

Rola tryptofanu i serotoniny w patogenezie i leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego

The role of tryptophan and serotonin in pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome

AGNIESZKA STĘPIEŃ, EWA WALECKA-KAPICA,
ALEKSANDRA BŁOŃSKA, GRAŻYNA KLUPIŃSKA

Zakład Żywienia Klinicznego i Diagnostyki Gastroenterologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS) jest czynnościową chorobą przewodu pokarmowego o bardzo złożonej etiopatogenezie. Wyróżnia się trzy postacie kliniczne tego zespołu: zaparciową, biegunkową i mieszaną. Wśród czynników etiopatogenetycznych wymienia się m. in. predyspozycje genetyczne, środowiskowe, zapalne, przewlekły stres i depresję. Dlatego rozważa się, czy choroba dotyczy układu pokarmowego czy nerwowego. Zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w układzie pokarmowym występuje wiele takich samych receptorów i neuroprzekaźników, uczestniczących w regulacji czynności tych układów. Wśród nich ważną rolę odgrywa serotonina. Do głównych funkcji serotoniny należy udział w regulacji czynności motorycznej i wydzielniczej przewodu pokarmowego. Jej prekursorem jest egzogenny aminokwas L-tryptofan. Niedobór lub nadmiar obu związków oraz zaburzenia ich metabolizmu mają wpływ na nieprawidłowe funkcjonowanie jelit. Biorąc to pod uwagę, w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego nie powinno się zatem zapominać o odpowiedniej diecie. Wykazano, że pacjenci z biegunkową postacią IBS mają, w porównaniu ze zdrowymi osobami, wyższe stężenie serotoniny we krwi. Różnicy takiej nie zaobserwowano w postaci zaparciowej jelita nadwrażliwego. Dodatkowo, u pacjentów z typem zaparciowym choroby obserwowano niższe stężenie metabolitu serotoniny – kwasu 5-hydroksy-3-indoloctowego w moczu. Pacjenci z wyższym poposiłkowym stężeniem serotoniny we krwi odczuwają dolegliwości po spożyciu posiłku. Potwierdza to zasadność stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w leczeniu pacjentów z zaparciową postacią zespołu jelita nadwrażliwego. Zwiększa się wówczas dostępność serotoniny w organizmie, co pobudza perystaltykę jelit. Zasadne może być zatem zalecenie chorym z postacią zaparciową jelita nadwrażliwego spożywania produktów bogatych w tryptofan, podczas gdy pacjenci z postacią biegunkową powinni ograniczyć ich spożycie.

Adres do korespondencji: Agnieszka Stępień, Zakład Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Plac Hallera 1, 90-647, tel. 603 096 249; e-mail: agnieszka.stepien@umed.pl

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, tryptofan, serotonina

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder of a very complex etiopathogenesis. There are three clinical types of this syndrome: with constipation, with diarrhea and mixed, with alternating constipation and diarrhea. Etiopathogenetic factors include, among others, genetic, environmental and inflammatory predispositions, chronic stress and depression. Therefore, it is contemplated whether the disease affects the digestive or the nervous system. Both, in the central nervous system and in the gastrointestinal tract, there are many same receptors and neurotransmitters involved in the regulation of their activities. Among them, serotonin plays an important role. The main function of serotonin is the regulation of gastrointestinal motility and secretion. L-tryptophan, exogenous amino acid, is its precursor. The deficiency or the excess of both the compounds and disorders in their metabolism affect the abnormal bowel function. Thus, taking this into account, a proper diet should not be forgotten in the treatment of irritable bowel syndrome. It has been demonstrated that patients with diarrhea-predominant IBS have a higher blood serotonin level compared to healthy subjects. No such difference was observed in constipation-predominant IBS. Furthermore, patients with constipation-predominant disease demonstrated lower levels of serotonin metabolite – 5-hydroxy-3-indoleacetic acid (5-HIAA) in urine. Patients with higher postprandial blood levels of serotonin feel discomfort after a meal. This confirms the validity of the use of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of patients with constipation-predominant IBS, as the availability of this neurotransmitter is increased in the body, which stimulates peristalsis. Thus, it may be reasonable to recommend patients with constipation-predominant IBS a diet rich in tryptophan-containing foods, whereas patients with diarrhea-predominant IBS should avoid their consumption.

Key words: irritable bowel syndrome, tryptophan, serotonin

Wstęp

Choroby czynnościowe przewodu pokarmowego to coraz częstszy problem kliniczny. Są to zaburzenia, w których dochodzi do upośledzenia czynności danego narządu bez zmian morfologicznych w jego obrębie [1]. Wśród czynnościowych zaburzeń jelit najpowszechniej występującą chorobą jest zespół

jelita nadwrażliwego (ang. *irritable bowel syndrome* - IBS). W krajach wysoko rozwiniętych odsetek osób z tą chorobą sięga 20%, a w populacji polskiej jest nieco niższy i wynosi około 13%. Kobiety chorują 1,5-2 razy częściej niż mężczyźni. IBS rozwija się przeważnie w trzeciej dekadzie życia [2, 3]. Zespół jelita nadwrażliwego rozpoznaje się na podstawie Kryteriów Rzymskich III (Tabela 1). Wyróżnia się trzy postacie kliniczne tego zespołu: postać zaparciową, postać biegunkową, postać mieszaną [4].

