

**Wybrane aspekty diagnostyki,
profilaktyki i leczenia chorób
cywilizacyjnych**

Wybrane aspekty diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób cywilizacyjnych

Redakcja:
Izabela Mołdoch-Mendoń
Alicja Danielewska

Lublin 2023

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdeczne podziękowania
zespółowi Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański
- prof. dr hab. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz
- prof. dr hab. Maria Kózka
- prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski
- prof. dr hab. Jolanta Rzymowska
- dr hab. n. o zdr. Rafał Patryn
- dr hab. n. o zdr. Edyta Krzych-Fałta
- dr hab. n. o zdr. Joanna Woźniak-Holecka
- dr hab. Daniel Załuski
- dr inż. Roksana Duszkiewicz
- dr n. o zdr. Wojciech Garczyński
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr Elżbieta Januszewska
- dr inż. Justyna Libera
- dr inż. Agnieszka Malik
- dr n. med. Ewa Rojczyk

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Eliza Orman

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-67881-08-1

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Zdzisław Jeziński, Leszek Markuszewski Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia w zapobieganiu i przeciwdziałaniu chorobom cywilizacyjnym w XXI wieku.....	7
Aldona Sokołowska, Mateusz Iwański Rola lncRNA w patogenezie i leczeniu choroby Alzheimera	21
Sebastian Sawonik, Andrzej Wysokiński Migotanie przedsionków jako choroba cywilizacyjna.....	28
Przemysław Puz Współczesna diagnostyka i leczenie ostrej fazy udaru niedokrwionego mózgu	42
Mariola Ejdyś, Julia Wiczorek Przewlekła obturacyjna choroba płuc – epidemiologia, charakterystyka i metody leczenia.....	51
Mateusz Iwański, Aldona Sokołowska Rola rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z chorobą nowotworową i u osób, które przeżyły.....	66
Agnieszka Styczeń, Martyna Janczewska, Katarzyna Wysokińska-Polańczyk, Weronika Topyła-Putowska, Klaudia Artykiewicz, Jacek Zawisłak, Andrzej Wysokiński Współczesna „pandemia” nadciśnienia tętniczego krwi – co możemy zaproponować pacjentom w prewencji, diagnostyce i terapii tej choroby w 2023 roku?.....	76
Paulina Rotter Regulacja prawna zapłodnienia pozaustrojowego w prawie polskim – <i>in vitro</i> a inseminacja.....	93
Sylwia Błachowiak, Kinga Kaczmarek, Anna Tarasiewicz, Jacek Darowski, Iga Hołyńska-Iwan Witamina E – korzystne efekty działania w wybranych chorobach cywilizacyjnych ...	101
Justyna Płonka-Czerw, Małgorzata Latocha Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs) w raku gruczołu piersiowego.....	114
Alicja Skrzypek, Monika Bojanowska Stres a sposób żywienia i aktywność umysłowa.....	128

Oleksandra Babeshko	
Rola procesów zapalnych w zaburzeniach depresyjnych.....	142
Weronika Gniadzik	
Depresja i uzależnienia, czyli interakcje leków przeciwdepresyjnych z substancjami psychoaktywnymi o działaniu narkotycznym	155
Adriana Kwiatkowska, Tymoteusz Miłuch, Michał Lis	
Błędne koło otyłości i depresji: wyzwania w leczeniu i profilaktyce	170
Monika Bojanowska, Alicja Skrzypek	
Czynniki kształtujące nawyki żywieniowe.....	181
Samuel Stróż	
Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii otyłości – aktualne doniesienia	197
Samuel Stróż	
Konsekwencje zdrowotne otyłości – przegląd aktualnego stanu wiedzy	213
Samuel Stróż	
Czy badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 ma sens – przegląd badań.....	228
Anna Kowalczyk, Ewelina Michalewska, Dorota Szydłak, Kornelia Korzan, Sandra Rak, Iwona Nowakowska	
Rola i znaczenie stowarzyszeń i ośrodków w życiu chorych na stwardnienie rozsiane.....	237
Anna Tarasiewicz, Kinga Kaczmarek, Sylwia Błachowiak, Iga Hołyńska-Iwan	
Wykorzystanie Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) we wspomaganiu leczenia chorób cywilizacyjnych.....	266
Indeks Autorów	282

Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia w zapobieganiu i przeciwdziałaniu chorobom cywilizacyjnym w XXI wieku

1. Wprowadzenie

Na kartach historii medycyny dominują opisy związane z chorobami i ich leczeniem. Ich treści znacznie bardziej skoncentrowane są na analizach różnych chorób niż na przedstawianiu problematyki zdrowia. Jednym z dowodów tego jest wiele definicji chorób, a tylko jedna definicja zdrowia, mówiąca, że to „nie-choroba”, czyli jej zwykłe przeciwieństwo, zaprzeczenie. Można więc odnieść wrażenie, że skoro punktem odniesienia dla ludzi w minionych wiekach były choroby, to zdrowie było dla nich pojęciem stosunkowo niskiej rangi, o mniejszym znaczeniu. Należy wskazać, iż takie widzenie chorób wynikało z tego, że do XX wieku największym zagrożeniem dla ludzkości były choroby zakaźne, wybuchające co kilkadziesiąt lat, powodujące ogromne ilości zgonów ludzi, którzy byli wobec nich bezradni i bezbronni.

W XX wieku dokonała się transformacja epidemiologiczna. Zmianie uległ dominujący profil schorzeń – wystąpił spadek liczby chorób zakaźnych, a wzrosło występowanie i rozpowszechnianie się chorób cywilizacyjnych. Przemiany te były związane z rozwojem cywilizacyjnym, jaki dokonał się w drugiej połowie XX wieku. Obejmował on również postęp w opiece zdrowotnej i badaniach medycznych, masowe szczepienia oraz wzrost bezpieczeństwa żywności i poprawę warunków sanitarnych. Zasadniczą strategią przeciwdziałania chorobom cywilizacyjnym stała się wówczas promocja zdrowia.

Pierwocin promocji zdrowia można doszukiwać się w czasach starożytnych, renesansie, a także w XIX wieku, w reformach sanitarnych Edwina Chadwicka w Wielkiej Brytanii oraz Lemuela Shattucka w Massachusetts. Również w Polsce jej ślady można znaleźć w działaniach lekarzy higienistów w okresie rozbiorów. Powszechnie jednak uważa się, że momentem przełomowym był 1986 rok, kiedy pod egidą Światowej Organizacji Zdrowia (ŚOZ) na międzynarodowej konferencji w Ottawie proklamowano tzw. Kartę Ottawską, zawierającą cele i założenia promocji zdrowia, prezentowanej jako program przeciwdziałania chorobom cywilizacyjnym. W późniejszych latach rozwijano założenia teoretyczne tego programu i z coraz szerszym rozmachem wprowadzano je w życie społeczeństw państw na wszystkich kontynentach świata. Aktualnie promocja zdrowia jest też dziedziną wiedzy. Jest nauką interdyscyplinarną, czerpiącą m.in. z epidemiologii, demografii, socjologii, politologii, prawa, psychologii, statystyki, a zatem nauk humanistycznych, przyrodniczych i technicznych. Choć nie jest nauką stricte medyczną, to jest nauką ściśle od niej zależną i blisko z nią współdziałającą. Priorytetowym wyzwaniem dla całego systemu ochrony zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem

¹ Katedra Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. K. Pułaskiego w Radomiu.

² Katedra Nauk Klinicznych Niezabiegowych, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. K. Pułaskiego w Radomiu.

promocji zdrowia jako elementu tego systemu, są choroby cywilizacyjne, będące wynikiem wadliwego stylu życia jednostki. Mianem tym określa się choroby o przewlekłym przebiegu, do rozpowszechnienia których przyczyniają się negatywne następstwa postępu cywilizacyjnego i globalizacji. Należą do nich choroby układu krążenia i układu ruchowego, niektóre choroby metaboliczne, nerwice oraz choroby psychosomatyczne, a także znacząca część nowotworów. Obszarem zainteresowań promocji zdrowia są również zjawiska społeczne mające wpływ na zdrowie, ze szczególnym uwzględnieniem tych o charakterze patologii społecznych.

Niniejsza praca ma charakter przeglądowny. Jej celem jest przedstawienie promocji zdrowia od zdefiniowania jej pojęcia do rozwoju tej dziedziny jako samodzielnej dyscypliny naukowej oraz wskazanie na użyteczne narzędzia jej oddziaływania na współczesnych ludzi. Główną rolę w jej powstaniu, propagowaniu założeń oraz ich wdrażaniu w życie społeczeństw we wszystkich państwach świata odgrywa ŚOZ poprzez organizowanie międzynarodowych konferencji, ogłaszanie programów działania na rzecz zdrowia publicznego, rezolucji i apeli do władz współczesnych państw. W pracy zostaną przedstawione te wytyczne, a także ich realizacja w poszczególnych państwach, również w Polsce.

2. Światowa Organizacja Zdrowia organizatorem i koordynatorem działań na rzecz zdrowia

W 1946 roku, kiedy powstawała Konstytucja ŚOZ – wyspecjalizowanej do spraw zdrowia agendy ONZ, w jej preambule stwierdzono, że *zdrowie jest stanem pełnego dobrego samopoczucia fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko brakiem – obiektywnie istniejącej – choroby czy niepełnosprawności* [1]. Podkreślić trzeba, że była to nowatorska definicja, aktualna do dzisiaj, ukazująca zdrowie w pozytywnym świetle. Traktuje je jako stan autonomiczny, złożony z trzech komponentów i przewyższający sytuację braku choroby. W kolejnych zdaniach preambuły stwierdzono, że *zdrowie jest podstawowym prawem każdego człowieka, bez względu na rasę, religię, przekonania polityczne, uwarunkowania ekonomiczne i społeczne*. Jeszcze bardziej nobilitująco brzmi teza, iż zdrowie wszystkich ludzi ma podstawowe znaczenie dla osiągnięcia pokoju i bezpieczeństwa na świecie, że zależy od pełnej współpracy jednostek i państw. Słowa te nadawały zdrowiu cechę znaczącej kategorii, która zawsze powinna być obecna w dyskusjach i decyzjach dotyczących spraw międzyludzkich, politycznych, ekonomicznych, technologicznych i społecznych. Świadczą one, że ŚOZ od początku swego istnienia w swych działaniach starała się kierować troską i dbałością o zdrowie pojedynczego człowieka i nakłaniała do tego przedstawicieli władz państw należących do niej. Ta deklaracja była dobitną odpowiedzią na tragiczne doświadczenia II wojny światowej, miliony zabitych ludzi na polach walk i zgładzonych w obozach śmierci, a także niezliczone masy osób poszkodowanych w sensie fizycznym, mentalnym i społecznym, które po zakończeniu tej wojny potrzebowały lekarstw, łóżek szpitalnych i lekarzy. W początkowym okresie pierwszoplanowym zadaniem ŚOZ była walka z chorobami zakaźnymi, które rozwijały się z powodu wojennych zniszczeń i powszechnego głodu.

W krajach Zachodu sytuacja epidemiologiczna wielu chorób zakaźnych poprawiła się w latach 70. XX wieku. Dynamiczny rozwój nauki, techniki, informatyki i gospodarki spowodował zmianę warunków oraz jakości życia wielu ludzi. Niestety, obok pozytywnych efektów rozwoju cywilizacyjnego pojawiły się również negatywne, nieobecne wcześniej, albo ukryte problemy zdrowotne. Postęp cywilizacyjny sprawił, że życie

stało się wygodniejsze, a ludzie bardziej leniwi. Styl życia uległ zmianie, co wpłynęło negatywnie na zdrowie i ogólną kondycję organizmu człowieka. Brak aktywności fizycznej, zła dieta, stres, zanieczyszczenie środowiska i palenie tytoniu to główne przyczyny chorób cywilizacyjnych, które stały się epidemią XXI wieku i istotnym problemem państw wysoko rozwiniętych. Ich definicja jest bardzo szeroka. Nauki medyczne ustaliły, że choroby cywilizacyjne mają bezpośredni związek z intensywną globalizacją, urbanizacją, postępującym uprzemysłowieniem i degradacją środowiska przyrodniczego [2].

Dominujące do połowy XX wieku biomedyczne podejście do chorób przestało wystarczać, ponieważ nie zostawiało miejsca na społeczne, psychologiczne i behawioralne wymiary nowych chorób. Wzmogło się więc zainteresowanie zdrowiem jako stanem niezależnym, niezwiązanym z chorobą. W świecie medycyny ważnym sygnałem zmian był biopsychospołeczny model medycyny zaproponowany przez George'a Engela w 1977 roku [3].

W kolejnych latach pojęcie medycyny biopsychospołecznej stało się szyldem dla wysiłków klasycznej medycyny oraz nauk o zdrowiu. Również na podłożu nauk niemedyceńskich wyrastało wiele teorii dotyczących istoty zdrowia. Jedną z nich postrzega zdrowie jako osobistą siłę fizyczną, psychiczną i intelektualną, którą można pozyskać, podejmując odpowiedni wysiłek. Inna twierdzi, że zdrowie stanowi sprawność fizyczną, psychiczną i społeczną, potrzebną ludziom do wypełniania ich zadań i pełnienia ról w społeczeństwie lub też stanowi podłoże do osiągnięcia pełni ich możliwości. Zdrowie widziane jest więc jako środek do uzyskania celów życiowych, a nie cel sam w sobie, który należy osiągnąć [4].

Owocześni przedstawiciele nauk niemedyceńskich rozpatrujący problemy zdrowotne dostrzegli, że w procesie kształtowania zdrowia największą rolę odgrywają czynniki społeczne, kulturowe, ekonomiczne i psychologiczne, szczególnie te, które wiążą się z kształtowaniem osobowości człowieka, jego zachowań i stylu życia [5]. Ich wyrazem był ogłoszony w 1974 roku tzw. Raport Lalonde'a, w którym ukazano model uwarunkowań zdrowia. W raporcie tym determinanty zdrowia zostały podzielone na cztery grupy, tzw. pola Lalonde'a, lub pola zdrowia:

- styl życia – zajmujący około 50% udziału w kształtowaniu zdrowia;
- czynniki środowiskowe, w tym socjoekonomiczne, obejmujące środowisko życia i pracy – 20%;
- czynniki biologiczne (czynniki genetyczne, płeć) – 20%;
- ochrona zdrowia, w tym organizacja opieki medycznej – dostępność, jakość, zasoby opieki medycznej – 10% wpływu na zdrowie.

Czynniki stylu życia pełnią w tym modelu dominującą rolę wobec ochrony zdrowia, co jest dowodem niebagatelnego wpływu indywidualnych zachowań na proces kształtowania stanu zdrowia. Rezultatem może być teza, że to lokalne społeczności ponoszą główną odpowiedzialność za zdrowie ogółu. Zatem naczelnym zadaniem w procesie kształtowania zdrowia staje się publiczny udział w określaniu problemów dotyczących zdrowia i podejmowanie decyzji związanych z poprawą lub zmianą warunkujących je czynników [6].

Potrzeba poszukiwania nowej strategii zapobiegania chorobom cywilizacyjnym wiązała się z faktem, że wcześniejsze metody i środki na ochronę zdrowia okazały się niewystarczające dla poprawy stanu zdrowia społeczeństwa. W strukturze zachorowalności i umieralności zaczęły dominować nowe zagrożenia zdrowotne związane z rozwojem

cywilizacji. W związku z przewlekłym charakterem tych chorób takie narzędzia, jak edukacja zdrowotna i profilaktyka znalazły swoje zastosowanie na każdym etapie naturalnej historii choroby. W 1978 roku na Światowym Zgromadzeniu Zdrowia w Alma-Acie ŚOZ zobligowała kraje członkowskie do przyjęcia dokumentu „Zdrowie dla Wszystkich”, w którym pojawiło się wiele zapisów dotyczących profilaktyki i edukacji zdrowotnej. Dokument zwracał szczególną uwagę na powszechną dostępność programów ochrony zdrowia oraz międzysektorową współpracę w ich realizacji [7].

Przełomowym wydarzeniem w poszukiwaniu nowej koncepcji działania była I Międzynarodowa Konferencja Zdrowia w Ottawie w 1986 roku, odbywająca się pod egidą ŚOZ, na której proklamowano tzw. Kartę Ottawską, zawierającą wytyczne działań nakierowanych na zapobieganie chorobom cywilizacyjnym. Koncepcję tę określono mianem promocji zdrowia. Została ona zdefiniowana jako

proces umożliwiający każdemu człowiekowi zwiększenie oddziaływania na jego zdrowie w sensie jego poprawy i utrzymania. W celu osiągnięcia w pełni dobrego stanu fizycznego, psychicznego i społecznego, zarówno jednostka, jak i grupa społeczna, muszą umieć określać i urzeczywistniać swoje aspiracje, zaspokajając swoje potrzeby, radzić sobie z wyzwaniami swojego środowiska w jego istniejącym stanie lub dokonując w nim odpowiednich zmian. Dlatego zdrowie należy rozpatrywać w kategoriach zasobu, na którym człowiek się opiera w swoim codziennym życiu, a nie jedynie jako cel, do którego zmierza. Zdrowie to koncepcja pozytywna kładąca nacisk zarówno na pełną sprawność fizyczną, jak i na sprawność życiową w wymiarze jednostkowym i społecznym. W związku z tym, odpowiedzialność za rozwinięcie działań promocyjnych dla zdrowia spada nie tylko i wyłącznie na opiekę zdrowotną, lecz spoczywa ona również na tych wszystkich dziedzinach aktywności społecznej, które wywierają swój wpływ na zdrowy styl życia i dobre samopoczucie [8].

W dokumencie tym sprecyzowano również podstawowe uwarunkowania zdrowia, określono zadania promocji zdrowia oraz metody ich realizacji. Ponadto przedstawiono w nim pięć strategicznych celów promocji zdrowia:

1. Budowanie polityki zdrowia publicznego. Rozwój polityki zdrowia publicznego zależy od prywatnych i publicznych sektorów, leżących głównie poza konwencjonalnymi interesami agencji zdrowia. Znajdują się one w ustawodawstwie dotyczącym ochrony środowiska, polityce podatkowej, zaopatrzeniowej, warunkach pracy, prawie i jego egzekwowaniu oraz w dziedzinie bezpieczeństwa.
2. Tworzenie środowisk wspierających. Kreowanie obszaru, w którym ludzie mogą rozwijać potencjał zdrowotny. Karta wskazuje na istotność socjalnych, ekonomicznych i środowiskowych czynników w budowaniu ludzkiego doświadczenia zdrowotnego.
3. Rozwój umiejętności indywidualnych, gdyż zachowanie i styl życia ludzi odgrywają kluczową rolę w promowaniu zdrowia.
4. Wzmacnianie działań społecznych. Zwiększanie aktywności społecznej odnosi się do tych czynności, które potęgują zdolność społeczeństw do osiągania zmian w ich fizycznym środowisku w celu budowania doświadczeń zdrowotnych. Wśród działań na rzecz wzmacniania środowisk wspierających zdrowie szczególną uwagę należy zwrócić na stwarzanie społeczeństwu lokalnemu warunków do działań na rzecz

zdrowia, a zwłaszcza na popieranie prozdrowotnych postaw oraz poszerzanie wiedzy i umiejętności w promowaniu własnego oraz wspólnego zdrowia, a także na wzrost jakości życia obywateli, pamiętając, że angażowanie społeczeństwa do działań prozdrowotnych i stałe zwiększanie jego uczestnictwa należą do podstawowych elementów promocji zdrowia.

5. Reorientacja organizacji opieki zdrowotnej w kierunku kształtowania systemu opartego na społeczeństwie, przyjaznego dla pacjentów i dobrze kontrolowanego, a równocześnie skupionego głównie na zdrowiu [8].

Karta Ottawska uważana jest za swoistą „konstytucję” promocji zdrowia i jest dla niej dokumentem o podstawowym znaczeniu. Szczegółowe kierunki działań dotyczące globalnych wyzwań dla promocji zdrowia w XXI wieku zostały wyznaczone w ramach kolejnych konferencji, które odbyły się w następnych latach: w Adelajdzie (Australia, 1988), gdzie skoncentrowano się wokół rekomendacji dla zdrowotnej polityki społecznej, w Sundsvall – na temat środowisk wspierających zdrowie (Szwecja, 1991), w Dżakarcie (Indonezja, 1997), gdzie tematem wiodącym było wprowadzenie promocji zdrowia w XXI wiek. Piąta Konferencja Międzynarodowa na temat promocji zdrowia odbyła się w Meksyku (Meksyk, 2000), a jednym z punktów jej obrad była promocja zdrowia oparta na dowodach naukowych, szósta zaś w Bangkoku (Tajlandia, 2005), w trakcie której skupiano się na polityce i partnerstwie w działaniu w odniesieniu do uwarunkowań zdrowia. Zostały na nich zatem wyznaczone strategiczne priorytety dla promocji zdrowia w poszczególnych regionach świata, zwłaszcza promowanie społecznej odpowiedzialności za zdrowie, wzrost oddziaływania środowisk lokalnych, zwiększenie inwestycji i zapewnienie infrastruktury dla promocji zdrowia, konsolidowanie oraz rozszerzanie partnerstwa dla zdrowia, w których przewodnią rolę ma odgrywać Światowa Organizacja Zdrowia [9].

3. Narzędzia promocji zdrowia

Promocja zdrowia koncentruje się obecnie na trzech obszarach oddziaływania: edukacji zdrowotnej, profilaktyce chorób oraz polityce prozdrowotnej. Za podstawowe narzędzie promocji zdrowia uważa się edukację zdrowotną, rozumianą jako proces oparty na naukowych zasadach, stwarzający sposobność planowego uczenia się i zmierzający do umożliwienia jednostkom podejmowania świadomych decyzji dotyczących zdrowia oraz postępowanie zgodnie z nimi. Wiele doniesień naukowych wskazuje, że właściwie prowadzona edukacja zdrowotna ma wpływ na łagodzenie przebiegu choroby i zmniejszanie liczby powikłań, a polepszenie stanu zdrowia pacjentów zależy wprost od stopnia wiedzy na temat choroby, rozumienia przebiegu samego schorzenia i metod terapii. Prowadzi to nie tylko do poprawy stanu zdrowia chorych, skrócenia czasu hospitalizacji, zmniejszenia liczby porad lekarskich, ale wpływa również na ograniczenie kosztów ponoszonych przez system ochrony zdrowia [10].

Mimo że edukacja zdrowotna ma znacznie dłuższą tradycję niż promocja zdrowia, a ponadto wyrosła z nauk medycznych, głównie z higieny i medycyny społecznej, obecnie traktowana jest jako komplementarny element promocji zdrowia. To właśnie rozwój promocji zdrowia spowodował istotne zmiany w koncepcji edukacji zdrowotnej. Odpowiadając na wyzwania związane z promocją zdrowia, a także w celu zwiększenia skuteczności podejmowanych działań, edukacja powinna wykorzystywać innowacyjne rozwiązania i technologie edukacyjne, stosować wielosektorowe i wielodyscyplinarne

podejście, formułować strategie związane z różnymi poziomami społecznego oddziaływania, poczynając od rządowego, poprzez wszystkie poziomy polityki samorządowej, aż po poziom indywidualny [11].

Do głównych kwestii edukacji zdrowotnej należy problematyka zachowań zdrowotnych. Jest ona od wielu lat przedmiotem rozważań teoretycznych oraz badań naukowców z różnych dziedzin nauki. Ze względu na często odmienne, specyficzne dla każdej dyscypliny podejście do przedmiotu badań powstały różne koncepcje definiowania i klasyfikowania zachowań zdrowotnych. Wielu autorów akcentuje społeczny charakter zachowań zdrowotnych oraz ich normatywny aspekt, definiując je jako czynności podejmowane i realizowane przez ludzi, które bezpośrednio i doraźnie albo pośrednio i w dalszej perspektywie sprzyjają lub szkodzą utrzymaniu normatywnych standardów zdrowia fizycznego lub psychicznego. Zachowania te kształtują się w rezultacie doświadczeń socjalizacyjnych jednostki, zwłaszcza poprzez interakcję z bezpośrednim otoczeniem społecznym i mają charakter powszechny [12].

Zachowania zdrowotne dzieli się na sprzyjające zdrowiu (prozdrowotne, pozytywne) oraz antyzdrowotne (negatywne, zwane autodestrukcyjnymi). Zachowania prozdrowotne służą wspieraniu zdrowia, zapobieganiu chorobie oraz wspomaganie powrotu do zdrowia. Zachowania antyzdrowotne przyczyniają się do powstania zaburzeń stanu zdrowia, negatywnych oddziaływań w sferze emocjonalnej, fizycznej i psychospołecznej. Istotne znaczenie z perspektywy stosowania mechanizmów wpływu społecznego ma poziom świadomości własnych zachowań zdrowotnych. To właśnie od poziomu świadomości jednostki zależy często kształtowanie zachowań pro- i antyzdrowotnych. Od wielu lat najczęściej wymienia się następujące klasy zachowań prozdrowotnych: unikanie używek, bezpieczeństwo komunikacyjne (np. bezpieczne prowadzenie samochodu, używanie pasów bezpieczeństwa), zwyczaje żywieniowe (np. jedzenie odpowiedniej ilości warzyw i owoców, ograniczanie spożycia tłuszczów zawierających cholesterol itp.), pozytywne praktyki zdrowotne (ćwiczenia fizyczne, mycie zębów, higiena otoczenia) i zachowania związane z działalnością prewencyjną (regularne wizyty kontrolne u lekarza pierwszego kontaktu i stomatologa, samokontrola stanu zdrowia) [13].

Ważne kryterium podziału zachowań prozdrowotnych stanowią zasadnicze płaszczyzny zdrowia: fizyczna, psychiczna i społeczna. Wymienia się zatem zachowania zdrowotne nakierowane na utrzymanie, poprawę lub przywrócenie zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego. Troska o zdrowie fizyczne związana jest z higieną osobistą i higieną otoczenia, prawidłowym odżywianiem się, podejmowaniem ćwiczeń ruchowych, hartowaniem sprzyjającym zwiększaniu odporności organizmu. Zdrowie psychiczne utrzymuje się m.in. dzięki efektywnym metodom radzenia sobie ze stresem, budowaniu zaufania do siebie, wiary we własne siły, optymizmu, wysokiej samooceny. Z kolei kształtowanie zdrowia społecznego obejmuje działania ukierunkowane na budowanie satysfakcjonujących relacji pomiędzy jednostkami, umiejętność komunikacji, nawiązywania kontaktów społecznych, rozwiązywania konfliktów [14].

Na kształtowanie się zachowań zdrowotnych wpływ ma wiele czynników leżących zarówno po stronie jednostki, jak i otoczenia. Modelowanie zachowań przez rodziców i opiekunów we wczesnym okresie życia dziecka skutkuje wykształcaniem się określonych nawyków. Proces ten jest następnie wzmacniany lub modyfikowany w ramach dalszej socjalizacji, zachodzącej w środowisku przedszkolnym, potem szkolnym i rówieśniczym, a w późniejszych latach także w środowisku zawodowym i towarzyskim.

Modelowanie zachowań odnosi się również do zdrowia, a przede wszystkim takich jego aspektów, jak: odżywianie się, aktywność fizyczna, profilaktyka zdrowotna. Postawa zdrowotna ukształtowana we wcześniejszych okresach rozwojowych wpływa na styl życia i stan zdrowia człowieka dorosłego [15].

Zachowania zdrowotne są wyznaczone również tzw. kontekstem społecznym i kulturowym. Kultura kształtuje m.in. ogólny poziom życia członków danej zbiorowości, wyobrażenia o zdrowiu i chorobie, sposób spostrzegania, odczuwania, opisywania i interpretowania objawów chorobowych, stan wiedzy (wierzenia) na temat przyczynowości chorób, postawy i zachowania wobec własnej choroby oraz innych osób chorych, postawy i zachowania chorych wobec zabiegów leczniczych oraz przedstawicieli instytucji medycznych i wykonawców zawodów medycznych wobec pacjentów, styl życia danej zbiorowości [16].

Nie bez znaczenia w kształtowaniu zachowań zdrowotnych są różnego rodzaju media. Intensywny rozwój techniki spowodował, że media stały się ważnym źródłem informacji, w tym także o zdrowiu. Upowszechnianiu wiedzy na temat zdrowia i choroby służą także różne kampanie społeczne. Wśród kampanii i ruchów społecznych można wyróżnić te, które sprzyjają zachowaniom prozdrowotnym oraz takie, które mogą wpływać na zdrowie negatywnie (np. różnego rodzaju strony internetowe promujące głodzenie się, argumentacja przeciw szczepieniom dzieci itp.) [17].

Z perspektywy instytucji medycznych celem zachowań zdrowotnych jest umacnianie, potęgowanie zdrowia przez poszczególnych pacjentów w ich codziennym życiu. Ważną rolę w procesie kształtowania i ochrony zdrowia odgrywa styl życia człowieka, a przede wszystkim nawykowy wzorec postępowania wobec własnego ciała. Może on przybierać formę zachowań służących utrzymaniu lub przywróceniu zdrowia oraz zachowań powodujących bezpośrednio lub odległe szkody zdrowotne [18].

Sprawy związane z kształtowaniem właściwych zachowań zdrowotnych są również przedmiotem edukacji szkolnej oraz działań profilaktycznych realizowanych przez instytucje medyczne w Polsce, przyczyniając się do rozwoju świadomości zdrowotnej w naszym społeczeństwie. Raport Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) z 2012 roku dotyczący wiedzy Polaków na temat zdrowia wskazuje, że według 50% badanych czynnikiem najbardziej poprawiającym stan zdrowia jest właściwe odżywianie, a więc m.in. częste spożywanie warzyw i owoców oraz ograniczanie tłuszczów zwierzęcych. Co trzeci respondent (34%) do działań prozdrowotnych zalicza przede wszystkim regularne wizyty u lekarza, a mniej więcej co czwarty za takie działanie uznaje w pierwszej kolejności unikanie sytuacji stresowych (29%), regularne uprawianie gimnastyki (25%) oraz inne formy aktywności fizycznej, w tym spacer, wycieczki rowerowe itp. (23%). Co piąty ankietowany jest przekonany, że na poprawę zdrowia może wpływać abstynencja nikotynowa, a co jedenasty wskazuje w tym kontekście na rezygnację z alkoholu [19].

W tym samym raporcie pojawiają się różne opinie dotyczące skutecznych sposobów zaangażowania w działania na rzecz prozdrowotnego stylu życia, w zależności od oceny własnego zdrowia przez respondentów. Osoby oceniające stan swojego zdrowia jako dobry lub bardzo dobry są zdania, że w największym stopniu do jego poprawy przyczyniają się odpowiednie odżywianie (53% wskazań) oraz regularne uprawianie sportu (31%). Wizyty u lekarza znalazły się dopiero na trzeciej pozycji (28%). Ci natomiast, którzy nie są zadowoleni ze swojego zdrowia, wśród aktywności prozdrowotnych wymieniają przede wszystkim regularne kontrole medyczne (47%), a dopiero później zdrowe odżywianie

się (43%). W tej grupie respondentów aktywność fizyczna schodzi na zdecydowanie dalszy plan [19].

Profilaktykę zdrowotną ŚOZ umieściła w działach nauk medycznych, obok leczenia i rehabilitacji. Dostarcza ona narzędzi do zapobiegania chorobom, także tym o charakterze behawioralnym. Ponieważ są to schorzenia przewlekłe, prewencja nie ogranicza się do zwalczania czynników wywołujących te zaburzenia. Zapobieganie chorobom w tym przypadku będzie możliwe na każdym etapie naturalnej historii choroby i będzie polegać na: minimalizowaniu wpływu czynników ryzyka (profilaktyka I stopnia), wczesnym wykrywaniu choroby z pomocą testów przesiewowych (profilaktyka II stopnia) i zapobieganiu nawrotom czy też następstwom choroby – powikłaniom i inwalidztwu (profilaktyka III stopnia). Każdy stopień profilaktyki chorób cywilizacyjnych dysponuje szerokim spektrum narzędzi i użytecznych metod prewencji. Realizacja każdej z faz profilaktyki nie jest możliwa bez instytucjonalnych, zaplanowanych i koordynowanych przez odpowiednie instytucje działań. Duże znaczenie, zwłaszcza na poziomie lokalnym, przypisuje się organizacjom pozarządowym, aktywnie włączającym się w podnoszenie poziomu zdrowotności mniejszych społeczności [20].

Profilaktyka zdrowotna jest również realizowana na poziomie samorządów we współpracy z Narodowym Funduszem Zdrowia i właściwymi ministrami (lub niezależnie od nich), w ramach tzw. profilaktycznych programów zdrowotnych. Obowiązek opracowywania, wdrażania, realizacji i finansowania świadczeń medycznych w ramach założeń programów zdrowotnych wynika z ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Programy zdrowotne są definiowane jako zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej, ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w przyjętych ramach czasowych osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i realizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców. Programy te dotyczą przede wszystkim aktualnych zjawisk epidemiologicznych, np. wysokich wskaźników zachorowalności na nowotwory piersi, nowotwory płuc lub innych istotnych problemów zdrowotnych [21, 22].

Z konstytucyjnej odpowiedzialności państwa za zdrowie swoich obywateli wynika obowiązek planowania i realizowania społecznej polityki zdrowotnej. Najważniejszą, z punktu widzenia promocji zdrowia, strategią służącą poprawie stanu zdrowia populacji Polski jest Narodowy Program Zdrowia (NPZ), do którego realizacji angażowanych jest wiele różnych podmiotów, od poziomu centralnego do lokalnego, w tym przede wszystkim samorząd terytorialny poszczególnych szczebli. Obecnie realizowana jest już szósta edycja programu (na lata 2021-2025) nawiązująca do Światowej Deklaracji Zdrowia, przyjętej, także przez Polskę, w 1998 roku podczas Światowego Zgromadzenia Zdrowia, Strategii Zdrowie 21 – Zdrowie dla wszystkich państw w XXI wieku. Celem strategicznym obecnej wersji NPZ jest zwiększenie liczby lat przeżytych w zdrowiu oraz zmniejszenie społecznych nierówności w zdrowiu. Podkreślono w nim, że ze względu na skutki zdrowotne epidemii COVID niezbędne jest zintensyfikowanie działań mających na celu promowanie zdrowia, ograniczanie narażenia na czynniki ryzyka chorób cywilizacyjnych. Natomiast wśród celów operacyjnych Programu wymieniono: profilaktykę nadwagi i otyłości; profilaktykę uzależnień; promocję zdrowia psychicznego i zdrowie środowiskowe [23].

Wytyczne ŚOZ ogłoszone w „Strategii Zdrowie 21” zawierają postulat, aby promocja zdrowia w poszczególnych państwach jako forma działalności publicznej była oparta na realizacji określonych wartości, do których zalicza się m.in.:

- uwarunkowania zdrowia – biologiczne, chemiczne, fizyczne i społeczne;
- uwzględnienie środowiska – postrzeganie jednostki w łączności z otaczającym ją środowiskiem społecznym i fizycznym;
- równowagę – zgodnie z holistycznym ujęciem pojmowania zdrowia;
- równość – zapewnienie wszystkim jednostkom takich samych możliwości rozwoju i utrzymania zdrowia poprzez odpowiedni dostęp do zasobów oraz usług systemu ochrony zdrowia;
- siedliskowe podejście do zdrowia – realizowanie promocji zdrowia w miejscach, w których ludzie żyją, pracują i odpoczywają;
- podejście wielosektorowe – zgodnie ze spostrzeżeniem, że większość czynników oddziałujących na zdrowie znajduje się poza sektorem ochrony zdrowia (np. w obszarze edukacji, rolnictwa, przemysłu);
- rozpowszechnienie wiedzy i informacji;
- opiekę – pomoc i wzajemne wsparcie na poziomie indywidualnym, realizowaną zarówno przez pracowników systemu ochrony zdrowia, jak i przedstawicieli innych sektorów;
- uczestnictwo – umożliwienie ludziom uczestniczenia w procesie określania priorytetów, planowania, wdrażania i oceny programów oraz świadczeń, a także wzmacnianie i zwiększanie możliwości udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących własnego zdrowia i życia [8].

4. Zalecenia ŚOZ dotyczące aktywności fizycznej

W listopadzie 2020 roku zostały opublikowane nowe rekomendacje ŚOZ dotyczące aktywności fizycznej. Eksperti Guideline Development Group przeanalizowali dowody naukowe odnośnie do związku między aktywnością fizyczną, siedzącym trybem życia a zdrowiem w różnych grupach populacji. Wytyczne te są skierowane do dzieci, młodzieży, dorosłych, osób starszych, a także zawierają nowe szczegółowe zalecenia dla kobiet w ciąży i po porodzie oraz osób żyjących z chorobami przewlekłymi lub niepełnosprawnymi. Zawierają one przesłanie, że każda aktywność fizyczna jest lepsza niż żadna oraz, że zwiększenie aktywności fizycznej jest niezbędne dla uzyskania optymalnych wyników zdrowotnych. Zalecenia podkreślają znaczenie regularnego wykonywania ćwiczeń aerobowych i wzmacniających mięśnie [24].

Zgodnie z tymi rekomendacjami dorośli (18-64 lata) powinni wykonywać aktywność fizyczną przez 150-300 minut tygodniowo o umiarkowanej intensywności lub 75-150 minut o dużej intensywności. Wśród dzieci i młodzieży wymaga się średnio 60 minut dziennie aktywności o umiarkowanej lub dużej intensywności aerobowej. Wytyczne zalecają regularne ćwiczenia wzmacniające mięśnie dla wszystkich grup wiekowych. Ćwiczenia aerobowe o dużej intensywności, a także te wzmacniające mięśnie i kości, dzieci i młodzież powinny wykonywać co najmniej 3 dni w tygodniu. Dorośli powinni również wykonywać ćwiczenia wzmacniające mięśnie o umiarkowanej lub większej intensywności, które obejmują wszystkie główne grupy mięśni. Ćwiczenia te powinny być wykonywane 2 lub więcej dni w tygodniu, ponieważ zapewniają one dodatkowe korzyści zdrowotne.

W przypadku osób po 65. roku życia, także osób z niepełnosprawnościami czy chorobami przewlekłymi, należy zachować ostrożność i przed podjęciem ćwiczeń skonsultować się z lekarzem. U osób starszych aktywność fizyczna pomaga zapobiegać upadkom i urazom związanym z upadkami, a także pogorszeniu zdrowia kości i sprawności. W ramach swojej cotygodniowej aktywności fizycznej osoby starsze powinny wykonywać różnorodne, wieloskładnikowe ćwiczenia fizyczne, które kładą nacisk na równowagę i trening wzmacniający mięśnie z umiarkowaną lub większą intensywnością. Ćwiczenia te powinny być wykonywane 3 lub więcej dni w tygodniu, aby zwiększyć wydolność i zapobiec upadkom.

Trzeba podkreślić, że po raz pierwszy pojawiły się specjalne zalecenia dla określonych populacji, w tym dla kobiet w ciąży i po porodzie. Zalecono, aby wszystkie kobiety w ciąży i po porodzie bez przeciwwskazań lekarskich do wykonywania aktywności fizycznej podejmowały regularną aktywność fizyczną przez cały okres ciąży i po porodzie. Powinny wykonywać co najmniej 150 minut aerobowej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności przez cały tydzień, a także ćwiczenia aerobowe i wzmacniające mięśnie. Korzystne może być również dodanie delikatnego rozciągania. Dodatkowo kobiety, które przed zajściem w ciążę na co dzień wykonywały ćwiczenia aerobowe o dużej intensywności lub były aktywne fizycznie, mogą kontynuować te zajęcia w okresie ciąży i połogu [25].

W komunikacie dla prasy dyrektor generalny ŚOZ dr Tedros Adhanom Ghebreyesus zwracał uwagę, że aktywność fizyczna ma kluczowe znaczenie dla zdrowia, długości życia i dobrego samopoczucia. Wykonywanie jakiegokolwiek aktywności fizycznej jest lepsze niż jej brak. Regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko nadciśnienia, chorób układu krążenia, nowotworów, cukrzycy typu 2 i przedwczesnej śmierci. Ponadto wpływa korzystnie na zdrowie psychiczne (zmniejsza objawy lęku i depresji), funkcje poznawcze i sen. Wskazał, że aktywność fizyczna odgrywa również ważną rolę w utrzymywaniu masy ciała w normie i przeciwdziałaniu otyłości, a dla osób nieaktywnych wcześniej zaleca się stopniowe zwiększanie ilości i intensywności ćwiczeń. Podkreślił, że zalecenia te wynikają z najnowszych badań naukowych i przynoszą udowodnione naukowo korzyści zdrowotne. Dlatego zachęca wszystkie kraje do przyjmowania i rozpowszechniania tych nowych globalnych wytycznych oraz do wykorzystywania ich w edukacji społeczeństwa. Powinny one stanowić podstawę dla krajowej polityki zdrowotnej i działań promujących aktywność fizyczną i ograniczających siedzący tryb życia.

Nowe zalecenia ŚOZ wynikają z założeń koncepcji Health Related Fitness (H-RF), według której celem wykonywania aktywności fizycznej jest osiągnięcie sprawności fizycznej, co stanowi podstawę dobrego zdrowia psychofizycznego, pomagającego zapobiegać chorobom związanym z siedzącym trybem życia oraz pomoc w pozytywnym podchodzeniu do codziennych wyzwań. Uprawiając sport, zazwyczaj każdy osiąga jakieś cele, podnosi pułap wysiłku, przełamuje swoje granice – takie zachowania mają wzmacniać psychikę oraz sprawiać, że podejmowanie wysiłku staje się przyjemnością, a uczestniczeniu w zajęciach i wybranych sportach towarzyszy dobre samopoczucie i pozytywna energia [26].

Współczesna definicja sprawności fizycznej według ŚOZ ujmuje ją jako istotny element zdrowia, obok sprawności psychicznej i społecznej. Ma być ona źródłem i warunkiem satysfakcjonującego życia. Niezależnie od naszego wieku czy miejsca zamieszkania dobra sprawność fizyczna zapewnia lepszą jakość życia i minimalizuje ryzyko

większości problemów zdrowotnych. Koncepcja H-RF odnosi się do składowych sprawności, które są efektem wpływu aktywności fizycznej na stan zdrowia. Najczęściej wyróżnia się pięć komponentów: wytrzymałość krążeniowo-oddechową, skład ciała – szczególnie masa tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, gibkość, siłę mięśniową i wytrzymałość mięśniową. Utrzymanie tych komponentów na odpowiednim poziomie warunkuje dobry stan zdrowia, dobrą kondycję fizyczną oraz dobre samopoczucie. Jak wskazują badania naukowe, czas pandemii COVID-19 w wielu populacjach na świecie, także w Polsce, przyniósł szereg niekorzystnych zmian w poziomie tych ważnych elementów sprawności. Spadek poziomu aktywności fizycznej podczas izolacji związanej z pandemią przyczynił się do zwiększenia masy ciała, a szczególnie masy tkanki tłuszczowej w składzie ciała, pogorszenie sprawności aparatu ruchu i spadek kondycji fizycznej. Skutki sedentarnego, czyli siedzącego trybu życia, to szereg powikłań zdrowotnych określonych terminem hipokinezy.

