukować poziom  $\beta$ -amyloidu poprzez zmniejszenie translacji APP $\beta$  (Marszałek 2016). Innym preparatem, który jest dostępny w sprzedaży na amerykańskim rynku jest Alzhemed. Jest to opatentowana przez firmę Neurochem Inc. forma tauryny. Jej celem jest zapobieganie łączenia się włókien B-amyloidu. Posiada klasyfikację suplementu diety. Preparat został przetestowany w badaniach przedklinicznych in vitro i badaniach na zwierzętach, w których spowodował dużą redukcję złożeń B-amyloidu w mózgu myszy transgenicznym ze zmianami alzheimerowskimi. Jest dostępny również pod nazwami: Vivimind, Tramiprosate, NC-531, homotaurine, 3-APS (Gervais i in. 2007).

Warto wspomnieć także, że na rynku chińskim istnieje lek o nazwie Hupercyna A, którą w USA można dostać bez recepty w postaci suplementu diety. Jej mechanizm działania zbliżony jest do aktywności wspomnianych inhibitorów cholinesterazy (Wojtera i Sobów, 2014).

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Analizując powyższe informacje na temat terapii AD można stwierdzić, że mimo znanego patomechanizmu choroby ciężko jest zaprojektować lek bezpieczny dla pacjenta, który skutecznie hamuje rozwój zmian neurodegeneracyjnych. Obecnie prowadzonych jest wiele badań klinicznych i przedklinicznych, a testowane związki mają złożony mechanizm działania. Nową nadzieją w farmakoterapii staje się próba zahamowania agregacji  $\beta$ -amyloidu. Być może inhibitory agregacji tego białka zostaną w przyszłości skojarzone z zarejestrowanymi już IACHe i memantyną. Aktualnie AD jest chorobą nieuleczalną. Dużą szansą dla pacjenta jest udział w trzeciej i czwartej fazie badań klinicznych, które dają możliwość sprawdzenia nowych leków jeszcze niewprowadzonych na rynek farmaceutyczny o nowoczesnym mechanizmie działania. Wydaje się też istotne skorzystanie

z istniejących technik genetycznego oszacowania prawdopodobieństwa rozwoju AD i zredukowanie narażenia na czynniki tj. stres, urazy fizyczne, przepracowanie lub nieprawidłowa dieta, przez co można opóźnić wystąpienie pierwszych objawów.

## 5. Literatura

- Adedokun HuC, Ito O, Raje K i in. (2015) Confirmatory population pharmacokinetic analysis for bapineuzumab phase 3 studies in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol.* Feb;55(2):221-9.
- Apostolova LG (2016) Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 22(2): 419–434.
- Deardorff WJ, Grossberg GT (2016) A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 10: 3267–3279.
- Doody RS, Raman R, Farlow M i in. (2013) A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*369(4):341-50.
- Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH i in. (2012) Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 8(4):261-71.
- Gervais F, Paquette J, Morissette C i in. (2007) Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging.* 28(4):537-47.
- Glasgow NG, Poyysheva NV, AM Azofeifa, Johnson JW (2017) Memantine and Ketamine Differentially Alter NMDA Receptor Desensitization. *J Neurosci.* 37(40): 9686–9704.
- Homayoun H, Moghaddam B (2007) NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci.* 27(43):11496-500.
- Huang YA, Zhou B, Wernig M i in. (2017) ApoE2, ApoE3 and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A $\beta$  Secretion. *Cell.*168(3): 427–441.e21.
- Knowles J (2006) Donepezil in Alzheimer's disease: an evidence-based review of its impact on clinical and economic outcomes. *Core Evid.* 1(3): 195–219.
- Marszałek M (2016) Choroba Alzheimer'a a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty. *Postepy Hig Med Dosw.* (online); 70: 787-796.
- Misra S, Medhi B (2013) Drug development status for Alzheimer's disease: present scenario. *Neurological Sciences.* 34(6) :831–839
- Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J i in. (2013) Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci.* 38(1): 6–23.
- Roozendaal B, McGaugh JL (2011) MEMORY MODULATION. *Behav Neurosci.* 125(6): 797–824.
- Wang Y, Sanchez-Mendoza EH, Doeppner TR i in. (2017) Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 37(3): 980–993.
- Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J i in. (2015) A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 16(9): 564–574.
- Wojtera M, Sobów T (2014) Farmakoterapia choroby Alzheimer'a i innych otępień w praktyce: który lek, kiedy i dla kogo? *Aktualn Neurol* 14(4):218-227.

### **13. Patomechanizm i Farmakoterapia Migreny - Tryptany vs. NLPZ**

Pathomechanism and Pharmacotherapy of Migraine – Tryptans vs. NSAIDs

Joanna Kowalczyk<sup>(1)</sup>, Olga Wronikowska<sup>(2)</sup>, Monika Maciąg<sup>(3)</sup>, Katarzyna Kaszubska<sup>(3)</sup>, Barbara Budzyńska<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Barbara Budzyńska

Barbara Budzyńska: barbarabudzynska@umlub.pl

Słowa Kluczowe: sumatryptan, receptory serotoninowe, aspiryna, cyklooksigenaza

#### **Streszczenie**

Celem pracy było przedstawienie leczenia migrenowego bólu głowy z zastosowaniem tryptanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Na początku zapoznano się z literaturą polsko- i anglojęzyczną dotyczącą tematu, powstałą w ciągu ostatnich lat. Opisano mechanizm powstawania migrenowego bólu. Następnie został przedstawiony mechanizm działania tryptanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Grupy wymienionych leków zostały porównane pod kątem skuteczności działania w określonym typie i fazie migreny. Ponadto, grupy wymienionych leków zostały porównane pod kątem wywoływanych działań niepożądanych. Wyciągnięte na tej podstawie wnioski mają wspomóc pacjentów we właściwym wyborze terapii w konkretnej fazie migreny (Schankin i in. 2016).

#### **1. Patomechanizm migreny**

Migrena jest to stan, w którym pacjenci odczuwają jednostronny ból głowy, najczęściej w okolicy oczodołu, połączony często z wymiotami i zaburzeniami widzenia. Przyczyny migreny mogą być różne, np., uwarunkowania genetyczne, wahania poziomu hormonów w organizmie, zmiany atmosferyczne lub spożywanie nieodpowiednich pokarmów. Statystycznie migrenę diagnozuje się znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Może być to spowodowane zmianami hormonalnymi zachodzącymi podczas cyklu miesięczkowego, ciąży czy menopauzy. Spadek estradiolu, w osoczu, obserwowany jest w czasie ciąży, po porodzie, we wczesnej fazie menopauzy i przed wystąpieniem krwawienia związanego z cyklem menstruacyjnym, co zwiększa wrażliwość na ból. W czasie owulacji i podczas ciąży poziom progesteronu wzrasta, co uwrażliwia organizm na odczuwanie bólu. Podczas menopauzy następuje spadek produkcji estrogenu i progesteronu, co zmniejsza wahania poziomu tych hormonów we krwi. Dzięki temu ataki migreny występują rzadziej. U mężczyzn obserwuje się większą produkcję androgenów niż estrogenu i progesteronu, a androgeny zmniejszają wrażliwość pacjenta na ból (Wójcik-Drażkowska i in. 2007). Migrena może być chorobą dziedziczną. Dziedziczenie migreny jest związane z mutacjami genów odpowiedzialnych za funkcje kanałów jonowych. Ponadto, dieta jest także ważnym czynnikiem indukującym powstawanie bólu migrenowego. Pokarmy zawierające tyraminę mogą podnosić ciśnienie w mózgowych naczyniach krwionośnych, a przez to wywoływać ostry ból głowy. Tyramina powoduje uwolnienie noradrenaliny z zakończeń nerwowych i adrenaliny z rdzenia nadnerczy. Nadmiar tych substancji wywołuje gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego. Osoby cierpiące na migrenę nie powinny spożywać więc dużych ilości sera, wina, owoców morza. Także inne aminy biogenne, takie jak histamina lub fenyletyloamina, mogą wywoływać migrenę. Pacjenci nie powinni również spożywać w nadmiarze glutamianu sodu obecnego w wielu przyprawach, kofeiny, powinni unikać stresu, przemęczenia (Stępień 2011).

Aby zastosować odpowiednią terapię należy najpierw zrozumieć mechanizm powstawania migreny. Dane literaturowe wskazują na to, że następuje tu samoistne wzbudzenie komórek nerwowych, które wynika z dysfunkcji kanałów jonowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Mutacje genu CACNA1A i SCN1A wpływają na funkcje kanału wapniowego i sodowego. Decydują one o częstych wyładowaniach w komórkach nerwowych, czego efektem jest wzrost poziomu glutaminianu w szczelinie synaptycznej. Mutacja genu ATP1A2 prowadzi do spadku gradientu elektrochemicznego jonów sodu i inaktywacji białek wychwyty zwrotnego dla glutaminianu oraz wzmacnia jego gromadzenie się w szczelinie synaptycznej (Goadsby i in. 2009). Tak powstały stan pobudzenia komórkowego prowadzi do aktywacji pierwszego neuronu drogi bólowej w migrenie zakończony w części ogonowej jądra trójdzielnego w pniu mózgu. Powoduje to pobudzenie neuronów dochodzących do wzgórza oraz jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego, które przetwarzają bodźce bólowe. Na tym etapie pojawiają się nudności i wymioty. Kolejno aktywowane są neurony, które wysyłają projekcje do ośrodków w korze mózgowej. Dochodzi również do pobudzenia nerwu trójdzielnego, który unerwia m. in. oczy, skórę twarzy, język i zęby. Inna teoria mówi, że za istnienie aury odpowiada gwałtowny i silny skurcz naczyń krwionośnych, wywołujący niedokrwienie potylicznej części mózgu odpowiedzialnej za przetwarzanie bodźców wzrokowych. Skurcz przechodzi następnie w nadmierny rozkurcz, co powoduje obrzęk i ból. Jednak nie u każdego pacjenta cierpiącego na migrenę aura występuje (Strzałka-Mrozik i in. 2009).

Nadreaktywność komórek nerwowych prowadzi do produkcji substancji wywołujących obrzęk, kinin, histaminy i prostaglandyn w oponach mózgowych, które odpowiadają za rozwój stanu zapalnego. Prostaglandyny obniżają próg pobudzenia receptorów bólowych, co wiąże się ze zwiększeniem ich wrażliwości na działanie innych substancji. Wymienione czynniki łatwo więc pobudzają nocyceptory, a sygnał bólowy jest przenoszony do pnia mózgu, gdzie zostaje przetworzony. W pniu mózgu są obecne jądra szwu połączone z korą mózgową i układem limbicznym, które odpowiadają za produkcję serotoniny. Pobudzenie receptorów serotonergicznym 5HT1D wywołuje skurcz naczyń krwionośnych odchodzących od tętnic szyjnych. Natomiast pobudzenie receptora 5HT3 wywołuje wymioty występujące bardzo często podczas migrenowego bólu głowy. Autoregulacja poziomu serotoniny w szczelinie synaptycznej zachodzi przy udziale receptorów 5HT1B i 5HT1D. Według danych literaturowych w fazie prodromalnej, czyli pierwszej fazie migreny występującej kilka dni przed pojawieniem się bólu, wzrasta ilość serotoniny zmagazynowanej przez płytki krwi, która następnie jest uwalniana podczas właściwego ataku bólowego. Aktywacja jądra grzbietowego szwu może zwiększyć przepływ krwi przez mózg. Jądra szwu produkują duże ilości serotoniny, która podnosi ciśnienie krwi co może zwiększać przepływ przez naczynia krwionośne. Dodatkowo jądra szwu wchodzi w skład siatkowatego układu aktywującego. Wahania poziomu serotoniny mogą być również wywołane dysfunkcją receptorów serotoninowych takich jak 5HT1B i 5HT1D, lub zaburzeniami w syntezie i metabolizmie tego neuroprzekaźnika (Zgorzalewicz 2005). Lokalny obrzęk w okolicy opon mózgowo-rdzeniowych jest spowodowany rozszerzeniem naczyń krwionośnych oraz wynaczynieniem osocza. Ten stan wtórnie doprowadza do uwolnienia amin rozszerzających naczynia krwionośne i kinin stymulujących zakończenia nerwowe. Rozchodzenie się impulsów do różnych struktur mózgu powoduje zawroty głowy, mrowienie, drętwienie oraz zaburzenia widzenia (Wójcik-Drażkowska i in. 2007).

Zdefiniowane zostały różne fazy migreny. Atak migrenowy rozpoczyna faza prodromalna, którą charakteryzuje rozdrażnienie, senność lub zmęczenie. Następną jest faza aury, pojawiająca się u trzydziestu procent pacjentów cierpiących na migrenę, występująca do 60 minut przed atakiem migreny. Kolejną fazą jest faza bólu utrzymującego się od 4 do 72 godzin. Do 24 godzin po fazie bólu trwa faza postdromalna, w której objawy są zbliżone do fazy prodromalnej. Wyróżnia się też różne rodzaje migreny oraz stan migrenowy, który jest wskazaniem do hospitalizacji chorego (Strzałka-Mrozik i in. 2009).

Najbardziej popularne grupy leków stosowanych w terapii to niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i tryptany. Działają na dwie spośród opisanych wyżej przyczyn powstawania migreny. NLPZ zmniejszają produkcję prostaglandyn, a tryptany regulują dysfunkcje związane z receptorami serotoninowymi. Są one stosowane w różnych fazach migreny w celu przerwania ataku. Różnią się od siebie mechanizmem działania oraz skutecznością. Warto dlatego wiedzieć, który lek można zastosować w określonej sytuacji, ponieważ nadużycie lekkich środków analgetycznych lub

zastosowanie ich w zbyt niskiej dawce może prowadzić do przekształcenia epizodycznych bólów głowy w przewlekłą migrenę (Xu i in. 2016).

W terapii napadów migreny dostępne są również inne leki. Przykładem mogą być pochodne alkaloidów sporyszu: ergotamina i dihydroergotamina. Są to jednak leki starszej generacji, których ogromną wadą jest nieselektywność działania. Związki te są podobne pod względem budowy strukturalnej do serotoniny, dopaminy i noradrenaliny. Powoduje to, że łatwo pobudzają odpowiednie dla wspomnianych neuroprzekaźników receptory. Może to wywoływać wiele działań niepożądanych, często niebezpiecznych. Charakterystycznym skutkiem ubocznym działania ergotaminy jest skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych prowadzący do bólu kończyn dolnych, zawrotów głowy, niedotlenienia lub zawału serca. Dodatkowo po podaniu ergotaminy wskazany jest odstęp 24 godzin do podania tryptanu ze względu na intensyfikację działań niepożądanych. Wysokie ryzyko interakcji, nieselektywność działania oraz możliwość uzależnienia od tych substancji wpłynęły na coraz rzadsze stosowanie pochodnych alkaloidów sporyszu. NLPZ i tryptany to rozwijające się grupy leków, coraz bardziej specyficzne, skuteczne i bezpieczne dla pacjenta. To właśnie dlatego cała uwaga została im poświęcona w tej pracy.

## **2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne**

NLPZ są to leki skuteczne w lekkich i średnio-ciężkich atakach bólu migrenowego. Najczęściej stosuje się je doraźnie, jako leki pierwszego rzutu w zwalczeniu pojedynczego napadu migreny. NLPZ to substancje blokujące cyklooksigenazę (COX), przez co nie dopuszczają do syntezy prostaglandyn. Zbadane zostały trzy rodzaje COX: COX-1, COX-2 i COX-3. COX-2 i COX-3 produkowane są w stanach zapalnych i powodują syntezę dużej ilości prostaglandyn (Wójcik-Drażkowska i in. 2007).

COX-1 jest enzymem produkowanym przez organizm w sposób ciągły i odpowiada za syntezę tromboksanu, prostacykliny i niektórych prostaglandyn niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Prostacyklina odpowiada za rozkurcz naczyń krwionośnych, reguluje ciśnienie krwi oraz zwiększa wrażliwość zakończeń czuciowych na bodźce bólowe. Kwas acetylosalicylowy w sposób nieodwracalny łączy się z COX-1 co hamuje powstawanie tromboksanu w płytkach krwi i syntezę prostacykliny. Zmniejsza w ten sposób wrażliwość na ból. Połączenie kwasu acetylosalicylowego z kofeiną, wzmacnia efekt przeciwbólowy. Jest ona stosowana w przerywaniu słabych ataków bólu migrenowego i niekiedy w profilaktyce bólów migrenowych (Woroń i in. 2011).

COX-2 powoduje syntezę prostaglandyn tj. PGE, PGA, PGI, PGE, które zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych wywołując obrzęki. Dodatkowo większość prostaglandyn wywołuje hiperanagleję oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych. Dane literaturowe donoszą, że produkcja COX-2 jest stymulowana przez hormony płciowe w czasie ciąży czy menstruacji, a to przyczynia się do ataków migreny menstruacyjnej i ciążyowej (Woroń i in. 2011). Ponadto, według danych literaturowych diklofenak daje bardzo dobre rezultaty w doraźnym przerywaniu bólu migrenowego (Xu i in. 2016). Jest to lek pierwszej generacji, który hamuje silnie nie tylko COX-2, ale też COX-1. Podobnie działają NLPZ takie, jak: naproksen, ibuprofen, ketoprofen, kwas tolfenamowy, powszechnie stosowane w doraźnym leczeniu napadów migrenowych. Naproksen jest stosowany nie tylko w leczeniu doraźnym, ale również w profilaktycznym leczeniu bólów migrenowych. Wspomniany kwas tolfenamowy to lek, który stosuje się w standardowych dawkach początkowych w leczeniu bólu migrenowego. Odnosząc się do skuteczności innych NLPZ zaleca się stosowanie dawek początkowych wyższych niż standardowe, co jednocześnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Według danych literaturowych kwas tolfenamowy wykazuje synergizm działania z tryptanami. Zwiększa to skuteczność terapii w cięższych odmianach migreny (Filipczak-Bryniarska i in. 2007). Hamowanie COX-1 przez NLPZ przyczyną dodatkowych działań niepożądanych związanych w szczególności z nadkwasotą żołądkową, wzrostem wydzielania soku żołądkowego, a w ekstremalnych przypadkach wrzodami żołądka. Może dojść do perforacji już istniejących wrzodów i krwawień z przewodu pokarmowego, ale także biegunki, zaparcie i nudności. NLPZ blokujące COX-1 stwarzają też ryzyko nefropatii i zmniejszają zdolność nerek do zagęszczania

moczu. Pacjenci w podeszłym wieku i leczeni glikokortykosterydami powinni unikać stosowania NLPZ w terapii migreny (Stępień 2011).

COX-3 to enzym produkowany w ośrodkowym układzie nerwowym w wyniku potranskrypcyjnej modyfikacji RNA pochodzącego od COX-1. Zdolność blokowania COX-3 posiada paracetamol, który nie działa przeciwzapalnie. Dodatkowo, dane literaturowe wskazują, że metamizol i diklofenak także hamują COX-3. Wspomniany metamizol również nie wywołuje efektu przeciwzapalnego. Jest to lek skuteczny w przypadku wysokiej gorączki i silnych bólów głowy (Woroń i in. 2011). Badania nad paracetamolem dowiodły, że po połączeniu go z kodeiną zwiększa się siła działania przeciwbólowego obu substancji w wyniku zjawiska synergizmu hiperaddycyjnego. Paracetamol jest również często przyjmowany przez pacjentów w połączeniu z metoklopramidem, który działa przeciwwymiotnie i nasila efekt przeciwbólowy paracetamolu (Strzałka-Mrozik i in. 2009).

Według badań dotyczących działania NLPZ, ketoprofen, aspiryna (ASA), diklofenak i meloksykam hamują proces zapalny przez blokowanie przechodzenia leukocytów z naczyń krwionośnych do miejsca, w którym rozwija się stan zapalny. Z kolei, w badaniach nad skutecznością ketorolaku w migrenie wykazano, że zmniejsza on sensytyzację neuronów jądra trójdzielnego. Według danych literaturowych podanie ketorolaku łagodzi bóle wymagające zastosowania opioidów (Xu i in. 2016).

NLPZ są zazwyczaj pierwszym rzutem w doraźnym leczeniu migreny. Jednak ze względu na to, że stwarzają ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu Botalla u płodu, a następnie nadeśnięcia płucnego u noworodka oraz fakt, że mogą opóźniać czynności porodowe, nie należy stosować ich w migrenie ciąży u kobiet w trzecim trymestrze ciąży. Wiele działań niepożądanych wywołuje ASA. Poza wspomnianymi już zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, może ona działać otoksycznie i nefrotoksycznie po zastosowaniu jej z paracetamolem. Dodatkowo powoduje ryzyko krwawień z nosa i dróg rodnych. Należy mieć to na uwadze szczególnie podczas migreny menstruacyjnej. Nie zaleca się również stosowania kwasu acetylosalicylowego u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Ray'a (Bolay i Durham 2010).

### **3. Tryptany**

Tryptany stanowią terapię profilowaną bólów migrenowych. Są to specyficzne leki przeciwmigrenowe, które działają poprzez pobudzenie presynaptycznych receptorów 5HT<sub>1D</sub> i 5HT<sub>1B</sub> umieszczonych w rogu grzbietowym rdzenia kręgowego. W konsekwencji uwalnianie neuropeptydów w oponie twardej oraz przewodzenie informacji bólowej w neuronach zostaje zahamowane (Harriott i Gold 2008). Tryptany zmniejszają również aktywność neuronów jądra brzusno-tylno-przyśrodkowego co ogranicza syntezę serotoniny. Ze względu na to, że receptory serotoninowe występują w jądrach podstawy, dających projekcje do kory mózgowej, pnia mózgu i podwzgórza, tryptany mają wpływ na regulację tych projekcji. Receptory 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>1D</sub> zostały zlokalizowane w zwoju trójdzielnym, od którego odchodzi nerw oczny, szczękowy i żuchwowy, których pobudzenie przyczynia się do rozwoju objawów towarzyszących migrenie i aurze. Receptory 5HT<sub>1B</sub> zlokalizowane są na mózgowych naczyniach krwionośnych i odpowiadają za regulację ich kurczliwości w czasie napadów migrenowych. Wpływ na autoreceptory serotoninowe powoduje zahamowanie uwalniania serotoniny do przestrzeni synaptycznej. Dzięki temu nie może ona pobudzać poza wspomnianymi wyżej receptorami, także receptorów postsynaptycznych 5HT<sub>3</sub> odpowiadających za wywoływanie wymiotów. Tryptany są to substancje specyficznie działające na receptory 5HT<sub>1D</sub> i 1B. Leki te wykazują słabe powinowactwo do pozostałych receptorów serotoninowych takich jak 5HT<sub>2</sub> – 5HT<sub>7</sub>. Duża specyficzność tych związków zapewnia bezpieczeństwo terapii (Bolay i Durham 2010). Według danych literaturowych nie należy stosować tryptanów w fazie aury i fazy prodromalnej migreny, ponieważ mogą powodować niedokrwienie, które w nielicznych przypadkach zmienia się w niedokrwienie trwałe. Różnią się tym od NLPZ, które jeżeli zastosowane są przed wystąpieniem fazy bólowej wywołują efekt przeciwbólowy (Xu i in. 2016). W zależności od stanu pacjenta używa się tryptanów w różnej formie. W stanie migrenowym, podczas długo utrzymujących się wymiotów, stosuje się sumatryptan w iniekcji. Korzystne staje się tu połączenie suma tryptanu z metoklopramidem (Strzałka-Mrozik i in. 2009). Naratryptan



i frowatryptan to tryptany nowszej generacji, których początek działania jest wolniejszy o blisko 4 godziny w porównaniu do sumatryptanu, jednak ich działanie jest dłuższe. Okres połowicznego rozpadu frowatryptanu wynosi 26 godzin podczas gdy czas półtrwania sumatryptanu w organizmie wynosi 2,5 godziny. Niestety dane literaturowe sugerują, że naratryptan i frowatryptan nie są skuteczne w hamowaniu migreny z towarzyszącymi wymiotami. Tryptany są stosowane w średnich i cięższych napadach migrenowych. Podobnie jak NLPZ stosuje się je w leczeniu doraźnym. Eletryptan jest jednym z nowszych tryptanów na rynku farmaceutycznym. Według badań posiada on wyższe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT1B i 5HT1D niż starsze tryptany. Specyfika budowy jego cząsteczki zapewnia również szybsze i łatwiejsze przechodzenie przez barierę krew-mózg oraz uzyskanie w krótkim czasie pożądanego stężenia tego leku w odpowiednich strukturach mózgu (Xu i in. 2016).

Dużą zaletą tryptanów jest to, że potrafią przerwać atak migreny w każdym jej momencie i są stosowane jako leki ratunkowe, gdy NLPZ nie działają. Daje im to ogromną przewagę nad grupą NLPZ, które należy przyjąć na samym początku fazy bólowej lub przed jej wystąpieniem, aby lek wywołał efekt przeciwbólowy (Xu i in. 2016).

Istnieją badania, które pokazują, że połączenie sumatryptanu z naproksenem znosi objawy migreny menstruacyjnej w ciągu czterech godzin od przyjęcia leku. Dane literaturowe wskazują również, że w czasie 24 godzin po podaniu obu substancji znikają inne dolegliwości towarzyszące menstruacji tj. ból pleców, brzucha, rozdrażnienie i ogólne zmęczenie (Martin i in. 2014). Ze względu na to, że naproksen należy do NLPZ powinno się przyjmować go po posiłku. Podanie sumatryptanu po jedzeniu wiąże się z wydłużonym początkiem działania i wolniejszym uzyskaniem odpowiedniego stężenia leku we krwi. Według innych badań eletryptan i rizatryptan są skuteczniejsze w doraźnym leczeniu bólu migrenowego niż sumatryptan, zolmitryptan, almotryptan, ibuprofen czy ASA (Xu i in. 2016). Porównując działanie sumatryptanu z ASA można ocenić o ile bardziej skuteczne jest zastosowanie tryptanu. Aby uzyskać efekt jaki daje 50 mg sumatryptanu należy użyć 1000 mg kwasu acetylosalicylowego w szybko wchłaniającej się postaci (Wysocka-Bąkowska 2013).

Częste stosowanie tryptanów w formie doustnej lub jednorazowej iniekcji podskórnej może wywołać „zespół tryptanowy” charakteryzujący się mrowieniem, zawrotami głowy, wyciszeniem lub parestezjami. Rzadko obserwowano ciężkie powikłania sercowo-naczyniowe po zastosowaniu tych leków. Ze względów bezpieczeństwa należałoby jednak unikać stosowania tych związków ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym lub chorobą niedokrwienną serca. Warto mieć na uwadze, że nadużywanie tryptanów prowadzi do nasilenia bólu głowy, przez co pacjenci przyjmują jeszcze większe dawki lub zwiększają częstotliwość przyjmowania tych leków (Bolay i Durham 2010).

#### **4. Podsumowanie i Wnioski**

Porównując działanie NLPZ i tryptanów w doraźnym leczeniu ataków migreny, można stwierdzić, że tryptany wykazują większą skuteczność niż NLPZ, ponieważ charakteryzują się wyższą specyficznością w terapii migreny, redukują silne bóle głowy i mogą być zastosowane w każdym momencie trwającej fazy bólu. Lekami pierwszego rzutu są jednak często NLPZ, które dostępne są dla pacjenta bez recepty. Są często wystarczające w słabych i umiarkowanych napadach migreny. NLPZ wykazują jednak szereg działań niepożądanych, ponieważ nie są to leki specyficzne dla migreny. NLPZ w odróżnieniu od tryptanów można zastosować w leczeniu profilaktycznym. Natomiast nie wykazują skuteczności w przerywaniu stanu migrenowego, co z kolei jest zaletą sumatryptanu podanego podskórnie. Migrena jest dolegliwością wieloprzyczynową. Z tego względu leki należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę schorzenia towarzyszące migrenie.

#### **5. Literatura**

- Bolay H, Durham P (2010) Biological sciences for headache: Pharmacology. *Handb Clin Neurol*. 97: 47–71.
- Filipczak-Bryniarska I, Woroń J, Wordliczek J (2007) Bóle głowy. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 3: 176-188.

- Goadsby PJ (2002) Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 22 (2): 107–111.
- Goadsby PJ (2009) Understanding migraine from bench to bedside *Horizons in Medicine* 2007; 19:365-376.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M i in. (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 97(2): 553–622.
- Harriott AM, Gold MS (2008) Serotonin type 1D receptors (5HT1DR) are differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues. *Cephalalgia*.28(9): 933–944.
- Loder E (2010) Triptan Therapy in Migraine. *N Engl J Med*; 363:63-70.
- Martin VT, Ballard J, Diamond MP i in. (2014) Relief of Menstrual Symptoms and Migraine with a Single-Tablet Formulation of Sumatriptan and Naproxen Sodium. *Womens Health (Larchmt)*. 23(5): 389–396.
- Schankin ChJ, Maniyar FH, Seo Y i in. (2016) Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood–brain barrier for 11 C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. *Brain*. 139(7): 1994–2001.
- Stępień A (2011) Kryteria diagnostyczne i leczenie migreny w oparciu o obowiązujące zalecenia międzynarodowe. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy dotyczące leczenia migreny. Medycyna po Dyplomie*. 20; 9(186): 81-87.
- Strzałka-Mrozik B, Wojtal J, Mazurek U (2009) Migrena – diagnostyka i współczesna farmakoterapia. *Farm Przegl Nauk*. 4:51-54.
- Wójcik-Drączkowska H, Bilińska M, Nyka W (2007) Migrena – rozpoznanie i leczenie. *Forum Medycyny Rodzinnej*. I: 109-114.
- Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J (2011) Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie*. 20; 6(183): 55-63.
- Wysocka-Bąkowska MM (2013) ASA w doraźnym leczeniu migreny w porównaniu z sumatryptanem i placebo. *Farmacja praktyczna*. 1-3.
- Xu H, Han W, Wang J i in. (2016) Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 17(1): 113.
- Zgorzalewicz M (2005) Patomechanizm migrenowych bólów głowy. *Neurologia Dziecięca*. 14(28):1-14.

## **14. Zmiany w jamie ustnej u osób trenujących różne dyscypliny sportowe – przegląd piśmiennictwa**

Changes in oral health occurring when people train sport disciplines – a systemic review

Lewicki Dominik<sup>(1)</sup>, Szczygielska Marta<sup>(1)</sup>, Machut Katarzyna<sup>(2)</sup>, Żółtowska Agata<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>(2)</sup> Poradnia Stomatologii Zachowawczej UCS GUMed, Gdańsk

Opiekun naukowy: Agata Żółtowska

Lewicki Dominik: lewic@gazeta.pl

Słowa Kluczowe: Wysiłek fizyczny, układ stomatognatyczny, trening, ślina, zęby

### **Streszczenie**

Stan zdrowia jamy ustnej i zagrożenie patologiami u osób trenujących różnią się od stanu jamy ustnej osób nieuprawiających czynnie żadnego sportu. Sporty kontaktowe oraz drużynowe stanowią zwiększone ryzyko urazów (złamania kości, złamania lub zwichnięcia zębów, rany, stłuczenia) w obrębie twarzoczaszki. Podczas uprawiania sportów wytrzymałościowych, zawodnicy spożywają specjalne napoje energetyczne, żele, batony w celu uzupełnienia poziomu węglowodanów i elektrolitów utraconych podczas treningu. Częste spożywanie węglowodanów prowadzi do spadku pH środowiska jamy ustnej i większego ryzyka rozwoju próchnicy. Chlorowana woda w basenach jest czynnikiem zewnętrznym wystąpienia erozji zębów. Podczas intensywnego treningu spada poziom wydzielania śliny. Może to powodować suchość w obrębie jamy ustnej, co sprzyja obniżeniu zdolności obrony przed czynnikami uszkadzającymi. Podczas uprawiania sportów o większej komponentce siłowej przypuszcza się, że zawodnicy mogą wykazywać patologiczne starcie zębów i zwiększone napięcie mięśni żwaczowych z powodu nadmiernego zaciskania zębów. Stan jamy ustnej wpływa na wyniki uzyskiwane podczas zawodów sportowych. Występowanie bólu pochodzenia zębowego oddziałuje zarówno na funkcjonowanie ogólnoustrojowe organizmu jak i na względy psychospołeczne (na przykład pogorszenie estetyki uśmiechu). Wiedza na temat potrzeb stomatologicznych i edukacja z zakresu profilaktyki stomatologicznej w odniesieniu do ludzi uprawiających sport nadal są niewystarczające. Świadomość u sportowców odnośnie czynników ryzyka wystąpienia chorób jamy ustnej jest niewielka.

### **Abstract**

Oral health status and the risk of various pathologies occurring when people train sport disciplines are different in comparison with people who do not train any kind of sport. Team sports results in bigger risk of trauma (bone fracture, teeth fracture or luxation, wounds etc) of craniofacial area. While training endurance sports, players consume special energy drinks, gels and bars, so as to supply levels of carbohydrates and electrolytes lost during the training. Frequent consumption of carbohydrates leads to low pH of the oral cavity's environment, which in consequence results in bigger risk of caries development. Chlorided water in swimming pools is the external factor of tooth wear like dental erosion. The level of produced saliva decreases when a sportsman performs intensive physical training. This may result in xerostomia (dry mouth) which decreases the defensive skills of mouth against damaging factors. A hypothesis states that during performing weight lifting, sportsmen may show the pathological tooth wear which results from abrasion and is caused by unconscious grinding and increased muscle tension. Oral health and the correct functioning of all elements of stomatognathic system influences the results scored in various sport events. Pain caused by dental failure affects also the systemic action of our organisms and the sociopsychological effects (for example bad aesthetics when smiling). The general knowledge describing dental needs and education about dental prophylactics concerning professionals who train sports are insufficient. Sportsmen awareness concerning risk factors affecting oral illnesses is low.