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu jelita nadwrażliwego (wg III Kryteriów Rzymskich).

Table 1. Diagnostic criteria for irritable bowel syndrome (Rome III Diagnostic Criteria).

Kryteria diagnostyczne zespołu jelita nadwrażliwego	
•	Nawracający ból jamy brzusznej lub dyskomfort, występujący przynajmniej 3 dni w miesiącu, przez 3 ostatnie miesiące.
•	Towarzyszą mu co najmniej 2 objawy spośród: <ul style="list-style-type: none"> - poprawa po defekacji, - początek choroby związany jest ze zmianą rytmu wypróżnień, - początek choroby związany jest ze zmianą konsystencji stolca.
•	Początek objawów co najmniej przed 6 miesiącami

Zespół jelita nadwrażliwego jest chorobą czynnościową o złożonej etiopatogenezie. Wśród czynników etiopatogenetycznych wymienia się m. in. predyspozycje genetyczne, środowiskowe, zapalne, przewlekły stres i depresję, dlatego rozważa się czy choroba ta dotyczy układu pokarmowego czy nerwowego. W aktualnie obowiązującej Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) zespół jelita nadwrażliwego wymieniany jest zarówno w dziale – „Choroby układu trawiennego” (wg ICD oznaczone symbolem K-58), jak i w dziale - „Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania” jako zaburzenia wegetatywne pod postacią somatyczną (wg ICD oznaczone symbolem F-45). Z klinicznego punktu widzenia taki podział nie ma znaczenia merytorycznego, ponieważ oś mózgowo-trzewna stanowi całość czynnościową. Zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jak i układzie pokarmowym występuje wiele tych samych receptorów i neuroprzekazników, które uczestniczą w regulacji ich

czynności. Wśród neuroprzekaźników istotną rolę odgrywa serotonina (5-hydroksytryptamina – 5-HT). Jej źródłem w organizmie są nie tylko komórki nerwowe, ale także komórki enterochromafinowe (EC) zlokalizowane w przewodzie pokarmowym [5, 6]. Serotonina bierze udział w regulacji czynności motorycznej i wydzielniczej oraz uczestniczy w przewodnictwie bodźców czuciowych z przewodu pokarmowego do ośrodkowego układu nerwowego [7].

Tryptofan – synteza, metabolizm, rola biologiczna i znaczenie w patogenezie chorób przewodu pokarmowego

