

# Właściwości plejotropowe wybranych leków

## Pleiotropic properties of selected medicines

prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak<sup>1</sup>, dr n. farm. Wiesława Lewgowd<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kierownik Katedry Farmacji Stosowanej, Kierownik Zakładu Farmacji Aptecznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup> Em. pracownik Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Andrzej Stańczak ORCID iD: 0000-0001-8589-6149, Wiesława Lewgowd ORCID iD: 0000-0003-0801-8902

■ **Słowa kluczowe:** właściwości plejotropowe, leki plejotropowe, badania naukowe.

■ **Keywords:** pleiotropic effects, pleiotropic medicines, scientific studies.

■ **Abstract:** The pleiotropic effect (pharmacological additional action of medicines) can be undesirable (in the form of harmful or even toxic reactions), neutral or beneficial. The article presents examples of additional, other than the main mechanism of action of some registered medicinal products. Not all the described and documented directions of biological activity "captured" during extended development works have been or will be used in therapy. Many new properties of "old" drugs are still assessed during clinical trials, and their use in non-traditional indications depends primarily on the ratio of the obtained therapeutic benefits to the potential risk associated with their use in therapy. Research and evaluation of the additional effects of drugs allow for the extension of indications or even a change in the therapeutic profile. The search for new therapeutic applications of medicinal products existing on the market, as well as chemical compounds eliminated during clinical trials, is a process much cheaper than *de novo* drug design and is an effective alternative to the traditional process of searching for medicinal substances.

### ■ Wprowadzenie

Pojęcia: **plejotropia, plejotropizm, efekt plejotropowy, plejotropowość** są na ogół kojarzone z biologią ewolucyjną lub genetyką i definiują zjawisko, w którym pojedynczy *locus*<sup>1</sup> wpływa bezpośrednio na dwie lub więcej odrębnych, często pozornie niepowiązanych ze sobą cech fenotypowych.

Termin ten został formalnie wprowadzony do literatury przez niemieckiego genetyka Ludwiga Plate'a w 1910 r. i pochodzi od dwóch greckich słów (gr. Πλειων, *pleion* – więcej; τροπος, *tropos* – sposób, metoda) [1].

W przypadku leków **efekt plejotropowy jest związany z farmakologicznym działaniem dodatkowym, innym niż główny mechanizm działania**, dla uzyskania którego dany produkt leczniczy został specjalnie opracowany.

Może on mieć charakter:

- niepożądany (w postaci szkodliwych lub wręcz toksycznych reakcji),
- neutralny,
- korzystny.

Dogłębna ocena nieplanowanych oraz nieprzewidzianych kierunków aktywności biologicznej wprowadzonych już do praktyki klinicznej produk-

<sup>1</sup> *Locus* – określony obszar chromosomu zajmowany przez gen.

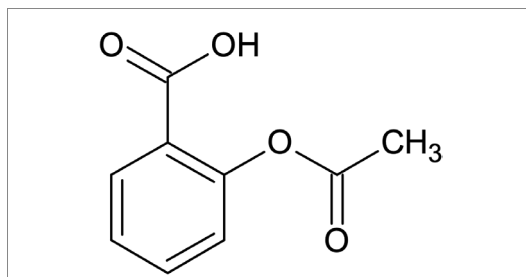
tów leczniczych, poparta argumentami z dziedziny farmakodynamiki, biochemii i biologii molekularnej pozwala często na rozszerzenie wskazań do stosowania lub nawet zmianę profilu terapeutycznego.

W prezentowanym artykule przedstawiamy kilka przykładów popularnych produktów leczniczych, z uwzględnieniem molekularnego mechanizmu działania, mającego wpływ na ich właściwości pleiotropowe.

Niemniej jednak nie wszystkie opisane i udokumentowane kierunki aktywności biologicznej, „wychwycone” podczas poszerzonych prac rozwojowych, znalazły lub znajdują zastosowanie w terapii. Wiele nowych właściwości „starych” leków jest bowiem nadal ocenianych podczas badań klinicznych, a ich zastosowanie w nietradycyjnych wskazaniach jest zależne przede wszystkim od stosunku uzyskanych korzyści terapeutycznych do potencjalnego ryzyka związanego z wykorzystaniem w lecznictwie.

### ■ **Kwas acetylosalicylowy (ASA)**

Jednym z najdłużej stosowanych leków o cechach pleiotropowych jest kwas acetylosalicylowy, wprowadzony do lecznictwa przez firmę Bayer w 1899 r., jako mniej drażniący zamiennik leków zawierających salicylany. ASA jest zaliczany do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i powszechnie stosowany pod nazwą aspiryna, jako środek przeciwgorączkowy, przeciwbólowy i przeciwzapalny. Analizując jego budowę chemiczną, można uznać go za donora grupy acetylowej lub reszty wywodzącej się od kwasu salicylowego (salicylanu), co może warunkować wielokierunkowość działania biologicznego [2].



**Rycina 1.** Kwas acetylosalicylowy

Aktywność farmakologiczna kwasu acetylosalicylowego jest konsekwencją **inhibicji cyklooksygenazy (COX, ang. cyclooxygenase)**, wchodzącej w skład zespołu enzymatycznego zwanego syntetazą prostaglandynową. Jest ona uczestnikiem tzw. kaskady kwasu arachidonowego, prowadzącej do powstawania prostanoidów, tj. prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów.

Cyklooksygenaza wstępuje w trzech izoformach: COX-1, COX-2 i COX-3, z czego najmniej poznana jest COX-3, zlokalizowana w tkance ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i sercu.

Występująca w większości komórek konstytutywna izoforma COX-1 wspomaga głównie funkcje homeostatyczne organizmu (prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia, pokarmowego, moczowego, rozrodczego, oddechowego i nerwowego), choć jej zwiększoną ekspresję wykazano również w przebiegu chorób reumatycznych oraz w komórkach śródbłonna i miocytach w pobliżu blaszek miażdżycowych. W warunkach fizjologicznych konstytutywna COX-2 występuje m.in. w OUN, przewodzie pokarmowym, w układzie krwionośnym nerek i śródbłonku naczyń, łożysku, w sercu, chrząstkach oraz płucach. Jest także enzymem indukowanym przez cytokiny, mediatory prozapalne oraz czynniki wzrostu, przyczyniające się do obrzęku, zaczerwienienia, gorączki, bólu oraz powstawania i progresji chorób nowotworowych [3,4].

Kwas acetylosalicylowy trwale blokuje zarówno COX-1, jak i COX-2, w małych dawkach wnikając do kanału COX-1, w większych acetylując centrum aktywne COX-2. Jednak jego powinowactwo do COX-1 jest ok. 170-krotnie większe [5].

Wiedza o przeciwzapalnym działaniu salicylanów, podobnie jak przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, sięga czasów starożytnych. Przeciwzapalne właściwości kwasu acetylosalicylowego wynikają z nieodwracalnego hamowania COX, co skutkuje ograniczeniem procesu tworzenia substancji indukujących stany zapalne (cyklicznych nadtlenków, prostaglandyn PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>, PGD<sub>2</sub>, tromboksanu TXA<sub>2</sub>), ale tak-

że związane są z inicjowaniem powstawania lipoksyn ( $LXA_4$ ,  $LXB_4$ , 15-epi- $LXA_4$ ), blokujących wydzielanie cytokin prozapalnych. Inhibicja podwzgórzowego wytwarzania prostaglandyny  $PGE_2$ , która powstaje pod wpływem pirogenów oraz interleukiny 1 (IL-1) leży również u podstaw aktywności przeciwgorączkowej [2]. Natomiast efekt analgetyczny jest konsekwencją zmniejszenia wrażliwości receptorów bólowych na bodźce, choć wymaga podawania wysokich dawek leku w szczególności, gdy dotyczy to redukcji aktywności COX-2, indukowanej stanem zapalnym [6]. Kwas acetylosalicylowy ma szereg innych interesujących właściwości farmakologicznych, świadczących o jego cechach plejotropowych. Oto niektóre z nich:

- **Aktywność przeciwplatekowa** kwasu acetylosalicylowego uważano początkowo za działanie niepożądane leku. Dopiero randomizowane badania prowadzone w drugiej połowie XX w. przyczyniły się do klinicznego zastosowania zarówno w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych [7]. W przeciwplatekowym mechanizmie działania ASA zasadniczą rolę odgrywa nieodwracalna modyfikacja COX-1, enzymu odpowiedzialnego za syntezę w płytkach tromboksanu  $A_2$  ( $TXA_2$ ), co istotnie wydłuża czas krzepnięcia krwi. Jest ona efektem acetylacji seryny w centrum aktywnym COX-1, uniemożliwiającym wiązanie kwasu arachidonowego i jego dalszy szlak przemian. Proces ten wpływa także na ograniczenie degranulacji płytek oraz uwalnianie cytokin inicjujących stan zapalny, takich jak interleukina 1 (IL-1) czy czynnik martwicy nowotworów typu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , ang. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) [5].