## 1. Wstęp

Medycyna sportowa jest nauką interdyscyplinarną, której zakres badań obejmuje między innymi wpływ ćwiczeń oraz wysiłku fizycznego na stan ogólny ludzkiego organizmu (McCrary 2006), w tym również na funkcjonowanie zespołu morfologiczno-czynnościowego tkanek i narządów w obrębie twarzoczaszki i jamy ustnej, które są integralnymi częściami ludzkiego organizmu. Efekty złego stanu zdrowia układu stomatognatycznego (do którego zaliczamy m.in. zęby, przyzębie, stawy skroniowo-żuchwowe, kości, mięśnie, naczynia krwionośne i nerwy) to ból, problemy podczas spożywania pokarmów, oraz ryzyko powikłań ogólnoustrojowych (chorób odogniskowych) z powodu ogniska infekcyjnego w jamie ustnej (Locker i Quinonez 2011). Wymienione powikłania mogą mieć negatywny wpływ na efektywność treningu sportowego. W badaniach ankietowych przeprowadzonych przez Soler Badia i wsp. wśród uczestników Igrzysk Olimpijskich w Barcelonie w roku 1992, 8% sportowców zadeklarowało, że problemy ze stanem zdrowia jamy ustnej zakłóciły ich treningi, 5% twierdziło, że pogorszyły one ich rezultaty osiągnięte podczas zawodów (Soler Badia, Bathelor i Sheiham 1994). Natomiast w ankiecie przeprowadzonej przez Needleman'a i wsp. wśród sportowców biorących udział w Igrzyskach Olimpijskich w Londynie w 2012 roku, 18% respondentów zadeklarowało dodatnią korelację między stanem zdrowia jamy ustnej, a efektywnością treningu i osiągnięciem podczas zawodów. Pomimo tej obserwacji mniej niż połowa ankietowanych stawiała się na regularne przeglądy dentystyczne (Needleman et al. 2013). Oprócz wpływu na rezultaty sportowe, pogorszenie stanu zdrowia jamy ustnej może również przyczynić się do: utraty zębów, obniżenia funkcji układu stomatognatycznego (takich jak spożywanie pokarmów, mowa), pogorszenia estetyki uśmiechu oraz zaburzeń psychologicznych. Częstą konsekwencją takich efektów jest konieczność zainwestowania dużej sumy pieniędzy na kompleksowe leczenie (Locker i Quinonez 2011). Naukowcy prowadzili wiele badań na temat wpływu wyglądu na samopoczucie i samoocenę (Needleman et al. 2013). W badaniach Needlemana i wsp. 28% ankietowanych sportowców uważało, że stan jamy ustnej ma wpływ na jakość ich codziennego życia (Needleman et al. 2013). Na podstawie dostępnego piśmiennictwa ważne wydaje się opisanie zmian w układzie stomatognatycznym, które mogą występować pod wpływem regularnego treningu fizycznego u osób profesjonalnie trenujących różne dyscypliny sportowe. Ważne jest przeanalizowanie częstotliwości występowania urazów (ze szczególnym uwzględnieniem okolicy twarzoczaszki), ubytków erozyjnych, skłonność do próchnicy oraz zmiany w ilości oraz składzie wydzielanej śliny. Interesujące wydaje się stwierdzenie, czy regularny trening fizyczny ma wpływ na aktywność mięśni żwaczowych (takich jak mięsień żwacz, mięsień skroniowy, mięsień skrzydłowy), która może powodować nadmierne zaciskanie i zgrzytanie zębów, a w rezultacie ich patologiczne starcie.

## 2. Urazy

W dostępnym piśmiennictwie, zarówno polsko- jak i anglojęzycznym, najczęściej opisywane rodzaje urazów u ludzi trenujących sport to złamania kości szczęk lub żuchwy, złamania lub zwichnięcia zębów (stan, w którym nastąpiło ich przemieszczenie w zębodole oraz zwiększenie ruchomości), rany i stłuczenia w obrębie części twarzowej czaszki (Ashley et al. 2015). Badania potwierdzają, że sportowcy uprawiający profesjonalnie daną dyscyplinę, statystycznie częściej ulegają urazom w obrębie twarzoczaszki w porównaniu do grupy kontrolnej (amatorów lub ludzi w ogóle nie uprawiających czynnie żadnego sportu). Ma przeprowadził badanie ankietowe dotyczące urazów twarzy wśród koszykarzy grających profesjonalnie oraz amatorsko. 80,6% profesjonalnych koszykarzy oraz 37,7% ludzi grających w koszykówkę amatorsko doznało urazu w obrębie głowy (Ma 2008). Natomiast w podobnym badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Perssona i Kiliaridisa u zapaśników trenujących regularnie i osób z grupy kontrolnej (ludzie nie trenujący wyczynowo), 57,7% profesjonalnych zapaśników oraz 26,9% osób z grupy kontrolnej stwierdziło, że przeżyło uraz w obrębie twarzy (Persson i Kiliaridis 1994). Oba badania ankietowe jednoznacznie wskazują, że częstotliwość urazów zębowych lub kości szczęki i żuchwy jest znacznie większa u sportowców uprawiających profesjonalnie koszykówkę i zapasy w porównaniu do ludzi nieuprawiających żadnej dyscypliny sportowej, lub ćwiczących sporadycznie (Ma 2008; Persson i Kiliaridis 1994). Wyniki pokazują, że dyscyplinami sportowymi, w których zawodnicy najczęściej

ulegają urazom w obrębie twarzoczaszki są sporty drużynowe, takie jak piłka nożna, czy koszykówka (Levin, Friedlander i Geiger 2003). Pomimo tego, przy uprawianiu tych dyscyplin nie jest popularne noszenie ochraniaczy wewnątrzustnych, jak w przypadku trenowania np. boksu, czy innych sportów walki. Takie ochraniacze są podstawowym elementem profilaktyki urazów zębowych w sportach gdzie ryzyko uderzenia jest znaczące (Levin, Friedlander i Geiger 2003). Konsekwencje urazów zębowych są różnorodne. Ból, zmiana barwy zęba świadcząca o utracie żywotności zęba wymagają kompleksowego leczenia stomatologicznego, takiego jak leczenie endodontyczne lub chirurgiczne. W badaniu ankietowym Bergera i wsp. pacjenci, którzy doświadczyli urazów, zgłaszali dłuższe spożywanie każdorazowego posiłku z powodu unikania nagryzania na ząb przyczynowy, trudność podczas wypowiedzania niektórych wyrazów, jak również problemy ze snem. Znaczącą konsekwencją urazów jest również aspekt emocjonalny: złość, frustracja, nieśmiałość, obawa o estetyczny wygląd i uśmiech. Niektórzy badani, ze względu na przeżyty uraz, ograniczyli lub całkowicie zaniechali dalszych treningów (Berger et al. 2009).

### **3. Ubytki próchnicowe**

Próchnica jest infekcyjną chorobą wywołaną przez bakterie, po raz pierwszy opisaną przez Millera w roku 1890. W procesie tym następuje demineralizacja i stopniowa utrata twardych tkanek zęba. Węglowodany stanowią substrat dla bakterii próchnicotwórczych, takich jak paciorkowce *Streptococcus mutans*, czy pałeczki kwasu mlekowego *Lactobacillus acidophilus*. Końcowymi produktami ich metabolizmu są kwasy, które obniżają pH. Sprzyja to demineralizacji twardych tkanek zęba, co jest początkowym etapem rozwoju ubytku próchnicowego (Touger-Decker i van Loveren 2003). W wywiadzie dietetycznym wśród triatlonistów, przeprowadzonym przez Bryanta i wsp., 83,9% sportowców podczas treningu spożywało napoje energetyczne, bogate w węglowodany. 48,4% ankietowanych piło zarówno napoje energetyczne, jak i czystą wodę podczas treningu. Spożywanie pokarmów bogatych w węglowodany zgłosiło 93,5% uczestników badania. Naukowcy podkreślają fakt, że dieta sportowców trenujących sporty wytrzymałościowe (takie jak triathlon) istotnie warunkuje ryzyko wystąpienia i rozwoju próchnicy (Bryant et al. 2011). Ubytek próchnicowy może powodować dolegliwości bólowe podczas spożywania pokarmów zimnych, ciepłych, słodkich, lub kwaśnych, jak również pogarsza estetykę zęba. Nieleczony ubytek może doprowadzić do komplikacji w postaci zapalenia lub zgorzeli miazgi i konieczności przeprowadzenia leczenia kanałowego (Touger-Decker i van Loveren 2003).

### **4. Ubytki niepróchnicowego pochodzenia - erozje**

Profesjonalni pływacy spędzają zazwyczaj kilka godzin dziennie w basenie, przez co ich zęby narażone są na długotrwałe działanie niskiego pH wody. W Indiach przebadano 100 profesjonalnych pływaków, u 90 osób stwierdzono erozję zębów (Baghele et al. 2013). Erozja zębów definiowana jest jako utrata tkanek twardych na drodze procesów chemicznych bez udziału bakterii (Milosevic, Kelly i McLean 1997; Touger-Decker i van Loveren 2003). Czynniki warunkującymi powstawanie erozji mogą być kwaśne pokarmy i napoje, kwasy endogenne z cofanej treści pokarmowej, wdychanie kwasów z powietrza (np. podczas pracy w fabrykach przemysłowych), lub chlorowana woda w basenach. Odsłonięta zębina może powodować nadwrażliwość na bodźce termiczne, a komplikacją może być zapalenie miazgi zęba (Milosevic, Kelly i McLean 1997). Badacze stwierdzają również dodatnią korelację między czasem codziennego treningu oraz okresem od rozpoczęcia regularnych treningów, a nasileniem występowania ubytków erozyjnych (Baghele et al. 2013).

### **5. Zmiana ilości oraz składu śliny**

Naukowcy zajmowali się też wpływem treningu sportowego na skład i ilość wydzielanej śliny. Wydzielina ta w 99% składa się z wody. Pozostałymi składnikami są między innymi elektrolity (na przykład sód, potas, wapń, magnez czy chlor), białka (w postaci enzymów, immunoglobulin, glikoprotein) oraz komórki układu odpornościowego. W swoim składzie zawiera również związki azotowe, takie jak mocznik czy amoniak. (De Almeida et al. 2008). Do jej funkcji należy m. in. czucie

smaku, buforowanie kwasów, nawilżanie błony śluzowej, mechaniczne oczyszczanie elementów jamy ustnej z resztek pokarmowych oraz obrona przed patogenami. Ślina jest niezbędna dla utrzymania zdrowia jamy ustnej, która jest początkowym odcinkiem zarówno układu pokarmowego, jak i oddechowego. Jej zmniejszone wydzielanie może zaburzać homeostazę. Następuje wtedy pogorszenie zdolności buforowania kwasów, co doprowadza do częstszego powstawania ubytków próchnicowych czy erozyjnych (Jaeggi i Lussi 2006). Gatti oraz De Palo uważają, że regularne ćwiczenia wytrzymałościowe mogą redukować poziom wydzielania śliny spoczynkowej (Gatti i De Palo 2011). Spadek wydzielania śliny może być spowodowany zwiększeniem aktywności układu współczulnego (sympatycznego), pobudzanego podczas intensywnego wysiłku fizycznego. W konsekwencji następuje wazokonstrykcja (zwiększenie naczyń), co warunkuje mniejszą objętość wydzielanej śliny (Chicharro et al. 1998). Mac Kinnon i Jenkins twierdzą, że obniżenie ilości produkowanej śliny może wynikać ze wzmożonego oddychania przez usta (np. podczas biegu) i dehydratacją z powodu nadmiernej potliwości (MacKinnon i Jenkins 1993). Natomiast badania Mulic i wsp., przeprowadzone u osób trenujących fitness, wykazały zwiększony poziom wydzielania śliny spoczynkowej równie często (u 46% badanych), co zmniejszony (stwierdzony u 44% badanych), w porównaniu do grupy kontrolnej (kryterium włączenia był brak regularnej aktywności fizycznej w ciągu ostatnich 5 lat). U 10% uczestników grupy badawczej poziom wydzielania śliny spoczynkowej pozostał niezmienny w porównaniu do grupy kontrolnej (Mulic et al. 2012). Badacze opisali również zmiany w składzie śliny w czasie treningu fizycznego. Wyniki ich badań wykazały, że po regularnym treningu wytrzymałościowym zmniejsza się stężenie immunoglobulin IgA, która warunkuje odporność organizmu na drobnoustroje atakujące górne drogi oddechowe. Z tego powodu sportowcy uprawiający np. biegi częściej cierpią z powodu infekcji górnych dróg oddechowych (MacKinnon i Jenkins 1993). Gatti i De Palo twierdzą również, że poziomy niektórych hormonów, które są obecne w ślinie (np. kortyzol, testosteron, czy dehydroepiandrosteron) zmieniają się w zależności od typu, czasu trwania i intensywności ćwiczeń fizycznych (Gatti i De Palo 2011).

## **6. Patologiczne starcie z powodu zgrzytania oraz nadmiernego zaciskania zębów**

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat wpływu uprawiania treningu siłowego na występowanie i nasilenie bruksizmu. Bruksizm jest niekontrolowanym zaciskaniem lub zgrzytaniem zębów z powodu nadmiernej aktywności mięśni przywodzących żuchwę (żwacza, skroniowego, skrzydłowych). Autorzy zbadali frekwencję występowania bruksizmu i stwierdzili, że dolegliwość ta dotyczy aż 41% populacji dorosłych (niezależnie od aktywności fizycznej). Uznawane jest ono za jeden z czynników etiologicznych zaburzeń stawu skroniowo-żuchwowego. Bruksizm może być spowodowany przetrenowaniem mięśni. Wynikać ono może z długiego czasu aktywności mięśniowej, rodzajem skurczu mięśni (koncentryczny – skracanie mięśnia, ekscentryczny – wydłużanie mięśnia) i czasem przerw pomiędzy kolejnymi skurczami mięśni (Muzalev et al. 2017). Może mieć to duże znaczenie u osób regularnie uprawiających trening siłowy, taki jak podnoszenie ciężarów. Istnieje potrzeba dalszych badań na temat wpływu treningu sportowego na siły naciskania zębów i aktywność mięśni żwaczowych.

## **7. Podsumowanie**

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, że stan zdrowia jamy ustnej badanych sportowców wymaga kompleksowej opieki stomatologicznej (Ashley et al. 2015). W zależności od rodzaju uprawianej dyscypliny sportowej, zawodnicy są narażeni na niekorzystne zmiany w obrębie układu stomatognatycznego, takie jak urazy twarzoczaszki, wzmożone występowanie ubytków zębowych (zarówno próchnicowych jak i nie próchnicowych) czy zmiany w ilości i składzie śliny. Mają one negatywny wpływ na jakość treningu oraz rezultaty uzyskiwane podczas zawodów. Według naukowców, innymi przyczynami złego stanu zdrowia jamy ustnej może być niski poziom wiedzy i świadomości na temat prawidłowej higieny jamy ustnej u sportowców (Ashley et al. 2015). Nie zwracają oni wystarczającej uwagi na istotę prawidłowego i zdrowego układu stomatognatycznego, a koncentrują się wyłącznie na osiągnięciu lepszych rezultatów. Wiele sportowców z problemami stomatologicznymi mieszka w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie

poziom opieki stomatologicznej jest dobry (Ashley et al. 2015) Świadczy to o braku związku między stanem zdrowia jamy ustnej sportowców a dostępnością do wysokich jakościowo usług stomatologicznych. Z tego względu ważna jest prawidłowa edukacja ludzi trenujących sport odnośnie profilaktyki stomatologicznej, aby zapobiegać niepożądanym efektom regularnego uprawiania treningu fizycznego ze strony układu stomatognatycznego.

## **8. Literatura**

- Ashley P, Di Iorio A, Cole E et al. (2015) Oral health of elite athletes and association with performance: a systematic review. *Br J Sports Med* 49: 14-19
- Baghele ON, Majumdar IA, Thorat MS et al. (2013) Prevalence of dental erosion among young competitive swimmers: a pilot study. *Compendium* 34(2): 20-24
- Berger TD, Kenny DJ, Casas MJ et al. (2009) Effects of severe dentoalveolar trauma on the quality-of-life of children and parents. *Dent Traumatol* 25: 462-469
- Bryant S, McLaughlin K, Morgaine K et al. (2011) Elite athletes and oral health. *Int J Sports Med* 32(9): 720-724
- Chicharro JL, Lucia A, Perez M et al. (1998) Saliva composition and exercise. *Sports Med* 26: 17-27
- De Almeida PDV, Gregio AM, Machado MA et al. (2008) Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract* 9(3): 72-80
- Gatti R, De Palo EF (2011) An update: salivary hormones and physical exercise. *Scand J Med Sci Sports* 21: 157-169
- Jaeggi T, Lussi A (2006) Prevalence, incidence and distribution of erosion. *Monogr Oral Sci* 20: 44-65
- Levin L, Friedlander LD, Geiger SB (2003) Dental and oral trauma and mouthguard use during sport activities in Israel. *Dent Traumatol* 19: 237-242
- Locker D, Quiñonez C (2011) To what extent do oral disorders compromise the quality of life? *Community Dent Oral Epidemiol* 39(1): 3-11
- Ma W (2008) Basketball players' experience of dental injury and awareness about mouthguard in China. *Dent Traumatol* 24(4): 430-4
- MacKinnon LT, Jenkins DG (1993) Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. *Med Sci Sports Exerc* 25: 678-683
- McCrary P (2006) What is sports and exercise medicine? *Brit J Sport Med* 40(12):955-957.
- Milosevic A, Kelly MJ, McLean AN (1997) Sports supplement drinks and dental health in competitive swimmers and cyclists. *Br Dent J* 182(8): 303-308
- Mulic A, Björg Tveit A, Songe D et al. (2012) Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. *BMC Oral Health* 12: 8-15
- Muzalev K, Lobbezoo F, Janal MN et al (2017) Interepisode Sleep Bruxism Intervals and Myofascial Face Pain. *Sleep* 40(8): 1
- Needleman I, Ashley P, Petrie A et al. (2013) Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sport Med* 47: 1054-1058
- Persson LG, Kiliaridis S (1994) Dental injuries, temporomandibular disorders, and caries in wrestlers. *Scand J Dent Res* 102(6): 367-371
- Soler Badia D, Batchelor PA, Sheiham A (1994) The prevalence of oral health problems in participants of the 1992 Olympic Games in Barcelona. *Int Dent J* 44(1): 44-8
- Touger-Decker R, van Loveren C (2003) Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr* 78(4): 881S-892S

## 15. Choroby rzadkie jako problem interdyscyplinarny

### Rare diseases as an interdisciplinary problem

Lewicki Dominik<sup>(1)</sup>, Machut Katarzyna<sup>(2)</sup>, Szczygielska Marta<sup>(1)</sup>, Żółtowska Agata<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>(2)</sup> Poradnia Stomatologii Zachowawczej, Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Opiekun naukowy: Agata Żółtowska

Słowa kluczowe: Wielokierunkowość, choroba Fabry'ego, mannozydoza

Keywords : multidirectional, Fabry disease, mannosidosis

#### Streszczenie

Choroby rzadkie to najczęściej choroby powstałe na podłożu dziedzicznych zaburzeń genetycznych, które zagrażają życiu lub powodują stałą niepełnosprawność. W połowie przypadków pierwsze objawy ujawniają się w wieku dziecięcym.

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją UE za chorobę rzadką uważane jest schorzenie, które nie występuje częściej niż u pięciu osób na każde 10 tysięcy osobników w populacji. Większość pacjentów cierpi na choroby, które występują incydentalnie, tj. jeden przypadek na 100 tys. osób lub rzadziej. Szacuje się, że obecnie w Unii Europejskiej od 6 do 8 tys. chorób rzadkich, dotyka 6-8% ludności, czyli 27–36 mln osób na Świecie. Różnorodność tych chorób uzasadnia podejście interdyscyplinarne, czyli podjęcie strategii postępowania w zakresie diagnostyki, leczenia oraz opieki społecznej wobec tej szczególnej grupy pacjentów.

#### Abstract

Rare diseases are generally caused by inherited genetic disorders that are a lifethreatening or a reason of permanent disability. First symptoms are manifested in childhood in a half of a noticed cases. In accordance with the generally accepted EU's definition, a rare disease is considered as a disease that does not occur more often than in five people for every 10.000. Most patients suffer from diseases that occur even less frequently, i.e. one case per 100.000 people or less often. It is estimated that currently in the European Union are known from 6 to 8 thousand names of rare diseases, that affects 6-8% of EU's population, approximately 27-36 million people in the world. The diversity of rare diseases, the intensification of this phenomenon justifies the interdisciplinary approach, that is undertaking strategy of treatment in the field of diagnosis, treatment and social care for this particular group of patients.

#### 1. Wstęp

Choroby rzadkie to schorzenia przewlekłe, o ciężkim nasileniu i często zagrażające życiu (Rodwelli Aymé 2014; Graliński 2012). Pojęcie choroby rzadkiej (RD, ang. Rare Disease) zaproponowane przez Unię Europejską (Regulacja (EC) N°141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 dotycząca sierocych produktów medycznych, brzmie: jest to jednostka chorobowa (lub inny zdefiniowany stan zdrowia człowieka, np. rzadko spotykane powikłanie często występujących chorób), która występuje w populacji u nie więcej niż 5 na 10000 osób (Komitet Rozwoju Człowieka PAN 2009). Na definicję tę powołuje się również Ministerstwo Zdrowia (Graliński 2012). Definicja amerykańska od 1983 roku przyjmuje inny próg rozpoznania RD, mniej niż 1:1250 osób (Komitet Rozwoju Człowieka PAN 2009).

Choroby rzadkie mogą dotyczyć każdego narządu lub układu w organizmie. Niezaprzeczalnie choroby rzadkie to problem interdyscyplinarny, dotyczący nie tylko medycyny, ale też psychologii, ekonomii czy wreszcie - polityki zdrowotnej państwa (Libura et al. 2016). Dlatego celem naszej pracy jest pokazanie problemu chorób rzadkich w aspekcie interdyscyplinarnym.

Do najczęstszych przyczyn występowania zalicza się uwarunkowania genetyczne (aż w 80%), co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ponownego wystąpienia choroby rzadkiej



w rodzinie. W połowie przypadków choroby rzadkie ujawniają się w wieku dziecięcym. Wśród innych przyczyn tych schorzeń znajdują się zakażenia, uszkodzenia tkanek i teratogenne działanie niektórych substancji (Libura et al. 2016).

Podążając za danymi Komisji Europejskiej, choroby rzadkie dotyczą 6-8% populacji. Według danych szacunkowych w krajach europejskich na choroby rzadkie choruje co najmniej 27 milionów ludzi (Graliński 2012). Wśród nich aż 65% ma ciężki przebieg, a 70% procent ujawnia się przed 2 rokiem życia. W połowie przypadków współwystępuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Choroby rzadkie znacznie upośledzają jakość życia pacjenta i jego rodziny. Często też doprowadzają do zgonu pacjenta. W 35% przypadków zgon następuje w 1 roku życia, 12 % w kohorcie od 1 do 15 roku życia (Komitet Rozwoju Człowieka PAN 2009).

Według danych EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) zdefiniowano dotychczas od 6 do 8 tysięcy chorób rzadkich. Nowe choroby są regularnie opisywane w literaturze medycznej, średnio co tydzień pojawia się 5 nieznanymi wcześniej RD (Graliński 2012). Zważając na polskie dane demograficzne z 2011 r. okazuje się, że na choroby rzadkie w Polsce cierpi od 2,3-3 mln osób (Graliński 2012).

## **2. Opis zagadnienia**

Choroby rzadkie to wyzwanie dla współczesnej medycyny i nowoczesnego społeczeństwa. Trudności w ich rozpoznawaniu wynikają przede wszystkim z rzadkości ich występowania, ale także z braku świadomości społecznej oraz ograniczonej wiedzy o tych chorobach (Wasnelt et al. 2006).

Nie sposób wypisać w tym miejscu wszystkich chorób zaliczanych obecnie do zakresu chorób rzadkich.

Tak duża liczba poznanych jednostek chorobowych stwarza konieczność ich usystematyzowania. Autorzy proponują, żeby w ramach publikacji posługiwać się podziałem chorób rzadkich zainspirowanym polami zainteresowań francuskich ośrodków referencyjnych, które powołane zostały w celu polepszenia i standaryzacji opieki nad pacjentem – tabela nr 1 (Libura et al. 2016).

Oprócz ciężkiego i zazwyczaj przewlekłego przebiegu, choroby rzadkie wiążą się w zdecydowanej większości z niepełnosprawnością intelektualną i fizyczną pacjenta. Zmusza to opiekunów pacjenta do zmiany zawodu lub rezygnację z pracy, aby móc sprostać trudom związanym z opieką nad chorym dzieckiem. Osoby, które w dorosłym życiu dowiadują się o diagnozie również zmuszone są do przeorganizowania swojego życia (Libura et al. 2016).

Jednymi z głównych problemów z jakimi muszą borykać się pacjenci oraz ich opiekunowie to brak lub bardzo ograniczone możliwości leczenia oraz wysokie koszty związane z diagnostyką i wszelkimi procedurami medycznymi (Libura et al. 2016). W Polsce opieka zdrowotna pacjentów cierpiących na choroby rzadkie nie posiada określonej struktury organizacyjnej. Z danych udostępnionych przez Rzecznika Praw Pacjenta w lipcu 2014 r., placówki medyczne, w których pomocy mogą szukać osoby z chorobami rzadkimi to najczęściej szpitale akademickie (RPP 2014). Z myślą o pacjentach dotkniętych schorzeniami rzadkimi powołano do tej pory dwa ośrodki. Pierwszy z nich uruchomiono w 2012 roku w Krakowie, drugi zaś, uruchomiony w 2015 roku w Gdańsku, skierowany jest do opieki nad pacjentami pediatrycznymi.

W celu lepszego zobrazowania konieczności wielodyscyplinowego podejścia do pacjentów z chorobami rzadkimi, autorzy przedstawiają opisy dwóch jednostek chorobowych, zaliczanych do RD.

## **3. Choroba Fabry’ego**

Choroba Fabry’ego (FD, OMIM 301500), znana również jako eponim choroba Andersona – Fabry’ego, to związana z chromosomem X, lizosomalna choroba spichrzeniowa, spowodowana mutacją w obrębie genu kodującego enzym  $\alpha$ -galaktozydazy A. Mutacja ta prowadzi do niedoboru lub braku jego aktywności, a w konsekwencji do akumulacji globotriaosyloceramidu (G3b) i innych glikosfingolipidów w lizosomach różnych typów komórek w organizmie, głównie w śródbłonku, komórkach układu nerwowego i wydalniczego oraz w kardiocytach (Germain 2010).

Charakteryzuje się głównie rozwojem kardiomiopatii przerostowej, nefropatii z przewlekłą niewydolnością nerek oraz zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia udaru (Germain 2010).

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania choroby Fabry’ego, są oparte na aktywności enzymatycznej oraz szacuje się je na 1:17 000 - 1:117 000 osób płci męskiej rasy kaukaskiej oraz 1:40 000 osób płci męskiej i żeńskiej.

Pierwsze oznaki choroby mogą ujawniać się w okresie niemowlęcym, a nawet już w trakcie rozwoju prenatalnego (Vedder et al. 2006). Jednak w odróżnieniu do innych chorób spichrzeniowych, objawy kliniczne, które zaburzają rozwój dziecka pojawiają się najczęściej w 3 - 10 roku życia, wcześniej u chłopców niż dziewczynek (Hopkin et al. 2008). Aż u 70% nosicieli mogą się pojawić symptomy choroby Fabry’ego, jednak są one zazwyczaj łagodniejsze i występują później niż u pacjentów płci męskiej, choć nie można wykluczyć ciężkiego przebiegu choroby u kobiet. Niejednoznaczny przebieg choroby oraz stopień zaawansowania u kobiet jest rezultatem inaktywacji jednego z chromosomu X (Clarke 2007).

Najczęściej pierwszym objawem FD jest ból - przewlekły ból o charakterze mrowiącej parastezji, sporadycznie występujący jako atak rozdzierającego, palącego bólu. Wyróżnia się dwa rodzaje bólu. Akroparastezja to wyczerpujący ból dłoni i stóp o zmiennym natężeniu w ciągu dnia. Inny typ tzw. przełom Fabry’ego charakteryzują się palącym bólem umiejscowione dystalnie i promieniującym do kończyn oraz inne regiony ciała. Przełom Fabry’ego są wyczerpujące, może trwać od kilku minut do kilku dni. Jako czynniki wywołujące uważa się : aktywność fizyczną, wysoką temperaturę, stres oraz zmęczenie (Germain 2010).

Wraz z wiekiem progresywnie rozwijają się uszkodzenia ważnych dla życia narządów. Schyłkowa niewydolność nerek i zagrażające życiu powikłania sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe ograniczają długość życia (Mehta et al. 2010).

Diagnostyka u mężczyzn oparta jest na badaniu aktywności enzymu  $\alpha$  - galaktozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub w osoczu. Jednak ostateczne rozpoznanie, zwłaszcza u heterozygotycznych kobiet, u których aktywność enzymu może być prawidłowa, jest możliwe tylko dzięki badaniu genetycznemu - sekwencjonowaniu genu GLA (Pera 2017).

**Tab. 1** Podział chorób rzadkich.

Choroby rzadkie komórek macierzystych krwi oraz zaburzenia procesu erytropoezy
Choroby rzadkie w rozwoju mózgu
Dziedziczne choroby metaboliczne
Dziedziczne choroby serca
Immunohematologiczne choroby rzadkie
Mukowiscydoza i inne zaburzenia związane z białkiem CFTR
Niepełnosprawność intelektualna spowodowana chorobami rzadkimi
Choroby rzadkie autoimmunologiczne lub autozapalne
Choroby rzadkie dermatologiczne
Choroby rzadkie endokrynologiczne
Choroby rzadkie głowy, szyi, zębów
Choroby rzadkie naczyń krwionośnych z niewydolnością wielonarządową
Choroby rzadkie narządów zmysłu
Choroby rzadkie nerek
Choroby rzadkie nerwowo-mięśniowe
Choroby rzadkie neurologiczne z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz ruchowych
Choroby rzadkie układu kostnego
Choroby rzadkie układu oddechowego
Choroby rzadkie wątroby
Rzadkie wady rozwojowe jamy brzusznej i klatki piersiowej
Rzadkie wady rozwojowe kręgosłupa, miednicy i zwieracza odbytu
Rzadkie zaburzenia krwotoczne spowodowane defektami czynników krzepnięcia
Stwardnienie zanikowe boczne

W Tab. 2 przedstawiono objawy najczęściej występujące w trakcie przebiegu choroby Fabry’ego (Clarke 2007).

**Tab. 2** Najczęstsze objawy występujące w trakcie przebiegu choroby Fabry’ego.

Narząd/układ	Objawy
Serce	Kardiomiopatia Zaburzenia rytmu serca Wady zastawek serca Dusznicza bolesna Nieprawidłowości w zapisie EKG (np. skrócony odstęp PR)
Nerki	Mikroalbuminuria Białkomocz Zwiększone wydalanie G3b
Oczy	Zmętnienie soczewki Zwyrodnienia wirowate rogówki Zaburzenia budowy naczyń siatkówki
Skóra	Guzy łagodne pochodzenia naczyniowego - angiokeratoma Anhydroza lub hipohydroza Zaburzenia termoregulacji
Układ pokarmowy	Mdłości, wymioty, biegunka, wzdęcia Wczesne uczucie sytości Utrudniony przyrost masy ciała
Układ nerwowy	1) Ślimakowo-przedsionkowe – szумы w uszach, niedosłuch odbiorczy, całkowita utrata słuchu 2) Mózgowo-naczyniowe – udary niedokrwienne, wylewy krwi 3) Bóle neuropatyczne

Wyżej wymienione symptomy, jakie dotyczą osób z chorobą Fabry’ego, wymuszają prowadzenie kompleksowego leczenia. Zaczynając od leczenia objawowego oraz modyfikacji stylu życia, terapii powikłań, kończąc na dożylniej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) (Germain 2010).

Pacjenci, u których stwierdzono niewydolność nerek, wymagają dializoterapii czy nawet transplantacji nerki. Aby zmniejszyć częstość występowania ataków bólów neuropatycznych, chorzy powinni zidentyfikować czynniki wywołujące atak oraz postarać się ich unikać. Jeżeli niemożliwe jest rozpoznanie takich czynników, można rozważyć wprowadzenie farmakoterapii. W literaturze można spotkać stosowanie środków antydepresyjnych, przeciwdrgawkowych, ale i analgetyków (Germain 2010). W przypadku wyboru środków przeciwbólowych należy wystrzegać się przed zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ze względu na prawdopodobne działanie nefrotoksyczne.

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z chorobą Fabry’ego pojawia jako efekt nieprawidłowej funkcji nerek, ale i nieprawidłowości sercowo-naczyniowych. Leczenie jest farmakologiczne, opiera się na stosowaniu diuretyków, blokerów receptora dla angiotensyny oraz inhibitorach konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE). Oprócz obniżania ciśnienia tętniczego, zmniejsza stężenie białka w moczu u pacjentów z białkomoczem (Germain 2010).

U chorych z zaburzeniami rytmu serca konieczna może być implantacja rozrusznika, a w przypadkach złośliwej arytmii – kardiowertera (Germain 2010).

Enzymatyczna terapia zastępcza została wprowadzona w 2001 roku (Alipourfetrati et al. 2015). Obecnie brak jest polskich wytycznych dotyczących leczenia choroby Fabry’ego (ICD-10 E.75.211) (Germain 2010). W Europie dostępne są dwa enzymy : agalzydaza  $\alpha$  (Replagal®) oraz agalzydaza  $\beta$  (Fabrazyme®). Agalzydaza  $\alpha$  jest to preparat podawany dożylnie, w odstępach 2 tygodniowych. Dawka powinna wynosić 0,2 mg/kg masy ciała. Wlew powinien trwać 40 minut. Lek ten nie jest w Polsce refundowany. W dwóch badaniach randomizowanych z zastosowaniem

podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo stwierdzono zmniejszenie odkładania się G3b w komórkach nabłonkowych cewek i kłębuszków nerkowych oraz w kardiomyocytach w okresie 6 miesięcy stosowania terapii. Zaobserwowano również zmniejszenie dolegliwości bólowych. Po 12-18 miesiącach odnotowano poprawę jakości życia (QoL), poprawę funkcjonowania nerek. Drugi enzym: agalzydaza  $\beta$  (Fabrazyme®) to lek również podawany w infuzji dożylniej co 2 tygodnie, w dawce 1 mg/kg masy ciała. Zalecana szybkość podawania to 0,25 mg/min. Skuteczność leku określono na podstawie dwóch badań z udziałem dzieci oraz jedynym badaniu dorosłych mężczyzn oraz kobiet. Wyniki badania wskazują na widoczne klinicznie korzyści (Europejska Agencja Leków 2018).

Jako alternatywę dla inwazyjnej ERT upatruję się terapię doustną w formie tabletek, które zawierają chaperon farmakologiczny. Chlorowodorek migalastatu jest analogiem galaktozy w Gb3, w retikulum endoplazmatycznym. Umożliwia on prawidłową stabilizację białek. Zaletą terapii chaperonowej jest dobra farmakokinetyka oraz transport leku przez barierę krew-mózg (Alipourfetrati et al. 2015). Badania przedkliniczne dają nadzieję, że w przyszłości lek ten będzie ratunkiem dla osób z chorobą Fabry'ego. Jednak projekt ten pozostaje nadal w fazie badań klinicznych (Alipourfetrati et al. 2015).

#### **4. Alfa-mannozydoza**

Alfa-mannozydoza jest chorobą rzadką, zaliczaną do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Częstość występowania wynosi od 1:500000 do 1:1000000 żywych urodzeń. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. W tej jednostce chorobowej następuje mutacja genu MAN2B1 kodującego białko enzymu alfa-mannozydazy, która katalizuje reakcje rozkładu glikanów bogatych w mannozę. Niedobór aktywności alfa-mannozydazy powoduje akumulację nierozłożonych glikoprotein w lizosomach. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w wieku poniemowlęcym. Są to zaburzenia rozwoju mowy i/lub ruchu. Pacjenci wykazują: deformacje kostne, obniżenie ilorazu inteligencji, wady słuchu i wzroku, zaburzenia psychiatryczne, neurologiczne, immunologiczne i hematologiczne (Sikorska-Wiśniewska i wsp. 2011).