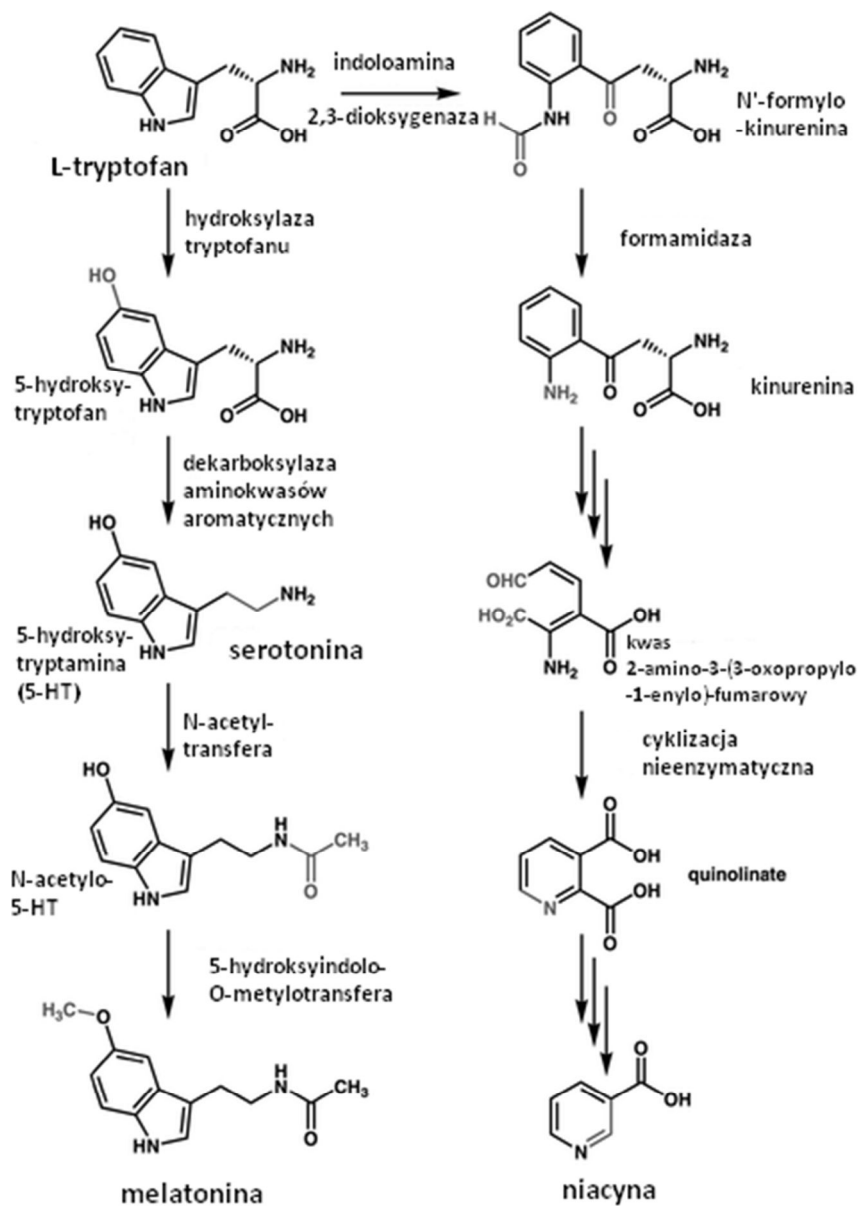
Prekursor serotoniny, tryptofan – kwas 2-amino-3-indolopropanowy, jest aminokwasem aromatycznym, egzogennym, nie może być syntetyzowany w organizmie człowieka, niezbędne jest więc dostarczanie go z pożywieniem. Jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego. W dużym stopniu jest on związany z albuminami surowicy krwi, a następnie wydalany z moczem. W absorpcji tryptofanu, w szczytowej części enterocytów, pośredniczy nabłonkowy system transportujący aminokwasy, wykorzystujący mechanizm transportu Na^+ . Dzielne zapotrzebowanie na tryptofan jest trudne do jednoznacznego określenia, zależy od wielu czynników. Szacuje się, że dziennie spożycie tryptofanu przez dorosłego człowieka powinno wynosić około 5 mg/kg m.c. Niedobory są częstsze u osób z zapalnymi chorobami przewodu pokarmowego oraz z uszkodzeniem wątroby, ponieważ w tych stanach zdolność do jego absorpcji ulega zakłóceniu. Niezdrowe nawyki żywieniowe oraz stresogenny tryb życia także mogą prowadzić do niedoborów tego aminokwasu, co może skutkować zaburzeniami nastroju a nawet depresją. Duże ilości tryptofanu znajdują się w wielu produktach spożywczych zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego. Do najbogatszych w ten związek produktów zalicza się: pestki dyni, słonecznika, nasiona sezamu, siemię lniane, orzechy, płatki owsiane, kakao, brokuły. W produktach zwierzęcych najwięcej tryptofanu jest w rybach i mięsie drobiowym. Zawartość tryptofanu w poszczególnych produktach spożywczych przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Zawartość tryptofanu w wybranych produktach spożywczych (wg standardów Departamentu Żywnienia – USA).

Table 2. Tryptophan content in selected foods (according to National Nutrient for Standard - United States Department).

Zawartość tryptofanu (g/100g produktu)	
Produkty pochodzenia roślinnego	Produkty pochodzenia zwierzęcego
pestki dyni: 0,57g	ser mozzarella: 0,52g
nasiona sezamu: 0,37g	ser żółty: 0,35g
pestki słonecznika: 0,35g	mięso wieprzowe: 0,32g
siemię lniane: 0,30g	mięso drobiowe: 0,3g
kakao: 0,29g	tuńczyk: 0,3g
orzechy nerkowca: 0,24g	pstrąg: 0,28g
orzechy włoskie, laskowe: 0,19g	makrela wędzona, dorsz: 0,26g
płatki owsiane: 0,18g	łosoś: 0,25g
szpinak: 0,1g	jajko gotowane: 0,15g
brokuły: 0,03g	mleko: 0,04g
kalafior: 0,02g	
banan: 0,01g	

W przewodzie pokarmowym L-tryptofan ulega przemianom na drodze kilku procesów. Może on stanowić substrat do syntezy białka, wchodzić w szlak serotoninowy oraz kynureninowy lub też ulegać degradacji bakteryjnej [8]. Metabolizm tryptofanu ilustruje ryc. 1. Szacuje się, że 95% spożytego tryptofanu ulega przemianie na drodze szlaku kynureninowego. Do funkcji biologicznych tego szlaku zalicza się usuwanie z organizmu nadmiaru tryptofanu, co reguluje jego ilości we krwi.



Ryc. 1. Metabolizm tryptofanu wg Richarda [9], w modyfikacji własnej.
 Fig. 1. Metabolism of tryptophan according to Richard [9], modified.

