

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 17 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 17
2011**

Wrocław 2012

Komitety Organizacyjne
zebrań naukowo-szkoleniowych
w 2011 roku
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska
dr Olaf Gubrynowicz

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Rocznik wydany pod redakcją
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler
dr Olaf Gubrynowicz

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1500+18 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
BWR Opal - Marek Borowski, Robert Niewiadomski, tel. 0 501 403 272, 0 501 151 684

Zakażenia robakami, leczenie, powikłania i pomoc

Nauka o robakach pasożytniczych jest nazwana helmintologią. Robaki (helminthy) nie stanowią jednorodnej grupy taksonomicznej. W helmintologii stosowane są dwa pojęcia taksonomiczne: typ oraz gromada. Rozpatrywane będą grupy zwierząt, które są pasożytami człowieka. W tej części wykładu zostaną omówione schorzenia szerzące się głównie za pośrednictwem żywności i wody, gdzie występują formy inwazyjne przywr, które atakują wątrobę, przewód pokarmowy i płuca.

Typ Plazińce

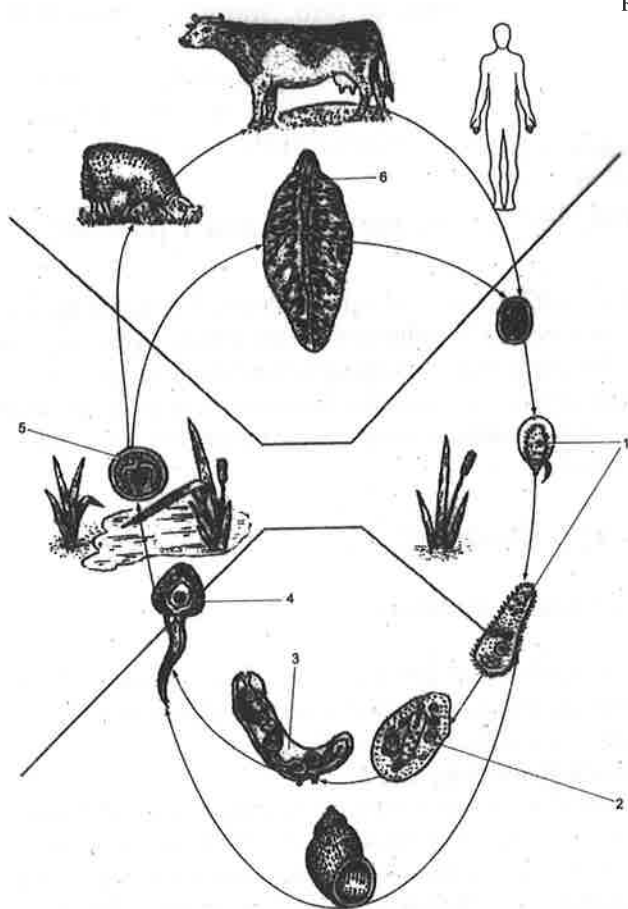
Gromada: Przywry

Przywry mają złożony cykl życiowy składający się z 6 postaci larwalnych (Ryc. 1.) (3). U większości przywr rozwój zarodkowy odbywa się w środowisku zewnętrznym w obecności tlenu. Schemat przywry przedstawiono na Ryc. 2.

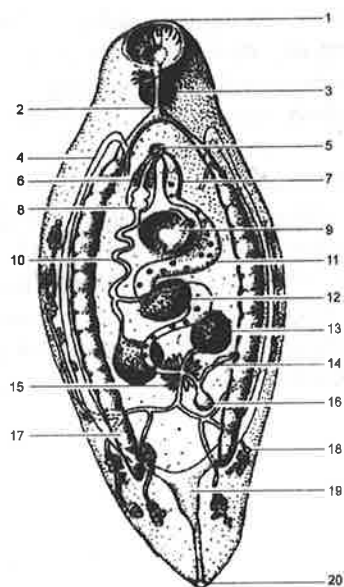
***Fasciola hepatica* - Motylica wątrobowa (Ryc. 2.).**

Motylica wątrobowa jest pasożytem, który występuje na całym świecie. Pasożyt ten występuje w przewodach żółciowych u zwierząt, np: owiec, bydła, koni, świń i psów, u ludzi występuje rzadko, w Polsce stwierdza się od 4 do 10 przypadków rocznie. Jaja tej przywry są składowane do światła kanalików żółciowych skąd wraz z żółcią dostają się do przewodu pokarmowego i z kałem wydalone są na zewnątrz. Fasciozoza przebiega w dwóch postaciach, ostrej i przewlekłej.

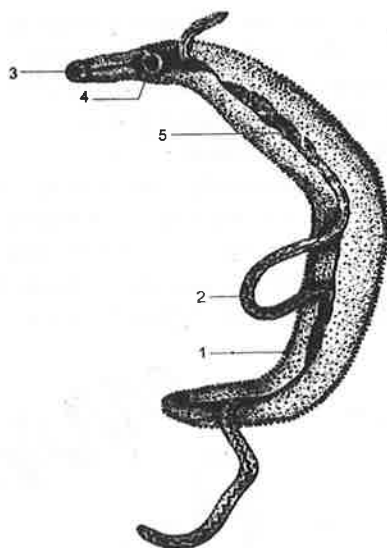
Postać ostra wiąże się z wędrówką pasożyta w miększu wątroby, co powoduje mechaniczne jej uszkodzenie. Towarzyszy temu toksyczne działanie metabolitów. Objawy są następujące: bolesne powiększenie wątroby, żółtaczka, bule stawów, powiększona śledziona oraz anemia (3) po kilku tygodniach ostre objawy cofają się. Choroba przechodzi w postać przewlekłą. Tkanka wątroby ulega regeneracji. Motylica usadawia się w większych kanałach żółciowych. Głównym źródłem zakażenia jest kał zwierząt. Profilaktyka polega na unikaniu picia nieprzegotowanej wody, pochodzącej z przygodnych zbiorników w której mogą występować inwazyjne postacie motylicy, tzw. cercarie.



Ryc. 1. Cykl rozwojowy *Fasciola hepatica*: 1-jajo z miracydium, 2-sporocysta, 3-redia, 4-cerkaria, 5-metacerkaria (adoleskaria), 6-postać dojrzała



Ryc. 2. Morfologia przywry (schemat): 1-przyssawka gębowa, 2-przełyk, 3-gardziel, 4-wydalniczy kanał zbiorczy, 5-przed-sionek płciowy, 6-prącie, 7-pochwa, 8-pęcherzyk nasienny, 9-przyssawka brzuszna, 10-nasieniowód, 11-macica, 12-jądro, 13-jajnik, 14-kanał Laurera, 15-gruczoły Mehlisa, 16-zbiornik nasienia, 17-jelito, 18-gruczoły żółtkowe (żółtniki), 19-pęche-ryk wydalniczy, 20-otwór wydalniczy



Ryc. 3. *Schistosoma haematobium*: 1-samiec, 2-samica, 3-przyssawka gębowa, 4-przyssawka brzuszna, 5-rynienka płciowa

***Schistosoma haematobium* - Przywra żylna**

Przywra żylna występuje głównie w Afryce i w krajach bliskiego wschodu. Spotyka się ją również w krajach południowej Europy. Obecnie ponad sto milionów ludzi zarażonych jest przywrą żylną. W Polsce jest rzadka. Można ją u nas uznać za "niechciane pamiątki z wakacji" (4). Przywra żylna jest pasożytem rozdzielnopłciowym (Ryc. 3.). Po brzusznej stronie samca występuje rynienka w której czasowo przebywa samica. Zarówno samica jak i samiec mają przyssawki gębowe. *Schistosoma haematobium* przedostaje się przez skórę, osiedla się w naczyniach krwionośnych, odżywia się krwią, i tam składa jaja. Jaja przedostają się do pęcherza a stąd z moczem na zewnątrz organizmu. Jeśli dostaną się do wody w ciągu kilku godzin z jaj wylęgają się miracydia, które w celu dalszego rozwoju muszą wnikać do organizmu pośredniego żywiciela, którymi są ślimaki. *Schistosoma* lub bilharycjoza powoduje zmiany nawrotowe pęcherza moczowego. U mężczyzny może występować przerost gruczołu krokowego. Zakażenie może prowadzić do niewydolności nerek. Zakażenie występuje na skutek kąpieli w przygodnych zbiornikach wodnych, picia nieprzegotowanej wody. Źródłem zakażenia są ślimaki uwalniające do wody cerkarie tego pasożyta (3)

Gromada: Tasiemce

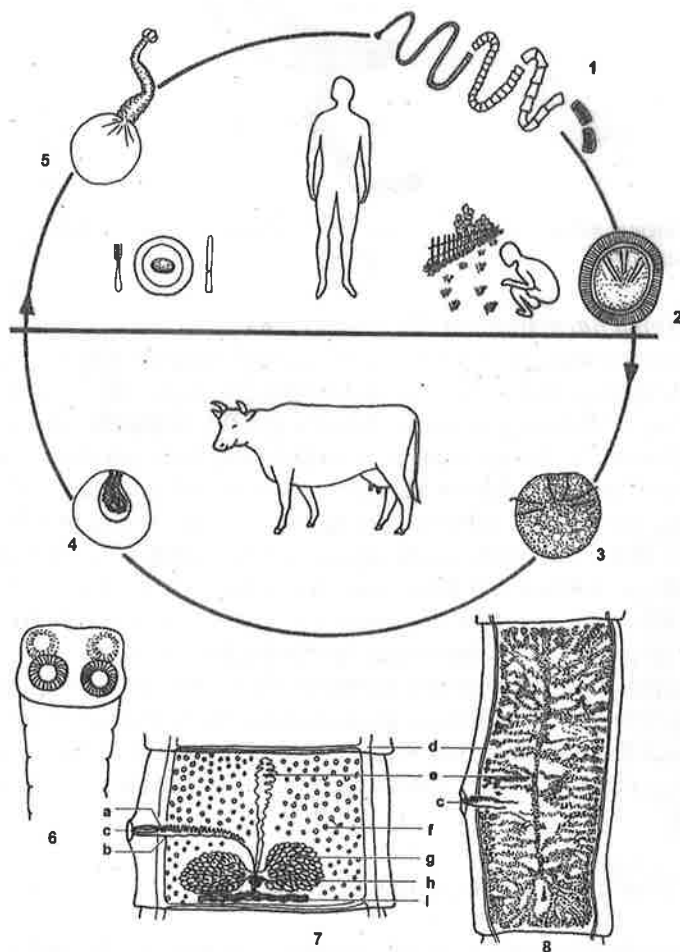
Tasiemce są płazińcami, bezwzględnyimi pasożytami. Osobniki dorosłe pasożytują w jelitach kręgowców. Stadia larwalne pasożytują w jamie ciała bezkręgowców, np: oczlik. Budowa Tasiemca jest następująca:

1. Skoleks
2. Szyjka

3. Taśma, w której następuje formowanie członów - proglotydów, które wraz z kałem są uwalniane do środowiska. Dojrzałe proglotydy zawierają kompletne narządy rozrodcze. Tasiemce są organizmami hermafrodytycznymi. Męski układ rozrodczy kształtuje się w proglotydach przed powstaniem układu żeńskiego (2).

***Taenia saginata* - Tasiemiec nieuzbrojony**

Tasiemiec nieuzbrojony występuje na całym świecie, szczególnie w krajach o niskim poziomie higieny i gdzie spożywa się surowe mięso. Uważa się, że tenioza występuje u 70 milionów ludzi. W Polsce notuje się rocznie kilkaset przypadków teniozy (2). Tasiemiec nieuzbrojony charakteryzuje się ogromną płodnością. Jeden osobnik w ciągu miesiąca wytwarza około 50 milionów jaj. Cykl życiowy przedstawia się następująco (Ryc. 4) (2).



Ryc. 3. *Taenia saginata*: 1- tasiemiec w jelicie cienkim, 2-jajo, 3-onkosfera, 4-wągier (cysticercus), 5-wągier wynicowany, 6-skoleks, 7-proglotyd maciczny: a-nasieniowód, b-pochwa, c-przedsionek płciowy, d-kanal wydalniczy, e-macica, f-jądra, g-dwupłatowy jajnik, h-gruczoł Mehlisa, i-żółtnik (wg D. Cieleckiej, Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii AM w Warszawie)

Jaja wydalane do środowiska wraz kałem dostają się do żywiciela pośredniego tj. bydła pasącego się na terenach skażonych odchodami ludzkimi, np w wyniku ich stosowania jako nawozu. Skażenie pastwisk w czasie powodzi sprzyja rozprzestrzenieniu się jaj. Jaja mogą być też roznoszone przez owady, np: muchy. Jaja ulegają przekształceniu w tzw. onkosfery. Drogą krwi przedostają się do narządów wewnętrznych, np; wątroby, płuc i nerek. Onkosfery przekształcają się w wągry, które w mięśniach zwierzęcia mogą przetrwać nawet 3 lata. Do zakażenia człowieka dochodzi drogą pokarmową. Objawy teniozy są następujące, bule brzucha, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia (4). Profilaktyka polega na bezwzględnym leczeniu pacjentów u których w kale stwierdzono jaja, konieczna jest kontrola mięsa w rzeźniach. Leczenie polega na podawaniu prazylkwantelumu w jednorazowej dawce 10-15 mg na kilogram masy ciała (2, 4).

***Taenia solium* - Tasiemiec uzbrojony**

Skoleks tego tasiemca zawiera 25-30 haków. Żywicielem pośrednim są świnię, przekształcone jaja (onkosfery) zostają przetworzone w wągry. W Polsce rejestruje się kilkanaście przypadków inwazji jelitowych z których mogą rozwijać się zakażenia serca, płuc, otrzewnej oraz mózgu. Zakażeniu mózgu mogą towarzyszyć wymioty, silne bule głowy oraz zaburzenia widzenia. Profilaktyka - niestosowanie ludzkiego kału jako nawozu, zakładanie wodociągów i kanalizacji na wsi.

***Echinococcus granulosus* - Tasiemiec bąblowcowy**

Tasiemiec bąblowcowy jest to pasożyt jelita cienkiego występujący głównie u lisów. Formą inwazyjną dla człowieka jaja są wydalane wraz z kałem, u człowieka wywołują szereg schorzeń: uszkodzenie wątroby i ośrodkowego układu nerwowego.

***Echinococcus multilocularis* - bąblowiec wielokomorowy**

Żywicielem ostatecznym są lisy. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową po spożyciu pokarmów zanieczyszczonych kałem lisa. Obecnie w wyniku szczepień przeciw wściekliznie liczba lisów wzrasta. Należy zwracać uwagę na dzieci zbierające i zjadające jagody. Liczba zakażeń bąblowcem wielokomorowym wzrasta. Bąblowiec wielokomorowy jest najbardziej chorobotwórczym tasiemcem spośród tych, które atakują człowieka. Zakażenie skutkuje uszkodzeniem wątroby z żółtaczką i puchliną brzuszną (2). Leczenie polega na zabiegu chirurgicznym, po którym pacjent poddany jest chemioterapii przez okres około 2 lat (2).

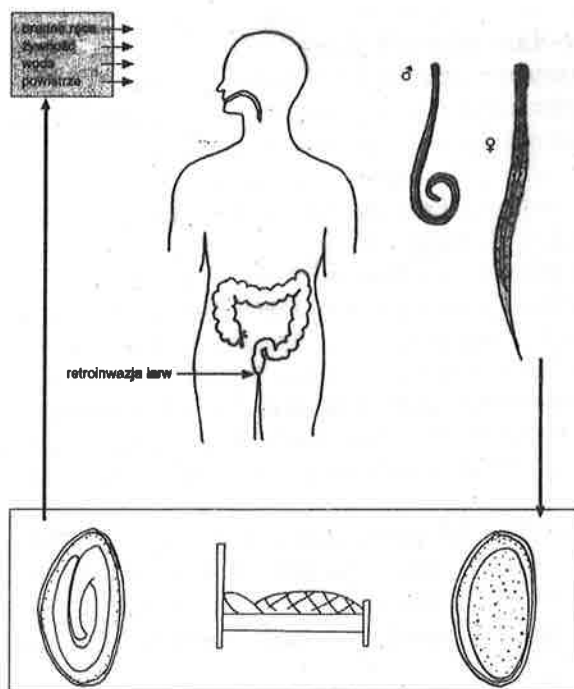
Ciekawe dane dotyczące zakażeń tasiemcami w latach 1997 - 2000 dostarcza praca T. H. Dzbeńskiego i wsp. (1). Autorzy opierając się na danych uzyskanych ze stacji sanitarno epidemiologicznych stwierdzili, że w omawianym okresie zarejestrowano ogółem 3523 przypadki tasiemczyc jelitowych. W tym 2748 (70%) zakażeń tasiemcem nieuzbrojonym i tylko 41 (1,16%) zakażeń tasiemcem uzbrojonym, jest rzeczą ciekawą, że najczęściej zakażenia tymi tasiemcami występują u mieszkańców miast w wieku 40 - 45 lat. Autorzy analizując uzyskane dane stwierdzili, że cytują "z roku na rok obserwuje się spadek zakażeń tasiemcami".

Typ Obleńce

Gromada Nicienie – *Nematoda*

Charakterystyczną cechą obleńców jest wydłużony i obły, często nitkowaty kształt ciała. Najważniejszym z medycznego punktu widzenia jest owsik ludzki.

Enterobius vermicularis - owsik ludzki



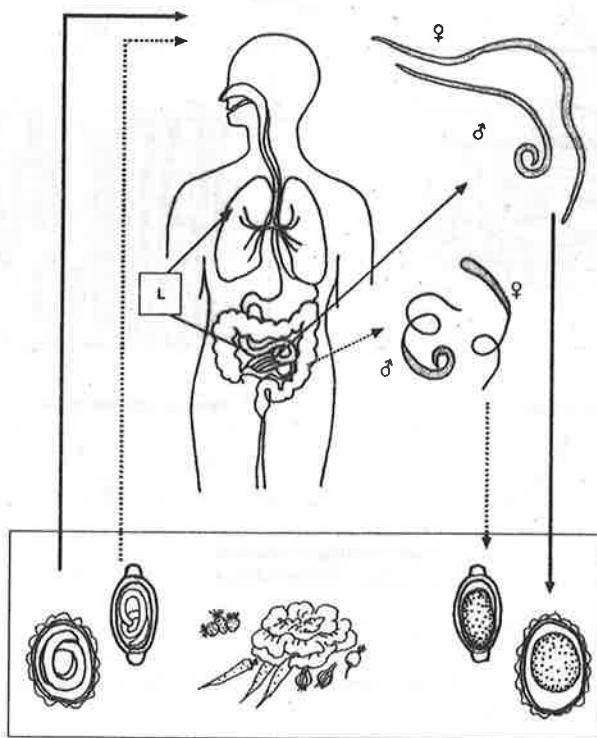
Ryc. 5. Schemat cyklu rozwojowego *Enterobius vermicularis* (wg D. Cieleckiej, Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii AM w Warszawie)

Na świecie zakażonych tym nicieniem jest 400 milionów ludzi. W Polsce jest to najczęstsza robaczycza. Kosmopolityczny nicienie, pasożytuje w jelicie grubym. Owsik najczęściej występuje u dzieci. Owsik ludzki jest robakiem rozdzielono płciowym. Samica ma około 10 mm długości. Samiec jest mniejszy i jego wymiary wynoszą około 3 mm. Zapłodniona samica wędruje w okolicę odbytu gdzie składa jaja. Jaja przylegają do skóry, rąk i bielizny. Temperatura ciała sprzyja powstawaniu inwazyjnych larw. Larwy za pośrednictwem rąk dziecka dostają się do ust i dochodzi do auto-inwazji. Jaja mogą być przenoszone do organizmu dziecka drogą pokarmową lub inhalacyjną. Najwięcej osobni-

ków zasiedla okrężnicę, jelito ślepe, jelito cienkie i odbytnicę. Do najważniejszych objawów należy świąd odbytu, drapanie się sprzyja nadkażeniom bakteryjnym. Do innych objawów należą: bule brzucha, nudności, biegunka i stany zapalne jelita grubego. Źródłem zakażenia jest chory człowiek (4). Profilaktyka: zachowanie higieny osobistej, która polega na każdorazowym myciu rąk po wyjściu z toalety (uwaga dzieci!). Podmywanie po każdym wypróżnieniu wodą z mydłem zmywa około 90% jaj złożonych w ciągu nocy.

***Trichuris trichiura* - Włosogłówka ludzka**

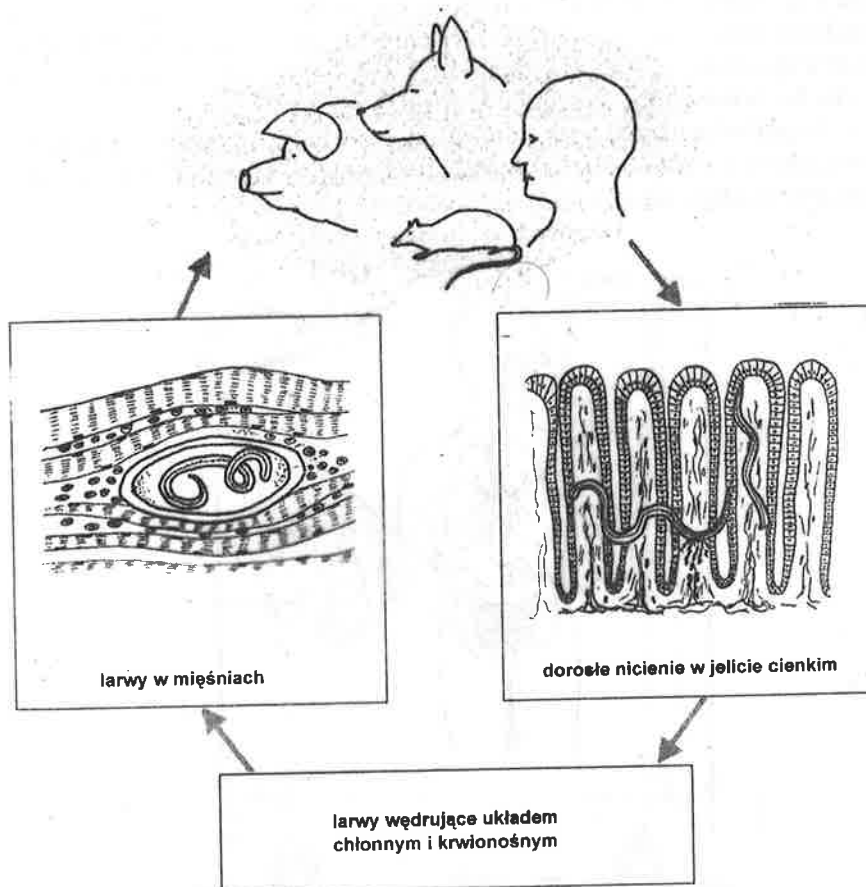
Włosogłówka ludzka występuje na całym świecie. W Polsce zajmuje 2 miejsce po owsiku, choruje około 20% ludzi. Pasożyt bytuje w krążeniu, jest nicieniem rozdzielno-płciowym (Ryc. 6.).



Ryc. 6. Schemat cyklu rozwojowego *Ascaris lumbricoides* (linia ciągła) i *Trichuris trichiura* (linia przerywana) (wg D. Cieleckiej, Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii AM w Warszawie)

Zakażenie następuje drogą pokarmową po spożyciu niemytych warzyw zanieczyszczonych jajami włosogłówki. Trychurioza występuje w dwóch postaciach (2): Postać przewlekła, objawia się utratą łaknienia, biegunkami występującymi na przemian z zaparciami, wysypką skórą. U dzieci może występować zahamowanie rozwoju fizycznego. Postać ostra - bule brzucha, bule przy wypróżnianiu się, nudności, uporczywa biegunka (2). Profilaktyka polega na dokładnym myciu rąk i jarzyn.

Trichinella spiralis - Włosień kręty.



Ryc. 7. Schemat cyklu rozwojowego *Trichinella spiralis* (wg D. Cieleckiej, Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii AM w Warszawie)

Włosień kręty jest nicieniem wywołującym u człowieka włośnicę. Najczęstszym źródłem zakażenia jest mięso dzika nieskontrolowane weterynaryjnie. Włosień kręty jest spotykany również u wilków niedźwiedzi i lisów (4). Włośnica może występować w postaci bezobjawowej lub ciężkiej. W Polsce zakażenie występuje w postaci endemii. Włośnica może zakończyć się śmiercią. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową po spożyciu zakażonego mięsa. Larwy dostają się do żołądka a następnie do jelita. W kosmkach jelitowych larwy ulegają przeobrażeniu w osobniki dojrzałe (Ryc. 7.). Po kopulacji samica rodzi larwy. W ciągu życia samica rodzi około 1000 larw, do zakażenia wystarczy około 100 larw (4). Objawy włośnicy są następujące: dreszcze, bóle głowy, gorączka, objawami charakte-

rystycznymi są obrzęki powiek i tkanek oczodołowych (4). Profilaktyka polega na badaniu mięsa świń i dzików przez lekarza weterynarii. Przed spożyciem mięso powinno być poddane obróbce termicznej w 76-80 C (4).