Proces hamowania aktywności platekowej COX-1 przez kwas acetylosalicylowy jest nieodwracalny i utrzymuje się przez cały czas życia płytki krwi, tj. ok. 10 dni. Dlatego małe dawki ASA (zwykle 75–150 mg na dobę) stosowane są powszechnie w leczeniu

i w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego i udaru mózgu [8].

- ASA **poprawia funkcje śródbłonna naczyniowego**, hamując skurcz naczyń wywołany przez  $TXA_2$ ,  $PGF_{2a}$ . Ponadto uruchamiając syntezę 15-epi- $LXA_4$ , mediatora odpowiedzialnego za aktywację syntazy tlenu azotu (NOS, ang. *Nitric Oxide Synthase*), intensyfikuje wytwarzanie NO działającego na naczynia krwionośne cytoprotekcyjnie i przeciwzapalnie [9].
- Niezależnie od profitów związanych ze zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, przyjmowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego może stymulować **efekt hipotensyjny**. Jak udokumentowano, ASA aplikowany przed wieczornym snem wpływa korzystnie na poranną wartość ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [10]. Molekularny mechanizm tej odpowiedzi nie jest do tej pory jednoznacznie wyjaśniony i wymaga dalszych, randomizowanych badań klinicznych. Przypuszcza się, że może wiązać się on ze zmniejszaniem występującego w nocy wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone*). Może być następstwem właściwości przeciwzapalnych lub oddziaływania za pośrednictwem OUN [11].
- Zalety stosowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego obserwowano także u pacjentów onkologicznych, sugerując **potencjalną aktywność przeciwnowotworową**, związaną z zapobieganiem procesom rozrostowym. Zarówno badania epidemiologiczne, jak i prace eksperymentalne wskazują, że długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza częstość występowania nowotworu jelita grubego i może chronić przed innymi gruczolakorakami, w tym także nowotworem przełyku. Skuteczność kliniczną potwierdzono również u pacjentów z nowotworem żołądka, piersi, płuc, prostaty i jajni-

ka oraz wykazano redukcję ryzyka nowotworu endometrium [2].

**Działanie antyproliferacyjne ASA** jest prawdopodobnie związane z inhibicją COX-2, enzymu, który pobudza reakcje zapalne, a także proces proliferacji komórkowej. Natomiast biorąc pod uwagę doniesienia sygnalizujące, że substancje pochodzące z płytek krwi promują powstawanie przerzutów, inhibicja płytkowej COX-1 może prowadzić do zmniejszenia potencjału metastatycznego raka [12].

Jednak pomimo zaawansowanych prac, molekularny mechanizm chemoprewencyjnego działania ASA jest ciągle niejednoznaczny i prawdopodobnie obejmuje nie tylko inhibicję COX. Sugeruje się, że może on wiązać się z ograniczeniem aktywności enzymatycznej fosfatazy białkowej 2 (PP2A) czy hamowaniem aktywności transkrypcyjnej czynnika jądrowego NF kappa B (NF- $\kappa$ B), supresją transkrypcji genu COX-2, z blokowaniem kinazy I $\kappa$ B- $\beta$  lub zwiększoną ekspresją hMLH1 – genu, którego produkt białkowy uczestniczy w naprawie DNA. ASA może również wpływać na stabilność mikrosatelitarną DNA oraz na bezpośrednią allosteryczną aktywację kinazy aktywowanej AMP (AMPK, ang. *5'AMP-Activated Protein Kinase*) [13]. Wykorzystanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji chorób nowotworowych nie jest więc postępowaniem standardowym, gdyż pozytywna odpowiedź zależy od genomu pacjenta, jak również od określonych mutacji w komórkach nowotworowych [12].

- Jednym z ciekawszych dowodów, związanych z plejotropowym aspektem działania kwasu acetylosalicylowego jest praca poświęcona pozytywnemu **wpływowi na gęstość mineralną kości** (BMD, ang. *Bone Mineral Density*). Zjawisko to było obserwowane u kobiet po 65. r.ż., którym regularnie podawano przez 12 miesięcy inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz ASA. Autorzy badania, w którym uzyskano wzrost BMD biodra i kręgosłupa, sugerują, że po-

zytywny rezultat skojarzeniowej terapii był efektem ograniczenia aktywności COX-2, enzymu katalizującego produkcję prostaglandyn stymulujących resorpcję kości i odgrywających istotną rolę w rozwoju osteoporozy. Ale jak postulują, kwas acetylosalicylowy może mieć także wpływ na kość niezależnie od szlaku prostaglandyn [14].

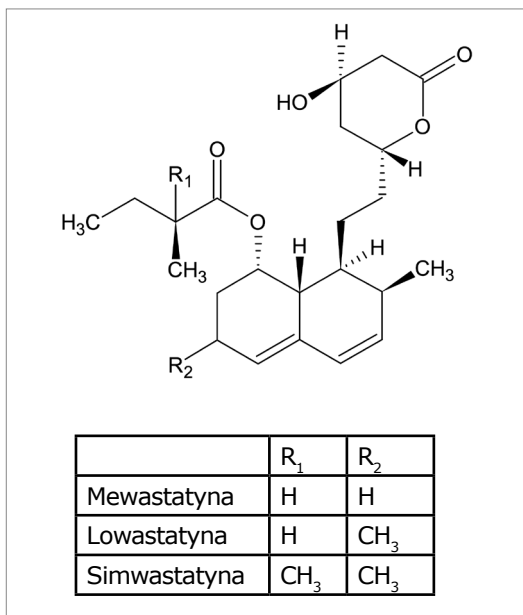
- Naukowcy z Boyce Thompson Institute i John Hopkins University udowodnili, że kwas salicylowy (produkt hydrolizy kwasu acetylosalicylowego), jak i jego pochodne mogą być obiecującymi substancjami **w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych**, takich jak choroba Parkinsona (PD), Alzheimer (AD) i inne. W ramach przeprowadzonych badań ustalono bowiem, że kwas salicylowy jest skuteczny w hamowaniu translokacji ludzkiej dehydrogenazy gliceraldehydo-3-fosforanowej (GAPDH), enzymu uczestniczącego w metabolizmie glukozy, który w warunkach stresu oksydacyjnego (nadmiaru wolnych rodników i innych reaktywnych związków) ulega modyfikacji, a następnie przedostaje się do jądra neuronów, zwiększając obrót białek i prowadząc na tej drodze do śmierci komórki nerwowej [15]. Są to jednak wstępne, choć bardzo obiecujące wyniki badań.

### ■ Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Statyny są specyficznymi, kompetytywnymi inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), katalizującego przemianę HMG-CoA w mewalonian. Jest to wczesny etap biosyntezy, prowadzący do powstawania endogenego cholesterolu. Proces ten zachodzi w wątrobie, skąd rozpoczyna się transport cholesterolu do innych narządów, przede wszystkim nerek, mięśni i kory nadnerczy, głównie w postaci frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, ang. *Low Density Lipoproteins*). W krążeniu ustrojowym LDL mogą odkładać wolny cholesterol na powierzchni błon komórkowych włókien mięśni

gładkich ścian tętnic, przyczyniając się do ryzyka powikłań miażdżycowych. Celem terapeutycznym inhibitorów reduktazy HMG-CoA jest więc kontrolowanie syntezy cholesterolu i zmniejszenie jego puli wewnątrz komórek. Jednak hipolipidemiczna aktywność statyn związana jest również z uaktywnieniem obecnych i tworzeniem nowych receptorów dla frakcji LDL na powierzchni hepatocytów, co nasila wchłanianie cholesterolu w wątrobie i obniża jego stężenie w surowicy krwi [16].

Pierwszym lekiem z grupy statyn była mewa-statyna, wyizolowana ze sfermentowanego ryżu w 1973 r. przez japońskiego biochemika Akira Endo, któremu zawdzięczamy także ustalenie biologicznego mechanizmu działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Odkrycie to zainteresowało na tyle firmę Merck, że podjęła ona produkcję pierwszego z tej grupy produktu – lowastatyny, która „zadebiutowała” na amerykańskim rynku leków w 1987 r. Od tego czasu do praktyki klinicznej wprowadzano systematycznie szereg nowych pochodnych, w tym: simwastatynę, prawastatynę, fluwastatynę, ceriwestatynę, atorwastatynę, rosuwastatynę i inne [17].