Ponadto szlak ten utrzymuje odpowiednie stężenie kwasu nikotynowego oraz reguluje funkcję centralnego układu nerwowego. Istnieją doniesienia, że metabolity szlaku kynureninowego wpływają na perystaltykę jelit, czego konsekwencją są choroby przewodu pokarmowego. Nieprawidłowości szlaku kynureninowego mogą pośrednio indukować zmiany w metabolizmie serotoniny, co z kolei inicjuje dysfunkcje żołądkowo-jelitowe i świadczy o tym, jak ważną rolę pełni ten szlak w utrzymaniu homeostazy jelitowej. Kwas kynureninowy, działając jako antagonist receptorów kwasu N-metylo-D-asparaginowego zlokalizowanych na jelitowych neuronach glutaminergicznych, może powodować zaburzenia czynności perystaltycznej jelit oraz wpływać na napięcie nerwu błędnego.

Niektóre enzymy szlaku kynureninowego do katalizowania reakcji chemicznych wymagają witaminy B6 jako kofaktora. Bardzo wrażliwa na niedobór B6 jest kynureninaza. Witamina ta, podobnie jak witamina C i magnez, jest niezbędna do syntezy serotoniny. Ich deficyt może prowadzić do konkurencji między dwoma szlakami metabolizmu tryptofanu. L-tryptofan, w wyniku przemian na drodze szlaku kynureninowego, jest substratem do syntezy niacyny (witaminy B3), która pełni ważną rolę w organizmie człowieka. Witamina ta może występować jako koenzym NAD (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy) i NADPH (fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) - w takich formach bierze udział w wielu reakcjach chemicznych. Niedobór niacyny prowadzi do pelagry, która objawia się głównie zapaleniem skóry, biegunką, demencją i może prowadzić do śmierci [5, 7-9].

Tryptofan jest niezbędnym aminokwasem egzogennym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, podobnie jak jego pochodny neurohormon - serotonina. Niedobór lub nadmiar obu związków oraz nieprawidłowy ich metabolizm wpływają na zaburzenia czynności ruchowej przewodu pokarmowego, głównie jelit.

Serotonina – synteza, metabolizm i rola biologiczna

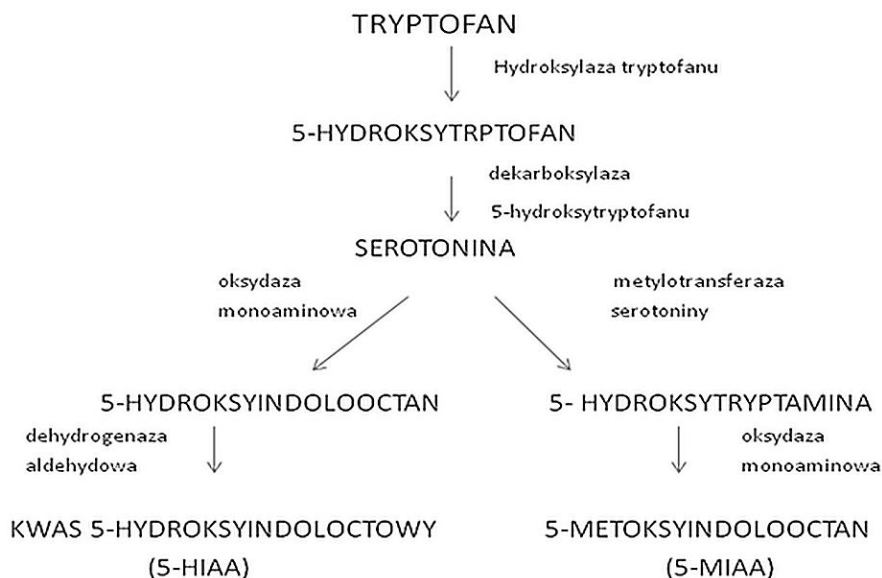
Nadprodukcja serotoniny jest charakterystyczna również dla chorób zapalnych jelit [10]. Niedobór serotoniny, pochodzącej z komórek endokrynych przewodu pokarmowego, występuje często w postaci zaparciowej IBS. Podobnie, deficyt serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym jest