Leczenie polega na podawaniu leków Albendazolu lub Mebendazolu, leki te niszczą dojrzałe postacie pasożyta.

Piśmiennictwo

1. Waloch M., Sobolewska A., Dzbeński T. H.: Analiza sytuacji epidemiologicznej tasiemczyc w Polsce w latach 1997-2006 na podstawie danych z wojewódzkich stacji SAN-EPIDPrzgl. Epidemiol. 2010, 64, 533-536
2. Grytner-Zięcina B. Parazytologia i akaroentomologia medyczna (Red. naukowy A. Deryło), PWN 2002, 200-237.
3. Humiczewska-Rajska M. Parazytologia i akaroentomologia medyczna (Red. naukowy A. Deryło), PWN 2002, 161-197.
4. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Alfa Medica Press 2007.

Personalizacja terapii.

Terapie celowane molekularnie. Teranostyki, Definicje i wybrane przykłady kliniczne.

Współczesna farmakoterapia rekomenduje zasadę indywidualnego dostosowania terapii do stanu ogólnego organizmu pacjenta: wieku, płci, masy ciała, stanu wydolności narządów wewnętrznych (w tym: układu krążenia, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, szpiku kostnego), określenie czynników determinujących kinetykę leku u danego pacjenta. Indywidualizacja terapii jest aktualnie standardem postępowania lekarskiego i farmaceutycznego.

Nieco inne deskryptory opisujące stan chorego są uwzględniane w próbach personalizacji choroby i personalizacji terapii; w tym podejściu stosowane są różnorodne metody postępowania diagnostycznego (diagnostyka obrazowa, laboratoryjna, immuno-diagnostyka, diagnostyka molekularna) zmierzające do szczegółowego rozpoznania i charakterystyki cech choroby u danego pacjenta. Taka indywidualna charakterystyka choroby u danego pacjenta nosi nazwę personalizacji choroby i zmierza do rozpoznania i ilościowej oceny u danego pacjenta specyficznych biomarkerów jego choroby, markerów, które determinują zastosowanie terapii celowanej molekularnie (*targeted therapy*), co stanowi podstawę personalizacji terapii.

Rozwój nowych terapii celowanych molekularnie jest uzależniony od osiągnięć biologii systemowej: genomiki, a w szczególności proteomiki i metabolomiki. Warsztat proteomiki umożliwia jednoczesną obserwację wszystkich (lub większości) białek w badanym materiale komórkowym (np. biopsji) lub białek płynów ustrojowych w różnych stanach rozwoju choroby, i pozwala na zidentyfikowanie nowych biomarkerów chorób, dotąd (przy zastosowaniu „klasycznych” metod identyfikacji wybranych białek) nie postrzeganych jako użyteczne markery diagnostyczne i/lub cele dla terapii. Przykładem użyteczności metod proteomiki w powstaniu nowych terapii celowanych molekularnie może być historia odkrycia roli glikoproteiny GP88 (progranuliny) we wzroście nowotworowym. Analizując autokrynne czynniki wzrostowe w różnych nowotworach z zastosowaniem warsztatu proteomiki i jednoczesnej obserwacji ilościowej kilkuset białek w hodowlach komórek nowotworów o różnym tempie proliferacji, zwrócono uwagę na zmiany ekspresji glikoproteiny GP88. Jest to autokrynnny czynnik wzrostowy w raku piersi [1, 2], uczestniczący także w powstawaniu wielu innych nowotworów. Odpowiada za nasilenie proliferacji, rozwój oporności komórek nowotworowych na chemioterapię i wzrost przeżywalności - hamowanie apoptozy w komórkach nowotworowych.

Ekspresja GP88 jest ściśle skorelowana z tempem wzrostu nowotworów, w guzach o szybkim tempie proliferacji ekspresja jest wysoka. Stwierdzono, że GP88 jest czynnikiem stymulującym proliferację różnych nowotworów (raków: piersi, jajnika, endometrium, nerek, pęcherza moczowego, prostaty, a także wątrobiaka, glejaków, szpiczaka mnogiego i różnych mięsaków). Uzyskano przeciwciało monoklonalne, które rozpoznaje GP88, i wiążąc się do tej glikoproteiny, hamuje jej wewnątrzkomórkowe szlaki transdukcji sygnałów proliferacyjnych (szlaki kinaz MAP, ścieżki trójfosforanu inozytolu - IP_3), a także zmniejsza uwalnianie z komórek nowotworowych czynników stymulujących angiogenezę [3]. Na drodze tych mechanizmów działania przeciwciało anti-GP88 hamuje wzrost nowotworów. Przeciwciało anti-GP88 jest w II fazie badań klinicznych, i wiele wskazuje, że niebawem zostanie wprowadzone do terapii onkologicznej jako nowy lek hamujący wzrost różnych nowotworów u tych pacjentów, u których wykazano wzmożoną ekspresję GP88 w materiale biopsji guzów nowotworowych. Sprzężone z fluorochromem przeciwciało anti-GP88 jest stosowane do wykrywania i do oceny ekspresji GP88 na komórkach nowotworowych w materiałach biopsji guza.

Zatem warsztat proteomiki pozwolił zidentyfikować GP88, jako dobrego biomarkera tempa proliferacji w wielu nowotworach, a zastosowanie przeciwciała anti-GP88 sprzężonego z fluorochromem umożliwiło ocenę ekspresji tej glikoproteiny w indywidualnych materiałach biopsji nowotworów (personalizacja choroby). U pacjentów, u których w biopsji guza stwierdzono wysoką ekspresję GP88 włączenie do leczenia onkologicznego przeciwciała anti-GP88 jest uzasadnione; skutkuje znaczącym obniżeniem tempa wzrostu nowotworu u tych chorych (personalizacja terapii - terapia celowana molekularnie na GP88).

Terapie celowane w onkologii.

Celowana (molekularnie celowana) terapia nowotworów jest strategią leczenia, w której celem dla leków przeciwnowotworowych są różne cząstki (receptory, enzymy, czynniki wzrostowe, czynniki transkrypcyjne) ważne dla wzrostu nowotworów. Terapia celowana nowotworów wykorzystuje zmiany struktury, ekspresji i/lub funkcji niektórych białek, odróżniające nowotwór od tkanki prawidłowej, z której nowotwór pochodzi. Stwarza to nadzieje, że terapia celowana będzie w znacznie większym stopniu selektywna dla komórek nowotworowych i będzie oszczędzała komórki prawidłowe. Preparaty lecznicze stosowane w terapii celowanej nowotworów nie wpływają bezpośrednio na DNA, na procesy replikacji i proliferacji, jednak pośrednio hamują ekspansję nowotworów, poprzez wpływ (*upstream*) na białka uczestniczące w regulacji procesów proliferacji, reparacji uszkodzeń i apoptozy, oraz cząstek oddziaływań pomiędzy komórkami.

Przykłady aktualnie stosowanych molekularnie celowanych terapii nowotworów:

- niskocząsteczkowe inhibitory EGFR (receptorów naskórkowego czynnika wzrostu z aktywnością kinazy tyrozynowej) erlotinib, gefitinib, lapatinib, sorafenib – stosowane w różnych rakach z mutacją i nadekspresją receptora EGFR,
- drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej p210 kD: imatinib (*Glivec*) - stosowany w przewlekłej białaczce mieloblastycznej z obecnością chromosomu

Philadelphia (Ph⁺), w ostrych białaczkach limfoblastycznych w przypadkach Ph⁺ (utworzenie chromosomu Ph⁺ prowadzi do powstania genu fuzyjnego *bcr-abl* co skutkuje utrzymaniem permanentnie włączonej transkrypcji i nadprodukcji kinazy p210), a także w innych nowotworach Imatinib jest inhibitorem aktywności kinazy p210, blokuje miejsce wiązania ATP, niezbędne do aktywności fosfokinazowej, silnie blokuje także kinazę tyrozynową c-Kit, która wykazuje wzmożoną ekspresję w komórkach różnych raków (prostaty, drobnokomórkowego raka płuc, glioblastomach), a znaczną nadekspresję (mutacja) w rakach z komórek zrębu przewodu pokarmowego. W tych nowotworach, w których stwierdzono wzmożoną ekspresję p210 i/lub c-Kit uzasadnione jest zastosowanie w terapii imatinibu. Nowe generacje inhibitorów p210 (*Dasatinib*, *Nilotinib*) działają silniej na aktywność fosfokinaz, jednak są mniej specyficzne niż imatinib dla kinazy p210,

- drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz serynowo-treoninowych B-Raf - modulatorów szlaków kinaz MAP/ERK, ważnych w regulacji proliferacji, różnicowania i sekrecji komórek; mutacje z nadekspresją B-Raf występują w około 10% nowotworów złośliwych, ale w ponad 70% przypadków czerniaków skóry. Do inhibitorów B-Raf zaliczany jest m.in. inhibitor wielu typów fosfokinaz - sorafenib, i aktualnie będący w końcowej fazie badań klinicznych vemurafenib, który okazał bardzo dobre efekty terapeutyczne (indukcja apoptozy) w zaawansowanych przypadkach czerniaka skóry,
- inhibitor proteasomów: bortezomib (*Velcade*) hamuje działanie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B – stosowany w szpiczaku mnogim, niedrobnokomórkowym raku oskrzeli; prowadzone są próby zastosowania leku bortezomib w różnych nowotworach,
- inhibitory PARP-1: polimerazy poli[ADP-rybozy]-1, (polimeraza ta uczestniczy w procesach naprawy uszkodzeń DNA): olaparib - lek stosowany w przypadkach nowotworów, w których stwierdzono mutacje genów supresorowych nowotworów *BRCA1* lub *BRCA2* (białka *BRCA1* i *BRCA2* uczestniczą w naprawie uszkodzeń DNA). Mutacje genów *BRCA1* oraz *BRCA2* prowadzą do wyłączenia ważnego systemu naprawy uszkodzeń DNA, naprawa zależy wówczas w zasadniczym stopniu od systemu aktywowanego przez białko PARP-1. W takich przypadkach zablokowanie PARP-1 przez lek – olaparib - jest letalne dla komórek nowotworowych i skutecznie hamuje progresję raka piersi, raka jajnika, raka okrężnicy, raka prostaty. Natomiast w przypadkach, w których geny *BRCA1* i *BRCA2* są prawidłowe, zablokowanie PARP-1 nie daje oczekiwanego efektu terapeutycznego, stwierdza się jedynie niewielkie zahamowanie wzrostu nowotworowego,
- przeciwciała monoklonalne wiążące się do receptora HER-2/neu: trastuzumab (*Herceptin*), lub blokujące dimeryzację tego receptora, niezbędną do jego aktywacji: pertuzumab (*Omnitarg*), cetuximab (*Erbix*) – stosowane w raku piersi z nadekspresją receptora HER-2/neu (15-20% przypadków raka piersi), ale także w innych nowotworach, w których wykryto nasiloną ekspresję HER-2/neu (raki: żołądka, macicy, prostaty),
- przeciwciało monoklonalne blokujące naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń krwionośnych VEGF-A: bevacizumab (*Avastin*) – stosowany w różnych

nowotworach, głównie w zaawansowanym raku okrężnicy z przerzutami nowotworowymi,

- przeciwciało monoklonalne anty-CD20: rituximab (*Rituxan*, *MabThera*) - stosowane w nowotworach wykazujących wzmożoną ekspresję Cd20: w przewlekłej białaczce limfocytarnej, białaczce włochatokomórkowej, chłoniakach nieziarniczych z komórek B),
- przeciwciało monoklonalne anty-CD33 (*CD33 okazuje podwyższoną ekspresję w mieloblastycznych komórkach białaczkowych*) skoniugowane z toksyną bakteryjną - kalicheamycyną (*Mylotarg*) – stosowane w ostrej białaczce mieloblastycznej,
- przeciwciało anty-CD57: alemtuzumab (*Campath*) – stosowane w nowotworach ze zwiększoną ekspresją CD57 (na limfocytach T): w przewlekłej białaczce limfocytarnej i w chłoniakach T-limfocytowych,
- przeciwciało monoklonalne anty-EGFR: cetuximab (*Erbix*) – stosowane w różnych rakach: żołądka, jelita grubego, płuc, trzustki, nowotworach głowy i szyi, u tych pacjentów, u których w materiałach biopsji guzów wykazano wzmożoną ekspresję EGFR. Do oceny poziomu ekspresji tego receptora stosowany jest test: EGFRpharmDx, jest to zestaw oparty na wykrywaniu receptora przez przeciwciało monoklonalne cetuximab. W przypadkach, w których stwierdzono wzmożoną ekspresję EGFR w komórkach guza uzasadnione jest zastosowanie leku Erbitux (cetuximab); co jest rekomendowane przez FDA w terapii łącznej z inhibitorami topoizomerazy I (irinotecan),
- przeciwciało anty-CTLA-4: ipilimumab (*Yervoy*) - wzmacnia przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną poprzez wiązanie cząstki CTLA-4 obecnej na cytotoksycznych limfocytach T, wiązanie CTLA-4 nasila odpowiedź immunologiczną (hamuje supresję). Ipilimumab jest stosowany w zaawansowanych stadiach czerniaka skóry, w raku płuc (drobno- i niedrobno-komórkowym), w raku prostaty z przerzutami.

Należy podkreślić, że decyzja lekarska o zastosowaniu przedstawionych powyżej preparatów leczniczych musi być poprzedzona procedurą personalizacji choroby – diagnostyką obecności i stopnia ekspresji białka, na które proponowany preparat jest celowany. Tylko w przypadkach tych nowotworów, w których stwierdzi się wzmożoną ekspresję cząstek docelowych w komórkach nowotworowych, można decydować o włączeniu konkretnego leku-inhibitora przeciw nim skierowanego. Zastosowanie leków bez uprzedniej diagnostyki często prowadzi do nieprawidłowego wyboru pacjenta do terapii celowanej (w przypadkach braku lub niskiej ekspresji celu molekularnego dla takiej terapii). W wyniku takiej decyzji efekt terapeutyczny jest niewielki (często brak efektu), natomiast manifestować się mogą liczne objawy uboczne zastosowanych leków. Przykładowo, zastosowanie herceptyny w przypadkach raka piersi, w których nie stwierdzono nadekspresji receptora HER-2/neu prowadzi do niewielkiego zahamowania tempa wzrostu raka piersi, natomiast ujawnia szereg działań ubocznych herceptyny (gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe, mdłości, kardi toksyczność).

Pokazuje to bezwzględna zależność decyzji o włączeniu określonej terapii celowanej od wcześniej wykonanych badań diagnostycznych potwierdzających obecność celu molekularnego dla tej terapii w danym przypadku klinicznym.

Teranostyki

Obligatoryjna zależność metod wykrywania określonego biomarkera choroby i decyzji o włączeniu konkretnej terapii celowanej generowała utworzenie pojęcia zestawu (pakietu) diagnostyczno-terapeutycznego i legła u podstaw narodzin nowego terminu: teranostyki. Termin teranostyk (ang. *theranostic*) jest neologizmem, zbitką słów: lek (ang. *therapeutic*) + zestaw diagnostyczny (ang. *diagnostic*).

Terminem teranostyk określa się każdy lek, którego zastosowanie jest determinowane wcześniej wykonanym badaniem diagnostycznym identyfikującym molekularny cel terapeutyczny dla tego leku. Teranostycznymi testami nazywa się testy diagnostyczne wykrywające cele molekularne dla konkretnego leku. Przykładowo, w 2002 r. FDA zatwierdziła jako test teranostyczny *ENOX-Test*, jest to szybki, przyłózkowy test do oceny aktywacji X czynnika krzepnięcia krwi, wynik tego testu determinuje włączenie (i dawkę) *enoxaparyny* w niestabilnej dławicy piersiowej i przed podjęciem prób reperfuzji, także w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich podudzia [4]. *ENOX-Test* jest specjalnie kalibrowany do oznaczania efektu antykoagulacyjnego *enoxaparyny* i jest nieużyteczny do badania efektów innych niskocząsteczkowych heparyn [5]. Według klasycznej definicji pakiet: [*ENOX-Test* + *enoksaparyna*] powinien być nazywany zestawem teranostycznym.

Zestawy teranostyczne – teranostyki kreowane są na nową kategorię farmaceutyków i muszą spełniać specjalne warunki rejestracji, oznakowania i dystrybucji [6]:

- powinny być łącznie zatwierdzane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (w USA zestawy teranostyczne zatwierdza FDA) zarówno lek jak i test diagnostyczny determinujący zastosowanie tego leku; bo wynik testu determinuje wskazania do stosowania konkretnego leku,
- opis metody diagnostycznej zestawu teranostycznego powinien znaleźć się w ulotce leku, którego zastosowania dotyczy test diagnostyczny,
- ulotka powinna zawierać zalecenia w formie: przed zastosowaniem leku *niezbędne jest/musi być wykonane* określone badanie diagnostyczne,
- zatwierdzeniu przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych powinien podlegać zestaw (kit) diagnostyczny; powinien on zawierać komplet wystandaryzowanych odczynników, kontrole pozytywne i kontrole negatywne, tak, ażeby wykonany test diagnostyczny dał wyniki porównywalne z referencyjnymi i mógł w sposób pewny określić zasadność włączenia (często także dawkę) konkretnego leku (*obecnie często w zestawach teranostycznych załączony jest tylko wiodący odczynnik, np. przeciwciało monoklonalne, a resztę procedury kwituje się przepisem, który laboratorium musi wykonać na własnych odczynnikach*),
- dąży się do tego ażeby cały zestaw teranostyczny [kit diagnostyczny + lek] stanowiły jedność i były łącznie rejestrowane przez urzędy rejestracji.

Terapia teranostyczna nie jest droższa od terapii tradycyjnej, w której dobór leków i ich dawkę ustala się metodą „prób i błędów” (*pacjent zareaguje słabo, zwiększamy dawkę leku lub zmieniamy lek*). Indywidualnie dla pacjenta terapia teranostyczna może być droższa niż terapie tradycyjne, jednak z punktu widzenia farmakoekonomiki systemu finansowania opieki zdrowotnej (w Polsce: NFZ) terapia teranostyczna jest

bardziej opłacalna gdyż:

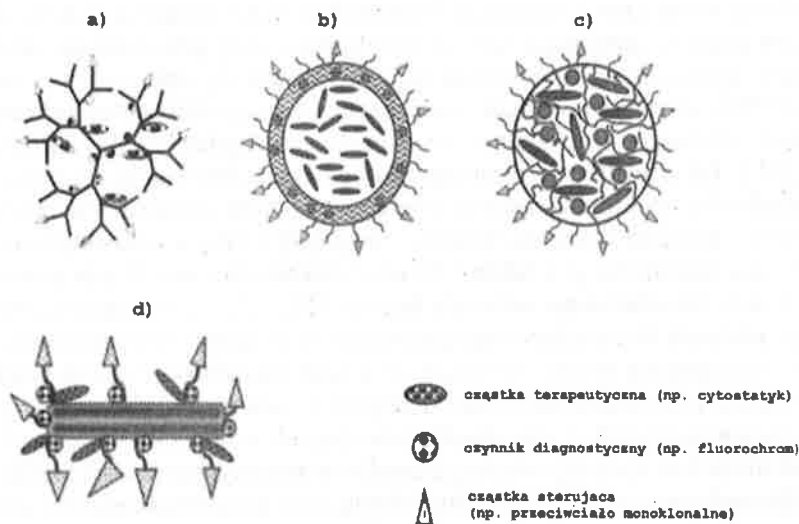
- obejmuje mniejszą grupę pacjentów właściwie dobranych do leczenia,
- efekty terapii teranostycznej zwykle są lepsze niż terapii tradycyjnych, więc i czas leczenia i ogólna dawka zastosowanych leków są mniejsze,
- mniejsza jest częstość występowania i nasilenie objawów ubocznych leków właściwie dobranych na podstawie wyników wcześniej wykonanego testu diagnostycznego.

Wydaje się zatem, że są przesłanki, ażeby systemy finansowania opieki zdrowotnej w różnych krajach w większym stopniu dofinansowywały/refundowały terapie teranostyczne, bo jest to opłacalne z punktu widzenia makrofarmakoekonomiki i powinno być także mniej kosztowne dla pacjentów.

Szacuje się, że aktualnie na świecie w badaniach klinicznych III/IV fazy jest 34 nowe teranostyki, z których wiele trafi w krótkim czasie do aptek. Są to teranostyki m.in. dla onkologii, chorób układu mięśniowo-szkieletowego, układu krążenia, układu krzepnięcia krwi/fibrynolizy i chorób układu nerwowego. Należy przygotować aptekarzy do dystrybucji zestawów teranostycznych, do kompetentnego udzielania informacji na temat teranostyków. Przypuszczalnie w okresie początkowym zestawy teranostyczne będą osobno dystrybuowane jako część A (zestaw diagnostyczny) i część B (lek), chociaż przyszłościowo nowe technologie zarówno w zakresie postaci farmaceutyków jak i technologii badań laboratoryjnych mogą zatrzeć różnicę pomiędzy częścią A i B zestawu i mogą także zmienić sekwencję zdarzeń: jeśli A+ to B, na równoczasową. Przykładowo, już obecnie w przypadku niektórych terapii teranostycznych na jednej platformie teranostycznej można zlokalizować i jednocześnie podać pacjentowi zarówno czynnik diagnostyczny jak i czynnik terapeutyczny.

Teranostyczne nanoplatformy lekowe

Obserwuje się intensywny rozwój badań w zakresie nanotechnologicznych platform lekowych teranostyków (*nanotheranostics*, *theranostic nanoparticles*; *TNP*), które mogą jednocześnie wykrywać i/lub monitorować przebieg choroby, jak i leczyć chorobę. TNP stwarzają możliwość wielofunkcyjnego uzbrojenia konkretnej nanoplatformy zarówno w czynniki diagnostyczne (przeciwciała monoklonalne i sensory/detektory chemiczne) jak i czynniki terapeutyczne dla terapii molekularnie celowanych (przeciwciała monoklonalne, niskocząsteczkowe inhibitory docelowych białek, enzymów, receptorów), związki wspomagające terapię celowaną (np. cytostatyki), związki poprawiające jakość diagnostyczną (np. ferromagnetyki poprawiające kontrast w obrazach NMR). Rodzaje „klasycznych” platform lekowych wykorzystywane w badaniach nanoteranostyków zostały pokazane na schemacie w Ryc. 1.



Ryc. 1. Często stosowane rodzaje platform teranostycznych; a) dendrimery, b) pęcherzyki, c) micelle, d) nanorurki grafenowe. Rycina zmodyfikowana za [8].

Dane literaturowe potwierdzają możliwości uzbrojenia tej samej nanoplatformy w różne cząstki wykrywające, barwiące, terapeutyczne i wspomagające diagnostykę i terapię, szczególnie dotyczy to nanoplatform na bazie dendrymerów i nanorurek grafenowych [8]. Wielkie zainteresowanie badaczy wzbudzają nanorurki grafenowe które stwarzają możliwości funkcjonalizowania platformy teranostycznej wielu czynnikami, związkami wspomagającymi diagnostykę i terapię. W badaniach doświadczalnych wykazano także wysoką selektywność leków z takiej platformy dla komórek nowotworowych, jednak same nanorurki okazują toksyczność dla wielu komórek prawidłowych [8]. Trwają prace nanotechnologów nad usunięciem tej istotnej przeszkody w rozwoju TNP na bazie grafenowych nanorurek.

Nowe platformy teranostyczne

Koloidalne magnetyczne nanokryształy.

