

Przydatność oznaczania stężenia serotoniny w surowicy i kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu w diagnostyce dyspepsji czynnościowej

Diagnostic value of measuring serum serotonin and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in the diagnosis of functional dyspepsia

Maria Wiśniewska-Jarosińska¹, Agnieszka Harasiuk¹, Grażyna Klupińska¹, Janusz Śmigielski², Krystyna Stec-Michalska¹, Cezary Chojnacki¹

¹Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Studium Informatyki i Statystyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (5): 285–291
DOI: 10.5114/pg.2010.17266

Słowa kluczowe: serotonina, kwas 5-hydroksyindolooctowy, dyspepsja czynnościowa.

Key words: serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome.

Adres do korespondencji: dr n. med. Maria Wiśniewska-Jarosińska, Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Plac Hallera 1, 90-647 Łódź, tel./faks +48 42 639 30 49, e-mail: majkawj@bmp.net.pl, maria.wisniewska-jarosinska@umed.lodz.pl

Streszczenie

Wstęp: Patogeneza dyspepsji czynnościowej jest niedostatecznie poznana. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie objawów subiektywnych, niemniej ciągle poszukuje się przyczyn i obiektywnych wykładników, które ułatwiłyby diagnostykę i wyjaśniły różnorodność objawów klinicznych tej choroby.

Cel: Ocena wydzielania i metabolizmu serotoniny w różnych postaciach klinicznych dyspepsji czynnościowej.

Materiał i metody: Badania wykonano w grupie 25 osób klinicznie zdrowych (K) oraz u 25 osób z zespołem bólów w nadbrzuszu (*epigastric pain syndrome* – EPS) i 25 pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych (*postprandial distress syndrome* – PDS), w wieku od 19 do 49 lat (średnio 34,6 ±13,4 roku). Rozpoznanie dyspepsji czynnościowej opierano na III Kryteriach Rzymskich. Wykluczono także zakażenie *H. pylori*. Na 7 dni przed i w dniu badania pacjenci otrzymywali jednakową dietę. Krew do badania pobierano na czczo, a następnie prowadzono 24-godziną zbiórkę moczu. Stężenie serotoniny w surowicy i kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu oznaczano metodą ELISA z użyciem przeciwciał firmy IBL (nr katalogowy – RE 59121, RE 59131).

Wyniki: Stężenie serotoniny w surowicy wynosiło w grupie osób zdrowych 162,9 ±49,1 ng/ml, z zespołem EPS – 225,8 ±113,3 ng/ml ($p < 0,05$), a z zespołem dolegliwości poposiłkowych – 152,7 ±83,2 ng/ml ($p > 0,05$). Wydalanie 5-HIAA z moczem wynosiło odpowiednio w grupach: K – 5,65 ±2,31 mg/dobę, EPS – 4,12 ±1,85 mg/dobę ($p < 0,01$) i PDS – 3,06 ±1,61 mg/dobę ($p < 0,01$).

Abstract

Introduction: The pathogenesis of functional dyspepsia remains largely unknown. The diagnosis is based on subjective symptoms. However, many efforts are being made in searching for the causes and objective indices which could facilitate the diagnosis and explain the variety of clinical symptoms of this disease.

Aim: To evaluate serotonin secretion and metabolism in various clinical forms of functional dyspepsia.

Material and methods: The study comprised 25 clinically healthy persons (K), two groups with an equal number of patients ($n = 25$) with epigastric pain syndrome (EPS) and postprandial distress syndrome (PDS), aged 19-49 years (mean age 34.6 ±13.4). The diagnosis of functional dyspepsia was based on the Rome III criteria. Patients with *H. pylori* infection were excluded from the study. The blood sample was drawn in fasting conditions and 24-hour urine collection was performed. Serum serotonin and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) concentrations were measured by ELISA method and IBL antibodies were applied (catalogue numbers: RE 59121, RE 59131).