Istnieją badania efektywności leczenia schorzenia za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej. Alfa-mannozydaza zostaje wprowadzona do krwioobiegu, gdzie jest wchłaniana do lizosomów komórkowych i działa jak endogenny enzym (Crawley et al. 2006). W tym celu konieczna jest współpraca biologów, lekarzy klinicystów (mających regularny kontakt z pacjentami), neurofarmakologów (przeprowadzających analizę behawioralną), epidemiologów i biochemików (nadzorujących produkcję enzymu i jego toksyczność w celu osiągnięcia wiedzy pozwalającej na przeprowadzanie testów klinicznych)(HUE-MAN 2006).

Postępowanie w tej jednostce chorobowej powinno zawierać leczenie objawowe oraz zapobieganie powikłaniom. Częste infekcje powinny być wykrywane i leczone jak najszybciej. Leczenie otolaryngologiczne obejmuje drenaż płynu z ucha środkowego i używanie aparatów słuchowych. Istotne są edukacja w celu rozwoju umiejętności społecznych oraz fizjoterapia w celu poprawy zdolności ruchowych. Często wymagane są również interwencje ortopedyczne. Jednak rokowanie działań leczniczych tej jednostki chorobowej jest niepomyślne, z powodu postępującej degeneracji układu nerwowo-mięśniowego i kostnego, przez co większość pacjentów zmuszona jest poruszać się na wózku inwalidzkim. Opóźnienie umysłowe, zaburzenia układu ruchu oraz objawy psychiatryczne sprawiają, że nie jest możliwe osiągnięcie przez chorych pełnej niezależności od drugiego człowieka (Malm i Nilssen 2008).

#### **5. Podsumowanie**

Choroby rzadkie to wyzwanie dla współczesnej medycyny oraz społeczeństwa. Biorąc pod uwagę powyżej prezentowane zagadnienia należy szczególnie podkreślić wciąż aktualny problem opóźnionego rozpoznawania chorób rzadkich. Wciąż jedną z głównych przyczyn tego zjawiska są braki w edukacji lekarzy oraz konieczność integracji lekarzy wielu specjalności w leczeniu takich chorych. W opiece nad pacjentami cierpiącymi na choroby rzadkie nie można ograniczać się jedynie do zapewnienia im odpowiedniej farmakoterapii. Należy dołożyć wszelkich starań, aby pacjenci ci

mieli zapewnioną skoordynowaną opiekę medyczną oraz dostęp do specjalnej edukacji dzieci z chorobami rzadkimi.

Bezsprzecznie, ważna jest również poprawa jakości życia rodzin chorych poprzez uproszczenie procedur w sektorze publicznym oraz służbie zdrowia.

Utworzenie strategii mających na celu podniesienie świadomości o problemach pacjentów z chorobami rzadkimi oraz odpowiednio ukierunkowane szkolenia dla pracowników służby zdrowia, jak i studentów, mogą stanowić jedno z kluczowych podejść do problemu interdyscyplinarności chorób rzadkich.

## 6. Literatura

- (2006) HUE-MAN: Towards the Development of an Effective Enzyme Replacement Therapy for Human  $\alpha$ -Mannosidosis. Dostęp: <http://www.uni-kiel.de/Biochemie/hue-man/>
- (2009) Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce. Dostęp: <http://www.krc.pan.pl/index.php/aktualnoci-i-wydarzenia/76-opieka-nad-pacjentamirzadkimi-chorobami-w-polsce?showall=1&limitstart=>
- (2014) Lista placówek medycznych dla osób cierpiących na choroby rzadkie. Rzecznik Praw Pacjenta. Dostęp: [https://www.bpp.gov.pl/gfx/bpp/userfiles/\\_public/aktualnosci/aktualnosci\\_pliki/konsultanci\\_tab\\_choroby\\_rzadkie.pdf](https://www.bpp.gov.pl/gfx/bpp/userfiles/_public/aktualnosci/aktualnosci_pliki/konsultanci_tab_choroby_rzadkie.pdf)
- Human GeneMutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff  
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>
- Clarke JTR (2007) NarrativeReview: FabryDisease. *Ann Intern Med.* 146: 425-433.
- CrawleyAC, King B, Berg T et al.(2006) Enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis guinea-pigs. *Mol Genet Metab.* 89(1-2): p. 48-57 Dostęp: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesPL.pdf>
- Germain DP (2010) Fabrydisease. *Orphanet J RareDis.* 5: 30.
- Graliński J.St. (2012) Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa seminarium edukacyjne : innowacje w leczeniu chorób rzadkich, leki sieroce – ocena dostępności w Polsce. MZ. Dostęp : [http://www.rzadkiechoroby.pl/wybory2015/Narodowy\\_Plan-RD.pdf](http://www.rzadkiechoroby.pl/wybory2015/Narodowy_Plan-RD.pdf)
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al.(2008) Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 64: 550-555.
- Libura M, Władysiuk M, Małowiecka M et al. (2016) Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy. *Wydawnictwo Uczelnial Łazarskiego*, 5-76.
- Malm D, Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. (2008) *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(1):21-30
- Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. (2010) Fabrydisease: a review of current management strategies. *QJM*, 103: 641-659.
- Pera J (2017) Badania genetyczne i neuroobrazowe w diagnostyce rzadkich udarów mózgu Polski *Przegląd Neurologiczny* 2017; 13 (1): 1–9.
- Europejska Agencja Leków (2018) <http://www.ema.europa.eu/> - informacje o agalzydazie  $\alpha$  (Replagal®) oraz agalzydazie  $\beta$  (Fabrazyme®)
- Rodwell C, Aymé S (2014) 2014 Report on the State of the Art of RareDiseaseActivities in Europe - Poland. *EUCERD*
- Sikorska-Wiśniewska G, Liberek A, Czartoryska B i in. (2011) Alfa-mannozydoza u 3.5 letniej dziewczynki z uszkodzeniem wątroby. *Forum Medycyny Rodzinnej* 5(6):521-528
- Vedder AC, Strijland A, vdBerghWeerman MA et al. (2006) Manifestations of Fabrydisease in placental tissue. *J InheritMetabDis.* 29: 106-111.
- Wasnelt M, Fadeel B, Henter J (2006) A journey of hope: les sons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med.* 260: 1–10.
- Alipourfetrati S, Saeed A, Norris JM, et al.(2015) A review of current and future treatment strategies for Fabrydisease: a model for treating lysosomal storage diseases. *J PharmacolClinToxicol*;3:1051.

## **16. Wpływ zmiany stylu życia na występowanie i rozwój raka piersi: aktualny stan wiedzy**

The influence of lifestyle on breast cancer prevalence and development: the current state of knowledge

Kinga Linowiecka, Justyna Szpotan

Katedra Biochemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Opiekun naukowy: Marek Foksiński

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe piersi, czynniki ryzyka, otyłość, nadmierne spożywanie alkoholu, palenie tytoniu

### **Streszczenie**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost częstości zachorowań na ten typ nowotworu, mimo znacznych postępów we wczesnej diagnostyce oraz leczeniu. Częstość występowania raka piersi może być uzależniona od czynników związanych ze stylem życia: nadmierną masą ciała, nadużywaniem alkoholu czy paleniem papierosów. Nadwaga i otyłość prowadzą do zaburzeń w gospodarce hormonalnej. W obrębie tkanki tłuszczowej dochodzi do syntezy związków i enzymów odpowiedzialnych za zwiększenie biodostępności hormonów płciowych, głównie estrogenów, które stymulują wrażliwe na nie komórki do podziałów. Tkanka tłuszczowa może być miejscem inicjacji procesu zapalnego, który może predysponować do rozwoju nowotworu. Działanie alkoholu jako czynnika ryzyka rozwoju raka piersi jest związane głównie z jego metabolizmem do aldehydu octowego i tworzeniu adduktów z DNA. Ponadto, nadmierne spożywanie alkoholu może prowadzić do modyfikacji epigenetycznych, szczególnie zaburzeń w metylacji DNA, co wpływa na zmiany w ekspresji genów. Również związki obecne w dymie tytoniowym mogą wywierać wpływ na ekspresję genetyczną prowadząc do nadmiernej proliferacji komórek. Ponadto u osób palących papierosy stwierdza się polimorfizmy w genach odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków i hormonów steroidowych, co może przyczyniać się do występowania zaburzeń w gospodarce hormonalnej. Nasilenie czynników ryzyka związanych ze stylem życia zwiększa predyspozycje do wystąpienia transformacji nowotworowej.

### **1. Wstęp**

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet. Rocznie na świecie diagnozuje się ponad 1,7 miliona nowych zachorowań, z czego w około pięciu tysiącach przypadków dochodzi do śmierci z tego powodu. W Polsce rak piersi znajduje się na pierwszym miejscu wśród zachorowalności na nowotwory złośliwe u kobiet i na drugim miejscu pod względem śmiertelności w tej grupie. Nowotwór ten najczęściej dotyka kobiety po 50 roku życia, a zachorowalność rośnie wraz z wiekiem aż do osiągnięcia siódmej dekady życia. Pomimo postępów w leczeniu oraz wczesnej diagnostyki i profilaktyki, w ciągu ostatnich lat liczba zachorowań na nowotwory piersi w Polsce wzrosła dwukrotnie. Około 5-10% przypadków raka piersi ma charakter dziedziczny, pozostała część związana jest z występowaniem samoistnych mutacji w komórkach gruczołu piersiowego (Didkowska i in. 2015). Zwiększenie częstości występowania nowotworów piersi może wynikać z nasilenia czynników ryzyka, m.in. wieku, zróżnicowania geograficznego, obecności mutacji w genie *BRCA1*, rodzinnego występowania raka piersi, stosowania hormonalnej terapii zastępczej czy nieprawidłowego stylu życia. Większość tych czynników ma charakter niemodyfikowalny, natomiast nieprawidłowy styl życia stanowi modyfikowalny czynnik ryzyka, na który składają się nadwaga i otyłość, palenie wyrobów tytoniowych czy nadmierne spożywanie alkoholu. Nasilone działanie czynników ryzyka może być przyczyną zmian metabolicznych w organizmie, prowadzących do dysfunkcji komórek i zaburzeń w ekspresji genów. Występowanie

czynników ryzyka w powiązaniu z ekspozycją na czynniki kancerogenne w środowisku naturalnym może prowadzić do zapoczątkowania procesu nowotworowego.

## **2. Opis zagadnienia i przegląd literatury**

### **2.1 Nadwaga i otyłość**

Otyłość i nadmierna masa ciała zostały nazwane przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) epidemią XXI wieku. Według WHO otyłość klasyfikuje się na podstawie wskaźnika BMI (ang. body mass index), który u osób otyłych jest większy od 30 kg/m<sup>2</sup>. Współczesny styl życia, przede wszystkim w krajach zachodnich, prowadzi do rozwoju wielu zaburzeń metabolicznych oraz gromadzeniu się tkanki tłuszczowej głównie w centralnej części ciała, co jest powiązane z patogenezą m.in. takich chorób jak: cukrzyca, choroby serca, dyslipidemie, nadciśnienie tętnicze. Otyłość jest także powiązana ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na nowotwory złośliwe. Patogeneza ok. 13% wszystkich przypadków nowotworów na świecie i ok. 20% przypadków w Europie i Ameryce Północnej jest związana z nadmierną masą ciała (Arnold i in. 2014). Ponadto pacjenci z dużym stopniem otyłości (BMI > 40kg/m<sup>2</sup>), którzy cierpią na chorobę nowotworową wykazują wyższy współczynnik śmiertelności, mężczyźni o 52%, natomiast kobiety o 62%. Istotne powiązanie otyłości i inicjacji nowotworu stwierdzono m. in. w patogenezie raka szyjki macicy, nerek, pęcherza moczowego, piersi i jelita grubego (Calle i in. 2003).

Mechanizm prowadzący do rozwoju raka piersi u otyłych kobiet jest ściśle związany ze stanem menopauzalnym: istotnie większe ryzyko stwierdza się u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Otyłość u kobiet młodszych, szczególnie w okresie dojrzewania, może być paradoksalnie czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania na ten nowotwór (Wang i in. 2016). Przyczyną tak odmiennych zjawisk są zmiany w biosyntezie hormonów płciowych. U kobiet w okresie postmenopauzalnym dochodzi do obniżenia stężenia hormonów we krwi, głównie estrogenów i progesteronu. Tkanka tłuszczowa przejmuje rolę gruczołu endokrynnego, w obrębie której są syntetyzowane i wydzielane związki i enzymy, które są zaangażowane w przekształcanie prekursorów hormonów płciowych. Komórki tłuszczowe produkują aromatazę i dehydrogenazę 17- $\beta$ -hydroksysteroidową (17- $\beta$ HSD). Aromataza zwiększa stężenie estrogenów (estradiolu i estronu) poprzez konwersję androgenów (testosteronu i androstendionu), natomiast 17- $\beta$ HSD odpowiada za przekształcenie mniej aktywnych biologicznie hormonów (androstendionu i estronu) w bardziej aktywne (testosteron i estradiol) (Fouad Mansour i in. 2015). W badaniach McTiernan i wsp. stwierdzono, że otyłe kobiety mają o 35% wyższe stężenie estronu i o 130% wyższe stężenie estradiolu w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała, a stężenia wolnego estrogenu i wolnego testosteronu są trzy razy wyższe (McTiernan i in. 2006). Z uwagi na fakt, że otyłość jest powiązana z hiperinsulinemią, a wysokie stężenia insuliny zakłócają prawidłową funkcję wątroby m.in. syntezę białek, dochodzi do zmniejszenia produkcji i stężenia glikoproteiny wiążącej hormony płciowe SHGB (ang. sex-hormone binding globulin). Obniżenie stężenia białka SHGB skutkuje zwiększeniem biodostępności estradiolu i testosteronu. Estrogeny wiążąc się z receptorami estrogenowymi obecnymi w komórkach piersi stymulują je do nadmiernej proliferacji, jednocześnie wpływając na hamowanie apoptozy. W efekcie dochodzi do niezahamowanego wzrostu komórek epitelialnych piersi, co może prowadzić do zapoczątkowania procesu nowotworowego.

Innym mechanizmem rozwoju raka piersi u kobiet z nadmierną masą ciała jest produkcja stymulatorów procesu zapalnego w tkance tłuszczowej. Chroniczny stan zapalny jest częstym zjawiskiem obserwowanym w procesie nowotworzenia, stanowi istotny czynnik predysponujący do rozwoju nowotworu. Patogeneza stanu zapalnego jest ściśle powiązana z występowaniem stresu oksydacyjnego w organizmie. Stres oksydacyjny jest skutkiem nadmiernej akumulacji reaktywnych form tlenu, głównie wolnych rodników tlenowych. Do możliwych czynników przyczyniających się do stresu oksydacyjnego w otyłości należą: zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fat acids, FFA), hiperglikemia, hiperleptynemia, uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, uszkodzenia mięśni spowodowane nadmierną masą ciała oraz nieprawidłowa dieta uboga w witaminy i inne antyoksydanty (Manna i in. 2015). Nadmierny rozrost adipocytów prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi w tkance tłuszczowej, co skutkuje

wystąpieniem lokalnej hipoksji. W niedostatecznie utlenowanych tkankach dochodzi do ekspresji podjednostki  $\alpha$  czynnika indukowanego hipoksją (ang. hypoxia inducible factor  $\alpha$ , HIF1- $\alpha$ ), co wpływa m.in. na wydzielanie białka chemotaktycznego dla monocytów (ang. monocyte chemoattractant protein, MCP-1) (Ye i in. 2011). Niedostateczna podaż tlenu może prowadzić do śmierci adipocytów. Komórki tkanki tłuszczowej produkują liczne cytokiny prozapalne takie jak czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor-  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 1(IL-1), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), chemokinę CCL1. Uwolnienie cytokin prozapalnych oraz białka MCP-1 prowadzi do rekrutacji monocytów i makrofagów do tkanki tłuszczowej oraz ich aktywacji. Makrofagi naciekają tkankę tłuszczową i gromadzą się dookoła umierających adipocytów, tworząc charakterystyczne struktury podobne do korony (ang. crown-like structures, CLS) (Osborn i in. 2012). Ponadto cytokiny prozapalne wydzielane przez adipocyty wpływają na wzrost ekspresji aromatazy w tkance tłuszczowej, co wiąże się z podwyższonym stężeniem estrogenów.

Pacjenci onkologiczni z nadmierną masą ciała wykazują również zwiększone ryzyko wystąpienia przerzutów odległych, krótsze przeżycie bezobjawowe oraz krótsze przeżycie całkowite. W badaniu obejmującym kobiety z estrogenozależnym rakiem piersi wykazano, że otyłość promuje występowanie przerzutów oraz pobudza ekspresję genu *EMT* (ang. *epithelial-mesenchymal transition*), który jest odpowiedzialny za inicjację procesu przerzutowania nowotworowego (Fuentes-Mattei i in. 2015). Ponadto w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych raka piersi wykazano, że cytokiny prozapalne produkowane przez adipocyty zwiększają ekspresję genu *EMT* (Linag i in. 2013), jednakże patomechanizm tego zjawiska pozostaje nadal niejasny i wymaga dalszych badań.

## 2.2 Nadmierne spożywanie alkoholu

Według Światowej Organizacji zdrowia w 2016 roku alkohol etylowy był przyczyną śmierci trzech milionów ludzi na całym świecie, z czego ok. ¼ stanowiły kobiety. Spożywanie alkoholu przyczynia się do wzrostu zachorowalności na nowotwory złośliwe. Patogeneza ok. 5,5% wszystkich przypadków raka jest powiązana z konsumpcją alkoholu. Wśród mężczyzn ok. 60% z tych przypadków to nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego (jamy ustnej, gardła, przełyku i krtani), natomiast u kobiet dominującym typem nowotworu złośliwego spowodowanym konsumpcją alkoholu jest rak piersi – stanowi ponad połowę przypadków (Proud i in. 2016). Wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet wynosi ok. 4% przy spożywaniu jednego napoju alkoholowego dziennie ( $\leq 12,5$  g alkoholu etylowego), a przy dużej konsumpcji alkoholu (trzy i więcej napojów alkoholowych dziennie), ryzyko zwiększa się o 40-50%. Mechanizm inicjacji procesu nowotworowego przez alkohol etylowy jest związany z jego metabolizmem w organizmie. Etanol ulega utlenieniu do aldehydu octowego, który jest związkiem toksycznym i rakotwórczym. Aldehyd octowy dzięki właściwościom elektrofilowym węgla z grupy karbonylowej ma zdolność do wiązania się z nicią DNA tworząc stabilne addukty. Powstałe addukty mogą wiązać się z mniejszym rowkiem nici DNA i tworzyć wiązania wodorowe z deoksynukleotydami, tym samym doprowadzając do zmiany ramki odczytu. Addukty DNA mają również zdolność do interferencji podczas procesów replikacji i naprawy DNA, co może wpływać na inicjację procesu nowotworzenia (Seitz i in. 2012).

Przewlekłe nadużywanie alkoholu często wiąże się z obniżonym poziomem folianów (związków chemicznych z grupy witamin B), co przez wielu badaczy uważane jest za niezależny czynnik ryzyka rozwoju nowotworu. Nieprawidłowy metabolizm folianów prowadzi do zaburzeń procesów metylacji DNA, co skutkuje nieprawidłową ekspresją genów. Nadużywanie alkoholu jest powiązane z hipermetylacją genów *ER- $\alpha$*  (receptora estrogenowego  $\alpha$ ) i *kadheryny E* oraz z hipometylacją genu supresorowego *CDKN2A* (ang. cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), które kodują istotne białka zaangażowane w sygnalizację i proliferację komórkową (Varela-Rey i in. 2013).

Etanol może również wpływać na gospodarkę hormonalną organizmu. Nadmierna konsumpcja alkoholu skutkuje zaburzeniami cyklu menstruacyjnego, obniżeniem stężeń białka SHGB oraz hormonu folikulotropowego (FH) i hormonu luteinizującego (LH), co zwiększa biodostępność estrogenów w organizmie. Ponadto, alkohol etylowy może obniżać ekspresję genu supresorowego *BRCA1*, który jest silnym inhibitorem receptora estrogenowego, co pozwala



przypuszczać, że patogenezę raka piersi związanego z nadmiernym spożywaniem alkoholu jest powiązana ze szlakami białka BRCA1 i zwiększoną odpowiedzią na estrogeny (Fernandez i in. 2005).

### 2.3 Palenie wyrobów tytoniowych

Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer, IARC) rakotwórczy potencjał dymu tytoniowego jest niepodważalny. Dym tytoniowy zawiera około 5300 różnych związków chemicznych, z których wyodrębniono ponad siedemdziesiąt substancji rakotwórczych. W oparciu o badania na gryzoniach, stwierdzono, że około dwadzieścia z nich ma bezpośredni wpływ na rozwój raka piersi (Hecht 2002). Ponadto stwierdzono, że związki chemiczne zawarte w dymie tytoniowym mogą gromadzić się w gruczołach piersiowych zarówno kobiet zdrowych, jak i chorujących na raka piersi. Nikotyna, benzopiren, 1-metyloantracen i fenantren mogą powodować zmiany w mechanizmach epigenetycznych i transkrypcyjnych regulujących ekspresję genów zaangażowanych w transformację zdrowych komórek nabłonkowych (Pérez-Solis i in. 2016). Ponadto, u osób długotrwale palących stwierdza się liczne polimorfizmy genetyczne m.in. cytochromu P450 (CYP1B1), sulfotransferazy 1A1 (SULT1A1), katecholo-O-metylotransferazy (COMT) i N-acetylotransferazy 2 (NAT2). Białka CYP1B1, SULT1A1 i COMT biorą istotny udział w metabolizmie ksenobiotyków w wątrobie, ale wpływają także na przemiany estrogenów. U kobiet, u których na skutek polimorfizmów genetycznych występuje wysoka aktywność enzymu CYP1B1 oraz niska aktywność enzymu COMT, może dochodzić do zwiększonej syntezy i akumulacji estrogenów katecholowych, co istotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi (Bradbury i in. 2006). Ponadto, poziom estrogenów i androgenów jest wyższy u kobiet, które są nałogowymi palaczami ( $\geq 15$  papierosów dziennie), w porównaniu do kobiet niepalących. Zmiany w stężeniach hormonów płciowych mogą być powiązane z występowaniem wcześniejszej menopauzy u kobiet palących, co istotnie zmienia metabolizm i biodostępność estrogenów (Key i in. 2011). Enzym NAT2 bierze udział w wątrobowym metabolizmie amin aromatycznych oraz odgrywa istotną rolę w aktywacji tych związków w tkankach pozawątrobowych, takich jak gruczoł piersiowy. Polimorfizm genu *NAT2* jest związany z szybkością metabolizmu amin aromatycznych i dzieli populację na tzw. „szybkich” i „wolnych acetylatorów”. Częstotliwość występowania danego fenotypu jest uwarunkowana głównie czynnikami etnicznymi i geograficznymi. Sugeruje się, że dominujące tempo metabolizmu jest powiązane z ryzykiem wystąpienia raka piersi u kobiet nałogowo palących papierosy, szczególnie w wieku post-menopauzalnym. Jednakże wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne i nie pozwalają stwierdzić, który fenotyp wyraźnie predysponuje do rozwoju tego nowotworu (Wang i in. 2016).

### 3. Podsumowanie

Zależność pomiędzy występowaniem nowotworów złośliwych piersi, a zdrowym stylem życia wydaje się mieć istotne znaczenie. Na chwilę obecną zbadano szereg czynników, które w pewnych warunkach prowadzą do inicjacji procesu kancerogenezy. Większość z nich jest modyfikowalna, co oznacza, że zdrowy styl życia może odgrywać istotną rolę w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu. Według badań przeprowadzonych w ostatniej dekadzie nadmierna masa ciała, alkohol i dym papierosowy znacząco wpływają na metabolizm hormonów płciowych, jak również na zmiany w metylacji DNA. Nieprawidłowa metylacja może powodować wyciszenie bądź aktywację wielu ważnych genów w organizmie, w tym również genów supresorowych lub onkogenów. Zaburzenia w ekspresji genów powiązanych z transformacją nowotworową prowadzą do rozwoju nowotworów. Ocena wpływu czynników ryzyka jest trudna do oszacowania, jednakże przypuszcza się, że największy wpływ mają czynniki związane ze stanem hormonalnym kobiet. Z uwagi na wysoką częstotliwość występowania złośliwych nowotworów piersi u kobiet, badania nad wpływem czynników ryzyka stanowią niezmiennie istotny temat badań klinicznych. Pełniejsze zrozumienie mechanizmów inicjujących przez czynniki ryzyka może dać możliwość poszukiwania nowych strategii prewencji raka piersi, co może skutkować zmniejszeniem częstości występowania tego nowotworu.

#### 4. Literatura

- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. (2014) Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a populationbased study. *Lancet Oncology* 16 36–46.
- Bradbury BD, Wilk JB, Aschengrau A et al. (2006) Departure from multiplicative interaction for catechol-O-methyltransferase genotype and active/passive exposure to tobacco smoke among women with breast cancer. *J Carcinog.*17;5:3.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine* 348 1625–1638.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P (2015) Nowotwory złośliwe w Polsce 2015, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> dostęp z dnia 8/11/2018.
- Fernandez SV, Russo J (2010) Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol.* 38(1):110-22.
- Fouad Mansour M, Pelletier M, Boulet MM et. al. (2015) Oxidative activity of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase on testosterone in male abdominal adipose tissues and cellular localization of 17 $\beta$ -HSD type 2., *Mol Cell Endocrinol.* 414:168-76.
- Fuentes-Mattei E, Velazquez-Torres G, Phan L et al. (2014) Effects of obesity on transcriptomic changes and cancer hallmarks in estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 106 (7).
- Hecht SS. (2002) Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 39:119–26.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. (2011) Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 105(5):709-22.
- Liang Q, Li L, Zhang J et al. (2013) CDK5 is essential for TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and breast cancer progression. *Sci Rep.* 2013;3:2932.
- Manna P, Jain SK (2015) Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 13(10):423-44.
- McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. (2006) Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 14: 1662–1677.
- Osborn O, Olefsky JM (2012) The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease, *Nat Med.*18(3):363-74.
- Pérez-Solis MA, Maya-Núñez G, Casas-González P et al. (2016) Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation. *Cancer Cell International* 13(16):7.
- Praud D, Rota M, Rehm J et al. (2016) Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption, *Int J Cancer.* 138(6):1380-7.
- Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V et al. (2012) Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 47(3):204-12.
- Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar M et al. (2013) Alcohol, DNA Methylation, and Cancer. *Alcohol Research.* 35 (1), 25-35
- Wang J, Yang DL, Chen ZZ, et. al. (2016) Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 42:1-8.
- Wang T, Marei HE (2016) Landscape of NAT2 polymorphisms among breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 77:191-6.
- Ye J (2011) Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. *Current Diabetes Reports* 11(3):203-210.

## **17. Oznaczanie stężeń ciał ketonowych w pośmiertnej diagnostyce ostrych powikłań cukrzycy**

Determination of ketone bodies concentrations in post-mortem diagnosis of acute complications of diabetes mellitus

Nowak Karolina, Zawadzki Marcin, Jurek Tomasz

Katedra Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Nowak Karolina: karolina\_nowak1@wp.pl

Słowa Kluczowe: diagnostyka pośmiertna, ciała ketonowe, hiperglikemia

### **Streszczenie**

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna zwraca uwagę na rosnącą liczbę diabetyków na świecie. Wzrost zachorowań może stanowić przyczynę dla coraz częściej obserwowanych ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy. Komplikacje te mogą skutkować występowaniem licznych zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu, a nawet śmiercią. O ile schemat postępowania w klinicznej diagnostyce ostrych zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest określony, m.in. w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, o tyle w diagnostyce pośmiertnej trudno o jednoznaczne kryteria rozpoznania tego typu zaburzeń. Jednym z rutynowych badań wykonywanych w toksykologii sądowej w celu potwierdzenia lub wykluczenia zaburzeń metabolicznych jest oznaczanie stężenia tzw. ciał ketonowych w materiale biologicznym (głównie acetonu i kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego). Wzrost stężenia ciał ketonowych, np. we krwi, nie jest jednak specyficzny dla zaburzeń glikemicznych, ponieważ może być obserwowany także w innych stanach patologicznych, np. w głodówkach, hipotermii, alkoholowej kwasicy ketonowej.

### **1. Wstęp**

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) szacuje, że w roku 2017, 425 milionów osób na świecie w przedziale wiekowym 20-79 lat dotkniętych było cukrzycą. Prognozy IDF wskazują na wzrost zapadalności na cukrzycę w kolejnych latach, do 629 milionów w roku 2045 (w grupie wiekowej 20-79 lat). W samej Europie liczba diabetyków ma wzrosnąć z 58 milionów (2017 rok) do 67 milionów (2045 rok) (International Diabetes Federation 2017). Biorąc pod uwagę rosnący odsetek diabetyków i szacunki IDF wskazujące na to, że połowa chorych jest niezdiagnozowana, coraz częściej może dochodzić do epizodów ostrych powikłań cukrzycy.

Pomimo postępów diabetologii w zakresie prewencji, diagnostyki i terapii cukrzycy, jej ostre powikłania stanowią wciąż bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia. Mogą one wystąpić na każdym etapie choroby i często charakteryzują się dynamicznym przebiegiem (Rusin i Majsterek 2007). Do przyczyn ostrych powikłań cukrzycy należy zaliczyć głębokie upośledzenie aktywności insuliny i znaczną przewagę aktywności hormonów kontrregulujących, jak glukagonu, amin katecholowych, kortyzolu czy hormonu wzrostu (Solnica 2014). Ostre powikłania cukrzycy obejmują: cukrzycową kwasicę ketonową, stan hiperglikemiczno-hipermolalny oraz kwasicę mleczanową.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA, ang. *diabetic ketoacidosis*) obserwowana jest głównie u chorych z cukrzycą typu 1. U podstaw zaburzenia leży zwiększona aktywność hormonów działających antagonistycznie wobec insuliny oraz znaczny niedobór lub brak samej insuliny. Prowadzi to do hiperglikemii na skutek zmniejszenia obwodowego zużycia glukozy, nasilenia glikogenolizy i glukoneogenezy. Z kolei glukozuria (obecność glukozy w moczu po przekroczeniu we krwi tzw. progu nerkowego dla glukozy, czyli około 180 mg dL<sup>-1</sup>) prowadzi do utraty wody oraz elektrolitów, co skutkuje odwodnieniem organizmu i wzrostem osmolalności osocza. Postępująca lipoliza powoduje zwiększone stężenie glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, które za sprawą reestryfikacji i  $\beta$ -oksydacji, przekształcają się do ciał ketonowych, w wyniku czego rozwija się

kwasicca metaboliczna i dochodzi do ketonemii (Rusin i Majsterek 2007; Ciechanowska i Starzyk 2009). Do przyczyn cukrzycowej kwasicy ketonowej zalicza się zbyt późne rozpoznanie cukrzycy typu 1, przerwanie lub nieprawidłową insulinoterapię, nadużywanie alkoholu, ostre stany zapalne, ciężę. Śmiertelność DKA, według prognoz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wynosi 0,2-2 % (Araszkiwicz i in. 2018).

Laboratoryjne kryteria rozpoznania cukrzycowej kwasicy ketonowej według PTD (Araszkiwicz i in. 2018) obejmują: oznaczenie glikemii, zwykle przewyższającej wartość 250 mg dL<sup>-1</sup>, pH krwi < 7,30 (brak sprecyzowania, czy wartość dotyczy krwi tętniczej, czy arterializowanej), stęzenie wodorowęglanów w surowicy < 15 mmol L<sup>-1</sup>, ciała ketonowe obecne w surowicy lub w moczu, luka anioniowa (Na<sup>+</sup> (mmol L<sup>-1</sup>) – [Cl<sup>-</sup> (mmol L<sup>-1</sup>) + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol L<sup>-1</sup>)] > 12. Ocenę stopnia ciężkości kwasicy ketonowej przedstawiono w tabeli nr 1 (Tab.1). Należy jednak pamiętać, że na skutek przemian biochemicznych zachodzących po śmierci, trudno o wiarygodne oznaczenie większości z tych parametrów w materiale sekcyjnym.

**Tab. 1.** Diagnostyczne kryteria zaawansowania kwasicy ketonowej. Modyfikacja własna na podstawie (Dembinska-Kieć i Naskalski 2013).

	Kwasica ketonowa		
	Łagodna	Umiarkowana	Ostra
Stęzenie glukozy w osoczu [mg dL <sup>-1</sup> ]	> 250	> 250	≥ 400
Stęzenie wodorowęglanów w surowicy [mmol L <sup>-1</sup> ]	15-18	10-15	< 10
pH krwi tętniczej	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00
Luka anioniowa	> 10	> 12	> 12
Osmolalność surowicy [mOsm kg <sup>-1</sup> ]	Zmienna	Zmienna	Zmienna (zwiększona)
Ciała ketonowe w surowicy (ocena półilościowa)	3+	3+	3+
Ciała ketonowe w moczu (ocena półilościowa)	3+	3+	3+
Zaburzenia świadomości	Chory przytomny	Chory przytomny/zdezorientowany	Chory w śpiączce

Stan hiperglikemiczno-hipermolalny (HHS, ang. *hyperosmolar hyperglycemic state*) powstaje na skutek odwodnienia wywołanego hiperglikemią. Częściej obserwowany jest u chorych na cukrzycę typu 2. Do czynników odpowiedzialnych za wystąpienie śpiączki hipermolalnej należy zaliczyć: ciężkie zakażenia przebiegające z odwodnieniem, choroby sercowo-naczyniowe o ostrym przebiegu, upojenie alkoholowe czy stosowanie diuretyków i leków psychotropowych (Siwiec i in. 2011). U podstaw zaburzenia leży zachowanie wydzielania insuliny w stopniu, który wystarcza do zahamowania procesów lipolizy i ketogenezy, jednak jest niewystarczający do utrzymania prawidłowego stęzenia glukozy (Dembinska-Kieć i Naskalski 2013). PTD szacuje śmiertelność HHS na poziomie 15 % (Araszkiwicz i in. 2018).

Zgodnie z zaleceniami PTD, kryteria rozpoznania HHS obejmują: oznaczenie glikemii przewyższającej 600 mg dL<sup>-1</sup>, pH krwi > 7,30, stęzenie wodorowęglanów w surowicy powyżej 15 mmol L<sup>-1</sup>, efektywna osmolalność > 320 mOsm kg H<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>, brak lub niewielkie stęzenia ciał ketonowych w surowicy krwi (Araszkiwicz i in. 2018).