Koloidalne nanokryształy stanowią dobrą bazę dla nanoplatform teranostycznych [9]: przy bardzo małej wielkości kryształów porównywalnej do biomolekuł komórkowych kryształy te wykazują bardzo korzystne właściwości optyczne, elektromagnetyczne w porównaniu do ich wyjściowych składników [10]. Szczególnie obiecujące dla rozwoju platform teranostycznych są ferromagnetyczne nanokryształy (SPIO, *superparamagnetic iron oxide*); aktualnie są one stosowane w radiologii do znaczącej poprawy kontrastu obrazów NMR. Platformy teranostyczne na bazie nanokryształów SPIO zawierają rdzeń składający się z mieszaniny magetytu (Fe_3O_4) i maghemitu ($\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$), opłaszczony hydrofobowym kwasem oleinowym i, powierzchniowo, hydrofilnym polimerem (najczęściej glikolem polietylenowym; PEG) [11]. Powierzchniowe opłaszczenie hydrofilnym polimerem

PEG stabilizuje nanocząstki, dostarcza aktywnych grup funkcyjnych do kontrolowanego przyłączenia cząstek „uzbrajających” przyszły teranostyk (przeciwciała wykrywające cel/sterujące, cytostatyki, fluorochromy) [11]. Co więcej, opłaszczenie nanocząstek polimerem (PEG) zmniejsza w stopniu znaczącym wychwyt SPIO przez komórki systemu retikulo-endotelialnego, oraz ogranicza niespecyficzne oddziaływania SPIO z błonami komórek [11]. Takie platformy teranostyczne na bazie SPIO dają się łatwo sprzęgać z przeciwciałami monoklonalnymi (np. z herceptyną, przeciwciałem przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu: anty-EGFR III), z cytostatykami (taksany, doksorubicyna, metotreksat), a także z fluorochromami (co umożliwia analizę histologiczną komórek ewentualnego materiału biopsji) [12, 13]. Ferromagnetyczne nanokryształy mają zdolność do zwiększonego gromadzenia w tkance nowotworowej, skutkiem regularnie występującej w nowotworach mniejszej szczelności naczyń krwionośnych guza, co ułatwia przenikanie niewielkich cząstek (nanocząstek) z krwiobiegu do masy komórek nowotworowych i ich przedłużone pozostawanie tam (retencja) skutkiem gorszego drenażu limfatycznego wielu guzów nowotworowych (tzw. efekt EPR; *enhanced permeability and retention*) [12, 13]. Równolegle do prób optymalizowania, zwiększenia wydajności tego transportu biernego prowadzone są próby selektywnego transportu czynnego, poprzez sprzęganie magnetycznych nanokryształów z cząstkami sterującymi, kierującymi magnetyczne nanokryształy do guzów nowotworowych przykładowo: sprzęganie z chlorotoksyną, bombezyną, peptydem i uwalniającym gastrynę, somatostatyną 14 i 28, syntetycznymi peptydami wiążącymi integryny (RGD), herceptyną, kwasem foliowym [za: 13]. Właściwości magnetyczne nanokryształów SPIO są także bezpośrednio wykorzystane w terapii nowotworów: po ekspozycji okolicy guza na zmiennoprądowe pole magnetyczne nanokryształy zamieniają absorbowaną energię na ciepło. Pojawia się efekt hipertermii, komórki nowotworowe osiągają temperaturę około 450C - 470C i jako bardziej wrażliwe na hipertermię w porównaniu do sąsiednich tkanek prawidłowych, są selektywnie niszczone w podwyższonej temperaturze [13]. Istnieje jednak potencjalne (choć niewielkie) zagrożenie uszkodzeniami termicznymi sąsiednich tkanek prawidłowych, co stymuluje poszukiwania nowych rodzajów magnetycznych nanokryształów; aktualnie CoFe_2O_4 , oraz kompleks: SrFe_2O_7 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ wydają się być obiecujące pod względem efektywności uzyskiwania zakładanej temperatury i łatwiejszego sterowania warunkami hipertermii uzyskiwanej z ich udziałem [13].

Jednak głównym kierunkiem terapeutycznego wykorzystania platform lekowych na bazie magnetycznych nanokryształów jest i będzie transport do guza cytostatyków, radiofarmaceutyków, związków fotouczulających, a także inhibitorowych RNA (siRNA) [13, 14]. Nadal wyzwaniem pozostaje problem poprawy selektywności transportu, poprzez sprzęganie z cząstkami sterującymi, kierującymi nanoplatformę wyłącznie do komórek guza, oszczędzając komórki prawidłowe [13]. W najbliższych latach spodziewany jest znaczący postęp w terapii nowotworów z udziałem magnetycznych nanokryształów jako nośników leków i czynników diagnostycznych [11-14].

Nanocząsteczki złota (*aurum nanoparticles; AuNP*) jako baza do platform teranostycznych.

Nanocząsteczki złota (AuNP) stają się ważnym narzędziem w onkologii doświadczalnej: okazują szereg ważnych zalet technologicznych i biomedycznych i rokuja znaczną

poprawę skuteczności terapii nowotworów [15]. Do ważnych zalet technologicznych Au(0) należą (za: [15, 16]) a/ potencjalna łatwość w uzyskaniu i „uzbrojeniu” nanocząstek AuNP, b/ możliwość kontrolowanego uzyskania nanocząstek różnej wielkości (od 1,0nm do 200nm) poprzez możliwą do zaplanowania modyfikację warunków reakcji, c/ planowe uzyskanie różnych postaci/kształtów nanocząstek (kuleczki, pałki, rurki, sześciiany, struktury heksagonalnego graniastosłupa lub ostrosłupa) poprzez dodanie mikroilości nanocząstek o planowanym kształcie (wzorzec) i modyfikację warunków reakcji, d/ z powodu ładunku ujemnego na powierzchni AuNP są one reaktywne chemicznie, co pozwala na łatwe „uzbrojenie” tych nanocząstek w różne związki biologiczne i chemiczne; powierzchnie AuNP szczególnie silnie oddziałują (tworzą wiązania kowalencyjne) z resztami tiolowymi aminokwasów, białek, enzymów, e/ są łatwe do obserwacji w organizmie ze względu na unikalne właściwości optyczne, elektryczne, oraz widma rezonansu plazmonowego; są znacznie bardziej przydatne do obrazowania diagnostycznego aniżeli rutynowe środki kontrastowe, ze względu na kilkakrotnie większą intensywność sygnału, po ekspozycji tkanki, która pochłonęła AuNP na UV lub NIR generują hipertermię, są zatem stosowane w terapii fototermicznej nowotworów, wzmagają także efekty terapii fotodynamicznej [17], f/ wykazują niezwykle dużą odporność, są stabilne na procesy oksydacyjne *in vivo*, stąd są bardzo użyteczne w diagnostyce.

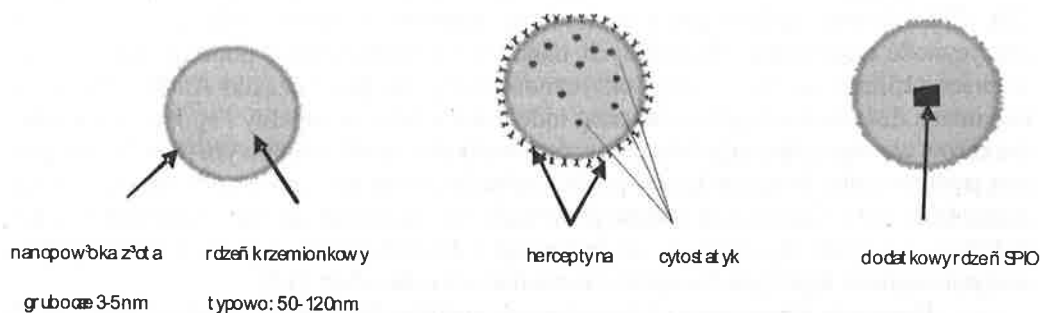
AuNP wydają się świetnym nośnikiem materiału genetycznego w inżynierii genetycznej w dostarczaniu materiału genetycznego do komórek docelowych – łatwo dają się koniugować z DNA, siRNA, wiąże znaczne ilości tych kwasów nukleinowych na jednostkę masy nanocząsteczki, co zapewnia wysoką skuteczność transportu i mniejszy efekt degradacji nukleolitycznej [18, 19].

Badania wielu autorów wskazują, że nanocząstki AuNP są relatywnie nietoksyczne [20, 21], chociaż należy także odnotować pojedyncze doniesienia dokumentujące toksyczność najmniejszych badanych nanocząstek (1,0-2,0nm), podczas gdy cząstki większe (15nm) nie okazywały toksyczności [18]. Większe cząstki AuNP (13nm) w badaniach doświadczalnych u zwierząt indukowały odczyn zapalny i apoptozę wątroby szczurów w przypadku, gdy były opłaszczane glikolem polietylenowym (PEG), co warto jest podkreślić, bowiem liczne próby technologiczne zakładają opłaszczanie AuNP przez PEG [21]. Generalnie jednak przyjmuje się, że AuNP nie są immunogenne, nie indukują odczynu zapalnego i nie wykazują toksyczności za wyjątkiem szczególnie małych cząstek i w przypadku opłaszczania nanocząstek przez PEG.

Rezonans plazmonowy i zastosowanie struktur typu rdzeń/powłoka (core/shell) w budowaniu nanoplatform teranostycznych.

Zjawisko plazmonowego rezonansu powierzchniowego (*powierzchniowe fale elektromagnetyczne powstające pod wpływem światła na granicy metal/woda na płaskich powierzchniach metali, zazwyczaj złota lub srebra*) znajduje szybko rosnące zastosowanie w medycynie [15], zarówno w diagnostyce, w tym w diagnostyce obrazowej, jak i w różnych terapiach zakładających produkcję ciepła (hipertermię), powstawanie mikropełcherzyków lub generowanie fal akustycznych. Ten ostatni efekt plazmonowego rezonansu powierzchniowego już znalazł zastosowanie kliniczne w udoskonaleniu metod ultrasonografii, w tzw. obrazowaniu z zastosowaniem fotoakustycznej sonografii [16, 17].

Szczególne nadzieje na poprawę skuteczności terapii przeciwnowotworowej wiązane są z nową generacją teranostyków - nanopowłoki złota (gold nanoshells, AuNPs). Wnętrze tej nanocząstki zawiera koloidalny kulisty/sferyczny rdzeń krzemionkowy funkcjonalizowany poprzez przyłączenie grup aminowych (reakcja z aminopropyltrietyloksysilanem). Do tej powierzchni adsorbują się nanocząstki (1-2nm) złota koloidalnego, w wyniku tego procesu powierzchnia koloidu krzemionkowego zostaje całkowicie otoczona przez cienką powłoczkę złota, grubości 5-30nm; powstaje struktura powłoki gold-nanoshell a cała nanocząstka ma średnicę 50-120nm (AuNPs; *Au-nanoparticles*). W zależności od wielkości i regularności kulistego kształtu AuNPs oraz zależnie od proporcji grubości osłonki/warstewki złota i grubości rdzenia silikonowego znacząco zmienia się maksimum absorpcji światła od 520 aż do ponad 1000nm i wybierając określoną wielkość cząstek AuNPs można zmieniać (dostrajać) zakres długości fali światła absorbowanego przez nanopowłokę złota - tuneable gold nanoparticles (*budowanie nanocząstek koloidalnego złota o zakładanej wielkości jest relatywnie łatwe do zaplanowania i uzyskania*) [15-17]. Cząstki AuNPs można relatywnie łatwo uzbroić dodatkowo w cytotatyki, lub fluorochromy, pakowane zarówno do silikonowego rdzenia jak i przyłączane do powierzchni powłoki złota. Dla poprawy selektywności transportu do komórek guza na powierzchni powłoki złota przyłączane są cząstki kierunkowe w tym przeciwciała (np. herceptyna w przypadku raka piersi, żołądka, prostaty HER2/Neu+); dyskutuje się także zastosowanie strategii „konia trojańskiego”, z wykorzystaniem monocytów (wcześniej *in vitro* obciążonych nanocząstkami AuNPs), monocyty takie rekrutowane do guza dostarczają tam jednocześnie preparat teranostyczny [18-20].



Ryc. 2. Nanocząstki typu rdzeń/powłoka (core/shell) zawierające koloidalny rdzeń krzemionkowy i powłokę z nanocząstek złota (AuNPs). Budowa ogólna (po lewej); AuNPs funkcjonalizowane herceptyną i zawierające cytotatyk (w centrum); zawierające dodatkowy rdzeń SPIO (po prawej). *Ferromagnetyczne nanokryształy SPIO ułatwiają sprzężanie z dodatkowymi cząstkami np. fluorochromów, cytotatyków, oraz znacznie poprawiają kontrast obrazów NMR.*

Należy podkreślić, że sama struktura AuNPs (core/shell nanoparticle), nawet bez dodatkowego funkcjonalizowania, dozbrajania, spełnia założenia preparatu teranostycznego: po dotarciu do guza, krótki (30 sek.) impuls światła w zakresie NIR wzbudza plazmowy rezonans powierzchniowy, co pozwala na precyzyjną obserwację komórek

guza w zakresie fluorescencji NIR i poprawia znacząco kontrast obrazów NMR [21]. Uważa się, że intra-operacyjna diagnostyka guzów nowotworowych pomagająca chirurgowi na precyzyjne określenie anatomicznego obszaru do wycięcia, może znacznie poprawić skuteczność chirurgicznej metody leczenia nowotworów. Jednak dotychczas stosowane metody obrazowania intra-operacyjnego guzów są drogie i niedostępne dla wielu ośrodków medycznych (NMR, SPECT), a także nie spełniają zasadniczych założeń uzyskania precyzyjnego, selektywnego i kontrastowego obrazu guza (USG, NMR). Duże nadzieje wiąże się z rozwojem techniki obrazowania fluorescencyjnego w zakresie NIR, gdyż promieniowanie w zakresie bliskiej podczerwieni zapewnia relatywnie głęboką penetrację fotonów do tkanek, niewielką autofluorescencję i bardzo dobry kontrast po podaniu egzogennych NIR fluoroforów [22]. Aktualnie problemem jest konieczność poszukiwania, syntezy nowych fluoroforów selektywnych dla guzów. Nanocząstki złota w postaci struktur rdzeń/powłoka (core/shell) dobrze spełniają warunki egzogenego fluoroforu – po dostarczeniu do komórek guza, krótki impuls światła w zakresie bliskiej podczerwieni wzbudza rezonans plazmonowy i fluorescencję cząstek złota w zakresie NIR i bardzo dobrze mapuje anatomicznie komórki guza [18, 19]. Co więcej, impuls światła o tej samej długości fali w zakresie NIR, ale trwający dłużej (kilka minut) wzbudza rezonans plazmonowy wystarczający do powstania lokalnie, na bardzo ograniczonym dystansie, (w bezpośrednim sąsiedztwie AuNPs w komórce nowotworowej) reakcji fototermicznej z podwyższeniem temperatury w miejscu reakcji o około 30°C; co prowadzi to denaturacji białek w bezpośrednim sąsiedztwie cząstek AuNPs i do destrukcji komórek nowotworowych [18-21]. Zatem nanostruktury typu core/shell zawierające powłokę z nanocząstek złota spełniają założenia preparatu terapeutycznego: wzbudzony światłem w zakresie NIR rezonans plazmonowy na granicy powierzchni metalu (złota) i otoczenia wewnątrzkomórkowego pozwala na obserwację cząstek AuNPs wewnątrz komórek guza, a więc obrazuje anatomiczną lokalizację guza, a także prowadzi do destrukcji komórek guza w reakcji fototermicznej.

Nanostruktury rdzeń/powłoka z powłoką złota są obiecującym wektorem dla przenoszenia kwasów nukleinowych (antysensowne DNA: *antisense-dsDNA*, małe interferujące/inhibitorowe RNA: *siRNA*) do komórek w strategii terapii genowej [21,23,24]. Selektywne wyciszenie ekspresji określonych genów zachodzi w tych przypadkach poprzez wiązanie i następowy rozkład konkretnego mRNA i w konsekwencji prowadzi do braku określonych białek np. stymulujących proliferację czy nasilających inwazyjność nowotworu. Krótkie około 20-nukleotydowe dsDNA i siRNA są modyfikowane na końcach – tiolowane poprzez przyłączenie aminokwasów siarkowych i poprzez grupę tiolową są łatwo wiązane do powierzchni nanocząstki złota. Zalety AuNPs jako wektorów w terapii genowej to m.in.: 1. nie są immunogenne 2. sterycznie chronią związane z powierzchnią kwasy nukleinowe przed degradacją nukleolityczną, 3. łatwo penetrują do komórek i 4. stosunkowo prosto mogą być dodatkowo funkcjonalizowane, uzbrojone w różne chemioterapeutyki (antybiotyki, cytostatyki), które łatwo interkalują do związanego z powierzchnią dsDNA [21]. Po wnikięciu do komórek nowotworowych zarówno związany z powierzchnią złota nanocząstki kwas nukleinowy jak i związek interkalujący, np. cytostatyki, są uwalniane po krótkim (30 sec) naświetleniu okolicy guza impulsem światła w zakresie NIR, o długości 520nm - 800nm (zależnie od wielkości nanocząstek). Absorpcja impulsu

światła w zakresie NIR wzbudza na powierzchni złota emisję plazmonowej fali elektromagnetycznej, która prowadzi do odłączenia dsDNA od AuNPs.

Niewątpliwie, zastosowanie kliniczne nanocząstek złota typu rdzeń/powłoka może znacznie poprawić efektywność terapii nowotworów, jednak jak dotąd, szerokie wprowadzenie do leczenia nanoteranostyków AuNPs jest limitowane objawami toksycznymi obserwowanymi u zwierząt doświadczalnych; obserwowano hepatotoksyczność, a rzadziej, także nefrotoksyczność [24, 25]. Efekty toksyczne były zależne od wielkości nanocząstek (choć nieliniowo: cząstki o średnicy 10nm i 60nm były silniej hepatotoksyczne niż cząstki 30nm i 50nm), efekt toksyczny był także zależny od drogi podania (bardziej toksyczne – po podaniu myszom drogą doustną i dootrzewnową) [25, 26]. Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą określić warunki i mechanizmy działania hepatotoksycznego AuNPs i pozwolą na wprowadzenie do leczenia tego bardzo obiecującego preparatu teranostycznego. Wielu autorów uważa, że przyszłość diagnostyki i terapii nowotworów należy do nanofotoniki i plazmoniki z wykorzystaniem rezonansu plazmonowego z powierzchni metali takich jak Au, Ag, Pt, Ni [27, 28].

Zastosowanie na jednej nanoplatformie teranostycznej (NTP) czynników diagnostycznych i terapeutycznych nie jest sprzeczne z zasadą tradycyjnie pojmowanej i stosowanej teranostyki, która zakłada, że diagnostyka musi poprzedzać terapię. Platforma teranostyczna pozwala na rozpoznanie celu molekularnego terapii, a jednocześnie, obecny na tej platformie czynnik terapeutyczny (np. cytostatyk) wywiera efekt przeciwnowotworowy: znaczący, w przypadku wysokiej ekspresji cząstek docelowych na komórkach nowotworowych, lub niewielki w przypadku niskiej ekspresji. Jeśli obecność cząstek docelowych terapii nie zostanie potwierdzona w pierwszym podaniu NTP, to kolejne próby podania u tego pacjenta nie będą przeprowadzane. Natomiast w przypadku potwierdzenia u badanego pacjenta wysokiej ekspresji cząstek docelowych dla terapii kolejne podania będą skuteczne terapeutycznie (oczekiwany dobry efekt terapeutyczny) a obecne na platformie czynniki diagnostyczne (przeciwciała monoklonalne, fluorochromy) posłużą do monitorowania postępów terapii (w analizie histologii guza, lub w poprawie jakości diagnostyki obrazowej guza). Nie ulega wątpliwości, że rozwój badań nad nanoplatformami teranostycznymi wyznaczać będzie postępy medycyny i terapii personalizowanej.

Piśmiennictwo

1. Serrero G., Hawkins B., Yue B. et al.: Progranulin (GP88) tumor tissue expression is associated with increased risk of recurrence in breast cancer patients diagnosed with estrogen receptor positive invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res.* 14/1:R26, 2012.
2. He Z., Bateman A.: Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J. Mol. Med.* 81/10: 600-612, 2003.
3. Ho J., Ip Y.C., Cheung S.T. et al.: Granulin-epithelin precursor as a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47/5: 1524-1532, 2008.
4. Moliterno D.J., Hermiller J.B., Kereiakes D.J. et al.: A novel point-of-care enoxaparin monitor for use during percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42/6: 1132-1139, 2003.
5. Thenappan T., Parikh S., Kapoor P., Chandrasekharan S., Friedman H., Dadkhah S.: Rapid point coagulation ENOX Test in patients with altered pharmacokinetics of enoxaparin. *Crit. Path. Cardiol.* 3/3: 1-2, 2004.
6. Roth M.: Standardizing the decision proces to personalize a therapy with a theranostics: the options for test index (OFTi). *J. Biolaw Bus.* 11/2: 1-8, 2008.
7. Janib S.M., Moses A.S., MacKay J.A.: Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62: 1052-1063, 2010.
8. Alivisatos P.: The use of nanocrystals in biological detection. *Nature Biotechnol.* 22/1: 47-52, 2004.
9. Zeng H., Li J., Liu J.P. et al.: Exchange-coupled nanocomposite magnets by nanoparticle self-assembly. *Nature* 420/28: 395-398, 2002.
10. Zou P., Yu Y., Wang A. et al.: Superparamagnetic iron oxide nanotheranostics for targeted cancer cell imaging and pH-dependent intracellular drug release. *Mol. Pharmaceutics* 7: 1974-1984, 2010.
11. Huh Y.-M., Jun Y.-w., Song H.-T. et al.: In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 12387-12391, 2005.
12. Cole A.J., Yang V.C., David A.E.: Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 29/7: 323-332, 2011.
13. Maeda H.: Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: background and future perspectives. *Bioconjug. Chem.* 21: 797-802, 2010.
14. Patra C.R., Bhattacharya R., Mukhopadhyay D. et al.: Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy of pancreatic cancer. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62: 346-361, 2010.
15. Uehara N.: Polymer-functionalized gold nanoparticles as versatile sensing materials. *Anal. Sci.* 26: 1219-1228, 2010.
16. Jelveh S., Chithrani D.B.: Gold nanostructures as a platform for combinational therapy in future cancer therapeutics. *Cancers* 3: 1081-1110, 2011.
17. Gobin A.M., Lee M.H., Halas N.J., et al.: Near-infrared resonant nanoshells for combinedoptical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano Lett.* 7: 1929-

1934, 2007.

18. Lukianova-Hleb E.Y., Oginsky A.O., Samaniego A.P. et al.: Tunable plasmonic nanoprobe for theranostics of prostate cancer. *Theranostics* 1: 3-17, 2011.
19. Gobin M.-R., Santon-Maxey K.J., Stanley J.K., et al.: A cellular Trojan Horse for delivery of therapeutic nanoparticles into tumors. *Nano Lett.* 7: 3759-3765, 2007.
20. Bardhan R., Lal S., Joshi A., Halas N. J.: Theranostic nanoshells: from probe design to imaging and treatment of cancer. *Acc. Chem. Res.* 44: 936-946, 2011.
21. De Grand A.M, Frangioni J.V.: An operational near-infrared fluorescence imaging system prototype for large animal surgery. W: *Technology in Cancer Research and Treatment* Vol. 2, Nr 6 (ed.: John V. Frangioni), Adenine Press, 2003, str.: 1-10. ISSN 1533-0346.
22. Rhim W.-K., Kim J.-S., Nam J.-M.: Lipid-gold-nanoparticle hybrid-based gene delivery. *Small* 4: 1651-1655, 2008.
23. Gilljohann D.A., Seferos D.S., Progodich A.E., et al.: Gene regulation with polyvalent siRNA-nanoparticle conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* 131: 2072-2073, 2009.
24. Pan Y., Neuss S., Leifert A. et al.: Size-dependent cytotoxicity of gold particles. *Small* 3: 1941-1949, 2007.
25. Cho W.S., Cho M.J., Jeong J. et al.: Acute toxicity and pharmacokinetics of 13nm-sized PEG-coated nanoparticles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 236: 16-24, 2009.
26. Hirsch L.R., Gobin A.M., Lowery A.R., et al.: Metal nanoshells. *Ann. Biomed. Engin.* 34: 15-22, 2006.
27. Brongersma M., Shalaev V.: The case of plasmonics. *Science* 328: 440-441, 2010.

Żywność funkcjonalna w profilaktyce chorób cywilizacyjnych

Zainteresowanie społeczeństwa osiąganiem i utrzymaniem jak najlepszego stanu zdrowia, zwiększeniem wydolności psychofizycznej czy spowolnieniem procesu starzenia się spowodowało, że wzrósł popyt na żywność o ukierunkowanym wpływie na organizm. To z kolei przyczyniło się do rozwoju nowego rynku produktów spożywczych określanych mianem żywności funkcjonalnej (ang. functional foods) [1,2].

Żywność funkcjonalna to żywność, która oprócz dostarczania składników odżywczych może mieć korzystny wpływ na zdrowie, tzn. może poprawiać stan zdrowia lub samopoczucia oraz zmniejszać ryzyko chorób. Żywność funkcjonalna musi przypominać postacią żywność konwencjonalną i wykazywać korzystne oddziaływanie w ilościach, które oczekuje się, że będą normalnie spożywane z dietą – nie są to tabletki ani kapsułki, ale część składowa prawidłowej diety. Tylko naukowe potwierdzenie właściwości prozdrowotnych upoważnia do uznania danego produktu za żywność funkcjonalną [3,4].

W profilaktyce chorób cywilizacyjnych, takich jak: miażdżyca, nadciśnienie, nadwaga i otyłość, znajduje zastosowanie żywność funkcjonalna o obniżonej zawartości cholesterolu, niskosodowa, niskoenergetyczna, wysokobłonnikowa, wzbogacona w kwasy tłuszczowe n-3, fitosterole, witaminy antyoksydacyjne i inne naturalne przeciwutleniacze, żywność o charakterze pre- i probiotyków oraz zawierająca białko sojowe.

Żywność funkcjonalną o obniżonej zawartości cholesterolu otrzymuje się zastępując surowce bogate w cholesterol zamiennikami o podobnych cechach technologicznych ale o małej lub bez zawartości tego składnika. Np. majonezy bez cholesterolu otrzymuje się zastępując żółtka jaj innymi emulgatorami, a przetwory mięsne o obniżonej zawartości cholesterolu otrzymuje się zastępując część mięsa białkami roślinnymi (np. soi) lub część tłuszczu olejami roślinnymi (np. rzepakowym, słonecznikowym) [1,5].

