

Stres jest jednym z najbardziej alarmujących problemów zdrowotnych we współczesnym świecie. Wyjaśnia to pilną potrzebę poszukiwania mechanizmów i szlaków molekularnych łączących zagadnienia stresu i zdrowia. Fizjologicznie główną rolę w odpowiedzi na stres odgrywają glikokortykoidy (GK). Jednakże, chroniczny podwyższony poziom GK występuje między innymi w stanach patologicznych, takich jak cukrzyca, głodzenie, nowotwory, oparzenia i depresja, a także w trakcie długotrwałego leczenia glikokortykoidami. Kataboliczne działanie GK jest dobrze znane, a destrukcyjne działanie GK przede wszystkim nasila się między innymi w mózgu, kościach, wątrobie, sercu i mięśniach szkieletowych.

Mięśnie szkieletowe stanowią około 40% masy ciała i są główną tkanką docelową dla działania GK. W warunkach stresowych lub patologicznych, takich jak głód, chłód lub choroba nowotworowa, poziom krążących GK znacznie się podwyższa, co z kolei zmniejsza szybkość syntezy białek oraz potęguje proteolizę. Jednym z celów takiego działania jest wytworzenie aminokwasów służących jako prekursorzy wątrobowej glukoneogenezy. W mięśniach szkieletowych prowadzi to do niepożądanych działań, po pierwsze do nadprodukcji reaktywnych form tlenu (RFT), stresu oksydacyjnego, a po drugie zaniku masy i funkcji mięśni szkieletowych.

Efekty indukowane przez GK mogą być wywołane i regulowane niezależnie, na wielu poziomach kontroli, przez receptor glikokortykoidowy (GR) i/lub aktywność dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej typu 1 (11β -HSD-1) zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. GK przekazują sygnał głównie przez przyłączenie się do wewnątrzkomórkowego GR. Jednak biodostępność i działanie GK zależą nie tylko od ich poziomu lub zawartości GR, ale też od wewnątrzkomórkowej aktywności 11β -HSD-1. Kluczowe tkanki metaboliczne, w tym wątroba, tkanka tłuszczowa i mięśnie szkieletowe, produkują 11β -HSD-1, którego funkcją jest przekształcenie nieaktywnego kortyzonu w kortyzol lub kortykosteron. Jednak wzrost aktywności 11β -HSD-1 w mięśniach szkieletowych wiąże się ze spadkiem masy mięśniowej i podwyższoną ekspresją genów związanych z atrofią mięśni. Ponadto, wysoki poziom zawartości GR w mięśniach szkieletowych może wywoływać również niepożądane efekty związane z GK, takie jak atrofia.

Jednym z postulowanych środków terapeutycznych stosowanych w celu zmniejszenia niekorzystnego działania GK jest witamina D. Chociaż dokładny wpływ, jaki GK mają na metabolizm witaminy D, pozostaje dyskusyjny. Liczne wyniki badań sugerują pozytywną rolę witaminy D w zapobieganiu sarkopenii i hamowaniu atrofi mięśni poprzez tłumienie aktywności transkrypcyjnej czynnika FOXO1. Dodatkowo, część badań sugeruje, że witamina D wykazuje działanie antyoksydacyjne, zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i mięśniach szkieletowych. W pracy z naszego laboratorium wykazaliśmy, że deficyt witaminy D może wywoływać atrofię mięśni przykręgosłupowych i obniżyć poziom receptora witaminy D (VDR) przy jednoczesnym wzroście markerów peroksydacji lipidów i białek w mięśniu wielodzielnym u pacjentów z bólem krzyża. Istnieje również związek między niedoborem witaminy D i przyjmowaniem GK. Dane pokazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia niedoboru witaminy D jest dwukrotnie większe u pacjentów, przyjmujących GK w porównaniu z tymi, którzy nie stosowali GK.

Mechanizm zmian w mięśniu szkieletowym za pośrednictwem witaminy D nie jest w pełni wyjaśniony, jednak wiadomo, że witamina D działa głównie poprzez swoiste wiązanie z wewnątrzkomórkowym VDR, oddziałując ze specyficznymi sekwencjami nukleotydowymi dla ponad 60 genów docelowych. Co więcej, interakcja witaminy D z innymi receptorami nadrodziny receptorów steroidowych, w tym GR jest potencjalnie możliwa. Niemniej jednak dane wyraźnie pokazują wspólne działanie witaminy D i GK w modulowaniu ekspresji genów, co implikuje potencjalne możliwości zmniejszenia niekorzystnego wpływu nadmiaru GK (podczas suplementacji witaminą D).

Podsumowując, ostatnio opublikowane dane wskazują, że niedobór witaminy D jest związany z niższą zawartością VDR, zwiększonym stresem oksydacyjnym i zmienionym działaniem enzymów antyoksydacyjnych w mięśniach szkieletowych. Co więcej, wykazano również, że witamina D reguluje mitochondrialne zużycie tlenu. Mianowicie, niedobór witaminy D zmniejsza zużycie tlenu i indukuje zakłócenia funkcji mitochondriów. Ponadto należy podkreślić, że dysfunkcje mitochondrialnego łańcucha oddechowego i generacja RFT są istotnymi czynnikami w rozwoju chorób, zwłaszcza tych o podłożu neurodegeneracyjnym, w których obserwuje się zanik mięśni. Zakładamy, że niedobór witaminy D wynikający z nadmiaru GK może prowadzić do utraty funkcji VDR i może być częściowo odpowiedzialny za rozwój atrofi mięśniowej z towarzyszącym osłabieniem mięśni.

Głównym celem badań jest określenie wpływu przewlekłej reakcji stresowej na stężenie witaminy D w surowicy, stres oksydacyjny, zaburzenie metabolizmu energetycznego mitochondriów i atrofię mięśni szkieletowych. Celem badania jest również ustalenie możliwego (-ych) mechanizmu (-ów) tych zmian związanych z mięśniami szkieletowymi.