Kolejnym ostrym powikłaniem cukrzycy jest kwasica mleczanowa. Ze względu na przyczynę, wyróżnia się dwa typy kwasicy: typ A (następstwo wstrząsu kardiogenego, wstrząsu septycznego, ostrej i przewlekłej niewydolności oddechowej), typ B (kwasica powstała z przyczyn innych niż niedotlenienie, np. w przebiegu cukrzycy, chorób rozrostowych, chorób wątroby, po spożyciu alkoholu etylowego, metylowego, salicylanów i biguanidów) (Araszkiewicz i in. 2018).

Podstawą rozpoznania kwasicy mleczanowej jest oznaczenie stężenia kwasu mlekowego (tzw. mleczanów) we krwi w stężeniu przekraczającym  $5 \text{ mmol L}^{-1}$ . Do pozostałych kryteriów diagnostycznych należą: glikemia w wartościach fizjologicznych lub umiarkowanie podwyższona, pH krwi  $< 7,30$ , stężenie wodorowęglanów we krwi  $< 10 \text{ mmol L}^{-1}$ , luka anioniowa  $< 16 \text{ mmol L}^{-1}$ , zwykle zwiększone stężenie potasu w surowicy (Araszkiewicz i in. 2018).

O ile kryteria rozpoznania ostrych powikłań cukrzycy w przyżyciowej diagnostyce są jasno sprecyzowane, to ze względu na ograniczone możliwości oznaczenia markerów w próbkach sekcyjnych, odniesienie otrzymanych wyników pośmiertnych analiz do kryteriów dla osób żyjących jest niejednokrotnie przyczyną błędów w interpretacji i uniemożliwia określenie jednoznacznej przyczyny zgonu.

## **2. Powstawanie ciał ketonowych.**

Termin „ciała ketonowe” odnosi się zbiorczo do acetonu, kwasu acetooctowego oraz kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego. Do powstania ciał ketonowych dochodzi w wątrobie w trakcie ketogenezy, przebiegającej na skutek zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych (Bańka i in. 2009). Stanowią one alternatywne źródło energii, przede wszystkim kwas  $\beta$ -hydroksymasłowy i kwas acetoctowy, które są wysokoenergetycznymi związkami, zdolnymi do zapewnienia energii tkankom obwodowym. Aceton natomiast uchodzi za mniej istotny metabolicznie (Palmiere 2015). Odsetkowy udział poszczególnych ciał ketonowych we krwi jest nierównomierny: 78 % stanowi kwas  $\beta$ -hydroksymasłowy (HBA), 20 % kwas acetoctowy (Ac-Ac), natomiast aceton 2 %. Proporcje te nie są jednak stałe, m.in. za sprawą zachodzącej dekarboksylacji kwasu acetoctowego do acetonu (spontanicznie lub za sprawą dekarboksylazy acetoctowej), jak również możliwości wzajemnego przekształcania się kwasu acetoctowego do kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego pod wpływem jednego z enzymów mitochondrialnych, dehydrogenazy D(-)-3-hydroksymasłanowej (Bańka i in. 2009; Palmiere 2015). Główną przyczynę ketonemii (zwiększonego stężenia ciał ketonowych we krwi) stanowi wewnątrzkomórkowy niedobór glukozy, który może być spowodowany głodówką, nadmiernym wysiłkiem fizycznym czy niedoborem insuliny. Jednocześnie dochodzi do nadprodukcji acetylo-CoA pochodzącego z rozkładu kwasów tłuszczowych. Podwyższone stężenie acetylo-CoA może być także wynikiem zachwiania potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórek, nadmiaru antagonistów insuliny (np. w hipotermii) czy nieprawidłowej diety (bogatej w tłuszcze i ubogiej w węglowodany) (Teresiński i in. 2000).

## **3. Metody oznaczania stężenia ciał ketonowych na potrzeby medycyny sądowej.**

Oznaczenie stężenia ciał ketonowych w praktyce toksykologii sądowej wykonuje się we krwi pełnej, moczu oraz płynie z gałki ocznej. Istnieje możliwość wykonywania badań w alternatywnych materiałach, jak płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn osierdziowy, płyn stawowy, homogenat wątroby (Palmiere 2015).

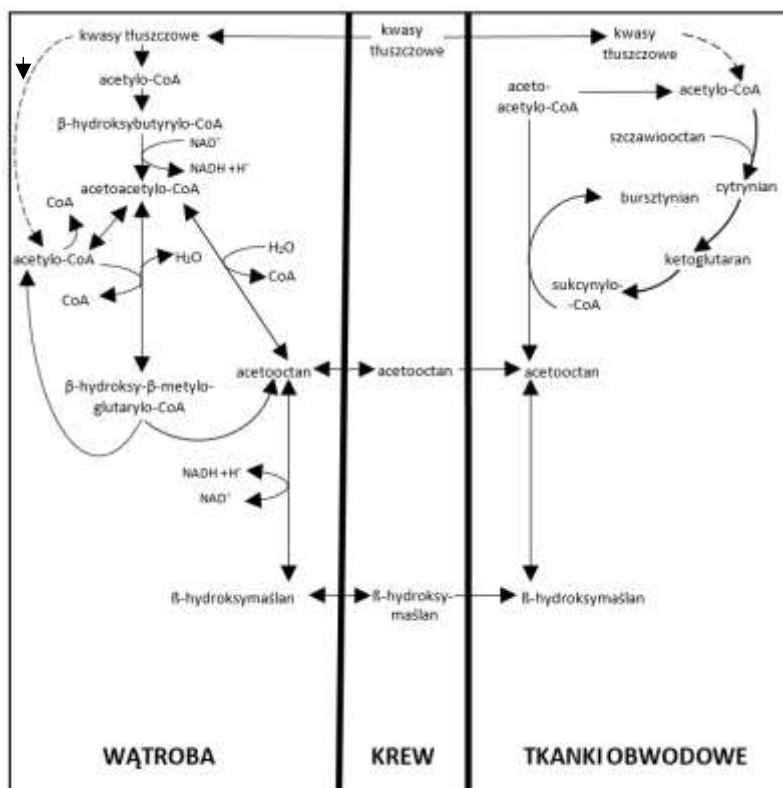
Do półilościowej oceny stężenia ciał ketonowych w moczu wykorzystywane są testy paskowe z odczytem wzrokowym lub reflektometrycznym. Zasada działania opiera się na tzw. próbie Legala - reakcji ciał ketonowych (acetonu i kwasu acetoctowego) z pentocyjanożelazianem (III) sodu (nitroprusydkiem sodu). W środowisku zasadowym, w obecności glicyny w wyniku reakcji powstają barwne alfa-C-nitrozoketony. Ograniczeniem metody jest brak możliwości wykrycia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego, który stanowi największą frakcję wśród ciał ketonowych (przyczyna fałszywie ujemnych lub słabo dodatnich wyników). Innym czynnikiem mogącym spowodować otrzymanie fałszywie ujemnych wyników jest nieprawidłowe przechowywanie próbki moczu. Z kolei fałszywie pozytywne wyniki mogą zostać oznaczone u osób leczonych związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe, np. kaptoprylem (Krzywonos-Zawadzka 2015).

Do ilościowego oznaczenia stężenia acetonu w toksykologii sądowej wykorzystuje się chromatografię gazową z analizą fazy nadpowierzchniowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (HS-GC-FID). Analiza odbywa się poprzez przeniesienie odpowiedniej objętości materiału biologicznego do fiolki (bez uprzedniej ekstrakcji) i dodatku roztworu zawierającego wzorzec wewnętrzny (*t*-butanol lub *n*-propanol). Po przeprowadzeniu analizy chromatograficznej, stężenie acetonu wyznacza się na podstawie stosunku pola powierzchni pików odpowiadających acetonowi do pola powierzchni wzorca wewnętrznego o znanym, stałym stężeniu.

Ze względu na samoistnie zachodzącą przemianę kwasu acetoctowego do acetonu, oznaczanie stężenia acetonu może generować nieprawidłowe wyniki, nieodzwierciedlające rzeczywistych stężeń acetonu w materiale biologicznym.

Stężenia kwasu acetoctowego w materiale biologicznym można oznaczyć techniką HS-GC-FID, po przeprowadzeniu termicznej dekarboksylacji kwasu acetoctowego do acetonu. Tą samą techniką możliwe jest oznaczenie stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego. W pierwszym etapie, za sprawą dehydrogenazy  $\beta$ -hydroksymasłanowej, HBA ulega enzymatycznemu utlenieniu do kwasu acetoctowego. Następnie jest on poddawany tożsamej reakcji-termicznej dekarboksylacji, do acetonu. (Teresiński i in. 2000).

Kwas acetoctowy oraz kwas  $\beta$ -hydroksymasłowy częściej oznaczane są w materiale biologicznym techniką chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Po uprzedniej ekstrakcji analitów z materiału biologicznego za pomocą rozpuszczalnika organicznego, suchy osad (po odparowaniu rozpuszczalnika) poddaje się derywatywacji do pochodnej charakteryzującej się wyższą lotnością. Dzięki temu pochodna może zostać oznaczona przy użyciu chromatografii gazowej. Najczęściej stosuje się w tym celu metodę sililacji, np. z użyciem bis(trimetylosililo)tetrafluoroacetamidu (BSTFA) jako odczynnika derywatyzującego (Elliot i in. 2010).



**Rys. 1.** Powstawanie ciał ketonowych w przebiegu cukrzycy. Modyfikacja własna na podstawie (Dembińska-Kieć i Naskalski 2013).

#### **4. Oznaczanie ciał ketonowych w diagnostyce pośmiertnej.**

Przyżyciowe i pośmiertne oznaczanie stężenia ciał ketonowych wykorzystywane jest m.in. w diagnostyce cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA), zaliczanej do ostrych powikłań cukrzycy. Diagnozując DKA, należy wykluczyć inne stany chorobowe jak ketozę głodową, hipotermię, alkoholową kwasicę ketonową (stężenie glukozy rzadko przekracza  $250 \text{ mg dL}^{-1}$ , stężenie wodorowęglanów przeważnie powyżej  $18 \text{ mmol L}^{-1}$ ), kwasicę metaboliczną z wysoką luką anioniową w przebiegu zatruc m.in. alkoholem metylowym czy glikolem etylenowym (luka anioniowa  $> 20 \text{ mmol L}^{-1}$ ), kwasicę mleczanową (DKA może przebiegać z podwyższonym stężeniem kwasu mlekowego) (Araszkiewicz i in. 2018). Jak już wcześniej zostało wspomniane, przemiany pośmiertne uniemożliwiają wiarygodne oznaczenie niektórych parametrów, jak stężenia wodorowęglanów czy pH.

Ketoza towarzysząca alkoholowej kwasicy ketonowej lub stanom głodówkowym, częściej stanowi odpowiedź organizmu na obniżone stężenie glukozy we krwi (hipoglikemię). Jednak za sprawą postępującej pośmiertnie beztlenowej glikolizy, oznaczone niskie stężenie glukozy we krwi sekcyjnej, nie musi korespondować ze stanem hipoglikemicznym w momencie zgonu (Palmiere 2015).

Badania zaburzeń metabolicznych, w tym gospodarki węglowodanowej, w diagnostyce pośmiertnej częściej opierają się na oznaczaniu stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego w materiale biologicznym, jako lepszego wykładnika kwasicy ketonowej niż aceton (Palmiere 2015). Potwierdzają to naukowcy (Teresiński i in. 2000), którzy uważają, że oznaczenie podwyższonego stężenia acetonu w badaniu materiału biologicznego na obecność alkoholu etylowego lub kongenerów może być traktowane wyłącznie jako badanie przesiewowe. Oznaczenie w tym wypadku stężenia acetonu wyklucza możliwość różnicowania egzogenego zatrucia acetonem od ketozy. Naukowcy uważają, że do pełnej diagnostyki niezbędne jest oznaczenie kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego i interpretacja stężenia HBA lub sumy stężeń ciał ketonowych (Teresiński i in. 2000). Ze względu na wspomnianą wcześniej samoistnie zachodzącą dekarboksylację kwasu acetooctowego do acetonu, w rutynowej analizie ciał ketonowych najczęściej oznaczenia tego kwasu są pomijane, a interpretacja wyników bazuje na ocenie stężenia HBA i acetonu.

Przedział referencyjny dla przyżyciowego oznaczenia stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego w surowicy krwi na czczo wynosi  $20\text{-}270 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  (Krzywonos-Zawadzka 2015). Iten i Meier przeprowadzili badania w kierunku alkoholowej kwasicy ketonowej. Grupę badawczą stanowiło 25 alkoholików, u których doszło do nieoczekiwanego zgonu. W przypadkach tych oznaczone stężenie HBA we krwi sekcyjnej mieściło się w przedziale  $1260\text{-}47200 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ , co zdaniem autorów wystarczyło do uznania za przyczynę zgonu alkoholową kwasicę ketonową (AKA). Po analizie stężeń oznaczonych w grupie kontrolnej ( $n=69$ ), autorzy proponują uznanie stężenia HBA we krwi wynoszącego poniżej  $500 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  za prawidłowe, w przedziale  $500\text{-}2500 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ , za podwyższone, natomiast przewyższające wartość  $2500 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ , za patologiczne (Iten i Meier 2000). Podobne przedziały do pośmiertnych oznaczeń kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego we krwi, moczu oraz płynie z gałki ocznej proponują Elliot i in. W wyniku badań przeprowadzonych w materiałach biologicznych pobranych od 350 denatów, uznali, że fizjologicznie stężenie HBA nie przekracza wartości  $50 \text{ mg L}^{-1}$  ( $480 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ). Według naukowców, stężenia pomiędzy  $51$  a  $249 \text{ mg L}^{-1}$  ( $490\text{-}2390 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ) należy uznać za podwyższone, natomiast te, przewyższające  $250 \text{ mg L}^{-1}$  ( $2400 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ), za stan patologiczny (Elliot i in. 2010; Palmiere 2015). Pozostaje to w zgodzie z opinią Palmiere, który proponuje uznać stężenie  $2500 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego w płynie z gałki ocznej za kryterium pośmiertnego rozpoznania kwasicy ketonowej (Palmiere 2015). Z kolei Kadiš i in. uważają, że oznaczenie stężenia HBA we krwi, moczu lub płynie z gałki ocznej, przewyższające wartość  $3000 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  może świadczyć o kwasicy ketonowej. Naukowcy zaważyli także obniżone stężenie kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), w porównaniu do wspomnianych wcześniej trzech materiałów biologicznych. Uważają, że ma to związek z ograniczonym przenikaniem ciał ketonowych przez barierę krew-mózg. Stąd też nie zalecają wykonywania oznaczeń HBA w PMR (Kadiš i in. 1999). Felby i in., otrzymali zbieżne wyniki analiz stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego we krwi, moczu, płynie z gałki ocznej. Podobnie, jak Kadiš i

in. oznaczyli niższe stężenia HBA w płynie rdzeniowym. Jednak Felby i in. nie negują wykorzystywania płynu rdzeniowego do oznaczania ciał ketonowych. W przeciwieństwie do opinii Kadiš i in., utrzymują, że stanowi on lepszy materiał do oceny stanu metabolicznego w momencie śmierci, niż płyn z gałki ocznej (Felby i in. 2008; Kadiš i in. 1999). Obserwacje niższych stężeń kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego w płynie mózgowo-rdzeniowym potwierdza także Palmiere. Proponuje uznanie stężenia  $2000 \mu\text{mol L}^{-1}$  w PMR (odpowiadające stężeniu około  $2500 \mu\text{mol L}^{-1}$  we krwi) za punkt odcięcia dla rozpoznania pośmiertnej kwasicy ketonowej. Palmiere podkreśla także częstsze obserwacje podwyższonego stężenia HBA w moczu, w stosunku do krwi. Zaleca ostrożną interpretację wyników oznaczeń przeprowadzanych w moczu, jeśli do oceny stosowane są te same punkty odcięcia, jak dla oznaczeń we krwi pełnej (Palmiere 2015).

Badania dotyczące oznaczania acetonu w diagnostyce cukrzycowej lub alkoholowej kwasicy ketonowej są rzadziej podejmowane przez naukowców. Brinkmann i in. proponują uznanie stężenia acetonu we krwi sekcyjnej o wartości  $9 \text{ mg dL}^{-1}$  za wskaźnik śmiertelnej alkoholowej kwasicy ketonowej. Interpretacja wyników stężenia acetonu musi odbyć się z jednoczesną analizą przeszłości chorobowej i alkoholowej denata, histopatologiczną oceną cech przewlekłego alkoholizmu i wykluczeniem innych przyczyn zaburzeń metabolicznych, np. cukrzycy (Brinkmann i in. 1998). Również Palmiere (Palmiere i Ausburger 2013) uważa, że pośmiertne stwierdzenie AKA musi opierać się nie tylko na wynikach stężenia ciał ketonowych, ale także na wywiadzie medyczno-socjalnym. Iten i Meier proponują następujące kryteria do rozpoznania alkoholowej kwasicy ketonowej: nagła śmierć osoby przewlekłe spożywającej alkohol, brak lub śladowe stężenia alkoholu etylowego we krwi, podwyższone stężenie acetonu we krwi, wykluczenie innych przyczyn zgonu w oparciu o wyniki sekcji zwłok, badań histopatologicznych, toksykologicznych oraz mikrobiologicznych (Iten i Meier 2000).

W przypadku podejrzenia śmierci na skutek wychłodzenia organizmu, oznaczenie ciał ketonowych stanowi uzupełnienie diagnostyki. Istotną kwestią są okoliczności ujawnienia zwłok oraz mikro- i makroskopowe zmiany, do których należy m.in.: jasnoczerwone zabarwienie płam opadowych, obecność ogniskowych, ostre nadżerki krwotoczne na szczytach fałdów błony śluzowej żołądka (tzw. uszkodzenia Wiszniewskiego), objawy ostrego zapalenia trzustki. W badaniach biochemicznych, oprócz ciał ketonowych, proponuje się oznaczanie amin katecholowych, niektórych hormonów, jak ACTH (hormonu adenokortykotropowego), TSH (hormonu tyreotropowego), markerów nefro- i kardiologicznych (Palmiere i Mangin 2013).

Dla śmierci głodowej charakterystyczne są zmiany makroskopowe, jak wyniszczenie, błądź powłok skórnych, skąpa ilość tkanki tłuszczowej, zanik mięśni, spadek masy narządów. W pośmiertnej diagnostyce badania biochemiczne, w tym oznaczanie stężenia ciał ketonowych, wydają się pełnić drugorzędną rolę. W celu potwierdzenia zgonu na skutek ciężkiego niedożywienia należy wykluczyć stany chorobowe, które mogą powodować utratę masy ciała, jak nowotwory złośliwe, grzybicę, niedokrwistość (Mahanta i Tamuli 2014).

## **5. Podsumowanie**

Oznaczanie stężenia ciał ketonowych w diagnostyce ostrych powikłań cukrzycy wydaje się być pomocne w rozpoznawaniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ze względu na to, że wzrost stężenia ciał ketonowych nie jest specyficzny wyłącznie dla DKA, diagnostyka pośmiertna musi obejmować szersze spektrum markerów, nie tylko wskaźników zaburzeń glikemicznych. W diagnostyce różnicowej cukrzycowej kwasicy ketonowej z alkoholową kwasicą ketonową, hipotermią czy śmiercią głodową, istotne są informacje dotyczące historii chorobowej denata oraz okoliczności zgonu. Dopiero zbiorcza analiza wyników badań biochemicznych i histopatologicznych, poparta dodatkowymi informacjami dotyczącymi denata, może pomóc w potwierdzeniu bądź wykluczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

## **6. Literatura**

Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A i in. (2018) Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 4(1): 1-94.



- Bańka K, Buszewicz G, Mądro R (2009) Determination of ketone bodies in post-mortem blood and urine by gas chromatography-positive-ion chemical ionization-mass spectrometry. *Problems of Forensic Sciences* 79: 294-302.
- Brinkmann B, Fechner G, Karger B i in. (1998) Ketoacidosis and lactic acidosis—frequent causes of death in chronic alcoholics? *Int J Legal Med* 111: 115-119.
- Ciechanowska M, Starzyk J (2009) Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy typu I u dzieci. Rozpoznanie i leczenie chorego w pierwszej dobie hospitalizacji. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 5(1): 28-35.
- Dembińska-Kieć A, Naskalski JW (2005) Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wydawnictwo Urban&Partner 320-326.
- Elliot S, Smith C, Cassidy D (2010) The post-mortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis. *Forensic Sci Int* 198: 53-57.
- Felby S, Nielsen E, Thomsen JL (2008) The postmortem distribution of ketone bodies between blood vitreous humor, spinal fluid and urine. *Forensic Sci Med Pathol* 4: 100-107.
- International Diabetes Federation (2017) *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017*. <http://www.diabetesatlas.org>, 2017 (dostęp 15.11.2018.)
- Iten PX, Meier M (2000) Beta-Hydroxybutyric Acid- An Indicator for an Alcoholic Ketoacidosis as Cause of Death in Deceased Alcohol Abusers. *J Forensic Sci* 45(3): 624-632.
- Kadiš P, Balazi J, Ferlan-Marlot V (1999) Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death of chronic alcoholics. *Forensic Sci Int* 103: 53-59.
- Krzywonos-Zawadzka A (2015) Ketony. W: *Chemia kliniczna dla studentów analityki medycznej. Podstawy walidacji metody. Metody oznaczania wybranych parametrów biochemicznych*. (red. Sapa A). Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu 206-209.
- Mahanta P, Tamuli R (2014) Starvation deaths. W: *Modern Textbook of Forensic Medicine and Toxicology*. Jaypee Brothers 367-371.
- Palmiere C (2015) Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. *Croat Med J* 56: 181-193.
- Palmiere C, Ausburger M (2013) The Postmortem Diagnosis of Alcoholic Ketoacidosis. *Alcohol and Alcoholism* 49(3): 271-281.
- Palmiere C, Mangin P (2013) Postmortem biochemical investigations in hypothermia fatalities. In *J Legal Med* 127: 267-276.
- Rusin P, Majsterek I (2007) Molekularne podstawy retinopatii cukrzycowej. *Postępy Hig Med Dosw* 61: 786-796.
- Siwec A, Krzanowski J, Piękoś G (2011) Śpiączka hipermolalna jako pierwszy objaw cukrzycy typu 2 u 67-letniej pacjentki. *Diabetologia Praktyczna* 12(1): 28-30.
- Solnica B (2014) Diagnostyka laboratoryjna. Wydawnictwo PZWL 169-170.
- Teresiński G, Buszewicz G, Mądro R (2000) Usefulness of  $\beta$ -hydroxybutyric acid, acetoacetic acid and acetone determinations in blood, urine and vitreous humour for necrochemical diagnosis of premortal metabolic disorders *Problems of Forensic Sciences* 44: 57-75.

## **18. Choroba wysokościowa – jej odmiany, etiologia, symptomy, terapia**

Altitude disease – its variants, etiology, symptoms, therapy

Gabriela Widelska<sup>(1)</sup>, Kamila Kasprzak<sup>(1)</sup>, Aleksandra Dymek<sup>(2)</sup>, Dominik Straszak<sup>(3)</sup>, Monika Drózd<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra Farmakognozji Z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Gabriela Widelska: gabrielachodun@yahoo.com

### **Streszczenie**

Choroba wysokościowa dotyka głównie ludzi lubiących wyzwania, dotyczy tych, którzy cenią sobie dreszczyk emocji jaki może ich spotkać podczas wędrówek górskich na znacznych wysokościach. W różnym nasileniu pojawia się u co czwartego wspinacza, który osiągnie 2500 m n.p.m.. Statystyka zapadalności wzrasta do 75% u osób przebywających na wysokości 4500 m n.p.m.. Do najpoważniejszych i najczęstszych chorób związanych z wysokością należą: ostra choroba górská (Acute Mountain Sickness, AMS), wysokościowy obrzęk płuc ( High Altitude Pulmonary Oedema, HAPE), wysokościowy obrzęk mózgu (High Altitude Cerebral Oedema, HACE). Przed osiągnięciem wysokości 5000 – 6000 m n.p.m. wszelkie dolegliwości spowodowane chorobą wysokościową najczęściej pochodzą z nieprawidłowo przebiegających procesów aklimatyzacji. Dlatego też, za standard chroniący przed wystąpieniem chorób wysokościowych jest odpowiednia profilaktyka pierwotna. Najważniejsze jest jednak wczesne rozpoznanie choroby i w razie konieczności zastosowanie odpowiedniej terapii, co nie rzadko może uratować wspinaczowi życie.

### **1. Wstęp**

Śmierć na skutek choroby wysokogórskiej można określić jednym słowem – bezsensowna, prawie zawsze jednak, jest ona do uniknięcia. Na szczególne ryzyko wystąpienia choroby wysokogórskiej (o różnym stopniu nasilenia) narażeni są przede wszystkim mieszkańcy terenów leżących poniżej 1200 m n.p.m. pokonujący w krótkim czasie dość znaczne przewyższenia, przy czym objawy choroby wysokogórskiej obserwowano już powyżej 2500 m n.p.m. (Imray i in.2010). Osiągnięcie już tej minimalnej wysokości może nieść za sobą ryzyko wystąpienia delikatnych oznak choroby wysokogórskiej, takich jak nudności, zaburzenia snu czy biegunka. Mogą również rozwinąć się odmiany ostrej choroby wysokogórskiej (AMS – acute mountain sickness) tj. wysokościowy obrzęk płuc (HAPE - high altitude pulmonary oedema) i wysokościowy obrzęk mózgu (HACE - high altitude cerebral oedema), i choć występują niezwykle rzadko bo u zaledwie 0.1 – 4% warto wiedzieć co wpływa na ich rozwój. Do najczęściej opisywanych czynników ryzyka należy zaliczyć: zbyt szybkie pokonywanie wysokości, wyczerpujący wysiłek fizyczny, młody wiek, życie na terenach nizinnych oraz przypadki wystąpienia choroby wysokogórskiej w czasie wcześniejszych wspinaczek (Wagner i in. 2006).

### **2. Opis zagadnienia**

Na miano choroby wysokogórskiej zasługuje suma poszczególnych symptomów z jakimi zmagają się wspinacze na dużych wysokościach. Wspólną definicję choroby ustalono podczas międzynarodowego sympozjum, szerzej znanego jako Lake Louise Conference, którego przewodnim tematem było ujęte w różnych aspektach niedotlenienie oraz jego wpływ na organizm ludzki. Zebrano wówczas wszystkie znane objawy choroby wysokogórskiej i odpowiednio dopasowano do stopnia jej zaawansowania (Tab.1), tak by w przyszłości mogły posłużyć zarówno lekarzom jak i samym wspinaczom (Roegla i in.1996).

**Tab.1** Kryteria Lake Louise dla chorób wysokościowych

Stan chorobowy	Objawy
Ostra choroba wysokogórska (AMS)	Ból głowy oraz przynajmniej jeden z następujących symptomów: zmieszanie lub osłabienie, zawroty głowy, nudności lub wymioty, jadłowstręt, trudności w zasypianiu.
Wysokogórski obrzęk mózgu (HACE)	Zmiana stanu psychicznego lub zaburzenia koordynacji ruchowej u osób z już rozwiniętą ostrą chorobą wysokogórską. Zmiana stanu psychicznego i zaburzenia koordynacji ruchowej u osób bez rozwiniętej ostrej choroby wysokogórskiej.
Wysokogórski obrzęk płuc (HAPE)	Co najmniej dwa z następujących objawów: bezdech w stanie spoczynku, osłabienie lub spadek wydolności fizycznej organizmu, ucisk w klatce piersiowej lub zator, oraz osłuchowo trzaski lub świsty w przynajmniej jednym płucu, sinica, przyspieszony oddech, przyspieszona akcja serca.

Choroby wysokościowe spowodowane są przede wszystkim obniżoną dostępnością tlenu w wyniku coraz to niższego ciśnienia atmosferycznego, powodującego tzw. niedotlenienie hipobaryczne. Pomimo tego, że procentowa zawartość tlenu w atmosferze jest stała i wynosi około 21%, wraz ze wzrostem wysokości ciśnienie atmosferyczne maleje, a samo powietrze staje się coraz bardziej rozrzedzone. Wszystko to w krótkim czasie i bez odpowiedniego wcześniejszego przygotowania organizmu daje objawy niedotlenienia. Najskuteczniejszą metodą przystosowania się do warunków obniżonego ciśnienia jaką stosują wspinacze wysokogórscy jest odpowiednia, trwająca czasem nawet kilka tygodni aklimatyzacja. Tylko wtedy ich organizmy zdolne będą do wykonania jakiejkolwiek pracy w warunkach stałego niedotlenienia. Na przebieg aklimatyzacji składa się cała seria procesów adaptacyjnych jakie musi wykonać organizm by przyzwycząć się do obniżonej zawartości tlenu we krwi. Pomimo tego, że ogólne zmiany zachodzące w ciele ludzkim podczas aklimatyzacji są dość dobrze znane, już zmiany na poziomie komórkowym i molekularnym wciąż wymagają dokładniejszych badań. Najnowsze doniesienia sugerują, że za rozpoczęcie procesu adaptacyjnego na poziomie molekularnym odpowiada czuły na stężenie tlenu i obecny w ludzkich tkankach czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1, *hipoxia-inducible factor 1*) (Webb i in. 2009). Końcowym etapem odpowiedzi molekularnej jest kompensacja hipoksji na skutek wzrostu wentylacji płuc, gdzie zasadniczą rolę odgrywa wzrost saturacji tlenu we krwi tętniczej (SaO<sub>2</sub>), umiarkowana diureza oraz zmniejszenie ilości osocza we krwi dzięki czemu zwiększa się ilość transportowanego tlenu, rośnie szybkość przepływu krwi, a co za tym idzie zwiększa się dostępność tlenu w tkankach (Imray i in. 2010). Wzrost wentylacji układu oddechowego działa na zasadzie bardzo szybkiej odpowiedzi na warunki niedotlenienia. Przemawia to zatem za niestosowaniem żadnych substancji mogących upośledzać działanie centralnego ośrodka oddechowego, tj. alkoholu czy środków nasennych, które w tych warunkach mogą jedynie doprowadzić do wzrostu hipoksji. Aklimatyzacja jest zatem postrzegana jako końcowe stadium przystosowania się ludzkiego organizmu do życia w warunkach czasem skrajnego niedotlenienia. Proces ten może jednak trwać dość długo i to właśnie w tym czasie pomiędzy początkiem ekspozycji na niekorzystne warunki, a całkowitą aklimatyzacją, najczęściej pojawiają się objawy choroby wysokościowej. Najbardziej efektywną metodą aklimatyzacji, a co za tym idzie uniknięcia zachorowania na jedną z chorób wysokościowych jest stopniowe zdobywanie wysokości. Potwierdzają to w przeważającej części dotychczasowe obserwacje, jednakże istnieją również doniesienia dotyczące jednostek, które gradient wysokości jaką pokonują celem aklimatyzacji dostosowują do siebie i swoich wcześniejszych doświadczeń aklimatyzacyjnych (Beidleman i in. 2009). Ostra choroba wysokogórska wymaga wielu godzin aby się rozwinąć; za krytyczną wysokość determinującą jej pojawienie się uznaje się tą, na której nie odnotowuje się jeszcze problemów ze snem. Najprawdopodobniej dzieje się tak na skutek stałego poziomu hipoksji zarówno podczas snu jak i w czasie czuwania (Zafren 2014). Idealnie byłoby gdyby wspinacze po osiągnięciu 3000m, a przed dalszą wędrówką, spędzili na tej wysokości 2 - 3 noce. Nie

ma jednak jednego wzoru pokonywania przewyższeń w górach wysokich, a zarówno rekomendacje Himalajskiej Służby Ratowniczej (HRA – Himalayan Rescue Association) jak i Międzynarodowego Stowarzyszenia Medycyny Dzikiej i Podróży (WMS - The Wilderness Medical Society) nie są do końca spójne (Tab.2) (Zafren i Honigman 1997; Luks i in. 2010).

**Tab.2** Zalecenia stopniowego pokonywania przewyższeń w trakcie wypraw wysokogórskich po pokonaniu 2500m.

Zalecenia	HRA	WMS
Przewyższenie dzienne do wysokości krytycznej	300m	500m
Dzień odpoczynku	Każdorazowo po pokonaniu 600-900m	Co 3-4 dni
Maksymalne pokonane dzienne przewyższenie	800m	Brak rekomendacji

Prawdą jest jednak to, że nawet najbardziej restrykcyjne zalecenia nie uchronią w 100% ani przed chorobą wysokościową ani przed jej zaostrzeniami. Złota zasada himalaistów mówiąca: „wspinaj się wysoko, śpij nisko” uważana do tej pory za gwarancję bezpiecznej aklimatyzacji, w świetle najnowszych badań traktowana jest już tylko anegdotycznie. Obecnie uważa się, że wspinacze nieodczuwający żadnych dolegliwości mogą pokonywać dziennie takie przewyższenia na jakie pozwala im ich własny organizm, choć mając na uwadze fakt, że rozwój choroby wysokościowej zajmuje kilka godzin praktykowanie takiego wspinania nie jest do końca akceptowane przez środowisko himalaistów. W prewencji ostrej choroby wysokogórskiej poza stopniowym zdobywaniem wysokości bardzo ważne są również umiarkowane i niewycieńczające organizmu ćwiczenia fizyczne, utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia, stosowanie diety wysokowęglowodanowej, a także unikanie leków o działaniu uspokajającym i nasennym (Consolazio i in. 1969). Udowodniono również, że wcześniejszy trening aerobowy nie wpływa znacząco na sam proces aklimatyzacji, jednak jest niezwykle pomocny w przygotowaniach do trekkingu i pokonywania nieznacznych wysokości (Zafren 2014). Specjalną grupą wspinaczy są ci biorący udział w zorganizowanych komercyjnych wyprawach. Bardzo często nie posiadając odpowiedniego zaplecza treningowego i bez wystarczającej aklimatyzacji muszą pokonywać znaczne wysokości, gdyż tego wymaga od nich plan podróży. Wejścia na najpopularniejsze szczyty jak wiadomo są płatne, opłata z kolei zależy w dużej mierze od czasu w jakim zamierza się osiągnąć cel. Stąd właśnie wybieranie szybkich tras wspinaczkowych często niedostosowanych do możliwości uczestników wyprawy. Ciekawym tego przykładem jest próba zdobycia góry Kilimandżaro (5895m), gdzie na szczyt prowadzi kilka szlaków, pokonanie ich zajmuje średnio od 4 do 8 dni (plus 1.5 dnia na zejście). Najczęściej wybieranym szlakiem jest droga Marango („Coca Cola”) wymagająca ok. 4-5 dni wspinaczki i słynąca z największej zapadalności na chorobę wysokogórską. Jej popularność wynika głównie z faktu, że już na miejscu można wynająć sobie przewodnika oraz z tego, że jest najtańsza. Wszystko to powoduje, że trasy dłuższe a tym samym droższe są rzadziej wybierane przez indywidualnych wspinaczy. W niekorzystnej sytuacji są zatem renomowane firmy trekkingowe, które stawiając na jakość i bezpieczeństwo, albo wybierają dłuższe i droższe szlaki, albo wymagają od uczestników wyprawy wcześniejszej aklimatyzacji w pobliskich górach (Davies i in. 2009).