jednym z czynników wywołujących depresję, która może współistnieć z czynnościowymi chorobami jelit. Serotoninowa koncepcja depresji wskazuje na niedobór tego neurohormonu jako istotną przyczynę obniżenia nastroju. Z tego względu, leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny znalazły zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych [11]. Serotonina w organizmie wytwarzana jest w wyniku hydroksylacji i dekarboksylacji jednego z niezbędnych aminokwasów, egzogenego tryptofanu. Około 1 – 2% spożytego z dietą tryptofanu ulega przemianie do serotoniny [8]. Pierwszy etap biosyntezy serotoniny polega na hydroksylacji tryptofanu do 5-hydroksytryptofanu przy udziale enzymu 5-hydroksylazy tryptofanu. Kolejna dekarboksylacja zachodzi przy udziale enzymu dekarboksylazy 5-hydroksytryptofanu, podczas której 5-hydroksytryptofan zostaje przekształcony w 5-hydroksytryptaminę, czyli serotoninę. 5-hydroksylaza tryptofanu jest enzymem determinującym syntezę serotoniny w komórce [5, 6, 12, 13]. Serotonina została wyizolowana w pierwszej połowie XX wieku przez dwie odrębne grupy badaczy. Jako pierwszy, w 1937 roku, Vittorio Erspamer wyizolował z ziarnistości komórek chromochłonnych jelita substancję, która wykazywała właściwości indoloamin i nazwał ją enteroaminą. Nieco później, w 1948 roku, Irvine Page i Maurice Rapport wyizolowali z osocza związek, który zwężał naczynia krwionośne, a tym samym był silnym stymulatorem skurczu mięśni gładkich. Page i Rapport związek ten nazwali serotoniną. W 1953 roku Vittorio Erspamer wykazał, iż enteroamina i serotonina są tym samym związkiem [14, 15]. Synteza 5-hydroksytryptaminy zachodzi w przewodzie pokarmowym, układzie nerwowym zarówno ośrodkowym, jak i obwodowym, układzie immunologicznym, a także komórkach wydzielających melatoninę, która syntetyzowana jest z serotoniny [16]. Jednak największym źródłem serotoniny jest przewód pokarmowy. Szacuje się, że aż 95% całej puli serotoniny w organizmie jest syntetyzowane w komórkach enterochromafinowych błony śluzowej, w neuronach splotów nerwów warstwy podśluzowej i mięśniowej ściany jelita. Tylko około 5% serotoniny pochodzi z neuronów splotów nerwowych. Komórki enterochromafinowe należą do komórek rozsiajanego układu wewnątrzwydzielniczego – APUD (ang. *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Posiadają one zdolność syntezy i magazynowania związków indolowych. Komórki EC występują w nabłonku krypt gruczołowych

przewodu pokarmowego od żołądka do odbytnicy. W tych komórkach zlokalizowane są chromatofilne ziarnistości wydzielnicze, w których zawarta jest serotonina wraz z innymi aminami i peptydami. Uwalnianie substancji z komórek enterochromafinowych odbywa się na drodze egzocytozy pod wpływem takich czynników, jak zmiany pH i osmolarności soku jelitowego, wzrostu ciśnienia wewnątrzjelitowego, bodźców pokarmowych, toksyn bakteryjnych, cytokin prozapalnych, stymulacji β -adrenergicznej i muskarynowej [17].

Poza przewodem pokarmowym źródłem serotoniny są także płytki krwi, które nie wykazują ekspresji 5-hydroksylazy tryptofanu oraz zdolności syntezy 5-hydroksytryptaminy. Charakteryzują się natomiast zdolnością wychwytywania i magazynowania serotoniny. Ze względu na dość dużą zawartość 5-hydroksytryptaminy w płytkach krwi, nie można pominąć jej roli w procesach krzepnięcia krwi. Indoloamina zostaje uwolniona z ziarnistości płytkowych w miejscu uszkodzonego naczynia. Receptory 5-HT_{2A}, występujące w komórkach śródbłonna, pośredniczą w procesie agregacji płytek. Serotonina znajduje się również w komórkach układu immunologicznego. Udowodniono, że limfocyty, monocyty i makrofagi są zdolne do syntezy oraz magazynowania 5-HT. Ponadto, mniejsze ilości serotoniny obecne są w mózgu i w siatkówce oka [16]. Serotonina po uwolnieniu podlega w znacznej części wychwytowi zwrotnemu, który zapobiega nadmiernemu przedostawaniu się 5-HT do krążenia systemowego. Głównym transporterem jest transporter zwrotnego wychwytu serotoniny – SERT (ang. *Serotonin Reuptake Transporter*). Wysoki poziom ekspresji SERT wykazują enterocyty, neurony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz płytki krwi. W tych właśnie komórkach zachodzą dalsze etapy metabolizmu serotoniny. Katabolizm serotoniny do 5-hydroksyindoloocetanu rozpoczyna oksydaza aminowa. Aldehyd 5-hydroksyindoloocetowy jest utleniany przy udziale enzymu dehydrogenazy aldehydowej do kwasu 5-hydroksy-3-indoloocetowego, głównego metabolitu serotoniny lub redukowany za pośrednictwem reduktazy aldehydowej do 5-hydroksytryptofanu. Mniej znaczącym szlakiem metabolicznym są reakcje metylacji i dezaminacji oksydacyjnej, przy udziale metylotransferazy 5-hydroksytryptaminy i oksydazy aminowej, do kwasu 5-metoksynindolo-

octowego. Kwas 5-hydrokso-3-indoloctowy i kwas 5-metoksoindoloctowy są to metabolity wydalone z moczem (ryc. 2).



Ryc. 2. Synteza i metabolizm serotonin, w modyfikacji własnej [5].

Fig. 2. Synthesis and metabolism of serotonin [5], modified.