Results: Serum serotonin concentration in the controls was 162.9 ±49.1 ng/ml, in patients with EPS – 225.87 ±113.3 ng/ml ($p < 0.05$) and in patients with PDS – 152.7 ±83.2 ng/ml ($p > 0.05$). 5-HIAA urinary excretion was respectively in the studied groups: K – 5.65 ±2.31 mg/24 h, EPS – 4.12 ±1.85 mg/24 h ($p < 0.01$) and PDS – 3.06 ±1.61 mg/24 h ($p < 0.01$).

Conclusions: In patients with functional dyspepsia serotonin homeostasis is disturbed. Evaluation of 24-hour urinary

Wnioski: U osób z dyspepsją czynnościową homeostaza serotoniny jest zaburzona. Oznaczanie dobowego wydalania kwasu 5-HIAA z moczem może być przydatnym badaniem do różnicowania postaci klinicznych dyspepsji czynnościowej i wyboru odpowiedniego leczenia.

Wstęp

Serotonina, pełniąc rolę hormonu i neuroprzekaźnika, jest ważnym czynnikiem regulującym funkcje przewodu pokarmowego. Główna pula serotoniny znajduje się w układzie pokarmowym (ok. 95%), a ponadto w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, płytkach krwi i w innych tkankach [1]. W przewodzie pokarmowym produkowana jest głównie przez komórki enterochromafinowe (EC). Komórki te rozmieszczone są na całej długości przewodu pokarmowego, ale stosunkowo duża ich ilość znajduje się w dwunastnicy [2].

Serotonina powstaje w organizmie z egzogenego L-tryptofanu z udziałem hydroksylazy tryptofanu i dekarboksylazy 5-hydroksytryptofanowej. Enzymy niezbędne do produkcji serotoniny znajdują się zarówno w komórkach EC przewodu pokarmowego, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym i neuronach splotu trzewnego. Wydzielanie serotoniny przez komórki EC następuje m.in. w odpowiedzi na bodźce pokarmowe, wzrost ciśnienia wewnątrzjelitowego oraz stymulację muskarynową M3 i β -adrenergiczną [3].

Serotonina uwolniona z komórek dostaje się do blaszki właściwej przewodu pokarmowego, skąd przenika do warstwy mięśniowej. Następnie łączy się z odpowiednimi receptorami, które znajdują się na neuronach czuciowych, ruchowych i wydzielniczych systemu nerwowego oraz na enterocytach i komórkach mięśni gładkich. Przed nadmiernym przedostawaniem się serotoniny do krążenia systemowego chroni mechanizm wychwytu zwrotnego do enterocytów i miejscowych neuronów. Zwrotny wychwyt serotoniny zapewniają biologiczne transportery. Za kluczowy uznaje się transporter zwrotnego wychwytu serotoniny (*serotonin reuptake transporter* – SERT), który ulega ekspresji na błonie enterocytów, neuronów splotów trzewnych i płytek krwi [4, 5]. Enterocyty i neurony trzewne mają odpowiednie enzymy, tj. oksydazę monoaminową (MAO) i dekarboksylazę aldehydową, i mogą metabolizować zwrotnie odzyskaną serotoninę do kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA) [6, 7]. Następnie związek ten dostaje się do krwi obwodowej i wraz z jego pulą powstającą w wątrobie i płytkach jest wydalany przez nerki. Należy podkreślić, że wszystkie enzymy niezbędne do syntezy i katabolizmu serotoniny znajdują się również w neuronach serotonergicznym ośrodkowego układu nerwowego. Skoro większość serotoniny powstaje w przewo-

5-HIAA excretion can be a useful measurement in the differential diagnosis of the clinical forms of functional dyspepsia and can be helpful in choosing the appropriate treatment.

dzie pokarmowym, jej stężenie w surowicy może być przyjęte z pewnym uproszczeniem za miernik jej stężenia w ścianach tego układu. Zawartość kwasu 5-HIAA w moczu jest natomiast uznanym wskaźnikiem metabolizmu serotoniny w organizmie [8].

Efekty działania serotoniny na przewód pokarmowy zależą od typu pobudzanego receptora. Dotychczas zidentyfikowano 7 klas receptorów serotoninowych – od 5-HT1 do 5-HT7, w obrębie których wyróżnia się jeszcze podtypy [9].