Rycina 2. Statyny

Statyny wykazują podobieństwo budowy (konformację) fragmentu laktonowego cząsteczki do HMG-CoA i dlatego mogą wiązać się bezpośrednio z tym samym centrum aktywnym, hamując szlak biosyntezy cholesterolu. Jedynie simwastatyna i mewastatyna (także o budowie laktonowej), jako proleki, muszą ulec wcześniejszej enzymatycznej hydrolizie i aktywacji do odpowiedniego hydroksykwasu.

Uwzględniając współczesny stan wiedzy na temat roli kwasu mewalonowego w organizmie człowieka, który jest nie tylko prekursorem cholesterolu, ale także wielu niesteroidowych związków izoprenoidowych, będących metabolitami pośrednimi tego szlaku, blokowanie reduktazy HMG-CoA może prowadzić do szeregu efektów plejotropowych statyn [18]:

- Inhibitory reduktazy HMG-CoA **hamują izoprenylację**<sup>2</sup>, niezbędną dla czynności małych białek Ras, wiążących nukleotyd guaninowy (GTP lub GDP), a także białek podobnych do Ras, takich jak: Rho, Rab, Rac, Ral lub Rap. Odgrywają one kluczową rolę w sygnalizacji i kontroli istotnych procesów komórkowych: migracji, transporcie błonowym, adhezji, polarności czy zmiany kształtu. Białka te, wpływając na efekторы, aktywują także kaskadę zmian odpowiedzialnych za patogenezę wielu chorób. Stąd ograniczenie ich aktywności ma znaczenie prewencyjne.

Jak udokumentowano, hamowanie szlaku kinazy Rho zwiększa aktywność śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS, ang. *Endothelial Nitric Oxide Synthase*), przyczynia się do rozkurczu naczyń krwionośnych, poprawia przepływ krwi przez mózg, zmniejsza aktywność wolnych rodników tlenowych (ROS, ang. *Reactive Oxygen Species*), a także aktywuje procesy przeciwzapalne.

Z kolei inhibicja Ras i Rac skutkuje obniżeniem prozapalnych procesów komórko-

<sup>2</sup>Przylączenie cząsteczek lipidowych zwanych grupami prenylowymi.

wych oraz spadkiem aktywności oksydazy NADPH, przyczyniającej się nie tylko do produkcji anionorodnika ponadtlenkowego ( $O_2^{\cdot-}$ ), lecz także peroksydacji lipidów oraz zmniejszenia puli wolnego, bioreaktywnego NO [19,20].

- Mechanizm **blokowania procesów zapalnych** przez statyny ma charakter złożony. Obejmuje on przede wszystkim przesunięcie równowagi limfocytów Th1/Th2 w kierunku przeciwzapalnego fenotypu Th1. Ale inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszają również stężenie wytwarzanych w wątrobie białek ostrej fazy, w tym białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*) i amyloidu surowiczego typu A (SAA, ang. *Serum Amyloid A*) oraz apolipoprotein pełniących ważne funkcje w homeostazie cholesterolu. Działają także stabilizująco na cytokiny prozapalne, takie jak interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukina 6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów typu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), przyczyniające się do rozwoju miejscowego stanu zapalnego [20].
- Statyny oddziałują wielokierunkowo **na układ krzepnięcia krwi**, a efekt antyagregacyjny wiąże się zarówno ze zwiększeniem biodostępności NO, jak i blokowaniem syntezy izoprenoidów. Ograniczają również powstawanie trombiny, obniżają stężenie czynnika krzepnięcia VII, Va i von Willebranda (vWF, ang. *von Willebrand Factor*), zakłócają aktywację czynnika XIII oraz protrombiny. Poprzez hamowanie ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, ang. *Plasminogen Activator Inhibitor type 1*) i nasilenie ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, ang. *tissue Plasminogen Activator*) zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza [21].
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA są popularnymi lekami normalizującymi stężenie cholesterolu w surowicy krwi, co przekłada się na regresję zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych oraz działanie **prewencyjne**

**w chorobach sercowo-naczyniowych**, niezależne od właściwości hipolipidemicznych [22].

Etiopatogeneza miażdżycy jest złożonym procesem. Główną istotą schorzenia jest powstawanie patologicznych zmian w błonie wewnętrznej (łac. *tunica intima*) naczyń krwionośnych, uszkodzenie włókien sprężystych, mnożenie się komórek mięśni gładkich oraz zewnątrzkomórkowe odkładanie się kolagenu, soli wapnia i proteoglikanów. Procesowi temu towarzyszy utrata elastyczności ścian naczyń krwionośnych, zmniejszenie ich przekroju oraz ograniczenie przepływu krwi, sprzyjające powstawaniu ognisk zapalnych [23]. Efektem tych zmian jest stopniowy rozwój tzw. blaszki miażdżycowej. **Statyny hamują powstawanie blaszki miażdżycowej**. Jest to następstwem szeregu mechanizmów biologicznych związanych m.in. z ochroną i poprawą funkcji śródbłonna naczyniowego, działaniem przeciwzapalnym, ograniczeniem procesu wzrostu i migracji komórek mięśni gładkich, wpływem na koagulację, fibrynolizę oraz funkcje płytek krwi, a także redukowaniem wpływu makrofagów [24].

- Obniżając stężenie cholesterolu, wykazując właściwości antyoksydacyjne, redukując aktywację makrofagów produkujących enzymy proteolityczne, inhibitory reduktazy HMG-CoA przyczyniają się do **zapobiegania pęknięciom niestabilnej blaszki miażdżycowej**, mogącej być m.in. przyczyną ostrego zespołu wieńcowego [25]. Dlatego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), obok leczenia hipercholesterolemii, wskazaniem do stosowania statyn jest prewencja pierwotna i wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z jawną miażdżycą naczyń wieńcowych lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu oraz leczenie wspomagające, mające na



celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca [26].

- Jak udokumentowano, statyny **działają ochronnie na śródbłonek naczyniowy** oraz pobudzają procesy jego regeneracji. Jest to rezultatem zarówno ograniczenia procesów zapalnych w obrębie blaszki miażdżycowej, jak i zwiększenia aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), odpowiedzialnej za syntezę NO, który oddziałując na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, działa przeciwzkrzepowo i rozkurczająco [27].
- Dysfunkcja śródbłonna, trombogenezę, uszkodzenia wywołane stresem zapalnym i oksydacyjnym odgrywają ważną rolę w patogenezie niedokrwienia mózgu. Stąd w praktyce klinicznej inhibitory reduktazy HMG-CoA stworzyły nowe możliwości **profilaktyki i leczenia udaru niedokrwienne-go**. Choć ich wpływ na początkową ciężkość udaru i późniejsze wyniki czynnościowe budzi nadal kontrowersje, to istnieją dowody potwierdzone badaniami klinicznymi, że oprócz zmniejszenia ryzyka udaru mogą również poprawić rokowanie nawet wtedy, gdy są podawane po wystąpieniu tego zdarzenia [18].
- Właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, immunomodulujące statyn sugerują możliwość **wykorzystania w procesie gojenia ran**, szczególnie ran powikłanych i trudno gojących się. Prowadzone na modelach zwierzęcych badania wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA odgrywają istotną rolę w regulacji angiogenezy, zwiększając w ranie syntezę i uwalnianie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*). Stanowi to kluczowy proces związany z wytwarzaniem nowych naczyń krwionośnych, a przez to łagodzący upośledzone gojenie się ran. Pozytywny efekt uzyskany z zastosowaniem atorwastatyny, simwastatyny oraz prawastatyny wymaga jednak prowa-

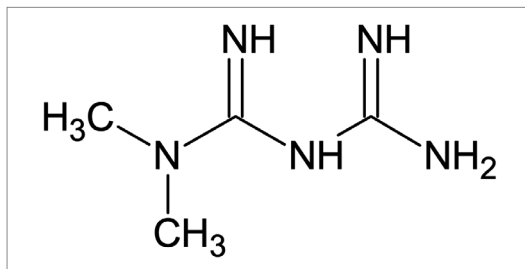
żenia dalszych prac, których celem będzie szersze ustalenie korzyści klinicznych [28].

- Inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazują pewien **potencjał przeciwnowotworowy**. Wstępne wyniki badań *in vitro* i *in vivo* potwierdzają cytostatyczne i cytotoksyczne działanie statyn na komórki różnych typów nowotworów. Udokumentowano ich antyproliferacyjny charakter, zdolność do indukowania apoptozy oraz hamowania szlaków sygnałowych. Obserwowano ograniczenie waskularyzacji w obrębie guza i powstawania przerzutów. Szczególnie obiecujące efekty uzyskano dla nowotworów prostaty i sutka. Spostrzeżenia kliniczne nie potwierdzają jednak w pełni rezultatów badań przedklinicznych. Możliwość wykorzystania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w prewencji i terapii chorób nowotworowych ogranicza przede wszystkim konieczność podawania bardzo wysokich dawek leku, co prowadzi do szeregu działań niepożądanych, w tym szczególnie ciężkich: rabdomiolizy, miopatii czy uszkodzenia wątroby [29].
- W prowadzonych badaniach, w których wykazano pozytywną korelację między wysokim poziomem cholesterolu a wzrostem ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimerera (AD), zaproponowano inhibitory reduktazy HMG-CoA jako alternatywne leki w leczeniu i/lub zapobieganiu tym zmianom. Chociaż w wielu badaniach prowadzonych *in vivo* i *in vitro* opisano neuroprotektoryjne działanie statyn, dokumentacja kliniczna ich skuteczności w chorobie AD oraz potencjalne korzyści wynikające ze stosowania pozostają kontrowersyjne. Obecnie nie ma solidnych dowodów na poparcie wykorzystania ich w leczeniu lub zapobieganiu chorobom neurodegeneracyjnym. Potrzebne są dalsze prace w celu wyjaśnienia, czy można je bezpiecznie stosować w profilaktyce lub leczeniu AD [30].

## Metformina

Metformina jest dimetylową pochodną biguanidu odkrytą i zastosowaną w 1957 r. przez francuskiego lekarza Jeana Sterne'a w leczeniu cukrzycy. Jej naturalnym prekusem było używane w medycynie ludowej ziele rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis* L.), rośliny występującej w Afryce Północnej (Algeria, Maroko), Pakistanie oraz wschodniej, południowej i środkowej Europie. W Polsce rośnie ona rzadko, tylko w południowej części kraju, jako neofit<sup>3</sup>.

Związkami aktywnymi ziela są m.in. pochodne guanidyny (galegina i hydroksy-4-galegina). To właśnie galegina stała się podstawą syntezy metforminy, jednego z najczęściej stosowanych leków hipoglikemizujących w leczeniu cukrzycy typu 2 (lek I rzutu) [31].



Rycina 3. Metformina

Dokładny mechanizm jej działania długo pozostawał nieznany. Wiadomo było, że obniżenie poziomu glukozy we krwi jest procesem złożonym i obejmuje inhibicję produkcji glukozy w wątrobie, a także uczulenie tkanek insulinozależnych (mięśniowej, tłuszczowej) na działanie endo- i egzogennej insuliny [23]. Dopiero współczesne badania dostarczyły nowych informacji, pozwalających dokładniej zrozumieć zarówno interakcje biochemiczne na poziomie komórkowym, wpływające na efekt farmakologiczny leku, jak i efekty kliniczne wynikające z jego stosowania.

Metformina zakłóca oddychanie komórkowe poprzez hamowanie mitochondrialnego kom-

pleksu I łańcucha oddechowego, prowadząc do obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) oraz wzrostu stężenia adenozyno-5'-monofosforanu (AMP), co naśladuje stan głodu komórkowego. W tak sztucznie stworzonych warunkach zwiększona pula wewnątrzkomórkowego AMP działa stymulująco na kinazę białkową, aktywowaną przez AMP (AMPK), która z kolei nasila translokację transporterów glukozy (GLUT, ang. *Glucose Transporters*) w kierunku błony komórkowej oraz transport glukozy do wnętrza komórki, zmniejszając jej pulę w surowicy krwi.

Inhibicja mitochondrialnego kompleksu I łańcucha oddechowego obniża także aktywność cykazy adenylanowej oraz produkcję cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cAMP, ang. *Cyclic Adenosine Monophosphate*), co ogranicza aktywność kinazy białkowej A (PKA), a tym samym zmniejsza glukoneogenezę w wątrobie [32]. Blokowanie procesu przekształcania niecukrowych prekursorów w glukozę uzyskuje się także przez ograniczenie aktywności mitochondrialnej dehydrogenazy glicerolo-3-fosforanu (GPDH) – kluczowego enzymu łączącego szlaki metaboliczne węglowodanów i lipidów. Inhibicja GPDH utrudnia bowiem konwersję 3-fosforanu glicerolu do fosforanu dihydroksyacetonu, redukując na tej drodze glicerolową glukoneogenezę oraz obniżając sekrecję glukozy. Procesowi temu towarzyszy jednak zwiększona produkcja młeczanów, których nagromadzenie stanowi główny efekt niepożądany leczenia metforminą [32].

Metformina zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Jest to rezultatem indukcji sekrecji glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, ang. *Glucagon-Like Peptide-1*) przez komórki L jelita cienkiego i uwrażliwiania komórek beta trzustki na jego działanie poprzez ekspresję receptora GLP-1 na tych komórkach. Jelitowa aktywność metforminy związana jest jednak

<sup>3</sup> **Kenofit** lub **neofit** – gatunek roślin obcego pochodzenia (antropofit), nienależący do flory rodzimej (przyp. red.).



przede wszystkim ze zwiększonym wychwytem i wykorzystaniem glukozy. Osiąganie wyższych wartości stężenia leku w błonie śluzowej jelit, w porównaniu z innymi tkankami, może tłumaczyć także występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [32].

Metformina należy do leków plejotropowych, czego dowodzi wielokierunkowa aktywność biologiczna:

- Zmniejszenie insulinemii i zwiększenie insulinowrażliwości komórek jest nieodłącznie związane z ograniczeniem spożycia kalorii. Metformina **sprzyja restrykcjom kalorycznym** poprzez zmniejszenie stanu energetycznego komórki i wzrost stosunku AMP/ATP, co symuluje stan głodu komórkowego. Efektem tego jest zahamowanie procesów anabolicznych (np. glukoneogenezy) na rzecz katabolicznych, tj. oksydacji kwasów tłuszczowych oraz glikolizy. Lek wpływa więc na **zmniejszenie masy ciała**, a głównie redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej [33].
- Poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i dodatni wpływ na powstawanie NO oraz poprawę funkcji śródbłonka naczyniowego metformina **działa kardioprotekcyjnie**, redukując ryzyko zawału mięśnia sercowego. **Zwiększa** także **aktywność fibrynolityczną osocza**, obniżając poziom inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) oraz czynnika von Hillebranda, a zwiększając aktywność aktywatora tkankowego plazminogenu (tPA) [32].
- Metformina **poprawia parametry lipidowe**, obniżając poziom frakcji LDL cholesterolu oraz triacylogliceroli (TG), a podwyższając poziom HDL cholesterolu (HDL, ang. *High Density Lipoprotein*). Zmiany te są wynikiem spadku aktywności lipazy hormonozależnej (HSL, ang. *Hormone Sensitive Lipase*) oraz wzrostu oksydacji kwasów tłuszczowych, wskutek zmniejszenia syntezy malonylo-CoA, co ostatecznie przyczy-

nia się do obniżenia lipogenezy wątrobowej i akumulacji TG [32].

- Metformina może prowadzić do **zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej**, gdyż kinaza aktywowana AMP (AMPK), pobudzana przy udziale metforminy, hamuje białkową kinazę treoninowo-serynową (mTOR, ang. *mammalian Target of Rapamycin*). Prowadzi to do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych i tym samym wzrostu nowotworu, ze względu na niski poziom energii komórkowej. Istnieją prace potwierdzające korzyści ze stosowania metforminy w leczeniu uzupełniającym podczas chemioterapii [32].
- U pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS, ang. *Polycystic Ovary Syndrome*) metformina **zmniejsza produkcję androgenów w nadnerczach i jajnikach** oraz powoduje wzrost produkcji glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG ang. *Sex Hormone Binding Globulin*), a tym samym obniża ilości krążącego testosteronu [34].
- Metformina może odgrywać potencjalną rolę **w leczeniu chorób zakaźnych**. Badania laboratoryjne potwierdziły, że ma ona ustaloną skuteczność antyseptyczną, działając na szereg patogenów, w tym na: *Trichinella spiralis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Hepatitis B virus*, *Hepatitis C virus* oraz *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Jest także efektywna u pacjentów z gruźlicą [35].