Hipokinezya ma negatywny wpływ na zdrowie osobnicze i społeczne. Polega na dysproporcji pomiędzy zwiększającym się obciążeniem układu nerwowego w wyniku stresu, oddziaływania wielu bodźców jednocześnie, braku snu lub zaburzeń snu a zmniejszającym się obciążeniem układu ruchowego związanego z sedentaryzmem. Konsekwencje hipokinezy to zaburzenia pracy układu krążenia, układu pokarmowego, szczególnie procesów trawienia oraz zaburzenia psychosomatyczne. Spowolnieniu ulega metabolizm. Wzrasta skłonność do otyłości związana z magazynowaniem przez tkankę tłuszczową nadmiernej ilości kalorii dostarczanych z pożywieniem. Istotnie zmniejsza się wydolność organizmu, odczuwalne jest osłabienie i problemy z oddychaniem, powstaje przewlekłe zmęczenie, co wpływa na jakość pracy i funkcjonowanie w życiu codziennym. Brak ruchu przyczynia się do osłabienia mięśni posturalnych i całego aparatu ruchu. Konsekwencją, szczególnie wśród dzieci i młodzieży, są wady postawy ciała, a także osłabienie odporności. U dorosłych pojawiają się bóle szczególnie w odcinku szyjnym i lędźwiowym kręgosłupa. Badania wskazują także na niekorzystne dla zdrowia, podczas pandemii, znaczne wydłużenie czasu spędzanego w pozycjach siedzących, biernie z dużą ekspozycją na szkodliwe światło emitowane z ekranów urządzeń elektronicznych. Aktywność fizyczna i promowanie aktywnego stylu życia w celu zmniejszenia ryzyka chorób hipokinetycznych, szczególnie w czasie pandemii, ma oddziaływanie dwukierunkowe, profilaktyczne i naprawcze. Systematyczna aktywność fizyczna odpowiednio dobrana do wyjściowego stanu zdrowia stopniowo zwiększy odporność organizmu i poprawi ogólną kondycję fizyczną, a w sytuacji zdiagnozowanych schorzeń wzmocni proces leczenia i rehabilitacji. Ważnym elementem pracy nad powrotem do dobrego stanu zdrowia jest połączenie codziennej aktywności z odpowiednim planem żywieniowym i dbałością o higienę snu. Zasada stopniowego, ale konsekwentnego wprowadzania prozdrowotnych zmian, w osłabionym pandemią organizmie, ma szansę przynieść wymierne efekty w postaci dobrego stanu zdrowia [27].

Okres zakończonej w ubiegłym roku pandemii COVID-19 przyniósł szybkie i nieprzewidziane zmiany w życiu codziennym, co jak pokazują badania naukowe, znacznie wpłynęło na nasilenie niepokoju psychicznego, w tym objawów lęku i depresji. Dlatego też aktualnie poprawa zdrowia psychicznego pozostaje priorytetem w zakresie zdrowia publicznego. Naukowcy na całym świecie są zgodni, że regularna aktywność fizyczna to lepsza sprawność, dobry poziom komponentów ciała. Ruch jest dobrze ugruntowaną strategią, dostępną powszechnie dla każdego w łagodzeniu objawów lęku

i depresji, poprawy nastroju, zwiększenia energii życiowej. Najnowsze badania wskazują że osoby, które stały się nieaktywne, zwiększyły ilość czasu spędzanego w pozycji siedzącej, znacznie częściej doświadczają objawów depresji w porównaniu z tymi, które utrzymały aktywny styl życia. Wyniki badań potwierdzają wartość promowania aktywności fizycznej i ograniczania czasu spędzanego w pozycji siedzącej w obszarze zdrowia publicznego. Ruszajmy się zatem dla pełni zdrowia fizycznego i psychicznego.

5. Podsumowanie

Założenia przyjęte przez ŚÓZ stały się podstawą konstruowania krajowych programów zdrowotnych, co wyraźnie daje się zauważyć w przypadku Polski i znajduje odzwierciedlenie w aktualnie obowiązujących ustawach. Związek między sposobami definiowania promocji zdrowia a zmianami w postrzeganiu zdrowia jest niezaprzeczalny i bywa określany niekiedy mianem „rewolucji zdrowotnej”, co sugeruje zmianę sposobu patrzenia na zdrowie i chorobę. Tradycyjne podejście naprawcze i zapobiegawcze jest uzupełniane orientacją na wzmacnianie oraz kontrolę zdrowia rozumianego pozytywnie jako zasób, a nie brak czy niedomaganie.

Priorytetowym problemem teoretycznym i praktycznym promocji zdrowia jest z jednej strony naukowe ustalenie charakteru powiązań między różnymi rodzajami zachowań a stanem zdrowia, z drugiej natomiast – wypracowanie efektywnych sposobów zmiany zachowań. To szczególnie ważny obszar współpracy medycyny z naukami społecznymi. Ma on ogromne znaczenie dla utrzymania, a także wzmacniania zdrowia ludzi. Wymaga jednak od nich znacznego wysiłku, podejmowania systematycznych działań prozdrowotnych, które są niestety dla wielu ludzi trudne, a w wielu przypadkach niemożliwe, gdyż po krótkim okresie ich stosowania często następuje ich lekceważenie.

Czynnikami hamującymi działania promocyjne są przede wszystkim brak wiedzy o tym, czym jest promocja zdrowia, mylne identyfikowanie jej z profilaktyką i tym samym sędowanie odpowiedzialności za zdrowie pacjenta na personel medyczny, skupiony jedynie na działaniach naprawczych. Przeszkodą w rozwoju tej dziedziny w Polsce, a także jeszcze w wielu innych krajach, jest brak profesjonalnych promotorów zdrowia i ograniczone możliwości ich szkolenia. Wielką nadzieję w tym względzie stwarza wprowadzenie promocji zdrowia do programów przed- i podyplomowego kształcenia medycznego oraz na pozamedycznych kierunkach kształcenia wyższego, zwłaszcza pedagogicznych (uniwersytety, akademie wychowania fizycznego). Jednocześnie powstają programy dydaktyczne przygotowujące nauczycieli do promowania zdrowia. Perspektywę dla rozwoju idei promowania zdrowia oraz nadzieję na istotną poprawę stanu zdrowia jednostek i zbiorowości daje rozbudowa sektora prywatnego, który będzie przejmował część usług leczniczych, natomiast resort publiczny zacznie zwracać baczniejszą uwagę na działania prewencyjne oraz promocyjne. Należy zwrócić również uwagę na marketing promocji zdrowia, jako skuteczne narzędzie komunikacji, traktujące promocję zdrowia jako usługę medyczną – specyficzny „produkt”, wymagający długofalowej strategii przekazu informacji, w celu stopniowego oddziaływania na odbiorcę.

Przede wszystkim jednak podkreślić trzeba, że wskazane przez ŚÓZ 40 lat temu kierunki działania na rzecz zdrowia oraz zasady zapobiegania chorobom cywilizacyjnym stały się dzisiaj bardziej powszechne, akceptowane i popierane niemal na całym świecie. Osiągane efekty w tym zakresie umacniają autorytet tej organizacji i jej wiodącą rolę w kształtowaniu zdrowia wśród ludzi.

Literatura

1. World Health Organization, *The constitution of the World Health Organization*, 1946, s. 1, http://www.who.int/governance/be/who_constitution_en.pdf [data dostępu: 19.03.2023].
2. Kitajewska W., Szelaż W., Kopański Z., Maslyak Z., Sklyarov I., *Choroby cywilizacyjne i ich prewencja*, *Journal of Clinical Healthcare*, 1, 2014, s. 3-7.
3. Engel G.L., *A Need for a New Medical Model: A Chalange for Biomedicine*, *Science* 196 (4286), 1977, s. 129-136, <http://www.healtorture.org/files/files/englearicle.pdf> [data dostępu: 26.03.2023].
4. Brodziak A., Wojtkowiak D., Muc-Wierzgoń M., *Współczesne rozumienie pojęć choroby i stanu zdrowia*, *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 60(3), 2006, s. 248-253.
5. Woźniak M., Brukwicka I., Kopański Z., Kollar R., Kollarowa M., *Zdrowie jednostki i zbiorowości*, *Journal of Clinical Health care*, 4, 2015, s. 1-3.
6. Wysocki J., Miller M., *Paradygmat Lalonde'a*, Światowa Organizacja Zdrowia i nowe zdrowie publiczne, *Przegląd Epidemiologiczny*, 57, 2003, s. 505-512.
7. Pawłowski Z., *Światowa Organizacja Zdrowia i opieka medyczna sprawowana przez instytucje religijne w 30 lat po deklaracji w Alma Ata*, *Annales Missiologicae Posnanienses*, 17, 2010, s. 566-575.
8. Karski J.B., *Promocja zdrowia dziś i perspektywy jej rozwoju w Europie*, CeDeWu, Warszawa 2009, s. 132-136.
9. Karski J.B., *Promocja zdrowia*, Wydawnictwo Ignis, Warszawa 1999, s. 42-49.
10. Grodzicki T., Ścibor M., *Prewencja chorób cywilizacyjnych*, [w:] Golinowska S. (red.), *Zdrowie publiczne – wymiar społeczny i ekologiczny*, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2022, s. 611-705; Dupłaga M., *Promocja zdrowia*, [w:] ibidem, s. 775-847.
11. Grabowski R., Kirschner H., Januszko T., Dzik K., *Promocja zdrowia*, [w:] Jethon Z., Grzybowski A. (red.), *Medycyna zapobiegawcza i środowiskowa*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000, s. 39-46.
12. Gromadzka-Ostrowska J., Włodarek D., Toeplitz Z., *Edukacja prozdrowotna*, Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2003, s. 84-88.
13. Woynarowska B., *Edukacja zdrowotna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, s. 136-139.
14. De Vries H., *Oświata zdrowotna i promocja zdrowia. Teoria i praktyka*, [w:] Miller M., Cianciara D. (red.), *Metodyka pracy w oświacie zdrowotnej i promocji zdrowia*, Wydawnictwo PZH, Warszawa 1999, s. 73-86.
15. Zadworna-Cieślak M., *Rola rodziny w kształtowaniu zachowań ryzykownych dla zdrowia młodzieży*, [w:] Ogińska-Bulik N. (red.), *Zachowania ryzykowne i szkodliwe dla zdrowia*, Wydawnictwo UŁ, Łódź 2010, s. 43-58.
16. Syrkiewicz-Światła M., Holeccki T., Wojtynek E., *Znaczenie mass mediów w promocji zdrowia*, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2(20), 2014, s. 171-176.
17. Zaradko-Domaradzka M., Zaradko E., *Nowe media jako narzędzie edukacji zdrowotnej i modelowania zachowań współczesnego społeczeństwa*, *Edukacja – Technika – Informatyka*, 1(19), 2017, s. 266-272.
18. Tiszczenko E., Surmach M., Pacewicz-Szczęśna H., *Zachowania zdrowotne jako kluczowy czynnik zdrowia*, *Zdrowie Publiczne*, 1(119), 2009, s. 86-89.
19. *Raport z badań. Polacy o swoim zdrowiu oraz prozdrowotnych zachowaniach i aktywnościach*, Wydawnictwo CBOS, Warszawa 2012, s. 13-15.
20. Krajewski-Siuda K., Kaczmarek K., *Promocja zdrowia opata na dowodach*, *Przegląd Epidemiologiczny*, 60, 2006, s. 823-833.
21. Woźniak-Holecka J., Holeccki T., *Promocja zdrowia w kompetencjach samorządu województwa*, [w:] Walkowiak R., Lewandowski R. (red.), *Zarządzanie w ochronie*

- zdrowia. *Finanse i zasoby ludzkie*, Wydawnictwo Olsztyńskiej Wyższej Szkoły Informatyki i Zarządzania im. Prof. Kotarbińskiego, Olsztyn 2011, s. 83-87.
22. *Rola samorządów w profilaktyce zdrowotnej dzieci i młodzieży*, <https://www.sygnity.pl/rola-samorzadow-w-profilaktyce-zdrowotnej-dzieci-i-mlodziezy/> [data dostępu: 03.04.2023].
23. *Narodowy Program Zdrowia na lata 2021-2025*, <https://www.gov.pl/web/mswia/narodowy-program-zdrowia-na-lata-2021--2025>
24. *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*, WHO 2020. S. 2-4.
25. <https://www.medonet.pl/koronawirus/to-musisz-wiedziec,who-radzi--jakich-cwiczen-potrzebujemy-w-pandemii,artykul,17712126.html> [data dostępu: 16.03.2023].
26. Osiński W., *Antropomotoryka. Podręcznik Nr 49*, Wydawnictwo AWF, Poznań 2003, s. 31-34.
27. <http://www.fitmore.pl/blog/wpis/news/detail/News/hipokinezja-wiedza-w-pigulce/> [data dostępu: 27.03.2023].

Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia w zapobieganiu i przeciwdziałaniu chorobom cywilizacyjnym XXI wieku

Streszczenie

Postęp cywilizacyjny w XX wieku sprawił, że znaczącej zmianie uległy społeczno-środowiskowe uwarunkowania zdrowia, a także styl życia ludzi. Choć ich ogólna ocena jest pozytywna, to pojawiły się problemy negatywne – związane ze wzrostem chorób cywilizacyjnych, określanych mianem epidemii XXI wieku. Mają one wymiar globalny, dlatego zostały włączone do zadań Światowej Organizacji Zdrowia (ŚOZ), od wielu lat działającej na rzecz zdrowia. W 1986 roku pod jej egidą proklamowano tzw. Kartę Ottawską, zawierającą założenia promocji zdrowia, ujmowanej jako wielokierunkowy proces działań, który umożliwi ludziom zwiększenie kontroli nad zdrowiem, a dzięki temu jego poprawę. Jej celem jest podnoszenie rangi zdrowia we wszystkich obszarach życia społecznego i gospodarki.

Aktualnie realizowana przez ŚOZ promocja zdrowia oraz działania profilaktyczne stanowią powszechnie akceptowaną strategię zapobiegania i przeciwdziałania chorobom cywilizacyjnym. W referacie zostały omówione jej programy, a także przedsięwzięcia polskich władz w tym zakresie oraz ich efekty.

Słowa kluczowe: choroby cywilizacyjne, styl życia, Światowa Organizacja Zdrowia, promocja zdrowia, profilaktyka zdrowotna

Guidelines of the World Health Organization in the prevention and counteracting of civilization diseases of the 21st century

Abstract

The progress of civilization in the 20th century caused a significant change in the socio-environmental determinants of health, as well as people's lifestyle. Although their overall assessment is positive, negative problems have appeared – related to the increase in civilization diseases, referred to as the epidemic of the 21st century. They have a global dimension. That is why they have been included in the tasks of the World Health Organization (WHO), which has been working for health for many years. In 1986, the so-called The Ottawa Charter, containing the assumptions of health promotion, understood as a multi-directional process of actions that will enable people to increase control over their health, and thus improve it. Its aim is to raise the importance of health in all areas of social life and the economy.

The health promotion and preventive measures currently implemented by the WHO are a widely accepted strategy for preventing and counteracting civilization diseases. The paper will discuss its programs as well as the undertakings of the Polish authorities in this area and their effects.

Keywords: lifestyle diseases, lifestyle, World Health Organization, health promotion, health prevention

Rola lncRNA w patogenezie i leczeniu choroby Alzheimera

1. Wprowadzenie

Choroba Alzheimera (AD), najczęstszy rodzaj demencji, stający się poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie, jest neurodegeneracyjną, postępującą chorobą o nieznannej etiologii [1, 2]. Choroby neurodegeneracyjne stanowią obecnie główne wyzwanie zdrowotne ze względu na starzenie się i styl życia populacji oraz wpływ chorób z tej grupy na życie pacjentów i pośredni wpływ na życie dziesiątek milionów, które borykają się z wieloletnim pogorszeniem funkcji poznawczych u swoich bliskich [1, 2]. Na choroby neurodegeneracyjne cierpi ponad 50 milionów ludzi na świecie, a AD jest uznawana za najczęstszą postać choroby neurodegeneracyjnej, występującą w 60% do 80% wszystkich przypadków [1, 3]. Choroba ta rozwija się przez kilka lat, prowadząc do podstępnych zaburzeń poznawczych narastających w czasie, w tym pogorszenia pamięci w zakresie pozyskiwania i odtwarzania nowych informacji, a także współwystępowanie jednej lub więcej z następujących dysfunkcji: afazja, apraksja czy agnozja [1-3]. Niewielki odsetek wszystkich przypadków AD jest powiązany z dominującymi mutacjami genetycznymi w trzech genach kodujących białko prekursorowe amyloidu (APP), presenilinę 1 (PSEN1) oraz presenilinę 2 (PSEN2), związany typowo z chorobą o wczesnym początku, w których objawy kliniczne pojawiają się przed 65. rokiem życia [4-6]. Choroba o późnym początku, pojawiająca się w późniejszym okresie życia, mająca charakter sporadyczny, występuje u większości pacjentów, ale w tym przypadku nie jest dziedziczna i nie wykazuje pojedynczej przyczyny genetycznej, jednak istnieją dowody potwierdzające istnienie szeregu genetycznych czynników ryzyka, wśród których jest obecność allelu E4 w genie apolipoproteiny E, występującego u 16% populacji [1, 7]. Do dziś pozostaje niejasne, co przede wszystkim wyzwała i napędza postęp choroby [8-10]. Odkładanie się amyloidu w mięszu mózgu i naczyniach mózgowych wraz z obecnością wewnątrzneuronalnych splotków neurofibrylarnych i stopniowa utrata synaps to centralne cechy neuropatologiczne. Za ważne przyczyny w inicjacji oraz progresji choroby są uznawane nieprawidłowości naczyniowe, szkodliwe zmiany mitochondrialne, stres oksydacyjny, zmniejszone wykorzystanie glukozy w mózgu i zapalenie nerwów [11].

Ostatnie badania sugerują, że długie niekodujące RNA (lncRNA) odgrywają ważną rolę w AD. Ludzki genom jest w 80% transkrybowany jako niekodujący RNA (ncRNA) i prawdopodobnie może manipulować różnymi procesami biologicznymi. ncRNA składa się z długich niekodujących RNA (lncRNA) i mikroRNA [11, 12]. Długie niekodujące RNA (lncRNA), odgrywające kluczową rolę w regulacji ekspresji genów na poziomie

¹ aldonasokolowskaa@gmail.com, Studenckie Koło Immunologii przy Zakładzie Immunologii Człowieka przy Instytucie Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

² Studenckie Koło Immunologii przy Zakładzie Immunologii Człowieka przy Instytucie Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

epigenetycznym, transkrypcyjnym i potranskrypcyjnym, a także w modulacji chromatyny i organizacji kompleksu białkowego, to niekodujące białka transkrypty, które są dłuższe ponad 200 nukleotydów i odgrywają ważną rolę w patogenezie AD [13, 14]. Większość genów lncRNA jest regulowana transkrypcyjnie przez modyfikację histonów w AD [11]. Ze względu na tak zróżnicowaną rolę lncRNA w patomechanizmie AD lncRNA mogą służyć jako unikalne cele terapeutyczne w leczeniu i diagnostyce choroby Alzheimera. lncRNA BDNF-AS odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji białka BDNF [14]. Hamowanie BDNF-AS zwiększa poziomy mRNA BDNF, zwiększa poziomy białka BDNF i wywołuje różnicowanie neuronów, a biorąc pod uwagę rolę BDNF w AD i innych zaburzeniach neurologicznych, farmakologiczne inhibitory BDNF-AS mogą mieć istotny potencjał terapeutyczny w leczeniu [13, 14, 15].

Złożone sieci prowadzące do rozwoju AD i wyrafinowana zdolność lncRNA do modyfikowania szlaków biologicznych sprawiają, że zrozumienie jego roli w patomechanizmie jest atrakcyjnym narzędziem diagnostycznym i nową opcją terapeutyczną [1, 8-11].

2. Choroba Alzheimera – patofizjologia

AD jest wysoce złożoną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną, a pole badań zmierzających do zrozumienia jej patogenezы oraz projektowania nowych terapii – ogromne [3]. AD charakteryzuje się zewnątrzkomórkowymi agregatami płytek amyloidowych oraz wewnątrzkomórkowymi skupiskami splotów neurofibrylarnych (NFT), złożonych z mikrotubul związanych z płytkami A β , które rozwijają się początkowo w podstawnych, skroniowych i oczodołowych obszarach nowej kory mózgowej, w mózgu, a w późniejszych stadiach w korze nowej, hipokampie, ciele migdałowatym, międzymózgowiu oraz zwojach podstawy, natomiast w krytycznych przypadkach znajdują się również w śródmózgowiu, dolnym pniu mózgu oraz obszarach śródwdechowych [3-6]. Początkowo dochodzi do zmienionego rozszczepienia białka prekursorowego amyloidu (APP), przez β -sekretazy (BACE1) i dochodzi do produkcji nierozpuszczalnych włókienek A β , które następnie ulegają oligomeryzacji; zakłóca to przekazywanie sygnałów synaptycznych, co prowadzi do aktywacji kinaz, a to skutkuje hiperfosforylacją białka Tau związanego z mikrotubulami i jego polimeryzacją do nierozpuszczalnego NFTs [3, 5, 9, 10]. Po agregacji płytek i splątków następuje rekrutacja mikrogleju otaczającego płytki, a to prowadzi do aktywacji mikrogleju i miejscowej odpowiedzi zapalnej oraz przyczynia się do neurotoksyczności [1-5].

3. Długie niekodujące RNA (lncRNA)

Genom ludzki zawiera zarówno sekwencje kodujących białka RNA (mRNA), jak i niekodujących RNA (ncRNA) [12]. ncRNA obejmuje długie niekodujące RNA (lncRNA), które jest dłuższe niż 200 nukleotydów, koliste RNA (circRNA), które powstaje ze splicingu wstecznego pre-mRNA, małe niekodujące mikroRNA (miRNA), które składa się z około 25 nukleotydów, oraz naturalne transkrypty antysensowne (NAT), które są generowane przez transkrypcję w kierunku przeciwnym do transkryptów kodujących białka [12, 14, 15]. Większość niekodujących RNA nie może ulec translacji do białka, ale może działać w regulacji ważnych procesów biologicznych, modulując transkrypcję, oraz brać udział w modyfikacjach potranslacyjnych [1, 5, 12]. lncRNA prawdopodobnie koordynują budowę chromosomów i regulują transkrypcję genów człowieka oraz potranskrypcyjnie ekspresję genów poprzez uwięzienie mRNA w ciałach jądrowych [12].

Część lncRNA zakłóca translację poprzez zakłócanie rekrutacji rybosomów i zapobieganie fosforylacji białek. Choroby neurodegeneracyjne wpływają na określoną populację neuronów, a profil patogenetyczny tych chorób jest spowodowany specyficznymi mutacjami genetycznymi i toksyczną agregacją poszczególnych białek, jak np. agregacja amyloidu β i hiperfosforylowane białka Tau w AD [1, 2, 6, 7, 11, 14].

4. Regulacyjne działanie lncRNA na wytwarzanie A β

APP jest białkiem błonowym, które jest obecne w różnych tkankach, jego aktywny N-koniec znajduje się na zewnątrz komórki, a C-koniec wewnątrz, gdzie fragment A β znajduje się w regionie transbłonowym. B-sekretaza najpierw rozszczepia APP w miejscu β na N-końcowe rozpuszczalne białko prekursorowe amyloidu β (sAPP β) i C-końcowy fragment zawierający 99 aminokwasów, a następnie γ -sekretaza hydrolizuje ten fragment, uwalniając peptyd A β [11, 12, 14, 15]. lncRNA jest syntetyzowany w retikulum endoplazmatycznym, modyfikowany przez aparat Golgiego i transportowany do sieci trans-Golgiego (TGN), jednego z głównych miejsc produkcji A β [11, 12]. lncRNA wpływają na produkcję A β poprzez różne mechanizmy działania. lncRNA, tworząc wczesne endonukleosomy, mogą być ponownie transportowane do błony komórkowej, aby wejść w szlak recyklingu, mogą zostać zwrócone do TGN poprzez szlak pośredniczony przez odwrotną transkryptazę oraz mogą tworzyć późne intranukleosomy, które wchodzą na szlak przetwarzania amyloidu [12, 13]. lncRNA regulują przetwarzanie APP i produkcję A β poprzez różne mechanizmy, w tym transkrypcję mRNA (BC200), splicing mRNA (17A), metodę „gąbki” miRNA (BACE-AS, BDNF-AS, MAG22-AS), a ich lepsze zrozumienie może prowadzić do dokrycia celowanych terapii łagodzących uszkodzenia neuronów [11-20].

4.1. BACE1-AS

Enzym rozszczepiający białko prekursorowe amyloidu w miejscu β 1 (BACE1) to transbłonowa proteaza asparaginowa typu I, odgrywająca rolę β -sekretazy, której poziom ekspresji i aktywność enzymatyczna zwiększyły się w kilku próbkach mózgow pacjentów z AD o wczesnym i późnym początku, jednak bez związku z rodzinną postacią AD [11]. Antysensowny transkrypt BACE1-AS to konserwatywny długi niekodujący RNA, który ulega silnej ekspresji u pacjentów z AD [11]. Wyciszenie BACE1 złagodziło uszkodzenie komórek wywołane przez A β poprzez regulację autofagii w AD [11, 16].

4.2. 17A

lncRNA 17A, o długości 159 nukleotydów, silnie ulegający ekspresji w hipokampie i korze mózgowej pacjentów z AD jest ściśle związany z objawami klinicznymi, co sugeruje, że może odgrywać bezpośrednią rolę w patogenezie AD [11, 17]. lncRNA 17A może maskować miejsce rozpoznawania regulatora splicingu działającego na pre-mRNA GPR51 przez parowanie RNA; prowadzi to do zwiększonej translacji receptora GABABR2, a to prowadzi do produkcji A β [11]. Istotne znaczenie może mieć tutaj sprzężenie zwrotne dodatnie, polegające na tym, że bodźce zapalne mogą promować syntezę 17A, a A β może powodować powstanie środowiska zapalnego w mózgu. Ekspresja lncRNA 17A jest nieprawidłowo obniżona w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej pacjentów z AD i jest związana z progresją choroby pacjenta, która jest regulowana przez aktywację szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina [17]. lncRNA 17A może być potencjalnym markerem molekularnym AD o wartości diagnostycznej i prognozykcyjnej [17].

4.3. BC200

Brain cytoplasmic 200 (BC200), inaczej brain cytoplasmic RNA (BCYRNA1), to długi niekodujący RNA zawierający 200 nukleotydów, którego niski poziom można wykryć w normalnych tkankach, z kolei w mózgu pacjentów z AD, szczególnie w hipokampie, jest znacznie podwyższony, a jego podwyższenie koreluje z ciężkością choroby [11]. BC200 może być silnym regulatorem BACE1 w komórkach AD i promować produkcję A β , dzięki czemu mają potencjał jako nowe biomarkery krwi na potrzeby rozwoju AD [11, 18].

4.4. MAGI2-AS3

Regulacyjny długi niekodujący RNA (lncRNA) MAGI2-AS3, regulatory żywotności komórek w różnych chorobach, odgrywają istotną rolę w neurogenезie poprzez promowanie proliferacji i różnicowania nerwowych komórek macierzystych, a odkrycia te sugerują potencjał cząsteczki jako nowego markera w AD [11, 19].

4.5. BDNF-AS

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), to najbardziej rozpowszechniony neurotroficzny czynnik wzrostu w ośrodkowym układzie nerwowym, niezbędny do przeżycia neuronów [20]. Transkrypt antysensowny BDNF-AS jest konserwowanym lncRNA, stymuluje wytwarzanie A β poprzez promowanie ekspresji BACE1, a pomiędzy A β i BDNF-AS tworzy się dodatnie sprzężenie zwrotne, które hamuje ekspresję BDNF, co jest obiecującą strategią leczenia AD, szczególnie poprzez zwiększanie poziomów BDNF [11, 20].

5. Neurotoksyczność A β a lncRNA

5.1. ATB

lncRNA ATB jest jednym z najważniejszych regulatorowych RNA, a jego uwolnienie tłumio neurotoksyczności indukowane przez A β , takie jak zmniejszenie żywotności komórek, apoptoza czy stres oksydacyjny [11, 21].

5.2. RPPH1

Składnik RNA rybonukleazy P H1 (RPPH1) rozszczepia cząsteczki prekursora tRNA w celu wytworzenia dojrzałego tRNA oraz reguluje ekspresję CDC42 poprzez celowanie w miR-326, RPPH1 osłabia redukcję żywotności oraz apoptozę komórek [11, 22].

5.3. H19

lncRNA H19 to konserwowany lncRNA, silnie ulegający ekspresji w hipokampie, a tłumienie jego ekspresji może hamować indukowaną przez A β apoptozę komórek, redukcję żywotności oraz stres oksydacyjny [11, 23].

6. Inne cząsteczki

Biomarkery, czyli cechy, które są obiektywnie mierzone i oceniane jako wskaźnik normalnych procesów biologicznych, procesów patogennych lub odpowiedzi farmakologicznych na leczenie, a w przypadku AD powinny odzwierciedlać patologię płytek i spłatków oraz powiązane mechanizmy patofizjologiczne, takie jak zwyrodnienie aksonów oraz patologię α -synukleiny [24]. Biomarkery Tau i A β mogą pomóc w diagnozo-

waniu patologii AD zarówno w fazie prodromalnej, jak i demencji choroby, a dalsze badania dają nadzieję wykorzystanie tych cząsteczek w badaniach do śledzenia różnych patologii podczas progresji choroby oraz mechanizmów prowadzących do objawów choroby [24]. W przyszłości cząsteczki te mogłyby być wykorzystane do podklasyfikacji zespołów neurodegeneracyjnych, co dałoby możliwość spersonalizowanego leczenia [24].

7. Wnioski

lncRNA to niewątpliwie bardzo istotne biomarkery z biologicznego i klinicznego punktu widzenia, ze względu na zróżnicowaną ekspresję w mózgach pacjentów z AD [1-9, 23-32]. lncRNA regulują ekspresję genów związanych z AD poprzez różne mechanizmy i odgrywają kluczową rolę w produkcji A β oraz indukowanej neurotoksyczności [11-17]. Poznanie dokładnych mechanizmów molekularnych lncRNA pogłębi zrozumienie mechanizmów prowadzących do AD oraz zapewni bardziej precyzyjne metody diagnozy i leczenia AD [1-32].

Uwagi ogólne/Podziękowania

Bez wyjątkowego wsparcia naszego promotora, prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacka Tabarkiewicza, niniejsza praca nie powstałaby. Zainspirował nas jego entuzjazm, wiedza i dbałość o szczegóły, które pomogły utrzymać ten artykuł na właściwej drodze do samego końca.

Literatura

1. Passeri E., Elkhoury K., Morsink M., Broersen K., Linder M., Tamayol A., Malaplate C., Yen F.T., Arab-Tehrany E., *Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations*, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 23, Iss. 22, MDPI, 2022, s. 1-5.
2. Lei P., Ayton S., Bush A.I., *The essential elements of Alzheimer's disease*, Journal of Biological Chemistry, Vol. 296, American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2021, s. 1-7.
3. Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., Nair M., *Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics*, International Journal of Nanomedicine, Vol. 14, s. 5541-5554, Dove Medical Press Ltd., 2019, s. 1-5.
4. Serrano-Pozo A., Das S., Hyman B., *T.APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches*, The Lancet Neurology, Vol. 20, Iss. 1, s. 68-80, Lancet Publishing Group, 2021, s. 1-5.
5. Rostagno A.A., *Pathogenesis of Alzheimer's Disease*, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 24, Iss. 1, MDPI, 2023, s. 1-5.
6. Liu Y., Cheng X., Li H., Hui S., Zhang Z., Xiao Y., Peng W., *Non-Coding RNAs as Novel Regulators of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease*, Frontiers in Immunology, Vol. 13, Frontiers Media S.A., 2022, s. 1-5.
7. Dong L.-X., Zhang Y.-Y., Bao H.-L., Liu Y., Zhang G.-W., An F.-M., *lncRNA NEATI promotes Alzheimer's disease by down regulating micro-27a-3p*, Am J Transl Res, Vol. 13, Iss. 8, Fronteries Media S.A., 2021, s. 1-5.
8. Li D., Zhang J., Li X., Chen Y., Yu F., Liu Q., *Insights into lncRNAs in Alzheimer's disease mechanisms*, RNA Biology, s. 1-11, Taylor and Francis Inc. 2020, s. 1-6.
9. Rybak-Wolf A., Plass M., *RNA dynamics in Alzheimer's Disease*, Molecules, Vol. 26, Iss. 17, MDPI AG, 2021, s. 1-5.
10. Canseco-Rodriguez A., Masola V., Aliperti V., Meseguer-Beltran M., Donizetti A., Sanchez-Perez A.M., *Long Non-Coding RNAs, Extracellular Vesicles and Inflammation in*

- Alzheimer's Disease*, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 23, Iss. 21, MDPI, 2021, s. 1-6.
11. Hao Y., Xie B., Fu X., Xu R., Yang Y., *New Insights into lncRNAs in A β Cascade Hypothesis of Alzheimer's Disease*, Biomolecules, Vol. 12, Iss. 12, MDPI, 2022, s. 1-5.
 12. Wu Y.Y., Kuo H.C., *Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases*, Journal of Biomedical Science, Vol. 27, Iss. 1, BioMed Central Ltd., 2020, s. 1-6.
 13. Policarpio R., D'ydwalle C., *Missing lnc(Rnas) in Alzheimer's Disease?*, Genes, Vol. 13, Iss. 1, MDPI, 2021, s. 1-6.
 14. Liu Y., Chen X., Che Y., Li H., Zhang Z., Peng W., Yang J., *lncRNAs as the Regulators of Brain Function and Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease*, Aging and Disease, Vol. 13, Iss. 3, s. 837-851, International Society on Aging and Disease, 2022, s. 1-8.
 15. Lan Z., Chen Y., Jin J., Xu Y., Zhu X., *Long Non-coding RNA: Insight Into Mechanisms of Alzheimer's Disease*, Frontiers in Molecular Neuroscience, Vol. 14, Frontiers Media S.A., 2022, s. 1-7.
 16. Zhou Y., Ge Y., Liu Q., Li Y.X., Chao X., Guan J.J., Diwu Y.C., Zhang Q., *lncRNA BACE1-AS Promotes Autophagy-Mediated Neuronal Damage Through The miR-214-3p/ATG5 Signalling Axis In Alzheimer's Disease*, Neuroscience, 2021, s. 1-5.
 17. Zhang C., Li B., *The correlation between lncRNA-17A expression in peripheral blood mononuclear cells and Wnt/ β -catenin signaling pathway and cognitive function in patients with Alzheimer Disease*, Am J Transl Res., 2021, s. 1-8.
 18. Khodayi M., Khalaj-Kondori M., Hoseinpour Feizi M.A., Jabarpour Bonyadi M., Talebi M., *Plasma lncRNA profiling identified BC200 and NEAT1 lncRNAs as potential blood-based biomarkers for late-onset Alzheimer's Disease*, EXCLI J., 2022, s. 1-5.
 19. Zhang J., Wang R., *Deregulated lncRNA MAGI2-AS3 in Alzheimer's Disease attenuates amyloid- β induced neurotoxicity and neuroinflammation by sponging miR-374b-5p*, Exp Gerontol, 2021, s. 1-5.
 20. Guo C.C., Jiao C.H., Gao Z.M., *Silencing of lncRNA BDNF-AS attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced neurotoxicity in PC12 cells by suppressing cell apoptosis and oxidative stress*, Neurol Res, 2018, s. 1-5.
 21. Wang J., Zhou T., Wang T., Wang B., *Suppression of lncRNA-ATB prevents amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells via regulating miR-200/ZNF217 axis*, Biomed Pharmacother, 2018, s. 1-5.
 22. Gu R., Liu R., Wang L., Tang M., Li S.R., Hu X., *lncRNA RPPH1 attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in SH-SY5Y cells via miR-326/PKM2*, Int J Neurosci, 2021, s. 1-5.
 23. Zhang Y.Y., Bao H.L., Dong L.X., Liu Y., Zhang G.W., An F.M., *Silenced lncRNA H19 and up-regulated microRNA-129 accelerates viability and restrains apoptosis of PC12 cells induced by A β ₂₅₋₃₅ in a cellular model of Alzheimer's Disease*, Cell Cycle, 2021, s. 1-5.
 24. Khan S., Barve K.H., Kumar M.S., *Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease*, Current Neuropharmacology, 2020, s. 1-5.
 25. Breijyeh Z., Karaman R., *Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*, Molecules, Vol. 25, Iss. 24, MDPI, 2020, s. 1-5.
 26. Serrano-Pozo A., Growdon J.H., *Alzheimer's Disease Risk Modifiable?*, Journal of Alzheimer's Disease, Vol. 67, Iss. 3, s. 795-819, IOS Press, 2019, s. 1-5.
 27. Cummings J.L., Tong G., Ballard C., *Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options*, Journal of Alzheimer's Disease, Vol. 67, Iss. 3, s. 779-794, IOS Press, 2019, s. 1-5.
 28. Eratne D., Loi S.M., Farrand S., Kelso W., Velakoulis D., Looi J.C., *Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis*, Australas Psychiatry, 2018, s. 1-5.

29. Ferrari C., Sorbi S., *The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle*, *Physiol Rev.*, 2021, s. 1-5.
30. Zhang X.X., Tian Y., Wang Z.T., Ma Y.H., Tan L., Yu J.T., *The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention*, *J Prev Alzheimers Dis.*, 2021, s. 2-5.
31. Tatulian S.A., *Challenges and hopes for Alzheimer's disease*, *Drug Discov Today*, 2022, s. 3.6.
32. Sun B.L., Li W.W., Zhu C., Jin W.S., Zeng F., Liu Y.H., Bu X.L., Zhu J., Yao X.Q., Wang Y.J., *Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives*, *Neurosci Bull*, 2018, s. 1-4.

Rola lncRNA w patogenezie i leczeniu choroby Alzheimerera

Streszczenie

Choroba Alzheimerera (AD) jest neurodegeneracyjną, postępującą chorobą o nieznaną przyczynę, etiologia prowadząca do otępienia, utraty pamięci epizodycznej i funkcji poznawczych. Jest to najbardziej powszechny typ demencji u osób starszych, dotykający co najmniej 27 milionów ludzi na całym świecie. Zewnątrzkomórkowe blaszki β -amyloidowe ($A\beta$) i wewnątrzkomórkowe sploty neurofibrylarne (NFT), składające się z fosforylowanego białka Tau, są cechami charakterystycznymi AD. Ludzki genom jest w 80% transkrybowany jako niekodujący RNA (ncRNA) i jest prawdopodobne, że może manipulować różnymi procesami biologicznymi. ncRNA składa się z długich niekodujących RNA (lncRNA) i mikroRNA. Długie niekodujące RNA (lncRNA), odgrywające kluczową rolę w regulacji ekspresji genów na poziomie epigenetycznym, transkrypcyjnym i post- transkrypcyjnym, a także modulacja chromatyny i organizacja kompleksu białkowego transkrypty niekodujące białek, które są dłuższe niż 200 nukleotydów i odgrywają ważną rolę w patogenezie AZS. Większość genów lncRNA jest regulowana transkrypcyjnie przez histon modyfikacja w AD. Ze względu na tak różnorodną rolę lncRNA w patomechanizmie AD lncRNA mogą służyć jako unikalne cele terapeutyczne w leczeniu i diagnostyce choroby Alzheimerera. Złożone sieci prowadzące do rozwoju AD i wyrafinowane możliwości lncRNA do modyfikacji szlaków biologicznych umożliwiają zrozumienie jego roli w patomechanizmie i stanowią atrakcyjne narzędzie diagnostyczne w nowej opcji terapeutycznej.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimerera, lncRNA, mikroRNA, choroba neurodegeneracyjna

The role of lncRNAs in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative, progressive disease of unknown etiology leading to dementia, loss of episodic memory, and cognitive function. It is the most common type of dementia in older people, affecting at least 27 million people worldwide. Extracellular β -amyloid ($A\beta$) plaques and intracellular neurofibrillary tangles (NFT), consisting of a phosphorylated tau protein, are hallmarks of AD. The human genome is 80% transcribed as non-coding RNA (ncRNA) and it is likely that it can manipulate a variety of biological processes. The ncRNA consists of long non-coding RNAs (lncRNAs) and microRNAs. Long non-coding RNAs (lncRNAs), playing a key role in the regulation of gene expression at the epigenetic, transcriptional and post- transcriptional levels, as well as chromatin modulation and protein complex organization, are non-protein coding transcripts that are longer than 200 nucleotides and play an important role in the pathogenesis of AD. Most lncRNA genes are transcriptionally regulated by histone modification in AD. Due to such a diverse role of lncRNA in the pathomechanism of AD, lncRNAs can serve as unique therapeutic targets in the treatment and diagnosis of Alzheimer's disease. The complex networks leading to AD development and the sophisticated ability of lncRNA to modify biological pathways make understanding its role in the pathomechanism an attractive diagnostic tool and new therapeutic option.

Keywords: Alzheimer's disease, lncRNA, microRNA, neurodegenerative disease

Migotanie przedsionków jako choroba cywilizacyjna

1. Wprowadzenie

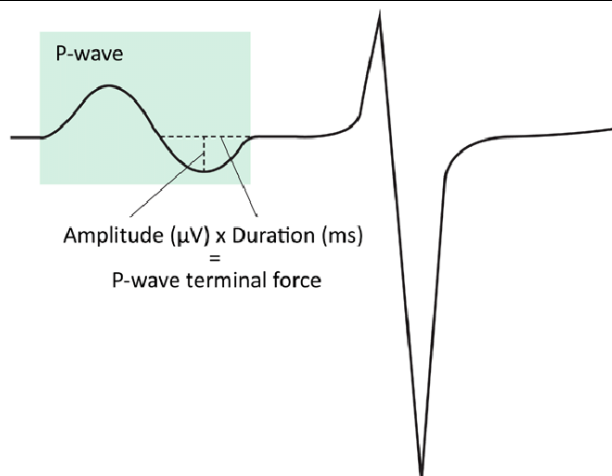
Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) stanowi dziś jeden z najbardziej rozpowszechnionych problemów zdrowotnych. Obecnie na świecie choruje ponad 30 milionów osób, a według prognoz do 2060 roku liczba chorych w samej Europie przekroczy 14-18 milionów. Wśród chorych 40% nie ma objawów arytmii, co uniemożliwia wczesną diagnostykę i włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej [1, 2]. Szacuje się, że koszty związane z tą arytmia pochłaniają około 1% budżetu służby zdrowia w Wielkiej Brytanii, a także około 16-26 miliarda dolarów amerykańskich rocznie w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Lepszy nadzór lekarski w krajach wysoko rozwiniętych w porównaniu do państw rozwijających się prowadzi do częstszego wykrywania migotania przedsionków [3]. Wczesne wykrywanie arytmii ma istotne znaczenie, gdyż AF wiąże się z 5-krotnie wyższym ryzykiem udaru mózgu, a 20% wszystkich udarów w UK odnotowuje się u pacjentów z AF [4]. Odsetek pacjentów z bezobjawowym AF wynosi od 11,5% do nawet 40%. Krótkie, kilkuminutowe (trwające po 5-6 minut) epizody AF zwiększają ryzyko udaru mózgu około 2,5-krotnie [5]. Częste występowanie arytmii, jak również powikłania zatorowo-zakrzepowe w przypadku nieleczonego AF skłaniają do aktywnego poszukiwania metod screeningu niemego klinicznie AF.

2. Diagnostyka migotania przedsionków

Prawidłowo wyróżniamy trzy główne drogi przewodzenia wiodące z prawego do lewego przedsionka: drogę przednią (droga Bachmanna), drogę środkową (droga Wenckebacha) i tylną (droga Thorela). Należy wspomnieć również o połączeniach międzyprzedsionkowych (*interatrial connections*), jednym z których jest tzw. pęczek Bachmanna (BB, *Bachmann bundle*) przebiegający pomiędzy górnymi częściami obydwu przedsionków. Zablockowanie lub wydłużenie przewodzenia impulsu elektrycznego w przedsionkach jest nazywane blokiem śródprzedsionkowym (IAB, *interatrial block*) i najczęściej jest spowodowane upośledzeniem przewodzenia impulsu w pęczku Bachmanna. Migotanie przedsionków występuje częściej wśród pacjentów z IAB, w porównaniu do osób z prawidłowym przewodzeniem śródprzedsionkowym. Wydłużenie czasu przewodzenia impulsu w miokardium przedsionków jest widoczne w EKG poprzez takie parametry jak czas trwania załamka P wynoszący 110 ms i więcej, dyspersja załamka P ≥ 40 ms i iloczyn czasu trwania i amplitudy fazy ujemnej załamka P w odprowadzeniu V1 $\leq -0,04$ mm/s (PWTF, *P-wave terminal force*). Wskaźniki te mogą być wykorzystywane jako czynniki ryzyka nawracania AF [6, 7]. Dyspersja załamka P (PWD, *P wave dispersion*) to różnica czasu trwania P w różnych odprowadzeniach EKG. PWD > 40 ms jest również traktowana jako wskaźnik zmiennej aktywności elektrycznej w różnych miejscach mięśni przedsionków, co może być powodem większej podatności na występowanie tachyarytmii [8]. Sposób pomiaru PWTF został przedstawiony na rysunku 1.

¹ Katedra i Klinika Kardiologii. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie.

² Katedra i Klinika Kardiologii. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie.