Motorykę żołądka, podobnie jak jelita grubego, pobudza aktywacja receptorów 5-HT2, 5-HT3 i 5-HT4, a hamuje pobudzenie receptora 5-HT1. W szczególności pobudzenie receptora 5-HT1a powoduje relaksację dna żołądka, natomiast receptory 5-HT1p uczestniczą w inicjowaniu perystaltyki oraz wydzielania [10]. Czynność motoryczną dwunastnicy oraz jelita cienkiego nasila pobudzenie wszystkich receptorów serotoninowych znajdujących się w przewodzie pokarmowym [11].

Receptory 5-HT3 rozmieszczone są w przewodzie pokarmowym na włóknach czuciowych nerwu błędnego, przewodzących czucie z układu pokarmowego do ośrodkowego układu nerwowego. Ich pobudzenie odpowiedzialne jest za wystąpienie nadwrażliwości trzewnej, uczucia przesylenia, nudności i wymiotów.

Serotonina odgrywa szczególną rolę w mechanizmach czucia trzewnego. Impulsy nerwowe powstające w przewodzie pokarmowym po osiągnięciu mózgowia przekazywane są do układu limbicznego, który odpowiada za afektywną i motywacyjną składową reakcji na ból trzewny, jak lęk, cierpienie, emocje, oraz do korowych ośrodków czucia, w których odbywa się lokalizacja i świadomy odbiór wrażeń bólowych [12, 13].

Ponadto serotonina reguluje procesy snu i czuwania, uwagi i pamięci, stanów emocjonalnych oraz wielu innych czynności całego organizmu. Niski poziom serotoniny odpowiada za takie objawy, jak niepokój, drażliwość, zaburzenia snu, osłabienie koncentracji uwagi, obniżenie nastroju do depresji włącznie. Natomiast przy nadmiarze serotoniny może dojść do pobudzenia psychicznego, lęków, wzmożonej potliwości, kołatania serca, wzrostu ciśnienia tętniczego. Powyższe objawy często towarzyszą chorobom czynnościowym przewodu pokarmowego, w tym dyspepsji czynnościowej.

Mechanizmy działania serotoniny na przewód pokarmowy, zarówno przy jej nadmiarze, jak i niedobo-

rze, nie są dokładnie poznane. Słabo określone są związki przyczynowe i czasowe dolegliwości gastrycznych ze zmianami homeostazy serotoninowej, co zachęca do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Cel

Celem badań własnych była ocena wydzielania i metabolizmu serotoniny oraz przydatności tych wykładników w diagnostyce różnicowej dyspepsji czynnościowej.

Materiał i metody

Badanie wykonano u 75 osób obu płci, w tym u 50 z dyspepsją czynnościową i 25 klinicznie zdrowych. Wyodrębniono 3 grupy:

- grupa I – osoby klinicznie zdrowe (K) ($n = 25$, wiek $34,8 \pm 11,3$ roku), u których badania przeprowadzono profilaktycznie ze względu na obciążenie rodzinnym występowaniem raka żołądka,
- grupa II – pacjenci z dyspepsją czynnościową w postaci zespołu bólów w nadbrzuszu (*epigastric pain syndrome* – EPS) ($n = 25$, wiek $34,3 \pm 9,6$ roku),
- grupa III – pacjenci z zespołem dolegliwości poposiłkowych (*postprandial distress syndrome* – PDS) ($n = 25$, wiek $35,1 \pm 14,0$ roku).

Rozpoznanie dyspepsji czynnościowej opierano na III Kryteriach Rzymskich. W grupie II wśród objawów dominowały uporczywe lub nawracające bóle w nadbrzuszu, w tym głodowe i nocne. W grupie III pacjenci skarżyli się na przykre uczucie szybkiego przesycaenia, ciężaru i rozpierania w nadbrzuszu po spożyciu posiłków o prawidłowej objętości. Nasilenie dolegliwości oceniono w 10-punktowej skali: objawy łagodne – 1–4 pkt, umiarkowane – 5–7 pkt, nasilone – 8–10 pkt. Czas trwania dolegliwości w obu grupach wahał się od 3 do 12 lat, a wcześniejsze leczenie nie przyniosło trwałej poprawy stanu zdrowia.