### 3. Przegląd literatury

Patofizjologia ostrej choroby wysokogórskiej, wysokogórskiego obrzęku mózgu i wysokogórskiego obrzęku płuc nie jest do końca poznana. Dotychczasowe badania sugerują znaczny wpływ niedotlenienia hipobarycznego, powodującego nadmierne przesączenie się płynów ustrojowych w porównaniu do klasycznej diurezy u wspinaczy nie dotkniętych chorobą wysokogórską. Ten zwiększony wyciek obserwowany w średnio zaognionej chorobie górskiej może doprowadzić do rozwinięcia się zarówno obrzęku płuc jak i obrzęku mózgu. Uważa się, że mediatorami tej reakcji są czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial

growth factor), syntaza tlenu azotu i bradykinina (Schneider i in. 2002). Udowodniono jednak, że występowanie ostrej choroby wysokościowej może mieć miejsce również podczas niedotlenienia normobarycznego. Objawy wówczas rozwijają się dłużej, a sam przebieg choroby jest łagodniejszy. Główna hipoteza patofizjologii chorób wysokogórskich opiera się na znacznej roli mózgu i jego dysfunkcjach wynikających z niekorzystnych czynników zewnętrznych. Nie jest to nic odkrywczego, gdyż już w 1924 roku Barcroft wykazywał niekorzystny wpływ hipoksji na czynność mózgu oraz jej wpływ na rozwój ostrej choroby wysokogórskiej oraz jej późniejszych następstw. Inne teorie zakładają wpływ stanu niedotlenienia na prawidłową wentylację płuc (Imray i in. 2010), zaburzenie homeostazy płynów w organizmie (Kamimori i in. 2009), wzrost objętości mózgu lub wzrost ciśnienia śródczaszkowego (Wilson i Milledge 2008), a w związku z tym idzie mają wpływ na rozwój stanów patologicznych. Ostra choroba wysokościowa daje szereg bardzo zróżnicowanych objawów, duża ich różnorodność wynika w głównej mierze z indywidualnych różnic między wspinaczami. Podstawowa diagnoza opiera się przede wszystkim na braku lub obecności bólu głowy, a dodatkowo mogą wystąpić: brak apetytu (a nawet jadłowstręt), nudności, zawroty głowy, wymioty, utrudnione zasypianie lub całkowita bezsenność (Roach i in. 1993). Pierwsze objawy na ogół pojawiają się po 6-12 h od osiągnięcia odpowiedniej wysokości, ale opisane są również przypadki wystąpienia ostrej choroby wysokogórskiej dopiero po upływie 2-4 dni (Singh i in. 1969). Ponad to symptomy mogą być z łatwością pomyłone i przypisane chorobie wirusowej. To częsta diagnoza, ale bywają również przypadki przypisania objawów choroby zwykłemu poakoholowemu bólowi głowy, wyczerpaniu czy odwodnieniu organizmu. Wszystkie te niewłaściwe rozpoznania mogą być z łatwością wyeliminowane na skutek wnikliwych badań lekarskich, przeanalizowanej historii konkretnego przypadku lub poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii. Również obserwowane często w przypadku wysokogórskiego obrzęku mózgu splątanie umysłowe i ataksja mogą świadczyć nie tylko o chorobie ale również o przebywaniu w stanie skrajnej hipotermii. Przeoczenie lub niewłaściwe rozpoznanie objawów może doprowadzić do rozwoju wysokogórskiego obrzęku mózgu lub płuc, które są traktowane jako końcowe stadium ostrej choroby wysokogórskiej. Przejsście od choroby wysokościowej do wysokogórskiego obrzęku mózgu wiąże się z pojawieniem nowych symptomów tj. spadek sprawności umysłowej, senność, ośpienie, bezwład. Znane są również przypadki śpiączki pojawiającej się 24h po wystąpieniu ataksji i zaburzeń psychicznych (Imray i in. 2010).

Jak wiadomo, najskuteczniejszą obroną przed chorobami wysokogórskimi jest odpowiednia aklimatyzacja i stopniowe zdobywanie wysokości, jednak i one nie zawsze są skuteczne. Co jeśli objawy chorobowe nagle wystąpią, co jeśli będą się zaostrzać? Zawsze i w każdym przypadku najlepszym rozwiązaniem jest natychmiastowe podanie tlenu oraz zejście na niższą wysokość jeśli tylko jest taka możliwość. Farmakoterapia zalecana jest zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu ostrej choroby wysokogórskiej. Stosowane leki mają przede wszystkim na celu usprawnienie natlenienia organizmu (inhibitory anhidrazy węglanowej i medroxyprogesteron) oraz osłabienie działania cytokin prozapalnych (glikokortykosteroidy i antyoksydanty). Enzymy anhidrazy węglanowej katalizują uwodnienie dwutlenku węgla do dwuwęglanu, a zatem mają znaczący wpływ na gospodarkę kwasowo-zasadową organizmu. Inhibitory anhidrazy węglanowej działają poprzez wiązanie się z atomem cynku obecnym w enzymie. Do naturalnych inhibitorów anhidrazy węglanowej stosowanych w terapii i profilaktyce choroby wysokościowej zaliczane są sulfonamidy i ich dwie pochodne: acetazolamid i metazolamid. Acetazolamid stosowany w profilaktyce zmniejsza objawy ostrej choroby wysokogórskiej. W trakcie licznych badań stosowano różne dawki leku od 250mg do 1g dziennie, jednak rekomendowane jest rozpoczęcie przyjmowania acetazolamidu w dawce 500mg na dobę na jeden dzień przed przewidywanym rozpoczęciem wspinaczki i kontynuowane aż do momentu zejścia (Ried i in. 1994). Należy jednak zauważyć, że zastosowanie acetazolamidu w przypadku ekstremalnie szybkiego zdobywania wysokości nie chroni przed wystąpieniem ostrej choroby wysokogórskiej (Imray i in. 2010). Mogące wystąpić objawy uboczne nie należą do zbyt uciążliwych i obejmują najczęściej parestezje i metaliczny posmak w ustach. Acetazolamid jest również zalecany w terapii średniej i ciężkiej postaci ostrej choroby wysokogórskiej. Przy dawce 250mg co 12h większość objawów powinna ustąpić w przeciągu doby, również wówczas należy zakończyć terapię acetazolamidem. Metazolamid stosowany w dawce 150mg na dobę również bywa używany w terapii jednak dużo rzadziej od acetazolamidu. Inną grupę

leków stanowią sterydy, a wśród nich glukokortykosteroidy i medroxyprogesteron. Mechanizm działania glukokortykosteroidów, oraz najpopularniejszego z nich dexametazonu, oparty jest na blokowaniu działania cytokin prozapalnych. Najczęściej stosowany jest w podzielonych dawkach 8 mg na dobę. Jedyny wyjątek od tej reguły stanowi zastosowanie dexametazonu w połączeniu z acetazolamidem oraz w przypadku konieczności nagłego pokonania dużych przewyższeń, jak to ma miejsce np. w przypadku ekip ratunkowych, które nie mają czasu na stopniowe zdobywanie wysokości. Wówczas zalecane dawkowanie dexametazonu to 500mg na dobę w dawkach podzielonych, a w połączeniu z acetazolamidem (500mg) wynosi 4mg na dobę. Uznaje się, że połączenie obydwu leków przynosi większe korzyści niż zastosowanie monoterapii (Bernhard i in. 1998). Zastosowanie medroxyprogesteronu w dawce 60mg na dobę co prawda zwiększyło natlenowanie organizmu jednak daje słabe efekty w znoszeniu objawów ostrej choroby wysokogórskiej. Prowadzono również badania nad stosowaniem antyoksydantów jako substancji o działaniu przeciwzapalnym i zmniejszającym stres oksydacyjny. Wśród roślin z jakich były pozyskiwane na szczególną uwagę zasługuje miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*). Choć badania nie były do końca satysfakcjonujące ( pewne zarzuty można mieć do samego procesu badawczego) wykazano, że substancje zawarte w roślinie mogą osłabiać, a nawet nie dopuszczać do samego rozwinięcia choroby. Dodatkowo udowodniono większą skuteczność zastosowania wyciągów z *Ginkgo biloba* w połączeniu z acetazolamidem niż w przypadku stosowania samego inhibitora anhidrazy węglanowej (Imray i in. 2010).

#### **4. Podsumowanie**

Obecna wiedza na temat powstawania i rozwoju ostrej choroby wysokogórskiej opiera się głównie na teorii o stanie hipoksji w jakim znajduje się organizm wspinacza. Skuteczność terapii farmakologicznej w połączeniu z rozsądnym wspinaniem oraz aklimatyzacją pozwalają zarówno na skuteczną terapię jak i uniknięcie chorób wysokogórskich, zarówno tych o łagodniejszym przebiegu jak i tych zaostrzonych. Lepsze zrozumienie patofizjologii schorzeń górskich pozwoli na ich skuteczniejsze zwalczanie oraz zapewni wspinaczom większe bezpieczeństwo w górach.

#### **5. Literatura**

- Bacroft J (1924) Mountain sickness. *Nature* 2855: 90-92
- Beidleman BA, Fulco CS, Muza SR i in. (2009) Effect of six days of staging on physiologic adjustments and acute mountain sickness during ascent to 4300 meters. *High Altitude Medicine & Biology* 10(3): 253-260
- Bernhard WN, Schalick LM, Delaney PA i in. (1998) Acetazolamide plus low-dose dexamethasone is better than acetazolamide alone to ameliorate symptoms of acute mountain sickness. *Aviation Space and Environmental Medicine Journal* 69: 883-886
- Consolazio CF, Matoush LO, Johnson HL i in. (1969) Effects of high-carbohydrate diets on performance and clinical symptomatology after rapid ascent to high altitude. *Federation proceedings* 28(3): 937-943
- Davies AJ, Kalson NS, Stokes S i in. (2009) Determinants of summiting success and acute mountain sickness on Mt Kilimanjaro (5895m) *Wilderness and Environmental Medicine* 20(4): 311-317
- Imray C, Wright A, Subudhi A i in. (2010) Acute Mountain Sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52: 467-484
- Kamimori GH, Ryan EJ, Otterstetter R i in. (2009) Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness. *Aviation Space and Environmental Medicine Journal* 80: 376-380
- Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK i in. (2010) Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness & Environmental Medicine* 21(2): 146-155
- Ried LD, Carter KA, Ellsworth A (1994) Acetazolamide or dexamethasone for prevention of acute mountain sickness: a meta-analysis. *Journal of Wilderness Medicine* 5: 34-48

- Roach RC, Bartsch P, Hackett PH i in. (1993) The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. Hypoxia and molecular medicine. Queen City Printers 1: 272-274
- Roeggla G, Roeggla M, Podolsky A i in. (1996) How can acute mountain sickness be quantified at moderate altitude? Journal of the Royal Society of Medicine 89(3): 141-143
- Schneider M, Bernasch D, Weymann J i in. (2002) Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure and ascent rate. Medicine & Science in Sports & Exercise 34(12): 1886-1891
- Singh I, Khanna PK, Srivastava MC i in. (1969) Acute mountain sickness. New England Journal of Medicine 280(4): 175-184
- Wagner DR, Fargo JD, Parker D i in. (2006) Variables contributing to acute mountain sickness on the summit of Mt Whitney. Wilderness and Environmental Medicine 17(4): 221-228
- Webb JD, Coleman ML, Pugh CW (2009) Hypoxia, hypoxia-inducible factor (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing. Cellular and Molecular Life Sciences 66(22): 3539-3554
- Wilson MH, Milledge J (2008) Direct measurement of intracranial pressure at high altitude and correlation of ventricular size with acute mountain sickness: Brain Cummins' results from the 1985 Kishwar expedition. Neurosurgery 63: 970-974
- Zafren K (2014) Prevention of high altitude illness. Travel Medicine and Infectious Disease 12: 29-39
- Zafren K, Honigman B (1997) High-altitude medicine. Emergency Medicine Clinics of North America 15(1): 191-222

## **19. Patomechanizm powstawania i farmakoterapia miażdżycy**

Patomechanism and pharmacotherapy of atherosclerosis.

Olga Wronikowska<sup>(1)</sup>, Joanna Kowalczyk<sup>(3)</sup>, Monika Maciąg<sup>(1)</sup>, Katarzyna Kaszubska<sup>(2)</sup>, Barbara Budzyńska<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Barbara Budzyńska

Wronikowska Olga: olga.wronikowska@gmail.com

Słowa kluczowe: hiperlipidemia, profilaktyka, powikłania, leczenie

### **Streszczenie**

Celem prezentowanej pracy jest przybliżenie patomechanizmów zaangażowanych w rozwój choroby miażdżycowej, ze szczególnym uwzględnieniem procesów patologicznych toczących się w śródbłonku naczyń oraz ich wpływu na progresję choroby. Scharakteryzowano również najważniejsze czynniki ryzyka wpływające na rozwój miażdżycy oraz omówiono zasadność i skuteczność podejmowania działań prewencyjnych. Skupiono się również na możliwych metodach farmakoterapii problemu, charakteryzując i porównując ze sobą główne grupy leków stosowane w Polsce w terapii miażdżycy, uwzględniając ich mechanizm i skuteczność działania, bezpieczeństwo stosowania oraz możliwość wchodzenia w interakcje z innymi lekami. Po krótko omówiono także alternatywne metody, wykorzystujące suplementy roślinne, wspomagające chemiczną farmakoterapię miażdżycy.

### **1. Wstęp**

Miażdżycy (arterioskleroza) jest miejscową chorobą średnich i dużych naczyń krwionośnych, a do jej najważniejszych cech zalicza się odkładanie lipidów w ścianach naczyń, przerost mięśni gładkich naczyń oraz zwężenie ich średnicy, utrudniające przepływ krwi. Podczas przebiegu miażdżycy zwraca się także uwagę na rolę procesów zapalnych oraz pogorszenie parametrów przepływu krwi, poprzez nasilenie krzepnięcia krwi. Wszystkie te cechy przyczyniają się do występowania niebezpiecznych dla zdrowia powikłań ogólnoustrojowych, spośród których najbardziej znaczące są powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia oraz niewydolność nerek. Choroba ta występuje najczęściej w krajach uprzemysłowionych, dobrze rozwiniętych i nazywana jest chorobą dobrobytu, dlatego, że w większości przypadków na jej wystąpienie w dużej mierze wpływają czynniki środowiskowe, zależne od człowieka. Żeby dobrze zrozumieć cele terapeutyczne leków stosowanych w terapii miażdżycy i hiperlipidemii, należy poznać patomechanizm procesu aterogenezy i czynniki ryzyka, predysponujące do jej wystąpienia (Kucharska 2014; Arain i Cooper 2008; Pasiński i Gaciong 2004).

### **2. Opis zagadnienia i przegląd literatury**

#### **2.1 Patomechanizm i czynniki ryzyka powstawania miażdżycy**

Aterogeneza jest złożonym procesem, w który zaangażowane jest wiele czynników, ale pierwszym i kluczowym, do zainicjowania kaskady patofizjologicznych zmian, jest zdecydowanie dysfunkcja śródbłonka naczyń. Śródbłonek naczyń krwionośnych (łac. *endothelium*), fizjologicznie



spełnia kilka istotnych funkcji, m.in. utrzymuje i reguluje napięcie mięśni gładkich naczyń oraz moduluje procesy wazokonstrykcji i wazodylatacji, uczestnicząc w regulacji ciśnienia tętniczego i ukrwienia tkanek. Dodatkowo śródbłonek zapobiega przedostawaniu się niepożądanych cząsteczek do wnętrza naczynia, wpływa na parametry przepływu, a także uczestniczy w procesach angiogenezy, hemostazy i fibrylizacji oraz reakcjach zapalnych. Należy zaznaczyć, że śródbłonek jest tkanką aktywną fizjologicznie – bierze udział w procesach transportu substancji chemicznych przez błonę oraz wydziela szereg substancji aktywnych biologicznie, m.in. prostacyclinę, tlenek azotu, czynnik VII krzepnięcia, czy trombomodulinę oraz wykazuje działanie antyproliferacyjne (Berek i Bobiński 2009; Kaźmierski 2009). Dysfunkcja i uszkodzenie śródbłonka jest kluczowym elementem aterogenezy, odpowiedzialnym za uruchomienie procesów patologicznych, podczas których dochodzi do zwiększenia przepuszczalności śródbłonka, ekspresji cząsteczek adhezyjnych i cytokin oraz nasilenia migracji monocytów ze światła naczynia do błony wewnętrznej naczyń. W celu ochrony przed zniszczeniem dochodzi do zmiany profilu działania śródbłonka z antyadhezyjnego w kierunku proadhezyjnego poprzez nasilenie przylegania elementów morfotycznych krwi (głównie płytek krwi) i aktywację procesów krzepnięcia. Uszkodzenie śródbłonka może być spowodowane wieloma czynnikami, spośród których za główne uznaje się wzrost działania sił ścinających podczas przepływu krwi (np. poprzez zwiększone ciśnienie krwi), niedotlenienie, działanie stresu oksydacyjnego i wolnych rodników, infekcje, czy uszkodzenia mechaniczne. Utrata integralności śródbłonka umożliwia napływ lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein, LDL*), transportujących cholesterol do światła naczyń, a proces ten aktywuje produkcję wolnych rodników przez komórki śródbłonka, monocyty i makrofagi. Dochodzi następnie do utlenienia LDL i powstania oxLDL, które jest bezpośrednio odpowiedzialne za szereg działań proaterogennych (Berek i Bobiński 2009; Rang i in. 2014). Zmodyfikowane LDL hamuje wazodilatację indukowaną przez tlenek azotu, wykazuje właściwości mitogenne dla makrofagów i komórek mięśni gładkich, nasila stan zapalny oraz działa chemotaktycznie w stosunku do monocytów (Pasiński i Gacjong 2004; Kaźmierski, 2009). W dalszej kolejności dochodzi do wychwytu oxLDL przez wyspecjalizowane makrofagi, aktywacji tych makrofagów i przekształcenia kompleksu makrofag-oxLDL w komórki piankowe. Komórki piankowe generują czynniki wzrostowe i cytokiny, które pobudzają komórki mięśni gładkich do proliferacji. Po obumarcie komórki piankowej, jej zawartość gromadzi się tworząc jądro blaszki miażdżycowej, a proliferujące mięśnie gładkie syntetyzują elementy tkanki łącznej, głównie kolagen, tworząc łącznotkankową otoczkę blaszki, stabilizującą ją przed pęknięciem. Czym grubsza warstwa otaczająca jądro blaszki, tym większa jej stabilność i mniejsze ryzyko jej pęknięcia i przemieszczenia się, mogące prowadzić do zakrzepu bądź zatoru, będącego bezpośrednim stanem zagrożenia zdrowia i życia (Berek i Bobiński 2009; Kaźmierski 2009; Rang i in. 2014; Ramji i Davies 2015; Bobryshev i in. 2016). Mimo, że za główne czynniki wpływające na patogenezę miażdżycy uważa się uszkodzenie i utratę integralności śródbłonka oraz zwiększenie jego przepuszczalności i nasilenie stanu zapalnego oraz destrukcyjne działanie oxLDL, w literaturze można się także spotkać z opisanymi innymi procesami modulującymi proces aterogenezy. Jednym z nich jest angiogeneza, czyli proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych z naczyń już istniejących. U chorych z miażdżycą występuje zwiększony potencjał proangiogeny, a nasilone procesy angiogenezy uważa się za jedne z czynników wpływających na proces indukcji i rozwoju miażdżycy (Zawierucha i in. 2012). Kolejnym czynnikiem zaangażowanym w modelowanie rozwoju arteriosklerozy jest układ immunologiczny, który zostaje aktywowany w wyniku różnych przemian zachodzących w naczyniach. Zauważono, że w niektórych chorobach autoimmunologicznych (np. w toczeniu rumieniowatym układowym) występuje zwiększone ryzyko powstania miażdżycy, co sugeruje, że u podłoża tego procesu może leżeć aktywacja autoprzeciwciał i układu odpornościowego (Skaggs i in. 2013). Innym procesem, który może mieć wpływ na patomechanizm powstawania miażdżycy jest występowanie przewlekłych zakażeń bakteryjnych i wirusowych, które mogą zarówno indukować, jak i przyspieszać zmiany miażdżycowe. Dzieje się tak najprawdopodobniej, dlatego że przewlekłe zakażenia nasilają reakcje zapalne oraz powodują ekspozycję antygenów indukujących te zakażenia w obrębie blaszki miażdżycowej (Kaźmierski 2009). Ostatnio również przedmiotem zainteresowania wielu badaczy stała się homocysteinowa teoria miażdżycy, zwracająca uwagę na udział tego aminokwasu w patogenezie powstawania miażdżycy. Wzrost stężenia homocysteiny

(a dokładniej jej toksycznego metabolitu – trilaktonu homocysteiny) powoduje zaburzenia w metabolizmie i zmiany morfotyczne komórek śródbłonna oraz indukuje reakcje zapalne. Za zmniejszenie stężenia toksycznego trilaktonu odpowiada trilaktonaza homocysteiny, która powoduje enzymatyczną hydrolizę tego związku. Wykazano jednak, że na zmniejszenie stężenia homocysteiny we krwi, pozytywny wpływ ma także podawanie kwasu foliowego oraz witaminy B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> (Każmierski 2009).

Mimo iż patogenezą powstawania miażdżycy jest procesem złożonym i podlega wpływowi wielu czynników, na sam proces rozwoju tego schorzenia ma znaczący wpływ również występowanie czynników ryzyka miażdżycy. Do najważniejszych z nich zalicza się: występowanie choroby nadcisnieniowej i cukrzycy, otyłość, palenie papierosów i spożywanie alkoholu, małą aktywność fizyczną oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych krwi, takich jak, zwiększenie stężenia białka C reaktywnego (CRP – *C Reactive Protein*), zwiększenie stosunku LDL do HDL oraz zwiększenie stężenia homocysteiny i czynników krzepnięcia (Berek i Bobiński 2009; Rang i in. 2014).

## 2.2 Działania prewencyjne

Według danych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS – *European Atherosclerosis Society*), miażdżycą bezpośrednio przyczynia się do zwiększenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (CVD – *cardiovascular disease*), które to w Europie prowadzą do śmierci ponad czterech milionów osób rocznie (Catapano i in. 2016). Niekiedy, niestety samo wdrożenie leczenia po zdiagnozowaniu choroby, nie jest wystarczające do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, gdyż cały czas pozostają one jedną z głównych przyczyn śmiertelności społeczeństwa. Dlatego też, tak ważne jest stosowanie się do zasad profilaktyki, zarówno przed zdiagnozowaniem choroby, aby nie doprowadzić do jej indukcji, jak również po jej stwierdzeniu w celu ograniczenia ryzyka jej progresji. Według wytycznych ESC/EAS prewencję chorób układu sercowo-naczyniowego definiuje się jako zestaw działań, których celem jest eradykacja, eliminacja lub minimalizacja wpływu CVD i związanej z nimi niesprawności. Realizacja tych działań powinna odbywać się zarówno na poziomie populacyjnym, jak i na poziomie indywidualnym u osób ze średnim, bądź wysokim ryzykiem wystąpienia CVD. Szacuje się, że eliminacja zachowań związanych ze zwiększeniem tego ryzyka, mogłaby umożliwić zapobieganie wystąpienia ponad 80% CVD. Głównym celem powinno być zwiększanie świadomości społeczeństwa i prozdrowotne działania edukacyjne, dotyczące roli zmiany stylu życia w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Jedną z najważniejszych zmian jest zmiana diety. Wskazuje się na pozytywne efekty stosowania diety śródziemnomorskiej oraz diety DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) w profilaktyce występowania CVD. Dodatkowo pozytywny efekt prewencyjny przypisuje się ograniczeniu palenia papierosów i spożywania alkoholu oraz zwiększeniu aktywności fizycznej i zmniejszeniu masy ciała. Stosowanie się do zaleceń profilaktycznych wpływa nie tylko na poprawę zdrowia jednostki, ale także wywiera pozytywny efekt socjoekonomiczny, zmniejszając koszty państwa związane, m.in. z hospitalizacją pacjentów (Catapano i in. 2016).

## 2.3 Farmakoterapia hiperlipidemii

Głównym i nadrzędnym celem farmakologicznego leczenia hiperlipidemii jest zmniejszenie śmiertelności populacji z powodu występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Osiąga się to włączając terapię prowadzącą do normalizacji profilu lipidowego, wykorzystującą leki zmniejszające stężenie poszczególnych lipidów, bądź lipoprotein w osoczu. Obecnie, na polskim rynku dostępnych jest kilka grup leków, stosowanych w mono- bądź politerapii, w zależności od stopnia zaawansowania problemu oraz indywidualnych potrzeb pacjenta.

### Statyny

Statyny hamują szlak syntezy cholesterolu, stanowiąc obecnie pierwszy rzut terapii u pacjentów z hipercholesterolemią. Leki te są inhibitorami reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA, hamując w ten sposób proces przekształcenia tego związku do kwasu mewalonowego, będącego jednym z substratów w szlaku syntezy cholesterolu. Statyny stosowane są zarówno w mono-, jak i politerapii z innymi lekami, uzupełniającymi ich działanie. Głównym efektem ich stosowania jest

zmniejszenie stężenia LDL oraz zwiększenie jego wychwytu poprzez nasilenie ekspresji receptorów dla LDL w wątrobie. W wyższych dawkach, statyny mogą także nieznacznie obniżyć poziom triglicerydów i zwiększać stężenie HDL (*high density lipoprotein*), lipoproteiny transportującej lipidy z krwi i tkanek obwodowych do wątroby. Poza wymienionymi efektami, statyny wykazują także szereg innych działań kardioprotekcyjnych, m.in. zwiększając produkcję tlenu azotu, stabilizując blaszki miażdżycowe i zmniejszając ryzyko ich pęknięcia, zmniejszają proliferację mięśni gładkich naczyń, agregację płytek krwi, podatność lipoprotein na oksydację oraz zmniejszają stężenie CRP. Największym problemem podczas terapii statynami jest ich potencjał hepatotoksyczny. Przed zastosowaniem statyn oraz na początku terapii należy kilkakrotnie oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych w celu oceny funkcji pracy wątroby. Drugim, często występującym działaniem niepożądanym, związanym z terapią statynami jest miopatia, niekiedy prowadząca do zagrażającej życiu rabdomiolizy. Pierwsze objawy przypominają trochę objawy przeziębienia lub grypy, do których zalicza się ból mięśni i ogólne osłabienie organizmu. Działaniem niepożądanym statyn jest także nasilenie cukrzycy, zaczerwienie skóry oraz występowanie objawów dyspeptycznych. Znaczącym problemem podczas terapii statynami jest ich potencjał do powodowania interakcji przy jednoczesnym stosowaniu innych leków. Jest to związane z faktem, że statyny są metabolizowane przy udziale cytochromu P450 (izoenzymu CYP3A4), a jednoczesne stosowanie inhibitorów tego izoenzymu powoduje zahamowanie metabolizmu statyn i nasilenie ich działań niepożądanych. Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie statyn z takimi inhibitorami, jak cyklosporyna, azole, antybiotyki makrolidowe oraz sok grejpfrutowy. Hepatotoksyczność i miopatia mogą nasilać się również przy jednoczesnym stosowaniu fibratów. Warto także zaznaczyć, że biorąc pod uwagę metabolizm wątrobowy i interakcje z nim związane, najbezpieczniejsze wydaje się być stosowanie rosuwastatyny, która w najmniejszym stopniu jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450. Natomiast stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A4 z atorwastatyną, simwastatyną, lowastatyną i fluwastatyną związane jest z większym prawdopodobieństwem wystąpienia opisanych interakcji. Statyny mogą także nasilać działanie leków przeciwwątrobowych z grupy pochodnych kumaryny, a w wyższych dawkach zwiększać stężenie digoksyny we krwi. Mimo iż są one lekami skutecznymi, wykazującymi wiele korzystnych działań, nie tylko na profil lipidowy, ale również na śródbłonek naczyń, często zdarza się, że ze względu na pojawiające się działania niepożądane są nietolerowane przez pacjentów, co zmusza lekarzy do poszukiwania alternatywnych form terapii (Moutzouri i in. 2010; Catapano i in. 2016; Sahebkar i in. 2017).

### Fibraty

Fibraty są aktywatorami jądrowego receptora PPAR- $\gamma$ , zaangażowanego w metabolizm lipoprotein. Głównym efektem działania fibratów jest nasilenie katabolizmu triglicerydów i zmniejszenie ich stężenia w osoczu, dzięki czemu działają komplementarnie do statyn, a obie te grupy leków mogą być stosowane razem przy jednoczesnej hipercholesterolemii i hipertriglicydemii. Fibraty stymulują również syntezę apoproteiny A, zwiększając w ten sposób stężenie HDL, a w wyższych dawkach nieznacznie obniżają poziom LDL. W Polsce dopuszczonymi do obrotu lekami z tej grupy jest fenofibrat i ciprofibrat. Podczas ich stosowania mogą jednak pojawić się zaburzenia czynności wątroby i miopatia, jednak działanie to występuje rzadziej niż w przypadku statyn, aczkolwiek nasila się podczas jednoczesnego stosowania obu grup leków. Warto również zaznaczyć, że stosowanie fibratów jest przeciwwskazane w niewydolności nerek, a równoczesne ich stosowanie z cyklosporyną zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek. W większości przypadków jednak statyny powodują łagodne niespecyficzne działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie czy bóle głowy. Klinicznie istotne natomiast jest nasilenie przez fibraty działania leków hipoglikemizujących i przeciwwątrobowych (Moutzouri i in. 2010; Tenenbaum i Fisman 2012; Catapano i in. 2016; Sahebkar i in. 2017).

### Ezetymib

Kiedy statyny są nietolerowane, przeciwwskazane lub wykazują niewystarczający efekt, w mono- bądź politerapii można zastosować ezetymib. Po podaniu doustnym wiąże się on z jeliem cienkim i hamuje wchłanianie lipidów, obniżając w ten sposób stężenie LDL, triglicerydów i cholesterolu całkowitego. Jego zaletą jest fakt, że nie jest metabolizowany przy udziale izoenzymów

cytochromu P450, więc nie wchodzi w interakcje z lekami, z którymi nie można stosować statyn. Dodatkowo, dołączenie ezetymibu do terapii statynami pozwala obniżyć ich dawkę i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (Rang i in. 2014; Catapano i in. 2016).

#### Żywice wiążące kwasy żółciowe

Kolejną składową terapii statynami mogą być żywice wiążące kwasy żółciowe. Kationowe, dodatnio naładowane cząsteczki żywicy wiążą ujemnie naładowane kwasy żółciowe, przerywając ich krążenie wątrobowo-żółciowe. Skutkuje to wydalaniem kwasów żółciowych i syntezą nowych cząsteczek z cholesterolu, obniżając w ten sposób jego stężenie. Pozytywnym efektem terapii z wykorzystaniem żywic jest również zwiększanie ekspresji receptorów LDL w wątrobie, dzięki czemu więcej cząsteczek LDL transportuje do wątroby cholesterol potrzebny do syntezy kwasów żółciowych. Obecnie, w Polsce jedynym dopuszczonym do obrotu lekiem z tej grupy jest kolesewelam, a jego najbardziej znaczącym działaniem niepożądanym jest wzrost stężenia triglicerydów we krwi, dlatego jest przeciwwskazany w hipertriglicydemii. Mniej poważnymi, ale nieprzyjemnymi dla pacjenta są częste i dotkliwe działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Działania te związane są z faktem, że żywice są dużymi, niewchłanialnymi cząsteczkami, mającymi niewiele działań ogólnych. Duża powierzchnia cząsteczki jest także powodem występowania interakcji w fazie wchłaniania z innymi jednocześnie przyjmowanymi lekami. Związki te mogą absorbować na swojej powierzchni inne leki, zmniejszając ich skuteczność działania, dlatego też zaleca się przyjmowanie innych preparatów godzinę przed lub cztery godziny po przyjęciu żywic. Ze względu na to, że jest to działanie niespecyficzne, tyczy się ono zarówno leków stosowanych jako element składowy politerapii miażdżycy wraz z żywicami, jak i innych leków, stosowanych w schorzeniach towarzyszących (Rang i in. 2014; Catapano i in. 2016).

#### Inhibitory PCSK9 – konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

Przedstawicielem tej grupy w Polsce jest ewelokumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG, modyfikujące stężenie lipidów przez hamowanie enzymu konwertazy PCSK9. Lek wiąże się z PCSK9, uniemożliwiając jej łączenie się z receptorem dla LDL, co skutkuje zwiększeniem gęstości receptorów LDL, zwiększonym wychwytem LDL w wątrobie i zmniejszeniem jego stężenia we krwi. Stosowany jest podskórnym, ale ze względu na wysoką cenę, wykorzystuje się go relatywnie rzadko, głównie w pierwotnej hipercholesterolemii, mieszanej dyslipidemii oraz hipercholesterolemii rodzinnej homozygotycznej (Catapano i in. 2016).

#### Fitoterapia

Oprócz wprowadzenia zmian w stylu życia i diecie, terapię hipercholesterolemii można wspomagać także preparatami roślinnymi. Jednym z ciekawszych związków jest monakolina, otrzymywana z czerwonego sfermentowanego ryżu, której mechanizm działania jest analogiczny do mechanizmu działania statyn. Mimo, że wywiera słabszy efekt niż statyny, nie można wykluczyć wystąpienia charakterystycznych dla statyn działań niepożądanych. Skuteczne w terapii pomocniczej wydaje się być także przyjmowanie nienasyconych kwasów omega-3 oraz roślinnych fitosteroli, konkurujących z cholesterolem o wchłanianie w jelicie cienkim, modulując w ten sposób jego stężenie we krwi. Na rynku dostępne są również preparaty roślinne zawierające polikonazol (mieszaninę długołańcuchowych alkoholi alifatycznych, otrzymywanych z wosku trzciny cukrowej) oraz berberynę, jednak dowody na skuteczność ich stosowania są ograniczone (Catapano i in. 2016).

### 3. Podsumowanie i wnioski

Choroby wynikające z powikłań sercowo-naczyniowych są jednymi z najczęściej występujących schorzeń na świecie, powodujących w Europie śmierć ponad czterech milionów osób rocznie. Ta zatrważająca liczba sugeruje, że iż pomimo coraz większej świadomości społeczeństwa dotyczącej stylu życia i działań prozdrowotnych ograniczających występowanie czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, działania profilaktyczne nie są wdrażane wystarczająco skutecznie by ograniczyć odsetek przypadków śmiertelnych. Obecnie, na polskim rynku dostępnych jest szereg preparatów z różnych grup leków, wykorzystywanych w terapii hiperlipidemii, bezpośrednio

przyczyniającej się do rozwoju miażdżycy. Terapia przeciwmiażdżycowa, choć często skuteczna, ze względu na możliwość wywoływania działań niepożądanych i powodowania interakcji z innymi lekami jest często trudna i wymaga określenia przez lekarza stosunku korzyści do ryzyka, związanego z jej wdrożeniem, a także ścisłej współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym. Szacuje się, że odpowiednia profilaktyka mogłaby obniżyć ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych nawet o 80% (Catapano i in. 2016), dlatego też popularyzacja wiedzy, dotyczącej zagrożeń wynikających z występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz roli profilaktyki zmniejszającej ryzyko ich wystąpienia wydaje się być kluczowa do poprawy ogólnego zdrowia społeczeństwa.