Rysunek 1. Sposób pomiaru wskaźnika *P wave terminal force* w odprowadzeniu V1 [9]

Wśród wskaźników EKG związanych z częstszym występowaniem AF należy wymienić także amplitudę P powyżej 2,5 mV, mierzoną w odprowadzeniu II [10]. Yoshizawa i wsp. wskazują na wyższą amplitudę załamka P głównie w odprowadzeniu II i V1 w grupie z migotaniem przedsionków niż w grupie kontrolnej, wskazując je jako możliwe czynniki predykcyjne AF [11].

Elektrokardiografia stanowi podstawowe narzędzie dostępne w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, które powinno być wykorzystywane zarówno do rozpoznawania AF, jak również do aktywnego poszukiwania tej arytmii u osób z podwyższonym ryzykiem tej choroby. Rozpoznanie AF opiera się na 12-odprowadzeniowym EKG lub co najmniej 30-sekundowym zapisie z 1-odprowadzeniowego paska rytmu. Dowodem na istotność omawianych zmian w EKG jest m.in. fakt, iż czas trwania załamka P skraca się po wykonaniu skutecznej ablacji podłoża AF [12].

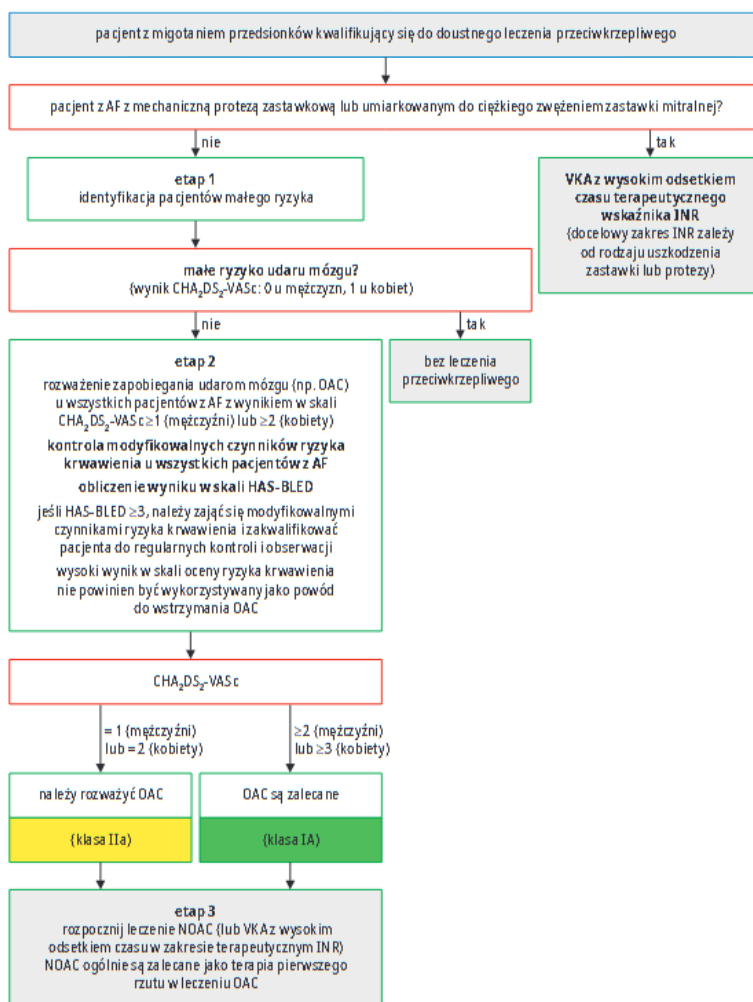
Kolejną bardzo ważną metodą pozwalającą na diagnostykę lewego przedsionka jest echokardiografia. Wielkość lewego przedsionka jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu migotania przedsionków [13, 14]. Najpopularniejszym parametrem oceny wielkości lewego przedsionka jest wymiar przednio-tylny w projekcji przymostkowej w osi długiej. Norma u kobiet to od 2,7 do 3,8 cm, u mężczyzn od 3,0 do 4,0 cm. Wyróżnia się powiększenie lewego przedsionka łagodne (kobiety 3,9-4,2 cm, mężczyźni 4,1-4,6 cm), umiarkowane (kobiety 4,3-4,6 cm, mężczyźni 4,7-5,2 cm) i ciężkie (kobiety $\geq 4,7$ cm, mężczyźni $\geq 5,2$ cm). Wariantem tego pomiaru jest indeksowanie do powierzchni ciała pacjenta. Wówczas norma wynosi od 1,5 do 2,3 cm, łagodne powiększenie lewego przedsionka 2,4-2,6 cm, umiarkowane 2,7-2,9 cm i ciężkie $\geq 3,0$ cm. Powiększony wymiar przednio-tylny lewego przedsionka jest związany z około 40% zwiększeniem częstotliwości wystąpienia AF (112). Inny wskaźnik wielkości przedsionków to pole powierzchni prawego (RAA, *right atrium area*) i lewego przedsionka (LAA, *left atrium area*) mierzony w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Normy dla RAA to 10-18 cm², norma LAA to ≤ 20 cm². Łagodne powiększenie to 20-30 cm², umiarkowane 30-40 cm² i ciężkie >40 cm². Tani i wsp. w swoich badaniach zwracali uwagę na fakt, iż zależność pomiędzy wymiarami lewego przedsionka ocenianymi planimetrycznie a objętością jamy LA jest nieliniowa [15]. Dokładniejsze odwzorowanie

wielkości jamy przedsionka zapewnia ocena jego objętości np. dzięki dwupłaszczyznowej metodzie Simpsona z podziałem objętości LA na dyski. Normy objętości to dla kobiet 22-52 ml, dla mężczyzn 18-58 ml. Łagodne powiększenie u kobiet rozpoznaje się od 53 do 62 ml, u mężczyzn 59-68 ml. Umiarkowane powiększenie lewego przedsionka u kobiet to 63-72 ml, u mężczyzn 69-78 ml. Ciężkie powiększenie lewego przedsionka u kobiet ≥ 73 ml, u mężczyzn ≥ 79 ml. Bardziej adekwatną ocenę objętości lewego przedsionka uzyskuje się poprzez indeksowanie do powierzchni ciała pacjenta (objętość LA/BSA ml/m²). Zakres referencyjny to 22 ml/m² \pm 6 ml/m². Łagodne powiększenie lewego przedsionka to 29-33 ml/m², umiarkowane powiększenie 34-39 ml/m², ciężkie powiększenie ≥ 40 ml/m² [16]. Korelacja z nawrotem arytmii jest największa w przypadku objętości LA indeksowanej do powierzchni ciała (LAVI): 39,7 ml/m² w podgrupie z nawrotem arytmii i 31,4 ml/m² w podgrupie bez nawrotu arytmii [17]. Istotną rolę przypisuje się również parametrom przepływu krwi przez uszko lewego przedsionka, a wśród nich maksymalnej prędkości fali napływu do LAA > 40 cm/s (LAAB, *maximal left atrium appendage backward velocity*), która okazała się niezależnym wskaźnikiem utrzymania rytmu zatokowego [18].

3. Farmakoterapia

Według wytycznych ESC dotyczących leczenia AF pierwsza ocena chorego powinna odbywać się tam, gdzie zostało wykonane badanie EKG z rozpoznaniem arytmii (POZ, Izba przyjęć, SOR itd.). Wówczas należy wziąć pod uwagę stabilność hemodynamiczną pacjenta, możliwości redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, prewencję udaru mózgu, zmniejszenie objawów, zachowanie czynności lewej komory serca. W tym celu należy ocenić ewentualne czynniki wywołujące arytmie (jak np. nadczynność tarczycy, posocznica, okres pooperacyjny). Spójne, zintegrowane podejście u pacjenta z AF zostało zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia jako Ramowy Program Innowacyjnej Opieki w Chorobach Przewlekłych (*InnovativeCare for ChronicConditions Framework*) [20].

Leczenie migotania przedsionków obejmuje kontrolę rytmu (leczenie antyarytmiczne), kontrolę częstości pracy komór serca (obejmujące betabloker i digoksynę), a także, co najważniejsze, prewencję udaru mózgu (leczenie przeciwzakrzepowe). Profilaktyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych opiera się na doustnych antykoagulantach (DOAC, *direct oral anticoagulants*), do których zalicza się dabigatran oraz ksabany (apixaban, rywaroxaban i edoxaban), a także na antagonistach witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), do których należą acenokumarol i warfaryna. Rozpoczęcie terapii przeciwzakrzepowej opiera się na udokumentowaniu AF w badaniu EKG oraz ocenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Aktualnie obowiązująca skala CHA₂DS₂-VASc stosowana jest w praktyce klinicznej od 2012 roku. Inną skalą służącą do oceny ryzyka udaru niedokrwienego mózgu jest skala ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) biorąca pod uwagę epizod przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), a nie tylko udar mózgu, jak to ma miejsce w skali CHA₂DS₂-VASc, a także niewydolność nerek (proteiniurię, eGFR poniżej 45 ml/min, schyłkową niewydolność nerek). Skala ATRIA jest bardzo pomocna w różnicowaniu pacjentów z pośrednim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Algorytm stosowania doustnej terapii przeciwkrzepliwej został przedstawiony na rysunku 2 zapożyczonym z aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Ryzyko krwawienia natomiast możemy oszacować za pomocą m.in. skali HAS-BLED [5, 19].



Rysunek 2. Stosowanie doustnej terapii przeciwkrzepliwiej u pacjentów z migotaniem przedsionków według wytycznych ESC [20]

Należy pamiętać o bezwzględnych przeciwwskazaniach do doustnej antykoagulacji. Wśród nich wymieniamy: aktywne poważne krwawienie, trombocytopenię <50 płytek/ μL , ciężką anemię w trakcie diagnostyki, przebyty epizod poważnego krwawienia, jak np. krwotok śródmózgowy. Nowe doustne antykoagulanty są przeciwwskazane także w grupie chorych z dysfunkcją wątroby określoną w skali Child-Pugh na C, a rywaroksaban nie jest zalecany w kategorii B i C. Natomiast doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K są przeciwwskazane w ciąży. Ponadto nie należy stosować DOAC w przypadku mechanicznej protezy zastawkowej lub co najmniej umiarkowanej stenozy mitralnej. Należy również pamiętać o ograniczeniach związanych z niewydolnością nerek. U osób z klirensiem kreatyniny od 15 do 49 ml/min należy zredukować dawkę rywaroksabanu z 20 mg do 15 mg, nie należy podawać leku przy klirensie kreatyniny <15 ml/min. Dawkę apiksabanu należy zredukować z 5 mg do 2,5 mg, gdy klirens kreatyniny mieści się w zakresie od 15 do 29 ml/min, a także u osób z co naj-

mniej dwoma czynnikami spośród stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl i/lub w wieku >80 lat i/lub <60 kg masy ciała. Dawka dabigatranu powinna być zredukowana z 150 mg do 110 mg dwa razy dziennie, gdy klirens kreatyniny będzie mieścił się w zakresie 30-50 ml/min. Poniżej tych wartości dabigatran jest przeciwwskazany. Ponadto nie powinno się stosować doustnych antykoagulantów w zespole antyfosfolipidowym (u tych chorych zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K).

Warto wymienić czynniki ryzyka krwawienia będące przeciwwskazaniami do antykoagulacji. Niemodyfikowalne czynniki ryzyka to wiek powyżej 65 lat, przebyte duże krwawienie, schyłkowa niewydolność nerek lub stan po przeszczepieniu nerki, ciężka dysfunkcja wątroby (marskość), nowotwór, predyspozycje genetyczne (jak np. polimorfizm cytochromu CYP2C9), przebyty udar lub TIA, cukrzyca, demencja. Potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka to zwiększone ryzyko upadków, anemia, uszkodzona funkcja trombocytów lub trombocytopenia, niewydolność nerek z eGFR <60 mL/min. Modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia to stosowanie leków przeciwplatekcyjnych (także NLPZ), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, zła tolerancja OAC, ryzykowne zachowania prowadzące do urazów, nadużywanie alkoholu. W przypadku stosowania VKA, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia przy jednocześnie odpowiednim efekcie przeciwkrzepliwym, istotna jest kontrola INR (docelowo pomiędzy 2,0 a 3,0 przy jednoczesnym TTR ≥ 70). Ryzyko krwawienia wzrasta także, gdy podwyższone jest stężenie biomarkerów takich jak różnicujący czynnik wzrostu 15 (GDF15), cystatyna C, wyskoczła cTnT, czynnik von Willebranda i inne markery koagulacji [20, 21].

Kolejnym krokiem w farmakoterapii jest kontrola częstości pracy komór w czasie trwania AF (prawidłowo HR <110 /min). Stosuje się w tym celu betablokery lub niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, a także digoksynę. Natomiast wśród leków antyarytmicznych, stosowanych w celu przywrócenia rytmu zatokowego lub w prewencji nawrotu arytmii, znajdują się: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon. Rzadziej są to chinidyna, dyzopiramid, sotalol i dofetylid. Zastosowanie podstawowych leków w terapii AF zostało przedstawione w tabeli 1.

Należy również wymienić leki wspomagające, które nie mają bezpośredniego działania antyarytmicznego, jednak pośrednio zmniejszają ryzyko nawrotu migotania przedsionków lub poprawiają funkcję przedsionków. ACE inhibitory w przypadku pacjentów z dysfunkcją lewej komory i po zawale mięśnia serca mogą mieć wpływ na zmniejszenie częstości występowania AF. Dodatkowo zapobiegają AF u pacjentów z hipertrofią miokardium. AT1R blokery u osób z dysfunkcją lewej komory lub jej przestaniem zapobiegają migotaniu przedsionków. Spironolakton i eplerenon w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach zmniejszały ryzyko nawrotów AF i włóknienia miokardium. Podobnie eksperymentalnie dowodzone hamowania włóknienia mięśnia serca przy stosowaniu statyn, pirlfenidonu, HSP induktory i n-3 PUFA [22].

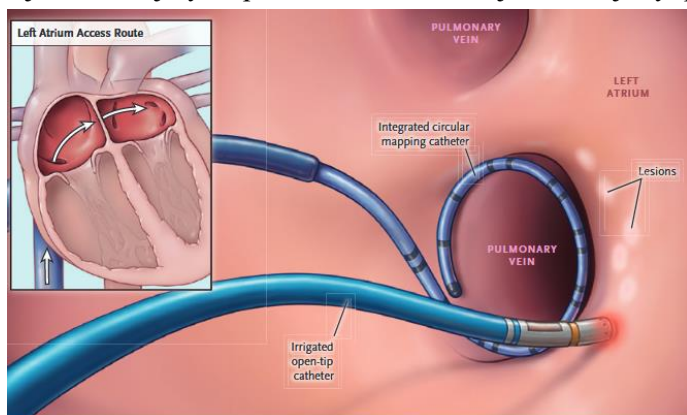
Tabela 1. Dawkowanie podstawowych leków służących kontroli rytmu i leków antyarytmicznych stosowanych w AF [20]

	Dawka dożylna	Typowa doustna dawka podtrzymująca	Przeciwwskazania
β-adrenolityki³			
winian metoprololu	2,5–5 mg w bolusie <i>i.v.</i> , do 4 dawek	25–100 mg 2 × dz.	W przypadku astmy stosować β ₁ -adrenolityki Przeciwwskazane w ostrej HF oraz ciężkim skurczu oskrzeli w wywiadzie
metoprolol XL (bursztynian)	N/A	50–400 mg 1 × dz.	
bisoprolol	N/A	1,25–20 mg 1 × dz.	
atenolol ⁴	N/A	25–100 mg 1 × dz.	
esmolol	500 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> trwającym 1 min, a następnie 50–300 µg/kg/min	N/A	
landiolol	100 µg/kg w bolusie <i>i.v.</i> trwającym 1 min, a następnie 10–40 µg/kg/min ^{3,5}	N/A	
nebiwolol	N/A	2,5–10 mg 1 × dz.	
karwedilol	N/A	3,125–50 mg 2 × dz.	
niedihydropirydynowi antagoniści kanału wapniowego			
werapamil	2,5–10 mg w bolusie <i>i.v.</i> w ciągu 5 min	40 mg 2 × dz. do 480 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) 1 × dz.	Przeciwwskazane w HFrEF Należy dostosować dawki w przypadku niewydolności wątroby i nerek
diltiazem	0,25 mg/kg w bolusie <i>i.v.</i> w ciągu 5 min, następnie 5–15 mg/h	60 mg 3 × dz. do 360 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) 1 × dz.	
glikozydy naparstnicy			
digoksylna	0,5 mg w bolusie <i>i.v.</i> (0,75–1,5 mg w ciągu 24 h w dawkach podzielonych)	0,0625–0,25 mg 1 × dz.	Wysokie stężenie w osoczu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić czynność nerek i dostosować dawkę u pacjentów z CKD
digitoksylna	0,4–0,6 mg	0,05–0,1 mg 1 × dz.	
Inne			
amiodaron	300 mg <i>i.v.</i> rozcieńczone w 250 ml 5% dekstrozy przez 30–60 min (najlepiej przez kaniulę w żyłę centralnej), a następnie 900–1200 mg <i>i.v.</i> w ciągu 24 h rozcieńczone w 500–1000 ml przez kaniulę w żyłę centralnej	200 mg 1 × dz. po nasyceniu dawką 200 mg 3 × dz. przez 4 tyg., następnie 200 mg 1 × dz. ^{6,34} (wskazane zmniejszenie dawki innych leków kontrolujących częstotliwość w zależności od częstotliwości akcji serca)	W przypadku chorób tarczycy tylko, jeśli nie ma innych opcji terapeutycznych

4. Leczenie zabiegowe przezskórne

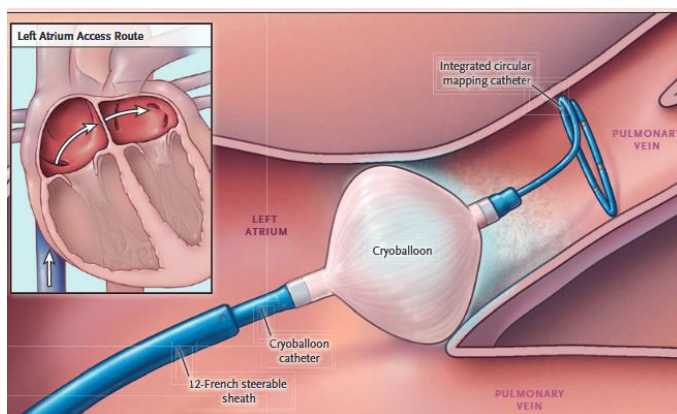
W świetle najnowszych wytycznych leczenia migotania przedsionków – ablacja cewnikowa powinna być wykonana u pacjentów z nieskuteczną terapią lekową (klasa I zaleceń), a także uwzględniając preferencje chorych – może być pierwszą metodą leczenia AF [20]. Skuteczność zabiegu ablacji przezskórnej zarówno metodą RF, jak i krioablacji balonowej dochodzi do ok 80% [23]. Obiecująca wydaje się metoda izolacji ujść żył płucnych metodą elektroporacji (PFA, *pulsed field ablation*), polegająca na dostarczeniu do ujść żył płucnych impulsów elektromagnetycznych. Skuteczność tej metody wydaje się sięgać 96%, jednak potrzeba więcej badań w tym zakresie [24]. W wyborze metody leczenia zabiegowego należy się także odwołać do badania FIRE i ICE, które było jednym z największych prospektywnych randomizowanych badań porównujących technologie RF i krioablację. Wskaźnik nawrotów AF osiągał takie same wartości w obu metodach. Strategie ablacji Cather, takie jak modulacja autonomiczna i dodatkowe linie, wydawały się zwiększać skuteczność samej izolacji ujść żył płucnych [25]. Charitakis i wsp. porównali różne strategie inwazyjnego leczenia migotania przedsionków. Stwierdzono przewagę strategii obejmujących PVI nad strategiami nieobejmującymi PVI, takimi jak podejścia oparte na elektrokardiogramie. Ryzyko nawrotu było istotnie zmniejszone w przypadku PVI z denerwacją nerek (RR: 0,60, CI: 0,38-

0,94), PVI z ablacją zwoju mózgowego (RR: 0,62, CI: 0,41-0,94), PVI z dodatkowymi liniami ablacji (RR: 0,8, CI: 0,68-0,95) oraz PVI w połączeniu z modyfikacją dwu-wiązkową (RR: 0,32, CI: 0,11-0,88). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa [26]. Kawamura i wsp. również porównali metodę PFA z ablacją energią termiczną. Obszar izolacji prawej górnej PV był mniejszy przy zastosowaniu PFA z ablacją prądem o częstotliwości radiowej (RFA) [27]. Konieczne jest przeprowadzenie podobnych badań w przyszłości dostarczających informacji o skuteczności metod ablacji AF. Obecnie najskuteczniejszym sposobem leczenia AF jest izolacja żył płucnych.



Rysunek 3. System ablacji o częstotliwości radiowej (RF – radiofrequency)

Integrated circular mapping catheter – cewnik diagnostyczny. Irrigated open-tip catheter – irygowana (chłodzona) elektroda ablacyjna. Left atrium – lewy przedsionek. Left atrium access route – dostęp do lewego przedsionka. Lesions – lezje, miejsca po ablacji. Pulmonary veins – żyła płucna. Procedura zabiegowa obejmuje dojście do prawego przedsionka z nakłucia przez żyłę udową, rzadziej żyłę szyjną. Następnie przez nakłucie transeptalne przejście do lewego przedsionka. Po umieszczeniu cewnika diagnostycznego w ujściu żył płucnych procedura zakłada wykonanie aplikacji RF, powodując ich elektryczną izolację [28]



Rysunek 4. Krioabłacja balonowa ujść żył płucnych

Cryoballoon – kriobalon. Cryoballoon catheter – cewnik balonowy. 12-French steerable sheath – koszulka balonowa, sterowalna o rozmiarze 12 French. Integrated circular mapping catheter – cewnik mapujący aktywność elektryczną żył płucnych. Left atrium – lewy przedsionek. Left atrium access route – dostęp do lewego przedsionka. Pulmonary vein – żyła płucna. Procedura dojścia do lewego przedsionka jest taka sama jak w przypadku ablacji RF. Następnie w ujściu żyły płucnej pozycjonowany jest kriobalon, który zostaje wypchnięty podtlenkiem azotu, dzięki czemu schładzany jest do ok -50°C . Powoduje to elektryczną izolację żył płucnych od lewego przedsionka, co jest głównym celem zabiegu [28]

Kwalifikacja do zabiegu ablacji podłoża AF obejmuje objawową arytmieję, nietolerancję lub nieskuteczność leków klasy I lub III według klasyfikacji Vaughana Williama (lub preferencję pacjenta), BMI < 35, podejrzenie dysfunkcji skurczowej LV na tle tachykardiomiopatii, optymalną kontrolę chorób współistniejących i modyfikowalnych czynników ryzyka. Większe szanse utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu mają również pacjenci z wymiarem lewego przedsionka poniżej 5 cm w projekcji przymostkowej w osi długiej. Należy więc zaznaczyć, że pacjenci nieodczuwający objawów lub z bardzo dużym wymiarem lewego przedsionka mogą nie odnieść korzyści z zabiegu. Z drugiej strony istotnie powiększony przedsionek może prowadzić do istotnej hemodynamicznie niedomykalności mitralnej, a utrwalone migotanie przedsionków z szybką akcją komór może skutkować tachykardiomiopatią. Ostatecznie chorzy z akcją serca >110/min, AF, u których nie uzyskano kontroli częstości komór pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii w maksymalnych, tolerowanych dawkach, mogą wymagać implantacji układu stymulującego i ablacji łącza AV. Decyzja o wyborze odpowiedniej strategii leczenia powinna być zawsze podejmowana wspólnie przez doświadczonego klinicystę i z uwzględnieniem preferencji chorego [20].

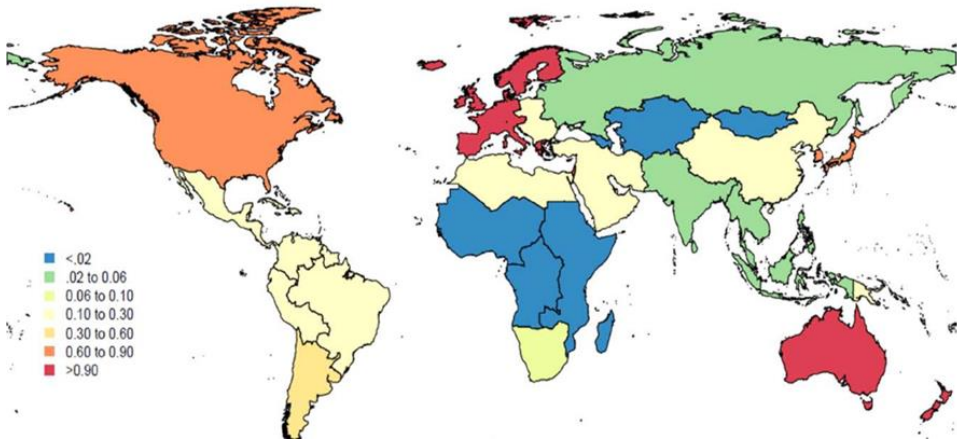
Przygotowanie do zabiegu obejmuje kontrolę modyfikowalnych czynników ryzyka, leczenie farmakologiczne chorób współistniejących, aktualne badanie echokardiograficzne lub CT serca, a także badanie echo serca metodą przezprzełykową (lub CT) w celu wykluczenia obecności skrzeplin w jamach serca <48 godzin przed zabiegiem. ESC zaleca wykonanie zabiegu ablacji w czasie nieprzerwanej antykoagulacji niezależnie od stosowanych leków. U pacjentów stosujących NOAC można rozważyć pominięcie jednej (rywaroksaban, edoksaban) lub dwóch dawek (dabigatran, apiksaban) przed zabiegiem. Przeciwwskazana jest terapia pomostowa. Nie należy odstawiać leków antyarytmicznych. Powrót do stosowania doustnych antykoagulantów po około 6 godzinach od zabiegu [20].

Powikłania zabiegu obejmują m.in. krwiak zaotrzewnowy, zapalenie osierdzia, płyn w worku osierdziowym, zwężenie naczynia wieńcowego związane z ablacją (RF), zwężenie żyły płucnej, nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego, przetokę przedsionkowo-przełykową, podrażnienie oskrzeli, zwężenie żyły płucnej, niedokrwienie CUN, podrażnienie lub uszkodzenie nerwu przeponowego. Choć potencjalnie lista istotnych komplikacji jest długa, występują one dość rzadko. Tamponada mięśnia serca zdarzała się w mniej niż 1% przypadków [29].

Ablacja chirurgiczna jest kolejną z metod leczenia AF. W grupie chorych poddawanych innym operacjom kardiochirurgicznym ablację chirurgiczną należy rozważyć zawsze w przypadku objawowego AF. U pozostałych chorych z objawowym migotaniem przedsionków ablację chirurgiczną należy rozważyć tylko w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego i po niepowodzeniu jednej lub więcej ablacji cewnikowych [30, 31]. Popularną metodą jest operacja Cox Maze. Według badania Society of Thoracic Surgeons porównującego 67 389 pacjentów z AF i poddanych zabiegom chirurgicznym chorzy po zabiegach częściej niż w grupie kontrolnej wymagali implantacji układu stymulującego serce [32].

5. Badania przesiewowe

Potrzeba poszukiwania badań przesiewowych w kierunku AF, w tym niemego klinicznie, uzasadniona jest przez dane epidemiologiczne. Odsetek światowych zgonów spowodowanych powikłaniami tej arytmii jest bardzo duży i został przedstawiony na rysunku 5 [3].



Rysunek 5. Odsetek globalnych zgonów w 2010 roku związanych z migotaniem przedsionków. Mapa pokazuje zakodowane kolorem proporcje (w procentach) [3]

Czy aktywne poszukiwanie remodelingu lewego przedsionka, a także wykrywanie bezobjawowej arytmii powinno stać się regułą w codziennej praktyce, czy może jednak koszt takiego przedsięwzięcia znacząco przerasta ewentualne korzyści? Lowres i wsp. w metaanalizie wykorzystującej 30 dostępnych prac naukowych opartych na palpacji tętna lub EKG wskazują na wykrycie wcześniej niezdiagnozowanego AF u około 1% pacjentów, a w grupie powyżej 65. roku życia u 1,4% [33, 34]. Fitzmaurice i wsp. w badaniu screeningowym, którym objęto 14 802 pacjentów w 50 gabinetach podstawowej opieki zdrowotnej, wskazują na wykrywalność migotania przedsionków u 1,63% wcześniej niezdiagnozowanych osób [35]. Prawdopodobieństwo rozwoju AF można też ocenić w odniesieniu do czynników ryzyka. Istnieją propozycje algorytmów oceniających możliwość wystąpienia arytmii (np. skala C2HEST), jednak żadna z nich nie została przyjęta do szerokiego użytku w praktyce klinicznej [36].

Jednym z najważniejszych sposobów oceny ryzyka wystąpienia AF powinna być analiza elektrokardiogramu. Poszukiwanie elektrokardiograficznych cech zwolnienia przewodzenia w przedsionkach, jak również ocena echokardiograficzna wydają się uzasadnione. Remodeling przedsionków uwidacznia się w różnym stopniu we wskaźnikach elektrokardiograficznych. Trudno wskazać jeden, najbardziej przydatny parametr EKG, jednak ocena parametrów opisanych we wcześniejszych podrozdziałach jest bardzo ważna. Dużą rolę odgrywa także badanie echokardiograficzne, ze względu na wysoką wartość predykcyjną oceny wielkości lewego przedsionka. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii u osób z poszerzeniem przedsionków w badaniu echo serca należy rozważyć u tych osób aktywne poszukiwanie arytmii (np. poprzez urządzenia Holterowskie lub inne służące wielodniowej rejestracji EKG. U chorych ze zdiagnozowanym AF badanie echo jest pomocne w ustaleniu dalszej strategii terapeutycznej ze względu na większą szansę utrzymania rytmu zatokowego w grupie chorych z prawidłowym wymiarem lewego przedsionka.

Istnieje wiele narzędzi umożliwiających screening pacjentów z podwyższonym ryzykiem arytmii, wśród których część nie jest dotychczas zwalidowana do użytku medycznego. Możliwe jest monitorowanie Holterowskie, pomiar tętna (samodzielny lub przy okazji automatycznego pomiaru ciśnienia), generowanie EKG za pomocą smartfo-

nów, smartwatchów, klasycznego monitorowania (telemetria na oddziałach szpitalnych), naklejanych urządzeń na skórę monitorujących pracę serca przez 1-2 tygodnie, a także implantowanych urządzeń umożliwiających detekcję arytmii (rejestratory pętlowe, a także stymulatory serca, kardiowertery-defibrylatory, urządzenia do terapii resynchronizującej, które pozwalają na detekcję szybkich rytmów przedsionkowych). Czulość i specyficzność każdej z metod porównuje się do 12-odprowadzeniowego EKG jako złotego standardu. Pomiar tętna ma czulość w wykrywaniu arytmii od 87% do 97%, a specyficzność – od 70% do 81% [36]. Automatyczne aparaty do pomiaru ciśnienia krwi tętnicznej wykrywają arytmie z czulością 93-100% i specyficznością 86-92% [37, 38]. EKG z jednego odprowadzenia ma czulość 94-98% i specyficzność 76-95% [40, 41]. Aplikacje w smartfonach charakteryzują się czulością 91,5-98,5% i specyficznością 91,4-100%. Smartwatche mają czulość 97-99% i specyficzność 83-94% [20]. Wszystkie powyższe technologie niewątpliwie przyczyniają się do lepszego wyłonienia pacjentów zagrożonych AF.

6. Podsumowanie

Migotanie przedsionków jest ważną chorobą cywilizacyjną. Jej odpowiednio wczesne rozpoznanie pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia, prowadzącego do redukcji liczby powikłań. W świetle wytycznych rekomenduje się screening w celu poszukiwania migotania przedsionków w grupie osób po 65. roku życia poprzez pomiary tętna lub pasek rytmu EKG, a systematyczny screening EKG należy rozważyć u osób powyżej 75. roku życia lub z wysokim ryzykiem udaru mózgu. Biorąc pod uwagę dane statystyczne, potrzeba dalszych badań poszukujących tanich i łatwo dostępnych metod przesiewowej oceny pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia AF.

Literatura

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., Ford E., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A., McDermott M., Meigs J., Mozaffarian D., Nichol G., O'Donnell C., Roger V., Rosamond W., Sacco R., Sorlie P., Stafford R., Steinberger J., Thom T., Wasserthiel-Smoller S., Wong N., Wylie-Rosett J., Hong Y., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*, *Circulation*, 119(3), 2009, s. 480-486.
2. Friberg L., Bergfeldt L., *Atrial fibrillation prevalence revisited*, *Journal of Internal Medicine*, 274, 2013, s. 461-468.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Young-Hoon K., McAnulty J.H., Zhi-Jie Z., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J.L., *Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study*, *Circulation*, 129(8), 2013, s. 837-847.
4. www.stroke.org.uk/professionals/atrial-fibrillation-information-and-resources [data dostępu: 15.03.2023].
5. Ponikowski P., Hoffman P., Witkowski A., Lipiec P. (red.), *Kardiologia*, Podr. P.T.K. Via Medica, 2019, s. 246-258.
6. Kitkungvan D., Spodick D.H., *Interatrial block: is it time for more attention?*, *Journal of Electrocardiology*, 42(6), 2009, s. 687-692.
7. Ariyaratnam V., Asad N., Tandar A., Spodick D.H., *Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis*, *Chest*, 128(2), 2005, s. 970-975.

8. Puerta R.C., Aliz E.L., Lopez-Calleja M.A., Ramirez R.R., Pena G.P., *Increased P wave dispersion in elite athletes. Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 11(3), 2011, s. 73-80.
9. Christophersen I.E., Magnani J.W., Yin X., Barnard J., *Fifteen Genetic Loci Associated With the Electrocardiographic P Wave*, *Circulation Cardiovascular Genetics*, 10(4), 2017, s. 1-9.
10. Spodick D.H., Raju P., Bishop R.L., Rifkin R.D., *Operational definition of normal sinus heart rate*, *The American Journal of Cardiology*, 1,69(14), 1992, s. 1245-1246.
11. Yoshizawa T., Niwano S., Niwano H., Igarashi T., Fujiishi T., Ishizue N., Oikawa J., Satoh A., Kurokawa S., Hatakeyama Y., Fukaya H., Ako J., *Prediction of New Onset Atrial Fibrillation Through P Wave Analysis in 12 Lead ECG*, *International Heart Journal*, 55(5), 2014, s. 422-427.
12. Lux R., Greg. R.L.R., *New leads for P wave detection and arrhythmia classification*, *Journal of Electrocardiology*, 2004, s. 37-80.
13. Kagawa K., Arakawa M., Miwa H. et al., *Left atrial function during leftventricular diastole evaluated by left atrial angiography and left ventriculography*, *J. Cardiol.*, 24, 1994, s. 317-325.
14. Vaziri S.M., Larson M.G., Benjamin E.J. et al., *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study*, *Circulation*, 89, 1994, s. 724-730.
15. Tani T., Tanabe K., Ono M. et al., *Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy*, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 17, 2004, s. 644-648.
16. Roszczyk N., Wierzbowska-Drabik K., Kasprzak J.D. *Ocena wielkości i funkcji lewego przedsionka*, *Kardiol. Pol.*, 70; 10, 2012, s. 1046-1052.
17. Marchese P., Bursi F., Donne G.D. et al., *Indexed left atrial volume predicts the recurrence of nonvalvular atrial fibrillation after successful cardioversion*, *Eur. Heart. J.*, 12, 2011, s. 214-221.
18. Antonielli E., Pizzuti A., Pálincás A. et al., *Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39, 2002, s. 1443-1449.
19. Piccini J.P., Stevens S.R., Chan Y.C., Singer D.E., Lokhnygina Y., Go A.S., Patel M.R., Mahaffey K.W., Halperin J.L., Breithardt G., Hankey G.J., Hacke W., Becker R.C., Nessel C.C., Fox K.A.A., Califf R.M., *ROCKET AF Steering Committee and Investigators, Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Validation of the R2CHADS2 Index in the ROCKET AF and ATRIA Study Chorts*, *Circulation*, 127, 2013, s. 224-232.
20. Hindricks G., Potapara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., Meil M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Gelder I.C., Putte B.P., Watkins C.L., *Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of CardioThoracicSurgery (EACTS). Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)*, 2020.
21. Undas A., Pasierski T., Windyga J., Crowther M., *Praktyczne aspekty stosowania nowych doustnych antykoagulantów w migotaniu przedsionków. Bezpieczeństwo*, *PolskieArchiwum MedycynyWewnętrznej*, 124, 2014, s. 686-692.
22. Nattel S., Maguz A., Le Bouter S., Yeh Y.H., *Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation*, *Physiological Reviews*, 87, 2007, s. 425-456.

23. Penela D., Cappato R., *How effective is cryoablation in the treatment of atrial fibrillation?*, Eur Heart J Suppl., Oct, 23(Suppl E), 2021, s. E51-E54.
24. Reddy V.Y., Dukkipati S.R., Neuzil P., Anic A., Petru J., Funasako M. et al., *Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II*, JACC Clin Electrophysiol., May, 7(5), 2021, s. 614-627.
25. Mohamed Sayed M., ElMaghawry M., *FIRE AND ICE: The quest for the perfect modality in atrial fibrillation ablation*, Global Cardiology, Scienceand Practice, 3, 2016.
26. Charitakis E., Metelli S., Karlsson L.O., *Comparing efficacy and safety in catheter ablation strategies for atrial fibrillation: a network meta-analysis*, BMC Medicine, 20, 2022, s. 193.
27. Kawamura I., Neuzil P., Shivamurthy P., Kuroki K., Lam J., Musikantow D., Chu E., Turagam M.K., Minami K., Funasako M., Petru J., Choudry S., Miller M.A., Langan M.N., Whang W., Dukkipati S.R., Koruth J.S., Reddy V.Y., *How does the level of pulmonary venous isolation compare between pulsed field ablation and thermal energy ablation (radiofrequency, cryo, or laser)?*, Europace. European Journal of Pacing, Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology, 23(11), 2021, s. 1757-1766.
28. Kuck K.H., Brugada J., Fürnkranz A., Metzner A., Ouyang F., Chun K.R.J., Elvan A., Arentz T., Bestehorn K., Pocock S.J., Albenque J.P., Tondo C., *FIRE AND ICE Investigators, Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation*, New England Journal of Medicine, 374(23), 2016, s. 2235-2245.
29. Miyazaki S., Tada H., *Complications of Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation.*, Arrhythm Electrophysiol Rev., Mar, 8(1), 2019, s. 60-64.
30. Lawrance C.P., Henn M.C., Damiano Jr R.J., *Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results*, Curr Opin Cardiol. Jan, 30(1), 2015, s. 58-64.
31. Gillinov A.M., Bakaen F., McCarthy P.M., Blackstone E.H., Rajeswaran J., Petterson G., Sabik J.F., Najam F., Hill K.M., Svensson L.G., Cosgrove D.M., Marrouche N., Natale A., *Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation?*, The Annals of Thoracic Surgery, 81, 2006, s. 19-26.
32. Gammie J.S., Haddad M., Milford-Beland S., Welke K.F., Ferguson T.B., O'Brien S.M., Griffith B.P., Petron E.P., *Atrial Fibrillation Correction Surgery: Lessons From The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database*, The Annals of Thoracic Surgery, 85(3), 2008, s. 909-914.
33. Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D., Horn M., Weimar C., Kohrmann M., Wachter R., Rosin L., Kirchhof P., *Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study*, Stroke, 44, 2013, s. 3357.
34. Lowres N., Neubeck L., Redfern J., Freedmen B., *Screening to identify unknown atrial fibrillation*, Thrombosis and Haemostasis, 110(2), 2013, s. 213-222.
35. Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D.R., Jowett S., Mant J., Murray E.T., Holder R., Raftrey J.P., Bryan S., Davies M., Lip G.Y.H., Allan T.F., *Screening vs routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over*, BMJ, 335(7616), 2007, s. 383.
36. Lip G.Y.H., Skjoth F., Nielsen P.B., Larsen T.B., *Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study)*, The American Journal of Cardiology, 125, 2020, s. 48-54.
37. Harris K., Edwards D., Mant J., *How can we best detect atrial fibrillation?*, The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 42, 2012, Suppl 18, s. 5-22.
38. Wiesel J., Wiesel D., Suri R., Messineo F.C., *The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients*, Pacing and Clinical Electrophysiology, 27, 2004, s. 639 -643.

39. Willits I., Keltie K., Craig J., Sims A., *Watch BP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: aNICE Medical Technology Guidance*, Applied Health Economics and Health Policy, 12, 2014, s. 255-265.
40. Desteghe L., Raymaekers Z., Lutin M., Vijgen J., Diling-Boer D., Koopman P., Schurmans J., Vanduyhoven P., Dendale P., Heidbuchel H., *Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting*, European Journal of Pacing, Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology, 19, 2017, s. 29-39.
41. Jacobs M.S., Kaasenbrood F., Postma M.J., Van Hulst M., Tieleman R., *Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands*, European Journal of Pacing, Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology, 20, 2018, s. 12-18.

Migotanie przedsionków jako choroba cywilizacyjna

Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) dotyczy obecnie na świecie ponad 30 milionów osób i wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększeniem nakładów służby zdrowia. Poszukiwanie prostych metod screeningu pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia tej arytmii wydaje się kluczowe w codziennej praktyce klinicznej.

Elektrokardiografia stanowi podstawowe narzędzie dostępne w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, powinna być więc wykorzystywana zarówno do rozpoznawania arytmii, jak również do screeningu osób z podwyższonym ryzykiem AF. Wskaźniki załamka P takie jak czas trwania załamka P ≥ 110 ms, iloczyn czasu trwania i amplitudy fazy ujemnej załamka P (PWTF, *P-wave terminal force*) w odprowadzeniu V1 $\leq -0,04$ mm/s, dyspersja P są objawem bloku śródprzedsionkowego (IAB, *interatrial block*), który jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AF. Podobnie poszerzenie przedsionka w badaniu echo serca (wymiar przedsionka w projekcji przymostkowej w osi długiej powyżej 4 cm, powiększone pole przedsionka lewego i prawego, powiększony wymiar przedsionka indeksowany do powierzchni ciała pacjenta) koreluje z częstszym występowaniem AF. Powinno to skłaniać klinicystów do aktywnego poszukiwania arytmii u chorych z wydłużonym przewodzeniem śródprzedsionkowym w EKG lub powiększonym przedsionkiem w echokardiografii.

Farmakoterapia AF składa się z profilaktyki przeciwzakrzepowej, kontroli częstości rytmu, jak również stosowania leków antyarytmicznych. Leczenie zabiegowe obejmuje ablację cewnikową podłoża arytmii (najczęściej izolację ujść żył płucnych), a u pacjentów poddawanych procedurom kardiologicznym lub w przypadku niepowodzenia ablacji cewnikowej można rozważyć leczenie chirurgiczne (np. metodą Cox Maze). Poza 12-odprowadzeniowym EKG istnieje wiele narzędzi umożliwiających screening pacjentów z podwyższonym ryzykiem arytmii. Pomiar tętna ma czułość w wykrywaniu arytmii od 87% do 97%, a specyficzność – od 70% do 81%. Automatyczne aparaty do pomiaru ciśnienia krwi tętnicznej wykrywają arytmie z czułością 93-100% i specyficznością 86-92%. EKG z jednego odprowadzenia ma czułość 94-98% i specyficzność 76-95%. Aplikacje w smartfonach charakteryzują się czułością 91,5-98,5% i specyficznością 91,4-100%. Smartwatche mają czułość 97-99% i specyficzność 83-94%.

Wytyczne rekomendują poszukiwanie migotania przedsionków w grupie osób po 65. roku życia poprzez pomiary tętna lub pasek rytmu EKG, a systematyczny screening EKG należy rozważyć u osób powyżej 75. roku życia lub z wysokim ryzykiem udaru mózgu.

Słowa kluczowe: EKG, migotanie przedsionków, udar mózgu

Atrial fibrillation as a disease of civilization

Abstract

Atrial fibrillation (AF) currently affects more than 30 million people worldwide and is associated with a poorer prognosis and increased healthcare expenditures. The search for simple methods of screening patients at high risk for this arrhythmia appears to be crucial in everyday clinical practice.