U wszystkich wykonano panendoskopię, biopsję i badania histologiczne błony śluzowej żołądka, szybki test ureazowy, mocznikowy test oddechowy (UBT-13C), ultrasonografię oraz badania laboratoryjne: morfologia krwi i moczu, CRP, stężenie bilirubiny, cholesterolu, trójglicerydów, glukozy, mocznika, kreatyniny oraz aktywność enzymów – AST, ALT, GGTP, FA, amylazy i lipazy.

Z badania wykluczono osoby z chorobami organicznymi, szczególnie układu pokarmowego, chorobami psychicznymi oraz po przebytych zabiegach operacyjnych. Wykluczono również osoby zakażone *H. pylori*, palące nałogowo papierosy, nadużywające alkoholu oraz przyjmujące leki przeciwbólowe, przeciwzapalne, psychotropowe. Na 7 dni przed badaniem chorym zalecano odstawienie wszystkich leków i zastosowano jednakową

dietę, szczególnie o podobnej zawartości produktów bogatych w L-tryptofan.

W dniu badania pacjenci przebywali w pokoju, w którym zapewniano niedostępność światła białego od godz. 20:00 do 7:00 i czerwone oświetlenie w godzinach nocnych. W tym dniu wszystkim zalecono jednakową standardową dietę płynną (Nutridrink 3 × 400 ml) zawierającą w 100 ml 18,4 g węglowodanów, 6,0 g białka, 5,8 g tłuszczów oraz składniki mineralne, pierwiastki śladowe i witaminy o wartości energetycznej 1800 kcal. Dodatkowo wypijali 1500 ml mineralnej wody niegazowanej, o jednakowym składzie, nie spożywali innych płynów i nie palili papierosów.

Krew do badań pobierano z żyły łokciowej na czczo o godz. 8:00 i po odwirowaniu surowicę zamrażano w temperaturze -80°C . Ponadto w ciągu całej doby badani prowadzili zbiórkę moczu, który po uprzednim przygotowaniu laboratoryjnym również zamrożono w temperaturze -80°C .

Stężenie serotoniny i kwasu 5-HIAA w moczu oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu przeciwciał firmy Immuno-Biological Laboratories (nr katalogowy RE 59121 i RE 59131) oraz czytnika Expert 96, MicroWin 2000SC firmy Biogenet. Dobowe wydalanie kwasu 5-HIAA z moczem obliczano według wzoru: $\text{mg}/24 \text{ godz.} = \text{mg}/\text{l} \times \text{V}$, gdzie V oznacza objętość moczu wydalonego w ciągu doby.

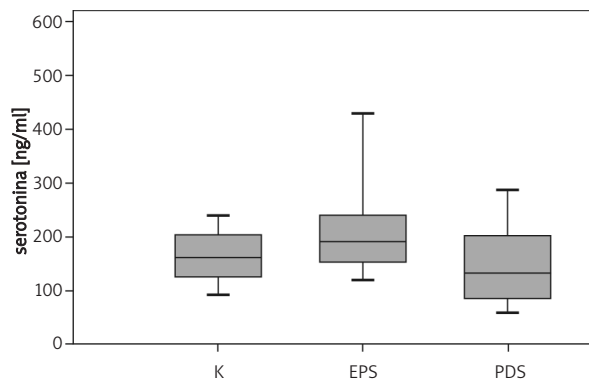
Na wykonanie badania uzyskano pisemną zgodę osób badanych oraz akceptację Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN – 266/04 KB).

Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono przy użyciu testów Kruskala-Wallisa i Manna-Whitneya. Współzależność pomiędzy analizowanymi parametrami w badanych grupach oceniano, określając współczynnik korelacji r Pearsona.

Wyniki

Średnie stężenie serotoniny w surowicy na czczo w grupie osób zdrowych wynosiło $162,9 \pm 49,1$ ng/ml. W grupie osób z zespołem bólów w nadbrzuszu było wyższe – $225,8 \pm 113,3$ ng/ml ($p < 0,05$), natomiast u osób z zespołem dolegliwości poposiłkowych znacznie niższe niż u osób zdrowych – $152,7 \pm 83,2$ ng/ml ($p > 0,05$). Różnice statystycznie istotne stwierdzono także w wynikach uzyskanych w obu postaciach klinicznych dyspepsji czynnościowej ($p < 0,05$) (ryc. 1).