Receptory serotoninowe

Cząsteczka serotoniny wykazuje właściwości hydrofilne oraz wybitnie lipofobowe, dlatego jej przenikanie przez błony biologiczne jest utrudnione. Z tego też powodu wiąże się z receptorami zlokalizowanymi na błonach biologicznych i w ten sposób wywiera swoje efekty biologiczne. Dotychczas poznano 21 podtypów receptorów serotoninowych. Ze względu na ich budowę chemiczną, podzielono je na 7 klas: 5HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇. Receptory dla serotoniny są zarówno presynaptyczne, jak i postsynaptyczne [18].

Główną funkcją serotoniny jest neuroprzebieżność w układzie nerwowym. Neurony serotoninergiczne ośrodkowego układu nerwowego pełnią znaczącą rolę w ośrodkowej regulacji bólu, snu, zmian nastroju, procesu zapamiętywania.

Serotonina jest także istotnym neurotransmiterem w obwodowym układzie nerwowym, głównie w jelitowym układzie nerwowym – ENS (ang. *Enteric Nervous System*).

W przewodzie pokarmowym receptory 5-HT są obecne w neuronach splotów nerwowych podśluzowego i mięśniowego, komórkach mięśni gładkich i enterocytach.

W grupie receptorów 5HT₁ wyróżniono podtypy: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5HT_{1F}, 5-HT_{1P}. Na uwagę zasługuje receptor 5-HT_{1A}. W wyniku jego pobudzenia następuje rozkurcz warstwy mięśniowej dna żołądka. Efekt prokinetyczny wywierają antagoniści tego receptora: buspiron i s-pindol. Receptor 5-HT_{1P} odgrywa istotną rolę w powstawaniu odruchów perystaltycznych i wydzielniczych w ENS. Agoniści 5-HT_{1P} (metabolity indalpinu) wywołują ostre biegunki u osób, które przyjmują ten lek. Do grupy antagonistów 5-HT_{1A} należy renzaprid. Doświadczalnie stwierdzono całkowite porażenie odruchów perystaltycznych i wydzielniczych w przypadku zastosowania przeciwciał antyidiotypowych 5-HT_{1P}. W grupie receptorów 5-HT₂ wyróżniono podtypy 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} oraz 5-HT_{2C} (wcześniej określane jako 5-HT_{1C}). Istotne funkcje pełnią receptory 5-HT_{2A} obecne w trzustce oraz 5-HT_{2B} obecne w wątrobie i trzustce. Pobudzenie 5-HT_{2A} przyspiesza czynność motoryczną i wydzielniczą przewodu pokarmowego. Pobudzenie 5-HT₃ w splocie mięśniowym odpowiada za nasilenie perystaltyki jelit. Zaobserwowano ścisły związek między pobudzeniem dużej liczby receptorów 5-HT₃ na nerwach błędnych a występowaniem nudności, wymiotów, biegunek oraz nadwrażliwości trzewnej. Antagoniści oraz agoniści 5-HT₃ mają zastosowanie w terapii zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.

Receptory 5-HT₄ zostały zidentyfikowane w splocie podśluzowym i mięśniowym, mięśniach gładkich i enterocytach. Pobudzenie ich nasila transmisję cholinergiczną w ENS, co w konsekwencji powoduje głównie nasilenie motoryki w przewodzie pokarmowym przy udziale agonistów 5-HT₄. Receptory 5-HT₄ uważane są za najbardziej aktywne w przewodzie pokarmowym. Receptory 5-HT₆ oraz 5-HT₇ są rozpowszechnione w całym układzie limbicznym. Receptory 5-HT₆ wykazują duże powinowactwo do leków przeciwdepresyjnych. Istnieją także dowody na obecność receptorów 5-HT₇ w przewodzie pokarmowym, chociaż ich rozmieszczenie i funkcje nie są

dostatecznie poznane. W badaniach doświadczalnych wykazano, że ich pobudzenie hamuje perystaltykę jelit oraz nasila przewodzenie czucia bólu trzewnego [18].

Efekty biologiczne, jakie wywiera serotonina na czynność przewodu pokarmowego za pośrednictwem receptorów są wyjątkowo zróżnicowane. Wielokrotnie pobudzenie tego samego receptora może wywierać przeciwstawne skutki w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Czynność motoryczną jelita cienkiego wzmacnia pobudzenie wszystkich receptorów serotoninowych w przewodzie pokarmowym. Motorykę jelita grubego stymuluje 5-HT₂ i 5-HT₃, hamuje 5-HT_{1A} i 5-HT₇. Pobudzenie 5-HT₂ powoduje skurcze mięśniówki odbytnicy, za rozkurcz odpowiada 5-HT_{1A}, 5-HT₄ i 5-HT₇ [19]. Wpływ poszczególnych receptorów na motorykę przewodu pokarmowego przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Wpływ poszczególnych receptorów serotoninowych na motorykę przewodu pokarmowego (wg Hansena - Physiol Res 2003).