Electrocardiography is the primary tool available in the primary care physician's office and should be used both to diagnose arrhythmias and to screen those at high risk for AF. P-wave indices such as P-wave duration ≥ 110 ms, the product of the duration and amplitude of the negative phase of the P-wave terminal force (pwtf) in the V1 lead $\leq -0,04$ mm/sec and P-dispersion are signs of the interatrial block (IAB), which

is a risk factor for AF. Similarly, atrial dilatation on cardiac echo examination (atrial dimension in parasternal long-axis view greater than 4 cm, enlarged left and right atrial area, enlarged atrial dimension indexed to the patient's body surface area) correlates with a higher incidence of AF. This should prompt clinicians to look for arrhythmias in patients with prolonged atrial conduction on ECG or an enlarged atrium on echocardiography.

Pharmacotherapy of AF consists of antiarrhythmic prophylaxis, rate control, as well as the use of antiarrhythmic drugs. Surgical treatment includes catheter ablation of the arrhythmia substrate (usually isolation of the pulmonary vein outlets). In patients undergoing cardiac procedures, or if catheter ablation fails, surgical treatment (such as the Cox-Maze method) may be considered.

In addition to the 12-lead ECG, there are several tools for screening patients at increased risk for arrhythmias. Heart rate measurement has a sensitivity in detecting arrhythmias of 87% to 97% and a specificity of 70-81%. Automatic arterial blood pressure devices detect arrhythmias with a sensitivity of 93-100% and specificity of 86-92%. A single-lead ECG has a sensitivity of 94-98% and a specificity of 76-95%. Smartphone apps have a sensitivity of 91,5-98,5% and a specificity of 91,4%-100%. Smartwatches have a sensitivity of 97-99% and a specificity of 83-94%.

The guidelines recommend looking for atrial fibrillation in people over 65 by measuring heart rate or ECG rhythm strip, and systematic ECG screening should be considered in people over 75 or at high risk of stroke.

Keywords: ECG, atrial fibrillation, stroke

Współczesna diagnostyka i leczenie ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu

1. Wprowadzenie

Udar mózgu jest główną przyczyną niepełnosprawności i zgonów na świecie.

Skuteczne leczenie pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu jest możliwe z użyciem metod reperfuzyjnych: trombolizy i trombektomii mechanicznej. Dożylnie leczenie trombolityczne z użyciem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogemu (rtPa, *recombinant tissue plasminogen activator*) jest możliwe do 4,5 godziny od wystąpienia objawów udaru, natomiast trombektomia mechaniczna – do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru. Ograniczenie czasowe dla zastosowania skutecznych metod reperfuzyjnych stwarza konieczność prawidłowego i szybkiego rozpoznania objawów udaru.

Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki i stosowanych obecnie terapii reperfuzyjnych u chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym mózgu. Właściwe leczenie ostrej fazy choroby pozwala poprawić stan funkcjonalny i rokowanie odległe dla pacjentów z udarem mózgu.

2. Podstawowe informacje

2.1. Definicja udaru

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi [1]. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association*) i Amerykańskie Towarzystwo Udarowe (*American Stroke Association*) w 2013 roku udar niedokrwienne mózgu rozpoznajemy w przypadku wystąpienia ostrych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki i spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- wykazanie w badaniu neuroobrazowym lub patologicznym świeżego ogniska niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki;
- utrzymywanie się objawów klinicznych ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki przez co najmniej 24 godziny lub prowadzące do zgonu (po wykluczeniu innych przyczyn);
- ustąpienie objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w wyniku zastosowanego leczenia reperfuzyjnego (w takim przypadku nie jest konieczne utrzymywanie się objawów klinicznych przez okres 24 godzin ani wykazanie cech świeżego niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w badaniach neuroobrazowych) [2].

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice.

2.2. Epidemiologia

Współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177/100 000 mężczyzn i 125/100 000 kobiet. Zapadalność na udar mózgu w Polsce kształtuje się na średnim poziomie europejskim.

Udar mózgu stanowi drugą przyczynę zgonów i najczęstszą przyczynę trwałego inwalidztwa u osób powyżej 40. roku życia.

Wskaźniki umieralności chorych z udarem mózgu w Polsce wynoszą 106/100 000 mężczyzn i 79/100 000 kobiet. Wskaźniki umieralności należą do grupy najwyższych w Europie. Niepełnosprawność pacjentów po udarze mózgu dotyczy około 70% chorych [3, 4].

2.3. Klasyfikacja

Klasyfikacja kliniczna udaru mózgu została ustanowiona na podstawie Projektu Oxfordshire (OCSF, *Oxfordshire Community Stroke Project Classification*). Opiera się ona na danych klinicznych i rozmiarze obszaru udarowego. Obejmuje następujące typy udaru:

- LACI – *lacunar infarct* (udar lakunarny) – udar mózgu z objawami ruchowymi lub czuciowymi, objawami czuciowo-ruchowymi lub niedowładem połowicznym z ataksją;
- TACI – *total anterior circulation infarct* (zawał w całym przednim kręgu unaczynienia) – udar z deficytem ruchowym i/lub czuciowym w obrębie kończyny górnej, dolnej i twarzy, który dotyczy przynajmniej dwóch obszarów współistniejącym z niedowidzeniem połowicznym i zaburzeniami wyższych funkcji mózgowych;
- PACI – *partial anterior circulation infarct* (zawał w części przedniego kręgu unaczynienia) – dwie składowe TACI lub izolowane zaburzenia wyższych funkcji mózgowych;
- POCI – *posteriori circulation infarct* (zawał w tylnym kręgu unaczynienia) – objawy zaburzenia funkcji pnia mózgu lub izolowane niedowidzenie połowicze [5].

Klasyfikacje patofizjologiczne udaru niedokrwiennego mózgu wymagają określenia przyczyny udaru. Najczęściej stosowana jest klasyfikacja TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*). Klasyfikacja ta wyróżnia następujące podtypy udaru niedokrwiennego mózgu:

- udar z powodu miażdżycy dużych naczyń tętniczych (18-25% przypadków);
- udar z powodu zatorowości pochodzenia sercowego (20-28% przypadków);
- udar z powodu zamknięcia małych naczyń (12-25% przypadków);
- udar z powodu innych określonych etiologii (4-5% przypadków);
- udar o nieokreślonej etiologii (25-39% przypadków);
- udar spowodowany więcej niż jedną możliwą przyczyną [6].

3. Diagnostyka i rozpoznanie udaru

Pacjenci z podejrzeniem udaru mózgu powinni być skierowani bezpośrednio do ośrodków prowadzących terapię udaru mózgu w ostrej fazie choroby. W obrębie oddziałów neurologii Polsce działa sieć pododdziałów udarowych prowadzących leczenie trombolityczne. Niektóre z nich zostały wybrane do prowadzenia leczenia z użyciem trombektomii mechanicznej w ramach programu pilotażowego Ministerstwa Zdrowia.

Ograniczenia czasowe dla zastosowania skutecznych metod reperfuzyjnych powodują konieczność prawidłowego i szybkiego rozpoznania udaru oraz zapewnienia wykwalifikowanego transportu pacjentów do oddziału neurologii posiadającego odpowiednio wyszkolony zespół i pełne zaplecze diagnostyczno-terapeutyczne. Zastosowanie szybkiej oceny klinicznej według schematu FAST (*Face – Arm – Speech – Time*) pozwala rozpoznać udar u 85% pacjentów. Schemat FAST obejmuje badanie 3 prostych funkcji: asymetria twarzy, zaburzenia mowy, niedowład kończyn. Ocena według schematu FAST może być zastosowana zarówno w opiece przedszpitalnej, jak i w trakcie diagnostyki chorych w ramach szpitalnych oddziałów ratunkowych [7, 8].

Właściwe rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu obejmuje ocenę kliniczną oraz wykonanie badań obrazowych (najczęściej tomografia komputerowa głowy) i badań laboratoryjnych (morfologia krwi, biochemia, glikemia, czasy krzepnięcia). Badania dodatkowe pozwalają wykluczyć inne przyczyny wystąpienia nagłych objawów uszkodzenia OUN i są pomocne w ustaleniu ewentualnych przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego. Ocena neurologiczna i badania dodatkowe wykonywane są w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub izbach przyjęć. Czas od momentu przyjęcia pacjenta do szpitala do rozpoczęcia terapii trombolitycznej nie powinien przekraczać 60 minut – zwykle mieści się w zakresie 15-45 minut. Jednym z istotnych problemów w trakcie szybkiej diagnostyki pacjentów z udarem mózgu i kwalifikacji do leczenia trombolitycznego są wysokie wartości ciśnienia tętniczego. Zaleca się, aby przed zastosowaniem leczenia z użyciem rPa obniżyć wartości ciśnienia tętniczego poniżej 185/110 mmHg [9, 10].

Leczenie z zastosowaniem trombektomii mechanicznej prowadzone jest w Polsce od 2018 roku w ośrodkach zakwalifikowanych do program pilotażowego Ministerstwa Zdrowia. Początkowo program był realizowany w 10 ośrodkach na terenie kraju, obecnie w 24.

Do leczenia za pomocą trombektomii mechanicznej kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym klinicznie udarem z zakresu unaczynienia dużego naczynia wewnątrzczaszkowego i potwierdzoną w badaniu obrazowym (najczęściej angio-TK) okluzją tego naczynia. Do leczenia metodą trombektomii kwalifikowani są pacjenci, u których nie minęło więcej niż 6 godzin od wystąpienia objawów, niezależnie od zastosowania lub nie wcześniejszej terapii trombolitycznej. Przeciwwskazania do trombektomii mechanicznej obejmują jedynie znaczne nieprawidłowości w zakresie parametrów krzepnięcia i istotną niepełnosprawność istniejącą przed zachorowaniem na świeży udar mózgu [11].

Leczenie trombolityczne nie może opóźniać trombektomii, a potencjalna trombektomia nie może opóźniać trombolizy. Diagnostyka niezbędna do zakwalifikowania pacjentów do trombektomii mechanicznej, czyli badanie angio-TK tętnic domózgowych, może i powinna być wykonywana w trakcie leczenia trombolitycznego – u pacjentów, którzy zostali do niego zakwalifikowani. Trombektomia powinna być wykonana jak najszybciej, może być wykonywana w trakcie terapii trombolitycznej.

Organizacja sieci oddziałów udarowych i ośrodków przeznaczonych do leczenia metodą trombektomii mechanicznej w Polsce powoduje, że leczenie trombolityczne najczęściej rozpoczyna się w ośrodkach z oddziałami udarowymi, a następnie pacjenci są transportowani do ośrodków, w których odbywa się trombektomia. Niejednokrotnie leczenie trombolityczne kontynuowane jest w trakcie transportu pacjentów pomiędzy szpitalami.

4. Leczenie udaru niedokrwiennego mózgu w ostrej fazie

4.1. Dożylnie leczenie trombolityczne

Aktualnie „złotym standardem” leczenia udaru niedokrwiennego mózgu jest dożylnie leczenie trombolityczne z podaniem alteplazy (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu rtPA, *recombinant tissue plasminogen activator*) [10, 12, 13]. Lek ten został zarejestrowany w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu w Stanach Zjednoczonych w 1996 roku, natomiast w Europie w 2003 roku.

Dożylnie leczenie trombolityczne możliwe jest, jeśli zostaną spełnione następujące warunki:

- rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu przez neurologa mającego doświadczenie w leczeniu udaru mózgu;
- ustalenie dokładnego czasu zachorowania pacjenta – aktualnie leczenie trombolityczne dożylnie zalecane jest w ciągu 4,5 godziny od zachorowania;
- wykonanie badania neuroobrazowego (TK lub MRI) i wykluczenie krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Możliwość zastosowania dożylnego leczenia trombolitycznego ograniczona jest licznymi przeciwwskazaniami: istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy, stwierdzona skaza krwotoczna, skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia, krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego, podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka, świeżo przebyte (w ostatnich 10 dniach) zewnętrzny masaż serca, poród, wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń (żył podobojczykowych lub szyjnych), ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza, ostre zapalenie trzustki, udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i (lub) żył, nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku), czynne zapalenie wątroby, ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach, podawanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej trombolastyny (APTT), liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³, stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl [10, 12, 13].

Całkowita dawka rtPA wynosi 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg) i powinna być policzona na podstawie szacunkowej lub rzeczywistej masy ciała; 10% dawki leku podawane jest w postaci bolusu, a pozostałe 90% leku w ciągłym wlewie dożylnym, trwającym 60 minut [10].

Jeżeli pacjent jest w logicznym kontakcie słownym, to przed rozpoczęciem leczenia należy mu przekazać informację o charakterze jego schorzenia oraz możliwych działaniach terapeutycznych. Jeżeli pacjent jest nieprzytomny lub ma afazję, wskazane jest przekazanie powyższych informacji członkom rodziny lub opiekunowi (jeżeli nie opóźni to wdrożenia leczenia). Nie ma konieczności uzyskania pisemnej zgody pacjenta na leczenie.

U pacjentów, którzy stosowali jeden lub dwa leki przeciwplatekcyjne przed wystąpieniem udaru mózgu, korzyści z leczenia trombolitycznego są zbliżone do chorych, którzy nie przyjmowali żadnego leku przeciwplatekcyjnego.

U pacjentów, którzy przyjmują antagonistę witaminy K, zastosowanie alteplazy jest możliwe, jeżeli wartość INR wynosi mniej niż 1,7.

Dla pacjentów zażywających leki antykoagulatoryjne niebędące antagonistą witaminy K (dabigatran, apiksaban, rywaroksaban) dożylne leczenie trombolityczne jest bezpieczne oraz wskazane, jeżeli od zażycia ostatniej dawki leku minęło co najmniej 48 godzin [10, 12, 13].

4.2. Trombektomia mechaniczna

Na początku XXI wieku wykonano pierwsze zabiegi metodą trombektomii mechanicznej w udarze niedokrwiennym mózgu (systemy I generacji). Jednak dopiero zastosowanie systemów II generacji, które są oparte na budowie stentu mózgowego (tzw. sten-retriever), potwierdziło, że trombektomia mechaniczna jest najbardziej skuteczną metodą leczenia pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu spowodowanym niedrożnością dużej tętnicy domózgowej [9, 11, 14].

Badania kliniczne z randomizacją (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands [MR CLEAN], the Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times [ESCAPE], Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial [EXTEND IA], Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial [SWIFT PRIME], Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion [REVASCAT], Thrombectomie des Artères Cerebrales [THRACE], The Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation [PISTE]) wykazały, że zastosowanie trombektomii w udarze niedokrwiennym mózgu znacząco częściej pozwala na uzyskanie rekanalizacji niedrożnego naczynia oraz zwiększa szanse na uniknięcie zgonu lub niesamodzielności w okresie 90 dni po udarze. W porównaniu do standardowej terapii (w tym z użyciem rtPa) trombektomia istotnie zwiększa szansę na uzyskanie pełnej sprawności (26,9% vs. 12,9%) oraz samodzielności (46,0% vs. 26,5%) chorych. Znaczącą rekanalizację po zabiegu (tj. $\geq 50\%$ obszaru naczyniowego zajętej tętnicy) lub pełny powrót przepływu dystalnie od okluzji uzyskano w 71% przypadków [9, 11, 14, 15].

Trombektomia mechaniczna może być wykonywana niezależnie od ciężkości zespołu neurologicznego, nie ma bezwzględnej górnej granicy wieku pacjentów. Do zabiegu kwalifikuje się pacjentów samodzielnych przed zachorowaniem lub osoby z niewielkim stopniem niesprawności.

4.3. Leczenie chorych z nieznanym czasem zachorowania

U pacjentów z nieznanym czasem wystąpienia objawów (tzw. „wake-up” stroke) możliwe jest leczenie trombolityczne pod warunkiem uwidocznienia obszaru potencjalnie odwracalnego niedokrwienia, z wykorzystaniem technik badania rezonansu magnetycznego (zjawisko mismatch DWI-FLAIR) według protokołu badania WAKE-UP [16, 17].

Do badania WAKE-UP kwalifikowano chorych w wieku do 80 lat, uprzednio w pełni sprawnych i mających w momencie zachorowania znaczny deficyt neurologiczny, zagrożający niepełnosprawnością, spełniających pozostałe kryteria włączenia terapii z zastosowaniem rTPA i bez przeciwwskazań do tej terapii. Zjawisko mismatch rozpoznawano na podstawie kryteriów radiologicznych: stwierdzenie obszaru ograniczenia dyfuzji w badaniu MR mózgu, któremu nie odpowiadał wyraźnie hiperintensywny sygnał w sekwencji FLAIR (mismatch). U chorych zakwalifikowanych do badani WAKE-UP dożylnie leczenie trombolityczne wiązało się z istotną poprawą stanu funkcjonalnego pacjenta. Wyniki kolejnych badań i dane z codziennej praktyki klinicznej potwierdzają słuszność przyjętego w badaniu WAKE-UP protokołu terapii trombolitycznej chorych z nieznanym czasem wystąpienia udaru mózgu [16-18].

4.4. Trombektomia w wydłużonym oknie terapeutycznym

U chorych, u których minęło 6 godzin od wystąpienia objawów udaru, możliwe jest wykonanie trombektomii mechanicznej na podstawie wyników dodatkowych badań neuroobrazowych (dyfuzji i perfuzji MRI oraz perfuzji TK). Wydłużenie okna terapeutycznego stało się możliwe po opublikowaniu wyników badania DAWN (okno terapeutyczne wydłużone do 24 godzin) i DEFUSE-3 (okno terapeutyczne 6-16 godzin) [19, 20]. W badaniu DAWN podstawą kwalifikacji był mismatch kliniczno-radiologiczny, to jest istotny deficyt neurologiczny przy jednocześnie niewielkim ognisku odpowiadającym martwicy niedokrwiennej widocznym w badaniu MRI DWI lub perfuzji TK [19]. W badaniu DEFUSE-3 podstawą kwalifikacji była obecność zjawiska mismatch dyfuzji/perfuzji w MR lub perfuzji TK [20]. Odsetek rekanalizacji tętnicy poddanej trombektomii w wydłużonym oknie terapeutycznym wynosił 84% w badaniu DAWN i 76% w badaniu DEFUSE-3. Dostępne dane z praktyki klinicznej dotyczące kwalifikacji pacjentów do leczenia metodą trombektomii mechanicznej w wydłużonym oknie czasowym zgodnie z kryteriami DAWN lub DEFUSE-3 potwierdzają skuteczność metody w tej grupie pacjentów.

5. Podsumowanie

Właściwe i szybkie rozpoznanie udaru niedokrwienego mózgu jest kluczowe dla możliwości zastosowania skutecznej terapii reperfuzyjnej u chorych ze świeżym udarem mózgu. Organizacja sieci oddziałów udarowych i wysoko wyspecjalizowanych ośrodków prowadzących leczenie z użyciem trombektomii mechanicznej w Polsce stwarza szansę na zastosowanie terapii reperfuzyjnych w coraz większej grupie pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu.

Aktualnie wytyczne wielu towarzystw naukowych, w tym także Sekcji Chorób Naczyniowych PTN przyjmują, że trombektomia mechaniczna z zastosowaniem systemów II generacji lub systemów aspiracyjnych jest najskuteczniejszą metodą leczenia udarów.

U pacjentów z nieznanym czasem wystąpienia objawów (tzw. „wake-up” stroke) możliwe jest leczenie trombolityczne pod warunkiem uwidocznienia obszaru potencjalnie odwracalnego niedokrwienia z wykorzystaniem technik badania rezonansu magnetycznego (mismatch DWI-FLAIR) [12, 13].

Obecnie, na podstawie wyników badań klinicznych DAWN i DEFUSSE-3, możliwa jest kwalifikacja do zabiegu trombektomii chorych nawet do 24 godzin od wystąpienia objawów udaru. Warunkiem koniecznym do leczenia endowaskularnego w wydłużonym oknie terapeutycznym jest wykazanie obszaru upośledzonej perfuzji mózgowej (penumbra) istotnie przewyższającego objętość dokonanego zawału w badaniu perfuzji TK.

Literatura

1. World Health Organization, *Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification*, Geneva, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37194> [data dostępu: 01.02.2023].
2. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century, *Stroke*, <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0b013e318296aeca> [data dostępu: 01.02.2023].
3. NFZ (2020), *NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu*, ezdrowie.gov.pl [data dostępu: 01.02.2023].
4. Ministerstwo Zdrowia (2018), *Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób neurologicznych wieku podeszłego*, http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/05/mpz_choroby_neuro_wieku_podeszlego [data dostępu: 01.02.2023].
5. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Warlow C., Burn J., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*, *Lancet*, 337, 1991, s. 1521-1526.
6. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, *Stroke*, 24, 1993, s. 35-41.
7. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L., *2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association*, *Stroke*, 49, 2018, s. 46-99.
8. <https://www.stroke.org/en/about-stroke/stroke-symptoms> [data dostępu: 01.02.2023].
9. Gauberti M., Martinez de Lizarrondo S., Vivien D., *Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(7), 2021, s. 1618-1628.
10. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M.G., Kaste M., Kuelkens S., Larrue V., Lees K., Roine R., Sooinne L., Toni D., Vanhooren G., *SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): an observational study*, *Lancet*, 369, 2007, s. 275-282.
11. Campbell B.C., Hill M.D., Rubiera M., Menon B.K., Demchuk A., Donnan G.A., Roy D., Thornton J., Dorado L., Bonafe A., Levy E.I., Diener H.C., Hernández-Pérez M., Pereira V.M., Blasco J., Quesada H., Rempel J., Jahan R., Davis S.M., Stouch B.C., Mitchell P.J., Jovin T.G., Saver J.L., Goyal M., *Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials*, *Stroke*, 47(3), 2016, s. 798-806.
12. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L., Bluhmki E., Davis S.M., Donnan G.A., Grotta J.C., Kaste M., von Kummer R., Lansberg M.G., Lindley R.I., Lyden P., Murray G.D., Sandercock P.A., Toni D., Toyoda K., Wardlaw J.M., Whiteley W.N., Baigent C., Hacke W., Howard G., *Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials*, *Stroke*, 47, 2016, s. 2373-2379.
13. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G., Davis S., Donnan G., Grotta J., Howard G., Kaste M., Koga M., von Kummer R., Lansberg M., Lindley R.I., Murray G., Olivot J.M., Parsons M., Tilley B., Toni D., Toyoda K., Wahlgren N., Wardlaw J., Whiteley W., del Zoppo G.J., Baigent C., Sandercock P., Hacke W., *Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*, *Lancet*, 384, 2014, s. 1929-1935.

14. Kilic İ.D., Hakeem A., Marmagkiolis K., Paixao A., Grunwald I., Mutlu D., AbouSherif S., Gundogdu B., Kulaksizoglu S., Ates I., Wholey M., Goktekin O., Cilingiroglu M. *Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Comprehensive Review of Current Status*, Cardiovascular Revascularisation Medicine, 20(5), 2019, s. 424-431.
15. Błażejewska-Hyżorek B., Członkowska A., Czernuszenko A., Ferens A., Gąsecki D., Kaczorowski R., Karaszewski B., Karliński M., Kaźmierski M., Kłysz B., Kobayashi A., Kozera G., Kozubski W., Krawczyk W., Kuczyńska A., Kurkowska-Jastrzębska I., Kwolek A., Luchowski P., Niewada M., Nowacki P., Nyka W., Opala G., Opara J., Poncyłjusz W., Rejda R., Roźniński J., Ryglewicz D., Sarzyńska-Długosz I., Seniów J., Skowrońska M., Sobolewski P., Staszewski J., Szczepańska-Szerej A., Szczudlik A., Wiszniewska W., *Wytyczne postępowania w udarze mózgu*, Polski Przegląd Neurologiczny, t. 15, Supl. A, 2019.
16. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G., Berthezene Y., Cheng B., Cheripelli B., Cho T.H., Fazekas F., Fiehler J., Ford I., Galinovic I., *WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset*, New England Journal of Medicine, 379(7), 2018, s. 611-622.
17. Zhang I., Ta N., Fu M., Tian F.H., Wang J., Zhang T., Wang B., *Use of DWI-FLAIR Mismatch to Estimate the Onset Time in Wake-Up Strokes*, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 18, 2022, s. 355-360.
18. Mishra N.K., Albers G.W., Davis S.M., Donnan G.A., Furlan A.J., Hacke W., Lees K.R., *Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis*, Stroke, 41, 2010, s. 25-33.
19. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuvu P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard Ch., Hanel R.A., Sila C.A., Hassan A.E., *DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*, New England Journal of Medicine, 378(1), 2018, s. 11-21.
20. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T., Sarraj A., Kasner S.E., Ansari S., Yeatts S.D., Hamilton S., Mlynash M., Heit J.J., Zaharchuk G., Kim S., Carrozella J., Palesch Y., Demchuk A.M., Bammer R., Lavori P.W., Broderick J.P., Lansberg M.G., *DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging*, New England Journal of Medicine, 378(8), 2018, s. 708-718.

Współczesna diagnostyka i leczenie ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu

Streszczenie

Skuteczne leczenie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu jest możliwe z użyciem metod reperfuzyjnych: trombolizy dożylniej i trombektomii mechanicznej. Leczenie trombolityczne jest możliwe do 4,5 godziny, a trombektomia mechaniczna do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru.

Ograniczenie czasowe dla zastosowania skutecznych metod reperfuzyjnych powoduje konieczność prawidłowego i szybkiego rozpoznania udaru. Zastosowanie szybkiej oceny klinicznej według schematu FAST (*Face – Arm – Speech – Time*) pozwala rozpoznać udar u 85% pacjentów.

Do leczenia za pomocą trombektomii mechanicznej kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym klinicznie udarem z zakresu unaczynienia dużego naczynia wewnątrzczaszkowego i potwierdzoną w badaniu obrazowym (najczęściej angio-TK) okluzją tego naczynia. Do leczenia metodą trombektomii kwalifikowani są pacjenci, u których nie minęło więcej niż 6 godzin od wystąpienia objawów, niezależnie od zastosowania lub nie, wcześniejszej terapii trombolitycznej.

U pacjentów z nieznanym czasem wystąpienia objawów (tzw. „wake-up” stroke) możliwe jest leczenie trombolityczne pod warunkiem uwidocznienia obszaru potencjalnie odwracalnego niedokrwienia z wykorzystaniem technik badania rezonansu magnetycznego (mismatch DWI-FLAIR).

Obecnie, na podstawie wyników badań klinicznych DAWN i DEFUSSE-3, możliwa jest kwalifikacja chorych nawet do 24 godzin od wystąpienia objawów udaru.

Rozwój terapeutycznych metod reperfuzyjnych wraz z wydłużaniem okna czasowego dla ich zastosowania pozwala na skuteczne leczenie coraz większej grupy pacjentów z udarem mózgu.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, tromboliza, trombektomia

Contemporary diagnostics and treatment of acute phase of stroke

Abstract

Efficient treatment of patients with ischemic stroke is possible with the use of reperfusion methods: intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Thrombolytic treatment is possible till 4,5 hours and mechanical thrombectomy till 6 hours after the onset of stroke symptoms.

Time limits for the use of reperfusion methods make it necessary to correctly and quickly diagnose a stroke. The use of a rapid clinical assessment according to the FAST (Face – Arm – Speech – Time) scheme allows the stroke diagnosis in 85% of patients.

Patients with a clinically confirmed stroke in the large intracranial vessel vascularization area and an occlusion of this vessel confirmed in an imaging examination (usually angio-CT) are qualified for treatment with the use of mechanical thrombectomy. Patients are eligible for thrombectomy treatment within 6 hours' time-window after the onset of symptoms, regardless of the use or not of prior thrombolytic therapy.

In patients with an unknown time of symptoms onset (the so-called „wake-up” stroke), thrombolytic therapy is possible provided that the area of potentially reversible ischemia is visualized using magnetic resonance imaging techniques (DWI-FLAIR mismatch).

Currently, based on the results of the DAWN and DEFUSSE-3 clinical trials, it is possible to qualify patients up to 24 hours after the onset of stroke symptoms.

The development of therapeutic reperfusion methods along with the extension of the time window for their use allows for the effective treatment of a growing number of patients with stroke.

Keywords: stroke, thrombolysis, thrombectomy

Przewlekła obturacyjna choroba płuc – epidemiologia, charakterystyka i metody leczenia

1. Wprowadzenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) określona została chorobą cywilizacyjną. W społeczeństwie liczba zachorowań każdego roku wzrasta. Na podstawie badań Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) szacuje się, że POChP zostanie uznana czwartą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. POChP stanowi poważny problem społeczny. Ponadto ciągle przybywa chorych z postacią ciężką i bardzo ciężką. Wszystko to powoduje wzrost kosztów społecznych, które są związane z kosztami leczenia i rehabilitacji tych chorych – są to też koszty braku produktywności, wypłacanych zasiłków chorobowych i rent.

Pacjent w przebiegu POChP zmaga się z licznymi problemami w sferze biologicznej, psychicznej, a także społecznej. Stąd też wynika bardzo istotna rola pielęgniarki oraz całego zespołu terapeutycznego w opiece nad chorym.

Trwający długi proces leczenia skutkuje nieobecnością chorego w pracy, co ma wpływ na status ekonomiczny zarówno pacjenta, jak i pracodawcy [1]. Często nie tylko chory rezygnuje z pracy, ale także inny członek rodziny podejmujący się opieki nad nim [1]. Chory najczęściej dowiaduje się o schorzeniu w momencie, gdy jest jeszcze w pełni wydolny zawodowo. Wiąże się to z niekorzystnym skutkiem dla społeczeństwa w postaci zbyt szybkiego uzyskania renty inwalidzkiej bądź przedłużającym się zwolnieniem lekarskim. Z danych statystycznych wynika, że nawet setki tysięcy zwolnień lekarskich zostało wystawionych pacjentom w kategorii schorzeń układu oddechowego [1, 2].

Celem pracy jest przybliżenie jednostki chorobowej, jaką jest POChP. Ponadto globalny wzrost zachorowań wyłonił potrzebę szerzenia edukacji na temat tego schorzenia, a także promowania w społeczeństwie zachowań mogących złagodzić przebieg choroby.

2. Charakterystyka choroby

2.1. Definicja POChP

POChP jest chorobą przewlekłą. Charakteryzuje się utrwalonym, zazwyczaj postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe. Jest ono wywołane przez przewlekły stan zapalny toczący się w błonie śluzowej dróg oddechowych wskutek palenia papierosów, wdychania zanieczyszczonego powietrza lub ekspozycji na pyły i szkodliwe substancje chemiczne. W efekcie pojawiają się przewlekły kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny, ograniczenie tolerancji wysiłku i duszność. Przebieg POChP pogarszają zaostrzenia choroby definiowane jako ostre incydenty charakteryzujące się nasileniem objawów i zmuszające do zmiany dotychczasowego leczenia.

¹ Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Szkoła Zdrowia Publicznego, Katedra Pielęgniarstwa.

² Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Szkoła Zdrowia Publicznego.

Zaostrzenia wymagają nierzadko leczenia szpitalnego, a ich częstość i ciężkość narastają wraz z postępowaniem choroby [1, 2].

Z przeprowadzanych badań wynika, że POChP rzadko występuje jako indywidualna jednostka chorobowa pacjenta. Chorym jest najczęściej osoba w podeszłym wieku, u której występuje szereg innych chorób przewlekłych [3]. Wyżej wspomniane palenie papierosów potęguje proces zapalny i oddziałuje na realny przebieg chorób współistniejących.

Definiowaniem POChP zajęła się grupa naukowców, tworząc niezależną organizację Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). W skład ekspertów wchodzi WHO oraz Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych. Zakłada ona, iż POChP, będąc schorzeniem ogólnoustrojowym, obejmującym wiele narządów organizmu człowieka, może prowadzić do trwałej niepełnosprawności.

Polskim odpowiednikiem wyżej wymienionych struktur naukowych jest Polskie Towarzystwo Chorób Płuc podkreślające w swojej definicji, że POChP to jednostka chorobowa możliwa do prewencji oraz leczenia [2].

2.2. Epidemiologia POChP

POChP w Polsce jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Na świecie POChP występuje u około 11,7% populacji i odpowiada za około 3 miliony zgonów rocznie. Między innymi ze względu na starzenie się społeczeństw przewiduje się, że do 2060 roku z powodu POChP będzie umierać około 5,4 miliona osób rocznie [1, 2]. Dane epidemiologiczne wskazują, że w Polsce choruje na nią około 2 milionów osób, czyli około 10% obywateli, w tym na postać zaawansowaną około 400 tysięcy [3]. Należy przypuszczać, że liczby te są niedoszacowane, ponieważ nie przeprowadzono badań na próbie reprezentatywnej, a wyniki wielu analiz pokazują, że POChP jest głównie rozpoznawana w jej ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci [4].

Choroba generalnie występuje u osób po 40. roku życia, a według prognoz w najbliższych latach średni wiek chorego będzie się obniżał. Szacunkowo w Polsce papierosy pali około 9 milionów obywateli, pod uwagę należy również wziąć palaczy biernych o przybliżonej liczbie. W konsekwencji uniemożliwia to określenie dokładnej liczby osób chorujących na POChP.

2.3. Etiologia i inne czynniki ryzyka rozwoju POChP

Za główną przyczynę rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc uznaje się nikotynizm. Bodźce doprowadzające do rozwoju choroby są uzależnione nie tylko od osobowości, ale także od środowiska. Palenie tytoniu jest problemem w skali globalnej już od wielu pokoleń. Szacuje się, że jest ono przyczyną aż 80% przypadków POChP [1, 5]. Zarówno aktywni, jak i bierni palacze generują wzrost ryzyka zachorowania aż do 2 razy. Człowiek charakteryzujący się bardzo silnym nałogiem palenia jest w stanie średnio dziennie wypalić około 20 papierosów. Jest to tyle samo bądź więcej niż jedna paczka przypadająca na 24 godziny [6].

Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że nałóg palenia tytoniu występuje w różnej formie – nie tylko papierosów, ale też fajek czy cygar. Główny Urząd Statystyczny podaje, że w przedziale wiekowym od 50 do 59 lat pali 36% osób płci męskiej i 27% osób płci żeńskiej [6].

Wspomniane palenie tytoniu nie jest jedynym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP. Coraz silniejszy wpływ na chorobę ma zwiększająca się ilość zanieczyszczeń w atmosferze. Zanedbanie czystości w pomieszczeniach mieszkalnych, nieprawidłowo funkcjonujące piece, brak odpowiedniej wentylacji oraz słaby status ekonomiczny również mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka POChP.

Miejsce pracy to kolejny ważny czynnik rozwoju POChP. W szczególności dotyczy to wysoko uprzemysłowionych miejsc, np. fabryk. W powietrzu unoszą się takie związki jak: dwutlenek azotu, dwutlenek siarki, przeróżne pyły organiczne i nieorganiczne oraz opary. W wyjątkowych sytuacjach POChP zostaje uznana jako choroba zawodowa. Szacunkowo miejsce pracy może być przyczyną od 10% do 20% przypadków zachorowań na POChP [1, 6].

Czynniki ze strony medycznej są uwarunkowania genetyczne pacjentów. Początek choroby rozpoczyna się już w momencie, kiedy noworodek ma niewielką masę urodzeniową. Występujące w dzieciństwie dysfunkcje i pojawiające się infekcje w układzie oddechowym mogą mieć istotny wpływ na rozwój choroby w przyszłości [2, 7]. W wymienionych przypadkach konsekwencją będzie zmniejszona szczytowa czynność płuc. Znaczący wpływ mają również choroby takie jak astma, nadreaktywność oskrzeli, przewlekłe zapalenia oskrzeli z kaszlem i plwociną oraz przebyta gruźlica płuc [7].

2.4. Etiopatogeneza

Mechanizmy wywołujące POChP to przebiegające zapalenie w mięszu płuc oraz w naczyniach płucnych. Jest to efekt intensywnej reakcji na ciągły wzrost obciążających czynników ryzyka. Drugorzędowym czynnikiem zwiększającym proces zapalny jest nadmiar metaloproteinaz oraz stres oksydacyjny. W przypadku osób nienadużywających palenia tytoniu i niebędących biernymi palaczami mechanizm rozwoju choroby pozostaje w dalszym ciągu niewyjaśniony. Podejrzenia patogenezы schorzenia w tej grupie chorych kierują się ku czynnikom genetycznym, głównie niedoborowi α 1-antytrypsyny [8].

Etiopatogenezę POChP opisuje się poprzez dwie hipotezy, brytyjską oraz holenderską. Hipoteza brytyjska zakłada, że czynnikami ryzyka rozwoju choroby jest nikotynizm oraz bierne palenie, zanieczyszczenia środowiska (zarówno w pracy, jak i atmosfery), nabyte w dzieciństwie infekcje, stale powracające zakażenia oskrzelowo-płucne, genetyka oraz płeć. Hipoteza holenderka zakłada z kolei, że choroby układu oddechowego takie jak np. astma, POChP czy rozedma wynikają z nieswoistej choroby płuc, lecz główną rolę odgrywa środowisko, w którym żyje chory [8].

Choroba może przebiegać w dwóch postaciach: rozedmy płuc bądź jako schorzenie drobnych oskrzeli. Natomiast istotą są występujące zmiany w dolnych drogach oddechowych w postaci obturacji. Głównym objawem jest duszność, natomiast profesjonalnie potwierdza to badanie spirometryczne, które wykrywa obniżenie wskaźnika $FEV_1\%FVC$ do wartości mniejszej niż 0,7. Dodatkowo pojawiające się obrzęki, nadmierne wydzielanie plwociny nasilają obecne do tej pory objawy. Występująca obturacja, zatrzymując pewną ilość powietrza w płucach, powoduje rozedmę. Skutkiem rozedmy jest znaczne zmniejszenie ilości wdechowej, natomiast wzrost czynnościowej pojemności zalegającej. Proces ten powoduje w czasie wysiłku fizycznego nagły wzrost duszności. Opisanym wcześniej objawom towarzyszą zaburzenia wymiany gazowej powiązane

z zaburzeniami równowagi wentylacji i perfuzji, co wywołuje u chorego niewydolność oddechową [8].

POChP ma postać zapalną. Główną rolę odgrywają mediatory stanu zapalnego takie jak: neutrofile, makrofagi, limfocyty T, limfocyty B, eozynofile oraz komórki nabłonkowe. Zmiany morfologiczne powodowane są głównie przez wyżej wymienione mediatory [8].

2.5. Objawy

W obrazie klinicznym objawy POChP można podzielić na podmiotowe oraz przedmiotowe. Objawy podmiotowe nie charakteryzują się żadną cechą swoistą i stanowią lekkie odchylenia w ciągu doby oraz w kolejnych dniach. Objawy przedmiotowe także są nieswoiste, natomiast różnią się tym, że ich występowanie w dużej mierze zależne jest od zaawansowania schorzenia [9].

2.5.1. Objawy podmiotowe POChP

Istotnym elementem w diagnozowaniu pacjenta jest przeprowadzenie badania podmiotowego – wywiadu. Ideą wywiadu jest zrozumienie choroby z perspektywy pacjenta, a także pozyskanie wiadomości na temat jego odczuć czy dolegliwości zarówno ze sfery fizycznej, jak i psychicznej. Ta technika umożliwia pozyskanie istotnych informacji, które w efekcie otworzą perspektywę na bezbłędne postawienie diagnozy. Lekarz dzięki badaniu podmiotowemu pacjenta może zastosować odpowiednie techniki leczenia i zapewnić dalszą opiekę [10].

W wywiadzie z pacjentem z podejrzeniem POChP należy uzyskać informacje na temat palenia papierosów (i ile czasu trwa nałóg) oraz czy środowisko zewnętrzne dodatkowo naraża pacjenta na biernie palenie. W momencie gdy pacjent zaznacza całkowity brak palenia tytoniu, należy skupić się na czynnikach takich jak otoczenie pacjenta – w razie funkcjonowania w środowisku pracy czy domowym jako bierny palacz również istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na POChP. Dlatego należy uzyskać informacje od pacjenta na temat wyżej wymienionych czynników [3].

W dalszym postępowaniu badania podmiotowego powinno się zwrócić uwagę na występowanie kaszlu u pacjenta – zwykle pojawia się on rano przez znaczną część roku. Charakter odkrztuszania przyjmuje formę kolokwialnie nazywaną „kaszelem palacza”. Kaszlowi może też towarzyszyć duszność wysiłkowa [3].

Najważniejszymi objawami podmiotowymi jest produktywny kaszel i duszność. Można do niej zaliczyć duszność wysiłkową oraz duszność, która objawia się w czasie trwania infekcji układu oddechowego. Charakteryzuje się ona stopniowym narastaniem w trakcie przebiegu POChP. U pacjenta z objawami POChP można dostrzec częste odkrztuszanie płwociny zalegającej w płucach. Płwocina występuje w różnych objętościach, z reguły stopniowo zwiększających się. Pacjenci obarczeni ciężkim POChP zwracają również uwagę na przewlekłe zmęczenie, utratę łaknienia, a w konsekwencji utratę masy ciała. U chorego można dostrzec obniżony nastrój oraz lęk i depresję [7].

2.5.2. Objawy przedmiotowe POChP

Występowanie i charakter objawów przedmiotowych zależą od stopnia ciężkości i zaawansowania postaci schorzenia oraz od współwystępowania przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy. Do objawów przedmiotowych zalicza się m.in. przestrzenne ułożenie klatki piersiowej pacjenta podczas wdechu – w niektórych przypadkach może

przyjmować ona formę „beczkowatą”. W przebiegu choroby zmniejsza się również zakres ruchomości przepony oraz nadmiernie wydłuża się czas wydechu. W badaniu pacjenta objawem niepokojącym jest również wyraźnie ściszony szmer pęcherzykowy w płucach. W niektórych momentach wyraźnie można usłyszeć firczenia oraz świsty [11]. U chorego z podejrzeniem POChP dokonuje się oceny oddechu – zwykle ma wydłużoną znacznie fazę wydechu. Charakterystyczny jest także układ ust w momencie wydychanego powietrza – określa się go jako zwężony bądź „zasnurowany”. Natomiast klatka piersiowa ma powiększony obszar przednio-tylny. Utrudnienia w ruchomości klatki piersiowej są powodem pobudzenia pomocniczych mięśni wdechowych. Podczas wykonywania opukiwania w badaniu fizykalnym można wyraźnie usłyszeć odgłos opukowy bębnowy, a ponadto rozpoznaje się osłabienie szmeru oddechowego pęcherzykowego [3].

Ważnym elementem badania przedmiotowego jest zwrócenie szczególnej uwagi na wystąpienie sinicy. Występuje ona w postaci obwodowej bądź centralnej. Sinica centralna dotyczy ust, języka, nosa oraz płatków uszu. Obrzęki obwodowe objawiają się w okolicach kończyn dolnych pacjenta [3, 7].

3. Badania diagnostyczne

Według ekspertów POChP jest rzadko rozpoznawana przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Jest to spowodowane ograniczonym dostępem do badania spirometrycznego, a także ograniczonym czasem, jaki lekarz POZ może poświęcić pacjentowi. W efekcie duża grupa chorych na POChP pozostaje bez rozpoznania i leczenia. Sugestie te znajdują potwierdzenie w literaturze. W jednym z badań wykazano, że w grupie 1026 osób właściwe rozpoznanie POChP ustalono u 1% osób, tymczasem badanie spirometryczne potwierdziło występowanie POChP aż u 6,04% tych osób [8, 9].

3.1. Badania czynnościowe

3.1.1. Badanie spirometryczne

Spirometria jest najważniejszym z badań czynnościowych układu oddechowego, które pozwala na obiektywną ocenę czynności płuc – jest niezbędna dla rozpoznania POChP. Aby rozpoznać tę chorobę, należy wykonać spirometrię dynamiczną. Pacjent proszony jest o wykonanie kilku oddechów – muszą być one jak najbardziej pogłębione i wykonane z najwyższym możliwym natężeniem. W efekcie dokonuje się sprawdzenia objętości i cyrkulacji powietrza. Aby badanie było jak najbardziej dokładne i wiarygodne, musi zostać wykonane kilkakrotnie. W momencie kiedy test uzyska odpowiednie pomiary (pod względem technicznym), kieruje się go do analizy [9].