W diecie stosowanej w miażdżycy zaleca się zwiększone spożywanie błonnika pokarmowego. Wzbogacanie diety w ten składnik umożliwia żywność funkcjonalna wysokobłonnikowa - są to produkty o naturalnie wysokiej jego zawartości lub preparaty wysokobłonnikowe. Do naturalnych bogatych źródeł błonnika należą otręby zbożowe, płatki śniadaniowe, kasze, chleb pełnoziarnisty, suche nasiona roślin strączkowych oraz warzywa i owoce. Wśród preparatów wysokobłonnikowych rozróżnia się preparaty stanowiące półprodukty oraz gotowe preparaty wysokobłonnikowe stanowiące najczęściej środki spożywcze przeznaczone do bezpośredniego spożycia [1,6]. Półprodukty, preparaty stanowiące skoncentrowane źródło błonnika pokarmowego, są otrzymywane z różnych surowców: ze zbóż chlebowych, nasion roślin strączkowych, owoców i warzyw. Preparaty te stosuje się w produkcji żywności funkcjonalnej o zwiększonej zawartości

tego składnika - dodaje się je do takich produktów spożywczych jak: pieczywo, wyroby ciastkarskie, zbożowe, konserwy owocowe, warzywne, mięsne, wędliny, napoje, owoce i mleczne, desery i przekąski [1,5,7,8], a także jako składniki do otrzymywania preparatów wysokobłonnikowych. Preparaty te mogą być stosowane w odchudzaniu, jako środki przeciw zaparciom lub obniżające stężenie cholesterolu. Preparaty wysokobłonnikowe mogą występować w różnych postaciach, najczęściej są to: oczyszczone otręby, granulaty, proszki, tabletki lub kapsułki. W profilaktyce miażdżycy poleca się głównie otręby, zwłaszcza owsiane i jęczmienne, które mogą być stosowane jako dodatek do potraw, mogą być składnikiem preparatów zbożowych, a także mogą być dostępne w formie tabletek („Otrębuski”, „Magnezytki”, „Pektynki”), granulatów czy kapsułek (Redusan, preparat CRP) [1,6].

Rodzajem żywności funkcjonalnej przydatnej w diecie hipocholesterolemicznej są pro- i prebiotyki [9-13]. Probiotyki to żywe kultury bakterii fermentacji mlekowej. W produkcji żywności funkcjonalnej wykorzystuje się bakterie rodzaju: *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *plantarum*) i *Bifidobacterium*. Bakterie te asymilują cholesterol i rozkładają kwasy żółciowe w jelicie uniemożliwiając ich ponowne wchłanianie. Wskutek tego obniża się stężenie cholesterolu w surowicy krwi [14]. Prebiotyki to nietrawione składniki pożywienia, które stymulują wzrost i aktywność korzystnych dla organizmu bakterii obecnych w jelicie grubym. Prebiotykami mogą być: nietrawiona skrobia, nieskrobiowe polisacharydy (pektyny, guma guarowa i owsiana) i oligosacharydy (inulina) [14-16]. Przykładami żywności probiotycznej są: jogurty, kefiry, mleko acidofilne, fermentowane i niefermentowane soki i napoje warzywne oraz owocowe, które zawierają żywe kultury bakterii fermentacji mlekowej [1,8]. Są one określane nazwą z przedrostkiem bio- np. biojogurt czy biokefir. Zarówno pro- jak i prebiotyki (inulina) mogą być wykorzystywane także do produkcji fermentowanych przetworów mięsnych [5,7].

Żywność funkcjonalna wzbogacona w kwasy tłuszczowe n-3: eikozapentaenowy - EPA (C_{25}) i dokozaheksaenowy - DHA (C_{22}). Kwasy te obniżają w surowicy krwi stężenie trójglicerydów oraz działają antyagregacyjnie, hipotensyjnie, przeciwzapalnie i antyarytmicznie [9,17]. Preparaty kwasów tłuszczowych n-3 przeznaczone do wzbogacania żywności otrzymuje się z olejów rybich i dodaje się je do wielu artykułów, np. tłuszczów do smarowania pieczywa, mleka, jogurtów, sera i wędlin, napojów owocowych, płatków śniadaniowych, pieczywa, olejów sałatkowych, majonezów, lodów, koncentratów spożywczych i innych [17].

Żywność funkcjonalna wzbogacona w witaminy antyoksydacyjne oraz zawierająca inne naturalne przeciwutleniacze. W powstawaniu zmian miażdżycowych istotną rolę przypisuje się utlenianiu cząstek LDL. Do antyoksydantów chroniących LDL przed utlenieniem należą witaminy: A, szczególnie jej prowitamina - β -karoten oraz wit. E i C, a także flawonoidy i inne związki fenolowe [18,19]. Witaminy są dodawane do produktów spożywczych od dawna. Najczęściej dodaje się wit. C, która spełnia również funkcję antyoksydacyjną w żywności, a także kompleks witamin A+C+E. Witaminy wzbogaca się głównie napoje, soki owocowe i warzywne, produkty mleczne (jogurty, margaryny) i zbożowe (płatki śniadaniowe) [1]. Oprócz witamin antyoksydacyjnych korzystnie na układ sercowo - naczyniowy wpływają inne naturalne przeciwutleniacze - flawonoidy. Są to związki polifenolowe, występujące w owocach, warzywach, herbacie i winie.

W profilaktyce chorób układu krążenia oprócz żywności bogatej w flawonoidy można także stosować różne preparaty zawierające te związki (soki, odżywki z owoców cytrusowych, preparaty sojowe, wyciągi ze skórek i nasion winogron, grejpfrutów, z czarnej porzeczki czy aronii) [20,21].

Od niedawna wprowadza się na rynek żywności funkcjonalnej produkty (margaryny, jogurty, sery) wzbogacone w fitosterole. Związki te hamują wchłanianie cholesterolu w przewodzie pokarmowym i powodują obniżenie jego stężenia w surowicy krwi. Występują w olejach roślinnych, orzechach, niektórych ziarnach i nasionach np. słonecznika czy sezamu. Jednak ilości te są zbyt niskie aby mogły one działać hipocholesterolemicznie, dlatego fitosterole pozyskuje się z innych źródeł, np. z masy drzewnej, i dodaje do produktów spożywczych [22,23].

Do żywności funkcjonalnej należą produkty sojowe, które obniżają stężenie cholesterolu w surowicy krwi. Korzystne działanie produktów sojowych w chorobach układu krążenia przypisuje się nie tylko zawartemu w nich białku, ale także występującym w soi izoflawonom – głównie genisteinie i daidzeinie [24]. W diecie hipocholesterolemicznej mogą mieć zastosowanie nie tylko potrawy przygotowywane z soi (z pełnych nasion lub z gotowych półproduktów), ale także różne artykuły spożywcze (w tym napoje) i preparaty wzbogacone w białko i izoflawony sojowe.

Żywność niskosodowa przeznaczona jest dla osób obciążonych zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia i miażdżycy. Jest to żywność o obniżonej zawartości soli kuchennej lub wyprodukowana z zastosowaniem soli niskosodowej, w której część chlorku sodu zastąpiono chlorkiem potasu, albo soli bezsodowej, składającej się prawie wyłącznie z chlorku potasu. Do tej grupy żywności zalicza się także samą sól nisko- lub bezsodową [1].

Żywność funkcjonalna niskoenergetyczna stosowana jest w leczeniu nadwagi i otyłości. Są to produkty o naturalnie niskiej wartości energetycznej oraz o obniżonej wartości energetycznej. Produkty o naturalnie niskiej wartości energetycznej są to produkty przede wszystkim pochodzenia roślinnego, nie zawierające lub zawierające cukier i/lub tłuszcz w niewielkich ilościach. Produktami o najniższej wartości energetycznej są świeże warzywa (z wyjątkiem zielonego groszku, kukurydzy, nasion roślin strączkowych), które dostarczają w 100 g od 62 do 127 kJ (15-30 kcal). Z owoców za niskoenergetyczne uważa się te, które w 100 g dostarczają do 210 kJ (50 kcal), np. truskawki, maliny, porzeczki, grejpfruty, pomarańcze, mandarynki, jabłka [1]. Produkty o obniżonej wartości energetycznej otrzymuje się przez:

a) zmniejszenie zawartości tłuszczu i/lub cukru w produktach tradycyjnych, np. mleko i przetwory mleczne o obniżonej zawartości tłuszczu, dżemy i kompoty niskosłodzone;

b) zastosowanie zamienników cukru i/lub tłuszczu. Jako zamienniki cukru stosuje się: sztuczne środki słodzące (aspartam, acesulfam K), polialkohole (ksylitol), oligosacharydy (oligofruktoza, inulina) oraz inne cukrowce (syropy cukrowe, maltodekstryny, polidekstroza). Stosuje się je w produkcji napojów gazowanych i mlecznych, przetworów warzywno-owocowych, deserów mlecznych i mrożonych, słodczy, serów, wyrobów ciastkarskich, czekoladowych i wielu innych. o obniżonej wartości energetycznej. Jako zamienniki tłuszczu stosuje się m.in. substytuty tłuszczu i tłuszcze niskokaloryczne;

c) zmniejszenie zawartości mąki lub jaj w produktach węglowodanowych przez dodanie błonnika pokarmowego lub jego frakcji. Najczęściej jako zamienników mąki używa się nierozpuszczalnych frakcji błonnika pokarmowego tj. celulozy, hemicelulozy, ligniny. Zamiast mąki dodaje się także błonnik w postaci otrąb pszennych czy owsianych. Błonnik jako zamiennik mąki stosuje się do produkcji pieczywa, wyrobów cukierniczych, makaronów, zup rozpuszczalnych i innych wyrobów [1,25].

Podsumowując można stwierdzić, że żywność funkcjonalna daje możliwość wzbogacania i urozmaicania diety zalecanej w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. Jednak polski rynek żywności funkcjonalnej jest jeszcze skromny i mało zróżnicowany. Są to głównie probiotyki, produkty błonnikowe lub wzbogacone w błonnik oraz produkty wzbogacone w witaminy.

Piśmiennictwo

1. Świdorski F. (red.): Żywność wygodna i żywność funkcjonalna. WNT, Warszawa, 1999.
2. Kolanowski W.: Nowoczesne produkty spożywcze o pożądanym działaniu zdrowotnym, żywność funkcjonalna. *Żywność, Żywnienie a Zdrowie*, 1999, 2, 101-109.
3. Krygier K., Florkowska A.: Żywność funkcjonalna obecnie i w przyszłości. *Przem. Spoż.*, 2008, 5, 2-6.
4. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe. Consensus Document. *Br. J. Nutr.*, 1999, 81, S1-S27.
5. Jimenez-Colmenero F., Carballo J., Cofrades S.: Healthier meat and meat products: their role as functional foods. *Meat Sci.*, 2001, 59, 5-13.
6. Gawęcki J. (red.): Współczesna wiedza o węglowodanach. Wyd. AR, Poznań, 1998.
7. Bartnikowska E.: Produkty mięsne jako żywność wygodna i funkcjonalna. *Przem. Spoż.*, 2001, 10, 13-19.
8. Krygier K., Tondera L.: Żywność funkcjonalna (prozdrowotna) w Polsce. *Przem. Spoż.*, 2000, 2, 46-47.
9. Naruszewicz M.: Aktualne spojrzenie na profilaktykę i leczenie miażdżycy. *Terapia*, 2001, 10, 5-12.
10. Hassler C.M.: Functional foods: their role in disease prevention and health promotion. *Food Technol.*, 1998, 52, 63-70.
11. Jakubczyk E., Kosikowska M.: Dobroczynny wpływ pałeczek kwasu mlekowego i *Bifidobacterium* sp. na zdrowie ludzi. *Przem. Spoż.*, 1996, 10, 26-29.
12. McNaught C.E., MacFie J.: Probiotic in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr. Res.*, 2001, 21, 343-353.
13. St-Onge M.P., Farnworth E.R., Jones P.J.H.: Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 674-681.
14. Taylor G.R.J., Williams Ch.M.: Effects of probiotics and prebiotics on blood lipids. *Br. J. Nutr.*, 1998, 80, suppl. 2, S225-S230.
15. Amarowicz R.: Znaczenie żywieniowe oligosacharydów. *Roczn. PZH*, 1999, 50, 89-95.
16. Roberfroid M.B.: Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. *J. Nutr.*, 1999, 129, 1398S-1401S.
17. Maszewska M., Gańko I.: Kwasy tłuszczowe omega-3, rola w żywieniu, występowanie, zastosowanie. *Przem. Spoż.*, 2010, 5, 28-31.
18. Knapik-Czajka M.: Rola wybranych antyoksydantów pokarmowych w ochronie frakcji LDL przed utlenieniem. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 1998, 31, 93-99.
19. Diplock A.T. i wsp.: Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br. J. Nutr.*, 1998, 80, suppl. 1, S77-S112.
20. Czeczot H.: Flawonoidy – naturalne antyoksydanty w naszej diecie. *Żyw. Człow. Metab.*, 2000, 27, 372-382.
21. Szostak-Węgierek D.: Flawonoidy w profilaktyce miażdżycy. *Med. Metab.*, 1999, 3, 28-40.

22. Kozłowska-Wojciechowska M.: Sterole i stanole roślinne – nową szansą w profilaktyce miażdżycy. *Czynn. Ryz.*, 2002, 1, 5-12.
23. Kłosiewicz-Latoszek L., Ziolkowska A.: Rola steroli i stanoli w leczeniu hipercholesterolemii i profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2002, 35, 395-402.
24. Carroll K.K., Kurowska E.M.: Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J. Nutr.*, 1995, 124, 594S-597S.
25. Okolska G., Skrzypek B.: Żywność o obniżonej wartości energetycznej. *Żyw. Człow. Metab.*, 1998, 25, 73-84.

Zapobieganie szkodliwemu wpływowi promieni UV na organizm ludzki

Korzystanie z kąpieli słonecznych jest szeroko rozpowszechnione szczególnie w czasie urlopów letnich jak i zimowych. Opalona skóra przybiera pod wpływem światła słonecznego brązową barwę, która jest pozytywnie oceniana przez większość społeczeństwa.

Proces opalania powinien być jednak kontrolowany przez rozplanowanie go w czasie pod względem dawkowania napromieniowania słonecznego na skórę. Tylko wtedy uzyskaną opaleniznę można uznać za zadawalającą pod względem nie tylko estetycznym a przede wszystkim zdrowotnym i kosmetycznym.

W czasie napromieniowania światłem słonecznym organizm ludzki uruchamia czynności obronne neutralizujące pochłanianą energię słoneczną szczególnie z zakresu ultrafioletowego [1, 2]. Po uruchomieniu mechanizmów obronnych przez wytworzenie melaniny jego szkodliwe działanie ulega zmniejszeniu, ale nigdy nie pozostaje obojętne [3]. Bezpośrednio po opalaniu może wystąpić na naświetlanej skórze zaczerwienienie a po dłuższym czasie pojawia się bolesny rumień słoneczny. Może on być przyczyną negatywnych zmian na skórze mogących wystąpić nawet po upływie wielu lat. Dermatolodzy określają takie zmiany skutkami odległymi. Zapobiegać tym dolegliwościom można przez zastosowanie preparatów ochrony przeciwsłonecznej.

Promieniowanie ultrafioletowe

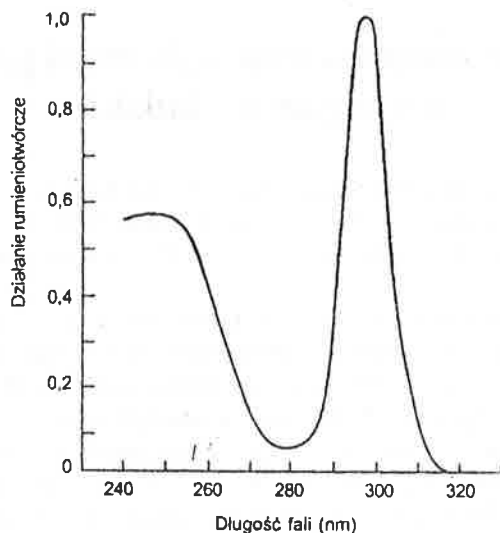
Ultrafioletowe promieniowanie słoneczne podzielono ze względu na jego biologiczne właściwości umownie na następujące zakresy [3]:

UV-C	100 – 280 nm
UV-B	280 – 320 nm
UV-A ₂	320 – 340 nm
UV-A ₁	340 – 400 nm

Promieniowanie UV-C

Promieniowanie słoneczne w zakresie UV-C [2, 3] pod względem biologicznym wykazuje silne właściwości rumieniące szkodliwe dla organizmu ludzkiego. Jego maksymalne

działanie występuje w zakresie długości fali około 250 nm – ryc. 1. Promieniowanie to jest praktycznie całkowicie absorbowane przez ozonosferę w atmosferze ziemskiej [2, 3]. Gdy wspomniana warstwa atmosfery nie zawiera prawidłowej zawartości ozonu nie należy ekspozycjonować organizmu na promieniowanie słoneczne. O niedoborze ozonu w stratosferze są podawane komunikaty ostrzegawcze w mediach.



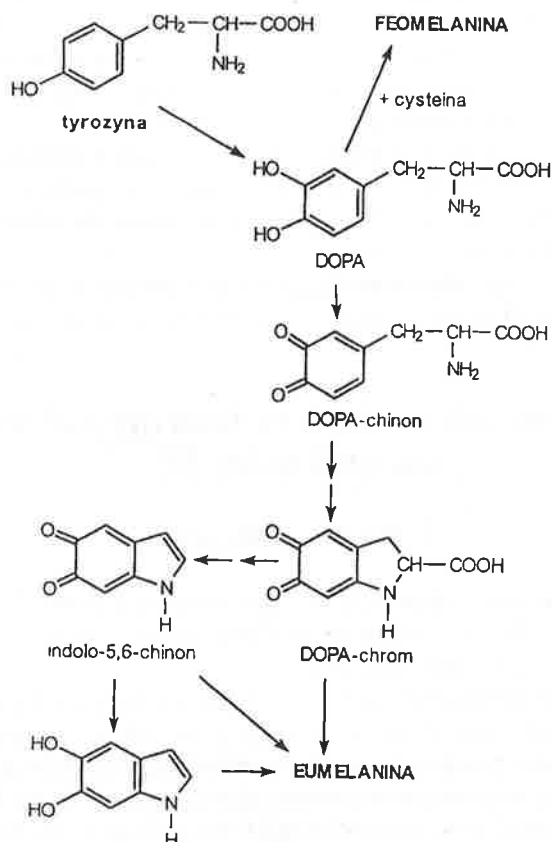
Ryc. 1. Natężenie działania rumieniowego w zależności od długości fali promieniowania ultrafioletowego

1. 2. Promieniowanie UV-B

Działanie rumieniotwórcze promieniowania ultrafioletowego zależy od długości fali. Zależność tę przedstawia krzywa zamieszczona na ryc. 1 [3].

Promieniowanie słoneczne UV-B jest odpowiedzialne za wywołanie zabarwienia skóry w czasie opalania [3]. Obejmuje przedział długości fal między 280 – 315 nm. Najintensywniejszy pod tym względem jest jego zakres o długości fali około 297 – 308 nm, po czym jego intensywność zanika przy 320 nm, co jest uwidocznione na ryc. 1 [3]. Pod wpływem tego promieniowania skóra ulega przyciemnieniu a następnie przybiera brązowe zabarwienie o różnym natężeniu i odcieniu w wyniku tworzenia się w niej barwnych melanin. Natężenie zabarwienia skóry zależy z jednej strony od ilości zaadsorbowanego promieniowania a z drugiej od właściwości osobniczych człowieka.

Źródłem melaniny w skórze jest aminokwas tyrozyna. Pod wpływem enzymu tyrozynazy w wyniku złożonych reakcji utleniania i polimeryzacji, powstają głównie feomelanina o zabarwieniu czerwono-bunatnym i eumelanina o kolorze brązowo-czarnym. Ryc. 2 przedstawia schemat złożonego przebiegu syntezy melanin [3].



Ryc. 2. Schemat syntezy melanin z tyrozyny [3].

Feomelanina występuje tylko w populacjach o fototypie europejskim, a eumelanina wśród ludności negroidalnej. W populacjach ludności kaukaskiej i azjatyckiej oraz bliskowschodniej spotyka się oba pigmenty w zróżnicowanych proporcjach. W zależności od ich stosunków ilościowych skóra uzyskuje zabarwienie o różnym odcieniu, które jest genetycznie uwarunkowane. Melanina występuje nie tylko w skórze, zabarwia też włosy i tęczówkę.

Obie melaniny wykazują odmienne właściwości. Feomelanina pod wpływem napromieniowania ulega rozkładowi, a powstałe produkty mają właściwości mutagenne. U osobników z przewagą tej melaniny może się pojawić większa skłonność do powstawania nowotworów skóry. Narażeni są przede wszystkim na rudowłósi. Eumelanina w tych samych warunkach ulega natomiast dalszym odwracalnym przemianom.

Wśród ludności białej istnieją osoby nie wytwarzające melaniny pod wpływem naświetlania słonecznego. Po napromienieniu powstały rumień ulega złuszczeniu, a ich skóra pozostaje biała.

U osób wytwarzających melaninę zabarwienie skóry powstałe w wyniku opalania nie jest trwałe i ulega po pewnym czasie zanikowi. Pojawia się wtedy naturalny kolor skóry o zróżnicowanym odcieniu charakterystyczny dla określonej populacji a nawet zależny od właściwości osobniczych. Od odcienia nieopalonej skóry zależy czas, po którym pod wpływem nasłonecznienia pojawi się bolesny rumień.

Przy zakupie preparatów ochrony przeciwsłonecznej przydatna jest znajomość tzw. indywidualnego minimalnego czasu powstania rumienia oparzeniowego oznaczanego skrótem MED (Minimal Erythema Dose). Nabywca preparatu ochronnego jest zwykle w stanie określić go tylko w przybliżeniu.

Przy wyborze preparatu chroniącego przed rumieniem słonecznym należy się posługiwać głównie określeniem fototypu zainteresowanej osoby według niżej podanego podziału [2].

Podział populacji ludzkich na fototypy pod względem karnacji skóry [4]

Fototyp I – celtycki

Osoby należące do fototypu celtyckiego mają bardzo jasną skórę pokrytą zwykle licznymi piegami, ich włosy są bardzo jasne blond lub rude, oczy mają jasnoniebieskie lub w odcieniu zielonym bądź przezroczyste.

W kontakcie z światłem słonecznym już po 2 – 3* min nieduża dawka napromieniowania wywołuje oparzenie skóry, a po 5* min może się pojawić bolesny rumień.

W czasie opalania, po złuszczeniu napromienionej naskórki, nigdy nie pojawia się u tych osób na skórze brązowe zabarwienie, skóra pozostaje biała. Ten objaw stanowi podstawowe jednoznaczne kryterium zaliczenia czasowego do fototypu celtyckiego.

U osób zaliczanych do tego fototypu karnacyjny nie wytwarza się melanina. Osoby te nie powinny korzystać z kąpieli słonecznych nawet w cieniu bez zastosowania kremu ochronnego o współczynniku nie mniejszym niż 15 - 20 lub wyższym. Dla nich może stanowić niebezpieczeństwo zdrowotne nawet światło słoneczne odbite od piasku na plaży, skał, śniegu, przenikające przez wodę w czasie kąpieli itp. W skrajnych warunkach może się od tych obiektów odbijać nawet 50% padającego promieniowania słonecznego. Najkorzystniejsze dla tych osób są kremy zawierające filtry mineralne odbijające lub rozpraszające promienie słoneczne. Krem należy ponownie nanosić w czasie opalania w odstępach 2 – 3 godzinnych oraz po każdej kąpieli w wodzie.

Osoby należące do tego fototypu nie mogą w żadnym wypadku korzystać z sztucznego opalania w solariach.

Fototyp II – północnoeuropejski

Odróżnienie osoby należącej do fototypu północnoeuropejskiego od fototypu celtyckiego sprawia pewne trudności. Ich skóra ma jasną karnację jednak jakby nieco przytłumioną, zwykle bez piegów lub nielicznymi z skłonnością do ich występowania.

Oczy tych osób mogą być niebieskie, szare lub zielone, włosy są jasne lub ciemne blond.

W czasie opalania już pod wpływem niewielkiej dawki nasłonecznienia pojawia się u nich bolesne zaczerwienienie skóry prowadzące do oparzenia słonecznego. Objawy te mogą wystąpić już po 5 – 10* min, według innych źródeł już po 3 – 8* min przebywania na słońcu. Żeby zapobiec wystąpieniu bolesnego rumienia nie powinny stosować plażowania w czasie maksymalnego nasłonecznienia, szczególnie w pierwszych dniach urlopu, a korzystać z plaży jedynie w godzinach przedpołudniowych i popołudniowych oraz powinny być zabezpieczone kremem o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej, co najmniej 10 – 15 lub wyższym a dopiero po kilku dniach niższym. W czasie maksymalnego napromienienia słonecznego mogą korzystać z cienia, oczywiście używając kremów ochronnych.