Table 3. The impact of individual serotonin receptors on gastrointestinal motility (according to Hansen - Physiol Res 2003).

Receptor	Dolny zwieracz przełyku	Żołądek	Jelito cienkie	Jelito grube	Odbytnica
5 – HT ₁	↑	↓	↑	↓	↓
5 – HT ₂	?	↑	↑	↑	↑
5 – HT ₃	↑	↑	↑	↑	?
5 – HT ₄	↑	↑	↑	↑↓	?
5 – HT ₇	?	?	↑	↑	↓

↑ - pobudzenie ↓ - hamowanie ? - efekt nieznan

Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. Physiol Res. 2003; 52(1):1-30.

Rola serotoniny w patogenezie chorób przewodu pokarmowego

Zaburzenia metabolizmu 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) odgrywają istotną rolę w patogenezie niektórych chorób przewodu pokarmowego. Podwyższone stężenie serotoniny w surowicy krwi zaobserwowano

w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego, w chorobie trzewnej, zakażeniach żołądkowo-jelitowych, a także w zapaleniu wyrostka robaczkowego. Wzrost stężenia serotoniny we krwi w tych schorzeniach koreluje ze wzrostem wydalania kwasu 5-hydroksy-3-indoloocetowego z moczem. Przypuszcza się, że zaburzenia metabolizmu i przekazywania serotoninergicznego mogą odgrywać rolę w patogenezie zespołu jelita nadwrażliwego. Obserwuje się podwyższenie poziomu serotoniny w okresie poposiłkowym, co wiąże się ze zwiększeniem liczby komórek EC, zwłaszcza w poinfekcyjnym zespole jelita nadwrażliwego [20]. Wśród osób z zespołem jelita nadwrażliwego wykazano zwiększone stężenie serotoniny we krwi, zarówno w grupie z postacią zaparciową, jak i biegunkową tej choroby. Dodatkowo, u tych chorych zaobserwowano zmniejszone wydalanie z moczem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w porównaniu do osób zdrowych [21, 22]. Kwas 5-hydroksy-3-indoloocetowy jest uznanym wskaźnikiem poziomu serotoniny we krwi oraz jej metabolizmu w organizmie. U ludzi jest wydalany z moczem w ilości średnio od 2 do 8 mg dziennie. Można więc przypuszczać, iż w zespole jelita nadwrażliwego występują zaburzenia wychwyty zwrotnego serotoniny. O udziale serotoniny w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego może świadczyć stosowanie leków, które modulują przekazywanie serotoninergiczne. Antagoniści 5-HT₃ zmniejszają częstość wypróżnień w biegunkowej postaci jelita nadwrażliwego oraz zwiększają próg czucia bólu.

Agoniści 5-HT₄ znaleźli zastosowanie w leczeniu zaparciowym typu zespołu jelita nadwrażliwego. Na przykład prokualapryd pobudza neurony cholinergiczne jelitowego układu nerwowego, przez co przyspiesza perystaltykę oraz pasaż jelitowy. Najbardziej rozpowszechnionym agonistą jest cisaprid, który wykazuje wysoką skuteczność prokinetyczną górnego odcinka przewodu pokarmowego, lecz niestety powoduje skutki uboczne w układzie bodźco-przewodzącym serca. Mniejsze skutki uboczne (ból głowy, biegunka) wykazuje agonista 5-HT₄ – tegaserod, zmniejsza on skutecznie nadwrażliwość trzewną w postaci zaparciowej zespołu jelita nadwrażliwego.

Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, np. fluoksetyna, sertralina działają przeciwdepresyjnie poprzez blokowanie wychwyty serotoniny. Wykazują również działanie przeciwłękowe oraz prawdopodobnie

przeciwbólowe. Ponieważ zwiększone stężenie serotoniny w przewodzie pokarmowym może prowadzić do nudności, wzmożonej perystaltyki jelit, a w konsekwencji do biegunki, leki z tej grupy zaleca się szczególnie w zaparciowej postaci IBS [20, 22].

Dowody naukowe na temat zależności pomiędzy stężeniem serotoniny we krwi, a występowaniem chorób układu pokarmowego i nasileniem ich objawów są niejednoznaczne.

Wśród kobiet niższe stężenie serotoniny we krwi wykazano u pacjentek z zaparciem czynnościowym oraz dyspepsją czynnościową, w porównaniu do kobiet zdrowych. Ponadto ilość wydalanego kwasu 5-hydroksy-3-indolooctowego była niższa w grupie chorych z zaparciową postacią jelita nadwrażliwego i ujemnie korelowała z nasileniem dolegliwości. Obniżenie stężenia serotoniny we krwi u kobiet po menopauzie może być związane ze zmniejszoną produkcją estrogenów, którym przypisuje się działanie hamujące aktywność enzymów rozkładających serotoninę [23].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę doniesienia o roli tryptofanu i powstającej z niego serotoniny w regulacji czynności przewodu pokarmowego, w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego nie powinno się zapominać o odpowiedniej diecie. Jak wcześniej wykazano, pacjenci z biegunkową postacią IBS mają wyższy poziom serotoniny we krwi w porównaniu ze z osobami zdrowymi. U pacjentów z typem zaparciowym choroby obserwowano niższy poziom metabolitu serotoniny – kwasu 5-hydroksy-3-indolooctowego (5-HIAA) w moczu, co może również świadczyć o niższym stężeniu serotoniny we krwi. Dlatego też, zalecenie diety bogatej w tryptofan, jako prekursora serotoniny, może być formą leczenia zaparciowej postaci jelita nadwrażliwego.

