

ROZPRAWA DOKTORSKA

lek. Anna Zielińska

ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY NAWYKAMI ŻYWIENIOWYMI A OBJAWAMI KLINICZNYMI I PARAMETRAMI STRESU OKSYDACYJNEGO U PACJENTÓW Z NIESWOISTYMI CHOROBYMI ZAPALNYMI JELIT

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna
Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Maciej Sałaga, profesor uczelni

Zakład Biochemii

Wydział Lekarski

Łódź 2021



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), do których zaliczamy chorobę Leśniowskiego- Crohn'a (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekłe choroby zapalne przewodu pokarmowego, które przebiegają z okresami nawrotów i remisji. NChZJ mogą rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej dotyczą osób młodych osób.

Patogeneza chorób zapalnych jelit jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Choroby te uwarunkowane są między innymi przez czynniki środowiskowe, takie jak dieta. Ponadto, witamina D, która oddziałuje na funkcjonowanie układu odpornościowego również jest czynnikiem, który może wpłynąć na zachorowanie i późniejszy przebieg NChZJ. Dodatkowo, stres oksydacyjny (OS) związany ze stanem zapalnym może być zaangażowany w indukowanie, progresję, powstawanie symptomów jak i zaostrzeń choroby.

NChZJ prowadzą do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów, między innymi z powodu przewlekłego bólu brzucha. Dostępne obecnie środki farmakologiczne nie potrafią wystarczająco wyleczyć tego objawu, a dotyka on aż 70% pacjentów w zaostrzeniu choroby i 20-30% chorych w okresach remisji. Obecnie dostępne terapie mogą wywołać objawy niepożądane, dlatego też znalezienie nowych możliwości leczenia bólu w NChZJ jest istotnym problemem.

Cel naukowy: Głównym celem rozprawy doktorskiej była analiza powiązania pomiędzy objawami NChZJ, takimi jak ból, nawykami żywieniowymi pacjentów oraz stresem oksydacyjnym. Zmierzyłam poziom markerów równowagi oksydoredukcyjnej w pobieranej śródoperacyjnie tkance jelitowej pacjentów z NChZJ i kontroli w kontekście jego wpływu na występowanie i intensywność bólu. Ponadto, dokonałam oznaczenia poziomu witaminy

25OHD3 oraz 1,25(OH)2D3 w surowicy pacjentów z NChZJ, jako że coraz więcej doniesień przypisuje witaminie D właściwości antyoksydacyjne.

Wyniki badań: Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłam, że nasilenie bólu, jego częstotliwość i wpływ na aktywność ruchową nie korelują z poziomem 25(OH)D3 lub 1,25(OH)2D3 ani z markerami OS. Co więcej wykazałam, że suplementacja dostępnymi preparatami OTC witaminy D nie powoduje wzrostu stężenia żadnej z form witaminy D w surowicy pacjentów z NChZJ. Wykazałam następujące zmiany w profilu antyoksydacyjnym u pacjentów z NChZJ: aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oraz poziomy glutationu (GSH) i dwusiarczku glutationu (GSSG) były obniżone. Aktywność peroksydazy glutationowej (GPX) była istotnie obniżona jedynie u pacjentów z ChLC. Całkowita zdolność antyoksydacyjna (TAC) nie różniła się istotnie między pacjentami z NChZJ a osobami zdrowymi. Aktywność katalazy (CAT) u pacjentów z NChZJ była podwyższona w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdziliśmy zmian w całkowitej aktywności enzymów prooksydacyjnych, takich jak cyklooksygenaza (COX) pomiędzy grupami, natomiast aktywność COX-1 była podwyższona w NChZJ. OS oszacowany na podstawie oznaczeń produktów peroksydacji lipidów był znacząco podwyższony w ChLC. Ponadto, nie wykryłam związku pomiędzy utrzymywaną przez pacjentów dietą i aktywnością choroby.

Podsumowanie: Z uwagi na rosnącą zapadalność na NChZJ oraz fakt, że dotyczą one osób młodych, a ich objawy, tak dotkliwe jak ból powodują częstą absencję w pracy, konieczne są dalsze prace nad ulepszeniem leczenia farmakologicznego tych chorób. Lepsze zrozumienie procesów prowadzących do rozwoju, postępu i symptomów choroby jest konieczne do zweryfikowania nowych celów terapeutycznych. Również rola odżywiania w leczeniu NChZJ nadal wymaga dokładniejszego zbadania.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, with periods of relapses and remissions. IBD can develop at any age, but it affects mostly young adults.

The pathogenesis of IBD is multifactorial and not fully understood. One of the suspected environmental factors is patient's diet. Vitamin D, which affects the appropriate functioning of the immune system, is also a factor that may influence the subsequent course of IBD. The role of oxidative stress (OS) is also important in IBD- overstimulation of the inflammatory response and excessive amounts of pro-inflammatory cytokines lead to an increase in the level of harmful reactive oxygen species (ROS), which may be involved in the induction, progression, symptomatology and exacerbation of the disease.

IBD lead to a significant decrease of patient's quality of life, among others due to chronic abdominal pain. Currently available pharmaceuticals are not sufficient enough in curing this symptom and have many side effects. Abdominal pain is very common and affects 70% of patients in exacerbation and 20-30% of patients in remission of the disease. Finding new pain treatment possibilities is a significant problem.

Aims: The main goal of the doctoral dissertation was to analyze the possible relationship between the symptoms of IBD, such as pain, dietary habits of IBD patients and oxidative stress. I measured the redox markers in the intestinal tissue of IBD and control patients in the context of its impact on the occurrence and intensity of pain. Moreover, I determined the serum levels of vitamin 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D₃ in IBD and control patients, as more and more reports attribute antioxidant properties to vitamin D.

Results: Based on the obtained results I concluded that pain intensity and frequency, and its influence on motor activity do not correlate with the level of 25(OH)D₃ or 1,25(OH)₂D₃ or

with the markers of OS. Moreover, I showed that supplementation with available OTC vitamin D products does not increase the concentration of any form of vitamin D in the serum of patients with IBD. I showed the following changes in the antioxidant profile in patients with IBD: the activity of superoxide dismutase (SOD) and the levels of glutathione (GSH) and glutathione disulfide (GSSG) were reduced. Glutathione peroxidase (GPX) activity was significantly reduced only in patients with CD. Total antioxidant capacity (TAC) did not differ significantly between IBD patients and healthy controls. The activity of catalase (CAT) in patients with IBD was increased compared to the control group. We found no changes in the total activity of pro-oxidative enzymes such as cyclooxygenase (COX) between the groups, however COX-1 activity was increased in IBD. OS estimated in a from lipid peroxidation products was significantly elevated in CD. Moreover, I found no relationship between the patients' diet and disease activity.

Summary: Due to the increasing incidence of IBD and the fact that they affect young people, and their symptoms such as pain, cause frequent work absenteeism, further studies are needed to improve the pharmacological treatment of these diseases. A better understanding of the processes leading to the development, progression and symptoms of IBD is necessary to validate new therapeutic goals. Also, the role of nutrition in the treatment of IBD still requires closer examination.