#### **4. Piśmiennictwo**

- Arain FA, Cooper LT (2008) Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings* 83(8): 944-950.
- Berek K, Bobiński R (2009) Miażdżycza - choroba wieloczynnikowa. *Problemy pielęgniarstwa* 17(3): 257-262.
- Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA et al. (2016) Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International* 9582430.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. (2016) Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 74(11): 1234-1318.
- Każmierski R (2009) Udział czynników zapalnych i zakaźnych w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4): 166-176.
- Kucharska E (2014) Miażdżycza tętnic – wybrane aspekty. *Przegląd Lekarski* 71(7): 400-402.
- Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS et al. (2010) Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: Role of delayed-release fenofibric acid. *Vascular Health and Risk Management* 6(1): 525-539.
- Pasierski T, Gaciong Z (2004) Rozwój i regresja miażdżycy. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL* 6: 50-58.
- Ramji DP, Davies TS (2015) Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 26(6): 673-685.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. (2014) *Farmakologia*. Podręcznik wydania polskiego pod redakcją: Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Okopień B. Elsevier Urban & Partner, wyd. 2: 293-300.
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Watts GF et al. (2017) Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *BMC Medicine*, 15(1): 1-14.
- Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M (2013) The role of the immune system in atherosclerosis: molecules, mechanisms and implications for management of cardiovascular risk and disease in patients with rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology* 8(4): 214-223.
- Tenenbaum A, Fisman EZ (2012) Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovascular Diabetology* 15-22.
- Zawierucha P, Kempisty B, Sosińska P i in. (2012) Molekularne mechanizmy procesów angiogennych i ich udział w patogenezie miażdżycy. *Postępy Biologii Komórki* 39 (4): 589-610.

## **20. Wielowymiarowość problemu endometriozy**

Multiple aspects of endometriosis

Olga Wronikowska<sup>(1)</sup>, Katarzyna Kaszubska<sup>(2)</sup>, Joanna Kowalczyk<sup>(3)</sup>, Monika Maciąg<sup>(1)</sup>, Barbara Budzyńska<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Budzyńska

Wronikowska Olga: olga.wronikowska@gmail.com

Słowa kluczowe: bezpłodność, ból, dyspareunia, terapia

### **Streszczenie**

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka mechanizmów zaangażowanych w rozwój endometriozy oraz ocena czynników ryzyka predysponujących do jej wystąpienia. Przedstawione zostały po krótko grupy leków, stosowanych w terapii tego schorzenia oraz mechanizmy odpowiedzialne za ich skuteczność. Ze względu na dotkliwie objawy, jakich doświadczają pacjentki dotknięte problemem endometriozy, takie jak przewlekły ból, dyskomfort podczas stosunku i problemy z zajściem w ciążę, choroba ta znacząco wpływa na obniżenie jakości ich życia, co również zostało ujęte w niniejszej pracy, prezentując przegląd badań, oceniających wpływ endometriozy na zadowolenie i jakość życia kobiet.

### **1. Wstęp**

Endometrioza (gruczolistość zewnętrzna macicy) jest przewlekłą chorobą, która dotyka około 10-15% kobiet w wieku reprodukcyjnym i jest odpowiedzialna za aż 70% przypadków przewlekłego bólu, zlokalizowanego w okolicach miednicy (Parasar i in. 2017; Rogers i in. 2017). Charakteryzuje się występowaniem błony śluzowej macicy (endometrium) poza jamą macicy. Patologiczne (ektopowe) ogniska błony śluzowej endometrium w większości przypadków znajdują się wewnątrz jamy otrzewnej, jednak opisane zostały również przypadki tego schorzenia na szyjce macicy, sklepieniu pochwy lub sromu, bądź w pęcherzu moczowym i na skórze (Parasar i in. 2017). Mimo, że u każdej z pacjentek, endometrioza może objawiać się w różny sposób, najczęściej opisywanymi objawami są bolesne miesiączki, przewlekły ból zlokalizowany w okolicach miednicy, niezależny od cyklu miesięczkowego, dyspareunia (ból podczas stosunku), a także niekiedy, trudności w oddawaniu moczu i wypróżnianiu się. Przewlekły ból, występujący w przebiegu endometriozy może mieć podłoże neuropatyczne i wynikać z uszkodzenia nerwów przez utworzoną nową tkankę, ale może również podlegać modulacji przez czynniki zapalne oraz zwiększoną ekspresję receptorów TRPV1 (*transient receptor potential*) – kanałów przemijającego potencjału zależnych od jonów wapniowych, biorących udział w odpowiedzi bólowej. Z endometriozą bezpośrednio związana jest także niepłodność i problemy z zajściem w ciążę, z którymi borykają się kobiety dotknięte tym problemem. Szacuje się, że nawet 35 – 50% bezpłodnych kobiet cierpi z powodu endometriozy (Rogers i in. 2017). Wszystkie te czynniki znacząco wpływają na obniżenie jakości życia pacjentek i związane z tym problemy natury psychicznej. Rozważając problem endometriozy, oprócz aspektów fizycznych i psychicznych dotyczących kobiety, należy również zwrócić uwagę na aspekt ekonomiczny. Ze względu na niespecyficzne objawy, od zaobserwowania przez pacjentkę pierwszych niepokojących symptomów do postawienia prawidłowej diagnozy mija średnio 8 lat. Wiąże się to nie tylko z frustracją kobiety, ale również z długim i nieefektywnym leczeniem, związanym ze złe

postawioną diagnozą, co wpływa na wydatki zarówno pacjentki jak i skarbu państwa (Rogers i in. 2017).

## 2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

### 2.1 Patomechanizm powstawania endometriozy i czynniki ryzyka predysponujące do jej wystąpienia

Ze względu na złożoność problemu i niejednorodność manifestacji choroby u wszystkich kobiet, istnieje wiele teorii dotyczących patomechanizmu powstawania endometriozy i czynników biorących udział w jej rozwoju. Najbardziej znaną teorią jest teoria wstecznego przepływu krwi podczas miesiączkowania. Część krwi może cofać się do jamy otrzewnej miednicy, narażając ją na kontakt z płynami menstruacyjnymi, co uważa się za jedną z możliwych przyczyn rozwoju ektopowych ognisk endometrium. Mimo, że jest to ogólnie przyjęta teoria, nie tłumaczy ona jednak występowania endometriozy u kobiet niemiesiączkujących, u których macica nie funkcjonuje prawidłowo. W literaturze dosyć często wskazuje się również na rolę tworzenia nowych naczyń limfatycznych i krwionośnych w rozwoju choroby. Dzięki procesowi angiogenezy i limfangiogenezy, komórki macicy mogą przedostać się do innych jam ciała i stworzyć nowe ogniska. Dodatkowo, sieć naczyń krwionośnych i limfatycznych jest konieczna do przetrwania nowej tkanki, dostarczając jej składników odżywczych (Aznaurova i in. 2014). W procesie angiogenezy zwraca się uwagę na udział rodziny białek VEGF (*vascular endothelial growth factor*), czyli czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego, których wzrost stężenia zaobserwowano w jamie otrzewnej w większości przypadków kobiet cierpiących z powodu endometriozy. Zaczęto się zatem zastanawiać nad potencjalnym wykorzystaniem VEGF jako markera endometriozy o znaczeniu diagnostycznym, jednak ze względu na zbyt niską specyficzność i wzrost jego stężenia także w innych jednostkach chorobowych, nie przypisuje się mu obecnie znaczenia diagnostycznego. Do rozwoju ektopowych ognisk endometrium przyczynia się także hipoksja (niedotlenienie) nowo powstałej tkanki, promując w ten sposób angiogenezę i proliferację tkanki oraz grupa białek MMPs (*matrix metalloproteinases*), metaloproteinaz potrzebnych do reorganizacji istniejących naczyń krwionośnych podczas procesu angiogenezy (Greene i in. 2017). Kolejnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju choroby endometrialnej, na który zwraca się uwagę, jest wzmożony rozwój stanu zapalnego i udział czynników prozapalnych. Zauważono, że ekspresja prozapalnych cytokin jest większa w płynie otrzewnowym oraz ektopowych miejscach tworzenia endometrium (Greene i in. 2017; Rogers i in. 2017). Czynniki prozapalne wpływają również na aktywację układu immunologicznego, która również ma swój udział w patogenezie powstawania endometriozy. Ze względu na fakt, że endometrioza jest szczególnie związana z działaniem hormonów płciowych, wskazuje się na znaczenie tych hormonów oraz receptorów dla estrogenów i progesteronu nie tylko w powstawaniu choroby, ale również w jej leczeniu. Endometrioza jest chorobą estrogenozależną, regulowaną przez receptory estrogenowe  $\alpha$  i  $\beta$ , w której stwierdza się udział białka RERG (*RAS-like estrogen-regulated growth inhibitor*), zależnego od estrogenów inhibitora wzrostu, działającego głównie przez receptory  $\beta$  i odpowiedzialnego za regulowanie wielu czynników związanych z progresją endometriozy, między innymi proliferację komórek nowej tkanki i ich odporność na apoptozę. U kobiet zmagających się z tym schorzeniem zauważa się również osłabioną odpowiedź na działanie progesteronu we wczesnej fazie cyklu, co sugeruje, że progesteron również ma znaczenie zarówno w patomechanizmie tej choroby, jak i jej terapii (Greene i in. 2017). Zwraca się także uwagę na fakt, że w ektopowych ogniskach endometrialnych, oprócz komórek macicy znajdują się również mięśnie gładkie, które mogą być odpowiedzialne za wytwarzanie receptorów dla oksytocyny, progesteronu i estrogenów, aktywowanych przez zmiany stężenia hormonów (Aznaurova i in. 2014). Należy zauważyć, że powstanie i rozwój endometriozy nie jest związane wyłącznie z działaniem danych czynników i układów, ale również z wzajemną ich interakcją. Wzajemne zależności pomiędzy układem immunologicznym, endokrynologicznym i zapalnym przyczyniają się do pogorszenia choroby. Nadmierna ekspresja receptorów estrogenowych  $\beta$ , obserwowana w endometriozie, może wpływać na zwiększenie stanu zapalnego poprzez nasilenie uwalniania interleukin i czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor - TNF- $\alpha$ ) z makrofagów (Greene i in. 2017). TNF- $\alpha$  może

również modulować zależną od receptorów estrogenowych  $\beta$  apoptozę komórek. Co więcej, proliferacja komórek endometrium jest zależna od hormonów płciowych, a cykliczne złuszczenie tkanki macicy poprzez działanie naturalnego cyklu menstruacyjnego, może być zmienione w ektopowych ogniskach endometriozy właśnie przez obniżony udział apoptozy w tym miejscu (Aznaurova i in. 2014). W patogenezie endometriozy zwraca się także uwagę na udział niespecyficznych, środowiskowych czynników epigenetycznych, powodujących zmianę ekspresji genów bez zmian w sekwencji DNA, między innymi wskutek metylacji DNA, czy modyfikacji białek histonowych. Jednym z czynników modulujących ten proces jest mikroRNA (miRNA), naturalnie występujący posttranskrypcyjny regulator odgrywający rolę w rozwoju i przetrwaniu ektopowej tkanki endometrium (Aznaurova i in. 2014; Rogers i in. 2017). W części przypadków endometriozy wskazuje się na nieprawidłowości powstałe już podczas rozwoju embrionalnego. Niektóre komórki, które powinny rozwinąć się wewnątrz macicy, rozwijają się w jamie brzusznej i mogą być aktywowane w okresie dojrzewania, gdy nasilone jest działanie fizjologiczne estrogenów i progesteronu (Aznaurova i in. 2014). Do działania wszystkich wyżej wymienionych czynników w procesie indukcji i rozwoju endometriozy, należy także dołączyć destrukcyjne komórkowe działanie wolnych rodników i stresu oksydacyjnego. Zwraca się również uwagę na możliwość występowania nadwrażliwości nerwów i udziału neuropeptydów modulujących odpowiedź bólową, co może być jedną z przyczyn występującego w przebiegu endometriozy bólu i trudności w jego złagodzeniu (Rogers i in. 2017).

Mimo iż endometrioza jest chorobą niespecyficzną i może dotknąć każdą kobietę, istnieją pewne czynniki ryzyka predysponujące do jej wystąpienia. Największe prawdopodobieństwo rozwoju choroby szacuje się u kobiet w wieku rozrodczym, głównie w przedziale wiekowym 35-45 lat. Schorzenie to obserwuje się jednak często również u młodszych dziewcząt, nawet tuż po rozpoczęciu okresu dojrzewania, jednak z reguły, ze względu na mało specyficzne objawy, wiąże się je z dopiero kształtującym się układem płciowym, co wpływa na opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy endometriozy. Kolejnym z wymienianych czynników ryzyka endometriozy jest obecny styl życia kobiet. Opóźnienie decyzji o macierzyństwie i zmniejszona częstość porodów powoduje, że tkanka endometrium może się rozbudowywać, a w stanie patologicznym migrować do ognisk ektopowych. Dodatkowo, ze stylem życia wiąże się praca zmianowa, która może wpływać na dobowe fluktuacje w poziomie hormonów i przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju zmian patologicznych (Aznaurova i in. 2014). Nasilone ryzyko rozwoju tych zmian notuje się również u kobiet z krótkimi i częstymi cyklami menstruacyjnymi, u których miesiączkowanie rozpoczęło się relatywnie wcześnie. Związane jest to z wyższym poziomem krążącego estradiolu i estronu u kobiet wcześnie miesiączkujących i nierodzących. Co ciekawe, większy odsetek kobiet chorujących na endometriozę notuje się u pacjentek z niższym BMI, aczkolwiek wpływ nawyków żywieniowych na rozwój choroby nie jest jednoznaczny. Zakłada się, że dieta i prowadzony styl życia mogą mieć wpływ na rozwój stanu zapalnego, pośrednio przyczyniającego się do rozwoju endometriozy. Wykazano, że zwiększona aktywność fizyczna i nienasycone kwasy omega 3 mogą obniżać poziom TNF- $\alpha$  i interleukiny 6, zmniejszając stan zapalny i ryzyko rozwoju choroby. Zaskakującym faktem, jest także obserwacja, że w niektórych badaniach oceniających związek endometriozy z paleniem papierosów, zaobserwowano, że u części kobiet palących, ryzyko rozwoju endometriozy może być mniejsze niż u kobiet niepalących. Związane jest to najprawdopodobniej z faktem, że u kobiet palących obserwuje się zmniejszony poziom estrogenów krążących we krwi, co może hamować rozwój patologicznej tkanki. Zmniejszone ryzyko indukcji choroby obserwuje się również podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ze względu na regulację poziomu hormonów płciowych we krwi, jednak po odstawieniu tych środków, ryzyko pojawienia się choroby wzrasta (Parasar, i in. 2017). Ostatnim, aczkolwiek znaczącym czynnikiem ryzyka w rozwoju endometriozy jest czynnik środowiskowy, a dokładniej narażenie na toksyny, szczególnie polichlorek bifenyli i dioksyny. Wpływ tych toksyn na czynność układu endokrynnego i hormonalnego został udokumentowany u gryzoni i ssaków naczelnych, ale prowadzone statystyki sugerują, że działanie u ludzi jest analogiczne (Aznaurova i in. 2014). Pomimo iż poznanie czynników ryzyka i patogeny endometriozy jest trudne, a podłoże tej choroby jest bardzo złożone, coraz większa ilość informacji



dotyczących tego schorzenia, przyczynia się do lepszego jej zrozumienia i możliwości wprowadzania nowych metod terapii w celu poprawy jakości życia pacjentki.

## 2.2 Diagnostyka i terapia endometriozy

Pierwszym i najważniejszym krokiem w diagnostyce endometriozy powinno być zebranie dokładnego wywiadu medycznego. Występowanie nawet niektórych objawów choroby powinno skłonić lekarza do przeprowadzenia dokładniejszej diagnostyki w kierunku rozpoznania endometriozy. Podstawowym badaniem jest przedmiotowe badanie ginekologiczne, umożliwiające określenie wielkości i pozycji macicy. Następnie pozostają do wykorzystania badania obrazowe, takie jak badanie ultrasonograficzne (przezbrzuszne i przezpochwowe), badanie metodą rezonansu magnetycznego oraz, pozostające obecnie złotym standardem, badanie laparoskopowe, umożliwiające jednocześnie obrazowanie, jak i pobranie materiału do badania histopatologicznego, określającego rodzaj nowo powstałej tkanki. Cały czas poszukuje się markerów choroby, których oznaczenie we krwi lub moczu umożliwiłoby szybkie badanie przesiewowe w kierunku endometriozy, natomiast obecnie podejmowane próby są zbyt mało specyficzne, żeby jednoznacznie postawić diagnozę (Basta i in. 2012; Parasar i in. 2017).

Terapia endometriozy jest trudna, ponieważ wymaga od lekarzy wielowymiarowego podejścia do problemu pacjentki, łączącego terapię bólu, problemów z zacięciem w ciąży, a niekiedy także konieczności uwzględnienia pomocy psychologa, bądź seksuologa. Pierwszym rzutem terapii w celu złagodzenia towarzyszącego endometriozie bólu różnego pochodzenia jest stosowanie progestagenów bądź łączonych preparatów antykoncepcyjnych estrogenowo-progestagenowych. Preparaty łączone mają na celu supresję czynności jajników przez zahamowanie fizjologicznie działającego sprzężenia zwrotnego ujemnego w osi podwzgórze-przysadka-gonady. Podawanie estrogenów (estradiolu lub etynyloestradiolu) wiąże się z zahamowaniem uwalniania gonadotropin: hormonu luteinizującego i folikulotropowego, co skutkuje zmniejszeniem syntezy endogennych estrogenów, zahamowaniem owulacji i sztuczną regulacją cyklu miesięczkowego. Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne mogą być podawane w schemacie cyklicznym (z 7 dniową przerwą na krwawienie z odstawienia), bądź w schemacie ciągłym, który w przypadku endometriozy wydaje się być bardziej zasadny. Zapewnia on lepszą kontrolę bólu oraz, dzięki braku krwawienia z odstawienia, zmniejsza ryzyko krwawienia wstecznego i rozwoju nowych ognisk endometrialnych. Stosowanie tych preparatów wiąże się jednak z występowaniem działań niepożądanych, zarówno łagodnych, takich jak wzrost masy ciała, bolesność piersi, bóle głowy i zaburzenia nastroju, jak i poważniejszych związanych z działaniem prozakrzepowym, czy hepatotoksycznym (Drews i in. 2012; Basta i in. 2012; Aznaurova i in. 2014). Skuteczność podawania samych progestagenów również wiąże się z wtórną supresją czynności jajników i zmniejszeniem stężenia estrogenów, zmniejszając podatność ektopowych ognisk endometrialnych na proliferację. Dodatkowo, progestageny mogą wpływać na supresję metaloproteinaz, biorących udział w implantacji tych ognisk (Drews i in. 2012). W Polsce zarejestrowanymi do leczenia endometriozy progestagenami są: medroksyprogesteron, noretisteron, linestrol, dydrogesteron oraz jedyny refundowany w tym wskazaniu – dienogest (Basta i in. 2012). Dienogest jest równie skuteczny w redukcji bólu przewlekłego, jak analogi gonadoliberyny, jednocześnie powodując mniej działań niepożądanych przy stosowaniu przewlekłym. Warto również zaznaczyć, że u pacjentek planujących ciążę, progestagenem w wyborze pozostaje dydrogesteron, którego cykliczne przyjmowanie nie prowadzi do zahamowania owulacji (Drews i in. 2012; Sobstyl i in. 2016). Niekiedy także z grupy progestagenów stosuje się lewonorgestrel w postaci wkładki domaciczej, dzięki czemu niewielka ilość leku przedostaje się do krążenia ogólnego, powodując mniej działań niepożądanych. Lewonorgestrel jest skuteczny w redukcji rozsialego bólu miednicy mniejszej, jednak ze względu na brak całkowitego zablokowania owulacji, może zwiększać ryzyko rozwoju ognisk endometrialnych w obrębie jajników (Drews i in. 2012). W przypadku nieskuteczności progestagenów i estrogenów w złagodzeniu objawów endometriozy, drugim rzutem terapii są długodziałające analogi gonadoliberyny (GnRH), stosowane w postaciach wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych. W Polsce zarejestrowanymi do stosowania w terapii endometriozy GnRH jest goserelina i tryptorelina, które zmniejszają stężenie estrogenów, hamując ich uwalnianie. Hipoestrogenizacja jest przyczyną skuteczności tych leków, ale jednocześnie jest przyczyną

występowania działań niepożądanych z nią związanych, takich jak, utrata masy kostnej, suchość pochwy, uderzenia gorąca, czy spadek libido. By temu zapobiec, do leczenia GnRH dołącza się terapię pomocniczą (tzw. add-back therapy), polegającą na podawaniu doustnie preparatów estrogenowo-progesteronowych. Celem takiego połączenia jest utrzymanie poziomu estrogenów na poziomie na tyle niskim, by uniemożliwić progresję endometriozy, ale jednocześnie na tyle wysokim, by zapobiec niebezpiecznym objawom nadmiernej hipostrogenizacji (Sobstyl i in. 2016; Drews i in. 2012). W celu złagodzenia objawów endometriozy można również stosować danazol – syntetyczną pochodną etynyloestradiolu o właściwościach przeciwgonadotropowych oraz słabszych przeciwestrogenowych i przeciwprogesteronowych. Ze względu jednak na silne działanie androgenizujące i związane z nim działania niepożądane, takie jakie, zwiększenie masy ciała, hirsutyzm, trądzik i negatywny wpływ na profil lipidowy, danazol, w porównaniu do innych leków, wykorzystywany jest dosyć rzadko (Basta i in. 2012; Drews i in. 2012). W leczeniu umiarkowanego bólu skuteczne wydaje się być również stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które hamują powstawanie prostaglandyn. Prostaglandyny biorą udział nie tylko w reakcjach zapalnych, ale również w pękaniu pęcherzyka jajnikowego, dlatego leki z tej grupy nie powinny być stosowane w okresie okołoolulacyjnym u kobiet planujących ciążę (Aznaurova i in. 2014; Drews i in. 2012). W przypadku nieskuteczności zastosowanej farmakoterapii, w leczeniu endometriozy można wykorzystać również inwazyjne metody operacyjne, jednak nie dają one stu procentowej gwarancji braku nawrotów ektopowych ognisk endometrialnych (Basta i in. 2012).

### 2.3 Wpływ endometriozy na jakość życia kobiet

Przewlekły ból, dyskomfort podczas stosunku i problemy z zajściem w ciążę związane są nie tylko ze zdrowiem fizycznym kobiety, ale również z jej zdrowiem psychicznym. Sroślak i współpracownicy dokonali przeglądu literatury dotyczącego wpływu endometriozy na jakość życia i funkcjonowanie seksualne kobiet i zauważyli, że kobiety cierpiące z powodu endometriozy wykazują nasilone objawy depresji i lęku, negatywnie postrzegają swoje ciało i zachowują dystans do niego, ze względu na fakt, że jest dla nich źródłem bólu. Dodatkowo, objawy choroby, a w szczególności dyspareunia, pogarsza ich jakość życia seksualnego, a także wpływa na ich partnerów seksualnych, prowadząc do problemów w związku, związanych ze spadkiem pożądania i satysfakcji z życia seksualnego (Sroślak i in. 2017). Jarząbek-Bielecka i współpracownicy wykazali jednak, że problem ten nie pozostaje bez rozwiązania, a w leczeniu objawów dyspareunii skuteczne jest podawanie dienogestu przez przynajmniej 3 miesiące (Jarząbek-Bielecka i in. 2014). Moradi i współpracownicy zwracają również uwagę na fakt, że na aspekty psychiczne życia kobiety wpływa długie, bezskuteczne leczenie przed postawieniem prawidłowej diagnozy, która stawiana jest dopiero średnio 8 lat od czasu doświadczenia pierwszych objawów. Wiąże się to również z kwestią finansową, poniesionych przez kobietę i służbę zdrowia kosztów konsultacji, diagnostyki i długiego nieefektywnego leczenia (Moradi i in. 2014). Mimo iż endometrioza niezaprzeczalnie jest chorobą obniżającą jakość życia kobiet, w wielu problemach jest w stanie pomóc odpowiednia farmakoterapia. Buggio i współpracownicy wskazują również na nieoceniony udział psychoterapii i terapii seksualnej, jako element leczenia pomocniczego, znacząco poprawiający zadowolenie kobiet, zarówno z życia socjalnego, jak i seksualnego (Buggio i in. 2017).

### 3. Podsumowanie i wnioski

Endometrioza jest przewlekłą chorobą, której patogeneza jest skomplikowana i złożona, jednak na przestrzeni wielu lat wyodrębniono najbardziej prawdopodobne przyczyny rozwoju tego schorzenia oraz czynniki, zwiększające ryzyko jego wystąpienia bądź pogorszenia. Mimo iż jednym z czynników wpływających na rozwój endometriozy jest styl życia kobiety, to jego udział wydaje się być marginalny, a wdrożenie działań prewencyjnych, zapobiegających pojawieniu się choroby, pozostaje trudne do oceny. Ze względu na fakt, że największy udział w patogenezie endometriozy ma czynnik hormonalny i działanie estrogenów w ektopowych ogniskach endometrialnych, farmakoterapia z udziałem leków, zmniejszających ich stężenie, bądź sztucznie regulujących ich ilość jest obecnie jedną z najbardziej skutecznych i najczęściej wykorzystywanych. Należy jednak pamiętać, że rodzaj terapii dobiera się w zależności od nasilenia objawów i statusu prokreacyjnego

kobiety oraz chęci zajścia w ciążę w przyszłości. Lekarz zajmujący się kobietami zmagającymi się z problemem endometriozy powinien wykazywać się szczególną empatią i indywidualnym podejściem do każdej z pacjentek, a nadrzędnym celem wprowadzonej przez niego terapii powinna być poprawa jakości życia fizycznego, psychicznego i seksualnego kobiety. W wielu przypadkach w celu skutecznego poradzenia sobie z problemem wykorzystuje się współpracę lekarza ginekologa, psychologa i seksuologa, która prowadzi do poprawy wielu aspektów życia kobiety jednocześnie.

#### **4. Piśmiennictwo**

- Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK et al. (2014) Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 12(1): 1–25.
- Basta A, Brucka A, Górski J i in. (2012) Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki i metod leczenia endometriozy. *Ginekologia Polska* 83: 871-876.
- Buggio L, Giussy B, Facchin F et al. (2017) Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: Strategies, outcomes, and integration into clinical care. *International Journal of Women's Health* 9: 281–293.
- Drews K, Barlik M, Łukaszewski T (2012) Conservative treatment of endometriosis. *Ginekologia polska*, 83(3):209–13.
- Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA et al. (2017) Endometriosis : Where are We and Where are We Going ? *Reproduction* 152(3): 1–29.
- Jarząbek-Bielecka G, Radomski D, Mizgier M i et al. (2014) Dyspareunia and algomenorrhea in women with endometriosis – clinical aspects of dienogest therapy. *Current Gynecologic Oncology* 12(4),: 271–277.
- Moradi M, Parker M, Sneddon A et al. (2014) Impact of endometriosis on women's lives: A qualitative study. *BMC Women's Health* 14(1): 1–12.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL (2017) Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 6(1): 34–41.
- Rogers PAW, Adamson GD, Al-Jefout M et al. (2017) Research Priorities for Endometriosis: Recommendations from a Global Consortium of Investigators in Endometriosis. *Reproductive Sciences* 24(2):202–226.
- Sobstyl M, Tkaczuk-Włach J, Jakiel G (2016) Farmakologiczne leczenie endometriozy. *Przegląd Menopauzalny* 3: 194-197.
- Sroślak K, Ziętalewicz U, Pырcz P (2017) Wpływ endometriozy i metod jej leczenia na jakość życia i funkcjonowanie seksualne kobiet – przegląd najnowszych badań. *Przegląd seksuologiczny* 1(49): 17-24.

## **21. Choroby prionowe**

### Prion disease

Adriana Zasybska, Magdalena Ogórek, Magdalena Borówka, Katarzyna Stelmasiak, Paweł Halczuk, Ewelina Szwedo-Brzozowska, Aleksandra Piertuczuk

Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4, w Lublinie,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Opiekun naukowy: Agnieszka Korchut

Adriana Zasybska: mikusadriana@gmail.com

### **Streszczenie**

Choroby prionowe stanowią grupę zaburzeń spowodowanych przez nieprawidłowo ukształtowane białka zwane prionami. U ludzi może występować: choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD), zespół Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS), śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI, ang. Fatal familial insomnia) oraz kuru. CJD jest najczęściej spotykaną chorobą wywołaną przez priony. Z powodu swojej heterogenności pod względem klinicznym oraz neuropatologicznym, choroby te powodują niejednokrotnie problemy diagnostyczne. Należy zauważyć iż postawienie pewnego rozpoznania choroby wywołanej przez priony wciąż jest oparte na podstawie badania histopatologicznego lub molekularnego. Natomiast możliwość przyżyciowego rozpoznania tych chorób, zazwyczaj wymaga wykonania wielu badań dodatkowych takich jak rezonans magnetyczny, badanie EEG oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność białka 14-3-3. W pracy przedstawiono informacje na temat cech klinicznych i metod diagnostycznych chorób prionowych występujących u ludzi.

### **1. Wstęp**

Priony są to infekcyjne proteiny, które zostały odkryte pod koniec XX wieku przez Stanley'ego Prusiner, który za swoje osiągnięcia został w 1997r. odznaczony Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny. Hipoteza patogenezы chorób prionowych wywołała i wciąż wywołuje sporo kontrowersji oraz spekulacji. Niektórzy badacze nadal uważają, że przyczyną chorób prionowych jest nieznanego pochodzenia wirus. Przeprowadzone badania ujawniły, że naturalne białka prionowe są polipeptydami, nie zawierają kwasu nukleinowego ani nie wykazują metabolizmu. Składają się z około 250 aminokwasów a ich masa cząsteczkowa mieści się w granicach od 30 do 37 kDa. Cząsteczki PrP normalnie spotykane w komórkach ssaków, są zakotwiczone w błonach komórkowych i występują w połączeniach z glikolipidami. Ich budowa charakteryzuje się zwykle strukturą alfa- helikalną, są rozpuszczalne w wodzie oraz wrażliwe na denaturujące detergenty. Posiadają identyczną strukturą pierwszorzędową i różną strukturę drugorzędową. Z kolei priony infekcyjne, które są obecne w materiale zakaźnym posiadają zarówno inną strukturę konformacyjną jak i charakteryzują się opornością na proteazy i rozpuszczalniki (Griffith 1997). Ponadto wykazują odporność na temperaturę, nawet do 100°C i mogą ulegać samopowielaniu. Godnym uwagi jest fakt, że priony infekcyjne mogą zmieniać strukturę przestrzenną prawidłowych prionów, upodabniając je do siebie. Dochodzi wówczas do przemiany części struktury  $\alpha$ -helikalnej naturalnych PrPC do postaci  $\beta$ -harmonijki, a w efekcie tego procesu do powstania infekcyjnego prionu PrPSc. Należy zauważyć, że pomimo zmiany konformacji, nie zmienia się sekwencja aminokwasowa tych cząstek. Priony zostały uznane za niebezpieczne czynniki chorobotwórcze, które mogą powodować neurodegeneracyjne zaburzenia centralnego systemu nerwowego u zwierząt i człowieka.

### **2. Opis zagadnienia.**

Z uwagi na złożoność chorób prionowych, przyjęto uproszczoną nomenklaturę oznaczania prionów, formy zjadliwej od niezjadliwej. W związku z tym niepatologiczne białko PrP, niewywołujące chorób oznacza się jako białko PrPC (C z ang. cellular – komórkowe), z kolei priony

wywołujące choroby oznaczane są jako białko PrPSc (od scrapie) lub PrPBSE (BSE). Należy zauważyć iż źródłem patogennych prionów mogą być nie tylko zmiany konformacyjne naturalnych białek prionowych, zachodzące pod wpływem patologicznych form PrPSc, ale także zmutowane geny kodujące te proteiny. Mutacje genów powodują powstawanie zmiany struktury cząsteczek białkowych, posiadającej charakter zbliżony do patogennych protein PrPSc. Ustalono, iż patogenne białka prionowe po dostaniu się do organizmu ulegają kumulacji we wnętrzu komórek, co powoduje tworzenie złożeń, które przypominają złoże amyloidowe. Ziarnistości powstają w wyniku polimeryzacji infekcyjnych białek prionowych i odkładają się w mózgach zainfekowanych zwierząt i ludzi (Prusiner 1998). Skutkiem są zaburzenia w funkcjonowaniu komórek i tkanek, prowadzące do ich degeneracji i śmierci. Przeprowadzone badania wykazały iż w obrazie mikroskopowym mózgu można stwierdzić wakuolizację komórek oraz płytki białek prionowych, tak zwane pałeczki prionowe.

Do zakażenia się organizmu białkiem prionowym może dochodzić w wyniku: 1. spontanicznej zmiany konformacji z PrP C do PrPSc (sporadyczna, samoistna choroba prionowa) 2. przedostania się do organizmu prionu z zewnątrz (nabyta, przepasażowana choroba prionowa) 3. mutacji genu PRNP. W 1996 r. Lasmez i wsp. przeprowadzili badania na naczelnych, które wykazały możliwość zakażenia człowieka prionami pochodzącymi od zwierząt chorych na BSE.

Wykazano iż do zakażenia prionami może dochodzić w trakcie procedur medycznych (np. podczas terapii hormonem wzrostu, gonadotropiną, przy przeszczepach twardówki lub przy użyciu narzędzi neurochirurgicznych) w takim przypadku mamy do czynienia z odmianą jatrogenną (jCJD).

### 3. Dyskusja z literaturą

Choroby prionowe ( Tab.1) określane są terminem pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (TSE ang. transmissible spongiform encephalopathies ). Stanowią one grupę spokrewnionych ze sobą chorób neurozwyrodnieniowych, zawsze śmiertelnych, charakteryzujących się długim czasem inkubacji, postępującą encefalopatią (zwykle z zaznaczonym otępieniem) oraz charakterystycznymi zmianami patomorfologicznymi. Genetycznie uwarunkowane choroby prionowe (genetic prion diseases, gPD) dziedziczone są autosomalnie dominująco. Powstają dzięki mutacjom w PRNP. Możemy do nich zaliczyć: genetyczną postać CJD (gCJD), chorobę Gerstmanna-Straüsslera-Scheinkera (GSS) i śmiertelną rodzinną bezsenność (FFI).