Przy ocenie osoby o tym fototypie należy zachować dużą ostrożność. Jednym z podstawowych kryteriów, oprócz koloru oczu i włosów oraz ilości ewentualnych piegów, jest uzyskanie informacji, czy pod wpływem opalania pojawia się u nich przynajmniej lekkie zabarwienie skóry, które jest zwykle krótkotrwałe. Pozwala to na odróżnienie fototypu północnoeuropejskiego od celtyckiego.

Korzystanie z solariów należy ograniczyć do minimum, osoby te powinny korzystać z nich jedynie z wykwalifikowaną obsługą oraz z certyfikowanym personelem.

Fototyp III – środkowoeuropejski

Fototyp środkowoeuropejski różni się dość znacznie od dwu poprzednich. U tych osób wytwarza się dość łatwo pod wpływem światła słonecznego melanina.

Ich skóra ma białą lub lekko śniadą karnację, bardzo rzadko występują zwykle nieliczne piegi, oczy są szare, brązowe lub niebieskie, włosy są ciemno blond lub brązowe.

Bardzo ważna jest informacja, czy już po niewielkim naświetleniu łatwo występuje utrzymująca się pigmentacja skóry, a dopiero po dłuższym naświetleniu pojawia się rumień słoneczny. Jest to jedno z podstawowych kryteriów, oprócz wyżej wymienionych, wyróżnienia środkowoeuropejskiego typu karnacyjnego.

Dla bezpieczeństwa przed poparzeniem skóry osoby te powinny stosować kremy ochronne w początkowym okresie o faktorze powyżej 6 – 10, a następnie poniżej tej wartości. Współczynniki ochronny przeciwsłonecznej tych kremów należy dobierać od tego, do którego sąsiadującego fototypu karnacja skóry wczasowicza jest bardziej zbliżona. Rumień słoneczny może się u nich pojawić po 10 – 20* min ekspozycji na światło słoneczne.

Dla tych osób jest możliwe korzystanie solariów, oczywiście w rozsądnych granicach.

Fototyp IV – południowoeuropejski

Osoby należące do tego fototypu cechują się genetycznie uwarunkowaną śniadą karnacją skóry, nie mają skłonności do występowania piegów, oczy mają ciemnobrązowe lub czarne, włosy są ciemne lub brązowe.

Przy ostrożnym początkowym opalaniu szybko pojawia się opalenizna. Rzadko występuje rumień oparzeniowy, pojawia się jednak przy intensywnym opalaniu po

20 – 30* min przebywania na słońcu, szczególnie w początkowym okresie plażowania. Żeby mu zapobiec oraz dla przedłużenia bezpiecznych kąpieli słonecznych należy stosować kremy początkowo o wskaźniku 6 – 10 lub wyższym a następnie o niższym współczynniku ochrony przeciwsłonecznej. Przy doborze kremów należy brać pod uwagę odcień skóry występujący przed opaleniem.

Dla podtrzymania uzyskanej opalenizny może być ona odtwarzana w solariach z uwzględnieniem bezpieczeństwa tego zabiegu.

Fototyp V – południowy

Przedstawiciele tego fototypu charakteryzują się stałym, genetycznie uwarunkowanym, ciemnym zabarwieniem skóry dzięki zawartej w niej melaninie. Należą do tej grupy mieszkańcy Bliskiego Wschodu, Kaukazu i Azji oraz ich potomkowie niezależnie od położenia geograficznego w którym przebywają. Pod wpływem długotrwałego napromieniowania w strefach południowych mogą u nich po około 30 – 45 min również wystąpić objawy oparzenia słonecznego, jednak jest to czas bardzo przybliżony. Ważny jest odpowiedni dobór środków ochrony przeciwsłonecznej, szczególnie dla osób przebywających uprzednio przez dłuższy czas w klimacie umiarkowanym, co należy koniecznie uwzględnić.

Mogą być zalecane preparaty ochrony przeciwsłonecznej z zakresu niskiej ochrony.

Fototyp VI – afroamerykański

Należą tu osoby o bardzo ciemnej lub czarnej skórze, której kolor jest genetycznie uwarunkowany ilością zawartej melaniny. Przy nadmiernym działaniu promieniowania słonecznego może pojawić się u nich również oparzenie skóry szczególnie, gdy przez dłuższy czas przebywali w klimacie umiarkowanym. Dobór środków ochrony przeciwsłonecznej należy dokonać jak dla fototypu V.

** Podane przedziały czasowe należy traktować jedynie jako orientacyjne. Powinno się również wziąć pod uwagę czy odcień skóry zainteresowanej osoby nie mieści na granicy sąsiadującego niższego lub wyższego fototypu, należy się kierować głównie jej karnacją. Graniczne czasy bezpiecznego napromieniowania nieco się różnią według spotykanych źródeł.*

Fototyp 0 – albinosi

Jest to rzadko spotykany Fototyp. Osoby należące do albinosów charakteryzują się mleczno białą skórą, również nie występują u nich piegi, zupełnie nie wytwarzają melaniny, włosy mają zupełnie białe, oczy są czerwone, te cechy odróżniają ich od fototypu celtyckiego.

Pod wpływem światła słonecznego zawsze ulegają oparzeniu słonecznemu. W związku z zaburzeniem w wytwarzaniu melaniny nigdy nie ulegają opaleniu. Nie mogą przebywać na plaży bez odpowiedniego zabezpieczenia. Powinny stosować wyłącznie

kremy z filtrami nieorganicznymi o najwyższym współczynniku ochrony przeciwsłonecznej. Większość czasu powinni przebywać w cieniu lub zakładać stosowne nie przylegające do skóry kostiumy.

Kobiety ciężarne na plaży

Kobiety będące w ciąży nie powinny w czasie opalania pozostawać w bezruchu. Ponadto powinny przebywać głównie w cieniu i przewiewnym miejscu oraz uzupełniać płyny, co chroni je przed zasłabnięciem.

Nadmierna ekspozycja na światło słoneczne pociąga za sobą przegrzanie organizmu i wód płodowych, może to spowodować uszkodzenie płodu i poronienie. U osób z nadciśnieniem intensywne opalanie grozi oderwaniem się łożyska.

W związku z wydzielanymi hormonami w tym okresie skóra opala się nierównomiernie, mogą powstawać przebarwienia na twarzy, które bardzo trudno ustępują, mogą powstać znamiona barwnikowe, rozszerzone naczynia krwionośne mogą wywołać tzw. pajęczki, ze względu na cieńszą skórę mogą nastąpić jej rozstępy. W odległym czasie mogą się pojawić objawy nowotworowe skóry.

Kobiety w ciąży powinny stosować kremy ochronne z filtrami nieorganicznymi. Filtry chemiczne z kremów lub produkty ich rozpadu mogą ulegać wchłanianiu, co może mieć szkodliwy wpływ na płód.

Dzieci na plaży

Dzieci i niemowlęta mają cieńszą skórę niż dorośli, nie są dla nich wskazane kremy z filtrami chemicznymi ze względu na możliwość ich wchłaniania przez ich delikatny naskórek. Może to w określonych warunkach prowadzić do niepożądanych działań tych substancji na ich organizm.

Należy je bezwzględnie chronić przed bezpośrednim napromieniowaniem światłem słonecznym. Powinny być zabezpieczane nakryciem głowy z rondem oraz kremami zawierającymi tylko filtry fizyczne. Należy im zapewnić dużo łagodnego ruchu, przewiewne plaże a przede wszystkim uzupełniać płyny. W przypadku blondynów należy stosować kremy o najwyższych współczynnikach ochronnych. Wyżej zalecane kremy chronią dzieci nie tylko przed rumieniem słonecznym, ale i przed przegraniem oraz udarem słonecznym.

Dzieci na plaży powinny przebywać dużo w cieniu, szczególnie niemowlęta gdzie mogą również uzyskać ładne zabarwienie skóry pod wpływem światła odbitego, można też zastosować odzież przepuszczalną dla światła.

Po spoceniu, kąpeli czy wycieraniu ręcznikiem należy ponownie nanieść stosowany preparat.

Uzupełnienie

W zależności od odcienia zabarwienia skóry ludzi dzielono początkowo pod

względem kosmetycznym na: karnację celtycką, germańską, środkowo europejską i śródziemnomorską oraz negroidalną. Dokonując obecnie nowego podziału wydzielono wyżej omówione fototypy populacji ludzkich.

Granica pomiędzy poszczególnymi fototypami nigdy nie jest ostra. Sprawia to trudności w jego określeniu w przypadku osób wykazujących cechy pośrednie. Najbezpieczniej jest wtedy uwzględniać głównie odcień skóry. Należy również ostrożnie proponować dobór odpowiedniego zestawu kremów. Przy wyborze kremów o wysokich współczynnikach opalanie będzie bezpieczne, ale może być niezadowalające ze względu na mały efekt pod względem zabarwienia skóry. Zalecanie kremów o niskim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej może być przyczyną niebezpiecznych oparzeń skóry.

Współczynnik ochrony przeciwsłonecznej - SPF

SPF (Sun Protection Factor) jest stosowany do określenia liczbowej wartości współczynnika ochrony przeciwsłonecznej w kremach do opalania.

W tym celu na ochotnikach oznacza się metodami biologicznymi wcześniej wymienioną tzw. indywidualną minimalną dawkę rumieniącą MED (Minimal Erythema Dose). Jest to minimalna dawka napromieniowania słonecznego przy pierwszym kontakcie ze słońcem, która spowoduje reakcję zapalną skóry pojawiającą się po upływie 12 – 16 godzinach w postaci rumienia. Objawia się on zaczerwienieniem skóry, swędzeniem i uczuciem ciepła.

MED wyznacza się metodą biologiczną w standardowych warunkach napromieniowaniu [5 – 7] z zastosowaniem światła słonecznego lub sztucznego pochodzącego z promienników UV. W jednym i drugim przypadku ocenia się czas, po którym pojawi się u ochotników rumień na naświetlanej skórze [7].

W tym celu na szablonie, w postaci plastra z otworami, umocowanym na plecach ochotników zasłania się w określonych odstępach czasu kolejne pola poddane naświetlaniu. Jedna grupa ochotników ma naświetlaną niechronioną skórę, druga grupa ma nałożoną na skórę warstwę kremu ochrony przeciwsłonecznej. Po 12 - 24 godzinach ocenia się naświetlone pola pod kątem wystąpienia rumienia słonecznego. Odnawia się najkrótszy czas dla obu grup ochotników dla pola, na którym pojawiły objawy zaczerwienienia skóry.

SPF stanowi iloraz czasu, po którym pojawił się rumień na skórze u ochotników zabezpieczonych kremem światłochronnym do czasu jego wystąpienia dla ochotników poddanych bezpośredniemu naświetlaniu.

$$SPF = \frac{F_2}{F_1}$$

Gdzie:

F_1 – średni czas powstania rumienia po napromieniowaniu skóry bez preparatu ochronnego

F_2 – średni czas powstania rumienia po napromieniowaniu skóry pokrytej preparatem ochronnym

SPF – współczynnik albo wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej

Współczynnik albo wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej jest określany skrótem SPF (Sun Protection Factor), ale spotyka się też skróty: LSF lub IP albo jako F. Określa on liczbowo wartość ochrony przeciwsłonecznej preparatów zabezpieczających przed powstaniem rumienia oparzeniowego [5 – 7].

Współczynnik ten jest wyrażany w liczbach całkowitych. Ułamki są zaokrąglane. Już sam sposób obliczania tego wskaźnika świadczy o jego przybliżonej wartości. Wynik oznaczania z zastosowaniem światła słonecznego zależy od pory dnia i roku oraz zachmurzenia i położenia geograficznego. Wykorzystując światło sztuczne do tego celu nie uwzględnia się promieni światła widzialnego i podczerwonego.

•	Niska ochrona	SPF 6 – 10
•	Średnia ochrona	SPF 15 – 20 – 25
•	Wysoka ochrona	SPF 30 – 50
•	Bardzo wysoka ochrona	SPF 50 +

Tab. 1. Wartości współczynników SPF i ich klasyfikacja dla preparatów handlowych według zalecenia Komisji Europejskiej z 22 września z 2006 roku w sprawie skuteczności produktów ochrony przeciwsłonecznej [2, 5 – 7].

•	Niska ochrona	SPF 2 – 3 – 4 – 6
•	Średnia ochrona	SPF 8 – 10 – 12
•	Wysoka ochrona	SPF 14 – 15 – 20 – 25
•	Bardzo wysoka ochrona	SPF 30 – 40 – 50
•	Ultra wysoka ochrona	> 50 +

Tab. 2. Stosowana klasyfikacja współczynnika SPF do 2006 roku

Obecnie stosowana nomenklatura gradacji preparatów ochrony przeciwsłonecznej jest identyczna do stosowanej do roku 2006, mimo że wartości SPF według tej klasyfikacji nie pokrywają się. Korzystając z dostępnej literatury należy zwrócić uwagę na rok jej opublikowania.

W badaniach epidemiologicznych i obserwacjach stwierdzono, że preparaty klasyfikowane dotychczas jako ochrona niska od 2 do 4 wykazują niewielką ochronę przeciwsłoneczną, ich stosowanie nie ma praktycznego znaczenia. Z tego powodu również gradacja wielkości liczbowych między poszczególnymi wskaźnikami jest obecnie większa.

W przypadku, gdy na preparacie nie jest podana wartość liczbową wskaźnika SPF należy się kierować wyłącznie zalecanymi przez Komisję Europejską wyżej podaną i obowiązującą nomenklaturą.

Przy nabywaniu preparatów kosmetycznych tego typu nie należy się kierować oznakowaniem sugerującym np.: 100 % ochrony przed promieniowaniem UV, blokada przeciwsłoneczna, całkowita ochrona, pełna ochrona, całodzienna ochrona i inne. Komisja zaznacza, że żaden preparat nie zabezpiecza, a jedynie wydłuża czas przed wystąpieniem rumienia słonecznego. Omawiany wskaźnik należy traktować jako wartość orientacyjną.

Wskaźnik SPF wskazuje na możliwość zwielokrotnienia czasu przebywania na bezpośrednim słońcu w stosunku do opalania bez kremu ochronnego. Dla zapewnienia bezpiecznego opalania należy własny indywidualny minimalny czas MED pomnożyć przez wskaźnik na opakowaniu preparatu. Np., jeżeli indywidualny czas MED wynosi około 12 min a SPF dla zastosowanego preparatu 10, to bezpieczny czas opalania powinien wynosić 120 min. Jeżeli natomiast MED wynosi 3 min to można bezpiecznie korzystać ze słońca, przy użyciu tego preparatu jedynie przez 36 min. Jednak dla bezpieczeństwa przed odległym starzeniem się skóry wyliczone czasy należy podzielić przez 4. Będzie to odpowiednio dla wyżej podanych obliczeń jedynie 30 min oraz 9 min zapewniających bezpieczne plażowanie.

Dawniej wyżej wyliczony czas ochronny przed rumieniem zalecano skracać o jedną trzecią. Na podstawie badań epidemiologicznych skutków promieni UV nie tylko na skórę, ale dla całego organizmu jest zalecana większa ostrożność.

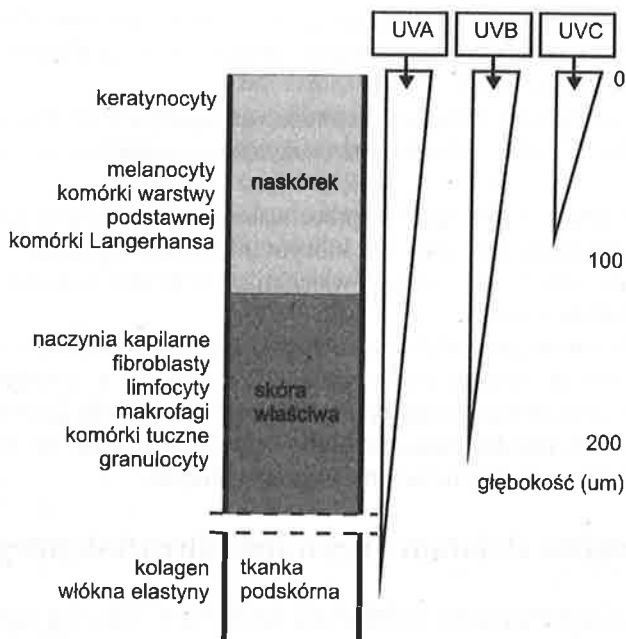
Indywidualny minimalny czas MED można oszacować przez określenie przynależności danej osoby do określonego fototypu karnacyjnego w oparciu o przedstawiony wyżej podział populacji ludzkich.

Wpływ promieniowania UV-A na proces odległego starzenia się skóry

Współczesna dermatologia przypisuje odległym objawom starzenia skóry również wpływ światła z zakresu UV-A o długości fali 320 – 400 nm, szczególnie jego zakresu UV-A₂ o długości fali 320 – 340 nm oraz światła widzialnego [1, 2, 8]. Niewielkie dawki ultrafioletu A nie wywołują pigmentacji a szczególnie przy zastosowaniu kremów zawierających filtry absorbujące ten zakres promieniowania. Pod wpływem dużych dawek tego promieniowania a szczególnie w obecności ultrafioletu B może ono wywołać hiperpigmentację skóry. Promienie UV-A o dłuższej fali niż B przenikają do skóry właściwej – ryc. 3.

Współczesna dermatologia przypisuje odległym objawom starzenia skóry również wpływ światła z zakresu UV-A o długości fali 320 – 400 nm, szczególnie jego zakresu UV-A₂ o długości fali 320 – 340 nm oraz światła widzialnego [1, 2, 8]. Niewielkie dawki ultrafioletu A nie wywołują pigmentacji a szczególnie przy zastosowaniu kremów zawierających filtry absorbujące ten zakres promieniowania. Pod wpływem dużych dawek tego promieniowania a szczególnie w obecności ultrafioletu B może ono wywołać hiperpigmentację skóry. Promienie UV-A o dłuższej fali niż B przenikają głębiej do skóry właściwej – ryc. 3.

Współczesna dermatologia przypisuje odległym objawom starzenia skóry również wpływ światła z zakresu UV-A o długości fali 320 – 400 nm, szczególnie jego zakresu UV-A₂ o długości fali 320 – 340 nm oraz światła widzialnego [1, 2, 8]. Niewielkie dawki ultrafioletu A nie wywołują pigmentacji a szczególnie przy zastosowaniu kremów zawierających filtry absorbujące ten zakres promieniowania. Pod wpływem dużych dawek tego promieniowania a szczególnie w obecności ultrafioletu B może ono wywołać hiperpigmentację skóry. Promienie UV-A o dłuższej fali niż B przenikają do skóry właściwej – ryc. 3.



Ryc. 3. Przenikanie promieni UV-A, UV-B, UV-C do poszczególnych warstw skóry [3].

Temu zakresowi promieniowania przypisuje się fotostarzenie skóry. Wywołuje odczyny fototoksyczne i fotoalergiczne oraz wywołuje objawy kancerogenezy [1, 8]. Zapobiegać tym procesom można przez stosowanie kremów z filtrami mieszanymi w zakresie UV-B oraz UV-A lub filtrami fizycznymi [2, 8].

W obrazie klinicznym obserwuje się zmarszczki, bruzdy, przesuszenie skóry, nadmierne rogowacenie naskórka, utratę elastyczności skóry, rozstępy skóry, uszkodzenie tkanki łącznej oraz fragmentowanie włókien sprężystych.

Natężenie ultrafioletu A utrzymuje się na stałym poziomie również w czasie zachmurzenia gdyż łatwo przenika przez chmury. Przenika również przez szyby okienne i samochodowe.

Kontrolowane opalanie

Aby uniknąć oparzenia słonecznego należy zastosować kontrolowany proces opalania. Dotyczy to szczególnie osób zaliczanych do fototypu I i II a nawet III oraz IV. W czasie pierwszych trzech do czterech dni należy przebywać na bezpośrednim słońcu tylko w godzinach porannych do godz. 10 i ponownie po godz. 16, uwzględniając przesunięcie czasu na letni. Czas ten należy stopniowo przedłużać, o tyle, aby nie pojawił się rumień.

Po plażowaniu należy zastosować preparaty, które znormalizują nawodnienie skóry, utrwala opaleniznę, a przede wszystkim złagodzą następstwa powstałe pod wpływem

działania promieni słonecznych. W tym celu jest wskazane używanie kremów kosmetycznych zawierających substancje nawilżające, należą do nich glicerol, sorbitol, glikol propylenowy oraz ich mieszaniny.

Opalanie należy rozpoczynać od zastosowania preparatu o wyższej wartości SPF przez kilka pierwszych dni. Następnie można używać preparatów o niższych współczynnikach.

Kremy zawierające filtry ochrony przeciwsłonecznej nie chronią przed powstaniem rumienia a tylko przedłużają czas, po którym może on wystąpić. Ich skuteczność ochronna zależy nie tylko od wartości wskaźnika SPF, ale również od wrażliwości osobniczej jego użytkownika.

Żeby zachować w przyszłości zdrową skórę należy zachować ostrożność szczególnie w początkowym okresie plażowania a szczególnie w młodym wieku. Takie postępowanie zapobiega defektom estetycznym jak przebarwienie skóry u kobiet w ciąży, u kobiet przyjmujących leki hormonalne, chorych stosujących leki przeciw nadciśnieniu krwi, leki przeciwbólowe i przeciwzapalne oraz antybiotyki.

Mechanizm działania promieni ultrafioletowych B

Poddając nieopaloną skórę pierwszemu działaniu światła słonecznego, w zależności od wrażliwości osobniczej, nawet już po kilkominutowej ekspozycji na światło słoneczne może się pojawić stan zapalny skóry [1, 2]. W zależności od czasu naświetlania przekraczającego MED rozróżnia się następujące stopnie tego objawu:

1. W zależności od typu karnacyjnego po upływie kilku godzin od zakończenia opalania pojawia się zaczerwienienie skóry oraz występuje uczucie ciepła. Objawy te ustępują po 2 do 3 dniach i pojawia się opalenizna w zależności od fototypu karnacyjnego.
2. Na skórze pojawia się swędzenie, pieczenie i pęcherze. Po pewnym czasie następuje złuszczenie naskórka.
3. Następują głębokie uszkodzenia skóry oraz równocześnie występuje gorączka.

Ostatnie dwa stopnie uszkodzenia są określane jako dermataza słoneczna.

Fotony przenikającego promienia UVB przez naskórek pobudzają organizm do syntezy melaniny. Wytwarzana melanina nie rozmieszcza w całej objętości komórki. Ulega ona zgrupowaniu wokół jądra komórkowego od strony padania promieni ultrafioletowych. Stanowi ona jakby „parasol” ochronny dla kwasu dezoksyrybonukleinowego w jądrze komórkowym. Działanie ochronne można wspomagać stosując wspomniany kontrolowany proces opalania pozwalający na wytworzenie dostatecznej warstwy melaniny wokół jądra komórkowego. Pozwala to uniknąć wystąpienia rumienia słonecznego.

Uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego może już nastąpić po przekroczeniu jednej czwartej czasu potrzebnego do wywołania indywidualnego rumienia słonecznego (MED).

W przypadku braku melaniny fotony promieni UV-B są adsorbowane przez zasady pirymidynowe kwasu dezoksyrybonukleinowego. Wyzwalana energia pod wpływem promieni UV-B wywołuje uszkodzenia w łańcuchach tego kwasu w jądrach komórkowych [1, 6].

W wyniku tych uszkodzeń powstają dimery zasad pirymidynowych, następuje

hydratacja cytozyny, powstają białkowe wiązania poprzeczne między łańcuchami DNA, następuje również pękanie jego łańcuchów. Organizm ludzki dysponuje zdolnościami samonaprawczymi w stosunku do kwasu detoksy rybonukleinowego. Niewielkie zmiany powstałe na poziomie molekularnym w jądrze komórkowym organizm potrafi zregenerować. Zdolności te są jednak ograniczone do pewnej wartości progowej napromieniowania. Po przekroczeniu w komórce granicy zdolności samonaprawczych uszkodzeń w kwasie dezoksyrybonukleinowym, powstałe błędy w DNA są przekazywane na powstający kwas RNA, który przekazuje błędną informację na proces syntezy białka.

Powstałe błędy na poziomie molekularnym wywołują w organizmie wiele niekorzystnych zmian. Objawami zewnętrznymi procesów zachodzących w jądrze komórkowym skóry jest między innymi przyspieszony proces starzenia się skóry i mogące wystąpić procesy rakotwórcze.

Pod wpływem promieniowania słonecznego a szczególnie jego zakresu wysokoenergetycznego jak UV-B ulegają również utlenieniu występujące na skórze nienasycone kwasy tłuszczowe. W wyniku tych reakcji powstają nadtlarki przyczyniające się do niekorzystnych zmian na skórze.

Promieniowanie ultrafioletowe B inicjuje także reakcje fotochemiczne, które wpływają na wydzielanie wolnych rodników [2, 9]. Powodują one utlenianie błon komórkowych i uszkodzają strukturę DNA, poza niekorzystnym wpływem na skórę mogą oddziaływać na cały organizm.