Prawidłowa interpretacja wyników badania spirometrycznego jest kluczowa przy rozpoznaniu POChP. W tym celu powstała skala literowa od A do F, opracowana przez National Lung Health Education Program (NLHEP). Gdy badany wykona co najmniej dwa bezbłędne ruchy oddechowe, przy czym pozycja FEV₁ oraz FVC okaże się mniejsza niż 150 ml, klasyfikuje się on w przedziale A bądź B. W momencie uzyskania niekorzystnych wyników dokonuje się pomiaru kolejnych oddechów [7-11].

Według szczegółowych wytycznych GOLD, aby móc praktycznie diagnozować POChP, należy uwzględnić czynnik taki jak wartość bezwzględna dla FEV₁/FVC – czy jest mniejsza niż 0,7 wartości należnej. W następnej kolejności kalkuluje się, czy wartość FEV₁/FVC jest poniżej dolnej granicy normy [7].

Zasadniczym kryterium stwierdzającym POChP według strategii GOLD jest wynik badania spirometrycznego. U chorego stosunek FEV1/FVC wynosi $<0,7$ tuż po inhalacji lekiem o działaniu rozkurczającym oskrzela [12].

3.1.2. Pletyzmografia

Pletyzmografia jest uzupełnieniem badania spirometrycznego. Badanie to wykonuje się w celu oceny całkowitej pojemności płuc. Sprawdza się także objętość zalegającą, której chory nie jest w stanie wydmuchać. Zaletą tego badania jest także sprawdzenie stopnia obturacji oskrzeli. Badanie pletyzmograficzne polega na umieszczeniu chorego w kabinie – następnie wykonuje on standardowe oddechy za pomocą aparatu z ustnikiem. Założony klips na nos umożliwia badającemu dynamiczne zablokowanie przepływu powietrza w aparacie, a następnie wykonanie pomiaru ciśnienia. Całe badanie trwa kilka minut, natomiast samo zablokowanie przepływu zaledwie ułamek sekundy [8].

3.2. Badania obrazowe

Istotnym badaniem dodatkowym w diagnozowaniu POChP jest wykonanie badania obrazowego klatki piersiowej. Powinno zostać ono wykonane w projekcji bocznej oraz projekcji przednio-tylnej. Obniżenie i spłaszczenie kopuł przepony, zwiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej, przejrzystości płuc i zamostkowej przestrzeni powietrznej wskazuje na POChP. Natomiast w przypadku nadciśnienia płucnego kryterium diagnostycznym jest zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuc, poszerzenie tętnic płucnych oraz powiększenie prawej komory [7].

Kluczowym, natomiast nie rutynowym badaniem u chorych na POChP jest tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości, w skrócie *High Resolution Computed Tomography* (HRCT). Celem badania jest oszacowanie ilości oraz nasilenia modyfikacji rozedmowych w mięszu płuc. Często jest ono pomocne podczas diagnostyki różnicowej POChP. Głównym wskazaniem do wykonania HRCT jest status zdolności pacjenta do leczenia operacyjnego [8].

3.3. Badania dodatkowe

Pozostałymi badaniami laboratoryjnymi w diagnostyce POChP są pulsoksymetria, gazometria, morfologia krwi, badanie na niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny oraz badanie elektrokardiograficzne (EKG) i echokardiografia (echo serca).

Badania pulsoksymetrii oraz gazometrii u pacjenta mają za zadanie dokonać oceny ciężkości w przypadku zaostrzeń. Są także podstawą rozpoznania stopnia przewlekłej niewydolności oddechowej. Pulsoksymetria jest badaniem wysycenia krwi tlenem. Aby pomiar był miarodajny, pulsoksymetr zakłada się najczęściej na palec wskazujący bądź środkowy. Wynik uzyskuje się w ciągu zaledwie kilku sekund w postaci wartości procentowych.

Badanie gazometryczne polega na pobraniu krwi włośniczkowej lub tętniczej do strzykawki – następnie dokonuje się oceny zaburzeń wymiany gazowej. Badanie to zaleca się, jeżeli poziom saturacji obniża się poniżej 90%, następuje także spadek ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej poniżej 60 mmHg oraz dochodzi do kwasicy oddechowej. Pozostałe wskazania do badania to sinica oraz objawy prawokomorowej niewydolności serca [8].

Badanie morfologii krwi obwodowej wykonuje się, aby dokonać oceny ilości erytrocytów (czy jest podwyższona) i hematokrytu, który najczęściej wynosi powyżej 55%

w przypadku hipoksemii. U niektórych pacjentów stwierdza się też niedokrwistość normocytową (niedokrwistość chorób przewlekłych) [6].

EKG oraz echo serca w POChP płuc mają na celu ocenę pracy prawej komory serca. Jest to nieinwazyjna diagnostyka nadciśnienia płucnego [8].

W zakresie badań laboratoryjnych wykonuje się również badanie w kierunku stwierdzenia niedoboru α 1-antytrypsyny. Najczęściej przeprowadza się je u osób powyżej 45. roku życia niepalących substancji tytoniowych oraz z obarczonym wywiadem rodzinnym [1].

Posiew płwociny wykonuje się tylko w przypadku postaci ropnej. Celem badania jest wskazanie drobnoustrojów powodujących nasilenie postaci choroby oraz ich wrażliwości na antybiotykoterapię [1].

Pomiar oceny stężenia tlenku azotu FeNO w powietrzu wydychanym to nieinwazyjny sposób oceny stanu zapalnego w obszarze dróg oddechowych. Jednak badanie to nie jest popularnym rozwiązaniem ze względu na ograniczone możliwości jego wykonania, ale jest szczególnie pomocne przy różnicowaniu POChP z astmą. Dym tytoniowy powoduje w głównej mierze uszkodzenie nabłonka oddechowego, co wiąże się z obniżeniem stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym [8].

Postępowanie diagnostyczne oraz wybór odpowiedniego leczenia można ustalić na podstawie całościowej oceny POChP oraz stopnia ciężkości obturacji. W ocenie całościowej bierze się pod uwagę trzy czynniki:

- poziom ciężkości obturacji w badaniu spirometrycznym;
- wzrost intensywności objawów podmiotowych, ich specyfikę oraz możliwe ryzyko zaostrzenia;
- choroby współistniejące.

Poziom ciężkości obturacji wnioskuje się na podstawie parametru FEV₁ oznaczającego natężoną objętość wydechową pierwszosekundową.

Według GOLD:

- $\geq 80\%$ – stopień lekki;
- $\geq 50\%$, lecz $< 80\%$ – stopień umiarkowany;
- $\geq 30\%$, lecz $< 50\%$ – stopień ciężki;
- $< 30\%$ – stopień bardzo ciężki.

Możliwość wystąpienia zaostrzeń można ocenić za pomocą sumowania liczby przebytych zaostrzeń w okresie 12 miesięcy. Jeżeli wystąpiło jedno bądź wcale, to ryzyko jest minimalne, natomiast wystąpienie powyżej dwóch oraz fakt, że pacjent w tym okresie był hospitalizowany (z tego powodu), znacznie zwiększają ryzyko kolejnych zaostrzeń [11-13].

4. Leczenie stabilnej postaci POChP

Celem leczenia jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby, spowolnienie jej postępu, ograniczenie liczby zaostrzeń oraz zapobieganie późnym powikłaniom, takim jak nadciśnienie płucne i przewlekła całkowita niewydolność oddechu.

Prawidłowy proces leczenia to nie tylko farmakoterapia i hospitalizacja. Najważniejszym czynnikiem pozwalającym na prawidłowy przebieg leczenia jest katagoryczne zaprzestanie palenia tytoniu w formie czynnej i biernej. Należy zwrócić uwagę na otoczenie chorego, zwłaszcza na zanieczyszczenia powietrza – analizuje się środowisko pracy oraz sposób wentylacji i opalania pomieszczenia mieszkalnego. Aktywność fizyczna

w różnych formach (np. rehabilitacji) jest niezbędnym krokiem w dążeniu do poprawy jakości życia chorego. Powinna być ona uzupełniona o dietę indywidualnie dostosowaną do pacjenta. Wyżej wymienione czynniki powinny być również dopełnione rzetelną edukacją pacjenta. Wskazaną formą profilaktyki w leczeniu POChP są szczepienia przeciwko grypie oraz pneumokokom (*Streptococcus Pneumoniae*). Szczepienie przeciw grypie jest w stanie obniżyć ryzyko wystąpienia schorzenia o ciężkim stopniu przebiegu, a nawet zgonu. Z kolei szczepienie przeciw pneumokokom zaleca się osobom powyżej 65. roku życia oraz osobom z chorobami współistniejącymi. Ma ono działanie zmniejszające ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc [14, 15].

4.1. Leczenie farmakologiczne POChP

Według wytycznych ustanowionych przez organizację GOLD leczenie opiera się głównie na lekach wziewnych. Pomimo stabilnej postaci schorzenia należy zwrócić uwagę na ewentualność efektów niepożądanych, a także choroby współistniejące pacjentów. Prawidłowe stosowanie leków zapobiega pogorszeniu stanu zdrowia pacjenta, zaostrzeniom choroby oraz efektywnie zmniejsza duszność [16].

W terapii pacjenta stosuje się leki o charakterze rozszerzającym oskrzela. Należą do nich m.in. β_2 -mimetyki o krótkim bądź długim czasie działania [17]. Krótko działające odnajdują zastosowanie w nagłych przypadkach duszności u pacjenta – przykładem jest Salbutamol, Fenoterol, Terbutalina [11]. Z kolei długo działające zmniejszają ilość produkowania śluzu w oskrzelach chorego, a także pomagają w usunięciu go. Zapobiegają również wystąpieniu obrzęku na błonie śluzowej oskrzeli [3]. Przykładem β_2 -mimetyku długo działającego może być Salmeterol czy Formoterol [11].

Następną grupą są antagoniści receptora β_2 mają działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli. Występują w postaci krótko oraz długo działającej. Po zastosowaniu tego rodzaju leków u chorego następuje obniżenie oporu w drogach oddechowych, co w konsekwencji ułatwia oddychanie, a także zmniejsza duszność [18].

Leki antycholinergiczne mają działanie rozkurczające mięśniówkę oskrzeli poprzez blokadę receptorów muskarynowych. Odznaczają się dłuższym czasem działania w porównaniu do β_2 -mimetyków. Cholinolityki krótko działające są skuteczne przez 8 godzin, a długo działające – przez dobę. Dodatkowo leki te skutecznie zapobiegają obturacji w układzie oddechowym. Przykładem leków cholinolitycznych są bromek tiotropium, bromek oksytropium oraz bromek ipratropium [8].

Metyloksantyny działają rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli, co w konsekwencji nasila działanie mięśni oddechowych. Wykazują one również działanie przeciwzapalne. Przykładem metyloksantyny jest teofilina – u pacjentów z POChP stosuje się ją w niewielkich dawkach [8].

Glikokortykosteroidy w postaci wziewnej mają zastosowanie u pacjentów z ciężką postacią POChP z zaostrzeniami. Mają one za zadanie obniżyć ilość zaostrzeń choroby, a także wpłynąć pozytywnie na jakość życia chorego. Zastosowanie znajdują u pacjenta, który wykazuje dodatnią próbę rozkurczową, ma wzmożony poziom FeNO oraz charakteryzuje się eozynofilią w wydzielinie [8].

Pozostałymi metodami leczenia farmakologicznego stabilnej postaci POChP są: leki mukolityczne, α_1 -antytrypsyna, antybiotyki i inhibitory fosfodiesteraz.

Leki mukolityczne znajdują zastosowanie w zaawansowanej postaci POChP oraz u pacjentów z nadmierną ilością zaostrzeń. Ze względu na niejasne działanie tej grupy leków nie powinno się ich stosować jako stałej terapii farmakologicznej [8].

α 1-antytrypsyna stosowana jest jako terapia zastępcza u pacjentów w młodszym wieku wykazujących braki tego enzymu w organizmie. Nie jest popularną metodą leczenia farmakologicznego ze względu na duży koszt [8].

Antybiotyki znajdują zastosowanie wyłącznie w infekcyjnych zaostrzeniach choroby. Najnowsze badania wykazują, iż przewlekła antybiotykoterapia nie wykazuje pozytywnego działania wobec zaostrzeń [8].

Inhibitory fosfodiesteraz są jedną z nowszych dostępnych metod terapii POChP, szczególnie Rofrumilast. Udowodniono jego pozytywne działanie na zwiększenie objętości wydechowej pierwszosekundowej, a także jako lek poprawiający jakość życia pacjenta. Dodatkowo Rofrumilast wykazuje działanie przeciwzapalne [8].

4.2. Leczenie żywieniowe POChP

Dieta jest często pomijany, a bardzo istotnym aspektem w leczeniu POChP. U pacjenta ze względu na chorobę obniża się poziom łaknienia, dlatego należy zwrócić uwagę na zwiększenie kaloryczności dań, a także zastosowanie metody jedzenia małych porcji w mniejszych odstępach czasu. Zwiększoną skuteczność wykazuje leczenie żywieniowe połączone z wysiłkiem fizycznym. Środkami farmakologicznymi wpływającymi na zwiększenie masy ciała chorego są steroidy anaboliczne [8].

4.3. Farmakoterapia wziewna

Leki wziewne wymagają odpowiedniego inhalatora do podaży. Istnieją dwie możliwe opcje inhalatorów – ciśnieniowy z dozownikiem oraz proszkowy. Za ich pomocą podaje się pacjentowi glikokortykosteroidy wziewne, aczkolwiek nie stosuje się ich zaraz po rozpoczęciu procesu terapeutycznego. W efekcie ich przyjmowania pacjentowi poprawia się czynność płuc oraz ogólne samopoczucie [3].

Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem składa się z trzech części: pojemnika na lek pod ciśnieniem, zatyczki oraz ustnika. W tym rodzaju inhalatora znajduje się substancja lecznicza rozrzedzona z przekaźnikiem w postaci gazowej. Istotą użytkowania inhalatora ciśnieniowego jest równoczesne wykonywanie oddechu w momencie wypuszczenia leku, a także głębokie wykonywanie wdechów oraz wydechów. W momencie odblokowania wyżej wymienionej zatyczki pacjent dokonuje wdech, jednocześnie odwodząc głowę w tył. Aby substancja lecznicza prawidłowo rozpyliła się w drogach oddechowych, pomocniczo zaleca się pacjentom podtrzymanie inhalatora zębami. Odpowiednia technika inhalacji zapobiega wszelkim podrażnieniom, zmniejsza również częstotliwość kaszlu [3].

Inhalator proszkowy charakteryzuje się podażą substancji leczniczej w formie proszku. Pacjent musi przeprowadzić szybki, a zarazem bardzo głęboki wdech – tylko w takim przypadku lek jest w stanie osiągnąć górną granicę efektywności. Użytkowanie inhalatora proszkowego polega na aplikacji kapsułki z lekiem do przestrzeni komory inhalatora. Pacjent dzięki odpowiedniemu przyciskowi nakłuwa kapsułkę, co w efekcie uwalnia substancję leczniczą, którą należy inhalować do dróg oddechowych. Istnieje także alternatywna forma inhalatora proszkowego o strukturze umożliwiającej umieszczenie wielu dawek substancji leczniczej w jednej komorze. Pacjent po uruchomieniu inhalatora musi wziąć bardzo głęboki wdech, jednocześnie zatrzymując go przez okres kilkunastu sekund – tylko wówczas lek wykaże swoją największą efektywność. Ten typ inhalatora kierowany jest głównie do pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na łatwość

obsługi. Po udanej inhalacji pacjent powinien wykonać starannie płukanie jamy ustnej tak, aby uniknąć powikłań, np. grzybicy jamy ustnej [3].

Odpowiedni dobór inhalatora (zarówno ciśnieniowego, jak i proszkowego) uzależniony jest od preferencji pacjenta i lekarza prowadzącego. Aby móc dokonać trafnego wyboru, pomocny jest wskaźnik PIF – jest to wartość szczytowego przepływu wdechowego. Pacjent, wykonując wdech, musi pokonać pewien opór, który można zbadać za pomocą odpowiednich urządzeń. W przypadku chorych na POChP pokonanie oporu będzie bardzo trudną czynnością, co powinno stanowić pewien rodzaj wskazówki przy doborze inhalatora [3].

Główną grupą pacjentów chorych na POChP są osoby starsze, więc przy doborze inhalatora należy wziąć pod uwagę kilka innych istotnych czynników. Podeszły wiek pacjenta, a co za tym idzie – obniżona efektywność jego funkcji poznawczych – powoduje ciągle zapominanie o regularnym przyjmowaniu dawek leku. Najlepszy inhalator będzie można objąć całymi dłońmi i będzie on pokazywać na wyświetlaczu liczbę zużytych dawek. Jeżeli nie ma takiej możliwości, należy wyrobić u pacjenta nawyk zapisywania ilości wykorzystanych dawek. Ważnym aspektem jest też zwrócenie uwagi na ustnik, który powinien być obejmowany szczelnie przez usta podczas inhalacji. W przypadku kiedy chory zgłasza problemy oraz trudności w użytkowaniu zaleconego inhalatora, należy przemyśleć jak najszybszą zmianę sprzętu na inny [3].

5. Rehabilitacja chorych na POChP

Rehabilitacja jest działaniem wszechstronnym, całościowym, dążącym do zminimalizowania objawów choroby, a także ukierunkowanym na poprawę jakości życia. Na przestrzeni kilku lat stwierdzono, że zastosowanie rehabilitacji w POChP zyskuje coraz większą uwagę w społeczeństwie. Całościowy proces rehabilitacji obejmuje: pomiary parametrów życiowych oraz ich weryfikację, edukowanie, zachowania sfery psychospołecznej oraz propagowanie zdrowego stylu życia [12]. W przebiegu POChP choremu znacznie obniża się zakres możliwości wysiłku fizycznego, co spowodowane jest dusznością oraz nadmiernym zmęczeniem. Ponadto pacjenci obciążeni są dysfunkcjami takimi jak osłabienie mięśni oddechowych, a także serca, nieprawidłowym odżywianiem czy dolegliwościami w sferze psychicznej. Właśnie w takich okolicznościach pomocna okazuje się odpowiednio (indywidualnie) dostosowana do pacjenta rehabilitacja oddechowa. Efektem wśród chorych na POChP jest m.in. poprawa wartości natężonej pojemności życiowej płuc, zmniejszenie stopnia duszności i zwiększenie aktywności fizycznej. Z przeprowadzonych wielu badań wynika, że dzięki rehabilitacji pacjenci byli w stanie pokonywać coraz większe dystanse podczas marszu, a co za tym idzie – poprawiła się jakość ich życia oraz samopoczucie [12].

5.1. Wysiłek fizyczny w POChP

Pierwszym czynnikiem rehabilitacji POChP jest wysiłek fizyczny. Im wyższy stopień nasilenia choroby, tym pacjent wykazuje mniejsze skłonności do wykonywania ćwiczeń i mniejszą chęć utrzymywania zdrowego stylu życia. To z kolei znacznie nasila poziom duszności, co skutkuje ograniczeniem efektywności oddechowej chorego. Kluczowym czynnikiem jest tu trening o charakterze wytrzymałościowym. Wykonuje się go z wykorzystaniem bieżni czy cykloergometru na dwa sposoby. Pierwszy to metoda ciągła, regularna – trening trwa około pół godziny i ustawiany jest tak, aby objąć mini-

mum 60% najintensywniejszego poboru tlenu. Jest to forma trudniejsza do osiągnięcia, ze względu na długi czas ćwiczeń z jednoczesną dużą intensywnością. Korzystniejszą metodą jest trening interwałowy. Polega on na wykonywaniu przez pacjenta stosunkowo krótkich treningów z półminutowymi przerwami, natomiast ich intensywność wynosi około 100%. W momencie dostrzeżenia u pacjenta poprawy stanu zdrowia zakres ćwiczeń powinien zostać urozmaicony poprzez dołączanie kolejnych partii mięśni. Nie należy zapominać o jednoczesnej kontroli terapii leczniczej pacjenta, obserwacji organizmu pod kątem wykonywanego treningu czy podtrzymania odpowiedniego poziomu saturacji krwi. Podsumowując, trening fizyczny powinien wykazać pozytywny efekt na organizm chorego poprzez wzmożenie szczytowej pracy, poboru tlenu oraz przez poprawę ogólnej kondycji fizycznej [12-14].

5.2. Rehabilitacja oddechowa

Kolejnym aspektem rehabilitacji pacjenta z POChP jest trening oddechowy. Celem treningu jest uzyskanie wyższego poziomu pracy mięśni oddechowych skutkującego regularnym oddychaniem bez świadomego wkładu pacjenta w ten proces. W POChP jest to proces szczególnie istotny, ponieważ pacjenci, którzy nie wykonują ćwiczeń oddechowych, nie są wydajni w zakresie wentylacji płuc, co skutkuje narażeniem na wystąpienie zaostrzeń czy poważnych powikłań. Istota treningu oddechowego polega na cyklicznym wykonywaniu przez chorego wdechów oraz wydechów. Oddechy te nie są przypadkowe, a określa je tzw. wzór oddechowy, zawierający opis kilku etapów oraz pozycji, w których należy je wykonywać. Stosując wzór oddechowy, należy skupić się m.in. na: regularności, stabilności i torze wykonywanego oddechu, zakresie symetrii klatki piersiowej, wkładzie innych mięśni w proces oddychania, oględzinach oddechu przez nos bądź usta oraz innym czynnikom mogącym mieć wpływ na oddech pacjenta. Mięśnie zaangażowane w ćwiczenia to przepona, mięśnie brzucha i międzyżebrowe zewnętrzne – za pomocą ich skurczu możliwy jest proces wymiany gazowej. Pacjent może wykonywać trening nie tylko z pomocą instruktora, ale także samodzielnie (np. ćwiczenia czynne). Natomiast ćwiczenia bierno-czynne oraz bierne powinny odbywać się pod nadzorem rehabilitanta. Obowiązkowym elementem są również ćwiczenia z wykorzystaniem oporu – należy je wykonywać do pięciu razy w tygodniu przy około 30-procentowej intensywności. Regularny trening oddechowy przynosi choremu skutki w postaci poprawy drogi pokonywanej przez powietrze do płuc, zwiększenia zakresu ruchu klatki piersiowej, a nawet może zapewnić poprawę drożności dróg oddechowych [12].

Ostatnim czynnikiem istotnym podczas rehabilitacji oddechowej jest odpowiednia toaleta drzewa oskrzelowego. Nadmierna ilość wydzieliny zalegającej niesie za sobą deficyty w postaci utrudnionego procesu oddychania czy wystąpienia powikłań oddechowych i niedodmy. Toaleta drzewa oskrzelowego ma na celu wyeliminowanie nadmiaru wydzieliny. Skuteczną metodą stosowaną przez specjalistów jest drenaż ułożeniowy. Jego istotą jest ułożenie ciała tak, aby mogło ono za pomocą grawitacji samoczynnie wydalic nadmiar wydzieliny z dróg oddechowych. Aby metoda ta okazała się skuteczna, wymagane jest zastosowanie farmakoterapii rozrzedzającej wydzielinę. Pozycja Trendelenburga sprawdzi się przy drenażu płata środkowego oraz dolnego, a pozycja siedząca lub półsiedząca będzie odpowiednia przy drenażu płata górnego. Wykonywanie drenażu jest przeciwwskazane w momencie, kiedy pacjent wykazuje niewydolność oddechową, krwawienie oraz gdy ma wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Zadaniem zespołu terapeutów

tycznego jest nauczenie chorego treningu efektywnego odkrztuszania. Ćwiczenie to polega na zaczerpnięciu maksymalnej ilości powietrza przez nos, po czym usunięciu go przez usta w jak najdłuższym czasie. Kolejną metodą usunięcia wydzieliny jest wykorzystanie dodatniego ciśnienia wydechowego przy pomocy aparatu Cornet czy Flutter. Z zakresu fizjoterapii polecane pacjentom jest zastosowanie technik ułożenia grawitacyjnego, masażu wibracyjnego, techniki opukiwania pacjenta oraz kinezyterapii. Metody te pomagają w usuwaniu płwociny z dróg oddechowych, a także zapewniają skuteczniejszy przepływ powietrza [12].

6. Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie choroby cechuje się zwiększeniem liczby objawów i w konsekwencji prowadzi do zmiany i modyfikacji leczenia.

6.1. Objawy zaostrzeń POChP

W POChP wyróżnia się kilka istotnych objawów, które świadczą o zaostrzeniu, m.in. jest to nasilenie duszności czy kaszlu. Objawem zaostrzenia POChP jest również nadmierne odkrztuszanie wydzieliny [7].

W zależności od intensywności zaostrzenia różnie modyfikuje się leczenie chorego. Przy delikatnym stopniu wymagane jest zwiększenie przyjmowanej dawki leku o działaniu rozkurczającym oskrzela. W momencie gdy objawy zaostrzenia POChP wydają się cięższe, dodatkowo wprowadza się leczenie antybiotykiem czy za pomocą steroidów układowych. Ostatecznym rozwiązaniem krytycznych stanów zaostrzeń jest skierowanie chorego na hospitalizację [7].

Najczęstszą konsekwencją zaostrzeń objawów POChP jest obniżenie funkcjonalności oraz efektywności płuc, a także obniżenie jakości życia chorego [7].

6.2. Leczenie zaostrzeń POChP

Gdy u pacjenta z POChP dojdzie do zaostrzenia schorzenia, w pierwszej kolejności stosuje się modyfikację stosowanych dawek leków o działaniu rozszerzającym oskrzela. Jest to najistotniejsza grupa leków wykorzystywanych przy nasilających się objawach choroby. Prawidłowe będzie także podanie glikokortykosteroidów drogą doustną bądź pozajelitową. W momencie zaobserwowania u pacjenta objawów niewydolności oddechowej stosuje się metodę tlenoterapii. Antybiotykoterapię włącza się do leczenia pacjenta w momencie, gdy powodem jest zakażenie o charakterze bakteryjnym [7].

W aspekcie medycznym rolą zespołu terapeutycznego będzie w pierwszej kolejności skontrolowanie, czy dany pacjent prawidłowo stosuje zaleconą farmakoterapię. W dalszym postępowaniu wybiera się najczęściej podaż leków metodą wziewną, głównie β_2 -mimetyków, ale także leków antycholinergicznymi. Podawanie ich metodą nebulizacji hamuje nasilenie objawów, a także usprawnia wydolność wymiany gazowej we krwi. Nebulizację można wykonać m.in. z salbutamolu czy bromku ipratropium. Uzupełniająco stosuje się wcześniej wymienione glikokortykosteroidy doustnie, aczkolwiek nie są one wskazane do długotrwałego stosowania [7].

6.3. Zapobieganie zaostrzeniom POChP

Odpowiednia prewencja jest w stanie ograniczyć występowanie zaostrzeń POChP pacjenta. Najczęściej stosowaną metodą jest zapobieganie nefarmakologiczne. Obejmuje ono kontrolę kilku istotnych czynników, które mogą powodować zaostrzenie schorzenia. Istotą jest ograniczenie, a w konsekwencji tego – zrezygnowanie z palenia tytoniu.

Rolą zespołu terapeutycznego w tym wypadku jest prowadzenie edukacji skłaniającej pacjenta do zaprzestania palenia papierosów. Element zasadniczy to również skupienie uwagi chorego na szczepieniu ochronnym przeciw wirusom grypy A i B oraz SARS-CoV-2. Mogą one znacznie poprawić jakość życia, co ma wpływ na obniżenie częstości zaostrzeń, a nawet na spadek poziomu śmiertelności. Proces leczenia nefarmakologicznego uwzględnia również zastosowanie tlenoterapii czy odpowiedniej rehabilitacji. Jako czynnik pomocniczy w profilaktyce kwalifikuje się również żywienie, które musi być na odpowiednim (zdrowym) poziomie, oraz uzyskanie wsparcia psychologicznego [15].

7. Powikłania POChP

Prognozowanie w przypadku POChP zbliżone jest do rokowania z zaawansowanym stadium nowotworu płuc. Szacunkowo od 26% do około 50% pacjentów z zaawansowanym POChP jest w stanie przeżyć okres 5 lat od zdiagnozowania ciężkiej postaci schorzenia. Na rokowania pacjenta dodatkowo niekorzystnie wpływa występująca całkowita niewydolność oddechowa. Pomimo że śmiertelność na POChP nie jest dokładnie oszacowana, ze statystyki zgonów z lat ubiegłych w Polsce wynika, że wspomniana śmiertelność jest większa w grupie mężczyzn niż kobiet [16].

Czynniki mające wpływ na rokowanie POChP są różnorodne. Przede wszystkim palenie tytoniu, zarówno czynnie i biernie, wpływa negatywnie na rozwój choroby [13-17]. Również towarzyszące niedożywienie pacjenta wiąże się z pogorszeniem rokowania – wpływ na to ma obniżona masa ciała, a co za tym idzie – zmniejszona masa mięśniowa [13]. Do pozostałych wskaźników rokowania można zaliczyć także stopień nasilenia duszności u pacjenta, wartość FEV₁ oraz wydolność fizyczną ocenianą w teście 6-minutowego marszu. W terminalnym okresie życia pacjenta bardzo trudno jest określić dokładne rokowanie, nawet jeśli wykonuje to personel medyczny [17].

Główne powikłania POChP to m.in.: nadciśnienie płucne, prawokomorowa niewydolność serca, kacheksja oraz zanik mięśni szkieletowych.

Nadciśnienie płucne i będąca jego efektem prawokomorowa niewydolność serca występują w szczególności jako powikłanie zaawansowanej postaci POChP. Zmniejszona ilość przepływu oddechowego wywołuje nadciśnienie płucne. Z uwagi na niedotlenienie u pacjenta następuje obkurczenie mniejszych tętnic, co prowadzi do ich patologicznej zmiany. Jeżeli u pacjenta występują zmiany o charakterze rozedmy, dodatkowo następuje proces utraty włóścinek płucnych. Kolejnym następstwem opisywanego powikłania jest wywołanie stanu zapalnego w naczyniach płucnych [18].

Kacheksja oznacza utratę masy ciała pacjenta, głównie tej beztłuszczowej. Patologia ta pogłębia się wraz z postępowaniem schorzenia. Charakterystycznym objawem kacheksji jest zwiększenie podstawowej przemiany materii [18].

Zanik mięśni szkieletowych to zanik masy mięśniowej będącej podstawowym miejscem przechowywania białek w organizmie. Czynniki wywołującymi to powikłanie są ubytki w wydolności fizycznej pacjenta oraz terapia glikokortykosteroidami. Masa mięśniowa ubywa szczególnie w obrębie kończyn dolnych. Szereg procesów metabolicznych prowadzi do zaburzeń pracy w mięśniach szkieletowych [18].

Innym powikłaniem z kategorii pozapłucnych może być osteoporoza wywołana obniżonym poziomem aktywności ruchowej i nadmiernym paleniem tytoniu. Do powikłań POChP zaliczamy również schorzenia układu krążenia. Podłożem tych chorób jest nadreaktywność neurohormonalna, rozedma płuc czy dysfunkcja naczyniowa. Mecha-

nizmy takie jak hipoksja, w dalszym ciągu palenie tytoniu, a nawet depresja mogą wywołać zespół zaburzeń poznawczych u pacjenta. W większości przypadków POChP ma dominujące objawy odróżniające tę jednostkę od innych chorób pacjenta [19-22].

8. Podsumowanie

Proces leczenia chorych z POChP ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów choroby, spowolnienie jej postępu, ograniczenie liczby zaostrzeń oraz zapobieganie późnym powikłaniom.

Prawidłowy proces leczenia to nie tylko farmakoterapia i hospitalizacja. Najważniejszym czynnikiem pozwalającym na prawidłową terapię jest zaprzestanie palenia tytoniu w formie czynnej i biernej.

Ponadto ważnym aspektem leczenia chorych z POChP jest rehabilitacja, która jest działaniem wszechstronnym, całościowym, dążącym do zminimalizowania objawów choroby oraz do poprawy jakości życia. Całościowy proces rehabilitacji obejmuje m.in. pomiary parametrów życiowych, edukowanie oraz propagowanie zdrowego stylu życia.

Ważnym aspektem jest zwiększenie wiedzy na temat POChP w społeczeństwie i edukacja w zakresie aktualnych standardów postępowania na wszystkich szczeblach opieki nad pacjentem.

Na sytuację chorych na POChP w ostatnim czasie wpłynęła pandemia COVID-19, dodatkowo nasilająca dotychczas występujące trudności. Późne rozpoznanie POChP i deficyt wiedzy o chorobie spowodowane są ograniczeniem dostępności do lekarzy specjalistów pulmonologów, co przyczynia się do dużej liczby chorych oraz zwiększonej liczby zgonów.

Literatura

1. Szczeklik A., Gajewski P., *Choroby układu oddechowego. Przewlekła obturacyjna choroba płuc*, [W:] Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 681-695.
2. Śliwiński P., Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc*, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2, 2014, s. 227-263.
3. Kałucka S., *Trudności w leczeniu POChP u osób starszych*, *Geriatrics*, 13(3), 2019, s. 167-176.
4. Grochowska A., Zając P., Bodys-Cupak I., Łabuzek M., Maciejowska J., *Zachowania zdrowotne pacjentów z POChP*, *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*, 58, 1, 2019, s. 44-50.
5. Kałucka S., *Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020- GOLD 2019/2020 Część I. Epidemiologia, etiologia, rozpoznanie*, *Geriatrics*, 14 (1), 2020, s. 5-15.
6. Krion R., Kuziemski K., *Rozpowszechnienie palenia tytoniu i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce*, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 11(6), 2017, s. 263-269.
7. Kuziemski K., *Część I Ogólna*, [w:] Strzelec O. (red.), *Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)*, Wydawnictwo Asteria Med, Gdańsk 2021, s. 7-52.
8. Rubinsztajn R., Maskey-Warzęchowska M., *Przewlekła obturacyjna choroba płuc*, [w:] Chazan R. (red.), *Choroby układu oddechowego w praktyce lekarza opieki podstawowej*, Wydawnictwo Wolters Kluwer Polska, Kraków 2010, s. 145-172.
9. Kałucka S., *Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020- GOLD 2019/2020 Część II. Klasyfikacja i leczenie POChP*, *Geriatrics*, 14 (2), 2020, s. 76-82.
10. Dyk D., Cudak K.E., *Badanie podmiotowe*, [w:] Plewa A. (red.), *Badania fizykalne w pielęgniarstwie*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016, s. 19-22.

11. Tarchalska-Kryńska B., *Leki stosowane w chorobach układu oddechowego, Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)*, [w:] Rajtar- Cynke G. (red.), *Farmakologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016, s. 360-361.
12. Rysiak E., Osińska M., Kazberuk A., *Rehabilitacja oddechowa w POChP*, *Farmacja Współczesna*, 10, 2017, s. 115-120.
13. Połusznna D., Doboszyńska A., *Ocena stanu odżywienia u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) oraz wpływ diety na ryzyko jej wystąpienia*, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 79(2), 2011, s. 109-115.
14. Damps-Konstańska I., Świętnicka K., Olszewska-Karaban M., Grabowska D., Malicki I., Borysiewicz A., Jassem E., *Opieka nad chorymi na zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)*, *Medycyna Paliatywna w Praktyce*, 10(1), 2016, s. 8-13.
15. Osowicka M., Gorzewska A., *Leczenie przyczynowej duszności chorej objętej opieką hospicyjną – opis przypadku*, *Medycyna Paliatywna w Praktyce*, 11(4), 2017, s. 174-180.
16. Shrikrishna D., Hopkinson N., *Chronic obstructive pulmonary disease: consequences Beyond the lung*, *Clinical Medicine* 12(1), 2012, s. 71-74.
17. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2021 Report)*, <http://www.goldcopd.org> [data dostępu: 24.11.2021].
18. Dobek R., Farnik M., Franczuk M., *Ścieżka chorego na POChP w Polsce: stan obecny i pożądaný kierunek zmian. Perspektywa specjalistów pulmonologów*, *Pneumonologia Polska*, 3, 1-2, 2022, s. 23-32.
19. Lee A.L., Butler, S.J., Varadi R.G., *The Impact of Pulmonary Rehabilitation on Chronic Pain in People with COPD*, *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020, DOI: 10.1080/15412555.2020.1733952, s. 1-10.
20. Bentsen S.B., Holm A.M., Christensen V.L., *Changes in and predictors of pain and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, *Respiratory Medicine Journal*, 197, 2020, s. 2-10.
21. Lunardi A.C., Marques da Silva A., Mendes R., *Musculoskeletal dysfunction and pain in adults with asthma*, *Journal of Asthma*, 48, 2011, s. 105-110.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc – epidemiologia, charakterystyka i metody leczenia

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to jedna z najczęstszych chorób przewlekłych, która jest poważnym obciążeniem dla pacjentów i stanowi istotny problem społeczny. W Polsce POChP jest niedoceniana, zbyt późno diagnozowana, a chorzy na POChP nie są optymalnie leczeni. W pracy przedstawiono istotę choroby, epidemiologię oraz metody leczenia, rehabilitację, a także powikłania POChP.

Słowa kluczowe: POChP, metody leczenia, rehabilitacja, powikłania

Chronic obstructive pulmonary disease – epidemiology, characteristics and treatment methods

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic diseases that is a serious burden for patients and constitute a significant social problem. In Poland, COPD is underestimated, diagnosed too late and patients with COPD are not optimally treated. The paper presents the nature of the disease, epidemiology and methods of treatment, rehabilitation as well as complications of COPD.

Keywords: COPD, treatment methods, rehabilitation, complications

Rola rehabilitacji kardiounkologicznej u pacjentów z chorobą nowotworową i u osób, które przeżyły

1. Wprowadzenie

Terapia wielu typów nowotworów stała się bardziej skuteczna w ciągu ostatnich 20 lat, co doprowadziło do znacznej poprawy wskaźników przeżycia. Jednak leczenie przeciwnowotworowe może mieć kilka możliwych krótko- i długoterminowych powikłań sercowo-naczyniowych [1, 2]. Kardiounkologia powstała jako dyscyplina, której celem jest zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym (CVDs, *Cardiovascular Diseases*) oraz zarządzanie nimi, a także możliwymi powikłaniami u pacjentów onkologicznych. Kardiotoksyczność odpowiada za znaczną zachorowalność i śmiertelność w dłuższej perspektywie u pacjentów onkologicznych, dlatego jej właściwa definicja, diagnostyka oraz strategie monitorowania i leczenia są przedmiotem intensywnych badań naukowych [2, 3]. Coraz większy nacisk kładzie się na wczesne stosowanie biomarkerów w celu wykrywania kardiotoksyczności na wczesnym etapie. Oprócz dobrze znanych markerów uszkodzenia serca takich jak troponiny czy NTproBNP, poszukuje się innych markerów pozwalających na rozpoznanie uszkodzenia miokardium [4]. Jest to szczególnie istotne w perspektywie utrzymującego się trendu rozwoju coraz nowszych metod leczenia przeciwnowotworowego o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym. Co więcej, wpływa na to również spodziewane wydłużenie długości przeżycia osób, które były poddane terapii onkologicznej [3, 5]. Celem ujednoczenia oraz uporządkowania wiedzy dotyczącej kardiotoksyczności w 2022 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) wydało pierwsze wytyczne dotyczące kardiounkologii, które zawierają wskazówki dotyczące definicji, rozpoznawania, leczenia i profilaktyki toksyczności sercowo-naczyniowej związanej z terapią przeciwnowotworową (CTR-CVT, *cancer therapy-related cardiovascular toxicity*) oraz postępowania w przypadku CVDs wywołanych bezpośrednio lub pośrednio przez nowotwór [6].

Ruch fizyczny to nieodłączny i niezbędny element życia człowieka pozwalający na zachowanie zdrowia oraz dobrego samopoczucia. Wysiłek fizyczny ma znaczenie w poprawie jakości życia pacjentów onkologicznych. Choroby nowotworowe stanowią drugą co do częstości występowania przyczynę zgonów na świecie, a liczba osób cierpiących na tę chorobę nieuchronnie wzrasta, stale rośnie potrzeba sprawniejszego wdrażania wczesnej diagnostyki oraz skutecznej profilaktyki chorób nowotworowych [7, 8]. Poprawa czynników modyfikowalnych, takich jak palenie papierosów, siedzący tryb życia, nadużywanie alkoholu czy nieodpowiednia dieta, może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na nowotwory [7]. W przypadku wysiłku fizycznego wykazano, że działa on jak czynnik ochronny, ze względu na wpływ ćwiczeń na biologiczne czynniki ryzyka takie jak: otyłość, insulinooporność oraz przewlekłe stany

¹ iwanskimateusz747@gmail.com, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski.

² Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski.

zapałne [8]. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty uważa się, że wyższy poziom aktywności fizycznej wiąże się z niższym ryzykiem zachorowania na CVDs w populacji ogólnej, a rehabilitacja kardiologiczna (CR, *Cardiac Rehabilitation*) wpływa pozytywnie na wiele czynników zdrowotnych i psychospołecznych, przez co wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów [9]. Stąd też postuluje się stosowanie w codziennej praktyce klinicznej nowatorskiej uznanej metody poprawy wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów w trakcie leczenia choroby nowotworowej – rehabilitacji kardiologicznej (CORE, *Cardio-Oncology Rehabilitation*), która wydaje się skuteczną strategią wspomagającą powrót do zdrowia po leczeniu onkologicznym. Zespół CORE powinien opracować dla każdego pacjenta indywidualny zestaw obejmujący ćwiczenia aerobowe i oporowe, rozgrzewkę i ćwiczenia rozluźniające, rozciągające, określić odpowiednią częstotliwość, intensywność, a także czas trwania oraz tempo [10]. Dzięki temu wdrożone interdyscyplinarne podejście do pacjenta onkologicznego, a także właściwa współpraca między onkologami, kardiologami, rehabilitantami, fizjoterapeutami, a także dietetykami i psychologami pozwoli na poprawę jakości życia chorych na nowotwory [11].

Niniejszy przegląd literatury został zaprojektowany jako ramy do opracowywania i oceny interwencji CORE, jako standardu opieki nad pacjentami z różnymi typami nowotworów i osobami, które przeżyły, ponieważ istnieje założenie, że CORE może być skutecznym rozwiązaniem w opiece onkologicznej.

2. Kryteria wyboru literatury

Niniejszy przegląd koncentruje się na możliwościach zastosowania CORE w praktyce klinicznej jako standardu postępowania u pacjentów w trakcie leczenia i po leczeniu choroby nowotworowej. Do badania wykorzystaliśmy następujące naukowe bazy danych: PubMed, ScienceDirect oraz Google Scholar, na podstawie danych publikowanych w języku angielskim w ostatniej dekadzie z użyciem następujących słów kluczowych: „cardio-oncology”, „rehabilitation” i „cancer”. Przeprowadziliśmy przegląd tytułów i streszczeń 74 artykułów, z których 25 wykluczaliśmy jako nieistotne dla naszego przeglądu. W wyniku przeczytania pełnych tekstów pozostałych 49 artykułów 18 usunęliśmy z powodu braku odpowiednich danych, w wyniku czego do przeglądu włączono 31 artykułów.

3. Przegląd literatury

Najnowsze zalecenia dotyczące zarządzania czynnikami ryzyka CVDs oraz możliwymi powikłaniami leczenia onkologicznego w zakresie układu krążenia u osób, które przeżyły raka, sugerują, że pacjenci leczeni chemioterapią o wysokim potencjale kardiotoksyczności, np. antracyklinami, lub radioterapią powinni być poddani stałemu monitorowaniu i ocenie ryzyka powikłań wczesnych oraz późnych [12].

Model CORE został opracowany w celu identyfikacji pacjentów zagrożonych skutkami ubocznymi w układzie krążenia podczas prowadzonego leczenia choroby nowotworowej, a także wdrożenia rehabilitacji kardiologicznej do zapobiegania i zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego jeszcze przed wprowadzeniem leczenia onkologicznego [13, 14].

CORE wzbudziło niemałe zainteresowanie środowiska medycznego, co doprowadziło do wydania zaleceń klasy IIa (według klasyfikacji zaleceń i danych naukowych ESC oznacza: raczej stosować, ponieważ dane naukowe lub opinie przemawiają za

użytecznością lub skutecznością) dla CR u pacjentów z chorobą nowotworową o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [6, 15]. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*) w 2019 roku opublikowało stanowisko naukowe, w którym zaproponowało kryteria selekcji pacjentów z chorobą nowotworową, którzy powinni być kandydatami do CR [16].