## ■ Witamina D

Witamina D należy do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach organicznych związków chemicznych o ogólnym wzorze  $C_{28}H_{43}OH$  (9,10-sekosteroidów). Mianem tym określa się kilka pochodnych. Dwie główne to:

- ergokalcyferol (witamina  $D_2$ ) – naturalnie wytwarzany przez organizmy roślinne, grzyby i drożdże;
- cholekalcyferol (witamina  $D_3$ ) – obecny

w organizmach zwierzęcych (tłuste ryby) oraz powstający z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem ekspozycji skóry na działanie promieniowania ultrafioletowego B (UV-B), pochodzącego ze światła słonecznego.

Różnią się one jedynie budową łańcucha bocznego oraz podwójnym wiązaniem i grupą metylową (witamina D<sub>2</sub>).

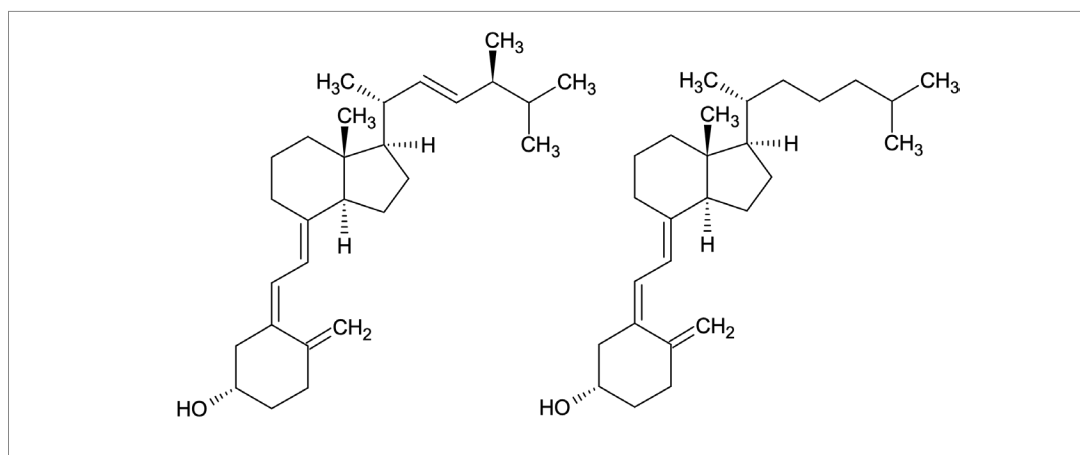
Chemiczna struktura witaminy D została określona w 1922 r. w laboratorium uniwersytetu w Göttingen (Niemcy), kierowanym przez Adolfa Windausa. I chociaż dopiero w 1931 r. zespół naukowców z Anglii, a po roku z Niemiec, wyizolował i ustalił budowę chemiczną ergokalcyferolu, już pięć lat później niemiecka grupa badaczy, kierowana przez Windausa otrzymała po raz pierwszy syntetyczny cholekalcyferol [36].

Zarówno witamina D<sub>2</sub>, jak i D<sub>3</sub> są pozbawione aktywności biologicznej. W organizmie człowieka ulegają przekształceniom metabolicznym do bioaktywnej postaci – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Ma on strukturę zbliżoną do hormonów steroidowych i wykazuje aktywność hormonopodobną. Choć obie formy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, wywodzące się od witaminy D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> oraz 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), obdarzone są identycznymi właściwościami biologicznymi, to jednak częściej stosowanym w leczeniu jest 1,25-dihydroksycholekalcyferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), czyli **kalcytriol**. Jego stęże-

nie w surowicy krwi podlega regulacji za pośrednictwem nerek, przytarczyc i jest zależne od poziomu jonów wapniowych (Ca<sup>2+</sup>) w osoczu [37].

Aktywne formy witaminy D działają na komórki docelowe poprzez specyficzny dla hormonów steroidowych receptor jądrowy dla witaminy D (VDR, ang. *Vitamin D Receptor*), zlokalizowany zarówno w komórkach kostnych, jak i kanałkach nerkowych. Występuje on także w większości komórek ludzkiego organizmu, w tym w sercu, ścianie naczyń krwionośnych, mózgu, gruczole krokowym, gruczole sutkowym, nadnerczach, komórkach beta trzustki, nabłonku jelita cienkiego, w jelicie grubym, przytarczycach, limfocytach, makrofagach, keratynocytach oraz komórkach nowotworowych.

Głównym zadaniem 1,25(OH)<sub>2</sub>D jest utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej, istotnej przede wszystkim dla prawidłowej mineralizacji kośćca. Działa on bowiem proliferacyjnie i antyapoptotycznie na komórki kościotwórcze – osteoblasty. Jego niedobory w okresie wzrostu dzieci spowolniają proces zrastania ciemiaczka, przyczyniają się do spłaszczenia części tylnej głowy i rozwoju krzywicy. U dorosłych, szczególnie u osób starszych, wywołują osteomalację i osteoporozę, skutkującą wzrostem wskaźnika ryzyka złamań [38]. Przewlekły niedobór aktywnej witaminy D prowadzi również do zaburzonej absorpcji jonów Ca<sup>2+</sup> w jelicie



**Rycina 4.** Witamina D<sub>2</sub> (ergokalcyferol) i D<sub>3</sub> (cholekalcyferol)

cienkim, a co za tym idzie spadku stężenia tego kationu w surowicy krwi i poważnych zaburzeń ustrojowych. Naturalną obroną organizmu przed hipokalcemią staje się wtedy wzrost syntezy i wydzielania przez przynależną parathormonu (PTH, ang. *Parathyroid Hormone*), którego zadaniem jest uzupełnienie niedoboru jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w surowicy. Odbywa się to jednak na drodze aktywacji osteoklastów, co skutkuje niestety destrukcją tkanki kostnej [39].

Obecność receptora VDR w różnych komórkach organizmu człowieka warunkuje plejotropową aktywność witaminy D:

- Badania naukowe dowodzą, że **prawidłowe funkcjonowanie mięśni** jest pozytywnie skorelowane z poziomem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , zaś negatywnie z PTH. Aktywna witamina D odgrywa bowiem istotną rolę w proliferacji, różnicowaniu i hamowaniu apoptozy komórek mięśniowych. Jest również odpowiedzialna za aktywację procesów metabolicznych oraz pobudzanie syntezy białek mięśniowych, w tym aktyny i troponiny.  $1,25$ -dihydroksycholekalcyferol hamuje procesy starzenia tkanki mięśniowej na drodze zmniejszenia ilości białych włókien mięśniowych (włókien typu II), szybko się męczących się i gorzej przystosowanych do długotrwałej pracy fizycznej. Niedobory aktywnej witaminy D, wpływające na transport komórkowy jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , prowadzą do miopatii i sarkopenii. Zgodnie z obserwacją kliniczną suplementacja witaminą D pozwala na odwrócenie atrofii mięśniowej. Choć pierwsze pozytywne rezultaty obserwowane są już po 3 miesiącach terapii, właściwe efekty zostały uzyskane dopiero po 6-12 miesiącach leczenia [39,40].
- Aktywna postać witaminy D **pełni rolę immunomodulatora**. Reguluje wrodzony i adaptacyjny układ odpornościowy, gdyż receptory VDR są rozpowszechnione w komórkach odpornościowych, takich jak: makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty T czy limfocyty B. Przeprowadzone prace dowiodły, że  $1,25$ -dihydroksycholekalcyferol może także aktywować katelicydyny, peptydy o właściwościach bakteriobójczych (CAMP, ang. *Cathelicidin Antimicrobial Peptide*), obecne w lizosomach makrofagów i leukocytach polimorfojądrowych, odgrywające kluczową rolę we wrodzonej obronie immunologicznej przeciw infekcjom bakteryjnym. Aktywna witamina D reguluje funkcje tego peptydu także w innych typach komórek, w tym keratynocytach w przebiegu stanów zapalnych skóry, w komórkach nabłonka płuc, komórkach trofoblastów łożyska i liniach komórek szpikowych, a jej niedobór prowadzi do utraty tolerancji immunologicznej. Argumentowano, że  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hamuje na etapie inicjującym eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie tarczycy, cukrzycę typu 1, nieswoiste zapalenie jelit, toczeń rumieniowaty układowy i boreliozowe zapalenie stawów. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów dowiedziono, że stopień aktywności choroby jest ujemnie skorelowany z poziomem  $1,25$ -dihydroksycholekalcyferolu w surowicy i jest niezależny od czynności przynależnych [41,42].
- Niski poziom aktywnej witaminy D w surowicy może przyczynić się do nadciśnienia tętniczego oraz chorób związanych z wysoką aktywnością reninową osocza.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  reguluje bowiem pracę systemu renina-angiotensyna-aldosteron, odgrywającego kluczową rolę w **regulacji ciśnienia krwi**, poziomu elektrolitów i objętości płynów ustrojowych. Potwierdziły to badania przeprowadzone na myszach pozbawionych aktywnego receptora VDR, u których podwyższony poziom reniny i angiotensyny II we krwi spowodował znaczny wzrost ciśnienia krwi, przerost mięśnia sercowego i retencję płynów [41].
- $1,25$ -dihydroksycholekalcyferol wywiera hamujący wpływ na śródmiąższowe miofibroblasty nerkowe, a tym samym **hamuje progresję śródmiąższowego zwłóknienia**

**nerek.** Profity te wynikają prawdopodobnie z przeciwzapalnego i przeciwwłóknieniowego działania aktywnej witaminy D [41].