**Tab. 1.** Choroby wywoływane przez priony.

<b>Choroby występujące u ludzi</b>	<b>Choroby występujące u zwierząt</b>
Choroba Creutzfeldta-Jakoba - samoistna /sporadyczna sCJD (ang. sporadic CJD) - rodzinna fCJD (ang. familial CJD) -wariant vCJD (ang. variant CJD) -jatrogenna iCJD ( ang. iatrogenic CJD) Śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI) -sporadyczna sFI (ang. sporadic) -rodzinna FFI ( ang. familial) Kuru Zespół GerstmannaStraußlera-Scheinkera (GSS)	Choroba szalonych krów (BSE) Scrapie (owce, kozy, muflony) Przewlekła choroba wyniszczająca jelenie i łosie (USA) Pasażowalna encefalopatia nerek Encefalopatia gąbczasta kotów

#### 3.1 Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD)

Najczęstszą chorobą prionową u ludzi jest sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD). U większości pacjentów obserwuje się względnie stereotypowy przebieg kliniczny. Zwykle dotyczy chorych w wieku średnim i późnym jednak spotykane są przypadki występowania także u dość młodych osób. Ma charakter szybko postępujący. Na podstawie przeprowadzonych badań określono cztery niezależne czynniki mające wpływ na długość przeżycia: płeć, wiek zachorowania,

status kodonu 129 PRNP i typ białka PrPSc (Pocchiari i in. 2004). U większości chorych (ok. 75%) można zaobserwować szybki postęp choroby, otępienie, ataksję mózdkową, mioklonie i zaburzenia wzroku. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wyodrębniono inne zespoły kliniczne przebiegające z izolowanym deficytem neurologicznym, możemy do nich zaliczyć: przypadki czystej ataksji mózdkowej (tzw. Zespół (Betty) Brownell-Oppenheimera) i postępującą czystą utratę wzroku (zespół Heidenhaina). Taki przebieg choroby może utrudniać i opóźniać rozpoznanie. W przypadkach w których początkowym objawem (nawet przez kilka miesięcy) jest ataksja mózdkowa choroba charakteryzuje się na ogół wolniejszym przebiegiem niż typowa sCJD (Cooper i in. 2006). Z kolei czyste zaburzenia wzroku zwykle szybko postępują i mogą prowadzić do ślepoty korowej, po czym stopniowo dołączają się inne objawy kliniczne typowe dla sporadycznej postaci CJD (Cooper i in. 2005). Przeprowadzone obserwacje wywołały potrzebę opracowania nowych podziałów.

Znaną klasyfikacją sporadycznej postaci CJD jest klasyfikacja Parchiego i Gambettiego która bazuje na obrazie neuropatologicznym, przebiegu choroby i rozmiarze fragmentu PrPSc opornego na trawienie proteinazą K. Na jej podstawie wyróżniono 6 czystych i 3 mieszane podtypy sporadycznej postaci CJD:

Typ 1. sCJDM1/sCJDMV1- stanowi 40% przypadków sCJD, do zachorowania dochodzi średnio w 65 r.ż. (od 42 do 91). Choroba trwa krótko, zwykle od 1 do 18 miesięcy (średnio 4 miesiące). Na obraz kliniczny składają się takie objawy jak: ataksja, postępujące zaburzenia poznawcze, mioklonie, zaburzenia widzenia (zespół Heidenhaina). W badaniu neuropatologicznym obserwuje się zgąbczenie, zanik neuronów i astroglejozę.

Typ 2. sCJDV2 – stanowi 15% przypadków sCJD (drugi co do częstości podtyp), do zachorowania dochodzi około 60 r.ż. Najczęściej objawia się ataksją, otępienie pojawia się w późniejszym okresie choroby. Czas trwania choroby wynosi średnio około 6 miesięcy (od 3 do 18). Należy pamiętać, iż można podejrzewać taki podtyp CJD w przypadku charakterystycznych zmian w MRI i braku typowego zapisu EEG.

Typ 3. sCJDMV2- stanowi 8% przypadków sCJD (trzeci co do częstości występowania podtyp), czas trwania choroby wynosi średnio około 17 miesięcy (od 5 do 72). Najczęstszymi objawami są: ataksja oraz zaburzenia poznawcze. W zapisie EEG zwykle nie obserwuje się periodycznych fal ostrych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego daje pozytywny wynik w około 50%. W badaniu rezonansu magnetycznego zazwyczaj stwierdza się wzmocnienie sygnału w jądrach podstawy i wzgórzu. Należy pamiętać, iż zmiany obserwowane we wzgórzu mogą niekiedy przybierać formę „objawu poduszkowego” (pulvinar sign) jak w postaci vCJD. Zmiany histopatologiczne charakteryzują się obecnością blaszek amyloidowych (typu kuru) w warstwie ziarnistej i komórek Purkiniego kory mózdku oraz brakiem wyraźnego zaniku kory mózgu.

Typ 4. sCJDM 2C – korowy, stanowi około 1% wszystkich przypadków sCJD. Zaobserwowano, że średni czas zachorowania wynosi 67,8 lat (od 49 do 77). Choroba trwa zazwyczaj 16 miesięcy (od 9 do 36). Charakterystycznymi objawami są: postępujące otępienie oraz afazja. W badaniu rezonansu magnetycznego stwierdza się hiperintensywny sygnał w korze mózgu, szczególnie w płatach skroniowych (Parchi i in. 2011). Natomiast w badaniu neuropatologicznym zwraca uwagę obecność dużych wakuoli zwyrodnienia gąbczastego, w korze mózgu, jądrach podstawy oraz wzgórzu. Dodatkowo można zaobserwować zanik neuronów i zwykle znaczną astroglejozę. Zmiany nie występują w mózdku.

Typ 5. MM 2T stanowi około 1% wszystkich przypadków sCJD, fenotypowo typ ten jest nieodróżnialny od śmiertelnej rodzinnej bezsenności. Oszacowano, iż średnio do zachorowania dochodzi w 50 r.ż. (od 36 do 70). Charakterystyczne objawy to bezsenność, postępujące otępienie, ataksja, ponadto częściej dochodzi do zaburzeń ruchowych w postaci podwójnego widzenia, dysfagii, objawów piramidowych oraz zaburzeń chodu. Należy zauważyć, iż w podtypie tym nie występują charakterystyczne zmiany zarówno w EEG, jak również w badaniu rezonansu magnetycznego. W badaniu płynu mózgowego nie stwierdza się obecności białka 14-3-3 (Parchi i in. 2011). Natomiast w badaniu neuropatologicznym obserwuje się zmiany zlokalizowane głównie we wzgórzu, typowe są zaniki neuronów i glejzoza astrocytarna.

Typ 6. sCJDVV1\_ jest najrzadziej spotykanym podtypem sCJD. Występuje u osób młodszych, średni wiek zachorowania szacuje się na 39 lat (od 24 do 49). Zauważono iż badanie EEG nie wykazuje charakterystycznych zmian, natomiast w badaniu MRI obserwuje się hiperintensywny sygnał w korze mózgu, jednakże zmiany w jądrach podstawy i wzgórzu występują rzadko. W badaniu histopatologicznym zwracają uwagę: znaczne zwyrodnienie gąbczaste i nasilonny rozpłem astrogleju. Ponadto należy nadmienić, że do 3 „mieszanych” podtypów sporadycznej CJD należą: typ MM/MV 1+2C, typ VV2+1, typ MV 2K+2C oraz typ MM2T+2C (Parchi i in. 2011).

Postawienie rozpoznania sCJD ( Tab.2) oparte jest na trzech etapach: wysnucia podejrzenia CJD (na podstawie objawów klinicznych), wykluczenia innego rozpoznania oraz stwierdzenia obecności charakterystycznych zaburzeń w badaniach dodatkowych (EEG, MRI mózgu, badaniu białek w PMR). Należy pamiętać, że ostateczne, pewne rozpoznanie można postawić na podstawie badania patologicznego tkanek mózgu, natomiast rozpoznanie możliwe lub prawdopodobne stawia się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych.

**Tab. 2** Kryteria rozpoznania sCJD wg National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Diagnostic Criteria 2010.

<b>I</b>	Szybko narastające otępienie
<b>II</b>	<b>a)</b> mioklonie, <b>b)</b> zaburzenia widzenia lub zaburzenia mózdkowe <b>c)</b> objawy piramidowe lub pozapiramidowe, <b>d)</b> mutyzm akineetyczny
<b>III</b>	Charakterystyczny zapis EEG (periodycznie występowanie zespołów fal ostrych i wolnych w badaniu EEG)
<b>IV</b>	W badaniu rezonansu magnetycznego hiperintensywny sygnał w jądrze ogoniastym i skorupie lub w co najmniej dwóch rejonach kory (skroniowej, ciemieniowej lub potylicznej) w obrazowaniu dyfuzji (DWI, ang.diffusion-weighted) lub w sekwencji tłumienia sygnału wolnego płynu ( FLAIR, ang. fluid attenuated inversion recovery)
<b>Możliwa CJD</b>	Punkt I + dwa objawy z punktu II i czas trwania choroby poniżej dwóch lat
<b>Prawdopodobna CJD</b>	Punkt I + co najmniej dwa objawy z punktu II oraz III albo: I + co najmniej dwa objawy z punktu II oraz IV lub choroba możliwa + obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym
<b>Definitywna CJD</b>	Stwierdzenie typowych zmian histopatologicznych lub/i złogów PrPSc (immunohistochemicznie) w badaniu neuropatologicznym mózgowia (biopsja/autopsja)

W przebiegu klinicznym schorzenia zaobserwowano, iż wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego pojawiają się charakterystyczne, uogólnione wyładowania w badaniu EEG, którego czułość jako testu dla sCJD wyniosła 44%, a swoistość 92% (Zerr I. i in. 2000). Natomiast w badaniu MRI wykazuje się charakterystyczną zmianę, zarówno w skorupie (putamen), jądrze ogoniastym jak i /lub w obszarach kory mózgu (Collie i in. 2001). Czułość i swoistość badania MRI dla sCJD wynosi 83%. Z kolei w analizie płynu mózgowo rdzeniowego, zazwyczaj wykazuje się podwyższony poziom białek, jednakże jedynie w przypadku 14-3-3 i białka S100b udowodniono kliniczną użyteczność tego testu. Czułość i swoistość dodatkiego testu dla białka 14-3-3 wynoszą odpowiednio 86% i 68% (Zerr i in. 2000).

Przypadki wariantu CJD (vCJD) były spotykane w większości w Wielkiej Brytanii, niewielka część we Francji czy innych krajach. Jednakże, należy zauważyć iż zdarzają się atypowe przypadki przebiegu sCJD, które mogą przypominać vCJD. Gdy występują w kraju, w którym nigdy nie postawiono diagnozy vCJD, rozpoznanie sCJD wydaje się być bardziej prawdopodobne. Wariant CJD charakteryzuje się wcześniejszym początkiem niż w przypadku sCJD. Pojawiają się objawy psychiatryczne w postaci depresji, lęku, apatii, zaburzeń zachowania czy halucynacji, ponadto mogą

występować nieswoiste objawy neurologiczne (ból, zawroty głowy, zaburzenia czucia), następnie dołącza się ataksja, płasawica lub dystonia oraz otępienie (Heath i in. 2011). U osób z dłuższym przebiegiem choroba kończy się mutyzmem i pełnym unieruchomieniem. Zauważono, iż badanie płynu mózgowo rdzeniowego w kierunku białka 14-3-3 jest istotnie mniej czułym testem dla vCJD niż dla sCJD (jest obecne jedynie u jednej trzeciej chorych), ponadto w badaniu EEG brak jest typowego wzorca dla sCJD. Bardziej pomocne może okazać się badanie MRI w którym obserwuje się obustronny wzmożony sygnał w poduszce wzdłuża.

### 3.2 Prionopatia wrażliwa na proteazę ( ang. Protease sensitive prionopathy, PSP<sub>r</sub>)

Jest nowym fenotypem choroby prionowej opisanej w 2008 r., która została stwierdzona u 11 chorych w USA. W chorobie tej dochodzi do akumulacji nieprawidłowej izoformy białka prionu, które charakteryzuje się większą opornością na trawienie proteinazami (Gambetti i in. 2006). W literaturze można spotkać podobne przypadki, które zostały opisane w Holandii, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii. Prionopatia cechuje się wolniejszym przebiegiem niż postać sCJD. Jest to choroba neurodegeneracyjna mózgu, o charakterze postępującym, dotyczy pacjentów w średnim lub starszym wieku, w przebiegu klinicznym obserwuje się rzadsze występowanie mioklonii oraz częstsze występowanie cech parkinsonowskich i zaburzeń psychiatrycznych, w porównaniu do sCJD. Należy zauważyć iż z uwagi na niewielką liczbę opisanych przypadków i występującą zmienność cech trudne jest określenie dokładnego profilu klinicznego tej choroby. Na podstawie przeprowadzonych badań, stwierdzono pozytywny wynik badania 14-3-3 w PMR u 2 chorych na 12, z kolei periodyczny zapis EEG – wystąpił u 1 pacjenta na 18, a charakterystyczne zmiany w MRI zbliżone typowych dla sCJD – w 1 przypadku na 25 (Zou i in. 2010). Ponadto w przeprowadzonych testach nie odnotowano mutacji w PRNP, natomiast zauważono obecne wszystkie możliwości statusu kodonu 129.

### 3.3 Choroba Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS)

Zespół GSS zazwyczaj rozpoczyna się w wieku 50 lat ( od 20 do 70). Cechuje go podstępny początek. Zazwyczaj jako pierwsze pojawiają się objawy dysfunkcji mózdzku, przejawiające się jako niestabilny chód, ataksja i / lub łagodna dyzartria. Zaobserwowano iż zaburzenia funkcji poznawczych mogą nie być obecne we wczesnym etapie choroby, jednak wraz z postępem schorzenia stają się coraz bardziej zauważalne. Do innych objawów można zliczyć objawy piramidowe, spastyczność, objawy pozapiramidowe w postaci bradykinezii, zwiększenia napięcia mięśniowego. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że choroba jest niezwykle heterogenna w obrazie klinicznym (w zależności od mutacji w genotypie PRNP) Rozpoznanie choroby jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego i wywiadu rodzinnego. Potwierdzeniem choroby jest wynik badania genetycznego oraz badanie neuropatologiczne, które wykazuje liczniejsze niż w CJD płytki amyloidowe zbudowane z PrP<sup>Sc</sup>, w tym charakterystyczne dla GSS blaszki wielordzeniowe. W badaniu MRI stwierdza się zmiany hiperintensywne w zakrętach kory mózgowej oraz zanik mózgu i mózdzku. Z kolei EEG u pacjentów z zespołem GSS wykazuje niespecyficzne spowolnienie a biomarkery z PMR (białko 14-3-3, i tau) przeważnie nie są podwyższone.

### 3.4 Śmiertelna rodzinna bezsenność ( FFI, ang. Fatal Familial Insomnia )

Chorobę tą zalicza się do postaci genetycznej choroby prionowej, która jest związana z pojedynczą mutacją punktową PRNP. Średni czas przeżycia jest szacowany na 18 miesięcy (od 7 do 36). Choroba przeważnie rozpoczyna w czwartej dekadzie życia, a u pacjentów zwykle występują objawy postępującej bezsenności, następnie dołączają się zaburzenia systemu autonomicznego (np. tachykardia, nadmierna potliwość, nadmierne łzawienie, zaburzenia układu moczowego i hiperpyreksja ), podwójne widzenie, ataksja, objawy piramidowe, w późniejszym etapie pojawiają się zaburzenia funkcji poznawczych. W końcowym etapie choroby występuje paraliż i utrata mowy, następnie śpiączka i śmierć. Wykazano, iż w EEG, u pacjentów ze FFI, zwykle występuje uogólnione spowolnienie, bez okresowych kompleksów fal ostrych. Biomarkery z PMR są niediagnostyczne, natomiast Pozytonowa tomografia emisyjna fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) może ujawnić hypometabolizm w wzdłuża. Choroba jest śmiertelna a leczenie jest skoncentrowane na łagodzeniu objawów i opiece paliatywnej.



### 3.5 Kuru

Jest to nieuleczalna choroba wywoływana przez priony, została wykryta w plemienu Fore, które zamieszkiwało Góry Wschodnie Papui-Nowej Gwinei. Pierwszy raz została opisana przez Gadjuska w 1957r. Kuru było pierwszą chorobą neurodegeneracyjną określoną jako pasażowalna encefalopatia gąbczasta. Ustalono, iż do zakażenia prionami dochodziło u obrzędowo praktykujących kanibalizm, (spożywanie mózgu zmarłego chorego członka rodziny) najczęściej u kobiet i dzieci. W wyniku tej choroby u pacjenta pojawiają się patologiczne wybuchy śmiechu, z tego powodu nazywano ją „śmiejąca się śmierć”. Istnieją trzy główne etapy progresji objawów choroby. Pierwszy etap obejmuje bóle brzucha i kończyn, zwłaszcza stawów, nieśmiałość postawy, pogorszenie mowy, drżenie, dreszcze, brak koordynacji w kończynach dolnych i dyzartrię. Z kolei drugi etap choroby charakteryzuje się: nasileniem drżenia, ataksji i zaburzeń chodu (pacjent nie może chodzić bez wsparcia), pojawia się niestabilność emocjonalna, wybuchy śmiechu, depresja i spowolnienie umysłowe. Trzeci etap to etap końcowy, naznaczony niezdolnością pacjenta do poruszania się bez wsparcia. Na tym etapie obserwuje się ciężką ataksję, drżenie i dyzartrię, nietrzymanie moczu i kału, dysfagię. Przyczyną tych stanów jest postępująca dysfunkcja mózdzku (Imman Muchammad i in. 2011). W badaniu neuropatologicznym m. in. zwraca uwagę obecność zwyrodnienia wodniczkowego, ubytek neuronów oraz blaszki amyloidowe zawierające patologiczne białko prionowe (nazwane „blaszkami kuru”). W wyniku wydanego przez władze zakazu praktyk kanibalistycznych częstość zachorowań uległa znacznemu obniżeniu.

## 4. Podsumowanie

Choroby prionowe są postępującymi, śmiertelnymi chorobami mózgu, przebiegającymi zazwyczaj z otępieniem, ataksją mózdkową i ruchami mimowolnymi. Są to zaburzenia o długim okresie inkubacji, których rozwój nie jest do końca wyjaśniony. Należy zauważyć iż istnieją znaczące różnice w obrazie klinicznym, zarówno pomiędzy tymi chorobami jak i w obrębie pojedynczych jednostek chorobowych. Z tego powodu zawsze powinna być przeprowadzona szeroka diagnostyka różnicowa uwzględniająca takie schorzenia jak: choroby neurozwyrodnieniowe ( np. ch. Alzheimer, ch. Huntingtona, postępujące porażenie nadjądrowe) choroby infekcyjne mózgu, zespoły paranowotworowe, zapalenie naczyń, zatrucie toksynami (np. metalami ciężkimi), leukodystrofie o późnym początku, encefalopatię mocznicową i wątrobową oraz niedobory witaminowe. Wciąż poszukuje się efektywniejszych metod zarówno w terapii jak i diagnostyce chorób prionowych, a nadzieję pokłada się w nowoczesnych technikach terapii genowej i nowych biomolekułach.

## 5. Literatura

- Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M i in.(2001) MRI of CreutzfeldtJakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin. Radiol.* 56: 726–739.
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA i in.( 2005) Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the ‘Heidenhain variant’. *Br. J. Ophthalmol.* 89: 1341–1342.
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA i in.(2006) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the United Kingdom. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77: 1273–1275.
- Gambetti P, Dong Z, Yuan J i in.(2008): A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 63: 697–708.
- Griffith J (1967) Nature of the Scrapie Agent: Self-replication and Scrapie *Nature*, 215, 1043-1044.
- Heath CA, Cooper SA, Murray K i in. (2011) Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 82: 646–651.
- Imran Muhammad, Mahmood Saqib (2011) An overview of human diseases. *Virology Journal*, 8:559
- National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Diagnostic Criteria. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance 2010. Adres: <http://www.cjd.ed.ac.uk>.

- Parchi P, Giese A, Capellari S i in (1999) Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 46: 224–233.
- Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretzschmar H(2011) Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol.* 121: 91-112.
- Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA i in.(2004) Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 127: 2348–2359.
- Prusiner SB (1998) Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95(23), 13363– 13383.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S i in.(2000): Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of CreutzfeldtJakob disease. *Neurology.* 55: 811–815. 21.
- Zou WQ, Puoti G, Xiao X i in. (2010): Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann. Neurol.* 68: 162–172.

## **22. Miopatie – ogólna charakterystyka, diagnostyka i leczenie**

Myopathy - general characteristics, diagnostics and treatment

Adriana Zasybska, Magdalena Ogórek, Magdalena Borówka, Katarzyna Stelmasiak, Ewelina Szwedo-Brzozowska

Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4, w Lublinie,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Opiekun naukowy: Agnieszka Korchut

Adriana Zasybska: mikusadriana@gmail.com

### **Streszczenie**

Choroby mięśni to trudna dziedzina medycyny, która niejednokrotnie stanowi wyzwanie dla klinicystów. Ogólna męczliwość czy osłabienie mięśni są to bardzo niespecyficzne objawy chorobowe, mogące wskazywać na wiele rozpoczynających się procesów chorobowych w organizmie człowieka. Z tego powodu pacjenci zgłaszają się do lekarza rodzinnego, gdzie podejmowane są próby diagnostyki podstawowymi badaniami a gdy nie przynosi to efektu, zostają skierowani do neurologa. Należy pamiętać, iż każdy pacjent zgłaszający się z tego powodu do lekarza wymaga przeprowadzenia skrupulatnego badania podmiotowego i przedmiotowego (w tym neurologicznego) w celu wstępnego ustalenia przyczyny zgłaszanych dolegliwości. Jest to istotne gdyż w przypadku ustalenia czynnika wywołującego miopatię, poprzez wyeliminowanie go można osiągnąć dość szybki powrót pacjenta do prawidłowej sprawności ruchowej. W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę miopatii diagnostykę oraz leczenie.

### **1. Wstęp**

Oslabienie mięśni może być skutkiem uszkodzenia drogi piramidowej (ośrodkowej) lub jednostki ruchowej (w skład której wchodzi komórki rogów przednich rdzenia kręgowego, włókna ruchowe nerwu obwodowego oraz mięsień). Charakterystyka kliniczna tych dwóch rodzajów osłabienia mięśni jest istotnie różna. Niedowład pochodzenia centralnego charakteryzuje się zajęciem wielu grup mięśni (uogólniony), obecnością wygórowanych odruchów ścięgnistych, klonusów oraz objawów patologicznych (np. objaw Babińskiego, Rossolimo czy Oppenheima). Natomiast niedowład pochodzenia obwodowego charakteryzuje się ograniczeniem do jednego mięśnia lub jednej grupy mięśni, występowaniem zaników mięśniowych, osłabieniem (lub brakiem) odruchów ścięgnistych. Z kolei miopatia oznacza zespół objawów wynikających z uszkodzenia samych mięśni. Inaczej niż w przypadku chorób obwodowego układu nerwowego, w których również są uszkodzone mięśnie, ale wynika to z wcześniejszego uszkodzenia zaopatrujących je nerwów.

### **2. Opis zagadnienia**

Miopatiami określa się choroby, których objawy są spowodowane uszkodzeniem mięśni i w których wyłącza się przyczyny psychogenne oraz nie stwierdza się cech odnerwienia w badaniu klinicznym ani testach laboratoryjnych (Rowland i Pedley 2012). Objawy miopatii prawie wyłącznie spowodowane są osłabieniem mięśni, ponadto mogą wystąpić utrudnienie rozkurczu (miotonia - pacjent nie może po zaciśnięciu ręki w pięść szybko rozprostować palców), kurcze i przykurcze (stan skrócenia mięśnia, nie skurczu) oraz mioglobulinuria – stosunkowo rzadki objaw miopatii występujący w następstwie nadmiernego uwalniania mioglobiny z mięśni podczas ich uszkodzenia (rabdomyolizy) co objawia się czerwonym lub ciemnoczerwonym zabarwieniem moczu podczas dużego wysiłku lub po nim. Miopatie stanowią bardzo dużą grupę chorób o różnorodnych przyczynach, różnym przebiegu i rokowaniu. Wspólną ich cechą jest osłabienie mięśni - w większości miopatii dotyczące przede wszystkim mięśni ud i ramion (mięśnie proksymalne) np. pacjenci mają trudności zarówno z wchodzeniem po schodach, wstawaniem z pozycji kucznej lub siedzącej (muszą się podpierać) jak i z wykonywaniem czynności z rękami uniesionymi do góry (np. wieszanie firanek czy układanie

włosów). Osłabieniu mięśni może towarzyszyć ich ból. W niektórych miopatiach zajęte są mięśnie twarzy lub gardła - może wtedy wystąpić opadanie powiek, ograniczenie ruchomości gałek ocznych, niewyraźna mowa czy trudności z połykaniem, czasami osłabione są również mięśnie karku - występuje wtedy opadanie głowy. W miopatiach nie występują zaburzenia czucia. Osłabienie mięśni jest przeważnie od początku obustronne i symetryczne. Do najbardziej typowych objawów miopatii możemy zaliczyć oprócz osłabienia siły mięśniowej również zanik mięśni, osłabienie odruchów ścięgnistych, hipotonię mięśniową, nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych (aktywności kinazy kreatynowej [CK], EMG [badanie elektromiograficzne], badania histopatologicznego wycinka mięśnia). Aktywność enzymów w surowicy stanowi bardzo ważny element rozpoznania – kinaza kreatynowa to najczęściej używany wskaźnik diagnostyczny chorób mięśni – jest ona obecna w wysokim stężeniu w mięśniach, natomiast jej zawartość w poszczególnych organach (np. wątrobie, płucach) jest minimalna. Podwyższony poziom CK w surowicy świadczy o uszkodzeniu mięśnia szkieletowego lub sercowego. Najwyższe wartości możemy obserwować w dystrofii Duschenne’a, zapaleniu skórno-mięśniowym, zapaleniu wielomięśniowym oraz w napadzie mioglobinurii. Niestety w przebiegu niektórych miopatii aktywność CK jest prawidłowa lub nawet zmniejszona z powodu: znacznego zaniku mięśni, leczenia glikokortykosteroidami, współistnienia chorób kolagenowych, niedoczynności tarczycy czy nadużywania alkoholu. Trzeba również pamiętać o tym, iż zwiększony poziom CK nie zawsze musi świadczyć o chorobie pierwotnie mięśniowej – innymi przyczynami tego stanu mogą być: choroba neuronu ruchowego, niedoczynność tarczycy, urazy mięśni (w tym upadki, iniekcje domięśniowe, badanie EMG), choroby wirusowe, napady drgawkowe czy forsowne ćwiczenia fizyczne. Oznaczenie innych enzymów ma mniejsze znaczenie diagnostyczne chociaż czasami obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) czy aminotransferazy alaninowej (ALAT). Ważne znaczenie kliniczne i diagnostyczne ma przeprowadzenie badania EMG, które składa się z dwóch części: przewodnictwa nerwowego (ENG – elektroneurografii) oraz badania igłowego mięśnia (EMG) – u pacjentów z miopatia wynik elektroneurografii jest zwykle prawidłowy, a badanie elektromiografii ujawnia następujące cechy: skrócenie czasu trwania potencjałów czynnościowych jednostki ruchowej, zwiększenie polifazowości, zmniejszenie amplitudy, interferencje patologiczne w zapisie wysiłkowym, a w niektórych przypadkach również wystąpienie fibrylacji, ciągów miotonicznych czy rzekomomiotonicznych. Zdarza się również tak, że u pacjentów z miopatią nie występują nieprawidłowości w badaniu EMG, dlatego interpretując jego wynik zawsze należy uwzględnić dane z badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta oraz wyniki innych badań dodatkowych. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania miopatii powinno być wykonanie biopsji mięśnia.

### 3. Przegląd literatury

W razie podejrzenia choroby mięśni istotne jest przede wszystkim ustalenie podłoża zaburzeń. Poniższa tabela przedstawia ogólny podział miopatii ( Tab.1).

**Tab. 1** Klasyfikacja miopatii.

<b>Miopatie uwarunkowane genetycznie (dziedziczne)</b>	<b>Miopatie nabyte</b>
Dystrofie mięśniowe	Miopatie zapalne
Miotonie	Miopatie endokryne
Kanałopatie	Miopatie towarzyszące chorobom układowym
Miopatie wrodzone	Miopatie wywołane lekami
Miopatie metaboliczne	Miopatie toksyczne
Miopatie mitochondrialne	

Zródło: Neurologia, Adam Stępień, tom II.

Dystrofie mięśniowe to grupa chorób należąca do miopatii, uwarunkowanych genetycznie i spowodowanych zaburzeniami struktury białek komórki mięśniowej. Kanałopatie to grupa chorób

mięśni, u podłoża których leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu kanałów jonowych sarkolemmy i systemu kanalików T, mogących mieć postać: sztywności (np. miotonia) oraz osłabienia w następstwie braku pobudliwości sarkolemmy. Natomiast miotonie to grupa chorób, w której występują zaburzenia skurczu mięśnia po skurczu dowolnym (cechują się sztywnością mięśni zmniejszająca się pod wpływem wysiłku). Wystąpieniu lub nasileniu objawów miopatii mogą sprzyjać różne czynniki (miopatie nabyte), o których nie można zapomnieć podczas dokładnego badania podmiotowego pacjenta – są nimi: niektóre leki (np. opioidy, statyny, penicylina, labetalol, amiodaron, kolchicina) oraz substancje psychoaktywne, wysiłek fizyczny, gorączka czy zimno. Najczęściej występującą miopatią toksyczną jest miopatia alkoholowa, która może przybierać dwie postaci - po wypiciu dużej ilości alkoholu może wystąpić ostry napad bólu mięśni, ich tkiwość, obrzęk, niedowład i mioglobinuria, najczęściej wówczas zajęte są mięśnie ud. Druga jej postać polega na przewlekłym, powoli postępującym proksymalnym niedowładzie mięśni - aktywność CK w obu postaciach jest nieznacznie zwiększona, a wyniki biopsji są nieswoiste – objawy zmniejszają się, a następnie ustępują po odstawieniu czynnika sprawczego. W przypadku gdy u danego pacjenta występuje objaw uszkodzenia/osłabienia mięśnia należy ocenić jego stopień używając do tego odpowiedniej skali (Tab. 2).

**Tab. 2** Ocena siły mięśniowej w skali Medical Research Council (MRS).

Stopień	Opis
0	Brak skurczu
1	Ślad skurczu
2	Czynne ruchy z wyeliminowaniem siły ciężkości
3	Czynne ruchy bez wyeliminowania siły ciężkości
4	Czynne ruchy przeciwko oporowi
5	Prawidłowa siła mięśniowa

Źródło: Neurologia, Adam Stępień, tom II.

Klasyfikacja dystrofii mięśniowych oparta jest na danych klinicznych i genetycznych i obejmuje trzy podstawowe typy: dystrofię mięśniową Duchenne’a (DMD), dystrofię twarzowo-łopatkowo-ramienną oraz dystrofię miotoniczną. Różnią się one między sobą wieloma cechami klinicznymi m. in.: wiekiem zachorowania, rozkładem osłabienia mięśni, obecnością lub brakiem przerostu łydek, szybkością progresji. Podstawowe cechy różnicujące rozpoznanie dystrofii mięśniowych zawarto poniżej (Tab.3).

Najczęstszą postacią dystrofii mięśniowych jest Dystrofia Duchenne’a. Jest ona chorobą dziedziczną w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Delecje, duplikacje lub mutacje punktowe genu dystrofiny (Xp21) naruszające ramkę odczytu uniemożliwiają syntezę ważnego białka błonowego komórki mięśniowej – dystrofiny (Hoffman i in. 1987). Brak tego białka prowadzi w konsekwencji do postępującej degeneracji mięśnia, następnie zmniejszenia liczby włókien mięśniowych i przerostu tkanki łącznej. W badaniu podmiotowym i przedmiotowym zaburzenia chodu wynikające ze znacznego osłabienia i niedowładu mięśni obręczy biodrowej widoczne są już przed 5 r.ż. (często gdy chłopiec zaczyna chodzić samodzielnie). Pierwszymi objawami nasuwającymi podejrzenie dystrofii mięśniowej są trudności z wchodzeniem po schodach, z wstawaniem z podłogi (charakterystyczny objaw Gowersa), przerost łydek, czasami chód na palcach. Choroba przebiega u większości chłopców w sposób typowy. W pierwszych latach życia obserwowane są zaburzenia chodu, jednak sprawność ruchowa dziecka następnie często poprawia się. Między 3 a 6 r.ż. zazwyczaj osiąga ona swój najwyższy pułap, aby po 6 r.ż. stopniowo pogarszać się, aż chłopiec utraci możliwość samodzielnego chodzenia (Bushby i in. 2010). Celem leczenia jest więc rehabilitacja, poprawa stanu funkcjonalnego dzieci między 3 a 6 r.ż.. Natomiast po 6 r.ż. podejmuje się starania utrzymania stanu funkcjonalnego dzieci i wydłużenia okresu samodzielnego poruszania się. Innym ważnym punktem leczenia powinna być minimalizacja powikłań ze strony układu kostno-szkieletowego, w tym redukcja ryzyka wystąpienia skrzywienia kręgosłupa, które wymagałoby leczenia operacyjnego, a także zapobieganie kardiomiopatii. Poprawa siły mięśni

szkieletowych oraz mniejsze zniekształcenie kręgosłupa mają wpływ na funkcję oddechową, co może poprawić wydolność oddechową małego pacjenta. (Bushby i in. 2010). U chłopców z DMD w badaniach laboratoryjnych stwierdza się bardzo znacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz kinazy kreatyniny, wynoszącą z reguły od kilku do ponad 20 000 IU/ml. Kolejnym badaniem diagnostycznym wykonywanym w tej grupie pacjentów powinna być analiza DNA w poszukiwaniu mutacji w genie dystrofiny. Dzięki zastosowaniu metody MLPA ( ang. multiplet ligation-dependent probe amplification) możliwe jest wykazanie w badaniu genetycznym delecji lub duplikacji w genie dystrofiny u około 70% chłopców z DMD (Zimowski i in. 2009).