Wzrost stężenia serotoniny po spożyciu posiłku, jak już wcześniej wspomniano, był wyższy u pacjentów z IBS, ale nie zauważono istotnych różnic pomiędzy chorymi a zdrowymi w jej poziomie na czczo. Zaobserwowano także, że pacjenci z wyższym poposiłkowym stężeniem serotoniny we krwi odczuwają dolegliwości po spożyciu posiłku.

Potwierdza to zasadność stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w leczeniu chorych z zaparciową postacią zespołu jelita

nadwrażliwego, gdyż zwiększa się wówczas dostępność tego neuroprzekaźnika w organizmie, co pobudza perystaltykę jelit. Wśród pacjentów z chorobami czynnościowymi jelit, w tym z zespołem jelita nadwrażliwego, częściej występują objawy depresji, które mogą przyjmować różne nasilenie. Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, czy jest to skutkiem choroby, czy czynnikiem do niej prowadzącym.

Podsumowując, zasadne może być zatem zalecenie chorym z postacią zaparciową jelita nadwrażliwego spożywanie produktów bogatych w tryptofan, podczas gdy pacjenci z postacią biegunkową powinni ograniczyć ich spożycie.

Piśmiennictwo

1. Paradowski L. Zespół jelita nadwrażliwego. W: Gastroenterologia cz. II. Dąbrowski A. (red.) Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 263-265.
2. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Krasnodębski P, Karnafel W. Zespół jelita drażliwego – nowe spojrzenie na etiopatogenezę. *Prz Gastroenterol.* 2011; 6 (1): 17-22.
3. Ziółkowski B, Pacholec A, Kudlicka M. i wsp.: Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Prz Gastroenterol.* 2012; 7(1): 20-25.
4. Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L i wsp. Rekomendacje diagnostyczno – terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin.* 2009; 1 (1): 9-17.
5. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan, metabolism and the brain – gut – microbioma axis. *Behav Brain Res.* 2014. <resource://pdf.js/web/>
6. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biosynteza aminokwasów. W: *Biochemia*, Vol 24 Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (red.) Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa 2009.
7. Fukuwatari T, Shibata K. Nutritional Aspect of Tryptophan Metabolism. *International Journal of Tryptophan Research.* 2013; 6 (1): 3-8.
8. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee A. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21: 1239-1249.
9. Richard DM, Dawes MA, Matchias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioural research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009; 2: 45-260.
10. Khan WI, Ghia JE. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161(1): 19-27.
11. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficiency of antidepressant and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009; 58: 367-378.

12. Murray RK, Granner DK., Rodwell VW. Przemiana aminokwasów w wyspecjalizowane produkty. W: Biochemia Harpera. Vol.30, Murray RK, Granner DK, Rodwell VW (red.) Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 328-386.
13. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H i wsp. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isofarm. *Science*. 2003; 299: 76.
14. Erspamer V. Ricerche sperimentali sul significato biologico delle enuerocromaffini. *Arch Fisiol*. 1937; 37:156-169.
15. Erspamer V. Pharmacology of indole-alkylamines. *Pharmacol Rev*. 1954; 6: 425-447.
16. Rapport MM, Green AA, Pade IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem*. 1948; 176: 1243-1251.
17. Kidd M., Modhin IM., Gustafsson BJ, Drozdov I, Hauso O, Pfragner R. The luminal regulation of normal and neoplastic human EC cells serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastans and olfactans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 295: 260-272.
18. Ganong WF. Neurohormonalne podstawy zachowania instynktownego i emocji. W: Fizjologia. Ganong WF (red.) Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2009.
19. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 3-4.
20. Spiller R, Capbel E. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome. *Cur Opin Gastroenterol*. 2006; 22 (1): 13-17.
21. Moskwa A, Chojnacki J, Wiśniewska-Jarosińska M. Stężenie serotoniny w surowicy krwi i wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem u osób z zespołem jelita nadwrażliwego. *Pol Merk Lek*. 2007; 22 (131): 366-368.
22. Bartnik W. Nowe leki w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego. *Gastroenterol Klin*. 2010; 2(2): 50-55.
23. Wiśniewska-Jarosińska M, Klupińska G. Wydzielanie i metabolizm serotoniny u kobiet z czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego w okresie pomenopauzalnym. *Prz Menopauz*. 2009; 4: 239-243.