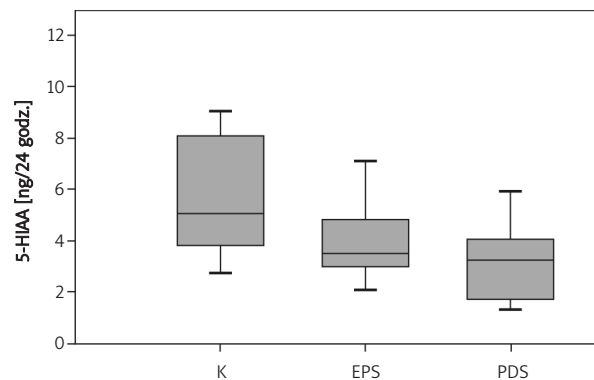
Wydalanie kwasu 5-HIAA z moczem wynosiło w grupie osób zdrowych $5,65 \pm 2,31$ mg/dobę. Znacznie niższe wyniki uzyskano u osób z dyspepsją czynnościową, zarówno w grupie z zespołem bólów w nadbrzuszu – $4,12 \pm 1,85$ mg/dobę ($p < 0,01$), jak i z zespołem dolegliwości poposiłkowych – $3,06 \pm 1,61$ mg/dobę ($p < 0,01$). Różnice statystycznie istotne stwierdzono także



K : EPS – $p < 0,05$
EPS : PDS – $p < 0,05$

Ryc. 1. Rozkład stężeń serotoniny w surowicy na czczo u osób zdrowych (K), z zespołem bólu w nadbrzuszu (EPS) oraz z zespołem dyskomfortu poposiłkowego (PDS)

Fig. 1. Distribution of serum serotonin concentrations during fasting in healthy controls (K) and patients with epigastric pain syndrome (EPS) and postprandial distress syndrome (PDS)



K : EPS oraz PDS – $p < 0,01$
EPS : PDS – $p < 0,05$

Ryc. 2. Rozkład wyników dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) u osób zdrowych (K), z zespołem bólu w nadbrzuszu (EPS) oraz z zespołem dyskomfortu poposiłkowego (PDS)

Fig. 2. Distribution of urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in healthy controls (K) and patients with epigastric pain syndrome (EPS) and postprandial distress syndrome (PDS)

w wynikach uzyskanych w obu postaciach klinicznych dyspepsji czynnościowej ($p < 0,05$) (ryc. 2.).

Z analizy szczegółowej wynikało, że u osób z zespołem dolegliwości poposiłkowych stężenie serotoniny w surowicy było najniższe w grupie 11 osób z bardzo nasilonymi objawami i wynosiło $110,8 \pm 36,6$ ng/ml. W porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób z objawami łagodnymi ($229,1 \pm 105,9$ ng/ml) i umiarkowanymi ($128,2 \pm 50,3$ ng/ml) różnice były statystycznie istotne ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Takich wyraźnych różnic nie stwierdzono u osób z zespołem bólów w nadbrzuszu, zarówno przy ocenie stężenia serotoniny w surowicy, jak i dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego.

W grupie osób zdrowych dobowe wydalanie kwasu 5-HIAA nie wykazywało istotnej zależności od stężenia serotoniny na czczo ($r = 0,1667$). Dodatnią korelację ww. wyników badań stwierdzono natomiast w dyspepsji czynnościowej w postaci zespołu bólów w nadbrzuszu ($r = 0,3862$, $p < 0,05$). W grupie osób z zespołem dyskomfortu poposiłkowego stwierdzono natomiast słabą ujemną korelację między stężeniami serotoniny na czczo a ilością wydalanego kwasu 5-HIAA w ciągu doby ($r = -0,1351$, $p > 0,05$) (ryc. 3., 4.).