Zastosowanie środków ochronnych przeciwsłonecznej

Celem odciążenia mechanizmów obronnych ustroju przed promieniowaniem słonecznym stosuje się preparaty ochrony przeciwsłonecznej. Mają one na celu z jednej strony umożliwienie przedłużonego przebywania na słońcu i z drugiej zapobieganiu lub zminimalizowaniu powstawania rumienia oparzeniowego i jego niekorzystnych skutków. Rozróżnia się dwa mechanizmy ochrony przeciwsłonecznej:

1. – fizyczny mechanizm polegający na odbiciu lub rozproszeniu promieniowania słonecznego przez rozdrobnione substancje stałe nazywane również filtrami lustrzanymi.
2. – chemiczny mechanizm polegający na absorpcji energii promieniowania przez rozpuszczone substancje organiczne nazywane filtrami chemicznymi.

Preparaty ochrony słonecznej zawierają zwykle dodatek środków nawilżających naskórek, konserwujących, przeciwutleniaczy, zmiataczy wolnych rodników oraz środków zapachowych. Ponadto mogą zawierać dodatki pospolicie stosowane substancje dodawane do kremów kosmetycznych. Im krem zawiera więcej dodatków tym więcej należy się spodziewać produktów rozkładu powstałych pod wpływem promieniowania słonecznego.

Do sporządzania preparatów kosmetycznych ochrony przeciwsłonecznej jest używanych szereg podłoży. Do tego celu są stosowane oleje, parafiny, woski, polimery, emulsje W/O oraz O/W [4, 10, 11]. Preparaty te są produkowane między innymi w postaci kremów, żeli, sztyftów, sprayów, mleczek i pianek.

Filtry fizyczne

W preparatach o fizycznym mechanizmie ochronnym, działających na zasadzie odbicia lub rozproszenia światła, stosuje się rozdrobnione substancje nieorganiczne o wielkości cząstek 200 do 300 μm [2, 10, 11]. Należą tu głównie tlenek cynku, dwutlenek tytanu lub tlenki żelaza, węglan wapnia, krzemiany jak kaolin i talk itp. substancje stałe. Preparaty należące do tej grupy wykazują doskonałą ochronę przeciwsłoneczną. Chronią organizm przed promieniowaniem nie tylko ultrafioletowym, ale całym zakresem promieniowania słonecznego, to jest również przed światłem widzialnym wnikającym w głąb skóry oraz promieniowaniem podczerwonym oddziałującym termicznie. Dzięki ich odbiciu względnie rozproszeniu nie wnikają w głąb skóry. Zmniejsza to ryzyko negatywnego oddziaływania promieni UV-B na kwas dezoksyrybonukleinowy. Zapobiegają też przegrzewaniu się organizmu, chronią przed udarem słonecznym. Z tych względów nazywane są również filtrami zimnymi.

Preparaty ochrony przeciwsłonecznej zawierające ten rodzaj filtrów są widoczne na skórze w postaci białego nalotu, z tego powodu nie są akceptowane przez ich użytkowników. Są jednak idealnymi preparatami dla osób zaliczanych do fototypu I, II i albinosów oraz powinny być stosowane u dzieci, oraz u dorosłych celem ochrony nosa i miejsc nie zawierających pigmentu jak wargi oraz blizny pooperacyjne. Należy je stosować na bezpigmentowe powierzchnie w bielactwie, przebarwieniach skóry, piegach, znamionach oraz innych miejscach na skórze odbiegających od normalnego wyglądu.

Preparaty zawierające jako filtry fizyczne wysoko zmikronizowany tlenek cynku lub dwutlenek tytanu o rozmiarach cząstek rzędu 20 – 80 nm absorbują i odbijają niewidzialne promieniowanie UV-B i UV-A chroniąc organizm przed rumieniem. Nie odbijają promieni słonecznych o dłuższej fali. Z tego powodu promienie z zakresu widzialnego i podczerwonego przenikają przez te kremy. Dzięki temu są one transparentne, prawie przezroczyste i niewidoczne na skórze. Spotykają się z uznaniem przez ich użytkowników [2]. Nie chronią jednak organizmu przed działaniem cieplnym tego promieniowania.

Preparaty ochronne zawierające substancje odbijające lub rozpraszające promieniowanie słoneczne wykazują szereg zalet:

- mają wysoki stopień ochronny na całe spektrum promieniowania słonecznego
- są absolutnie fotostabilne, nie powstają produkty rozpadu
- nie przenoszą energii promieniowania na skórę
- chronią organizm przed przegrzaniem
- dobrze przylegają do skóry
- nie drażnią skóry i są nietoksyczne
- są odporne na działanie wody
- nie dają niezgodności z filtrami chemicznymi

Filtry chemiczne

Szerokie zastosowanie mają preparaty ochronne zawierające filtry chemiczne pochłaniające promieniowanie ultrafioletowe. W tych kremach są stosowane rozpuszczone

substancje chemiczne absorbujące promieniowanie UV-B w zakresie 280 – 320 nm oraz filtry pochłaniające dłuższe promieniowanie ultrafioletowe UV-A₂ w zakresie 320-340 nm [2, 6, 10, 11 – 14]. Zakres promieniowania UV-A₁ nie wywołuje pigmentacji.

Do filtrów chemicznych należą między innymi pochodne kwasów salicylowego, cynamonowego, p-aminobenzoowego i fenylobenzoimidazolosulfonowego oraz benzo-fenon, tetrametylobutylofenol oraz pochodne kamfory.

Pochodne benzofenonu stanowią filtry szeroko zakresowe obejmujące absorpcję promieniowania UV-B oraz równocześnie przedział promieniowania UV-A₂.

Mechanizm ochronny działania filtrów chemicznych polega na adsorpcji energii promieniowania słonecznego przez ich grupy chromoforowe. Energia tego promieniowania ulega przemianie na ciepło, które jest przekazywane na organizm użytkownika tych preparatów. Przy dużym natężeniu światła może nastąpić przegrzanie organizmu, może to grozić udarem słonecznym. Preparaty zawierające tę grupę filtrów nie chronią przed termicznym działaniem światła widzialnego i podczerwonego. Wczasowicz powinien przebywać w związku z tym w miejscu przewiewnym i uzupełniać utracone płyny.

Pod wpływem światła a szczególnie ultrafioletowego może następować destabilizacja filtrów organicznych. Powstałe produkty rozpadu mogą wywierać działania niepożądane [6]. Jest to istotne dla osób o wrażliwej skórze oraz łatwo ulegających uczuleniu.

Filtry chemiczne wykazują aktywność tylko w stanie rozpuszczonym, w tym celu są solubilizowane w poszczególnych fazach kremu emulsyjnego [5, 10, 11]. W związku z tym kremy z filtrami chemicznymi ulegają łatwo zmyciu w czasie kąpieli i rozrzedzeniu pod wpływem potu. Celem utrzymania ich aktywności przeciwsłonecznej należy je ponownie nanosić na skórę w odstępach 2 – 3 godzinnych. Z rozrzedzonych kremów rozpuszczone filtry chemiczne w kremie emulsyjnym mogą ulegać wchłanianiu przez skórę, może to powodować uczulenia a w szczególnych przypadkach wykazywać działanie toksyczne.

Filtry chemiczne mogą być stosowane w omawianych kremach kosmetycznych jedynie po ich dopuszczeniu do tego celu przez odpowiednie organy kontrolne poszczególnych państw. Należy, więc stosować tylko kremy znanych wytwórni kosmetycznych gwarantujących jakość swych wyrobów.

Korzystniejsze są preparaty ochrony słonecznej zawierające filtry chemiczne związane z polimerami organicznymi w postaci kompleksów. Filtry o takiej budowie ze względu na ich dużą cząsteczkę nie ulegają wchłanianiu przez skórę, nie działają więc toksycznie. Kompleks jednak nie chroni filtru chemicznego przed destruktywnym działaniem promieni słonecznych oraz przed przegrzaniem organizmu.

Inne czynniki wpływające na wybór kremu ochrony przeciwsłonecznej

Zabezpieczenie skóry przed nadmiernym napromieniowaniem ultrafioletem jest stosunkowo złożone.

Pochłanianie światła ultrafioletowego przez warstwę kremu naniesionego na

skórę nie zwiększa się proporcjonalnie do wzrastającej wartości SPF. Krem ochrony przeciwsłonecznej o wartości SPF 4 pochłania około 50% tego promieniowania, preparat o wskaźniku 10 absorbuje w przybliżeniu 85% a o współczynniku 25 nie wiele więcej, bo 96% promieni UV.

Rzeczywiste napromieniowanie światła ultrafioletowego mogące działać na plażowicza zwykle nie pokrywa się z jego natężeniem docierającym do powierzchni ziemi. Światło słoneczne ulega odbiciu: od śniegu i lodu około 85%, powierzchni wody 20%, od piasku, betonu, chmur kłębiastych w zakresie 15 – 20%, od trawy 10%. Natężenie światła docierającego na plażę sumuje się z światłem odbitym.

Światło słoneczne jest pochłaniane przez atmosferę ziemską. Ze wzrostem wysokości o każde 1000 m nad poziomem morza jego natężenie rośnie o 15%. Dlatego należy brać pod uwagę wysokość nad poziomem morza planowanego przebywania na słońcu, otoczenie skał, śniegu, zieleni.

Natężenie światła rośnie równolegle z malejącą szerokością geograficzną, to jest od biegunów ziemskich w kierunku równika. Począwszy od krajów skandynawskich natężenie promieniowania w kierunku równika wzrasta stopniowo nawet pięciokrotnie.

Ważna jest pora roku. W czerwcu i lipcu rumień słoneczny może wystąpić około dwukrotnie szybciej niż w innym okresie. Oznacza to, że w pozostałych miesiącach przy zastosowaniu kremu o tym samym faktorze można się odpowiednio dłużej bezpiecznie opalać.

Promienie ultrafioletowe przenikają również przez wodę w czasie kąpieli. Suche tkaniny chronią znacznie przed promieniami UV-B, mokre natomiast a szczególnie syntetyczne tkaniny przepuszczają od 20 % do 60 % promieniowania.

Biorąc pod uwagę wymienione czynniki oraz dodatkowo porę roku uwidacznia się złożoność zaplanowania bezpiecznego opalania.

Ze względu na zmianę w zaszeregowaniu współczynników ochrony przeciwsłonecznej oraz klasyfikacji typów karnacyjnych należy zwrócić uwagę na rok wydania poradników kosmetologicznych.

W nieprzepływowych kąpieliskach jak baseny kąpielowe następuje znaczne zagęszczenie wypłukanych filtrów chemicznych z kremów stosowanych przez wczasowiczów. Może to grozić uczuleniami szczególnie osób wrażliwych na tę dolegliwość.

Piśmiennictwo

1. Matsumura Y., Ananthaswamy H. N.: Toxic effect of ultraviolet radiation on the skin. *Tox. Appl. Pharm.*; 195, 2004, 298-308
2. Stanisław B.: Ochrona skóry przed negatywnymi skutkami promieniowania UV. *Farm. Pol.* 65, 2009, 363-368
3. Rubaj-Dudek E.: Kosmetologiczne aspekty promieniowania ultrafioletowego. *Biuletyn Kosmetologiczny*; 1998, 1, 12-17
4. Fototyp i sposób jego określania, <http://www.solarium.pl/>; 17, 01, 2006
5. Treffel P., Gabard B.: Skin penetration and Sun Protection Factor of ultra-violet filters from two vehicles. *Pharm. Res.*; 1996, 13, 770-774
6. Said T., Dutot M., Martin C., Beaudeau J.-L., Boucher C., Enee E., Baudouin C., Warnet J.-M., Rat P.: Cytoprotective effect against UV-induced DNA damage and oxidative stress: Role of new biological UV filter. *Eur. J. Pharm. Sci.*; 30, 2007, 203-210
7. Bendová H., Arkman J., Krejčí A., Kubáč L., Jírová D., Kejlová K., Kolářová H., Brabec M., Malý M.: In vitro approaches to evaluation of Sun Protection Factor. *Tox. in Vitro*; 21, 2007, 1268-1275
8. Lund L. P., Timmins G. S.: Melanoma, long wavelength ultraviolet and sunscreens: Controversies and potential resolutions. *Pharm. Therap.*; 114, 2007, 198-207
9. Müller K.: Antipsoriatic and proinflammatory Action of Anthralin. *Bioch. Pharmacol.*; 53, 1997, 1215-1221
10. El-Boury S., Couteau C., Boulande L., Paparis E., Coiffard L. J. M.: Effect of the combination of organic and inorganic filters of the Sun Protection Factor (SPF) determined by in vitro method. *I. J. Pharm.*; 340, 2007, 1-5
11. Schulz J., Hohenberg H., Pflücker F., Gärtner E., Will T., Pfeifer S., Wepf R., Wendel V., Gers-Barlag H., Wittern K. P.: Distribution of sunscreen on skin; *Advanced Drug Delivery Reviews*; 54 suppl., 2002, 157-163
12. de Freitas Z. M.F., dos Santos E. P., da Rocha J. F., Dellamora-Ortiz G. M., Gonçalves J. C. S.: A new sunscreen of the cinnamate class: Synthesis and enzymatic hydrolysis evaluation of glyceryl esters of p-methoxycinnamic acid; *Eur. J. Pharm. Sci.*; 25, 2005, 67-72
13. Hojerová J., Medovčíková A., Mikula M.: Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight; *I. J. Pharm.*; 408, 2011, 27-38
14. Gaspar L. R., Maia Campos P. M. B. G.: Evaluation of the Photostability of different UV filter combinations in a sunscreen. *I. J. Pharm.*; 307, 2006, 123-128

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, jako schorzenie ogólnoustrojowe - implikacje terapeutyczne

Streszczenie

W ostatnich latach, zwłaszcza od czasu opublikowania raportu GOLD 2008, nastąpiła zmiana w sposobie pojmowania patogenezy i zakresu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wiadomo, że nie jest to jedynie choroba oskrzeli i tkanki płucnej, ponieważ coraz więcej danych wskazuje na ogólnoustrojowy charakter tego schorzenia, skutkujący współwystępowaniem wielu chorób oraz nieprawidłowości. Wśród schorzeń współistniejących wymienia się zespół metaboliczny, cukrzycę, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenie funkcji nerek, osteoporozę, dysfunkcję mięśni szkieletowych z zaburzeniami stanu odżywienia, niedokrwistość, zespół niedoboru testosteronu oraz zaburzenia psychiczne. Wspólnym podłożem patogenetycznym dla wymienionych schorzeń wydaje się być małego stopnia systemowe zapalenie. Na uogólniony proces zapalny wskazuje wzrost aktywności prozapalnych cytokin takich jak IL-1, IL-6, TNF alfa oraz stężenia hsCRP. Współistniejące choroby wpływają wzajemnie na swój przebieg i ogólne rokowanie. Ten wielowymiarowy charakter POCHP zmusza lekarzy do holistycznego podejścia do leczenia pacjenta i stosowania leków działających na współistniejące schorzenia i ograniczające skutki systemowego zapalenia. Szczególną rolę w tym zakresie przejmują również farmaceuta i opieka farmaceutyczna w aspekcie unikania efektu kaskady lekowej.

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, małego stopnia zapalenie systemowe, cytokiny, hsCRP, choroby współistniejące, opieka farmaceutyczna.

Summary

Recently, there has been observed a change in the way of perceiving the pathogenesis and range of the chronic obstructive pulmonary disease. The GOLD 2008 rapport is a factor that has significantly influenced this change. It is now known that the chronic obstructive pulmonary disease is not only bronchi or lung disability. Enhancing amount of data, obtained from research indicates that disease may have a systemic nature, causing many comorbidities, among them metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular disease, kidney disorders, osteoporosis, skeletal muscles dysfunction together with nutritional status disorders, anemia, testosterone deficiency syndrome and mental disorders. The low-grade systemic inflammation seems to be the common pathogenetic basis of the diseases mentioned above. There are factors that indicate existence of general inflammation, such as increased level of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF alfa and high sensitive c-reactive protein. The comorbidities influence the clinical course prognosis of the disease. This multidimensional character of the chronic obstructive pulmonary disease compels doctors into holistic treatment and applying medicines effective for comorbidities and reduce consequences of systemic inflammation. Special role in this subject plays pharmacist and pharmaceutical care to avoid drug cascade effect.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, low-grade systemic inflammation, cytokines, hsCRP, comorbidities, pharmaceutical care

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), której nazwę po raz pierwszy sformułowali Burrows i Fletcher już w 1964 roku, nadal nie ugruntowała sobie właściwego jej miejsca w świadomości społeczeństwa, a nawet lekarzy, jako problem nie tylko medyczny, ale również socjoekonomiczny. Tymczasem wiadomo, że na świecie zapada na nią rocznie ponad 210 mln ludzi [1], a umieralność roczna w tej grupie chorych wynosi około 3 miliony osób [1]. W Polsce ocenia się liczbę chorych na 2 mln osób [2], co stanowi około 8,6 % kobiet i 13,3 % mężczyzn w ogólnej populacji [3], a co roku umiera na nią w naszym kraju około 15 tysięcy osób [2]. W ten sposób ocenia się, że POChP zajęła już 5 miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce po chorobach układu krążenia, nowotworach i wypadkach [4,5]. W miarę poznawania istoty choroby jej nazwa ewoluowała od przewlekłego ograniczenia przepływu powietrza (CAL - chronic airflow limitation), poprzez przewlekłą obturacyjną chorobę oskrzeli (COAD - chronic obstructive airways disease), przewlekłą obturacyjną chorobę układu oddechowego (COLD - chronic obstructive lung disease), przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę, do obecnego określenia, które wskazuje, że jej zasięg daleko wykracza poza same drogi oddechowe i obejmuje również miąższ płuc i krążenie płucne.

Kolejnym ważnym etapem w zrozumieniu patomechanizmu tej jednostki chorobowej oraz jej następstw było dostrzeżenie ogólnoustrojowego charakteru schorzenia i częstego współwystępowania innych chorób. Ta koincydencja wynika z wzajemnego powiązania czynnościowego płuc i innych narządów klatki piersiowej oraz, jak się coraz częściej wydaje, ze wspólnego mechanizmu patofizjologicznego, leżącego u podstawy odmiennych zjawisk chorobowych obserwowanych poza układem oddechowym. Wydaje się, że wspólnym mechanizmem łączącym ogólny charakter zmian patologicznych, odpowiedzialnych za wielochorobowość w POChP może być niskiego stopnia systemowe zapalenie. (low - grade systemic inflammation) [6]. Ta atrakcyjna hipoteza znalazła swoje odzwierciedlenie również w rekomendacjach GOLD 2008 roku, gdzie z należyty naciskiem podkreślono wpływ procesów pozapłucnych i współistniejących chorób na ciężkość przebiegu POChP [7]. Dane z badań przeprowadzonych w Holandii pokazują, że aż 25% osób w wieku i powyżej 65 roku życia choruje równocześnie na dwie choroby, a 17 % cierpi równocześnie na trzy schorzenia i więcej. POChP prawie nigdy nie występuje u pacjenta jako jedyna jednostka chorobowa [7]. Wzajemny wpływ chorób współwystępujących na rozpoznanie, leczenie i prognozowanie w POChP umożliwiają takie narzędzia badawcze jak Charlson Index, CIRS-cumulative illness rating scale, ICED-index of coexistent diseases, Kaplan index i wiele innych [6]. Aktualnie nie znalazły one jednak powszechnego zastosowania i wykorzystywane są z reguły w badaniach naukowych.

Bardzo częstym, niemal zawsze obecnym zjawiskiem towarzyszącym POChP jest zespół metaboliczny lub przynajmniej niektóre jego komponenty, z których każdy jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, istotnie zwiększając również śmiertelność w POChP, zwłaszcza jej wczesnych postaci [6,8]. Częstość występowania zespołu metabolicznego w ogólnej populacji jest znacznie mniejsza niż w POChP, ponieważ w wieku 60-69 lat dochodzi do 43,5 %. Obecny w tym zaburzeniu

wzrost ilości tkanki tłuszczowej wisceralnej koreluje z insulinoopornością, będącą z kolei jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Tkanka tłuszczowa wykazuje aktywność endo- i parakrynną, wydzielając takie substancje jak leptyna, rezystyna, adiponektyna, wolne kwasy tłuszczowe (FFA - Free Fatty Acids) oraz cytokiny prozapalne IL-6, TNF - alfa, PAI-I -(Plasminogen Activator Inhibitor-1) [9]. Interleukina 6 jest głównym stymulatorem powstawania w wątrobie białek ostrej fazy. Jeden z markerów procesu zapalnego białko C-reaktywne (CRP) jest zarazem predyktorem insulinooporności oraz aktywnym uczestnikiem procesu aterogenezy, ponieważ w blaszce miażdżycowej można wykryć siedmiokrotnie wyższe stężenie CRP niż w wątrobie [9]. Ponadto istnieją dowody, że w każdym etapie aterogenezy uczestniczą, obecne w ścianie naczyniowej komórki immunologicznie aktywne, potwierdzające zapalny charakter zmian miażdżycowych indukowany wzrostem stężenia cholesterolu i innych frakcji lipidowych w surowicy krwi [10].

W POCHP również wzrasta o 1,8 razy ryzyko powstania cukrzycy typu 2., w której sam dym tytoniowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka, a dodatkowy czynnik stanowią steroidy systemowe często stosowane w zaostrzeniach POCHP. Poziom insulinooporności w POCHP koreluje z rocznym spadkiem FEV1 a stężenie hemoglobiny glikowanej z ryzykiem zaostrzeń, czasem trwania hospitalizacji, skutecznością leczenia i ryzykiem śmierci [6].

Wszystkie niekorzystne zjawiska w POChP, jak podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu są znanymi czynnikami, warunkującymi upośledzenie wydolności nerek, na co wskazuje badanie The Cardiovascular Health Study, które wykazało związek pomiędzy wzrostem CRP, fibrynogenu, IL-6, a dysfunkcją nerek w przebiegu systemowego zapalenia [11]. U pacjentów z POCHP stwierdza się w organizmie retencję soli i wody oraz redukcję przepływu nerkowego krwi i spadek filtracji kłębuszkowej, a niewydolność nerek jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby [6].

Małego stopnia zapalenie systemowe w POCHP i chorobach współistniejących

Według hipotezy małego stopnia przewlekłego zapalenia systemowego różne substancje drażniące takie jak pyły, gazy a zwłaszcza dym tytoniowy oraz infekcje bakteryjne i wirusowe oddziałują uszkodzająco na komórki nabłonka oddechowego i makrofagi pęcherzyków płucnych, powodując wydzielanie przez nie licznych cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Substancje te aktywują mechanizmy rekrutacji neutrofilów poprzez interleukinę 8 i leukotrien B4 oraz onkogen-alfa związany ze wzrostem - GRO-alfa (growth-related oncogene-alfa), ponadto monocytów za pomocą białka chemotaktycznego makrofagów-I (MCP-I - macrophage chemotactic protein-I). Limfocyty CD8+ ulegają aktywacji w wyniku wzrostu aktywności białka indukowanego interferonem gamma (IP-10), monokiny indukowanej interferonem gamma (Mig - monokine - induced by interferon gamma) oraz czynnika chemotaktycznego gamma komórek T indukowanego interferonem (I-TAC - interferon-inducible T-cell gamma-chemoattractant). W efekcie wymienionych powyżej procesów, obserwuje się zwiększoną syntezę enzymów takich

na skutek powikłań sercowo-naczyniowych lub nowotworów. Miażdżyca jest ponadto istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, której obecność przyspiesza proces arterogenezy, co potęguje zjawisko insulinooporności w POChP. Poprzez analogię do badań, przeprowadzonych wśród chorych na choroby autoimmunologiczne, jak toczeń trzewny i reumatoidalne zapalenie stawów można powiedzieć, że obecne w POChP systemowe zapalenie powoduje powstawanie prozapalnych frakcji lipidowych i autoprzeciwnych fosfolipidowych przyspiesza formowanie się blaszek miażdżycowych [6]. Ich niestabilność skutkuje miejscową aktywacją układu krzepnięcia w tętnicach szyjnych i wieńcowych. W omawianej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc dostrzeżono dodatnią korelację pomiędzy występowaniem miażdżycy, a wzrostem w surowicy TNF-alfa i IL-6 [16]. Wspólnym elementem występującym w patologii układu oddechowego i sercowo-naczyniowego może być podwyższenie stężenia fibrynogenu, którego wzrost jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zaostrzenia POChP [17].

Miażdżyca, nadciśnienie tętnicze oraz inne znane przyczyny chorób układu sercowo-naczyniowego prowadzą wtórnie do niewydolności serca. Zastoinowa niewydolność krążenia należy do czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności szpitalnej u chorych z zaostrzoną POChP. Pomimo tego, nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności wewnątrzszpitalnej i śmiertelności długoterminowej u osób z zaostrzeniem POChP, u których występował wzrost BNP (peptyd natriuretyczny typu B), czyli laboratoryjnego markera niewydolności krążeniowej [18]. W tym samym okresie obserwacji po zaostrzeniu POChP widoczne jest powiązanie podwyższonej troponiny sercowej T ze zwiększoną śmiertelnością ogólną [19].