**Tab. 3** Charakterystyka najczęściej występujących dystrofii mięśniowych.

	Dystrofia Duchenne’a	Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramienna (FSHD)	Dystrofia miotoniczna typu 1 (DM1) i typu 2 (DM2, PROMM)
Częstość występowania	1 na 3500 urodzonych chłopców	1 na 20 000 urodzeń	1 na 8000 urodzeń
Sposób dziedziczenia	Recesywny związany z chromosomem X	Autosomalny, dominujący	Autosomalny, dominujący
Lokalizacja genu	Xp21.2	4q35	DM1: 19q13 DM2: 3q21
Wiek zachorowania	Dzieciństwo	Wiek dojrzewania, rzadko dzieciństwo	DM1: różny (od noworodka do wieku dorosłego) DM2: wiek dojrzewania do dorosłego
Pierwsze objawy	Obręcz biodrowa	Obręcz barkowa	DM1: twarz i części odsiebne kończyn DM2: obręcz biodrowa, zginacze karku
Przerost łydek	Często	Nigdy	DM1: nigdy DM2: niekiedy
Postęp choroby	względnie szybki	Wolny	Zmienny
Oslabienie mięśni twarzy	rzadko i dyskretne	Częste	Częste
Przykurcze	Częste	Rzadkie	Rzadkie
Zaburzenia kardiologiczne	Zwykle późne (kardiomiopatia)	Nie występują	Częste (zaburzenia przewodzenia)
Inne cechy kliniczne	Niewydolność oddechowa, skrzywienie kręgosłupa, zaburzenia poznawcze	Oslabienie słuchu (w dużej części przypadków), zmiany naczyniowe siatkówki (rzadko)	Zaćma, zaburzenia hormonalne

Drugą co do częstości występowania dystrofią jest dystrofia miotoniczna, która dzieli się na dwa podtypy: DM1 i DM2. Dystrofia miotoniczna typu 1 to choroba dziedziczna w sposób autosomalnie dominujący. Występujący w niej rozkład niedowładu mięśni jest bardzo charakterystyczny – towarzyszy mu miotonia, kardiopatia, zaćma i endokrynopatia. DM2 (dystrofia miotoniczna typu 2 = proksymalna miopatia miotoniczna) w wielu cechach jest bardzo podobna do obrazu klinicznego DM1, różni się natomiast pod względem genetycznym. W DM1 występuje

patologiczne zwielokrotnienie sekwencji CTG w genie kinazy proteinowej od 50 do >2000 (norma: 5-37). W DM2 występuje natomiast zwielokrotnienie sekwencji CCTG białka palca cynkowego. Dystrofia miotoniczna nie wpływa na długość życia chorych, penetracja genu osiąga prawie 100% (Rowland i Pedley 2012). W typowych przypadkach DM1 rozpoznanie jest oczywiste. Potwierdza je również charakterystyczny wygląd pacjenta: podłużna twarz, łysienie czołowe u mężczyzn, zanik mięśni mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowych, miopatia odsiebna i objawy miotonii. Pomocne jest również ustalenie dziedziczenia autosomalnie dominującego w danej rodzinie.

Po DMD i dystrofii miotonicznej dystrofia mięśniowa twarzowo-łopatkowo-ramienna (ang. facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD) jest trzecią wśród najczęściej rozpoznawanych dystrofii mięśniowych. W przebiegu FSHD dochodzi do osłabienia mięśni twarzy, dosiebnych mięśni obręczy barkowej, mięśni obręczy miednicznej i zginaczy stóp (w mniejszym stopniu). Typowe cechy to: asymetria objawów (u 40% chorych), zaoszczędzenie mięśni zewnątrzgałkowych i oddechowych, brak objawów opuszkowych. W związku z tym w pacjentów z FSHD występuje charakterystyczny wygląd chorego: pogrubiałe wargi, zwłaszcza górna (tzw. usta tapira), szeroko otwarte oczy, brak uśmiechu, niemożność wykonywania takich czynności jak: gwizdanie, picie płynów przez słomkę, zaciskanie powiek, dmuchanie balonów. Ponadto występuje również: opadnięcie ramion z odstającymi łopatkami, przesuwanie się łopatek ku górze podczas unoszenia kończyn górnych (tzw. tarasowanie łopatek) – typowe dla FSHD jest zaoszczędzenie mięśni naramiennych oraz dźwigaczy łopatek, znaczna lordoza i duże trudności w chodzeniu. Często towarzyszy im również głuchota pochodzenia neuronalnego oraz nieprawidłowości obwodowych naczyń włosowatych siatkówki obwodowej (mikrotętniaki, teleangiektazje) (Stępień 2015). Przebieg choroby jest różnorodny – zazwyczaj łagodny, ale zdarzają się również przypadki pacjentów z ciężkim przebiegiem. Nie opracowano dotychczas skutecznej metody leczenia – leczenie farmakologiczne nie jest stosowane, a najważniejsze jest przedłużenie sprawności fizycznej pacjenta przez ciągłą rehabilitację oraz usprawnianie.

Kolejnym zagadnieniem wartym omówienia w zakresie tego tematu jest rodzinne porażenie okresowe. Określenie to obejmuje grupę chorób charakteryzujących się nawracającymi napadami porażenia mięśni. Na podstawie objawów klinicznych można wyróżnić trzy główne postaci: porażenie okresowe hypokaliemiczne (ang. hypokalemic periodic paralysis – HoPP, MIM 170400), hiperkaliemiczne porażenie okresowe (ang. hyperkalemic periodic paralysis HyPP, MIM 170500) oraz zespół Andersen, czyli porażenie okresowe z zaburzeniami rytmu serca (MIM 170390). HyPP mapuje się na chromosomie 17q13 kodującym jednostkę  $\alpha$  kanału sodowego SCN4A. HoPP mapuje się na chromosomie 1q31, a zespół Andersen mapuje się do genu dla kanału potasowego KCNJ2 na chromosomie 17q23. Najwięcej wątpliwości budzi paramiotonia wrodzona, która podobnie jak HyPP, mapuje się do genu SCN4A – wielu badaczy uważa ją za odrębny zespół, który objawia się tylko obecnością miotonii bez napadów porażenia mięśni (Rowland i Pedley 2012).

Porażenie hypokaliemiczne jest to choroba, która dziedziczy się autosomalnie dominująco. U jej podłoża leżą mutacje w genach *CACNA1S*, *SCN4A* i *KCNE3* które kodują odpowiednio: zależny od potencjału kanał wapniowy 1.1 obecny w kanalikach T komórek mięśni poprzecznie prążkowanych, zależny od potencjału kanał sodowy 1.4 w płycie nerwowo-mięśniowej oraz zależny od potencjału kanał potasowy. Porażenie hiperkaliemiczne również dziedziczy się autosomalnie dominująco. Objawia się ono napadami osłabienia mięśni, trwającymi od 30 minut do kilku godzin. W rozpoznaniu stosuje się często test wysiłkowy, prowokujący objawy. Chorobę opisała Ingrid Gamstorp w 1956 roku (Podemski 2008).

W przypadku porażenia hypokaliemicznego leczenie podczas napadu polega na doustnym podaniu potasu. Profilaktyka zaś polega na niedopuszczaniu do hipokaliemii, unikaniu czynników mogących wywołać napad oraz stosowaniu inhibitora anhidrazy węglanowej (acetazolamid). Natomiast leczenie napadu w przebiegu porażenia hiperkaliemicznego może polegać na podawaniu glukozy i węglowodanów, diuretyków takich jak: tiazydy, furosemid i acetazolamid czy na dożylnym podawaniu glukozy i insuliny (Sienkiewicz - Jarosz 2016).

Istnieje bardzo wiele prac naukowych dotyczących leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego stosowanego w chorobach mięśni, ale niestety trzeba stwierdzić, iż jest to przeważnie leczenie tylko objawowe. Choroby mięśni są schorzeniami w większości przypadków

uwarunkowanymi genetycznie. Przegląd dotychczasowej literatury oraz obowiązujących zaleceń daje nam możliwość stosowania szerokiego leczenia objawowego farmakologicznego, ale zwraca również uwagę na bardzo istotny aspekt profilaktyki tych schorzeń, które jest uznane za bardzo ważny element terapii, oraz na jak najdłuższe niedopuszczenie do utraty samodzielności przez pacjenta poprzez stosowanie szerokich metod fizjoterapeutycznych oraz rehabilitacyjnych.

**Tab. 4** Cechy kliniczne porażenia hipo- i hiperkaliemicznego oraz paramiotonii.

	Porażenie hypokaliemiczne	Porażenie hyperkaliemiczne	Paramiotonia wrodzona
Wystąpienie objawów (wiek)	Zwykle koniec pierwszej dekady życia	Pierwsza dekada życia	Pierwsza dekada życia
Płeć chorych	Głównie mężczyźni	Jednakowo	Jednakowo
Przerwy między napadami	Kilka tygodni lub miesięcy	Kilka godzin lub dni	Mogą nie występować lub pojawiają się co kilka tygodni lub miesięcy
Nasilenie porażenia	Zwykle ciężkie	Zwykle łagodne, czasami ciężkie	Zwykle łagodne, czasami ciężkie
Działanie zimna	Może wywołać porażenie	Może wywołać porażenie	Zwykle wywołuje porażenie
Działanie pożywienia (zwłaszcza glukozy)	Może wywołać porażenie	Przerywa porażenie	Przerywa porażenie
Stężenie potasu w surowicy	Niskie	Wysokie	Zwykle wysokie
Podanie doustne potasu	Zapobiega napadowi	Wywołuje napad	Wywołuje napad
Początek napadu	W czasie snu	Po prowokacji	Po prowokacji
Czynniki prowokujące	Pożywienie, zimno	Głodowanie, stres, odpoczynek po wysiłku, posiłek bogaty w potas	Głodowanie, odpoczynek po wysiłku, stres
Miotonia	Brak	Obecna	obecna

#### 4. Podsumowanie

Choroby mięśni są schorzeniami bardzo trudnymi do diagnostyki i leczenia. Na szczęście nie są to choroby częste. Objawy, takie jak nadmierna męczliwość mięśni, ogólne osłabienie, możliwość wykonywania coraz mniejszej ilości czynności z tych dotychczas wykonywanych nie są objawami bardzo specyficznymi i nie nasuwają od razu ewentualnego rozpoznania miopatii, tym bardziej gdy wywiad rodzinny nie jest obciążający. W momencie ostatecznego rozpoznania choroba jest już zwykle zaawansowana. Bardzo ważne i konieczne jest znalezienie przyczyny dolegliwości, co często nie jest łatwe, dlatego prowadzi się bardzo szeroką diagnostykę różnicową w celu postawienia prawidłowej diagnozy. Bardzo ważna jest tutaj współpraca pacjenta z lekarzem. Lekarz powinien wiedzieć o każdej zmianie charakteru objawów, o pojawieniu się nowych symptomów, ewentualnych czynnikach wywołujących lub łagodzących, a także o współistnieniu wszystkich chorób dodatkowych. W przypadku rozpoznania miopatii pierwszym krokiem jest wyeliminowanie czynnika sprawczego (w przypadku miopatii wtórnych), ale także szybka rehabilitacja (zarówno w przypadku miopatii pierwotnych jak i wtórnych).

#### 5. Literatura

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al.(2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 9: 77-93.



- Bushby K., Finkel R, Birnkrant DJ et al.(2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 9: 177-189.
- Hoffman EP, Brown RH, JR. Kunkel LM(1987) Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51: 919- 928.
- Podemski RJ: *Kompendium neurologii*. Gdańsk: Via Medica, 2008, s. 505. ISBN 978-83-7555-054-2.
- Rowland LP, Pedley TA (2012) *Neurologia Meritta* tom III, 945-911.
- Sienkiewicz-Jarosz H (2016) *Stany Nagłe*. Medical Tribune Polska; 150-153.
- Stępień A (2015) *Neurologia* tom III 233-280
- Zimowski JG, Holding M, Fidzińska E et al.(2009) Detection of rare mutations in the dystrophin gene. *Med Wieku Rozwojowego*; 13: 140- 145.

## **23. Promocja aktywności fizycznej u osób z chorobami układu krążenia**

Physical activity promotion in people with cardiovascular diseases

Marek Brdak<sup>(1)</sup>, Marek Kular<sup>(2)</sup>, Hubert Utykański<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Wydział Wychowania Fizycznego Sportu i Rehabilitacji, Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu

<sup>(2)</sup>Wydział Fizjoterapii, Olsztyńska Szkoła Wyższa

Marek Brdak: mbrdak@awf.poznan.pl

Słowa Kluczowe: rehabilitacja kardiologiczna, edukacja zdrowotna, kinezjofobia

### **Streszczenie**

Celem artykułu jest przegląd projektów badawczych mających na celu promocję aktywności fizycznej u osób z chorobami układu krążenia. Przeglądem objęto bazy danych znajdujące się na platformie EBSCO. Pod uwagę wzięto każde doniesienie opublikowane w latach 2000 – 2018 zawierające słowa kluczowe: physical activity oraz cardiovascular diseases. Przeanalizowano know how każdego projektu a w szczególności sposób zastosowania często tych samych lub podobnych narzędzi a przynoszących różny efekt.

### **1. Wstęp**

Siedzący styl życia jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz podstawową przyczyną inwalidztwa, utraty zdolności do wykonywania pracy i lat życia z niepełnosprawnością (Warren i in. 2010, Graham i in. 2007). Jednym z zadań rehabilitacji takich osób jest promocja aktywności fizycznej (Graham i in. 2008). Niestety badania wykazały, że aktywność fizyczna osób z chorobą niedokrwienną serca, obniża się po zakończeniu udziału w rehabilitacji kardiologicznej (Stoch – Uczciwek i in. 2010).

### **2. Opis zagadnienia**

Wskazane wyniki badań wskazują na potrzebę zmian w rehabilitacji kardiologicznej w celu poprawy promocji aktywności fizycznej u osób z chorobami układu krążenia. W szczególności dotyczy to okresu po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej ponieważ w tym okresie chorzy nie uczestniczą w obowiązkowych ćwiczeniach fizycznych i sami są odpowiedzialni za uczestnictwo w aktywności fizycznej. Takie cele podkreślają również Europejskie Zalecenia Dotyczące Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej (Graham i in. 2008). Realizację takich zadań podczas stacjonarnego etapu rehabilitacji kardiologicznej przypisuje się edukacji zdrowotnej (Kubica i in. 2007).

### **3. Przegląd literatury**

Spośród badań, które nie przynosiły pożądaných efektów na uwagę zasługują te, w których zastosowano urządzenia mobilne i nowe technologie na rzecz promocji aktywności fizycznej. Pomimo ogólnodostępności tych urządzeń i zastosowania popularnego oprogramowania takiego jak internetowe grupy dyskusyjne, kalendarze on – line rejestrujące aktywność fizyczną i zautomatyzowane przypomnienia w wiadomościach sms, nie uzyskano poprawy w zakresie aktywności fizycznej osób z chorobami układu krążenia w okresie od rozpoczęcia rehabilitacji kardiologicznej do 3 miesięcy po jej zakończeniu. W uzyskaniu pożądaných efektów nie pomogło przygotowanie projektu w oparciu o modele zmian zachowań zdrowotnych (Fredrix i in. 2015; Allman – Farinelli i in. 2010). W innych badaniach wykazano jednak przydatność urządzeń mobilnych dla częstszego podejmowania aktywności fizycznej czasu wolnego u osób z chorobą niedokrwienną serca (Quinglu i in. 2016) jak i z niepowikłaną chorobą wieńcową i zawałem serca (Konstantinos i in. 2014). Korzystne efekty uzyskano również wykorzystując „stare technologie”.

Zastosowanie broszur edukacyjnych informujących o niezbędnej objętości aktywności fizycznej towarzyszyło częstszemu podejmowaniu aktywności fizycznej po zakończeniu procesu rehabilitacji kardiologicznej (Kubica i in. 2006). Jednak nie we wszystkich badaniach broszury edukacyjne, przyniosły korzystne rezultaty (Echeverry i in. 2005). Wykazano również, że zastosowanie podłoża teoretycznego przynosi korzystne efekty dla aktywności fizycznej. Projekt przygotowany w oparciu o teorię społecznego uczenia się Alberta Bandury przyniósł korzystne efekty w postaci wzrostu aktywności fizycznej w okresie 3 i 12 miesięcy od ostrego incydentu wieńcowego. Osoby biorące udział w programie częściej spacerowały oraz zmniejszyły obwód pasa (Sallis i in. 2015). Podobne efekty przyniósł projekt, w którym zastosowano wsparcie w podejmowaniu aktywności fizycznej, poprzez rozmowy telefoniczne w miejscu zamieszkania, jak również wsparcie rówieśników (Vale i in. 2003; Salvy i in. 2009).

Bardzo dobre efekty przynoszą projekty edukacyjne, które są połączone z treningiem aktywności fizycznej szczególnie gdy personel medyczny pełni rolę trenerów. Jednakże dotyczy to tylko dorosłych i zdrowych mężczyzn, u których zidentyfikowano czynniki ryzyka CVD (Cisek i in. 2004; Vale i in. 2003). Wieloczynnikowa interwencja edukacyjna wykazała wysoką skuteczność pod względem zwiększenia częstości podejmowania aktywności fizycznej (Richardson i in. 2004). Wielodyscyplinarny program prewencji EUROACTION prowadzony w ośmiu różnych systemach opieki zdrowotnej, wykazał dużą skuteczność korzystnych dla zdrowia zmian stylu życia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobami układu krążenia (Nocon i in. 2008). W ramach tego projektu badawczego przeprowadzono 8 wizyt wielodyscyplinarnego zespołu w środowisku zamieszkania chorego, zorganizowano warsztaty edukacyjne oraz nadzorowane sesje wysiłku fizycznego w ciągu 16 – tygodniowego okresu (Richardson i in. 2004). W innych badaniach natomiast wysoka intensywność programów wraz z utrzymywaniem kontaktu z pacjentem przez dłuższy czas przyniosła bardzo dobre wyniki, w tym regresję miażdżycy i zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowych (Loggen i in. 2009; Piotrowicz i in. 2008). W innych badaniach nie uzyskano poprawy w zmianach zachowań zdrowotnych ze względu na niską intensywność spotkań, rozbieżność między tematyką epizodów edukacyjnych, brak doświadczenia pacjentów w danej dziedzinie.

Pomimo takich wyników badań w literaturze przedmiotu można spotkać badania, które wskazują, że strategie zmian aktywności fizycznej u osób dorosłych mające na celu promocję aktywności fizycznej zorientowane na likwidację przyczyn siedzącego stylu życia są bardziej skuteczne niż interwencje skierowane na promowanie różnych form aktywności fizycznej. Szczególnie dotyczy to sytuacji, w której projekty uwzględniają środowisko fizyczne, społeczne, przekonywanie do zmiany zachowania przez edukatorów oraz edukację zorientowaną na kształtowanie samokontroli.

Przyczyną siedzącego stylu życia u osób ze schorzeniami układu krążenia jest kinezofoobia (Vincent i in. 2013), definiowana jako irracjonalny osłabiający i wyniszczający strach przed ruchem i aktywnością fizyczną wynikający z przekonania o własnej słabości i podatności na urazy (Kori i in. 1990). Inni autorzy definiują kinezofobię jako cechę osobowości lub też dyspozycję osobowościową (Knapik i in. 2011). Jest ona również najczęściej cytowaną przyczyną braku powrotu do aktywności fizycznej sprzed urazu u osób z bólem kręgosłupa oraz osób po złamaniu kości piszczelowej (Filardo i in. 2015, Mistowska i in. 2015). Można zatem przypuszczać, że również u osób chorujących na schorzenia układu krążenia, kinezofoobia stanowi poważną przyczynę niepodejmowania aktywności fizycznej. Tym bardziej, że w badaniach wykazano wyższe nasilenie kinezofoobii u tych osób niż u osób bez takich schorzeń (Kocjan i in. 2014). Wykazano, że nasilenie kinezofoobii bezpośrednio po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej nie ulega obniżeniu u osób ze schorzeniami układu krążenia (Brdak i in. 2016). Co uzasadnia ujęcie tego czynnika w edukacji osób z chorobami układu krążenia.

U podłoża kinezofoobii leży strach przed ruchem (Bourne 2005), który nie upośledza codziennego funkcjonowania, dlatego kinezofoobia nie widnieje w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów zdrowotnych ICD – 10 (Masquin 2008). Patomechanizm unikania aktywności fizycznej, determinowanej kinezofobią opisuje poznawczo – behawioralny model zachowań unikających u podłoża, których leży strach. Mówi o tym, że osoba doświadczająca bólu wywołanego np. zawałem mięśnia sercowego lub jego zwiastunem, bólem wieńcowym zwanym również bólem

dławicowym, może doświadczyć strachu przed ponownym jego wystąpieniem. W konsekwencji osoba ta unika aktywności, w tym aktywności fizycznej, która może zapobiec ponownemu wystąpieniu bólu z w/w przyczyn. W przypadku jego wystąpienia, osoba ta ponownie doświadcza strachu przed bólem i nie podejmuje aktywności fizycznej, zwiększając tym samym ryzyko utrzymania się bólów oraz nawrotu choroby i przedwczesnego zgonu. W przypadku braku pojawienia się strachu, problem unikania aktywności nie występuje ponieważ osoba konfrontuje swoją sytuację i podejmuje odpowiednie zachowania zapobiegające ponownemu wystąpieniu choroby lub dolegliwości bólowych.

Kinezjofobię można traktować jako predyktor powodzenia procesu rehabilitacji, ponieważ w badaniach wykazano, że u osób po plastyce stawu kolanowego wyższe nasilenie kinezjofobii jest związane z wolniejszym powrotem zakresu ruchomości (Brown i in. 2016; Gustafsson i in. 2008), wolniejszym chodem tych osób (Filardo i in. 2015) oraz słabszym czuciem proprioceptywnym kolana przy współistniejącym zapaleniu (Hart i in. 2015). Kinezjofobię wykorzystuje się również jako punkt wyjścia do planowania postępowania rehabilitacyjnego osób z chronicznym bólem (Lame i in. 2006), osób z rwą kulszową (Verwoerd i in. 2015), kobiet z bólami menstruacyjnymi (Shakeri i in. 2013).

Mimo, wydawać by się mogło, oczywistego związku kinezjofobii z aktywnością fizyczną, istnieją sprzeczne doniesienia na ten temat jej nasilenia i poziomu aktywności fizycznej. W badaniach wykazano, że kobiety które przed leczeniem operacyjnym podejmowały rekreacyjną aktywność sportową cechowały się niższym nasileniem kinezjofobii po zabiegu (Nijs i in. 2012). Natomiast w badaniach polskiej populacji wykazano odwrotnie proporcjonalny związek pomiędzy aktywnością fizyczną a nasileniem kinezjofobii (Knapik i in. 2013). W innych badaniach wykazano, że osoby z wyższym nasileniem kinezjofobii rzadziej wchodzą po schodach ale w tych samych badaniach nie wykazano związku z częstością podejmowania rekreacyjnej aktywności fizycznej (Jorgensen i in. 2015). W innych badaniach również poddano w wątpliwość związek aktywności fizycznej i kinezjofobii. Udowodniono, że nie ma związku między umiejętnościami ruchowymi a natężeniem kinezjofobii (Hudes 2011), ale już w badaniach oceniających zgodność chodu z jego prawidłowym wzorcem po schodach taki związek wykazano (Nijs i in. 2012). Wykazano również, że nasilenie kinezjofobii jest rośnie wraz z aktywnością fizyczną podejmowanej w czasie wolnym (Koho i in. 2015). Można zatem przypuszczać, że nasilenie kinezjofobii rośnie gdy dotyczy aktywności fizycznej związanej ogólnej związanej z przemieszczaniem ciała w przestrzeni.

W dotychczasowych badaniach oceniających wpływ zastosowania różnych procedur terapeutycznych na nasilenie kinezjofobii wykazano, że u osób z bólem dolnego odcinka kręgosłupa, nasilenie kinezjofobii obniża się pod wpływem udziału w multidyscyplinarnej rehabilitacji (Monticone i in. 2016). Zastosowano w niej dodatkowe spersonalizowane, na podstawie oceny zaburzeń ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w strefie neutralnej, ćwiczenia stabilizujące kręgosłup. Osoby z grupy eksperymentalnej uczestniczyły w indywidualnych 60 minutowych sesjach terapii poznawczo – behawioralnych raz w tygodniu przez 8 tygodni, polegających na radzeniu sobie z negatywnymi emocjami, myślami katastroficznymi oraz kinezjofobią. Elementem takiej terapii było wyjaśnienie teorii zachowań unikających i przedstawieniu kinezjofobii jako czynnika, na który ma się wpływ niż jako czynnika, który decyduje o zachowaniu. Trening sprawnościowy odbywał się raz w tygodniu i trwał 60 minut. Porównania dokonano ze standardowym postępowaniem rehabilitacyjnym obejmującym mobilizację pasywną, stretching oraz trening kontroli posturalnej.

Podobne efekty przyniosły interwencje mające na celu radzenie sobie z kinezjofobią u osób po całkowitej plastyce stawu kolanowego (Monticone i in. 2013; 2016). Polegały one na utrzymywaniu równowagi na płaszczyźnie niestabilnej, chodzeniu ze zmienną prędkością i zmianą kierunku. Pod kontrolą psychologa pacjenci również zaangażowani do dyskusji mającej na celu na modyfikację przekonań o strachu przed ruchem oraz odnajdywaniu wspólnych sposobów na radzenie sobie z nim. W tym celu wykorzystano poprzez dyskusję w zakresie czynników ją determinujących.

Randomizowane i kontrolowane eksperymenty wykazały krótkotrwałe obniżenie kinezjofobii pod wpływem zindywidualizowanej 8 – tygodniowej multidyscyplinarnej kognitywno – behawioralnej terapii. Podobnie w przypadku organizacji takich zajęć w grupie, ich efekt nie przyniósł długotrwałego obniżenia nasilenia kinezjofobii (Brox i in. 2008; Chou and Huffman 2007;

Henschke i in. 2010; Van Middelkoop i in. 2011; Storheim i in. 2003). Słabe efekty w redukcji nasilenia kinezyfobii przyniosły ćwiczenia skierowane na kształtowanie wytrzymałości mięśni szyjnych po urazie typu „whiplash” (Roderick i in. 1995; Peterson i in. 2015; Hartigan i in. 2013). Trening mięśni głębokich kręgosłupa i wynikające z niego obniżenie dolegliwości bólowych oraz zniesienie ograniczeń ruchowych, podobnie nie zredukowały nasilenia kinezyfobii u kobiet z dolegliwościami dolnego odcinka kręgosłupa (Gustafson i in. 2008).

#### **4. Podsumowanie**

Zaprezentowany przegląd piśmiennictwa pokazuje iż w ramach edukacji można stosować różne techniki pracy z pacjentem, jednakże to celowość i sposób wykorzystania determinuje ich przydatność. Można przypuszczać również, że zastosowanie edukacji w zakresie determinant kinezyfobii wraz z treniгом odpowiedniej aktywności fizycznej, spowoduje częstsze podejmowanie aktywności fizycznej przez osoby ze schorzeniami układu krążenia i obniżenie jej nasilenia.

#### **5. Literatura**

- Allman – Farinelli S, Furber J, Allman – Farinelli S, et al. (2010) A population-based lifestyle intervention to promote healthy weight and physical activity in people with cardiac disease: The PANACHE (Physical Activity, Nutrition And Cardiac HEalth) study protocol BMC Cardiovascular Disorders; 10;1: 17 – 17.
- Bourne EJ. (2005) Lęk i fobia. Praktyczny podręcznik dla osób z zaburzeniami lękowymi. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego: 6.
- Brdak M, Utykański H, Utykańska A. (2016) Zmiany w nasileniu kinezyfobii w przebiegu stacjonarnego etapu rehabilitacji kardiologicznej. Młodzi Naukowcy – Monografia pokonferencyjna.
- Brown ML, Plate JF, Von Thaa S, et al. (2016) Decreased Range of Motion After Total Knee Arthroplasty Is Predicted by the Tampa Scale of Kinesiophobia. The Journal of Arthroplasty 31;4: 793 – 797.
- Cisek MM, Brzostek T, Gorkiewicz M. (2004) Influence of health education on the occurrence of risk factors for coronary heart disease. Wiad. Lek. 57 (supl. 1): 38 – 42.
- Echeverry D, Dike M, Jovanovic L. (2005) Efforts to improve subsequent treatment of cardiovascular risk factors in older patients with diabetes hospitalized for a cardiac event. Am. J. Manag. Care 11: 758 – 764.
- Frederix I, Van Driessche N, Hansen D, et al. (2015) Increasing the medium – term clinical benefits of hospital – based cardiac rehabilitation by physical activity telemonitoring in coronary artery disease patients. European Journal Of Preventive Cardiology 22,2: 150 – 8.
- Filardo G, Roffi A, Merli G, et al. (2015) Patient kinesiophobia affects both recovery time and final outcome after total knee arthroplasty. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: 1 – 7.
- Graham I, Atar D, Borch – Johnsen K, et al. (2008) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 14;2: E1 – 40.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practise: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practise (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovascular Prev rehabil, 2007: 14 Suppl 2: S1 – 113.
- Gustafsson J, Nilsson – Wikmar L. (2007, 2008) Influence of specific muscle training on pain, activity limitation and kinesiophobia in women with back pain post-partum-a 'single-subject research design'. Physiother Res Int. 13;1: 18 – 30.
- Hart HF, Collins NJ, Ackland DC, et al. (2015) Is impaired knee confidence related to worse kinesiophobia, symptoms, and physical function in people with knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction? Journal of Science and Medicine in Sport 18: 512 – 517.

- Hartigan EH, Lynch AD, Logerstedt DS, et al. (2013) Kinesiophobia after anterior cruciate ligament rupture and reconstruction: noncopers versus potential copers. *J Orthop Sports Phys Ther.* 43,11: 821 – 32.
- Hudes K. (2011) The Tampa Scale of Kinesiophobia and neck pain, disability and range of motion: a narrative review of the literature. *J Can Chiropr Assoc.* 55;3: 222 – 32.
- Jørgensen MB, Damsgård E, Holtermann A, et al. (2015) Properties of the Tampa Scale for Kinesiophobia across Workers with Different Pain Experiences and Cultural Backgrounds: A Rasch Analysis. *J Appl Meas.* 16;2: 218 – 27.
- Knapik A, Saulicz E, Gnat R. (2011) Kinesiophobia – Introducing a New Diagnostic Tool. *Journal of Human Kinetics* 28: 25 – 31.
- Knapik A, Saulicz E, Rottermund J, i in. (2013) Age as physical activity and its barrier determinant – kinesiophobia in people living in southern Poland. *Naukovo-pedagogični problemi fizičnoi kulture. Fizična kultura i sport* 15;1;7;33: 333 – 340.
- Kocjan J, Knapik A. (2014) Barriers of physical activity (kinesiophobia) in patients subjected to cardiac rehabilitation. *Baltic Journal of Health and Physical Activity* 6(4): 291 – 297.
- Konstantinos A, Silje W. (2014) An Internet- and Mobile-Based Tailored Intervention to Enhance Maintenance of Physical Activity After Cardiac Rehabilitation: Short – Term Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research.* 16;3: 1 – 1.
- Kori SH, Miller RP, Todd DD. (1990) Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management* 3: 35 – 43.
- Kubica A, Koziński M, Sukiennik A. (2007) Skuteczna edukacja zdrowotna - utopia czy niewykorzystane możliwości kardiologii. *Cardiovascular Forum* 12: 1 – 2.
- Kubica A, Sinkiewicz W, Szymański P, i in. (2006) Edukacja zdrowotna w chorobach układu krążenia — możliwości i zagrożenia. *Folia Cardiologica Excerpta* 1;4: 177 – 181.
- Lame IE, Peters ML, Kessels AH, et al. (2006) Can the pain catastrophizing scale and the tampa scale of kinesiophobia be used for clinical decision making in chronic pain? *European Journal of Pain* 10;1: 251
- Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. (2009) Physical activity and all – cause mortality: an updated meta – analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med,* 30: 213 – 224.
- Masquin L. (2008) *Jak pokonać lęk?* Kraków: 22.
- Misterska E, Jankowski R, Głowacki J, et al. (2015) Kinesiophobia in pre-operative patients with cervical discopathy and coexisting degenerative changes in relation to pain – related variables, psychological state and sports activity. *Med Sci Monit.* 14;21: 181 – 94.
- Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, et al. (2016) Group – based task – oriented exercises aimed at managing kinesiophobia improved disability in chronic low back pain. *European J Pain* 20: 541 – 551.
- Monticone M, Ferrante S, Rocca B, et al. (2013) Home – based functional exercises aimed at managing kinesiophobia contribute to improving disability and quality of life of patients undergoing total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 94;2: 231 – 239.
- Nocon M, Hiemann T, Muller – Riemenschneider F, et al. (2008) Association of physical activity with all – cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil,* 15: 239 – 246.
- Nijs J, Meeus M, Heins M, et al. (2012) Kinesiophobia, catastrophizing and anticipated symptoms before stair climbing in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Disabil Rehabil.* 34;15: 1299 – 305.
- Piotrowicz R, Wolszakiewicz J. *Rehabilitacja kardiologiczna pacjentów po zawale serca. Folia Cardiologica Excerpta,* 2008; 3, 12: 559 – 565.
- Peterson GE, Landén – Ludvigsson MH, O'Leary SP. et al. (2015) The effect of 3 different exercise approaches on neck muscle endurance, kinesiophobia, exercise compliance, and patient satisfaction in chronic whiplash. *J Manipulative Physiol Ther.* 38;7: 465 – 476.

- Roderick PJ, Brennan PJ, Meade TW. (1995) Do risk factors change in men at high risk of coronary heart disease? Observations on the effect of health promotion in primary care. *J. Cardiovasc. Risk* 2: 353 – 357.
- Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, et al. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36: 1923 – 1929.
- Salvy S, Roemmich J, Bowker J. (2009) Effect of peers and friends on youth physical activity and motivation to be physically active. *Journal of Pediatric Psychology* 34;2: 217 – 225.
- Shakeri H, Fathollahi Z, Karimi N, et al. (2013) Effect of functional lumbar stabilization exercises on pain, disability, and kinesiophobia in women with menstrual low back pain: a preliminary trial. *Journal of Chiropractic Medicine* 12: 160 – 167.
- Storch – Uczciwek A, Bochenek A. (2010) Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na aktywność ruchową osób po zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych. *Fizjoterapia* 18;1: 3 – 8.
- Warren TY, Barry V, Hooker SP, et al. (2010) Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 42: 879 – 885.
- Vale MJ, Jelinek MV, Best JD. (2003) COACH Study Group. Coaching patients On Achieving Cardiovascular Health (COACH): a multicenter randomized trial in patients with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 163: 2775 – 2783.
- Verwoerd AJH, Luijsterburg PAJ, Koes BW, et al. (2015) Does Kinesiophobia Modify the Effects of Physical Therapy on Outcomes in Patients With Sciatica in Primary Care? Subgroup Analysis From a Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Physical Therapy Association* 95;9: 1217 – 1223.
- Vincent HK, Seay AN, Montero C, et al. (2013) Kinesiophobia and fear-avoidance beliefs in overweight older adults with chronic low-back pain: relationship to walking endurance - part II. *Am J Phys Med Rehabil.* 92;5: 439 – 45.
- Quinglu C, Jody C, Marion H, et al. (2016) Cost – effectiveness of a population – based lifestyle intervention to Promote Healthy Weight and Physical Activity in Non –attenders.
-