- W populacyjnym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii zaobserwowano, że pacjenci z cukrzycą typu 1 mają w surowicy krwi niższe stężenia 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D, kalcyfediolu, metabolitu witaminy D<sub>3</sub>), niż osoby zdrowe w tym samym wieku. Powodem takiego stanu jest wspólny gen kodujący zarówno kontrolę metabolizmu 1,25(OH)<sub>2</sub>D, jak i występowanie cukrzycy typu 1 [43]. Suplementacja witaminą D **poprawia funkcje trzustki.** Eksperymenty *in vitro* i *in vivo* dowiodły, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D może zapobiegać niszczeniu komórek beta trzustki i zmniejszać częstość występowania cukrzycy autoimmunologicznej. Wszystko wskazuje na to, że jest to wynikiem hamowania cytokin prozapalnych, takich jak choćby czynnik martwicy nowotworu typu α (TNF-α) [41].
- Poziom 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w surowicy jest uważany za ważny, niezależny **prognostyk chorób sercowo-naczyniowych**, gdyż jego niedobór powiązany jest z chorobami układu krążenia: nadciśnieniem, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, chorobami naczyń obwodowych, ale także z udarem, cukrzycą i miażdżycą. Aktywna witamina D, wiążąc się bezpośrednio z receptorem VDR w komórkach mięśnia sercowego, reguluje przerost komórek oraz syntezę i uwalnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego, przeciwdziałającego mechanizmom nasilającym niewydolność krążenia. Udowodniono również, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D redukuje angiogenezę i syntezę cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów typu α (TNF-α) i interleukiny (IL). Regulacja aktywności IL wpływa także prewencyjnie na proces zwapnienia naczyń krwionośnych [41].
- 1,25-dihydroksycholekalcyferol może **ograniczać rozwój niektórych chorób nowo-**

**tworowych.** Badania epidemiologiczne potwierdziły związek między jego niedoborem a częstością występowania nowotworu jelita grubego, prostaty, sutka czy piersi oraz korelacje pomiędzy stężeniem kalcyfediolu (metabolitu witaminy D<sub>3</sub>) a przeżywalnością chorych na raka piersi, prostaty, jajnika, jelita grubego, pęcherza, płuc, głowy i szyi, przełyku lub nowotworów hematologicznych [38].

Współczesne prace prowadzone na poziomie molekularnym postulują, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D ingeruje w cykl życiowy komórek. W eksperymentach *in vitro* z udziałem ludzkich linii komórek białaczkowych udokumentowano hamowanie proliferacji, indukowanie różnicowania normalnego i białaczkowego prekursora szpiku, co zwiększa dojrzewanie oraz zmniejsza agresywność potencjalnych komórek białaczkowych. Aktywna witamina D promuje również transkrypcję zależnych od cyklin inhibitorów kinazy, indukuje syntezę cyklinozależnych inhibitorów kinazy, hamuje szlak wzrostu TGF-α / EGFR, ekspresję białek antyapoptotycznych oraz spowalnia proliferację komórek nowotworowych [41].

- Witamina D **kontroluje metabolizm.** W ostatnich latach udowodniono powiązanie jej niedoboru z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego, w tym insulinooporności, nietolerancji glukozy, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości. Niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu sprzyja bowiem produkcji parathormonu (PTH), spadkowi uwalniania leptyny informującej mózg o sytości, a także sekrecji kortyzolu – anabolicznego hormonu stresu, który odpowiada za insulinooporność, wyższy poziom glukozy i triacylogliceroli (TG) we krwi, a co za tym idzie – wystąpienie otyłości brzusznej [36,44].
- Obecność receptora VDR w obszarach centralnego oraz obwodowego układu nerwo-

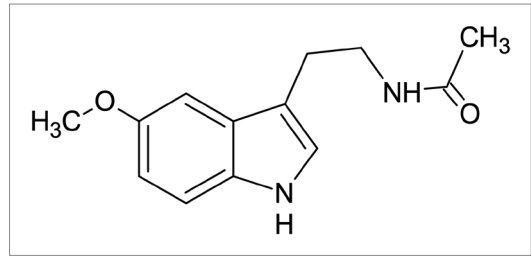
wego sugeruje modulujący wpływ 1,25-dihydroksycholekalcyferolu na funkcje OUN. Opublikowane wyniki badań, przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, wskazują na **neuroprotektoryjne właściwości** witaminy D. Jej niedobory wpływają bowiem na degenerację neuronów i związaną z tym utratę funkcji poznawczych. U osób w podeszłym wieku niskie stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D obserwowane jest również w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (AD), Parkinsona (PD) czy stwardnienie rozsiane (SM), stąd uważa się, że suplementacja może spowalniać te procesy chorobowe. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań, rzucających światło na ustalenie związku między zapotrzebowaniem na witaminę D a stanem funkcji poznawczych [36,45].

- Witaminę D określa się mianem **witaminy długowieczności**. Badania eksperymentalne, epidemiologiczne i kliniczne wykazały związek między niskim poziomem kalcyfediolu (metabolitu 1,25(OH)<sub>2</sub>D) w surowicy krwi a śmiertelnością związaną z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, infekcji czy rozwojem chorób wieku podeszłego [46].

## ■ Melatonina (MEL)

Melatonina (N-[2-(5-metoksy-1H-indol-3-yl)etyl]) jest neurohormonem, pochodną indoloaminy, wyizolowanym po raz pierwszy w 1958 r. przez amerykańskiego lekarza Aarona B. Lerner'a oraz zespół dermatologów z Yale University School of Medicine z szyszynki bydlęcej.

W organizmie człowieka powstaje z tryptofanu w pinealocytach szyszynki, ale także jest wytwarzana przez komórki chromochłonne (ECL, ang. *Enterochromaffin-Like Cells*) śluzówki jelitowej oraz wątrobę, siatkówkę oka, komórki skóry, układ odpornościowy, w tym limfocyty, płytki krwi, a także komórki tuczne [47].



Rycina 5. Melatonina

Poziom melatoniny koordynuje pracę zegara biologicznego (nadrzędnie kontrolowanego przez jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza) i jest zależny od pory dnia i roku. Regulatorem sekrecji MEL z szyszynki są bowiem bodźce świetlne, hamujące jej wydzielanie. Stąd w cyklu dobowym jej stężenie we krwi wykazuje tendencje wzrostowe w porze nocnej i utrzymuje się na niskim poziomie w ciągu dnia. Poziom MEL ulega także zmianom wraz z wiekiem. Jest niski po urodzeniu, kulminacyjny w wieku 3-5 lat, przyjmując wartości stabilne do 35. r.ż., aby stopniowo maleć po czterdziestce [48,49].

Melatonina dzięki lipofilowej strukturze pokonuje wszystkie bariery biologiczne organizmu, wywierając działanie endo-, para- i autokrynne.

Działa poprzez wiązanie do:

- receptorów błonowych dla melatoniny MT1, MT2 oraz MT3, wpływając na wiele przekazników wtórnych, w tym cykliczny adenylo-3',5'-monofosforan (cAMP), cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan (cGMP, ang. *Cyclic Guanosine Monophosphate*), inozytolo-(1,4,5)-trifosforan (IP3, ang. *Inositol Triphosphate*), 1,2-diacylglicerol (DAG, ang. *Diacylglycerol*), kwas arachidonowy, wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca<sup>2+</sup> [50];
- receptorów jądrowych, należących do grupy receptorów sierocych ROR/RZR (ang. *Retinoid Orphan Receptors/Retinoid Z Receptors*), uczestniczących w regulacji rytmów dobowych, w różnicowaniu i proliferacji komórek oraz oddziałujących na układ immunologiczny [50];
- wewnątrzkomórkowych białek, np. białka modulatorowego – kalmoduliny (ang. *cal-*

*cium-modulated protein*), wiążącego jony  $\text{Ca}^{2+}$ , wpływającego pośrednio na gospodarkę wapniowo-fosforanową komórki [50].