Coraz więcej badań ujawnia rolę zakażeń nie tylko w chorobach układu oddechowego, ale również w powstawaniu miażdżycy. Odczyn zapalny wywołany przez miejscowe lub uogólnione zakażenie bakteriami Gram ujemnymi, atypowymi (*Chlamydia pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, infekcjami wirusem cytomegalii lub opryszczki mogą być częściowo odpowiedzialne za powstanie miażdżycy [20]. Bakterie atypowe, głównie *C. pneumoniae*, odgrywają istotną rolę w patogenezie POChP, natomiast najnowsze badania genetyczne, wskazują na niewielki udział zakażeń bakteriami atypowymi, również *M. pneumoniae* w zaostrzeniach choroby [21]. Nie ma natomiast wątpliwości, co do roli zakażeń wirusem grypy w POChP, ponieważ około 8% zaostrzeń POChP spowodowanych jest tym wirusem, z dalszymi konsekwencjami pod postacią ostrych zespołów wieńcowych, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia i niewydolności serca oraz udaru mózgu w tej grupie chorych [22,23]. Obserwacje ostatnich lat wskazują, że w 25-50 % stabilnej POChP dochodzi do przewlekłych zakażeń dróg oddechowych odpowiedzialnych za nasiloną reakcję zapalną. Zwykle są to bakterie *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* oraz utajone zakażenie adenowirusem, ale podawanie u tych pacjentów antybiotyków celem eradykacji dróg oddechowych nie zapobiega infekcyjnym zaostrzeniom POChP [24].

POChP i choroby układu ruchu

Przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc towarzyszą zwykle choroby układu ruchu w pierwszym rzędzie osteoporoza, której częstość wśród chorych na POChP waha się od

na skutek powikłań sercowo-naczyniowych lub nowotworów. Miażdżycą jest ponadto istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, której obecność przyspiesza proces arterogenezy, co potęguje zjawisko insulinooporności w POChP. Poprzez analogię do badań, przeprowadzonych wśród chorych na choroby autoimmunologiczne, jak toczeń trzewny i reumatoidalne zapalenie stawów można powiedzieć, że obecne w POChP systemowe zapalenie powoduje powstawanie prozapalnych frakcji lipidowych i autoprzeciwnych fosfolipidowych przyspiesza formowanie się blaszek miażdżycowych [6]. Ich niestabilność skutkuje miejscową aktywacją układu krzepnięcia w tętnicach szyjnych i wieńcowych. W omawianej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc dostrzeżono dodatnią korelację pomiędzy występowaniem miażdżycy, a wzrostem w surowicy TNF-alfa i IL-6 [16]. Wspólnym elementem występującym w patologii układu oddechowego i sercowo-naczyniowego może być podwyższenie stężenia fibrynogenu, którego wzrost jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zaostrzenia POChP [17].

Miażdżycą, nadciśnieniem tętniczym oraz inne znane przyczyny chorób układu sercowo-naczyniowego prowadzą wtórnie do niewydolności serca. Zastoinowa niewydolność krążenia należy do czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności szpitalnej u chorych z zaostrzoną POChP. Pomimo tego, nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności wewnętrznej i śmiertelności długoterminowej u osób z zaostrzeniem POChP, u których występował wzrost BNP (peptyd natriuretyczny typu B), czyli laboratoryjnego markera niewydolności krążeniowej [18]. W tym samym okresie obserwacji po zaostrzeniu POChP widoczne jest powiązanie podwyższonej troponiny sercowej T ze zwiększoną śmiertelnością ogólną [19].

Coraz więcej badań ujawnia rolę zakażeń nie tylko w chorobach układu oddechowego, ale również w powstawaniu miażdżycy. Odczyn zapalny wywołany przez miejscowe lub uogólnione zakażenie bakteriami Gram ujemnymi, atypowymi (*Chlamydia pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, infekcjami wirusem cytomegalii lub opryszczki mogą być częściowo odpowiedzialne za powstanie miażdżycy [20]. Bakterie atypowe, głównie *C. pneumoniae*, odgrywają istotną rolę w patogenezie POChP, natomiast najnowsze badania genetyczne, wskazują na niewielki udział zakażeń bakteriami atypowymi, również *M. pneumoniae* w zaostrzeniach choroby [21]. Nie ma natomiast wątpliwości, co do roli zakażeń wirusem grypy w POChP, ponieważ około 8% zaostrzeń POChP spowodowanych jest tym wirusem, z dalszymi konsekwencjami pod postacią ostrych zespołów wieńcowych, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdza i niewydolności serca oraz udaru mózgu w tej grupie chorych [22,23]. Obserwacje ostatnich lat wskazują, że w 25-50% stabilnej POChP dochodzi do przewlekłych zakażeń dróg oddechowych odpowiedzialnych za nasiloną reakcję zapalną. Zwykle są to bakterie *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* oraz utajone zakażenie adenowirusem, ale podawanie u tych pacjentów antybiotyków celem eradykacji dróg oddechowych nie zapobiega infekcyjnym zaostrzeniom POChP [24].

POChP i choroby układu ruchu

Przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc towarzyszą zwykle choroby układu ruchu w pierwszym rzędzie osteoporoza, której częstość wśród chorych na POChP waha się od

36 do 60 % i osteopenia, która dotyczy 35 do 72 % chorych [25]. Ryzyko zaburzeń kostnych i ich powikłań w postaci złamań patologicznych, w tym kręgosłupa, rośnie wraz z zaawansowaniem choroby płuc. W wyższych stadiach POCHP występują klasyczne czynniki ryzyka osteoporozy jak unieruchomienie, obniżona masa i siła mięśniowa, niski BMI, obniżone stężenie witaminy D3, obniżony poziom IGF-1, menopauza, hipogonadyzm, wzrost spożycia alkoholu i palenie tytoniu [25,26]. Podkreśla się rolę długotrwałego leczenia doustnymi steroidami, ale aż 50 % pacjentów z POCHP ma osteoporozę, pomimo że nigdy nie przyjmowali doustnych steroidów. Oprócz tych powszechnie znanych przyczyn powstawania osteoporozy należy przypuszczać, że proces uogólnionego systemowego zapalenia odgrywa także istotną rolę w tym zjawisku. Zwiększona ilość cytokin TNF alfa, IL-1 powoduje niedobór hormonów anabolicznych i insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1, ponadto TNF alfa, IL-1 oraz IL-6 nasilają resorpcję kostną poprzez pobudzenie osteoklastów. Wymienione mediatory systemowego zapalenia przyczyniają się w podobny sposób do zmniejszenia masy kostnej i osteoporozy w przewlekłej niewydolności serca, mukowiscydozie i nowotworach [6,27]

Kolejnym zjawiskiem bardzo powszechnym w POCHP jest zaburzenie stanu odżywienia oraz dysfunkcja mięśni szkieletowych. Zmiana odżywienia polega na utracie beztłuszczowej masy ciała (FFM - fat free mass), którą stanowią głównie mięśnie szkieletowe, przy względnie zachowanej, lub tylko nieco zmniejszonej w wyniku lipolizy ilości tkanki tłuszczowej (FM- fat mass). Zjawisko odpowiada definicji kacheksji, a jej występowanie ocenia się w zakresie od 10-15 % we wczesnych stadiach POCHP do 80 % w postaciach zaawansowanych [26]. Zaburzenia te nie są swoiste dla POCHP i występują również w niewydolności krążenia, RZS, AIDS, nowotworach, mukowiscydozie i przewlekłej niewydolności nerek [28]. Na ich powstanie składają się zmiany struktury oraz funkcji mięśni szkieletowych, wynikających z zaburzenia aktywności enzymów. W badaniach biopsyjnych mięśni stwierdza się ubytek włókien wolno kurczących się (typ II) przy procentowym wzroście włókien szybko kurczących się (typ I) oraz zmniejszoną liczbę mitochondriów, zwłaszcza u osób z obniżoną wartością BMI.

Zmiany degeneracyjne mięśni mają zróżnicowane nasilenie w różnych częściach ciała, najsilniej są wyrażone w kończynach dolnych, a stosunkowo mało w kończynach górnych, dotyczą również mięśni oddechowych, w tym przepony, prowadząc do osłabienia siły i szybkości ich skurczów [27,28]. Zjawisko dysfunkcji mięśni szkieletowych (skeletal muscle dysfunction - SMD) ma złożoną etiologię. Początkowo wynika ono ze zmniejszonej aktywności fizycznej spowodowanej dusznością, natomiast w późniejszych stadiach coraz większą rolę odgrywa zmniejszona synteza białek przy ich wzmożonym rozpadzie proteolitycznym [26]. Odpowiadają za to zjawisko łącznie niedobory pokarmowe, niedostatek hormonów anabolicznych, insulinooporność, hipoksemia, stres oksydacyjny i stosowane leki. Sygnały, które sterują tymi złożonymi zaburzeniami pochodzą od znanych już wcześniej cytokin zapalnych takich jak TNF – alfa i IL-1, które, między innymi, nasilają apoptozę komórek mięśniowych, a przez zmniejszenie stężenia insulinowego czynnika wzrostu (IGF-1) i hormonów anabolicznych uniemożliwiają odbudowę miocytów. Podejmowane próby leczenia dietetycznego tych chorych nie odnoszą istotnych korzyści, co wiąże się częściowo z obecnością leptyny, która nasila uwalnianie w mózgu hormonów sytości (CCK, peptyd YY, peptyd GLP-1), zmniejszając równocześnie

przeżywalność neurohormonalne stymulujące apetyt (ghrelina, oreksyna) [6]. Zaburzenie odżywiania i choroba mięśni prowadzi do poważnych następstw klinicznych. W zakresie układu oddechowego zmniejsza się pojemność dyfuzyjna płuc oraz wzrasta objętość płupki powietrznej nasilającej uczucie duszności. Pogarsza się ogólna zdolność do wysiłku związana nie tylko z dusznością ale również z osłabieniem mięśni. Mamy tu do czynienia z klasycznym błędnym kołem, w którym zmęczenie mięśni prowadzi do spadku aktywności fizycznej chorego, a ta z kolei nasila zanik mięśni. Kacheksja wiąże się nie tylko z pogorszeniem jakości życia ale prowadzi także do wcześniejszego zgonu. Paradoxem jest, że otyłość stanowiąca czynnik ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej wiąże się z lepszym rokowaniem, co do przeżywalności w ocenie krótkoterminowej. Pomimo docenianej wagi zaburzeń odżywiania w POChP nie opracowano standardów ich oceny, ponieważ ocena masy ciała wyliczana ze wzoru Broca lub jako BMI nie zawsze wystarcza do rozpoznania kacheksji. W rozpoznaniu kacheksji ważniejsza jest ocena składu masy ciała z obliczeniem ilości masy beztłuszczowej, do czego służą metody antropometryczne, opierające się na pomiarze grubości fałdów tkanki tłuszczowej oraz metody pośrednie, jak absorbcjometria (dual energy X-ray absorptiometry DEXA), ocena impedancji bioelektrycznej np. za pomocą analizatora składu ciała Bodystat 1500 i ocena zawartości wody w organizmie metodą rozcieńczenia wodoru [27,28].

POChP i zaburzenia hematologiczne

Niedożywienie obserwowane w POChP jest jednym z czynników odpowiedzialnych za anemię chorób przewlekłych (ACD - anaemia of chronic diseases), która w 30 % wynika z niedoborów żelaza, witaminy B12 i kwasu foliowego [6]. Problem jest jednak bardziej złożony w wyniku nakładania się u chorych na POChP kilku chorób odpowiedzialnych za powstanie niedokrwistości. Może to być przewlekła niewydolność serca, niewydolność nerek, choroby autoimmunologiczne jak RZS, przewlekłe infekcje czy choroba nowotworowa. Nawet niewielki stopień niedokrwistości jest uznanym czynnikiem ryzyka wcześniejszego zgonu (hemoglobina $M < 13$ g/dL, $K < 12$ g/dL), ponieważ prowadzi do pogorszenia wydolności wieńcowej i krążenia mózgowego z upośledzeniem funkcji poznawczych. W najlepszym wypadku niedokrwistość powoduje uczucie zmęczenia i gorszą sprawność fizyczną. Również w tym przypadku za niedokrwistość częściowo odpowiada przewlekły ogólnoustrojowy proces zapalny, który hamuje hematopoezę przez cytokiny TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-1beta oraz hsCRP, zmniejszające produkcję erytropoetyny i innych czynników wzrostowych szpiku [6].

POChP i Zespół Niedoboru Testosteronu

Wspomniany wcześniej hipogonadyzm dotyczy aż 1/3 pacjentów z POChP i sam w sobie może stanowić temat odrębnych rozważań. Połączenie wyników biochemicznych (TT-całkowity testosteron poniżej 2,5 ng/ml) oraz objawów klinicznych decyduje o rozpoznaniu zespołu niedoboru testosteronu (testosterone deficiency syndrome -TDS) [29]. Manifestuje się on pogorszeniem jakości życia, zaburzeniami erekcji i libido, zaburzeniami snu, rozdrażnieniem, stanami depresyjnymi, pogorszeniem funkcji poznawczych,

uczuciem przewlekłego zmęczenia i zmniejszeniem gęstości mineralnej kości. Za pomocą badania spiroergometrycznego wykazano, że niedobór testosteronu korelował z istotnym upośledzeniem tolerancji wysiłkowej ocenianej spadkiem szczytowego zużycia tlenu. Związek ten tłumaczy się niekorzystnym wpływem niedoboru testosteronu na biomechanikę mięśni oddechowych i obniżenie stężenia hemoglobiny. Istnieje również wyraźne powiązanie pomiędzy TDS, a współwystępowaniem cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia. Nie wiadomo czy hipogonadyzm jest przyczyną, czy skutkiem zespołu metabolicznego, ale ich związek jest na tyle ewidentny, że wymienia się ostatnio odrębną jednostkę chorobową, zwaną zespołem hipoandrogenno-metabolicznym (hypoandrogen-metabolic syndrom, HAM [29]. Powszechność zespołu niedoboru testosteronu rośnie wraz z wiekiem mężczyzn, a w ogólnej populacji częstość TDS wynosi 6-12 % u mężczyzn po 45 r.ż. [12]. Zaskakującym zjawiskiem obserwowanym u otyłych mężczyzn jest współwystępowanie hipogonadyzmu wraz z prawidłowym poziomem hormonu luteotropowego (LH). W normalnych warunkach przy prawidłowo funkcjonującej osi podwzgórzowo-przysadkowej spadek poziomu testosteronu wywołuje wzmożoną sekrecję gonadotropin. Istnieje hipoteza, że nadmiar adipocytokinin takich jak IL-6, TNF- alfa hamują wydzielanie hormonu luteotropowego. W cukrzycy obserwuje się odwrotnie proporcjonalny poziom testosteronu do stężenia CRP i IL-6 [30].

POChP i stan psychiczny

Liczne choroby współistniejące oraz samo POChP nie pozostają bez wpływu na stan psychiczny pacjenta. Ocenia się częstość występowania depresji na 10-50 % przypadków POChP, a ryzyko depresji wzrasta w miarę progresji, kolejnych stadiów choroby [31]. Równie częste są u tych osób zaburzenia lękowe, ponieważ u 30 % występują pojedyncze objawy, a u 25 % napady leku panicznego [31]. Przyczyna tych zaburzeń jest złożona, składają się na nie duszność, niedotlenienie, pogorszenie sprawności fizycznej, niedokrwistość, predyspozycje genetyczne, działanie steroidów systemowych i czynniki społeczne. Depresyjny obraz chorobowy można po raz kolejny wiązać ze wzrostem markerów systemowego zapalenia to jest cytokin IL-1beta, IL-6 i TNF- alfa. Substancje te mają możliwość pobudzania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co skutkuje wzrostem wydzielania ACTH i kortyzolu, jako zjawiska obserwowanego w dużej depresji [13]. Rolę zapalenia systemowego potwierdza również obserwacja, że wpłynie mózgowo-rdzeniowym chorych na ciężką depresję stwierdza się podwyższony poziom cytokin zapalnych IL-1 beta, IL-6 i TNF - alfa [32].

Możliwości terapii

Dokładniejsze poznanie istoty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i wielu innych chorób pozapłucnych pozwala dostrzec częściowo wspólny mechanizm, leżący u ich podłoża, którym jest małego stopnia zapalenie systemowe. Wspomniane zależności pozwoliły na przypuszczenie, że leki znane z innych dziedzin medycyny o działaniu plejotropowym mogą korzystnie wpływać również na zespół objawów POChP.

Badania wykazały, że statyny stosowane powszechnie w kardiologii mają korzystny wpływ również na przebieg chorób obturacyjnych, a ich zastosowanie zmniejsza u tych pacjentów częstość hospitalizacji i interwencji ratujących życie, ryzyko zgonu z powodu choroby podstawowej oraz z powodu grypy i zapalenia płuc [33]. Znany jest mechanizm pleiotropowego działania statyn, które wpływają immunomodulująco na białka z grupy GTP-az (RhoA, Rac-1, Cdc42) i białka inhibitorowe [33]. RhoA zwiększają w drogach oddechowych fagocytozę komórek apoptotycznych, co doprowadza do szybszego usuwania martwych komórek, uwalniania cząstek przeciwzapalnych, indukcji antyproteaz i zwiększenia produkcji czynników wzrostowych. Wydaje się również możliwe, że pobudzanie przez statyny białek RhoA hamuje proliferację mięśni gładkich oskrzeli, zmniejszając remodeling dróg oddechowych [33].

Również inne substancje mają działanie pleiotropowe i działają przeciwzapalnie niezależnie od ich wpływu metabolicznego. Agoniści PPAR alfa, czyli fibraty blokują geny reakcji zapalnej, prowadząc do zmniejszenia wydzielania IL-6 i cyklooksygenazy oraz fibrynogenu [34]. Aktywatory PPAR gamma czyli tiazolidynediony (glitazony) mogą zmniejszać aktywność TNF alfa i stężenie hsCRP, zwiększając równocześnie syntezę adiponektyny. Do tej grupy leków należy rosyglitazon, o którym wiadomo, że może poprawiać stabilność blaszki miażdżycowej [34].

Inne substancje przeciwzapalne, których wpływ badany jest w odniesieniu do POCHP to n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Doniesienia naukowe wskazują na istotną poprawę kliniczną w trakcie suplementacji preparatami kwasów omega-3, manifestującą się wydłużeniem dystansu 6-min marszu, zmniejszeniem duszności w skali Borga, zmniejszeniem desaturacji krwi tętniczej i poprawę masy ciała [35]. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono spadek w surowicy i płwocinie stężenia leukotrienu B4 oraz zmniejszenie stężenia TNF alfa i IL-8 [35]. Wśród leków antykatabolicznych wymienia się również megestrol, stosowany od dawna w leczeniu kacheksji nowotworowej, który zwiększa u chorych masę ciała głównie poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej oraz poprawia jakość życia [28]. Prowadzone są również badania nad zastosowaniem przeciwciał anti-TNF alfa stosowane dotychczas z powodzeniem w reumatologii, ale wydaje się, że niewielkie korzyści kliniczne i istotne skutki uboczne zawiodły pokładane w nich nadzieje [36]. Inne badania skupiają się nad wyborem optymalnej, odpowiednio dobranej składnikowo diety u tych chorych, zawierającej dobową ilość białka 1,5 g/kg m.c., bogatych w tłuszcze z niską zawartością węglowodanów, które wpływają na poprawę wskaźników spirometrycznych [37].

Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie na przebieg POCHP suplementacji antyoksydantów i cząstek przeciwzapalnych takich jak acetylocysteina, karbocysteina, polifenole, resveratrol, zielona herbata, ergothioneina i kwercetyna [38]. Inne badania potwierdzają korzystny wpływ pokarmów sojowych, suplementacji kreatyniny, glutaminy i ekstraktu Ginseng [39].

Prawidłowe leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest możliwe wyłącznie wtedy, kiedy uwzględni się istnienie innych często współistniejących schorzeń. Ciągłe odkrywane nowe kierunki działania starych leków pleiotropowych i wprowadzanie nowych substancji leczniczych pozwala mieć nadzieję na poprawę jakości i długości życia chorych na POCHP. Szczególną rolę w efektywności terapii POChP odgrywa

również farmaceuta, który w ramach opieki farmaceutycznej może ingerować w leczenie tej choroby, a szczególnie przeciwdziałać zjawisku kaskady lekowej, częściej w wielochorobowości, kiedy kolejny lek przepisuje się na działania uboczne innego leku [40].

Piśmiennictwo

1. Raport WHO: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
2. Kuna P, Pierzchała W, Jankowski M. Astma i POCHP w pytaniach i odpowiedziach. *Medycyna Praktyczna* 2008;89
3. Buist S. Jakie są praktyczne implikacje aktualnych danych na temat występowania POCHP na świecie? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007;117: 394-395
4. Pierzchała W. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. A. Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna* 2005: 522
5. Górecka D, Skrzypczyńska E, Bilska A. Rozpowszechnienie nałogu palenia tytoniu wśród pneumonologów w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 142-147
6. Panaszek B, Machaj Z, Bogacka E, Lindner K. Chronic disease in the elderly: a vital rationale for the revival of internal medicine. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 248–254
7. Raport GOLD 2008 www.goldcopd.org
8. Towfighi A, Ovbiagele B. Zespół metaboliczny a udar mózgu. *Medycyna po Dyplomie* 2009;18: 63-67
9. Niebisz A. Insulinooporność a prewencja czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Kardioprofil* 2008; 6: 501-508
10. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 2: 115-126
11. Shlipak M, Fried L, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman A. Chronic Renal Insufficiency and Cardiovascular Events in Elders: Evaluations Conducted by Cardiovascular Health Study Investigators. www.medscape.com/viewarticle/471333
12. Crapo J. (red.). Atlas chorób płuc. *Via Medica* 2007: 31
13. Naruszewicz M. Czy będziemy stosować statyny u osób z niskim stężeniem LDL-C? *Medycyna po Dyplomie* 2009; 18: 26-29
14. Sikora J, Kwiatkowska R. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma i Immunologia* 2005; 10: 63-68
15. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* 2008; 29: 1241-1249
16. Dubiński A, Zdrojewicz Z. Rola interleukiny 6 w wystąpieniu i progresji miażdżycy. *Pol.Merk. Lek.* 2007: 291-294
17. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350-357
18. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-typ natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133: 1088-1094
19. Brekke PH, Omeland T, Holmedal SH, et al. Troponin T elevation and long term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 563-570
20. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactiv protein, an inflammatory marker, and infectious serology as a risk factor for coronary artery

- disease and myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 35-41
21. Diederens BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 240-244
 22. Chrobak-Górna K, Małecka I. Grypa-aspekty kliniczne i problem zdrowia publicznego. *Medycyna po Dyplomie* 2009; 18: 83-87
 23. Doboszyńska A. Szczepienia u dorosłych. *Medycyna po Dyplomie* 2009; 18: 20-24
 24. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355-2365
 25. Biskobing D. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609-620
 26. Batura-Gabryel H. Zmiany ogólnoustrojowe u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 180-185
 27. Kuźniar-Kamińska B, Batura-Gabryel H, Brajer B, Kamiński J. Analiza zaburzeń odżywiania u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 327-333
 28. Chwist-Nowak A, Rozentryt P, Chwist J, Jarzab J. Przewlekła obturacyjna choroba płuc, a kacheksja. *Wiadom. Lek.* 2006: 1-2
 29. Rabijewski M. Znaczenie testosteronu u pacjentów z chorobami układu krążenia. *Kardiologia po Dyplomie* 2009; 2: 13-28
 30. Hugh Jones T. Testosterone association with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *European urology supplements* 2007: 847-857
 31. Jaracz J. Depresja i lęk w przewlekłych chorobach płuc. *Przew. Lek.* 2007; 1: 139-141
 32. Levine J, Barak Y, Chengappa K.N.R, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 171-176
 33. Panek M, Kuna P. Terapeutyczne i profilaktyczne aspekty działania statyn u pacjentów z chorobami obturacyjnymi. *Terapia* 2009: 133-135
 34. Mays M, Dujovne C. Plejotropowe działanie statyn w leczeniu zaburzeń lipidowych. *Medycyna po Dyplomie* 2009; 18: 43-51
 35. Matsujama W, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest* 2005; 128: 3817-3827
 36. Barnes P. Unexpected Failure of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 175: 866-867
 37. Kelly Y, Sacker A, Marmot M. Nutrition and respiratory health in adults: finding from the health survey for Scotland. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 664-671.
 38. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2008; 2: 351-74
 39. Gross D, Shenkman Z, Bleiberg B, Dayan M, Gittelsohn M, Efrat R. Ginseng improves pulmonary functions and exercise capacity in patients with COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2002; 57: 242-246.
 40. Lehnen J. Choroby dróg oddechowych. Opieka farmaceutyczna. (Red. wyd. polskiego: B. Panaszek, J. Pluta, P. Bohater. Medfarm Polska, Wrocław 2011).