Podstawę CORE stanowi CR oparta przede wszystkim na ćwiczeniach fizycznych. Ponadto CORE oferuje pacjentom kontrolę czynników ryzyka (kontrola ciśnienia tętniczego krwi, stężenia lipidów i glukozy we krwi, masy ciała, zaprzestanie picia alkoholu i palenia papierosów), wsparcie psychologiczne oraz poradnictwo żywieniowe. Wiele badań naukowych opisuje korzystny wpływ na wydolność krążeniowo-oddechową (CRF, *cardiorespiratory fitness*), jakość życia, samopoczucie psychiczne i fizyczne oraz kontrolę masy ciała [17].

W ostatnich latach coraz częściej opisywany jest związek między czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a dysfunkcją śródbłonka w nowotworach, COVID-19 i CVDs. We wszystkich trzech chorobach dysfunkcja śródbłonka zwiększa ryzyko zakrzepicy i niewydolności serca, dlatego skuteczna profilaktyka sercowo-naczyniowa obejmująca redukcję czynników ryzyka i CR może zapobiegać zmianom, a czasem nawet odwracać zmiany w naczyniach krwionośnych, co ma korzystny wpływ nie tylko na pacjentów z CVDs, ale także chorych na raka [18]. Staje się zatem oczywiste, że profilaktyka sercowo-naczyniowa obejmująca zaburzenia metaboliczne (otyłość i zespół metaboliczny, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie) i niezdrowy styl życia (palenie tytoniu, niezdrowa dieta, alkohol, siedzący tryb życia) oraz CR powinny być integralną częścią programu CORE [19, 20].

Koncepcja CORE to połączenie oceny kardiologicznej i onkologicznej podczas leczenia lub w remisji u pacjentów z rakiem i osób, które przeżyły. Przed zastosowaniem CORE u pacjentów onkologicznych niezbędne jest dokonanie oceny bezpieczeństwa ćwiczeń za pomocą spiroergometrii w celu oszacowania zdolności funkcjonalnej, ale przede wszystkim uwzględnienie chorób współistniejących utrudniających, a nawet uniemożliwiających proces rehabilitacji (zwłaszcza ból, zmęczenie, nudności, neuropatia, utrata masy mięśniowej, ryzyko upadków lub objawów depresyjnych) [21].

Mierzalnym skutkiem ubocznym terapii onkologicznej w obrębie układu sercowo-naczyniowego może być upośledzenie CRF, czyli zdolności układu krążenia i układu oddechowego do dostarczania tlenu do mięśni szkieletowych podczas aktywności fizycznej będące efektem gorszej sprawności fizycznej oraz braku aktywności ruchowej u osób w starszym wieku, a także obecności chorób współistniejących [22-24].

Ważnym narzędziem do oceny CRF jest parametr szczytowego zużycia tlenu (VO_{2peak}) odzwierciedlający czynność układu sercowo-płucnego i test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test* – 6MWT) [25]. Alternatywą może być 30-sekundowy test „sit-to-stand”, który okazał się przydatnym narzędziem do szacowania i stratyfikacji VO_{2peak} u kobiet we wczesnym stadium raka piersi [26]. VO_{2peak} jest silnym niezależnym predyktorem przeżycia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, który może uzupełniać tradycyjne narzędzia stosowane do oceny rokowania pacjentów [27]. Pomimo że CRF nie jest ujęta w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, to jest istotnym parametrem u pacjentów onkologicznych, ponieważ jej spadek wiąże się z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w wyniku prowadzonej terapii onkologicznej i śmiertelnością [28, 29].

W literaturze można znaleźć wiele przykładów praktycznych sugestii dotyczących włączania pacjentów z rakiem do rehabilitacji kardiologicznej. W pracy A.M. Shultz i wsp. znajdują się wskazówki kwalifikacji do CORE oraz przykłady zastosowania poszczególnych schematów ćwiczeniowych na konkretnych pacjentach [30].

Chociaż powszechnie wiadomo o korzyściach płynących z ćwiczeń w populacji ogólnej i wśród pacjentów z chorobą nowotworową, brakuje informacji na temat optymalnego czasu do rozpoczęcia ćwiczeń. Stąd też w jednym badaniu sprawdzono, czy interwencja wysiłkowa zainicjowana podczas chemioterapii jest lepsza od interwencji rozpoczętej po leczeniu. Spośród 266 pacjentów (139 z rakiem piersi, 95 z rakiem jądra, 30 z rakiem jelita grubego oraz 2 z chłoniakiem) zostało losowo przydzielonych do 24-tygodniowego programu ćwiczeń, rozpoczętego podczas chemioterapii lub po jej zakończeniu. VO_{2peak} bezpośrednio po i rok od wdrożenia ćwiczeń nie różnił się między dwoma grupami. Natomiast u pacjentów bezpośrednio po chemioterapii, u których ćwiczenia były prowadzone od początku leczenia, wykazano mniejszy spadek VO_{2peak} i siły mięśniowej oraz odnotowano mniejsze zmęczenie, a większą aktywność ruchową. Na podstawie tego badania można stwierdzić, że ćwiczenia powinny być wykonywane w trakcie chemioterapii najlepiej od samego początku. Natomiast w przypadku opóźnienia wprowadzenia programu ćwiczeń trening po zakończonym leczeniu onkologicznym może również stanowić skuteczne wsparcie w rekonwalescencji [31].

Z kolei D. Rothe i wsp. ocenili bezpieczeństwo, wykonalność i wpływ 8-tygodniowej CR u pacjentów z chłoniakiem po przebytych przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego. Protokół tolerancji wysiłku fizycznego u 30 pacjentów obejmował analizę siły chwytu, prędkość chodu i 6MWT. Wyniki wykazały poprawę funkcjonowania fizycznego, a podczas badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Wnioski płynące z tego badania pozwalają stwierdzić, że dodanie programów ćwiczeń opartych na CR w opiece nad pacjentami hematologicznymi po przebytych przeszczepie szpiku kostnego jest bezpieczne i pomaga w procesie zdrowienia [32].

Model CORE może być również skuteczny w leczeniu paliatywnym u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Aktualnie trwają badania nad wpływem 9-miesięcznego programu wysiłkowego przygotowanego dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Jeśli okaże się, że ćwiczenia podczas leczenia paliatywnego będą efektywne, to następnym krokiem powinno być wdrożenie ćwiczeń jako integralnego i wystandaryzowanego elementu opieki paliatywnej celem poprawy jakości życia pacjentów onkologicznych oraz zmniejszenia skutków ubocznych związanych z leczeniem, jak i samą chorobą nowotworową [33].

3.1. Miejsce telerehabilitacji w modelu CORE

W ostatnim czasie zaobserwowano tendencję wzrostową w planowaniu i przeprowadzaniu badań naukowych dotyczących wykonalności, bezpieczeństwa oraz wpływu interwencji ruchowych z użyciem telemedycyny w opiece nad pacjentami w trakcie leczenia choroby nowotworowej oraz u osób, które przeżyły [34].

Na przykład N. Galian-Castillo i wsp. przeprowadzili badanie obejmujące łącznie 81 pacjentów, którzy ukończyli terapię adjuwantową (z wyjątkiem leczenia hormonalnego) raka piersi w stadium od I do IIIA. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 8-tygodniowego internetowego programu ćwiczeń dostosowanego do potrzeb lub do

grupy kontrolnej. Ćwiczenia aerobowe i oporowe wykonywane trzy razy w tygodniu pod nadzorem telerehabilitacji doprowadziły do znacznej poprawy w zakresie globalnego stanu zdrowia, jakości życia, a także nasilenia bólu i zmęczenia w porównaniu z grupą kontrolną [35, 36].

Ponadto A. Ariza-Garcia i wsp. w badaniu, które miało na celu ocenę skuteczności internetowego programu ćwiczeń w złagodzeniu skutków ubocznych chemioterapii u pacjentek z rakiem piersi, wykazali znaczącą poprawę zdolności funkcjonalnej w 6MWT w grupie poddawanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. Stąd też wydaje się, że internetowy program ćwiczeń może być skuteczny w odwracaniu poniesionych szkód w zakresie zdolności funkcjonalnej i utraty siły w wyniku chemioterapii [37].

Cornette T. i wsp. ocenili wpływ domowego programu dostosowanej aktywności fizycznej na CRF, siłę i zmęczenie u kobiet z rakiem piersi leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową w porównaniu ze zwykłą opieką. Do badania zrekrutowano 44 pacjentki, które zostały podzielone na dwie grupy. Pacjentki z grupy badawczej zostały poddane 3-tygodniowej interwencji, tj. prowadzonego w warunkach domowych, nadzorowanego programu treningu wytrzymałościowego i oporowego. Po 27 tygodniach VO_{2peak} wzrosło o $1,83 \text{ ml/min} \pm 0,68 \text{ ml/min} - 1 \text{ kg} - 1$ w grupie badawczej i zmniejszyło się o $1,31 \text{ ml/min} \pm 0,65 \text{ ml/min} - 1 \text{ kg} - 1$ w grupie kontrolnej. Po 27 i 54 tygodniach nie zaobserwowano istotnych różnic między obiema grupami w sercowo-płucnym teście wysiłkowym, 6MWT, wytrzymałości mięśnia czworogłowego lub jakości życia. Jednak jak zauważają sami badacze, testy oceniające wykazały nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów, przez co nie uzyskano statystycznie istotnych wyników pomiędzy grupami [38].

Podobne wyniki zaobserwowali K. Gehring i wsp. u pacjentów ze stabilnymi glejakami II i III stopnia. Zbadali wykonalność domowej, zdalnie sterowanej 6-miesięcznej interwencji ruchowej, która polegała na wdrożeniu trzech domowych sesji ćwiczeń tygodniowo przy zdalnym monitorowaniu tętna oraz rejestracji ćwiczeń, weryfikowanej co tydzień przez fizjoterapeutę. 34 pacjentów zostało losowo przydzielonych do treningu wysiłkowego lub grupy kontrolnej, z których większość została poddana okresowi obserwacji. W porównaniu z grupą kontrolną grupa ćwicząca wykazała większą poprawę w bezwzględnym VO_{2peak} (+158,9 ml/min) i BMI (-0,3 kg/m²). Wzrost aktywności fizycznej był wyższy w grupie badawczej w porównaniu z grupą kontrolną. Najczęściej zgłaszanymi powodami nieuczestniczenia w sesjach ćwiczeniowych był brak czasu lub motywacji, przez co ta innowacyjna interwencja ruchowa prowadzona w warunkach domowych była możliwa wyłącznie u niewielkiej podgrupy pacjentów zainteresowanych ćwiczeniami i zdyscyplinowanych [39].

W innym badaniu T. Cornette i wsp. wykazali, że 59 pacjentów, którzy przeżyli raka prostaty i uczestniczyli w domowych ćwiczeniach aerobowych trzy razy w tygodniu z regularnymi telekonsultacjami, znacznie poprawiło CRF ($p < 0,01$) [40].

Knips L. i wsp. zidentyfikowali, że regularne ćwiczenia aerobowe zwiększają CRF, zmniejszają zmęczenie u osób, które przeżyły leczenie nowotworów hematologicznych, oraz znacząco polepszają jakość życia [41]. Dlatego K. Filakova i wsp. zbadali efekt 12-tygodniowego domowego CORE za pomocą telerehabilitacji składającej się z trzech elementów: czujnika do monitorowania tętna i platformy internetowej z nim kompatybilnej oraz nadzoru telefonicznego prowadzonego raz w tygodniu. W badaniu wzięło udział 11 osób, które przeżyły chłoniaka. U uczestników zaobserwowano znaczący

wzrost CRF o 2,6 ml/kg mc./min ($p < 0,05$). Nie wykazano żadnych działań niepożądanych podjętej interwencji [42].

Podsumowując możliwości zastosowania telerehabilitacji w modelu CORE, należy podkreślić, że są one wykonalne, bezpieczne, a pacjenci w większości przypadków przestrzegają zasad aktywności ruchowej prowadzonej tym sposobem, co może stanowić alternatywę rehabilitacji prowadzonej stacjonarnie i kontaktowo. Wyniki wielu badań sugerują, że CORE prowadzone za pomocą telerehabilitacji może zapewnić wiele korzyści osobom, które przeżyły raka, zwłaszcza w okresie rehabilitacji po pobycie w szpitalu.

4. Wnioski

Zwiększona skuteczność terapii przeciwnowotworowych spowodowała większą przeżywalność pacjentów onkologicznych, a opisywany związek między chorobami nowotworowymi a układem krążenia wywołał szybki rozwój nowej dziedziny – kardi-onkologii.

Aby zwiększyć efektywność oraz złagodzić negatywne skutki terapii przeciwnowotworowej, należy zidentyfikować grupy ryzyka pacjentów w trakcie aktywnego leczenia i osób, które przeżyły, celem zapewnienia indywidualnie dobranych zestawów ćwiczeń. CORE jest holistycznym spojrzeniem na pacjenta i wieloprofilową interwencją opartą przede wszystkim na aktywności fizycznej prowadzonej w ramach CR. Ponadto CORE zapewnia leczeniem kontrolę czynników ryzyka, wsparcie psychologiczne oraz poradnictwo żywieniowe. Należy podkreślić, że CORE u pacjentów onkologicznych jest bezpieczne i dobrze tolerowane, wiąże się z poprawą CRF, korzystnie wpływa na jakość życia, zdrowie psychofizyczne oraz potencjalnie przeciwdziała niekorzystnym skutkom terapii przeciwnowotworowej.

Kardiotoksyczność jest najbardziej niepokojącym powikłaniem sercowo-naczyniowym związanym z leczeniem onkologicznym, któremu można zapobiegać, implementując CORE do planu terapeutycznego. Uważamy, że CORE powinno być standardem postępowania w codziennej praktyce klinicznej. W dobie postępu technologicznego oraz cyfryzacji zdalny program CORE może być skuteczną i bezpieczną opcją dla tej populacji chorych.

Literatura

1. Strongman H., Gadd S., Matthews A., Mansfield K.E., Stanway S., Lyon A.R., Dos-Santos-Silva I., Smeeth L., Bhaskaran K., *Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases*, Lancet 2019, s. 1041-1054.
2. Biasillo G., Cipolla, C.M., Cardinale D., *Cardio-oncology: Gaps in Knowledge, Goals, Advances, and Educational Efforts*, Current Oncology Reports 2017, s. 55.
3. Alvarez-Cardona J.A., Ray J., Carver J., Zaha V., Cheng R., Yang E., Mitchell J.D., Stockerl-Goldstein K., Kondapalli L., Dent S., Arnold A., Brown S.A., Leja M., Barac A., Lenihan D.J., Herrmann J., Cardio-Oncology Leadership Council., *Cardio-Oncology Education and Training: JACC Council Perspectives*, Journal of the American College of Cardiology, 2020, s. 2267-2281.
4. Ananthan K., Lyon, A.R., *The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology*, Journal of Cardiovascular Translational Research, 2020, s. 431-450.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J.,

- Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., ESMO Guidelines Committee, *Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations*, *Annals of Oncology*, 2020, s. 171-190.
6. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., *2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)*, *European Heart Journal*, 2022, s. 4229-4361.
 7. Rodríguez-Cañamero S., Cobo-Cuenca A.I., Carmona-Torres J.M., Pozuelo-Carrascosa D.P., Santacruz-Salas E., Rabanales-Sotos J.A., Cuesta-Mateos T., Laredo-Aguilera J.A., *Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients: Systematic review and meta-analysis*, *Cancer Medicine*, 2022, s. 3714-3727.
 8. Moncada-Madrado M., Aranda-Gutierrez A., Isojo-Gutiérrez R., Issa-Villarreal M.E., Elizondo-Granillo C., Ramos-Reyes Á., Garza-Krause E., Magallanes-Garza G.I., Soto-Fuenzalida G.A., *Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años*, *Ginecología y Obstetricia de México*, 2021.
 9. Viamonte S.G., Joaquim A., Alves A., Vilela E., Capela A., Ferreira C., Costa A.J., Teixeira M., Duarte B., Rato N., Tavares A., Santos M., Ribeiro F., *Adherence, safety, and satisfaction of a cardio-oncology rehabilitation program framework versus community exercise training for cancer survivors: findings from the CORE trial*, *Supportive Care in Cancer* 2023, s. 173.
 10. Dieli-Conwright C.M., Courneya K.S., Demark-Wahnefried W., Sami N., Lee K., Sweeney F.C., Stewart C., Buchanan T.A., Spicer D., Tripathy D., Bernstein L., Mortimer J.E., *Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial*, *Breast Cancer Research*, 2018, s. 124.
 11. Pergolotti M., Deal A.M., Williams G.R., Bryant A.L., McCarthy L., Nyrop K.A., Covington K.R., Reeve B.B., Basch E., Muss H.B., *Older Adults with Cancer: A Randomized Controlled Trial of Occupational and Physical Therapy*, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2019, s. 953-960.
 12. Sase K., Kida K., Furukawa Y., *Cardio-Oncology rehabilitation – challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors*, *Journal of Cardiology*, 2020, s. 559-567.
 13. Tong C.K.W., Lau B., Davis M.K., *Exercise Training for Cancer Survivors*, *Current Treatment Options in Oncology*, 2020, s. 53.
 14. Scott J.M., Nilsen T.S., Gupta D., Jones L.W., *Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer*, *Circulation*, 2018, s. 1176-1191.
 15. Viamonte S.G., Joaquim A.V., Alves A., Vilela E., Capela A., Ferreira C., Duarte B., Rato N.D., Tavares A.I., Santos M., Ribeiro F., *Impact of a Comprehensive cardiac REhabilitation framework among high cardiovascular risk cancer survivors: Protocol for the CORE trial*, *International Journal of Cardiology*, 2023, s. 384-390.
 16. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A., Alfano C.M., Franklin B.A., Jones L.W., La Gerche A., Ligibel J.A., Lopez G., Madan K., Oeffinger K.C., Salamone J., Scott J.M., Squire, R.W., Thomas R.J., Treat-Jacobson D.J., Wright J.S., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease, *Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association*, *Circulation*, 2019, s. 997-1012.

17. Venturini E., Gilchrist S., Corsi E., Di Lorenzo A., Cuomo G., D'Ambrosio G., Pacileo M., D'Andrea A., Canale M.L., Iannuzzo G., Sarullo F.M., Vigorito C., Barni S., Giallauria F., *The core components of cardio-oncology rehabilitation*, Panminerva Medica, 2021, s. 170-183.
18. Vrints C.J.M., *Deep venous thrombosis and endothelial dysfunction in cancer: prevention and early initiated rehabilitation should be integral to a cardio-oncology programme*, European Journal of Preventive Cardiology, 2022, s. 1244-1247.
19. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., Galderisi M., Lyon A.R., Van der Meer P., Cohen Solal A., Zamorano J.L., Jerusalem G., Moonen M., Aboyans V., Bax J.J., Asteggiano R., *Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation*, European Heart Journal, 2019, s. 1756-1763.
20. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*, European Heart Journal, 2016, s. 2768-2801.
21. Pepera G.K., Bromley P.D., Sandercock G.R.H., *A pilot study to investigate the safety of exercise training and exercise testing in cardiac rehabilitation patients*, British Journal of Cardiology 2013.
22. Peel A.B., Barlow C.E., Leonard D., DeFina L.F., Jones L.W., Lakoski S.G., *Cardiorespiratory fitness in survivors of cervical, endometrial, and ovarian cancers: The Cooper Center Longitudinal Study*, Gynecologic Oncology, 2015, s. 394-397.
23. Gong J., Payne D., Caron J., Bay C.P., McGregor B.A., Hainer J., Partridge A.H., Neilan T.G., Di Carli M., Nohria A., Groarke J.D., *Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer*, JACC. CardioOncology, 2020, s. 553-563.
24. Thomas G.K., Trankle C.R., Carbone S., Billingsley H., Van Tassell B.W., Evans R.K., Garten R., Weiss E., Abbate A., Canada J.M., *Diastolic Dysfunction Contributes to Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients with Lung Cancer and Reduced Lung Function Following Chest Radiation*, Lung 2021, s. 403-407.
25. Cuomo G., Iannone F.P., Di Lorenzo A., Testa C., Ciccarelli M., Venturini E., Cesaro A., Pacileo M., Tagliamonte E., D'Andrea A., Vecchione C., Vigorito C., Giallauria F., *Potential Role of Global Longitudinal Strain in Cardiac and Oncological Patients Undergoing Cardio-Oncology Rehabilitation (CORE)*, Clinics and Practice, 2023, s. 384-397.
26. Díaz-Balboa E., González-Salvado V., Rodríguez-Romero B., Martínez-Monzonis A., Pedreira-Pérez M., Cuesta-Vargas A.I., López-López R., González-Juanatey J.R., Pena-Gil C., *Thirty-second sit-to-stand test as an alternative for estimating peak oxygen uptake and 6-min walking distance in women with breast cancer: a cross-sectional study*, Supportive Care in Cancer, 2022, s. 8251-8260.
27. Jones L.W., Watson D., Herndon J.E., 2nd Eves N.D., Haithcock B.E., Loewen G., Kohman L., *Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer*, Cancer 2010, s. 4825-4832.
28. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., Muss H.B., Pituskin E.N., Scott J.M., Hornsby W.E., Coan A.D., Herndon J.E., 2nd Douglas P.S., Haykowsky M., *Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum*, Journal of Clinical Oncology, 2012, s. 2530-2537.
29. Lakoski S.G., Willis B.L., Barlow C.E., Leonard D., Gao A., Radford N.B., Farrell S.W., Douglas P.S., Berry J.D., DeFina L.F., Jones L.W., *Midlife Cardiorespiratory Fitness, Incident Cancer, and Survival After Cancer in Men: The Cooper Center Longitudinal Study*, JAMA Oncology, 2015, s. 231-237.

30. Shultz A.M., Squires R.W., Shin J.Y., Durani U., Pophali P.A., *Cardio-Oncology Rehabilitation (CORE) Exercise Prescription and Programming: A PRACTICAL GUIDE*, Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2021, s. 341-344.
31. van der Schoot G.G.F., Ormel H.L., Westerink N.L., May A.M., Elias S.G., Hummel Y.M., Lefrandt J.D., van der Meer P., van Melle J.P., Poppema B.J., Stel J.M.A., van der Velden A.W.G., Vrieling A.H., Wempe J.B., Ten Wolde M.G., Nijland M., de Vries E.G.E., Gietema J.A., Walenkamp A.M.E., *Optimal Timing of a Physical Exercise Intervention to Improve Cardiorespiratory Fitness: During or After Chemotherapy*, JACC. CardioOncology, 2022, s. 491-503.
32. Rothe D., Cox-Kennett N., Buijs D.M., Venner C.P., Paterson D.I., Gyenes G.T., Pituskin E., *Cardiac Rehabilitation in Patients With Lymphoma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cardio-oncology Pilot Project*, Canadian Journal of Cardiology, 2018, s. 263-269.
33. Hiensch A.E., Monninkhof E.M., Schmidt M.E., Zopf E.M., Bolam K.A., Aaronson N.K., Belloso J., Bloch W., Clauss D., Depenbusch J., Lachowicz M., Pelaez M., Rundqvist H., Senkus E., Stuiver M.M., Trevaskis M., Urruticoechea A., Rosenberger F., van der Wall E., de Wit G.A., May A.M., *Design of a multinational randomized controlled trial to assess the effects of structured and individualized exercise in patients with metastatic breast cancer on fatigue and quality of life: the EFFECT study*, Trials 2018, s. 610.
34. Batalik L., Filakova K., Radkovicova I., Dosebaba F., Winnige P., Vlazna D., Batalikova K., Felsoci M., Stefanakis M., Liska D., Papathanasiou J., Pokorna A., Janikova A., Rutkowski S., Pepera G., *Cardio-Oncology Rehabilitation and Telehealth: Rationale for Future Integration in Supportive Care of Cancer Survivors*, Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022.
35. Galiano-Castillo N., Cantarero-Villanueva I., Fernández-Lao C., Ariza-García A., Díaz-Rodríguez L., Del-Moral-Ávila R., Arroyo-Morales M., *Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors*, Cancer 2016, s. 3166-3174.
36. Galiano-Castillo N., Arroyo-Morales M., Lozano-Lozano M., Fernández-Lao C., Martín-Martín L., Del-Moral-Ávila R., Cantarero-Villanueva I., *Effect of an Internet-based telehealth system on functional capacity and cognition in breast cancer survivors: a secondary analysis of a randomized controlled trial*, Supportive Care in Cancer 2017, s. 3551-3559.
37. Ariza-García A., Lozano-Lozano M., Galiano-Castillo N., Postigo-Martin P., Arroyo-Morales M., Cantarero-Villanueva I., *A Web-Based Exercise System (e-CuidateChemo) to Counter the Side Effects of Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: Randomized Controlled Trial*, Journal of Medical Internet Research, 2019.
38. Cornette T., Vincent F., Mandigout S., Antonini M.T., Leobon S., Labrunie A., Venat L., Lavau-Denes S., Tubiana-Mathieu N., *Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial*, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016, s. 223-232.
39. Gehring K., Kloek C.J., Aaronson N.K., Janssen K.W., Jones L.W., Sitskoorn M.M., Stuiver M.M., *Feasibility of a home-based exercise intervention with remote guidance for patients with stable grade II and III gliomas: a pilot randomized controlled trial*, Clinical Rehabilitation, 2018, s. 352-366.
40. Alibhai S.M.H., Santa Mina D., Ritvo P., Tomlinson G., Sabiston C., Krahn M., Durbano S., Matthew A., Warde P., O'Neill M., Timilshina N., Segal R., Culos-Reed N., *A phase II randomized controlled trial of three exercise delivery methods in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy*, BMC Cancer, 2019, s. 2.

41. Knips L., Bergenthal N., Streckmann F., Monsef I., Elter T., Skoetz N., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*, The Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.
42. Filakova K., Janikova A., Felsoci M., Dosbaba F., Su J.J., Pepera G., Batalik L., *Home-based cardio-oncology rehabilitation using a telerehabilitation platform in hematological cancer survivors: a feasibility study*, BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation, 2023, s. 38.

Rola rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z chorobą nowotworową i u osób, które przeżyły

Streszczenie

Choroby sercowo-naczyniowe (CVDs, *Cardiovascular Diseases*) oraz choroby nowotworowe stanowią główną przyczynę zgonów na świecie. Częste współwystępowanie tych schorzeń powoduje konieczność zastosowania równoległe diagnostyki i leczenia kardiologicznego wraz z terapią przeciwnowotworową. Niestety badania pokazują, że pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową są rzadziej obejmowani działaniami prewencyjnymi w zakresie CVDs. Uważa się, że wyższy poziom aktywności fizycznej wiąże się z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji ogólnej. Jednak nie do końca wiadomo, czy aktywność fizyczna może również zmniejszyć ryzyko CVDs u pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i osób, które przeżyły. Znaczącym, długotrwałym skutkiem ubocznym leczenia onkologicznego są CVDs, których ryzyko rozwoju zależy od rodzaju zastosowanego leczenia, a także od czynników związanych z pacjentem. Pomimo tych zagrożeń nie ustalono wysoce skutecznych podejść do zapobiegania CVDs w trakcie leczenia onkologicznego i po chorobie nowotworowej. Powszechnie wiadomo, że rehabilitacja kardiologiczna (CR, *Cardiac Rehabilitation*) wpływa pozytywnie na wiele czynników zdrowotnych i psychospołecznych, przez co wiąże się z poprawą jakości życia. Zapewnienie najwyższych standardów opieki nad pacjentami z różnymi typami nowotworów ma kluczowe znaczenie dla rokowania, późniejszego stanu po chorobie oraz dla jakości życia. Uwzględniając wyzwania opieki nad pacjentami onkologicznymi, zaproponowano nowatorską metodę poprawy wyników sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia, a także wspomagającą powrót do zdrowia po chorobie nowotworowej – rehabilitację kardiologiczną (CORE, *Cardio-Oncology Rehabilitation*). CORE poprzez rehabilitację kardiologiczną w trakcie leczenia i po leczeniu choroby nowotworowej ma na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Uważamy, że CORE powinna być standardem postępowania, dlatego w tym rozdziale omawiamy możliwości jej zastosowania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, choroby nowotworowe, kardiotoxycyżność, rehabilitacja kardiologiczna

The role of Cardio-Oncology Rehabilitation in patients with newly diagnosed cancer or cancer survivors

Abstract

Cardiovascular Diseases (CVDs) and cancer are the leading causes of death worldwide. The frequent co-occurrence of these diseases makes it necessary to use parallel diagnostics and cardiological treatment with anti-cancer therapy. Unfortunately, studies show that patients diagnosed with cancer are less likely to receive CVD prevention. Higher levels of physical activity are associated with lower cardiovascular risk in the general population. However, it is unclear whether physical activity can also reduce CVD risk in patients with newly diagnosed cancer and survivors. A significant, long-term side effect of cancer treatment is CVDs, the risk of which depends on the type of treatment used, as well as on factors related to the patient. Despite these risks, no highly effective approaches have been established to prevent CVDs during or after cancer treatment. It is well known that Cardiac Rehabilitation (CR) has a positive impact on many health and psychosocial factors, improving the quality of life. Providing the highest standards of care for patients with different types of cancer is crucial for prognosis, post-disease status, and quality of life. Taking into account the challenges of cancer care, an innovative method of improving cardiovascular outcomes during treatment, as well as supporting recovery from cancer – Cardio-Oncology Rehabilitation (CORE) was proposed. CORE through cardiac rehabilitation during and after cancer treatment aims to reduce cardiovascular risk. We believe CORE should be the standard of practice, so in this chapter, we discuss its application in clinical practice.

Keywords: cardiovascular diseases, cancers, cardiotoxicity, cardio-oncology rehabilitation

Agnieszka Styczeń¹, Martyna Janczewska², Katarzyna Wysokińska-Polańczyk³,
Weronika Topyła-Putowska⁴, Klaudia Artykiewicz⁵, Jacek Zawisłak⁶, Andrzej
Wysokiński⁷

Współczesna „pandemia” nadciśnienia tętniczego krwi – co możemy zaproponować pacjentom w prewencji, diagnostyce i terapii tej choroby w 2023 roku?

1. Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich lat poczyniono postępy w zapobieganiu nadciśnieniu tętniczemu, wykrywaniu go i leczeniu. Niestety, choroba ta nadal pozostaje wyzwaniem dla zdrowia publicznego. W 2020 roku na nadciśnienie tętnicze w Polsce chorowało 9,94 miliona dorosłych osób [1]. Pomimo zwiększonej świadomości o głównych przyczynach jego rozwoju, jak otyłość, wysokie spożycie sodu, stres, szacuje się, że w Polsce w 2016 roku 23% kobiet i 25% mężczyzn w wieku powyżej 20. roku życia było otyłych. Oszacowano także, że w 2018 roku koszty świadczeń zdrowotnych z powodu nadciśnienia wynosiły ponad 258 milionów złotych. Koszty refundacji leków na tę jednostkę chorobową stanowią około 14% całego budżetu przeznaczanego na refundację apteczną, a w 2020 roku wartość refundacji do leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przeliczeniu na pacjenta wyniosła 147 zł [1]. Leczenie nadciśnienia tętniczego jest bardzo istotnym elementem ochrony zdrowia, ponieważ choroba ta jest głównym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności nerek i wielu innych. Według danych NFZ koszty leczenia udzielonego z powodu udaru u pacjentów z nadciśnieniem wynosił 86% wszystkich kosztów świadczeń udzielonych z powodu udaru [1]. Choroba ta wiąże się także z negatywnym wpływem na jakość życia zgłaszaną przez pacjentów [2]. Bezpośrednia korelacja między wysokim ciśnieniem krwi a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest znana od dawna. Związek ten jest silny, predykcyjny i etiologicznie istotny dla osób z chorobą wieńcową i bez niej [3]. Strategia leczenia nadciśnienia tętniczego opiera się na profilaktyce oraz postępowaniu farmakologicznym. Pierwotna profilaktyka daje możliwość obniżenia kosztów leczenia nadciśnienia i jego powikłań. W niniejszym artykule

¹ styczen.agnieszka@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

² m.janczewska2002@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

³ k.wys1991@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

⁴ wtputowska@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

⁵ klaudiaartykiewicz@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

⁶ jacek.m.zawislak@gmail.com, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

⁷ andrzej.wysokinski@umlub.pl, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, oddzial.kardiologii@spsk4.lublin.pl.

dokonano przeglądu zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia tej choroby oraz oceniono dowody na skuteczność interwencji dotyczących profilaktyki pierwotnej nadciśnienia tętniczego krwi.

2. Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze (AT, *arterial hypertension*) jest jednym z najstarszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego znanych w medycynie [4]. Stanowi ono chorobę cywilizacyjną, zależną w dużej mierze od różnorodnych czynników środowiskowych [5], którą w dzisiejszych czasach można określić mianem swego rodzaju „pandemii”. Niepowikłane nadciśnienie tętnicze często nie daje żadnych specyficznych objawów klinicznych, będąc nazywane „cichym zabójcą” [6]. Pomimo coraz szybszego rozwoju medycyny, w okresie ostatnich 40 lat nadciśnienie pozostaje główną światową przyczyną przedwczesnych zgonów, odpowiadając za największą liczbę zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, udaru krwotocznego i udaru niedokrwinnego [6]. Ponadto jest ono wiodącą globalnie przyczyną pogorszenia jakości życia pacjentów [7]. Szacuje się, że w skali świata w 2025 roku na nadciśnienie tętnicze będzie cierpieć ponad 1,56 miliarda ludzi, co istotnie zwiększy ogólnoswiatowe obciążenie tą jednostką chorobową w ciągu następnych dziesięcioleci [8].

Według danych z 2015 roku na nadciśnienie tętnicze choruje około 1,13 miliarda ludzi na całym świecie [9]. Dane epidemiologiczne dotyczące tej choroby w Polsce uzyskane w badaniu NATPOL (2011) wskazują, iż dotyczy ona 35% populacji dorosłej, a wśród osób już leczonych z powodu nadciśnienia dobrą jego kontrolę uzyskuje się u 26% pacjentów [10].

Częstość występowania nadciśnienia na świecie zwiększa się wraz z wiekiem. W populacji osób, które nie przekroczyły 50. roku życia, występowanie nadciśnienia ocenia się na 24% w populacji żeńskiej i 29% w populacji męskiej. W przypadku osób powyżej 60. roku życia choroba ta występuje u już 64% kobiet i 60% mężczyzn. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce przedstawia się w sposób analogiczny – w badaniu PolSENIOR częstość rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego oszacowano na 77% wśród badanych, którzy przekroczyli 65. rok życia. W tej grupie chorych przeważają kobiety [9].

Coraz bardziej alarmującym trendem w kardiologii jest stale rosnąca liczba młodych dorosłych, u których rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat u młodych dorosłych (18-24 lata) i osób w średnim wieku (25-44 lata) stało się ono poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Podobnie w tej grupie pacjentów nadciśnienie stanowi jedną z najistotniejszych przyczyn śmierci i niepełnosprawności [11].

3. Profilaktyka

Aby działania mające na celu zmniejszenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego były skuteczne, powinny być szerokospektralne i koncentrować się nie tylko na wczesnym wykrywaniu i leczeniu, ale także na wdrażaniu strategii profilaktyki pierwotnej. Z założenia celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie częstości występowania choroby, przeciwko której ukierunkowane są działania takie jak usunięcie jej przyczyn i determinantów [12]. W przypadku profilaktyki pierwotnej nadciśnienia tętniczego rekomendowane są dwie główne strategie skierowane do dwóch grup. Pierwsza

dotyczy całej populacji, zaś druga ukierunkowana jest na osoby będące w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [13]. Wśród przykładów profilaktyki pierwotnej, adresowanej do całej populacji, można wymienić zmniejszenie zawartości sodu lub kalorii w przetworzonej żywności oraz zapewnienie bezpiecznych i wygodnych możliwości aktywności fizycznej (jak np. siłownie plenerowe). Oprócz profilaktyki skierowanej do całej populacji istotne jest skoncentrowane działanie adresowane do osób w grupie wysokiego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Do grupy osób zagrożonych AT w większym stopniu niż ogół populacji należą pacjenci z rodzinnym wywiadem chorób układu krążenia (kobiety przed 65. rokiem życia, mężczyźni przed 55. rokiem życia), chorzy na cukrzycę lub choroby nerek, chorzy z minimum dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tab. 1), osoby z wartościami ciśnienia tętniczego równymi bądź wyższymi niż 130/85 mmHg [14].

Tabela 1. Klasyfikacja czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na podstawie *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok*

Niemodyfikowalne	Modyfikowalne
Płeć męska	Palenie tytoniu – aktualnie lub w przeszłości
Wiek (kobiety po 65. r.ż., mężczyźni po 55. r.ż.)	Hipercholesterolemia
Kobiety – przedwczesna menopauza	Hiperurykemia
Przedwczesna choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym (kobiety przed 65. r.ż., mężczyźni przed 55. r.ż.)	Nadwaga i otyłość
Nadciśnienie tętnicze rozpoznane w młodym wieku u rodziców lub w wywiadzie rodzinnym	Spoczynkowa akcja serca >80/min
	Siedzący tryb życia
	Czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne

Źródło: [15] Tykarski A., Filipiak K.J., Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., Ostalska-Nowicka D., Widecka K., Kostka-Jeziorny K., *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie tętnicze w praktyce*, 5(1), 2019, s. 1-86.

Do działań profilaktyki nadciśnienia tętniczego o udokumentowanej skuteczności można zaliczyć: zmniejszenie spożycia soli w diecie, suplementację potasu, modyfikację nawyków żywieniowych (np. zwiększenie spożycia owoców i warzyw), dążenie do utrzymania prawidłowej wagi mieszczącej się w przedziale 18,5-24,9 kg/m² BMI, umiarkowane spożycie alkoholu, zwiększoną aktywność fizyczną (m.in. wykonywanie regularnie, co najmniej 150 minut aktywności fizycznej tygodniowo), zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie sytuacji stresowych [15]. W kolejnej części pracy dokonano szczegółowej analizy strategii oraz przytoczono rekomendacje krajowe.

3.1. Strategie działania o udowodnionej skuteczności

3.1.1. Ograniczenie spożycia soli kuchennej

Dowodem na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zwiększonym spożyciem soli a nadciśnieniem tętniczym są wyniki metaanaliz randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu redukcji spożycia sodu na obniżenie ciśnienia krwi. Cutler i wsp. dokonali metaanalizy 12 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych na 1689 uczestnikach z normotensją. Rezultaty ich badań wykazują, że średnia redukcja sodu w diecie o 77 mmol/d skutkowała obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) o 1,9 mm Hg (95% CI; 1,2 do 2,6 mmHg) i o 1,1 mmHg (95% CI; 0,6 do 1,6 mmHg) oraz spadkiem

rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, *diastolic blood pressure*) [16]. Kolejnym badaniem dowodzącym roli ograniczenia spożycia soli kuchennej w redukcji nadciśnienia tętniczego jest metaanaliza autorstwa He i MacGregor [17]. Wśród 11 zidentyfikowanych przez autorów badań z udziałem osób bez nadciśnienia tętniczego mediana wieku uczestników wynosiła 47 lat. Mediana zmniejszenia wydalania sodu z moczem wynosiła 74 mmol/d wśród osób randomizowanych do grupy redukcji spożycia sodu, w porównaniu z osobami przydzielonymi do zwykłej opieki. Łączne szacunki (95% CI) dotyczące skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wśród osób losowo przydzielonych do grupy redukcji spożycia sodu wynosiły 2,03 (95% CI; 2,56 do 1,50) i 0,97 (95% CI; 1,39 do 1,50) [17]. Według obecnie obowiązujących zaleceń PTNT spożycie soli kuchennej powinno być ograniczone ze zwyczajowych 9-12 g NaCl do mniej niż 5 g NaCl (2 g Na)/d. Przytoczone zalecenia informują, że należy zaprzestać używania soli w trakcie przygotowywania posiłków w domu i dosalania posiłków, zaleca się spożywanie posiłków z naturalnych, świeżych składników oraz unikanie produktów konserwowanych związkami sodu.

3.1.2. Aktywność fizyczna

Brak aktywności fizycznej jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju chorób układu chorób sercowo-naczyniowych, a osoby, które są mniej aktywne i mniej sprawne, mają od 30% do 50% większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego [18]. Jak zaprezentowano w metaanalizie przeprowadzonej przez Liu i wsp. (2017), wprowadzenie do codziennej rutyny aktywności fizycznej, jako elementu spędzania czasu wolnego, może prowadzić do redukcji ryzyka wystąpienia AT do poziomu RR = 0,94 [95% CI: (0,92; 0,96)]. Ponadto stwierdzono, że zainicjowanie przez osoby, które wcześniej nie ćwiczyły, aktywności fizycznej skutkuje takim samym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego [19]. Regularna aerobowa aktywność fizyczna, np. w postaci szybkiego marszu, przez co najmniej 30 minut dziennie przez większość dni w tygodniu jest zalecana w profilaktyce pierwotnej nadciśnienia tętniczego [13, 15].

3.1.3. Redukcja spożycia alkoholu

Szereg przekrojowych i prospektywnych badań kohortowych wykazał, że spożycie alkoholu jest jednym z kluczowych modyfikowalnych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego w populacjach na całym świecie [20]. Badacze Fuchs i wsp. (2001) przeanalizowali dane dotyczące 8334 uczestników w wieku od 45 do 64 lat bez nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej na początku badania ARIC. Po 6 latach obserwacji zaobserwowano zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego u uczestników, którzy spożywali więcej niż 210 g alkoholu tygodniowo (około ośmiu lampek wina o mocy 12%). Współczynnik szans wynosił 1,47 (95% CI; 1,15 do 1,89) po uwzględnieniu rasy, wieku, wskaźnika masy ciała, wykształcenia, wskaźnika sportowego i obecności cukrzycy [20]. Rezultaty kolejnej metaanalizy autorstwa Roerecke i wsp. (2017) są dowodem, że redukcja ilości spożywanego alkoholu prowadzi do obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego do poziomu MD = -5,50 mmHg [95% CI: (-6,70; -4,30)] oraz MD = -3,97 mmHg [95% CI: (-4,70; -3,25)] [21]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019) należy ograniczyć spożycie alkoholu u mężczyzn do 20-30 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 140 g na tydzień (np. 2 kieliszki wina, 5×/tydzień), a u kobiet do 10-20 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 80 g na tydzień (np. 1 kieliszek wina, 5×/tydzień) [15].

3.1.4. Zaprzestanie palenia tytoniu

Kolejnym niezwykle istotnym obszarem działania w profilaktyce AT jest ograniczenie, a nawet całkowite zaprzestanie palenia tytoniu. Do działań w tym zakresie należy przeprowadzenie wywiadu lekarskiego, wdrożenie minimalnej interwencji antynikotynowej, a w przypadku nieskuteczności tych działań rekomendowane jest użycie środków nikotynozastępczych bądź zastosowanie farmakologicznych środków leczniczych [15].

3.1.5. Modyfikacja nawyków żywieniowych

Wpływ nawyków żywieniowych na ciśnienie tętnicze krwi został dokładnie zbadany w obserwacyjnych badaniach epidemiologicznych. Wpływ diety wegetariańskiej na obniżenie ciśnienia krwi wynika ze zwiększonej zawartości błonnika i minerałów, przy jednocześnie zmniejszonej zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych. Dowody na obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących dietę wegetariańską potwierdzają liczne metaanalizy. Lee i wsp. (2020) przedstawili rezultaty metaanalizy, w której dzięki zastosowaniu diety wegetariańskiej doszło do obniżenia SBP o $WMD = -2,66$ mmHg oraz DBP o $WMD = -1,69$ mmHg [22]. Otrzymane różnice były istotne statystycznie. W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu DASH oceniano wpływ różnych wzorców żywieniowych na ciśnienie tętnicze krwi [23]. Uczestnikami badania byli pacjenci z SBP poniżej 160 mmHg i DBP 80-95 mmHg, którzy zostali w sposób losowy przydzieleni do trzech odrębnych grup różniących się obowiązującą dietą. Pierwsza grupa pacjentów otrzymała dietę kontrolną o niskiej zawartości owoców, warzyw i produktów mlecznych, o zawartości tłuszczu typowej dla przeciętnej amerykańskiej diety. Grupa druga otrzymała dietę owocowo-warzywną. Ostatnia grupa stosowała dietę DASH, czyli bogatą w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne, ale o obniżonej zawartości tłuszczów nasyconych i całkowitych. Na podstawie otrzymanych wyników, stwierdzono, że dieta DASH obniżyła skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi średnio o 3,5 mmHg i 2,1 mmHg odpowiednio ($P < 0,001$) [23]. Wyniki te są spójne z zaleceniami PTNT o zwiększeniu spożycia warzyw, owoców i wszystkich pokarmów pochodzenia roślinnego (4-5 porcji, 300-400 g/d), szczególnie tych bogatych w potas (np. pomidory (300 g/d)), o unikaniu pokarmów o dużej zawartości tłuszczów zwierzęcych (nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol) i o zastąpieniu tłustych pokarmów zwierzęcych rybami, owocami, jarzynami oraz innymi produktami bogatymi w nienasycone kwasy tłuszczowe [15].