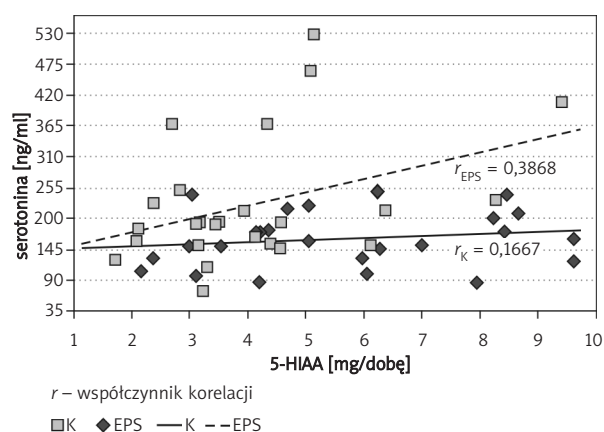
Omówienie wyników

Dyspepsja czynnościowa od dawna jest przedmiotem zainteresowań wielu badaczy. Mimo nagromadze-

nia licznych spostrzeżeń naukowych jej patogeneza jest ciągle niedostatecznie poznana. Rozpoznanie kliniczne ustala się na podstawie objawów subiektywnych oraz po wykluczeniu chorób organicznych. Niemniej ciągle poszukuje się obiektywnych wykładników, które ułatwiłyby diagnostykę i pozwoliłyby na wyjaśnienie różnorodności objawów klinicznych dyspepsji.

Głównym celem badawczym naszej pracy było ustalenie, czy istnieją różnice w wydzielaniu serotoniny u osób zdrowych i pacjentów z dyspepsją czynnościową. W ten sposób próbowano pośrednio określić udział serotoniny w patogenezie dyspepsji. Uzyskane wyniki badań są dość interesujące.

Po pierwsze, u osób z zespołem bólów w nadbrzuszu stężenie serotoniny w surowicy na czczo było wyższe niż u osób zdrowych. Z drugiej strony, dobowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu było mniejsze niż u osób zdrowych. Różnica ta może świadczyć o mniejszym wydalaniu lub o zaburzonej metabolizmie serotoniny w tej postaci dyspepsji czynnościowej. Należy jednak ostrożnie interpretować wyniki jednorazowego oznaczenia stężenia serotoniny na czczo i mieć na uwadze fakt, że lepszym wykładnikiem aktywności komórek EC jest wydalanie poposiłkowe. Skoro jednak stężenie serotoniny w surowicy jest wyższe u osób z zespołem bólów w nadbrzuszu niż u zdrowych i pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych, należy brać pod uwagę konsekwencje kliniczne tego zjawiska.



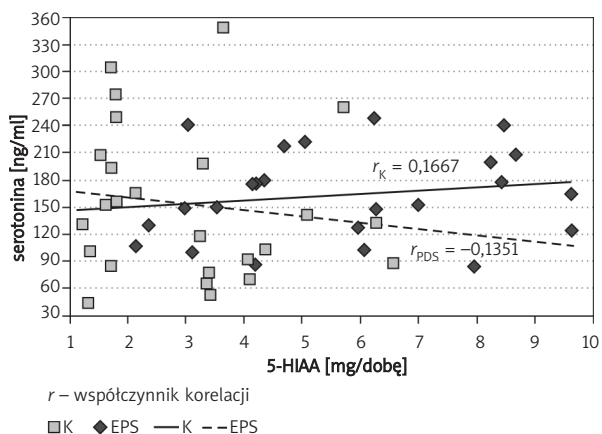
Ryc. 3. Zależność między stężeniem serotoniny w surowicy na czczo a wydalaniem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) z moczem u osób zdrowych (K) i z zespołem bólu w nadbrzuchu (EPS)

Fig. 3. Correlation of serum serotonin concentrations during fasting and urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in healthy controls (K) and patients with epigastric pain syndrome (EPS)