Pamięć metaboliczna – błogosławieństwo czy przekleństwo?

Pojęcie pamięci w aspekcie psychofizjologicznym określone jest jako zdolność układu nerwowego do przechowywania wzorów poprzedniego doświadczenia i wykorzystywania ich przy następnych działaniach w przyszłości. Jest wyrazem plastyczności układu nerwowego i stanowi podstawę uczenia się. Obejmuje wrażenia, spostrzeżenia, przeżycia emocjonalne i akty ruchowe. Istota pamięci polega na utrzymaniu się stanu pobudzenia ośrodka nerwowego dłużej niż trwa przyczyna, która ten bodziec wywołała. To ostatnie stwierdzenie jest kluczowym dla wyjaśnienia zjawiska pamięci metabolicznej. Powszechnie pamięć metaboliczna odnosi się do odżywiania się, czyli procesu życiowego polegającego na zaspakajaniu potrzeb metabolicznych i energetycznych organizmu mających na celu zabezpieczenie podstawowych funkcji życiowych wszystkich komórek organizmu, poprzez pozyskiwanie ze środowiska zewnętrznego składników odżywczych zawartych w pokarmie. Wiązana jest ona najczęściej z procesem odchudzania się, kiedy organizm pozostaje okresowo na rygorystycznej, niskokalorycznej diecie, po zaprzestaniu której, pamiętając o okresie głodzenia, wraca do wagi wyjściowej, a nawet często ją przekracza. Większość osób zapomina, że prawidłowe odżywianie i dobrze zbilansowana dieta są podstawą zarówno utrzymania zdrowia jak i szczupłej figury, natomiast nieracjonalne diety prowadzą do efektu jo-jo. Tłumaczony jest on jako zapamiętywanie przez organizm okresów reżimów żywieniowych i pamiętaniu o nich jako o negatywnych, po zaprzestaniu których dochodzi do gromadzenia „zapasów” na przyszłość, w obawie, że taki stan głodzenia znów może się powtórzyć [1,2]. Zależność o podobnym charakterze, czyli zapamiętywania pewnych stanów w pewnych okresach czasowych, występuje u cukrzycy i również nazywana jest pamięcią metaboliczną, mimo, iż dotyczy gospodarki węglowodanowej. Jej istotą jest pamięć organizmu o zaburzeniach glikemii, szczególnie o stanach hiperglikemii, występujących uprzednio u cukrzycy, pomimo satysfakcjonującego, bieżącego wyrównania glikemicznego. Stan ten ma ogromne znaczenie dla przebiegu choroby i rokowań dla pacjentów, co związane jest z pojawianiem się tzw. późnych, przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy o charakterze mikro- i makroangiopatii. Powikłania te w istotnym stopniu determinują jakość życia i czas przeżycia chorych na cukrzycę, z jednej strony, zaś z drugiej cukrzyca znacząco zwiększa częstość i ciężkość przebiegu chorób związanych szczególnie z zaburzeniami w obszarze dużych naczyń (np. choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, miażdżycy naczyń obwodowych, udaru mózgu). W aspekcie wzrastającej wciąż na

Świecie zachorowalności na cukrzycę, w perspektywie 2025 roku mającej osiągnąć liczbę 300 milionów, przy obecnie 220 milionach (dane z ubiegłego roku), zapobieganie powstawaniu jak i opóźnienie momentu pojawienia się angiopatii cukrzycowych stanowi istotny element właściwie prowadzonej terapii chorych [3,4].

Wieloletnie badania wieloośrodkowe wykazały, iż wpływ dobrego wyrównania glikemicznego we wczesnej fazie cukrzycy na późniejsze efekty kliniczne choroby jest długofalowy. Szczególnie wyraźne jest to w cukrzycy typu 1, gdyż ze względu na ostry charakter objawów klinicznych i łatwość uchwycenia zaburzeń glikemii choroba jest rozpoznawana i skutecznie leczona już od samego początku. Pozwala to na zapobieżenie i/lub opóźnienie pojawienia się powikłań naczyniowych, ponieważ organizm zapamiętuje okres początkowego dobrego wyrównania glikemii uzyskiwanego zaraz po wdrożeniu leczenia. Jest to tzw. pozytywna pamięć metaboliczna. Natomiast w cukrzycy typu 2, zanim uda się ją rozpoznać i wprowadzić skuteczne leczenie, proces chorobowy już się toczy. Stany hiperglikemii, o różnym nasileniu, zarówno w stanie przedcukrzycowym czy w okresie nietolerancji glukozy, są zapamiętywane, co skutkuje szybszym pojawieniem się powikłań naczyniowych w perspektywie czasowej. Jest to tzw. negatywna pamięć metaboliczna i jest ona funkcją czasu trwania niewyrównania metabolicznego cukrzycy. Dlatego tak ważny w szybkim zdiagnozowaniu choroby i wdrożeniu prawidłowego leczenia jest aspekt czasu. W takim kontekście, jak wskazuje tytuł wykładu, pamięć metaboliczna wydaje się być przekleństwem [5,6]. Mimo, iż diagnozowanie cukrzycy jest proste i nieskomplikowane pod względem analitycznym, to często do jej wykrycia dochodzi zbyt późno lub wręcz przypadkowo (np. przy okazji badań okresowych lub diagnozowaniu innych zaburzeń), gdy proces chorobowy już trwa. Dla przypomnienia należy dodać, iż w dalszym ciągu diagnozowanie cukrzycy opiera na pomiarze stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (na czczo, w tzw. przygodnej próbce krwi lub w 2 godzinie doustnego testu tolerancji glukozy) wg. określonych algorytmów postępowania zalecanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [7].

Wskazywanych jest kilka elementów odgrywających istotną rolę w zjawisku pamięci metabolicznej w cukrzycy. Jako kluczowe wymienia się: czas w jakim udało się hiperglikemię wykryć i zdiagnozować cukrzycę; początkową, wyjściową wartość glikemii, stwierdzoną jeszcze przed wdrożeniem terapii oraz okres przez jaki dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy było utrzymywane. U chorych wyższe stężenie glukozy na początku procesu leczenia, mimo dalszego, podobnego tempa wzrostu glikemii w okresie późniejszym, daje więcej powikłań naczyniowych i gorszy przebieg kliniczny, w stosunku do pacjentów z niższą glikemią na początku procesu leczenia. U tych ostatnich, w perspektywie czasowej, niższa wartość glikemii wyjściowej daje mniej powikłań naczyniowych i bardziej pomyślny przebieg kliniczny. Szczególnie istotne jest to dla chorych na cukrzycę typu 2, co wykazały badania UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Study Diabetes) [8,9]. Równie ważny jest okres przez jaki utrzymywany jest stan dobrego wyrównania metabolicznego. Za pożądane, docelowe wartości najważniejszych parametrów kontroli glikemii wg. ADA (ang. American Diabetes Association), rekomendowanych również przez PTD, uznawane jest uzyskanie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 7%, stężenia glukozy na czczo (również w samokontroli) w zakresie od 70 do 110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l), zaś poposiłkowe stężenia glukozy - w 2 godziny po

pościłku (również w samokontroli) poniżej 160 mg/dl (8,9 mmol/l). W cukrzycy typu 1 i świeżo zdiagnozowanej cukrzycy typu 2 te pożądane wartości, z wyjątkiem glikemii na czczo, są nieco bardziej rygorystyczne i wynoszą: HbA1c < 6,5%, a glikemia 2 godziny po posiłku < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) [7]. Wykazano, iż osiągnięcie doraźne dobrych celów leczniczych powoduje tylko chwilowe zmniejszenie zaburzeń metabolicznych, co w perspektywie czasowej daje jednak złe rokowania i złe rezultaty odległe. Z kolei dobre długotrwałe wyrównanie metaboliczne, wprowadzone już od chwili ujawnienia nietolerancji glukozy w perspektywie czasowej daje dobre rokowania i dobre rezultaty odległe [8,10]. Wydłużenie okresów bardzo dobrego wyrównania metabolicznego już od samego początku choroby jest więc nadzieją na opóźnienie rozwoju angiopatii cukrzycowych, i w takim aspekcie pamięć metaboliczna wydaje się być błogosławieństwem.

Nasuwa się więc istotne pytanie: jak i kiedy leczyć? Szczególnie ważne jest to w przypadku chorujących na cukrzycę typu 2, ponieważ, jak już wcześniej wspomniano, ponad 30% osób, u których zdiagnozowano ten typ cukrzycy często przez wiele lat nie wiedziało, iż ma cukrzycę, a proces chorobowy i zaburzenia biochemiczne indukowane hiperglikemią już się toczyły. Ponadto wg. dotychczas obowiązujących światowych standardów leczenia, rekomendowanych również przez PTD, w pierwszym etapie postępowania terapeutycznego zalecana jest zmiana stylu życia, zastosowanie odpowiednio zbilansowanej diety (niskowęglowodanowej) oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Kolejnym krokiem jest wprowadzenie terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, o odmiennych mechanizmach działania. Należą one do pięciu głównych grup, są to: biguanidy, pochodne sulfonilomocznika, glinidy, glitazony i inhibitory α -glukozydazy. Ostatnio dołączono jeszcze dwie: inkretynomimetyki i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Zazwyczaj lekiem pierwszego rzutu jest meformina, do której w zależności od uzyskiwanych efektów terapeutycznych (normalizacji glikemii) dołączany jest drugi lek – najczęściej z grupy pochodnych sulfonilomocznika lub insulina. Według najnowszych wytycznych w algorytmie postępowania przewiduje się włączenie na tym etapie również inkretynomimetyków [7,11]. W większości przypadków, z różnych przyczyn, u chorych na cukrzycę typu 2 nie udaje się osiągnąć satysfakcjonującego wyrównania glikemii w pierwszym kroku algorytmu postępowania terapeutycznego i zanim uda się doprowadzić do stanu zbliżonego do normoglikemii mijają kolejne miesiące, podczas których hiperglikemia w dalszym ciągu indukuje zaburzenia biochemiczne u chorych. Nie znany jest również czas trwania stanu przedcukrzycowego czy tzw. cukrzycy utajonej, czyli okresu niewykrytej, ale długo trwającej hiperglikemii. Jej utrzymywanie się powoduje, iż zapoczątkowane zaburzenia biochemiczne, szczególnie związane z glukotoksycznością i nieenzymatyczną glikacją białek, utrzymują się, a nawet nasilają, mimo osiągnięcia w okresie późniejszym satysfakcjonującego wyrównania metabolicznego. W tym kontekście w leczeniu cukrzycy pojawia się hipoteza tzw. czasowego punktu krytycznego, którego przekroczenie, mimo późniejszego prawidłowego wyrównania cukrzycy nie zahamowuje już raz rozpoczętych zaburzeń biochemicznych i klinicznych. Wskazuje to więc na konieczność wdrożenia intensywnego leczenia hipoglikemizującego już od momentu zdiagnozowania cukrzycy, najlepiej poprzez skuteczne zastosowanie insulinoterapii, na zasadzie włącz-wyłącz, czyli zastosowania insuliny w pierwszym kroku algorytmu postępowania terapeutycznego i jej zaniechanie po uzyskaniu satysfakcjonującego wyrównania

glikemii. W kolejnych krokach sugeruje się podtrzymanie stanu normoglikemii lub zbliżonego do normoglikemii albo stosując doustne leki hipoglikemizujące lub też poprzez modyfikację stylu życia [12,13,14].

Badania DCCT (ang. Diabetes Control and Complications Trials) chorych na cukrzycę typu 1 wykazały, iż intensywne leczenie insuliną w okresie 6,5 letniej obserwacji powodowała znaczące zmniejszenie i opóźnienie rozwoju powikłań o charakterze mikro-naczyniowym, natomiast insulinoterapia w dawkach stosowanych konwencjonalnie nie dawała zadowalających rezultatów prewencyjnych. Podobne, niezadowalające skutki niesie za sobą wprowadzenie intensywnej insulinoterapii dopiero po kilkumiesięcznym okresie stosowania leczenia insuliną w dawkach konwencjonalnych. U chorych leczonych wg. takiego algorytmu stwierdzono znacznie częstsze występowanie powikłań w stosunku do pacjentów poddanych przez cały okres trwania badania (6,5 roku) intensywnej insulinoterapii [7]. W badaniach UKPDS chorych na cukrzycę typu 2 wykazano brak opóźnienia rozwoju mikroangiopatii w przypadku leczenia konwencjonalnego, tzn. dietą, od momentu zdiagnozowania cukrzycy, w stosunku do pacjentów, u których od samego początku podjęto intensywne działania terapeutyczne – leczenie metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z insuliną. Powodowało to znaczące zmniejszenie ryzyka rozwoju mikroangiopatii, co potwierdza istotną rolę wdrożenia insulinoterapii do leczenia cukrzycy typu 2, przede wszystkim tej świeżo zdiagnozowanej [6]. Innym ważnym aspektem insulinoterapii w cukrzycy typu 2 jest jej udział w obniżaniu glikemii poposiłkowej, która nasila zaburzenia biochemiczne i kliniczne cukrzycy. Szczególnie poprzez zwiększone tworzenie zawansowanych końcowych produktów glikacji białek (ang. Advanced Glycation End Products - AGEs) oraz nałonną generację reaktywnych form tlenu – RFT (ang. Reactive Oxygen Species - ROS), zarówno zewnątrz- jak i wewnątrzkomórkowo, co bezpośrednio przekłada się na intensywność rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy. Wskazuje to również na ważną rolę dobrze zbilansowanej diety i utrzymywania przez pacjenta określonych reżimów żywieniowych. Zapobieganie wahaniom glikemii (powtarzającym się stanom hiper- i hipoglikemii), szczególnie w okresach krótkoterminowych (wahania dobowe) jest istotnym elementem właściwego leczenia cukrzycy. W perspektywie czasowej taka „huśtawka” glikemii znacząco wpływa na przyspieszenie pojawienia się powikłań cukrzycowych. Korzystniejsze jest również utrzymywanie stanu raczej zbliżonego do normoglikemii niż okresowego bardzo dobrego wyrównanie glikemii [15,16].

Istotą rozwoju późnych, przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy jest nasilenie szlaków przemian biochemicznych, poprzez które hiperglikemia oddziałuje na inne makrocząstki i struktury organizmu. Znany od dawna proces modyfikacji białek w wyniku nieenzymatycznego przyłączenia glukozy do wolnej grupy aminowej białka, z utworzeniem odwracalnych związków pośrednich (zasada Schiffa, produkt Amadori) oraz nieodwracalnych (AGEs) jest obecnie tylko jedną ze składowych tego negatywnego działania. Inne szlaki, które należy wymienić, na których hiperglikemia indukuje zaburzenia biochemiczne i wynikające z nich zaburzenia kliniczne cukrzycy, to szlak polioliowy, szlak heksozaminowy, tworzenie metylogliksalu, aktywacja kinazy białkowej C i czynnika jądrowego kappa B. Ich mechanizmy są przedmiotem licznych opracowań [np. 17,18] dlatego też nie będą tu szczegółowo omawiane. Należy natomiast zwrócić uwagę na udział stresu oksydacyjnego i „niekontrolowanych” procesów utleniania w mechanizmie

powstawania i rozwoju powikłań naczyniowych, gdyż obecnie jest on silnie wiązany z hiperglikemią i glikacją białek, a patologiczne modyfikacje, którym ulegają makrocząstki w wyniku takiego działania nazywane są modyfikacjami glikooksydacyjnymi. Procesy glikacji i utleniania nie tylko „wspólnie działają” ale również „wzajemnie nasilają” swoje negatywne działanie według samonapędzającego się mechanizmu (tzw. mechanizm „błędnego koła”) [19].

Stres oksydacyjny jest stanem zaburzenia równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej wynikającej bądź z nasilonego, często niekontrolowanego, wytwarzania wolnych rodników i reaktywnych form, głównie tlenu, ale także azotu czy chloru, z jednej strony, a z drugiej z osłabienia wydolności systemów antyoksydacyjnych (enzymy antyoksydacyjne – dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa, katalaza) lub wyczerpania puli antyoksydantów niskocząsteczkowych (witaminy A, C, E, bilirubina, kwas moczowy). Częściej natomiast jest obserwowany i szybciej dochodzi do zaburzenia tej równowagi w kierunku wzrostu stężenia związków o charakterze prooksydacyjnym, gdyż systemy antyoksydacyjne organizmu (prewencyjny i zmiatający) niwelują jedynie w pewnym zakresie nadmiar prooksydantów utrzymując stan równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej). Zagadnienia te zostały również przedstawione w pracach zbiorczych [np. 20] dlatego też nie będą tu szczegółowo omawiane. Na uwypuklenie zasługuje natomiast fakt związku hiperglikemii i stresu oksydacyjnego oraz procesów glikooksydacji ze zjawiskiem pamięci metabolicznej. Procesy nieenzymatycznej glikacji dotyczą nie tylko, jak pierwotnie uważano, białek długożyjących (np. krystalina soczewki oka, kolagen macierz pozakomórkowa, białka błony podstawnej kłębuszków nerkowych), ale również tych krótkożyjących (np. enzymy). Wskazuje to na możliwość wystąpienia zaburzeń biochemicznych, a później i klinicznych, na różnych poziomach. Z kolei, w wyniku stresu oksydacyjnego modyfikacjom ulegają nie tylko białka krążące (np. albumina) czy lipoproteiny (np. tworzenie miażdżycogennych, tzw. oxyLDL) ale również inne (wewnątrzkomórkowe i enzymatyczne). Elementem łączącym modyfikacje glikooksydacyjne ze zjawiskiem pamięci metabolicznej jest glikacja białek mitochondrialnych, generująca nadmierną syntezę wolnych rodników tlenowych, szczególnie anionorodnika ponadtlenkowego, już niezależnie od stopnia hiperglikemii [21,22].

Fizjologicznie źródłem WRT wytwarzanych w stosunkowo niewielkich ilościach jest mitochondrialny łańcuch oddechowy. Łańcuch oddechowy jest kompleksem błonowych przenośników elektronów o uszeregowanym rosnąco potencjale redukcyjnym, przez który przenoszone są elektrony i protony powstałe we wcześniejszych etapach przemian biochemicznych (glikoliza, cykl Krebsa), czego efektem jest wytworzenie energii zmagazynowanej w postaci ATP. W trakcie tego procesu tlen cząsteczkowy jest redukowany do wody, jednak powstają również niewielkie ilości częściowo zredukowanych, wysoce reaktywnych związków pośrednich (anionorodnik nadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy, tlen singletowy). Są one szybko unieczynniane i nie powodują zaburzeń w funkcjonowaniu mitochondriów. W cukrzycy natomiast dochodzi do nadmiernego wytwarzania WRT przez mitochondrialny łańcuch oddechowy, co jest indukowane właśnie hiperglikemią i nieenzymatyczną glikacją białek mitochondrialnych, upośledzającą ich funkcje na różnych poziomach. Glikowanie białek mitochondrialnych pociąga za sobą m.in. uszkodzenie mitochondrialnego DNA, zmianę ekspresji

białek mitochondrialnych i modyfikacje potranslacyjne, nadmierną generację wolnych rodników i stres oksydacyjny - lokalny (zaburzenie stanu redox komórek mitochondrialnych) i ogólnoustrojowy (zmiany epigenetyczne, uszkodzenie śródbłonna naczyń, utlenianie makrocząstek) [23,24]. Przekłada się to bezpośrednio na powstanie i rozwój późnych, przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Należy jeszcze raz podkreślić, iż kluczowym dla zjawiska pamięci metabolicznej jest niezależność powyższych zaburzeń od wielkości glikemii, a nadprodukcja wolnych rodników, głównie anionorodnika nadtlenkowego, w warunkach hiperglikemii łączy ze sobą wszystkie hipotezy dotyczące rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy i pamięci metabolicznej. Wzajemny związek i nasilanie się tych procesów został określony mianem błędnego koła pamięci metabolicznej, którego uruchomienie prowadzi do nieodwracalnych zmian klinicznych, dlatego też tak ważnym jest właśnie zdążenie przed czasem z wdrożeniem odpowiedniego leczenia i nie przekroczenie pewnego czasowego punktu krytycznego, po przekroczeniu którego te zburzenia już się samoistnie nasilają, niezależnie od stanu wyrównania metabolicznego cukrzycy [19,24].

W świetle powyższych informacji o zjawisku pamięci metabolicznej rodzi się pytanie: jakie należy przyjąć strategie działania aby zapobiec temu mechanizmowi samonapędzającego się błędnego koła? Jak wspomniano wcześniej, u chorych na cukrzycę typu 2 wskazywane jest zastosowanie jak najwcześniej intensywnej insulinoterapii na zasadzie „włącz-wyłącz”, a więc od momentu zdiagnozowania choroby, do chwili uzyskania satysfakcjonującego wyrównania metabolicznego cukrzycy, co uruchomiłoby mechanizm pozytywnej pamięci metabolicznej. Okres prowadzenia takiego leczenia nie jest ściśle zdefiniowany i związany jest z indywidualnymi cechami osobniczymi pacjenta i jego uwarunkowaniami psychospołecznymi. Jednak optymalnym wydaje się triada działań terapeutycznych - równoległa redukcja hiperglikemii, tworzenia AGEs i generacji RFT. Zapobiegło to by rozwojowi zaburzeń biochemicznym w tych trzech głównych punktach, a w perspektywie czasowej opóźniło pojawienie się powikłań naczyniowych i wydłużyło czas przeżycia chorych. W takim aspekcie pamięć metaboliczna może więc być błogosławieństwem, jednak obecnie, ze względu na często zbyt późne rozpoznanie cukrzycy i w dalszym ciągu stosowanie konwencjonalnych schematów leczenia, oraz „opór” pacjentów i lekarzy przed wczesnym wdrożeniem insulinoterapii, jest przekleństwem [25,26].

Piśmiennictwo

1. Popiel A., Prąglowska E. Psychoterapia poznawczo-behawioralna. Teoria i praktyka. Wyd. Paradygmat 2008.
2. Kaczmarek D. Pieter Bruegel a efekt jo – jo. [<http://www.swiat-zdrowia.pl/arttykul/pieter-bruegel-a-efekt-jo-jo-dieta>; data dostępu 23.11.2011].
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005,54,1615-1625.
4. Raport grupy roboczej na rzecz innowacji w opiece zdrowotnej 2010. [http://cioz.pl/materialy/RAPORT_2010.pdf; data dostępu 20.11.2011].
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993,329,977-986.
6. Colaguri S., Cull C.A., Hollman R.R., UKPDS Group Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UK Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002,25,1410-1417.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2011,11, supl.A,A1-A48.
8. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet. Med.* 2007,24,582-586.
9. Hemmingsen B., Lund S.S., Gluud C. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*,2011,343,:d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
10. Drzewoski J., Kasznicki J., Trojanowski Z. The role of "metabolic memory" in the natural history of diabetes mellitus. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009,119,493-499.
11. Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm. Pol.* 2009,6,425-438.
12. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009,19,365-377.
13. Ryan E.A., Imes S., Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004,27,1028-1032.
14. Otto-Buczkowska E., Machnica Ł. Pamięć metaboliczna - rola w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy. *Endokrynol. Pol.* 2010,61,700-703.
15. Dworacka M. Nowy cel terapeutyczny - poposiłkowa hiperglikemia. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2004,4,407-412.
16. Wright E. Jr, Scism-Bacon J.L., Glass L.C. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2006,60,308-314.
17. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005,54,1615-1625.

18. Ahmed N., Thornalley P.J. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes. Metab.* 2007,9,233-245.
19. King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell. Biol.* 2004; 122: 333-338.
20. Kulbacka J., Saczko J., Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek *Pol. Merk. Lek.* 2009,27,44-47.
21. Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009,86, Suppl 1, S2-S6.
22. Robertson R.P., Harmon J.S. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell. *Free Radic. Biol. Med.* 2006,41,177-184.
23. Potargowicz E., Szerszenowicz E., Staniszevska M., Nowak M. Mitochondria jako źródło reaktywnych form tlenu. *Post. Hig. Med. Dosw. (online)*, 2005,59,259-266.
24. Rolo A.P., Palmeira C.M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006,212,167-178.
25. Campbell R.K. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2009; 49 (Suppl. 1): S3-S9.
26. Hirsch I.B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin. Diabetes* 2005,23,78-86.

SPIS TREŚCI

1.	<i>Stanisław Jankowski</i> Zakażenia robakami, leczenie, powikłania i pomoc	5
2.	<i>Kazimierz Gąsiorowski</i> Personalizacja terapii. Terapie celowane molekularnie. Teranostyki, Definicje i wybrane przykłady kliniczne.I	15
6.	<i>Halina Grajeta</i> Żywność funkcjonalna w profilaktyce chorób cywilizacyjnych	29
4.	<i>Aleksander A. Kubis</i> Zapobieganie szkodliwemu wpływowi promieni UV na organizm ludzki	35
5.	<i>Bernard Panaszek</i> Przewlekła obturacyjna choroba płuc, jako schorzenie ogólnoustrojowe - implikacje terapeutyczne	53
2.	<i>Agnieszka Piwowar</i> Pamięć metaboliczna – błogosławieństwo czy przekleństwo?	67