Melatonina wykazuje silne działanie antyoksydacyjne pośrednie – poprzez aktywację dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationowej oraz bezpośrednio – dezaktywując reaktywne formy tlenu (RFT) i azotu (RFA). Stymuluje także syntezę glutationu oraz transport elektronów w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym. Jej właściwości przeciwutleniające są porównywalne z takimi egzogennymi przeciwutleniaczami, jak witamina C i E [50].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) melatonina jest wskazana jako środek pomocniczy w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania związanych np. ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową. Lek ułatwia także regulację zaburzeń dobowego rytmu snu i czuwania u pacjentów niewidomych [51].

Jednak aktywność biologiczna MEL nie ogranicza się tylko do regulacji biologicznego rytmu okołodobowego. Uwzględniając jej lipofilowy charakter i możliwości wnikania w szlaki biochemiczne oraz pośredni i bezpośredni wpływ na komórki organizmu, współcześnie prowadzone prace potwierdzają szersze możliwości zastosowania klinicznego melatoniny [48]:

- U osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, poddanych działaniu melatoniny, wykazano ograniczenie utraty neuronów oraz **poprawę funkcjonowania OUN**. Suplementacja ta ma **neuroprotektoryjny wpływ** w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (AD), choroba Parkinsona (PD) czy płasawica Huntingtona (HD), tj. w schorzeniach związanych z ekscytotoksycznością glutaminianu, uszkodzeniem neuronów przez wolne rodniki oraz dysfunkcją mitochondriów. Obserwowano także poprawę pracy mózgu, którego funkcje uległy zaburzeniu w wyniku niedotlenienia wywołanego udarem niedokrwiennym, przypisując korzystne

zmiany efektom bezpośredniego „wymiatania” wolnych rodników lub pośredniego działania antyoksydacyjnego. Melatonina chroni bowiem lipidy błon komórkowych, białka cytozolu, mitochondria oraz DNA w jądrze przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki [52,53].

- Egzogenna melatonina działa **ochronnie na układ sercowo-naczyniowy**. Jest to prawdopodobnie rezultat kilku mechanizmów biologicznych, do których można zaliczyć obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi (głównie poprzez hamowanie indukowanego przez miedź utleniania lipoprotein LDL), zmniejszenie ilości krążącej noradrenaliny, a także rozszerzenie naczyń krwionośnych, co w konsekwencji przekłada się na obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jak bowiem udokumentowano, występowanie nadciśnienia tętniczego koreluje dodatnio z zaburzeniami rytmu dobowego, zależnego od melatoniny [48].
- Melatonina **wpływa na układ odpornościowy** człowieka. Działa na komórki immunokompetentne (monocyty, limfocyty B, limfocyty NK, limfocyty pomocnicze T, cytotoksyczne limfocyty T) poprzez receptory błonowe (MT1) oraz rodzinę sierocych receptorów jądrowych (ROR/RZR). Neurohormon ten redukuje apoptozę komórek układu immunologicznego i jak udokumentowano, nocny wzrost jego poziomu we krwi koreluje ze zwiększoną produkcją interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12), tymozyny  $\alpha 1$ , tymuliny oraz czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). W limfocytach B melatonina, wiążąc się z receptorami ROR/RZR, ogranicza aktywność 5-lipooksygenazy, enzymu uczestniczącego w wytwarzaniu z kwasu arachidonowego leukotrienów, odpowiedzialnych za procesy zapalne i alergiczne. Sugerowana jest też jej potencjalna rola – jako adiuwantowego środka immunomodulującego [48,54].
- MEL **odgrywa rolę w syntezie, wydzielaniu i działaniu hormonów steroidowych**



**oraz niesteroidowych.** Wpływa na czynność osi przysadka-nadnercza, modyfikuje syntezę i wydzielanie hormonów gruczołowo-przysadkowych, tj. hormonu wzrostu/somatotropiny (GH), tyreotropiny (TSH), adrenokortykotropiny (ACTH). Ma korzystny wpływ na syntezę prolaktyny oraz bierze udział w regulacji metabolizmu wapnia i fosforu poprzez stymulację przytarczyc lub hamowanie uwalniania kalcytoniny. Wywiera silny wpływ na funkcje rozrodcze ssaków, ograniczając na różnych poziomach aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady. Istnieją także dowody, że może wiązać się bezpośrednio z komórkami warstwy ziarnistej jajnika [48].

- **Wpływ MEL na przewod pokarmowy** jest wielokierunkowy. Jako neurohormon produkowany przez komórki ECL śluzówki jelita oraz wątrobę (jest wydzielana wraz z żółcią do światła przewodu pokarmowego) stanowi parakryny regulator motoryki jelit. O ile niejasne i niejednoznaczne pozostaje działanie melatoniny na czynność hormonalną trzustki, o tyle wyniki prowadzonych badań wskazują jednoznacznie, że MEL powstająca w świetle przewodu pokarmowego pobudza w fazie pokarmowej wydzielanie enzymów trzustkowych poprzez uwalnianie cholecystokininy (CCK). Wywiera także silne działanie ochronne w przebiegu ostrego zapalenia trzustki oraz zmniejsza ostre uszkodzenia błony śluzowej żołądka, co świadczy o gastroprotekcji. Uważa się, że mechanizm ten jest związany z normalizacją przepływu krwi w narządach wewnętrznych, ze wzrostem syntezy prostaglandyn, wynikającym z aktywacji COX w żołądku, pobudzeniem uwalniania NO oraz ochroną przed niekorzystnym wpływem wolnych rodników. Właściwości te mogą stanowić wsparcie w prewencji i leczeniu choroby wrzodowej żołądka oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [48,55].
- Działanie na różnych poziomach szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych

sugeruje, że melatonina może być lekiem **wspomagającym prewencję i leczenie zmian nowotworowych**. Jak udokumentowano, oddziałując poprzez receptory MT1 i MT2, wykazuje działanie antyproliferacyjne w stosunku do różnych typów nowotworów, w tym nowotworu sutka, płuc, przerzutowego nowotworu nerkowokomórkowego, raka wątrobowokomórkowego, przerzutów do mózgu z guzów litych, nowotworu jajnika, ludzkich komórek nerwiaka zarodkowego, raka pęcherza moczowego i erytroleukemii. MEL hamuje aktywność telomerazy, przez co sprzyja apoptozie komórek nowotworowych. Blokuję również syntezę endoteliny-1 (ET-1), czynnika angiogenego, który wspomaga wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza. Jednak tak naprawdę dokładny mechanizm biologicznego działania melatoniny nie został jeszcze dokładnie poznany [48].

- W prowadzonych badaniach klinicznych wykazano zależność między malejącym z wiekiem poziomem melatoniny a występowaniem osteoporozy. Melatonina ma bowiem bezpośredni wpływ na zwiększanie aktywności oraz **przyspieszanie namnażania osteoblastów**, zmniejszając przy tym proces różnicowania osteoklastów, które wykazują zdolność do rozpuszczania i resorpcji tkanki kostnej. Ponadto MEL oddziałuje na wzrost stężenia parathormonu (PTH) i witaminy D<sub>3</sub>, a także na spadek stężenia kalcytoniny we krwi, przyczyniając do ograniczenia procesu postępowania osteoporozy [56].

## ■ Podsumowanie

Przykłady produktów leczniczych obdarzonych właściwościami plejotropowymi można mnożyć. Wiele z nich uzyskało już autoryzację rynkową dotyczącą nowych wskazań do stosowania. Jest wśród nich m.in. sildenafil – dopuszczony do obrotu w pierwotnym nadciśnieniu płucnym, ale także w leczeniu zaburzeń erekcji, minoksydyl – będący lekiem o działaniu hipotensyjnym

oraz stymulującym mieszki włosowe czy talidomid wycofany z leczenia w listopadzie 1961 r. z powodu działania teratogennego, który po latach zajął miejsce w leczeniu trądu i szpiczaka mnogiego.

Wiele z nich stosuje się również w terapii poza wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ang. *off-label*), czyli w sposób inny niż zatwierdzony przez właściwy organ kompetentny, upoważniony do autoryzacji. Praktyka ta, choć często budząca kontrowersje, jest usankcjonowana i wynika z przepisów prawa wspólnotowego oraz zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. Nierealne jest bowiem, aby każdy produkt leczniczy został dopuszczony do stosowania we wszystkich wskazaniach, w których okazał się być skuteczny, gdyż procedury administracyjne nie nadążają za postępem udokumentowanej wiedzy naukowej oraz praktyką kliniczną.