Serotonina, głównie poprzez receptory 5-HT₂ i 5-HT₄, wyraźnie pobudza czynność motoryczną przewodu pokarmowego, szczególnie żołądka [14]. W zespole bólów w nadbrzuchu bóle mają zwykle charakter głodowy, często występują również w nocy. Czasem bóle nasilają się także po posiłkach, ale nie towarzyszą im objawy szybkiego przesycaenia lub zalegania posiłków. Świadczy to o prawidłowej czynności motorycznej i sprawnym opróżnianiu żołądka. Bóle te ustępują lub łagodnieją po lekach hamujących wydzielanie żołądkowe. Przyczyn bólów dyspeptycznych należałoby więc szukać w zaburzeniach wydzielniczych żołądka. Wyniki badań doświadczalnych nie wskazują jednak na istotny stymulujący wpływ serotoniny na wydzielanie żołądkowe. Wręcz przeciwnie, Johansen i wsp. [15] oraz Lepard i wsp. [16] obserwowali hamujący wpływ serotoniny na wydzielanie kwasu solnego i pepsyny przez żołądek. Ponadto leki z grupy agonistów receptora 5-HT₄ pobudzają motorykę żołądka, ale nie wpływają istotnie na aktywność wydzielniczą tego narządu [17].

W ostatnich latach Säfsten i wsp. [18] zaobserwowali, że pobudzenie receptorów 5-HT₄ prowadzi do wzrostu wydzielania wodorowęglanów w dwunastnicy, co powinno przeciwdziałać powstawaniu bólów.

Mechanizm powstawania bólów dyspeptycznych jest niewątpliwie złożony i nadal niejasny. W przewodzie pokarmowym istnieją dwie grupy czuciowych recepto-



Ryc. 4. Zależność między stężeniem serotoniny w surowicy na czczo a wydalaniem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) z moczem u osób zdrowych (K) i z zespołem dyskomfortu poposiłkowego (PDS)

Fig. 4. Correlation of serum serotonin concentrations during fasting and urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in healthy controls (K) and patients with postprandial distress syndrome (PDS)

rów nocyceptywnych, które pobudzone są m.in. przez bodźce mechaniczne i chemiczne [19].

Do pierwszej grupy należą receptory o wysokim progu pobudliwości, wrażliwe głównie na silne bodźce mechaniczne. Drugą grupę stanowią receptory o niskim progu pobudliwości – mają one zdolność kumulowania intensywności pobudzeń przez kolejne bodźce nieszkodliwe i po przekroczeniu pewnej granicy stają się wrażliwe na bodźce poprzednio zbyt słabe, aby wywołać reakcję bólową [20]. W obrębie żołądka dominują receptory niskoprogowe. Część tych receptorów może pozostawać w fazie nieczynnej (nocyceptory „nieme”) i ulegać aktywacji po zadziałaniu tylko silnych bodźców. Pozostałe reagują na liczne bodźce o słabej sile.

Do czynników wywołujących ból trzewny należą m.in. bodźce mechaniczne, ale głównie mediatory stanu zapalnego (cytokiny, prostaglandyny), w tym także serotonina. Ponadto serotonina przy udziale głównie receptorów 5-HT₃ pełni rolę neuroprekaźnika dla czucia trzewnego, niezależnie od charakteru bodźców pobudzających. Stąd jej udział w modulacji czucia trzewnego jest niekwestionowany.

W patogenezie zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego duże znaczenie może mieć nie tylko nadmiar krążącej serotoniny, ale także jej niedobór. W piśmiennictwie nie ma doniesień wskazujących na bezpośredni związek przyczynowy tych zjawisk. Podkreś-

la się jednak, że jedną z przyczyn depresji jest niedobór serotoniny [21].

Nie można więc wykluczyć, że hiposerotoninemia wpływa niekorzystnie nie tylko na funkcje ośrodkowego układu nerwowego, ale także przewodu pokarmowego, w tym jego górnego odcinka [22, 23]. Sugestie takie wspierają obserwacje kliniczne – jednym z najczęstszych objawów somatyzacji depresji są dolegliwości dyspeptyczne.

W badaniach własnych stężenia serotoniny we krwi na czczo były niższe u osób z zespołem dolegliwości poposiłkowych. W tej grupie również wydalanie kwasu 5-HIAA było znamienne niższe niż u osób zdrowych. Wskazuje to na upośledzenie wydzielania serotoniny w przewodzie pokarmowym u tych chorych. Obserwacje powyższe mają charakter poznawczy, ale także implikacje terapeutyczne. Powinny być uwzględniane przy zaleceniach dietetycznych. U osób z zespołem dolegliwości poposiłkowych celowe może być zalecenie spożywania produktów żywnościowych bogatych w L-tryptofan, który jest substratem dla serotoniny. W przypadkach zespołu bólów w nadbrzuszu kierunek zaleceń dietetycznych raczej powinien być odwrotny.