4. Leczenie farmakologiczne

Stosowane współcześnie leki hipotensyjne, tj. obniżające poziom ciśnienia tętniczego krwi, charakteryzują się wysoką skutecznością, dobrym profilem bezpieczeństwa oraz niewielkim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Na rynkach światowych, jak i europejskich dostępna jest obecnie szeroka gama preparatów złożonych, w skład których wchodzi dwie, a nawet trzy substancje czynne. Aktualnie kładzie się nacisk na indywidualizację terapii w zależności od grupy wiekowej, chorób współistniejących, jak i preferencji pacjenta. Poniżej omówiono sposoby postępowania farmakologicznego w terapii AT w odniesieniu do kilku wybranych grup chorych.

4.1. Farmakoterapia u osób w starszym wieku

U pacjentów starszych dominującym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój nadciśnienia tętniczego jest sztywność naczyń i wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie u osób powyżej 65. roku życia jest tzw. nadciśnieniem niskoreninowym, tzn. obserwuje się niższą aktywność reninową osocza oraz mniejsze wydzielanie reniny w odpowiedzi na bodźce stymulujące. Ponadto uważa się, że od 20% do 60% przypadków zmienności ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów w wieku podeszłym i bardzo podeszłym może być zależnych od ekspresji różnych genów. Wśród genów odpowiedzialnych wymienia się m.in. polimorfizm C-532T dla angiotensynogenu oraz mutacje dla receptora AT1, Ang II oraz syntazy tlenu azotu. Akcentuje się również potencjalną rolę genotypu TT dla angiotensynogenu ze wzrostem sztywności naczyń [24, 25].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku (ESC, *European Society of Cardiology*) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku grupę osób starszych dzieli się na dwie podgrupy: osoby w wieku podeszłym (65-80 lat) i bardzo podeszłym (powyżej 80 lat). Grupy te różnią się wartością, przy której należy rozpocząć terapię hipotensyjną oraz wartościami docelowymi ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). U pacjentów powyżej 65 lat leczenie inicjujemy, gdy ciśnienie jest większe lub równe 140/90 mmHg, natomiast u osób powyżej 80. roku życia – gdy przekracza ono 160/90 mmHg. W młodszej grupie chorych rekomendacje sugerują obniżanie jego wartości do poziomu poniżej 140/80 mmHg, podczas gdy w grupie ludzi w wieku bardzo podeszłym zalecane jest utrzymanie wyższego BP, tj. <150/80 mmHg, do wartości tej ciśnienie należy obniżać stopniowo i z dużą ostrożnością. W sytuacji występowania izolowanego nadciśnienia skurczowego terapię hipotensyjną wdrażamy przy poziomie wyższym lub równym 150 mmHg, dążąc do wartości docelowej poniżej 150 mmHg. Uważa się, że nie należy obniżać SBP do poziomu poniżej 130/65 mmHg [14, 15, 26].

Z uwagi na retencję płynów i duży opór obwodowy stanowiące zasadnicze patomechanizmy rozwoju AT u pacjentów powyżej 65. roku życia – lekami pierwszego wyboru w całej tej grupie są dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (DHP CCB, *dihydropyridine calcium channel blockers*) i diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne. W przypadku rozpoznania AT I stopnia zazwyczaj leczenie rozpoczynamy od monoterapii – preferowanym lekiem jest diuretyk tiazydowy: indapamid lub dihydropirydynowy antagonistą wapnia, albo od złożonego preparatu dwuskładnikowego (SPC, *single pill combination*) – składającego się z inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) / blokera receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin-receptor blocker*) oraz dihydropirydynowego antagonisty wapnia lub diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego, stosowanego w podstawowych dawkach. W następnym etapie, w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości BP, stosuje się preparat trzyskładnikowy będący połączeniem DHP CCB, diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego i ACEI/ARB również w podstawowych dawkach. W terapii początkowej AT II i III stopnia u osób w wieku podeszłym zalecany jest lek dwuskładnikowy złożony z diuretyku tiazydopodobnego i DHP CCB lub z ACEI/ARB z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym lub z DHP CCB w dawkach podstawowych. Jeżeli nie uzyska się pożądaných wartości ciśnienia przy stosowaniu takiego leczenia, w kolejnym etapie zwiększa się dawkowanie leku do dawek pełnych. Trzecim krokiem terapii hipotensyjnej pacjentów w wieku podeszłym jest włączenie SPC trójskładnikowego, w skład

którego wchodzi ACEI/ARB, diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz DHP CCB w pełnych dawkach [14, 15, 26].

U chorych w wieku bardzo podeszłym terapię hipotensyjną rozpoczyna się w momencie rozpoznania nadciśnienia tętniczego II stopnia, jednostka ta w tej grupie pacjentów nie wymaga leczenia, gdy diagnozujemy nadciśnienie stopnia I. Jako lek pierwszego rzutu u najstarszych chorych uważa się diuretyk tiazydopodobny – indapamid. Jeżeli stosując ten preparat w monoterapii, nie uzyskamy docelowych wartości ciśnienia tętniczego, włączamy wówczas SPC dwuskładnikowy będący kombinacją indapamidu i inhibitora konwertazy angiotensyny w dawkach bazalnych. Następny etap terapii stanowi SPC trójskładnikowy – indapamid w połączeniu z ACEI i dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego, również w dawkach podstawowych. W sytuacji postawienia rozpoznania nadciśnienia tętniczego III stopnia u osoby w wieku bardzo podeszłym, leczenie rozpoczynamy od dwuskładnikowego SPC – indapamidu wraz z ACEI w podstawowych dawkach. Kolejnym krokiem w leczeniu jest SPC trójskładnikowy – indapamid plus ACEI plus DHP-CCB w dawkach podstawowych. Jako trzeci krok terapii hipotensyjnej u pacjentów najstarszych uważa się wspomnianą poprzednio kombinację leków w dawkach pełnych [26].

Jeżeli u pacjenta w starszym wieku rozpoznano izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze, wówczas lekami z wyboru są dihydropirydynowi antagoniści wapnia i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne stosowane łącznie z blokerem układu renina–angiotensyna–aldosteron [26].

U osób starszych wskazane też jest szczegółowe monitorowanie działań niepożądanych stosowanych leków. W badaniu SPRINT (*the Systolic blood Pressure Intervention Trial*) przeprowadzonym w 2015 roku wykazano powszechniejsze występowanie objawów ubocznych intensywnego leczenia hipotensyjnego w grupach osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym, wśród których najczęstszymi były kolejno hipotonia, ostre uszkodzenie nerek, omdlenia i dyselektrolicemie. Wyników tych nie można odnieść do pacjentów przebywających w zakładach opieki długoterminowej, z istotnym klinicznie zespołem kruchości oraz z zaburzeniami funkcji poznawczych, ponieważ grupy te zostały wykluczone z uczestnictwa w próbie [27].

Należy również podkreślić, że u chorych, którzy przekroczyli 65. rok życia, częściej mamy do czynienia z nadciśnieniem „białego fartucha” w porównaniu z młodszymi grupami pacjentów. Celem diagnostyki tej postaci nadciśnienia należy przeprowadzić monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi poza gabinetem lekarskim (HBP, *home blood pressure monitoring* i ABP, *automatic blood pressure monitoring*). Podczas przeprowadzania pomiarów z dużym prawdopodobieństwem można w tej grupie chorych zaobserwować istotne różnice w wartościach BP podczas pomiarów domowych, z tendencją do uzyskiwania większych ciśnień rano [26].

4.2. Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z zakażeniem SARS-CoV-2

Już pierwsza seria rozpoznanych przypadków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na terenie Chin wykazała, że w porównaniu do innych chorób współistniejących, takich jak cukrzyca czy choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze stanowi najczęstsze schorzenie u pacjentów dotkniętych infekcją COVID-19 i stwierdza się je u około 27-30% wszystkich osób zakażonych [28, 29]. Wysoki poziom SBP został uznany jako ewidentna współzmienna w modelach przewidywania śmiertelności, jak i przeżycia infekcji

COVID-19 i był on stwierdzany znamiennej częściej u chorych zmarłych z powodu zakażenia wirusem w porównaniu z osobami wypisanymi do domu.

Dane te skłoniły wielu naukowców do poszukiwania sposobów terapii hipotensyjnej u pacjentów z COVID-19. We wczesnych fazach epidemii COVID-19 narastała debata na temat stosowania (odstawiania lub podtrzymywania) leków wchodzących w interakcje z układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAS, *renin–angiotensyn–aldosterone system*), w szczególności inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i blokerów receptora angiotensyny [30]. Leki te, zgodnie z zaleceniami międzynarodowych wytycznych, stanowią terapię pierwszego rzutu najczęściej stosowaną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ze względu na ich ochronne działanie na rozwój wczesnego uszkodzenia wielonarządowego, miażdżycy, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek [14, 31, 32]. Dowiedziono, że leczenie ACEI i ARB może nawet chronić przed ciężkim przebiegiem choroby poprzez hamowanie szkodliwego działania prozapalnego angiotensyny 2 oraz aktywację ramion ochronnych RAS. Ponadto wykazano również, że receptor dla angiotensyny II nie ulega nadmiernej regulacji w komórkach rzęskowych nosa u pacjentów, którzy otrzymywali ACEI lub ARB, niezależnie od wieku, płci i wywiadu palenia tytoniu [33]. Co ciekawe, leczenie ACEI wiązało się z aktywacją wewnętrznej odpowiedzi przeciwwirusowej [34].

Na podstawie kilku badań obserwacyjnych i kohortowych dowiedziono braku szkodliwego wpływu stosowania blokerów RAS, a nawet podkreślono ich bezpieczeństwo u pacjentów z COVID-19. We włoskim badaniu populacyjnym przeprowadzonym przez Mancina i wsp. stosowanie inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron było częstsze wśród 6272 pacjentów z COVID-19 w porównaniu z liczącą 30 759 osób grupą kontrolną ze względu na wyższą częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i samej choroby tego układu. Jednak w skorygowanej analizie wieloczynnikowej użycie ACEI/ARB lub ich połączenie z innymi lekami hipotensyjnymi nie było istotnie związane z ryzykiem infekcji COVID-19 lub cięższym przebiegiem choroby [35]. W innym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii na 1139 pacjentach z COVID-19 i na 11 390 dobranych grupach kontrolnych, terapia blokerami RAS nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 ani hospitalizacji [36]. W koreańskim badaniu z udziałem 16 281 chorych z nadciśnieniem tętniczym 950 doświadczyło choroby COVID-19. Wśród nich ci, którzy byli leczeni ACEI lub ARB, nie wykazywali zwiększonego ryzyka hospitalizacji, niezależnie od stosowania tych leków na nadciśnienie [37]. Dogłębna analiza tych trzech populacyjnych badań kliniczno-kontrolnych potwierdziła brak istotnego związku między ACEI/ARB a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny/ciężką chorobą [38].

Podjęto również kliniczne próby czasowego wstrzymywania leków z grupy ACEI/ARB podczas trwania infekcji COVID-19. W randomizowanym badaniu BRACE-CORONA 659 hospitalizowanych chorych podzielono na dwie grupy: pierwsza grupa obejmowała pacjentów, u których zdecydowano się kontynuować stosowanie leków z grupy ACEI/ARB podczas zakażenia SARS-CoV-2; drugą stanowili chorzy, u których na 30 dni wstrzymano terapię tymi preparatami. Podczas próby nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – ilości przeżytych dni, jak i liczby dni spędzonych poza szpitalem ocenianych po 30 dniach (21,9 vs. 22,9 dnia odpowiednio w grupach odstawienia i kontynuacji leczenia ACEI/ARB; średnia różnica – 1,1 dnia). W innej próbie, REPLACE-COVID, 152 chorych zostało

losowo przydzielonych do grup kontynuacji lub czasowego wstrzymania terapii inhibitorem RAS, co nie wykazało wpływu na ryzyko przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, konieczności stosowania mechanicznej wentylacji, jak również na ryzyko zgonu.

W kohorcie pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 stosowanie telmisartanu (ARB) wpłynęło na znaczne zmniejszenie poziomu białka C-reaktywnego i obniżenie prawdopodobieństwa wyniku innych punktów związanych z infekcją, w tym przyjęcia na OIOM, czasu do wypisu i zgonu, w porównaniu z zastosowaniem standardowego postępowania leczniczego. Należy jednak zauważyć, że terapię telmisartanem rozpoczęto wcześniej (w ciągu 4 dni od wystąpienia objawów klinicznych zakażenia) i podawano go w dużych dawkach dwa razy dziennie, co sugeruje, że inhibicję układu renina–angiotensyna–aldosteron można odpowiednio uzyskać przy wdrożeniu intensywnej strategii terapeutycznej podczas infekcji COVID-19 [28]. Badaniami klinicznymi w trakcie pandemii COVID-19 objęto również leczenie losartanem oraz ramipilem [39].

W tym kontekście także inhibitory receptora angiotensyny/neprylizyny (ARNIs, *angiotensin/neprilysin inhibitors*), blokując receptor dla angiotensyny II (AT1R) i zwiększając stężenie peptydów natriuretycznych, regulujących wzrost i proliferację komórek, działających protekcyjnie na funkcję i integralność śródbłonna oraz napięcie naczyniowe, mogą stanowić potencjalne narzędzie terapeutyczne w leczeniu infekcji COVID-19 [40].

Podsumowując, na podstawie licznych wspomnianych wyżej dowodów międzynarodowe wytyczne i konsensus ekspertów wielokrotnie zalecają, aby nie przerywać leczenia inhibitorami RAS, w podejmowaniu decyzji ostatecznej biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko, choroby współistniejące i ewentualną dysfunkcję organów wewnętrznych [41, 42].

Podczas trwania pandemii COVID-19 zbadano skuteczność antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*), jak również innych leków hipotensyjnych – antagonistów wapnia, diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i β -adrenolityków stosowanych jako leki pierwszego rzutu, na przebieg infekcji i długość hospitalizacji. W badaniu Mancina i wsp. u pacjentów otrzymujących leki z grupy MRA (stanowiących 3,8% wszystkich chorych) nie zaobserwowano istotnych różnic w przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2 w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Zaproponowano, że β -adrenolityki mogą wywierać działanie protekcyjne poprzez równoważenie aktywacji układu współczulnego podczas choroby COVID-19. Ponadto pacjenci leczeni β -blokerami mieli nieznacznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnego wyniku testu na COVID-19 niż chorzy nieleczeni tymi lekami. Poza tym wykryto nieco większe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby u osób leczonych wcześniej blokerami kanału wapniowego [39].

Terapia hipotensyjna diuretykami pętlowymi wyraźnie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na COVID-19. Wyniki te jednak mogą nie być do końca miarodajne z uwagi na fakt, że użycie tych leków było często spowodowane występowaniem ciężkich chorób współistniejących, takich jak przewlekła niewydolność serca czy schyłkowa niewydolność nerek [35].

4.3. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą

Farmakoterapia hipotensyjna chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą nie odbiega istotnie od przyjętych zasad leczenia tej choroby w populacji ogólnej. Należy jednak pamiętać, że pacjenci z nadciśnieniem, u których współistnieje cukrzyca, *a priori* należą

do grupy chorych o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Wartością BP, od której wprowadzamy terapię, jest wartość przekraczająca 140/90 mmHg (klasa zaleceń I, poziom A), przyjętymi wartościami docelowymi jest poziom ciśnienia poniżej 130/80 mmHg (klasa zaleceń I, poziom A). Przy wyborze preparatu hipotensyjnego dąży się do zastosowania leku o podwójnym działaniu – kardio- i nefro-protেকcyjnym. Dlatego fundamentem leczenia hipotensyjnego w tej grupie pacjentów jest stosowanie leków blokujących RAS. Udowodniono, iż blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron spowalnia postęp niewydolności nerek i chorób układu sercowo-naczyniowego, dlatego inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny II są odpowiednimi lekami do wstępnej terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą. Nie należy równolegle stosować dwóch leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (klasa III, poziom A) [9].

U wielu chorych z cukrzycą i nadciśnieniem występuje oporna postać nadciśnienia tętniczego, wymagająca dołączenia antagonistów receptora mineralokortykoidowego do terapii skojarzonej [43, 44]. Wśród niesteroidowych MRA szczególną uwagę aktualnie zwraca się na zastosowanie finerenonu, który jak niedawno wykazano, wpływa na redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych jak również zmniejsza zaawansowanie choroby nerek u pacjentów z cukrzycą i cukrzycową chorobą nerek [45, 46].

W ciągu ostatnich kilku lat prowadzone były intensywne badania kliniczne oceniające rolę nowych leków antyhiperglikemicznych – inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) i analogów glukagonopodobnego peptydu (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi. Stwierdzono, że substancje należące do wspomnianych wyżej grup leków obniżają ciśnienie tętnicze krwi, a także poprawiają metabolizm glukozy. Na przykład eksenatyd, analog GLP-1, został oceniony w badaniu klinicznym EXSCEL trwającym 5 lat (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) u pacjentów z cukrzycą, podczas którego wykazano jego działanie obniżające poziom skurczowego ciśnienia tętniczego krwi i lipoprotein o małej gęstości [47]. Inny analog GLP-1 – semaglutyd wstrzykiwany raz w tygodniu przez 104 tygodnie w badaniu SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) obniżał ciśnienie tętnicze oraz ryzyko wystąpienia zawału serca niezakończono zgonem oraz udaru mózgu u pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [48].

Hamowanie SGLT-2 indukuje cukromocz i promuje natriurezę, co prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi. Badanie EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Employers*) wykazało, że empagliflozyna zmniejszała ciśnienie krwi i powodowała obniżenie częstości występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca [49]. W badaniu DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) dotyczącym zdarzeń sercowo-naczyniowych – trombolizy w zawałe mięśnia sercowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego, leczenie dapagliflozyną obniżyło ciśnienie krwi, ale nie zmniejszyło liczby poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [50]. Ocena kliniczna wykazała ponadto, że kanagliflozyna obniżała ciśnienie krwi i spowalniała postęp choroby cukrzycowej nerek [51].

Podsumowując, należy zaznaczyć, że zarówno terapia z użyciem leków inkretynowych, jak i inhibitorów SGLT2 jest korzystna u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym [52].

5. Leczenie nefarmakologiczne

Aktualne nefarmakologiczne metody leczenia nadciśnienia tętniczego opierają się na wyżej omówionych działaniach profilaktycznych i obejmują zalecenie utraty masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), zwiększenie aktywności fizycznej, modyfikację diety, w tym ograniczenie spożycia soli i tłuszczów nasyconych, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zaprzestanie palenia, w przypadku osób uzależnionych od tytoniu [15].

6. Podsumowanie

Naukowcy na całym świecie nie ustają w poszukiwaniu metod, dzięki którym możliwa byłaby optymalna kontrola nadciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów niezależnie od szerokości geograficznej. Można powiedzieć, że na obecnym etapie postępu medycyny dysponujemy wieloma skutecznymi narzędziami w walce z „pandemią” tej jednostki chorobowej. W dalszym ciągu podstawowym jej elementem jest efektywna i bezpieczna farmakoterapia. Zsyntetyzowanie złożonych preparatów jednoskładnikowych, w formie jednej tabletki przyjmowanej często tylko raz na dobę, w znaczącym stopniu wpłynęło na poprawę na płaszczyźnie współpracy z pacjentem, a co za tym idzie, na częstsze uzyskiwanie pożądanych wartości ciśnienia. Niezmiernie ważny wydaje się aktualnie również intensywny screening populacyjny w kierunku występowania AT, szczególnie wśród osób młodych, celem jak najwcześniejszego postawienia diagnozy i w konsekwencji jak najszybszego zainicjowania terapii zapobiegającej potencjalnym powikłaniom narządowym.

Ze względu na fakt, iż nadal jedną z tzw. czerwonych flag w zakresie leczenia nadciśnienia pozostaje oporne nadciśnienie tętnicze, obecnie w fazie badań klinicznych jest zastosowanie urządzeń eksperymentalnych, jak również poszukiwane są inne sposoby terapii tego szczególnego rodzaju nadciśnienia. Zabieg denerwacji nerek, którego celem jest uzyskanie bardzo zredukowanego napięcia współczulnego, nie przyniósł żadnych korzyści w badaniu Renal Denervation u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (badanie SYM-PLICITY HTN-3) [53]. Z kolei badanie ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension (RADIANCE-HTN TRIO) [54], z wykorzystaniem nowszego cewnika i bardziej rygorystycznego protokołu leczenia, wykazało spadek ciśnienia tętniczego o 5,8 mmHg w porównaniu z grupą kontrolną, co uznaje się za niewielką korzyść w aspekcie klinicznym [54]. Inne terapie eksperymentalne mające na celu modulację napięcia współczulnego obejmują terapie aktywacji i amplifikacji baroreceptorów tętnicy szyjnej. Żadna z tych metod leczenia nie jest obecnie zatwierdzona przez Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*), w związku z czym niezbędne są dalsze badania w celu określenia ich długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa [55].

Podsumowując, bezwzględnie nie można zapomnieć o tak kluczowym aspekcie leczenia AT, jakim jest dobra współpraca w relacji lekarz–pacjent. Ze strony lekarza jednym z istotniejszych problemów pozostaje także kwestia zastosowania dostępnych wytycznych do poszczególnych pacjentów oraz wybór wybitnie spersonalizowanej

diagnostyki i terapii tej choroby. W pracy autorstwa Parati i wsp. zaproponowano szereg strategii postępowania, możliwych do zastosowania natychmiast, jak również nakreślono strategie będące „kamieniami węgielnymi”, które najprawdopodobniej zmienią podejście pracowników ochrony zdrowia do leczenia nadciśnienia tętniczego w nieodległej przyszłości. Publikacja ta podkreśliła, że uwagę powinien koncentrować nie wybór substancji farmakologicznej jako takiej, ale zapewnienie przyjmowania leku przez chorego oraz metody edukacji i perswazji lekarza do przepisania odpowiedniego leku i indywidualnego dopasowania leczenia. Podjęto także zagadnienie wypracowania sposobu powoływania zespołów ekspertów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego na różnych poziomach systemów opieki zdrowotnej, których praca mogłaby poprawić profilaktykę, diagnostykę i monitorowanie leczenia AT [56]. Otwartą drogą pozostaje niezaprzecalnie także telemedycyna, z wykorzystaniem dostępnych technologii w codziennej praktyce klinicznej. Pandemia COVID-19 zwiększyła wykorzystanie aplikacji telemedycznych na całym świecie, które można z dobrym efektem zastosować również w warunkach poprawy kontroli ciśnienia krwi u pacjentów [57].

Literatura

1. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, *NFZ o zdrowiu-nadciśnienie tętnicze*, Warszawa 2019.
2. Krousel-Wood M.A., Re R.N., *Health status assessment in a hypertension section of an internal medicine clinic*, The American Journal of Medical Sciences, 308, 1994, s. 211-217.
3. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D., *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. U.S. population data*, Archives of Internal Medicine, 153(5), 1993, s. 598-615.
4. Kotchen T.A., *Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research*, Hypertension, 58, 2011, s. 522-538.
5. Nakagomi A., Yasufuku Y., Ueno T., Kondo K., *Social determinants of hypertension in high-income countries: a narrative literature review and future directions*, Hypertension Research, 45, 2022, s. 1575-1581.
6. Ponikowski P., Hoffman P., Witkowski A., *Nadciśnienie tętnicze*, [w]: *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, wyd. 1, Wydawnictwo VM, Gdańsk 2015, s. 154-166.
7. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., Alexander L., Estep K., Hassen Abate K., Akinyemiju T.F., Ali R., Alvis-Guzman N., Azzopardi P., Banerjee A., Bärnighausen T., Basu A., Bekele T., Bennett D.A., Biadgilign S., Catalá-López F., Feigin V.L., Fernandes J.C., Fischer F., Gebru A.A., Gona P., Gupta R., Hankey G.J., Jonas J.B., Judd S.E., Khang Y.H., Khosravi A., Kim Y.J., Kimokoti R.W., Kokubo Y., Kolte D., Lopez A., Lotufo P.A., Malekzadeh R., Melaku Y.A., Mensah G.A., Misganaw A., Mokdad A.H., Moran A.E., Moran A.E., Neal B., Ngesoni F.N., Ohkubo T., Pourmalek F., Rafay A., Rai R.K., Rojas-Rueda D., Sampson U.K., Santos I.S., Sawhney M., Schutte A.E., Sepanlou S.G., Shifa G.T., Shiue I., Tedla B.A., Thrift A.G., Tonelli M., Truelsen T., Tsilimparis N., Ukwaja K.N., Uthman O.A., Vasankari T., Venketasubramanian N., Vlassov V.V., Vos T., Westerman R., Yan L.L., Yano Y., Yonemoto N., Zaki M.E., Murray C.J., *Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015*, JAMA, 317(2), Jan 10, 2017, s. 165-182. Erratum in: JAMA, 317(6), Feb 14, 2017, s. 648.
8. GBD 2019 Risk Factors Collaborators, *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019*, Lancet, 396, 2020, s. 1223-1249.

9. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*, Lancet, 367, 2006, s. 1747-1757.
10. Zdrojewski T., *Częstość występowania i świadomość nadciśnienia tętniczego w Polsce i na świecie*, Postępy Nauk Medycznych, t. 24, supl. 3, 2011, s. 4-10.
11. Gupta A., *Trends in hypertension epidemiology in India*, Journal of Human Hypertension, 18, 2004, s. 73-78.
12. Lewtak K., Gajewska M., Sugay L., Rutyna A., *Profilaktyka chorób – definicja*, [w:] *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny*, [on-line], NIZP-PZH [data dostępu: 25.06.2023].
13. Whelton P.K., He J., Appel L.J., Cutler J.A., Havas S., Kotchen T.A., Roccella E.J., Stout R., Vallbona C., Winston M.C., Karimbakas J., National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, *Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program*, Journal of the American Medical Association, 288(15), 2002, s. 1882-1888.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I., *ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*, European Heart Journal, 39(33), Sep 1, 2018, s. 3021-3104, Erratum in: European Heart Journal, 40(5), Feb 1, 2019, s. 475.
15. Tykarski A., Filipiak K.J., Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., Ostalska-Nowicka D., Widecka K., Kostka-Jeziorny K., *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie tętnicze w praktyce*, 5(1), 2019, s. 1-86.
16. Cutler J.A., Follman D., Allender P.S., *Randomized trials of sodium reduction: an overview*, The American Journal of Clinical Nutrition, 65(Suppl 2), 1997, s. 643S-51S.
17. He F.J., MacGregor G.A., *Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. implications for public health*, Journal of Human Hypertension, 16, 2002, s. 761-770.
18. American Heart Association, *Heart disease and stroke statistics – 2003 Update*, Dallas: American Heart Association, 2002.
19. Liu X., Zhang D., Liu Y., Sun X., Han C., Wang B., Ren Y., Zhou J., Zhao Y., Shi Y., Hu D., Zhang M., *Dose – Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies*, Hypertension, 69(5), 2017, s. 813-820.
20. Fuchs F.D., Chambless L.E., Whelton P.K., Nieto F.J., Heiss G., *Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*, Hypertension, 37, 2001, s. 1242-1250.
21. Roerecke M., Kaczorowski J., Tobe S.W., Gmel G., Hasan O.S.M., Rehm J. (2017)., *The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*, Lancet Public Health, 2(2), 2017, s. 108-120.
22. Lee K.W., Loh H.C., Ching S.M., Devaraj N.K., Hoo F.K., *Effects of Vegetarian Diets on Blood Pressure Lowering: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis*, Nutrients, 12(6), 2020, s. 1604.
23. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group*, The New England Journal of Medicine, 336, 1997, s. 1117-1124.

24. Hall J.E., Coleman T.G., Guyton A.C., *The renin-angiotensin system. Normal physiology and changes in older hypertensives*, Journal of the American Geriatrics Society, 37, 1989, s. 801-813.
25. Mourad J.J., Ducaïlar G., Rudnicki A., Lajemi M., Mimran A., Safar M.E., *Age-related increase of pulse pressure and gene polymorphisms in essential hypertension: a preliminary study*, Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(2), 2002 Jun, s. 109-115.
26. Błaszczyk R., Wysokiński A., Wójcik M., *Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku*, [w]: *Gerontokardiologia. Starzejące się serce*, cz. 1, wyd. 1, PZWL, Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 64-73.
27. *The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control*, The New England Journal of Medicine, 373, 2015, s. 2013-2116.
28. Vincent J.L., Taccone F.S., *Understanding pathways to death in patients with COVID-19*, Lancet Respiratory Medicine, 8, 2020, s. 430-432.
29. Deng G., Yin M., Chen X., Zeng F., *Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19*, Critical Care, 24, 2020, s. 179.
30. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T.G., Wang J.G., Burnier M., *Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19*, Cardiovascular Research, 116, 2020, s. 1688-1699.
31. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E., *2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines*, Journal of Hypertension, 38, 2020, s. 982-1004.
32. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbigele B., Smith S.C., Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A., Sr, Williamson J.D., Wright J.T., Jr, *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines*, Journal of the American College of Cardiology, 71(19), 2018, s. e127-e248.
33. Lee I.T., Nakayama T., Wu C.T., Goltsev Y., Jiang S., Gall P.A., Liao C.K., Shih L.C., Schürch C.M., McIlwain D.R., Chu P., Borchard N.A., Zarabanda D., Dholakia S.S., Yang A., Kim D., Chen H., Kanie T., Lin C.D., Tsai M.H., Phillips K.M., Kim R., Overdeest J.B., Tyler M.A., Yan C.H., Lin C.F., Lin Y.T., Bau D.T., Tsay G.J., Patel Z.M., Tsou Y.A., Tzankov A., Matter M.S., Tai C.J., Yeh T.H., Hwang P.H., Nolan G.P., Nayak J.V., Jackson P.K., *ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs*, Nature Communications, 11(1), 2020, s. 5453.
34. Trump S., Lukassen S., Anker M.S., Chua R.L., Liebig J., Thürmann L., Corman V.M., Binder M., Loske J., Klasa C., Krieger T., Hennig B.P., Messingschlager M., Pott F., Kazmierski J., Twardziok S., Albrecht J.P., Eils J., Hadzibegovic S., Lena A., Heidecker B., Bürgel T., Steinfeldt J., Goffinet C., Kurth F., Witzentrath M., Völker M.T., Müller S.D., Liebert U.G., Ishaque N., Kaderali L., Sander L.E., Drosten C., Laudi S., Eils R., Conrad C., Landmesser U., Lehmann I., *Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19*, Nature Biotechnology, 39(6), 2021, s. 705-716.
35. Mancia G., Rea F., Ludergnani M., Apolone G., Corrao G., *Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19*, The New England Journal of Medicine, 382(25), 2020, s. 2431-2440.

36. Son M., Seo J., Yang S., *Association between renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and COVID-19 infection in South Korea*, *Hypertension*, 76, 2020, s. 742-749.
37. Bavishi C., Whelton P.K., Mancia G., Corrao G., Messerli F.H., *Renin–angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies*, *Journal of Hypertension*, 39(4), 2021, s. 784-794.
38. Duarte M., Pelorosso F., Nicolosi L.N., Salgado M.V., Vetulli H., Aquieri A., Azzato F., Castro M., Coyle J., Davolos I., Criado I.F., Gregori R., Mastrodonato P., Rubio M.C., Sarquis S., Wahlmann F., Rothlin R.P., *Telmisartan for treatment of COVID-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial*, *E Clinical Medicine*, 37, 2021, s. 100962.
39. Rubattu S., Gallo G., Volpe M., *A contemporary view of natriuretic peptides in the SARS-CoV-2 era*, *Frontiers in Physiology*, 12, 2021, s. 643721.
40. *The European Society for Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic*, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> [data dostępu: 23.06.2023].
41. Volpe M., Battistoni A., Bellotti P., Bellone S., Bertolotti M., Biffi A., Consoli A., Corsini A., Desideri G., Ferri C., *Board of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. Recommendations for cardiovascular prevention during the Sars-Cov-2 pandemic: an executive document by the board of the Italian Society of cardiovascular prevention*, *High blood pressure and cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 27, 2020, s. 373-377.
42. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Hausvater A., Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I., Kunichoff D., Chen Y., Ogedegbe G., Hochman J.S., *Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19*, *The New England Journal of Medicine*, 382(25), 2020, s. 2441-2448.
43. Solini A., Zoppini G., Orsi E., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M., Cavalot F., Lamacchia O., Arosio M., Baroni M.G., *Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications*, *Journal of Hypertension*, 32, 2014, s. 2401-2410.
44. Takahashi S., Katada J., Daida H., Kitamura F., Yokoyama K., *Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*, *Journal of Human Hypertension*, 30, 2016, s. 534-542.
45. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., Pitt B., Ruilope L.M., Rossing P., Kolkhof P., Nowack C., Schloemer P., Joseph A., Filippatos G., FIDELIO-DKD Investigators, *Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes*, *The New England Journal of Medicine*, 383, 2020, s. 2219-2229.
46. Filippatos G., Anker S.D., Agarwal R., Pitt B., Ruilope L.M., Rossing P., Kolkhof P., Schloemer P., Tornus I., Joseph A., Bakris G.L., FIDELIO-DKD Investigators, *Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes*, *Circulation*, 143, 2021, s. 540-552.
47. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C., Choi J., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Marso S.P., Öhman P., Pagidipati N.J., Poulter N., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F., EXSCEL Study Group, *Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*, *The New England Journal of Medicine*, 377, 2017, s. 1228-1239.
48. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T., SUSTAIN-6 Investigators, *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes*, *The New England Journal of Medicine*, 375, 2016, s. 1834-1844.

49. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E., EMPA-REG OUTCOME Investigators, *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*, The New England Journal of Medicine, 373, 2015, s. 2117-2128.
50. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzoon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G., Zelniker T.A., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Ruff C.T., Gause-Nilsson I.A.M., Fredriksson M., Johansson P.A., Langkilde A.M., Sabatine M.S., DECLARE-TIMI 58 Investigators, *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, The New England Journal of Medicine, 380(4), Jan 24, 2019, s. 347-357.
51. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., Agarwal R., Bakris G., Bull S et al., CREDENCE Trial Investigators, *Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy*, The New England Journal of Medicine, 380, 2019, s. 2295-2306.
52. Jia G., Sowers J.R., *Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease*, Hypertension, 78(5), Nov, 2021, s. 1197-1205.
53. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T., Leon M.B., Liu M., Mauri L., Negoita M., Cohen S.A., Oparil S., Rocha-Singh K., Townsend R.R., Bakris G.L., SYMPLICITY HTN-3 Investigators, *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*, New England Journal of Medicine, 370(15), 2014, s. 1393-1401.
54. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., Gosse P., Reilly J.P., Levy T., Rump L.C., Persu A., Basile J., Bloch M.J., Daemen J., Lobo M.D., Mahfoud F., Schmieder R.E., Sharp A.S.P., Weber M.A., Sapoval M., Fong P., Pathak A., Lantelme P., Hsi D., Bangalore S., Witkowski A., Weil J., Kably B., Barman N.C., Reeve-Stoffer H., Coleman L., McClure C.K., Kirtane A.J., RADIANCE-HTN investigators, *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*, Lancet, 397(10293), 2021, s. 2476-2486.
55. Yahr J., Thomas G., Calle J., Taliere J.J., *Resistant hypertension: A stepwise approach*, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 90(2), Feb 1, 2023, s. 115-125.
56. Parati G., Goncalves A., Soergel D., Bruno R.M., Caiani E.G., Gerdtts E., Mahfoud F., Mantovani L., McManus R.J., Santalucia P., Kahan T., *New perspectives for hypertension management: progress in methodological and technological developments*, European Journal of Preventive Cardiology, 30, 2023, s. 48-60.
57. Omboni S., McManus R.J., Bosworth H.B., Chappell L.C., Green B.B., Kario K., Logan A.G., Magid D.J., McKinstry B., Margolis K.L., Parati G., Wakefield B.J., *Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension: an international expert position paper*, Hypertension, 76, 2020, s. 1368-1383.

Współczesna „pandemia” nadciśnienia tętniczego krwi – co możemy zaproponować pacjentom w prewencji, diagnostyce i terapii tej choroby w 2023 roku?

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze stanowi najczęstszy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, odpowiedzialny za 20% zgonów na całym świecie. Pomimo szybkiego postępu medycyny nadal 2/3 osób z nadciśnieniem pozostaje niezdiagnozowanych, nieleczonych lub leczonych w stopniu niewystarczającym. Aktualnie szacuje się, że ponad jedna czwarta populacji ogółnoświatowej cierpi na nadciśnienie, co daje w sumie ponad miliard ludzi. Nie tylko ze względu na tak wysoką częstość występowania, ale także z uwagi na liczne powikłania kardiologiczne, nefrologiczne, neurologiczne i okulistyczne, nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do globalnego obciążenia chorobami. Szacuje się, że w samym tylko 2015 roku jednostka ta była odpowiedzialna za nawet 10 milionów zgonów oraz ponad 200 milionów lat

życia skorygowanych niepełnosprawnością. Największa liczba zgonów będących skutkiem podwyższonych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego jest związana z chorobą niedokrwienną serca (4,9 miliona), udarem krwotocznym (2,0 miliony) i udarem niedokrwiennym mózgu (1,5 miliona). Dodatkowo coraz więcej badań klinicznych wskazuje na rolę nadciśnienia tętniczego w wyzwalaniu migotania przedsionków, najczęściej występującej na świecie arytmii nadkomorowej. Zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju otępienia może również być skutkiem wczesnego wzrostu poziomu ciśnienia tętniczego. W dobie dynamicznego postępu w dziedzinie zdrowia publicznego szczególny nacisk kładzie się na zapobieganie i wczesne wykrywanie różnych zaburzeń w populacji. W konsekwencji stały wzrost liczby chorych na nadciśnienie tętnicze skłania nas do coraz bardziej świadomego i aktywnego działania w zakresie prewencji, diagnostyki i leczenia tej szeroko rozpowszechnionej choroby cywilizacyjnej.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, choroba cywilizacyjna, prewencja, nowoczesne leczenie, farmakoterapia hipotensyjna

Modern „pandemic” of hypertension – what can we offer patients in the prevention, diagnosis and treatment of this disease in 2023?

Abstract

Hypertension is the most common risk factor for cardiovascular diseases, responsible for 20% of deaths worldwide. Despite the rapid progress in medicine, still 2/3 of people with hypertension remain undiagnosed, untreated or treated insufficiently. It is currently estimated that more than a quarter of the world's population suffers from hypertension, making the total more than a billion people. Not only because of such a high incidence, but also because of the numerous cardiac, nephrological, neurological and ophthalmic complications, hypertension is a major contributor to the global burden of disease. It is estimated that in 2015 alone, this entity was responsible for up to 10 million deaths and over 200 million disability-adjusted life years. The largest number of deaths resulting from elevated systolic blood pressure values are associated with ischemic heart disease (4,9 million), hemorrhagic stroke (2,0 million) and ischemic stroke (1,5 million). In addition, more and more clinical studies indicate the role of hypertension in triggering atrial fibrillation, the most common supraventricular arrhythmia in the world. An increased risk of cognitive decline and dementia may also result from an early rise in blood pressure. In the era of dynamic progress in the field of public health, special emphasis is placed on the prevention and early detection of various disorders in the population. As a consequence, the constantly growing number of patients with hypertension encourages us to be more and more conscious and active in the prevention, diagnosis and treatment of this widespread disease of civilization.

Keywords: arterial hypertension, civilization disease, prevention, modern treatment, antihypertensive pharmacotherapy

Regulacja prawna zapłodnienia pozaustrojowego w prawie polskim – *in vitro* a inseminacja

1. Wprowadzenie

Na wstępie należy zwrócić uwagę na samą definicję zapłodnienia naturalnego oraz zapłodnienia pozaustrojowego. Zapłodnienie naturalne polega na połączeniu się gamety męskiej, czyli plemnika, z gametą damską, czyli z komórką jajową, razem tworzących zygotę (dzieje się to w wyniku penetracji męskiego narządu rodnego z żeńskim narządem rodnym podczas stosunku seksualnego), czyli embrion, który poprzez jajowód przedostaje się do macicy i tam się zagnieżdża w celu dalszego rozwoju. Zapłodnienie pozaustrojowe natomiast jest zapłodnieniem komórki (komórek) jajowej w warunkach laboratoryjnych, a następnie przeniesieniem zarodka do jamy macicy; na gruncie zapłodnienia pozaustrojowego wyróżnia się dwa jego rodzaje: inseminację i *in vitro*. Metoda *in vitro* (dalej: IVF) polega na połączeniu oocyty (gamety żeńskiej) z plemnikiem w celu powstania zygoty, czyli pierwszej komórki nowego organizmu, który zawiera w sobie materiał genetyczny pochodzący w połowie z matki i w połowie z ojca; w przypadku inseminacji (dalej: IUI) wprowadza się do dróg rodnych kobiety męskie nasienie za pomocą katetera (cewnika/giętkiej rurki). IUI można dokonać domacicznie, doszyjkowo albo dojajowodowo, co zdarza się bardzo rzadko [1].

Mając na względzie obecny stan prawny w zakresie prawa medycznego oraz zapotrzebowanie na leczenie bezpłodności, w niniejszej pracy przedstawiono sposób leczenia niepłodności w Polsce, traktując je jako świadczenie zdrowotne w rozumieniu ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 roku o działalności leczniczej. W pracy oparto się także na literaturze zarówno z zakresu medycyny, jak i prawa jako zbioru norm postępowania ustanowionych albo uznanych przez kompetentne (upoważnione) organy państwa [2].

2. Podstawa prawna leczenia niepłodności w Polsce

Podstawowym aktem normatywnym regulującym leczenie bezpłodności w Rzeczypospolitej Polskiej (dalej: RP) jest ustawa z dnia 25 czerwca 2015 roku o leczeniu niepłodności (dalej: ULN). Patrząc z punktu widzenia konstrukcji polskiego systemu prawa, celem tej ustawy jest realizacja normy postępowania wynikającej z art. 68 Konstytucji RP, co wynika z art. 1 ULN. Pogląd tego przepisu podziela zarówno doktryna, jak i uzasadnienie projektu ustawy. Przedstawiciele jurysprudencki twierdzą, że leczenie niepłodności stanowi element odpowiedzi na chorobę, jaką jest niepłodność, zaś ustawa regulująca te kwestie ma służyć uregulowaniu materii podejmowania działań związanych z procedurami medycznymi obejmującymi diagnostykę i terapię niepłodności, natomiast w uzasadnieniu projektu ustawy jej wnioskodawca uważa, że „*niepłodność jest narastającym problemem społecznym i zdrowotnym, rodzicielstwo bowiem jest istotnym elementem roli społecznej, czynnikiem rozwoju oraz sposobem samorealizacji. [...]*” [3].

¹ paurot5@wp.pl, Uniwersytet Szczeciński.