Właściwości pleiotropowe wpisują się też w strategię repozycjonowania substancji aktywnych biologicznie. Poszukiwania nowych zastosowań terapeutycznych istniejących na rynku produktów leczniczych, a także związków chemicznych wyeliminowanych w trakcie badań klinicznych jest bowiem procesem o wiele tańszym niż projektowanie leków *de novo* i stanowi skuteczną alternatywą dla tradycyjnego procesu poszukiwania substancji leczniczych. © P

Autor korespondujący:  
prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak  
andrzej.stanczak@umed.lodz.pl  
Nadesłano: 13-07-2021

#### Piśmiennictwo:

1. Stearns FW. One hundred years of pleiotropy: a retrospective. *Genetics*. 2010;186:767-73.
2. Szalek E. Działanie pleiotropowe kwasu acetylosalicylowego. *Farmacja Współczesna*. 2015;8:52-58.
3. Sitarz R, Kolańska-Bzoma M, Skórzyńska M, Polkowski WP, Maciejewski R. Cyklooksygenaza-2 i jej rola w kancerogenezie. *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ Nauki Ścisłe*. 2012;5(2):19-39.
4. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110:255-8.
5. Grzešek G, Koziański M, Navarese EP, Kubica A, Grzešek E, Kubica J, Zielińska M. Kwas acetylosalicylowy - podstawa leczenia przeciwplatekowego. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2011;6(1):49-61.
6. Brunton LL, Lazo JS, L. PK. *Farmakologia Goodman & Gilmana*: Lublin 2007.
7. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J*. 1956;78:213-5.
8. Kikuchi K, Kawahara KI, Miura N, Ito T, Morimoto Y, Tancharoen S, et al. Secondary prevention of stroke: Pleiotropic effects of optimal oral pharmacotherapy. *Exp Ther Med*. 2012;4:3-7.
9. Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, Gilroy DW. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med*. 2004;200:69-78.
10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:975-83.
11. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Rola kwasu acetylosalicylowego w nadciśnieniu tętniczym. In: ed. ^eds. *Via Medica*: [https://journals.via-medica.pl/arterial\\_hypertension/article/viewFile/12591/10426](https://journals.via-medica.pl/arterial_hypertension/article/viewFile/12591/10426), 2006.
12. Zdrojewicz Z, Jagodziński A, Kowalik-Jagodzińska M, Zielińska E. Stare i nowe oblicze aspiryny. *Pediatr Med Rodz*. 2018;14(4):369-375.
13. Bashir AIJ, Kankipati CS, Jones S, Newman RM, Safrany ST, Perry CJ, Nicholl ID. A novel mechanism for the anticancer activity of aspirin and salicylates. *Int J Oncol*. 2019;54:1256-1270.
14. Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, Harris TB, Lang TF, Bauer DC, Barrow KD, Kritchevsky SB. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1795-802.
15. Choi HW, Tian M, Manohar M, Harraz MM, Park SW, Schroeder FC, Snyder SH, Klessig DF. Human GAPDH Is a Target of Aspirin's Primary Metabolite Salicylic Acid and Its Derivatives. *PLoS One*. 2015;10:e0143447.
16. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4: 977-87.
17. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992;33:1569-82.
18. Zhao J, Zhang X, Dong L, Wen Y, Cui L. The Many Roles of Statins in Ischemic Stroke. *Current Neuropharmacology*. 2014;12:564-574.
19. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
20. Orr JD. Statins in the spectrum of neurologic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:11-8.
21. Ray KK, Cannon CP. Lipid-independent pleiotropic effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2007;9:46-51.
22. Kazi DS, Penko JM, Bibbins-Domingo K. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Review of Evidence and Recommendations for Clinical Practice. *Med Clin North Am*. 2017;101:689-699.
23. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia – podstawy farmakoterapii*. PZWL: Warszawa 2004.
24. Kozłowski D. Statyny w praktyce klinicznej – komu? jaka? *Folia Cardiologica Excerpta*. 2010;5(4):196-205.
25. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109:iii39-43.
26. Generics Ltd. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simvagen 40 mg, tabletki powlekane. In: ed. ^eds. *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Simvagen\\_40\\_tab\\_powl\\_40.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Simvagen_40_tab_powl_40.pdf), 2015.
27. Gorabi AM, Kiaie N, Hajjighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med*. 2019;8.
28. Farsaei S, Khalili H, Farhoud ES. Potential role of statins on wound healing: review of the literature. *Int Wound J*. 2012;9:238-47.
29. Mrówka P, Godkowska E. Statyny w prewencji i terapii chorób nowotworowych. *Onkol. Prak. Klin*. 2008;4(5):177-191.
30. Mendoza-Oliva A, Zepeda A, Arias C. The complex actions of statins in brain and their relevance for Alzheimer's disease treatment: an analytical review. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11:817-33.
31. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformina – mechanizm działania i zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011;65:277-285.
32. Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, Rokicka D, Szymborska-Kajane A, Strojek K. Metformin – a new old drug. *Endokrynol Pol*. 2017;68:482-496.
33. Potempa M, Jonczyk P, Szczerba K, Kandefer B, Kajdaniuk D. Metformin – today's panacea? *Clinical Diabetology*. 2016;5:117-122.
34. Ożga K, Jach R, Krzyżkowska-Sendrakowska M, Knapp P, Swornik M. Wpływ zastosowania metforminy na poziom hormonu antymüllerowskiego u pacjentek z zespołem policystycznych jajników. *Przegląd Lekarski*. 2018;75(11):555-557.
35. Malik F, Mehdi SF, Ali H, Patel P, Basharhat A, Kumar A, Ashok F, Stein J, Brima W, Malhotra P, Roth J. Is metformin poised for a second career as an antimicrobial? *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*. 2018;34.
36. Sajkowska-Kozielewicz JJ, Paradowska K. Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu. *Herbalism*, 2016; 1(2): 35-58.
37. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F8-28.
38. Szeja N. Witamina D jako związek o działaniu pleiotropowym – prze-

- gład aktualnych badań. *Pomeranian J Life Sci.* 2017;63(4):128-134.
39. Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M. Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Medycyna Rodzinna.* 2008;2:34-47.
  40. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419-24.
  41. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin d. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:898125.
  42. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Faseb j.* 2005;19:1067-77.
  43. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hypponen E, Dunger DB, Spector TD, Ouwehand WH, Wang TJ, Badenhop K, Todd JA. Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated With Predisposition to Autoimmune Disease Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2011;60:1624-1631.
  44. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafraña JJ, Balsa JA, Vázquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr.* 2007;26:573-80.
  45. Wilson VK, Houston DK, Kilpatrick L, Lovato J, Yaffe K, Cauley JA, Harris TB, Simonsick EM, Ayonayon HN, Kritchevsky SB, Sink KM. Relationship between 25hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:636-41.
  46. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Mannella P, Chedraui P. Vitamin D, sunlight and longevity. *Minerva Endocrinol.* 2011;36:257-66.
  47. Dzierżewicz Z, Balwierz R, Marciniak D, Sarecka-Hujar B, Delijewski M, Dolińska B. Plejotropowe działanie melatoniny. *Med Rodz.* 2018;21(1):39-47.
  48. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys.* 2008;45:289-304.
  49. Zawilska JB, Nowak JZ. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen.* 2002;2:127-136.
  50. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonina – hormon o plejotropowym działaniu. *Pediatr Med Rodz.* 2016;12(2):127-133.
  51. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEKAM Sp. z o.o. Charakterystyka Produktu Leczniczego Melatonina LEKAM, 1, 3, 5 mg, tabletki. In: ed. ^eds. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-9724-20180118000000-3693\_A-20180125000625-1.pdf, 2008.
  52. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Antolín I, Rodríguez C, Reiter RJ. Melatonin and Parkinson's disease. *Endocrine.* 2005;27:169-78.
  53. Lee YM, Chen HR, Hsiao G, Sheu JR, Wang JJ, Yen MH. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res.* 2002;33:72-80.
  54. Regodón S, Martín-Palomino P, Fernández-Montesinos R, Herrera JL, Carrascosa-Salmoral MP, Píriz S, Vadiillo S, Guerrero JM, Pozo D. The use of melatonin as a vaccine agent. *Vaccine.* 2005;23:5321-7.
  55. Jaworek J. Rola melatoniny w przewodzie pokarmowym. *Clin. Exp. Med. Lett.* 2005;46(3):3-8.
  56. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos.* 2010;2010:830231.