Zmiany homeostazy serotoninowej można uzyskać także na drodze farmakologicznej, zalecając preparaty nasilające zwrotny wychwyt serotoniny (np. tianeptynę) lub hamujące ten proces (np. fluoksetynę). Próby terapeutycznego wykorzystania leków z tych grup w terapii chorób czynnościowych przewodu pokarmowego były podejmowane przez różnych badaczy, ale uzyskano różne wyniki i wyciągano niejednomyślne wnioski [24–26].

Być może wynika to z niedostatecznej diagnostyki różnicowej postaci klinicznej tej choroby. Wydaje się, że przydatnym badaniem w tych przypadkach może być określenie dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego. W badaniach własnych nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniem serotoniny w surowicy i wydalaniem dobowym jej metabolitu, ale uważa się, że jednorazowe badanie krwi na czczo w tych przypadkach ma ograniczoną wartość. Większą wartość może mieć zależność między wydalaniem 5-HIAA a obrazem klinicznym dyspepsji, co szczególnie manifestuje się w zespole dolegliwości poposiłkowych.

Wnioski

U osób z dyspepsją czynnościową homeostaza serotoniny jest zaburzona. Oznaczanie dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem może być przydatnym badaniem w różnicowaniu postaci klinicznych dyspepsji czynnościowej i wyborze odpowiedniego leczenia.

Badanie finansowane przez MNiSW – grant nr N-402-4385-33.

Piśmiennictwo

- Gershon MD. Localization and neurochemical aspects of serotonin in the gut. In: Serotonin and gastrointestinal function. Gaginella TS, Galigan JJ (red.). Boca Raton, Florida, CRC Press 1995; 11-31.
- Meyer T, Brinck U. Differential distribution of serotonin and tryptophan hydroxylase in the human gastrointestinal tract. *Digestion* 1999; 60: 63-8.
- Racke K, Reimann A, Schwörer H, Kilbinger H. Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behav Brain Res* 1995; 73: 83-7.
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109-23.
- Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 123: 425-32.
- Badle-Bibar MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 1993; 60: 1-15.
- Tyce GM. Origin and metabolism of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 1-7.
- Joy T, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SH. Increase of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion but not serum chromogranin a following over-the-counter 5-hydroxytryptophan intake. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 49-53.
- Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 1997; 36: 419-28.
- Hoyt MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res* 2003; 52: 1-30.
- Mawe GM, Gershon MD. The 5-HT_{1P} receptor. *Drug News Perspect* 1993; 6: 24-30.
- Derbyshire SW. Visceral afferent pathways and functional brain imaging. *ScientificWorldJournal* 2003; 3: 1065-80.
- Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower. *Gut* 2002; 51: 81-6.
- Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 3-14.
- Johansen B, Bech K. BRL 24924, a 5-hydroxytryptamine type 3 antagonist, and gastric Secretion of Acid and Pepsin in vivo. *Digestion* 1991; 48: 121-7.
- Lepard KJ, Chi J, Mohammed JR, et al. Gastric antisecretory effect of serotonin: quantitation of release and site of action. *Am J Physiol* 1996; 271: 669-77.
- Manes G, Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Malfertheiner P. Effect of cisapride on gastric sensitivity to distension, gastric compliance and duodeno-gastric reflexes in healthy humans. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 407-13.
- Säfsten B, Sjöblom M, Flemström G. Serotonin increases protective duodenal bicarbonate secretion via enteric ganglia and a 5-HT₄-dependent pathway. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1279-89.
- Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 353-65.
- Carvero F. Visceral pain-central sensitization. *Gut* 2000; 47: 56-7.

21. Lopez-Ibor JJ Jr. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behavior. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (Suppl.): 23-39.
22. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414.
23. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-709.
24. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 219-28.
25. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381-5.
26. Wu CY, Chou LT, Chen HP, et al. Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 278-83.