Zgodnie z art. 3 przedmiotowej ustawy leczenie niepłodności, w tym w drodze medycznie wspomaganej prokreacji, jest prowadzone zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, w sposób i na warunkach określonych w ustawie, i finansowane w zakresie, w sposób i na zasadach określonych w przepisach odrębnych [4]. Już analiza wyżej zacytowanego przepisu doprowadza do wniosku, że kumulatywnymi przesłankami leczenia niepłodności są: aktualna wiedza medyczna, sposób i warunki określone w ustawie oraz finansowanie w zakresie, w sposób i na zasadach określonych w przepisach odrębnych. Reasumując wszystkie 3 przesłanki, za trafną można uznać jedynie aktualną wiedzę medyczną, albowiem ta przesłanka odpowiada art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, zgodnie z którym lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością [5]. Pozostałe 2 przesłanki budzą wątpliwości co do ich właściwości w przypadku leczenia bezpłodności. Pierwsza z nich, czyli sposób i warunki leczenia niepłodności określone w ustawie, jest przesłanką nieostrą, ponieważ w ULN nie ma mowy o żadnej procedurze leczenia niepłodności. W ustawie o leczeniu niepłodności prawodawca formalny stanowi w szczególności o:

- a) centrach leczenia niepłodności, postępowaniu z komórkami rozrodczymi i zarodkami w procedurze medycznie wspomaganej prokreacji;
- b) pobieraniu komórek rozrodczych oraz dawstwie zarodka w procedurze medycznie wspomaganej prokreacji;
- c) rejestrze dawców komórek rozrodczych i zarodków;
- d) znakowaniu, monitorowaniu, przechowywaniu, transporcie oraz kryteriach bezpieczeństwa i jakości komórek rozrodczych i zarodków;
- e) ośrodkach medycznie wspomaganej prokreacji i bankach komórek rozrodczych i zarodków, wywozie i przewozie komórek rozrodczych i zarodków [4].

Mając na względzie ogółem przepisy znajdujące się w powyższy rozdziałach przedmiotowej ustawy, stwierdza się, że ustawodawca nie stanowi w nich o żadnym sposobie i warunkach leczenia niepłodności, a jedynie wymienia w nich przesłanki, które muszą być spełnione w leczeniu niepłodności oraz ustanawia normy kompetencyjne adresowane do Ministra Zdrowia dla skuteczności dokonania czynności medycznych i prawnych oraz dla funkcjonowania podmiotów leczniczych udzielających świadczenia zdrowotne mających na celu leczenie bezpłodności. Kolejną, ostatnią, ale dookreśloną przesłanką leczenia niepłodności jest finansowanie tego świadczenia zdrowotnego w zakresie, w sposób i na zasadach określonych w przepisach odrębnych. Przesłanka ta odsyła do art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dalej: UŚOZ). Zgodnie z tym treścią przepisu prawnego znajdującego się w ust. 1 tego artykułu programy polityki zdrowotnej mogą opracowywać, wdrażać, realizować i finansować ministrowie oraz jednostki samorządu terytorialnego [5]. Biorąc pod uwagę dzisiejszą rzeczywistość, leczenie bezpłodności należy do programów polityki zdrowotnej, ponieważ jest dofinansowywane przez jednostki samorządów terytorialnych w całym kraju. W 15 województwach dofinansowanie to wynosi 5000 zł, natomiast w województwie Mazowieckim wynosi 6000 zł. O innych przesłankach potwierdzających dookreślenie trzeciego warunku leczenia bezpłodności prawodawca formalny stanowi w art. 48 ust. 3-5 UŚOZ. Jest tak z 3 powodów: po pierwsze leczenie niepłodności jest innym niż określone w art. 48 ust. 3 pkt problemem zdrowotnym do-

tyczącym całej lub określonej grupy świadczeniobiorców przy istniejących możliwościach eliminowania bądź ograniczania tych problemów; po drugie leczenie niepłodności jest dofinansowywane przez jednostki samorządu terytorialnego i mogłoby być świadczeniem gwarantowanym jako świadczenie ambulatoryjne, ponieważ nie wymaga ono hospitalizacji; po trzecie leczenie bezpłodności jest programem wieloletnim [5]. Wadą tej przesłanki jest fakt, iż nie jest ona refundowana od 2019 roku przez Narodowy Fundusz Zdrowia, dlatego należy uznać tę przesłankę za nie do końca trafną.

Konkludując powyższe rozważania, można zestawić je z instytucją oferty w rozumieniu prawa cywilnego, która aby była skuteczna, musi być precyzyjna i stanowcza; jeżeli któraś z tych przesłanek nie zostanie spełniona, to oblat nie przedstawia oferentowi oferty, tylko zaproszenie do zawarcia umowy. W praktyce przepisy dotyczące oferty całościowo znajdują zastosowanie, natomiast w przypadku leczenia niepłodności przesłanki ustanowione przez prawodawcę są kumulatywne tylko teoretycznie, w praktyce, jak wykazała powyższa analiza, ULN zawiera luki prawne, których ustanowienie wspomogłoby procedurę leczenia bezpłodności.

3. Podmioty lecznicze prowadzące leczenie bezpłodności i kompetencje Ministra Zdrowia

Podmiotami leczniczymi leczącymi bezpłodność w Polsce są centra leczenia niepłodności. Zgodnie z art. 13 ULN status centrum leczenia niepłodności spełnia podmiot leczniczy, który łącznie spełnia następujące kryteria: prowadzi bank komórek rozrodczych i zarodków, a także działalność z zakresu leczenia niepłodności wszystkimi metodami, o których mowa w art. 5, w tym ośrodka medycznie wspomaganą prokreacji oraz działalność dydaktyczną i badawczą w powiązaniu z udzielaniem świadczeń zdrowotnych i promocją zdrowia, w tym wdrażaniem nowych technologii medycznych oraz metod diagnozowania i leczenia niepłodności [4].

Analiza powyższych przesłanek prowadzi do wniosku, że podmiot leczniczy leczący bezpłodność, po uzyskaniu pozytywnej decyzji administracyjnej Ministra Zdrowia, prowadzi działalność leczniczą w formie przedsiębiorstwa w rozumieniu ustawy Prawo przedsiębiorców z dnia 6 marca 2018 roku [3, 6]. Minister Zdrowia nadaje podmiotowi leczniczemu status centrum leczenia bezpłodności, jeżeli ten spełnił przesłanki wymienione przez prawodawcę w ustawie, czyli:

- a) nazwę (firmę) podmiotu leczniczego;
- b) adres siedziby oraz miejsca udzielania świadczeń zdrowotnych;
- c) określenie struktury organizacyjnej podmiotu leczniczego;
- d) zakres działalności ze wskazaniem metod leczenia niepłodności wraz z określeniem jednostek lub komórek organizacyjnych przedsiębiorstwa podmiotu leczniczego, w których to leczenie jest prowadzone;
- e) zakres prowadzonej działalności dydaktycznej i badawczej w powiązaniu z udzielaniem świadczeń zdrowotnych i promocją zdrowia, w tym wdrażaniem nowych technologii medycznych oraz metod diagnozowania i leczenia niepłodności [4].

Przesłanki te są kumulatywne.

Przedmiotowa decyzja administracyjna Ministra Zdrowia jest wydawana po zasięgnięciu przez niego opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności, co wcale nie oznacza, że Minister Zdrowia jest tą opinią związany. Po pozytywnej opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności powyższy organ może wydać negatywną decyzję administracyjną

albo po negatywnej opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności Minister Zdrowia może wydać decyzję pozytywną, czyli nadającą podmiotowi leczniczemu status centrum leczenia niepłodności [3].

Innymi kompetencjami Ministra Zdrowia ustanowionymi w ustawie są: cofnięcie statusu centrum leczenia niepłodności oraz prowadzenie wykazu centrów leczenia niepłodności i bieżąca aktualizacja tego wykazu poprzez publikację na stronie internetowej urzędu obsługującego Ministra Zdrowia.

Pierwsza z wymienionych wyżej kompetencji została ustanowiona w art. 15 ULN. Zgodnie z tym przepisem Minister Zdrowia cofa w formie decyzji administracyjnej status centrum leczenia niepłodności, jeżeli spełniona jest co najmniej jedna z następujących przesłanek:

- a) utrata pozwolenia, o którym mowa w art. 48 ust. 1;
- b) zaprzestanie działalności z zakresu leczenia niepłodności w zakresie którejkolwiek metod, o których mowa w art. 5;
- c) zaprzestanie działalności dydaktycznej i badawczej w powiązaniu z udzielaniem świadczeń zdrowotnych i promocją zdrowia, w tym wdrażaniem nowych technologii medycznych oraz metod diagnozowania i leczenia niepłodności [4].

Podobnie jak przy nadaniu statusu centrum leczenia niepłodności, tak samo przy cofnięciu tego statusu Minister Zdrowia zasięga opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności, która nie jest dla niego wiążąca. Ten fakt budzi kontrowersje w doktrynie ze względu na brak czasownika modalnego w przepisie zawartym w art. 15 ULN, który uprawniałby Ministra Zdrowia do cofnięcia statusu centrum leczenia niepłodności, a nie obligował go do takiej czynności. Wątpliwości sprowadzają się do 2 kwestii. Pierwsza to konstrukcja językowa wyrażająca się w sformułowaniu „cofa, w drodze decyzji administracyjnej, status”. Jeśli dobrze odczytać intencję ustawodawcy, to chodzi o odebranie statusu centrum i niemożność dalszego posługiwania się tym określeniem w obrocie. Językowo niezbyt dobrze brzmi konstrukcja „cofa status”. Druga konstrukcja polega na obligatoryjności pozbawienia centrum przedmiotowego statusu, o ile zaistnieją przemawiające ku temu przesłanki. To oznacza, że Minister Zdrowia ma zasięgnąć opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności, a wydanie decyzji w trybie art. 15 ULN nie będzie następować wraz z utratą pozwolenia, o którym mowa w art. 48 ULN lub niezwłocznie po utracie pozwolenia w czasie pozwalającym Ministrowi Zdrowia na reakcję [3].

Druga kompetencja, o której ustawodawca stanowi w art. 16 ULN, jest dwojaka. Po pierwsze nakłada na Ministra Zdrowia obowiązki związane z funkcjonowaniem centrów leczenia niepłodności, po drugie ma charakter informacyjny. Określone w art. 16 ULN obowiązki Ministra Zdrowia sprowadzają się do: prowadzenia wykazu centrów leczenia niepłodności oraz aktualizacji tego wykazu. W treści przepisu zwraca się uwagę na zwrot „aktualizuje na bieżąco”. Przedstawiciele jurysprudencji uważają, że jest to zrozumiałe i oczywiste w kontekście założenia jawności i prawdziwości wykazu. Niemniej należy mieć na względzie następujące wątpliwości interpretacyjne. Jeżeli Minister Zdrowia w drodze decyzji administracyjnej, ale po zasięgnięciu opinii Rady do spraw Leczenia Niepłodności, cofa status centrum, to do momentu uprawomocnienia się tej decyzji nie następuje aktualizacja danych na stronie urzędu obsługującego Ministra Zdrowia. Oznacza to, że dane w zakresie centrów leczenia niepłodności pozostaną niezmienione, nawet jeżeli podmiot leczniczy utraciłby któreś z pozwoleń, o których mowa w art. 44

i 45 ULN, co będzie oznaczać, że Minister Zdrowia w dalszym ciągu na stronie swojego urzędu podaje dane, które nie znajdują pokrycia w rzeczywistości [3]. Takie działania organu administracji publicznej wprowadzają adresata informacji w błąd i naruszają zasadę pogłębiania zaufania, o której mowa w art. 8 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 roku Kodeks postępowania administracyjnego.

4. Prawa pacjentów chorujących na bezpłodność oraz prawa i obowiązki lekarza leczącego bezpłodność

Pacjent chorujący na bezpłodność ma te same prawa co każdy inny pacjent na podstawie ustawy z dnia 6 listopada 2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (dalej: PRPACJRPU). Jednakże ustawa z dnia 25 czerwca 2015 roku o leczeniu niepłodności wyszczególnia 3 prawa pacjenta, którymi są: prawo do godności, prawo do udzielania pacjentowi świadczeń zdrowotnych oraz prawo do informacji.

Zgodnie z art. 20 ustawy z dnia 6 listopada 2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta pacjent ma prawo do poszanowania intymności i godności, w szczególności w czasie udzielania mu świadczeń zdrowotnych; wedle tego aktu normatywnego prawo to rozciąga się do umierania w spokoju i godności [7]. Powyższy artykuł znajduje swoje odzwierciedlenie w art. 4 ustawy z dnia 25 czerwca 2015 roku o leczeniu niepłodności, w którym ustawodawca stanowi, że leczenie niepłodności jest prowadzone z poszanowaniem godności człowieka, prawa do życia prywatnego i rodzinnego, ze szczególnym uwzględnieniem prawnej ochrony życia, zdrowia, dobra i praw dziecka [4]. Analizując ten przepis, można stwierdzić, że jest on rozciągnięty przez prawodawcę do ochrony życia prywatnego i rodzinnego, co nie wyłącza prawa pacjenta do intymności. Mając na względzie drugą część komentowanego przepisu, należy zwrócić uwagę na prawo do ochrony życia, zdrowia i dobra dziecka, tym bardziej że tę ochronę poprzedza zwrot „ze szczególnym uwzględnieniem”. Zwrot ten oznacza, że katalog wymienionych w przepisie praw objętych ochroną jest otwarty, a zatem takiej samej ochronie prawnej podlegają zarówno prawa dziecka nienarodzonego, jak i prawa kobiety ciężarnej. W związku z tym wyrok Trybunału Konstytucyjnego (dalej: TK) z dnia 22 października 2020 roku jest chybiony ze względu na sprzeczność z art. 4 ULN. Przy powyższej analizie należałoby przyjąć, że jeżeli aborcja w przypadku wszelkiego rodzaju trisomii chromosomalnych jest niekonstytucyjna, to końcowa część treści przepisu prawnego zawartego w art. 4 również jest niekonstytucyjna. Tymczasem orzeczenie TK w zestawieniu z powyższym przepisem są ze sobą sprzeczne. Taka sytuacja w prawie jest niedopuszczalna.

Innym odzwierciedlającym się w ULN prawem pacjenta jest prawo do świadczeń zdrowotnych, o którym mowa w art. 6 PRPACJRPU. Zgodnie z tym przepisem pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej [7]. Odzwierciedlając ten przepis, ustawodawca w art. 5 ULN wymienia kolumnowo rodzaje świadczeń zdrowotnych mających na celu leczenie niepłodności; jak wynika z treści przepisu prawnego znajdującego się w art. 5 ust. 2 ULN, katalog ten jest otwarty. Co do tego katalogu istnieją wątpliwości w doktrynie. Zdaniem Joanny Haberko poradnictwo medyczne jest elementem leczenia niepłodności – w zakresie, w jakim postrzega je ustawodawca w dalszych przepisach – może być ujmowane jako element oceny ryzyka ciążowego dokonywanej jeszcze w okresie prekonceptyjnym. Fakt, że zostanie zdiagnozowana niepłodność, nie ma dla określenia standardu w zakresie

poradnictwa najmniejszego znaczenia. W pozytywnym aspekcie poradnictwa oznacza ono, że w okresie prekonceptyjnym, kierując się interesem dziecka, matka, a w pewnych przypadkach oboje rodziców, mogą, a niekiedy powinni, podjąć działania w celu zminimalizowania ryzyka ciążyowego [3].

Trzecim i ostatnim komentowanym w tym podrozdziale prawem pacjenta, które znalazło miejsce w ULN jest prawo do informacji. Zgodnie z art. 9 ust. 1 PRPACJRPU pacjent ma prawo do informacji o swoim stanie zdrowia [7]. Ustawodawca w art. 6 ULN „powtarza” prawo do informacji pacjenta dotyczące płodności, fizjologii rozrodu, warunków, jakie muszą być zachowane dla urodzenia zdrowego dziecka, i właściwych zachowań prekonceptyjnych w okresie poradnictwa medycznego, co nie wklucza prawa do informacji pacjenta przy innych świadczeniach zdrowotnych związanych z leczeniem niepłodności na podstawie art. 9 PRPACJRPU. Ponadto prawo pacjenta do informacji powiązane jest również z art. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, który obowiązuje lekarza do: badania stanu zdrowia, rozpoznawania chorób i zapobiegania im, leczenia i rehabilitacji chorych, udzielania porad lekarskich, a także wydawania opinii i orzeczeń lekarskich (dalej: ZAWLEKU) [5]. Z wymienionego katalogu wynika, że lekarza embriologa, tak samo jak każdego innego lekarza wiążą te same obowiązki.

Lekarza leczącego bezpłodność, czyli ginekologa-embriologa, obowiązują nie tylko prawa i obowiązki wynikające z ZAWLEKU oraz Kodeksu Etyki Lekarskiej, ale także przepisy ULN. Mając na względzie obecne dylematy wynikające z orzeczenia TK, w doktrynie prawnomedycznej istnieją rozważania na temat podmiotowości embrionu. Przedstawiciele jurysprudencki zadają sobie pytanie, czy embriion IVF w fazie przed implementacją winien być traktowany tak jak osoba. Dyskusja między embriologami, prawnikami i etyki doprowadziła do 2 konkluzji. Pierwszą konkluzją jest stanowisko, że człowiek nabywa status osoby w momencie zapłodnienia, natomiast oponenti drugiej konkluzji twierdzą, że człowiek uzyskuje podmiotowość prawną w momencie zagnieżdżenia się zarodka w macicy [8]. Dowody naukowe i praktyczne w dziedzinie embriologii wykazały, że mimo 6 dób przebywania zygoty w inkubatorze i jej rozwijania się [9] najlepsze warunki dalszego rozwoju zarodka znajdują się w macicy, dlatego należy zgodzić się zarówno ze stanowiskiem Sądu Najwyższego w stanie Tenessee, jak i ze stanowiskiem Europejskiego Trybunału Praw Człowieka w Strasburgu. Zdaniem amerykańskiego Sądu Najwyższego embriion nie jest ani człowiekiem, ani niczyją własnością, jest on jedynie kategorią *sui generis*, w związku z czym nie podlega szerszemu pojęciu. To stanowisko podzielił Europejski Trybunał Praw Człowieka, stwierdzając, że na gruncie prawa europejskiego nie ma ogólnej definicji embrionu, a tę kwestię pozostawia się państwu członkowskiemu i nie jest to sprzeczne z art. 2 Konwencji o Ochronie Praw Człowieka, zgodnie z którym prawo każdego człowieka do życia jest chronione przez ustawę [8]. Analizując ten przepis, należy zwrócić uwagę, do kogo jest adresowane prawo do ochrony życia – jak zostało ustanowione w tym przepisie – prawo do ochrony życia jest zaadresowane do człowieka, a nie do embrionu. W związku z tym warto powołać się na różnice między embrionem a płodem, bo zgodnie z prawem prawo do ochrony życia ma rozwijający się w dalszym ciągu w jamie macicy płód, a nie embriion.

Powyższa analiza praw pacjentów chorujących na bezpłodność w zestawieniu z ogólnymi przepisami o prawach pacjentów oraz przedstawienie orzecznictwa i poglądów doktryny doprowadzają do wniosku, że w tym przypadku zasada *lex specialis derogat*

generali nie znajduje zastosowania. Oczywiście przepisy ULN są przepisami szczególnymi, ponieważ korzystają z nich ginekolodzy-embriolodzy, a nie lekarze innych specjalizacji. Jednakże ani w doktrynie, ani w orzecznictwie nie istnieje pojęcie embrionu, dlatego rozpatrując sprawę potencjalnego błędu medycznego w leczeniu niepłodności u pary chcącej mieć dziecko, należy brać pod uwagę wyniki medycznych badań naukowych i istniejące już w tym zakresie orzecznictwo. Co do zasady nie jest możliwe popełnienie błędu medycznego w leczeniu niepłodności, chyba że lekarz leczący niepłodność u danej pary naruszy przepisy ZAWLEKU lub przepisy ULN.

5. Wnioski

Omawiana na gruncie leczenia niepłodności regulacja prawna w Polsce pozostawia wiele do życzenia. Po pierwsze dlatego, że w 2019 roku koszty leczenia bezpłodności zostały „przerzucone” przez prawodawcę formalnego na jednostki samorządu terytorialnego, które tylko dofinansowują to leczenie. Czyniąc to, ustawodawca narusza art. 6 UŚOZ w związku z art. 68 polskiej Ustawy Zasadniczej, które wespół nakładają na władze publiczne obowiązek zapewniania równego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. Po drugie ULN zawiera wiele luk prawnych, ustawodawca nie zawiera w niej bowiem żadnej procedury leczenia niepłodności, a jedynie wymagane przesłanki podczas jej leczenia. I w końcu po trzecie, mając na względzie powyższe analizy sądów zagranicznych, art. 2 Konwencji o Ochronie Praw Człowieka i konkordat zawarty w 1993 roku przez Polskę z Watykanem, należy stwierdzić, że TK, wydając orzeczenie z 22 października 2020 roku, naruszył art. 91 Konstytucji RP, zgodnie z którym zarówno umowy międzynarodowe, jak i prawo stanowione przez organizacje międzynarodowe, których Rzeczypospolita Polska jest członkiem, mają pierwszeństwo przed prawem wewnętrznym.

Literatura

1. Haberko J., *Ustawa o leczeniu niepłodności. Komentarz*, Wolters Kluwer 2016, s. 19, 81, 112, 115, 118, 120.
2. <https://gameta.pl/blog/in-vitro-krok-kroku/> [data dostępu: 05.05.2023].
3. <https://www.youtube.com/watch?v=ggl73s3Dr3A> [data dostępu: 05.05.2023].
4. Ostojka J., *O problemie podmiotowości prawnej embrionu in vitro*, prace wyróżnione w Konkursie na najlepszy esej ruszający tematykę prawa medycznego, II edycja, s. 86-89.
5. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 roku o leczeniu niepłodności (Dz.U. z 2020 roku poz. 442).
6. Ustawa z dnia 6 listopada 2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U. z 2023 roku poz. 605).
7. Ustawa z dnia 6 marca 2018 roku Prawo przedsiębiorców (Dz.U. z 2023 roku poz. 641).
8. Ustawa z dnia z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 roku poz. 2180).
9. Wronkowska S., *Podstawowe pojęcia prawa i prawoznawstwa*, wyd. 3, popr. i uzup., Ars boni 2005, s. 11.

Regulacja prawna zapłodnienia pozaustrojowego w prawie polskim – *in vitro* a inseminacja

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie regulacji prawnej leczenia niepłodności w Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie obecnego stanu prawnego. Głównymi przesłankami opracowania przedmiotowego tematu są: po pierwsze fakt, iż leczenie niepłodności nie jest usługą komercyjną, a świadczeniem zdrowotnym, ponieważ

bezpłodność jest chorobą; po drugie leczenie bezpłodności na dzień dzisiejszy nie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, a jedynie jest dofinansowywane przez poszczególne jednostki samorządu terytorialnego, i w końcu po trzecie zapotrzebowanie na leczenie niepłodności na stan dzisiejszy jest ogromne. Jak wynika z tematu pracy, jej zakresem tematycznym jest regulacja prawna leczenia niepłodności. Powyższy cel artykułu osiągnięto poprzez analizę obecnego stanu prawnego wykorzystanych w pracy aktów normatywnych w zestawieniu z orzeczeniem Trybunału Konstytucyjnego z dnia 22 października 2020 roku. Z takiej analizy prawnej wynioskowano, że pracodawca nie realizuje normy prawnej wynikającej z art. 68 Konstytucji RP, co zmusza do gruntownej „przebudowy” stanu prawnego dotyczącego tego świadczenia zdrowotnego.

Słowa kluczowe: bezpłodność, leczenie bezpłodności, zapłodnienie pozaustrojowe

Legal regulation of in vitro fertilization in Polish law – *in vitro* and insemination

Abstract

The aim of the work is to present the legal regulation of infertility treatment in the Republic of Poland on the basis of the current legal status. The main reasons for the development of this topic are: firstly, the fact that infertility treatment is not a commercial service, but a health service, because infertility is a disease; secondly, infertility treatment is currently not reimbursed by the National Health Fund, but is only subsidized by individual local government units and finally, thirdly, the demand for infertility treatment today is huge. As the subject of the work indicates, its thematic scope is the legal regulation of infertility treatment. The above purpose of the article was achieved by analyzing the current legal status of the normative acts used in the work in conjunction with the judgment of the Constitutional Tribunal of October 22, 2020. From such legal analysis it was concluded that the employer implements the legal norms resulting from Article 68 of the Constitution of the Republic of Poland, which forces a thorough „reconstruction” of the legal status regarding this health service.

Keywords: infertility, infertility treatment, in vitro fertilization

Witamina E – korzystne efekty działania w wybranych chorobach cywilizacyjnych

1. Wprowadzenie

Witamina E to wspólne określenie czterech tokoferoli (α -, β -, γ - i δ -tokoferol) i czterech tokotrienoli (α -, β -, γ - i δ -tokotrienol) występujących w pożywieniu [1]. Została odkryta przez Evansa i Bishopa w 1922 roku. Pierwotnie nazwano ją „czynnikiem X” lub „czynnikiem płodności” z uwagi na jego rolę w reprodukcji szczurów. W 1924 roku Sure zakwalifikował składnik jako „witaminę E”. Dwanaście lat później Evans wyizolował witaminę E z oleju z kielków pszenicy i nazwał α -tokoferolem. Następnie w 1938 roku zostały opracowane struktura chemiczna i metoda syntezy α -tokoferolu. W 1966 roku Whittle wyizolował po raz pierwszy tokotrienol z lateksu rośliny kauczukowej *Hevea brasiliensis* [2]. Witamina E nie jest syntetyzowana w organizmie człowieka, dlatego należy ją dostarczać wraz z pokarmem. Wieloletnie badania potwierdzają, że witamina E wykazuje różne korzystne efekty dla zdrowia człowieka, np. działanie antyalergiczne, antystarzeniowe, proreprodukcyjne [3].

Celem pracy było wykazanie potencjalnie korzystnych efektów działania witaminy E w wybranych chorobach cywilizacyjnych na podstawie analizy recenzowanych artykułów naukowych dostępnych w medycznych bazach danych.

2. Budowa chemiczna

Tokochochromanole zbudowane są z pierścieniowego układu chromanolowego, do którego dołączony jest izoprenoidowy łańcuch boczny. Chromanol składa się z pierścienia aromatycznego i heterocyklicznego, który zawiera atom tlenu w pozycji pierwszej. Grupa hydroksylowa w pierścieniu aromatycznym nadaje układowi chromanolowemu charakter polarny, podczas gdy węglowodorowy łańcuch jest hydrofobowy. Obecność długiego łańcucha izoprenoidowego zapewnia im dobrą rozpuszczalność w tłuszczach [4]. Taka budowa cząsteczki nadaje tokochochromanomom charakter amfifilowy, co ułatwia im transport przez błony, wnikanie do komórek i transport komórkowy.

Uwzględniając stopień nasycenia łańcucha, tokochochromanole dzieli się na dwie grupy. Pierwszą grupą są tokoferole, które posiadają całkowicie nasycony 16-węglowy łańcuch izoprenoidowy (rys. 1). Drugą grupą są tokotrienole, które posiadają w 16-węglu-

¹ s.blachowiak@wp.pl, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika.

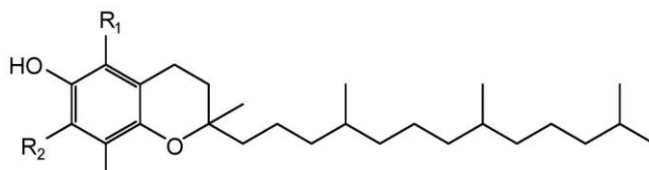
² kinga.bleja@gmail.com, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika.

³ aniakoziorzebska@wp.pl, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika.

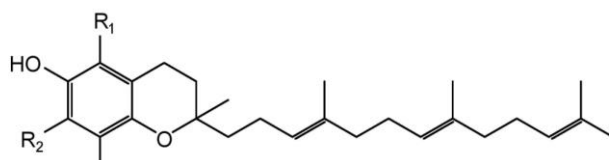
⁴ jacekdarowskiml@gmail.com, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika.

⁵ igaholynska@cm.umk.pl, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika.

wym łańcuchu bocznym trzy wiązania podwójne w pozycjach 3, 7 i 11 (rys 1). Uwzględniając pozycję i liczbę grup metylowych przyłączonych do pierścienia aromatycznego, wyróżnia się cztery naturalnie występujące formy tokochochromanoli: α , β , γ i δ (tab. 1) [4, 5].



a) Struktura chemiczna tokoferoli



b) Struktura chemiczna tokotrienoli

Rysunek 1. Struktura chemiczna tokochochromanoli [4]

Tabela 1. Przykładowe występowanie i właściwości poszczególnych lizoform tokoferoli

Tokoferol	Występowanie	Właściwości
α	orzeszki ziemne, migdały, nasiona słonecznika	silny antyoksydant
β	olej kukurydziany, olej rzepakowy, kukurydza	właściwości neuroprotektoryjne w chorobie Alzheimera
γ	orzechy włoskie, pistacje, nasiona sezamu	silnie hamuje agregację płytek krwi
δ	nasiona pomidorów, kiełki ryżu, olej sojowy	silny inhibitor angiogenezy

Źródło: opracowanie własne.

3. Właściwości i funkcje w organizmie człowieka

Wszystkie tokoferole i tokotrienole są silnymi przeciwutleniaczami o działaniu wychwytyjącym rodniki lipoperoksylowe. α -tokoferol jest dominującą formą witaminy E w tkankach [6].

Podstawową funkcją witaminy E u człowieka jest zapobieganie utlenianiu lipidów błon komórkowych, przerywanie reakcji peroksydacji oraz zmiatanie reaktywnych form tlenu i wolnych rodników [7]. Pośredniczy w przekazywaniu sygnałów w komórce oraz reguluje ekspresję genów [8, 9, 10].

Podobnie jak inne witaminy, może ona pełnić funkcję kofaktora enzymatycznego. Moduluje aktywność enzymów, zaangażowanych w szlaki przekazywania sygnałów. α -tokoferol ma działanie hamujące na kinazę białkową C w monocytach, makrofagach, neutrofilach i fibroblastach [8, 11]. Innymi enzymami inhibitowanymi przez witaminę

E są kinaza białkowa B, fosfolipaza A2 oraz cyklooksygenaza-2. Do enzymów przez nią aktywowanych należą alfa-kinaza diacyloglicerolu i fosfataza białkowa 2A obecne w błonach plazmatycznych [12].

4. Źródła w diecie

Witamina E naturalnie wytwarzana jest przez rośliny. Jest również obecna w produktach mlecznych i mięsnych. Głównym źródłem α -tokoferolu są niektóre owoce i warzywa, głównie orzeszki ziemne, migdały i nasiona słonecznika. Natomiast nasiona roślin i orzechy są źródłem α -tokoferolu i γ -tokoferolu. Główną formą witaminą E w orzechach włoskich, pistacjach czy nasionach sezamu jest γ -tokoferol. Źródłami δ -tokoferolu są nasiona pomidorów, kiełki ryżu i olej sojowy. Dlatego są one główną formą witaminy E w olejach spożywczych (tab. 2) [6, 13]. Tokotrienole natomiast występują w oleju palmowym, jęczmieniu, niektórych ziarnach zbóż oraz w annato (pomarańczowo-czerwonym barwniku otrzymywanym z nasion drzewa tropikalnego *artemisa* właściwej) [6].

Tabela 2. Tokoferole i kwasy tłuszczowe w powszechnie stosowanych olejach roślinnych

Oleje roślinne	α T; γ T; δ T [mg/100 g oleju]	PUFA [w %] (stosunek n-6/n-3)	MUFA [%]
olej kukurydziany	14,3; 64,9; 2,8	61 (80/1)	25
nasiona soi	10,99; 62,4; 20,38	61 (7,5/1)	24
olej lniany	0,31 α T; 19,95 γ T	71 (0,25/1)	21
olej rzepakowy	23 α T; 40 γ T	31 (2/1)	63
olej z orzechów	11,62 α T; 12,98 γ T	34 (tylko n-6)	49
oliwa z oliwek	11,92 α T; 0,72 γ T	9 (13,2/1)	77
olejek migdałowy	39,2 α T; 0,92 γ T	18 (tylko n-6)	73

α T – α -tokoferol; γ T – γ -tokoferol; δ T – δ -tokoferol.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6].

5. Skutki niedoboru i nadmiaru w organizmie człowieka

Zalecane dzienne spożycie witaminy E wynosi od 6 do 20 mg (wg Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine) [11]. Normy dziennego spożycia są zależne od wieku oraz stanu zdrowia. Od 2020 roku w Polsce obowiązują normy dotyczące spożycia i stanu odżywienia witaminą E, ustalone przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w poprzednich latach [16]. Wartości te są porównywalne z normami krajów europejskich, które ukazały się w latach 2012-2015 [14, 15, 16].

Tabela 3. Normy polskie dla witaminy E ustalone na poziomie wystarczającego spożycia

Grupa płeć, wiek	mg równoważnika α -tokoferolu/osobę/dobę
Niemowlęta	
0-6 miesięcy	4
7-11 miesięcy	5
Dzieci	
1-3 lat	6
4-6 lat	6
7-9 lat	7
Chłopcy	
10-12 lat	10

13-15 lat	10
16-18 lat	10
Dziewczęta	
10-12 lat	8
13-15 lat	8
16-18 lat	8
Mężczyźni	
≥19 lat	10
Kobiety	
≥19 lat	8
Kobiety w ciąży	
<19 lat	10
≥19 lat	10
Kobiety karmiące piersią	
<19 lat	11
≥19 lat	11

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16].

Niedobór witaminy E niezwykle rzadko występuje u ludzi, co związane jest z jej powszechnym występowaniem w żywności. Stężenie $<11,6 \mu\text{M}$ α - tokoferolu we krwi jest uważane za niedobór witaminy E [7].

Niski poziom witaminy E można spotkać u wcześniaków z niską masą urodzeniową ($<1500 \text{ g}$). Główną przyczyną jej niedoborów są choroby związane z zaburzeniem procesów trawienia i wchłaniania. Do takich chorób należy bardzo rzadka neurodegeneracyjna choroba zwana ataksją z niedoborem witaminy E. Poza tym skutkiem jej niedoborów są rogowacenie skóry, zaburzenia koncentracji, problemy z płodnością, upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, retinopatia, miopatia szkieletowa oraz neuropatia obwodowa [9].

Witamina E w przeciwieństwie do innych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nie akumuluje się w organizmie. Jej nadmiar nie jest toksyczny. Metabolizowana i wydalana jest wraz z moczem w postaci pochodnej chromanolowej. Wyróżnia się trzy mechanizmy zapobiegające akumulacji witaminy E w tkankach: redukcja jej absorpcji, wzrost szybkości jej metabolizmu oraz zwiększone wydalanie [17]. Niektóre badania wykazały, że przyjmowanie zwiększonych dawek witaminy E zapobiega rozwojowi wielu chorób. Inne badania wykazały, że przyjmowanie wysokich dawek ($>400 \text{ IU/dzień}$) może zwiększyć ryzyko rozwoju raka prostaty [18].

6. Wpływ na wybrane choroby cywilizacyjne

Wielu badaczy na świecie próbowało wykazać w swoich badaniach różne potencjalnie korzystne efekty działania witaminy E dla zdrowia człowieka. Wykazano, że ma działanie antyalergiczne, przeciwmiażdżycowe, przeciwnowotworowe, przeciw cukrzycowe, antylipidemiczne, przeciwnadciśnieniowe, przeciwzapalne, przeciw otyłości, neuroprotektoryjne i modulujące aktywność telomerazy [2].

W różnych publikacjach naukowych, zauważono pozytywny wpływ witaminy E w zapobieganiu i leczeniu chorób cywilizacyjnych.

Pojęciem „choroby cywilizacyjne” określa się pewne dolegliwości, których etiologia jest trudna do wyjaśnienia na podstawie wiedzy o funkcjonowaniu organizmu i jego metabolizmie. Zgodnie z definicją to choroby występujące globalnie i powszechnie,

których przyczyną rozwoju i rozprzestrzeniania jest postęp współczesnej cywilizacji. Głównie wynikają one z nieprawidłowego żywienia, małej aktywności fizycznej oraz stosowania używek. Do pośrednich przyczyn ich rozwoju zaliczamy wzrost uprzemysłowienia, urbanizację, stres, skażenie środowiska czy narażenie na promieniowanie jonizujące. Do chorób cywilizacyjnych zaliczamy choroby układu krążenia, nowotwory, otyłość i nadwagę, cukrzycę oraz alergię. Mogą one być przyczyną ponad 80% wszystkich zgonów w krajach rozwiniętych [19].

6.1. Alergiczne zapalenie skóry

Alergiczne zapalenie skóry, takie jak atopowe zapalenie skóry (AZS), jest typowym schorzeniem skóry, które zalicza się do alergii typu I. Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się nieprawidłową budową i działaniem warstwy rogowej naskórka. Pierwsze objawy pojawiają się w około 60% przypadków w okresie niemowlęcym. W 90% przypadków objawy pojawiają się przed ukończeniem 5. roku życia. Analizując statystyki, zachorowalność na AZS znacząco wzrasta w krajach wysoko rozwiniętych [20]. Do głównych czynników wywołujących AZS zalicza się mutacje w genie kodującym filarynę, która odpowiada za prawidłową budowę i utrzymanie funkcji bariery naskórkowej. Kolejnymi czynnikami wywołującym AZS są: dysregulacja układu immunologicznego, zmiany w obrębie mikrobiomu skóry, zaburzenia składu lipidów w *stratum corneum*, niedobór peptydów antymikrobiologicznych [21, 22]. Charakterystycznymi objawami dla AZS są: suchość skóry, zaczerwienienie, zmiany skórne w formie wysypek, uporczywy świąd i drapanie się [23]. Objawy alergii typu I są spowodowane degranulacją komórek tucznych, indukowaną przez antygen. Uwalniania z komórek tucznych histamina wywołuje świąd [24].

Grupa japońskich badaczy Tsuduki, Kuriyama, Nakagawa, Miyazawa w swoich badaniach sprawdzali, czy tokotrienol zmniejsza AZS u myszy i hamuje degranulację komórek tucznych. Badali wpływ tokotrienolu na wzrost zachowań związanych z drapaniem, pogrubienie skóry oraz poziom histaminy i IgE w surowicy. Podanie tokotrienolu obniżyło poziom histaminy i zachowania związane z drapaniem, zmniejszyło zgrubienie skóry, ale nie wpłynęło na poziom IgE. Podsumowując, tokotrienol był skuteczny w supresji degranulacji komórek tucznych, co może przełożyć się na zmniejszenie objawów alergii. Wyniki wykazały, że tokotrienol zmniejszył zapalenie skóry *in vivo* [24].

6.2. Cukrzyca typu 2

Kolejną chorobą cywilizacyjną jest cukrzyca typu 2, obecnie najczęściej diagnozowany typ cukrzycy. Stanowi obecnie 90% pacjentów z cukrzycą i prowadzi do poważnych powikłań zarówno makro-, jak i mikronaczyniowych. Cukrzyca typu 2 jest cukrzycą insulinoniezależną. Przyczynami cukrzycy typu 2 są insulinooporność oraz/lub upośledzenie wydzielania insuliny. Może być uwarunkowana genetycznie, związana z nieprawidłowym stylem życia, spowodowana przez stosowanie niektórych leków lub współdziałanie wymienionych przyczyn [25].

Najczęściej konsekwencje i powikłania cukrzycy spowodowane są brakiem równowagi między tworzeniem wolnych rodników a ich unieszkodliwianiem przez antyoksydanty. Dlatego niedobór witamin, które pełnią funkcję antyoksydantów, jest bardzo ważny w rozwoju choroby i jej powikłań [26].

Witamina E jako antyoksydant odgrywa ważną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 i nasileniu jej objawów. U chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowano jej niski poziom, prawdopodobnie z powodu zwiększonego zapotrzebowania na kontrolę nadmiernie rozwijającego się stresu oksydacyjnego wywołanego zaburzeniami metabolizmu glukozy. Jej znaczny spadek w osoczu występował u osób z cukrzycą o dłuższym czasie trwania choroby [27]. Związane to było z peroksydacją lipidów, powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a także ze wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego i otyłością typu centralnego. Wykazano, że wysokie stężenie α -tokoferolu obniżało ryzyko występowania cukrzycy w ogólnej populacji [27]. Badania nad suplementacją witaminą E wykazały pozytywny wpływ na stężenie glukozy we krwi i status antyoksydacyjny oraz nadciśnienie tętnicze czy funkcje cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein*) u nosicieli genotypu haptoglobiny 2-2 [27].

Podczas przeprowadzanych badań nad obniżeniem poziomu białka C-reaktywnego poprzez stosowanie multiwitamin T.S. Church wraz ze współpracownikami zasugerował, że witamina E wraz z innymi antyoksydantami i minerałami wykazywała lepsze i bardziej skuteczne działanie na reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) [28]. Pacjenci z cukrzycą, którzy stosowali multiwitaminy przez 6 miesięcy, mieli niższe stężenie białka C-reaktywnego. Natomiast roczna suplementacja zmniejszyła częstość występowania infekcji u chorych na cukrzycę typu 2 z subklinicznym niedoborem mikroelementów [28].

6.3. Choroby nowotworowe

W wyniku postępu cywilizacji i z nią związanym zanieczyszczeniem środowiska, stresem oraz niewłaściwym stylem życia obserwuje się częstsze występowanie chorób nowotworowych. Obecnie choroby nowotworowe stanowią jedno z największych zagrożeń dla zdrowia i życia człowieka.

W Polsce stanowią drugą przyczynę zgonów. Szacuje się, że w najbliższej przyszłości przez systematyczny wzrost zgonów z powodów choroby nowotworowej przed 65. rokiem życia mężczyzn i kobiet stanie się pierwszą przyczyną zgonów. W 2019 roku u mężczyzn największy odsetek zgonów na nowotwory stanowiły nowotwory złośliwe płuca (27,4%), gruczołu krokowego (10,3%), okrężnicy (8,0%), pęcherza moczowego (5,8%), żołądka (5,7%), trzustki (4,5%), odbytnicy (4,0%), nerki (2,8%), mózgu (2,8%) i przełyku (2,8%). U kobiet w 2019 roku największy odsetek zgonów na nowotwory złośliwe stanowiły zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca (17,9%), nowotwory złośliwe piersi (15,1%), okrężnicy (7,7%), jajnika (6,0%), trzustki (5,7%), trzonu macicy (4,0%), żołądka (3,7%), szyjki macicy (3,4%), mózgu (3,0%) oraz odbytnicy (2,8%) [29].

Przeciwnowotworowymi mechanizmami witaminy E są mechanizm antyoksydacyjny, przeciwwzapalny, antyproliferacyjny, antyangiogeny, immunomodulacyjny oraz hamowanie enzymu reduktazy HMG CoA (reduktaza 3-hydrokso-3 metyloglutarylokoenzymu A) [30].

Dzięki obecności fenolowego wodoru w pierścieniu chromanolowym witamina E zmiata ROS. Bierze udział w przerwaniu łańcuchowej reakcji wolnorodnikowej, zapobiega peroksydacji lipidów oraz chroni błony biologiczne. γ -tokoferol oraz po części α -tokoferol indukują czynnik transkrypcyjny Nrf2 (jądrowy czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytroidalnego typu 2, ang. *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*). Czynnik ten w następstwie stymuluje ekspresję genów różnych enzymów antyoksydacyjnych, np.

dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej. Izoformy takie jak γ -tokoferol i δ -tokoferol mogą unieszkodliwiać ROS takie jak: NO_2 , nadtlenoazotyn, tworząc 5-nitro- γ -tokoferol. Metabolity witaminy E wykazują silniejsze zmiatanie wolnych rodników oraz również hamują peroksydację lipidów. Tokotrienole lepiej zmiatają wolne rodniki peroksyłowe od tokoferoli. Związane jest to z ich równomiernym ułożeniem w warstwie fosfolipidowej [6, 31].

Praktycznie wszystkie izoformy witaminy E oraz jej metabolity wywierają działanie przeciwzapalne. Tokotrienole, γ -tokoferol i δ -tokoferol hamują cyklooksyzgenazę 2 (COX-2) pośredniczącą w produkcji prostaglandyny. Hamują również 5-lipooksyzgenazę (5-LOX) pośredniczącą w produkcji leukotrienów [32]. Supresja szlaków COX-2 i 5-LOX przez metabolit witaminy E pomaga w hamowaniu stanu zapalnego okrężnicy i karcynogenezy [33]. Tokotrienole blokują szlaki sygnałowe, które pośredniczą w ekspresji różnych cytokin prozapalnych. Wykazano, że δ -tokoferol hamuje stan zapalny, progresję cyklu komórkowego i indukuje apoptozę [34].

Kolejnym działaniem witaminy E jest działanie antyproliferacyjne. Działanie to wykazuje poprzez indukcję apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego. W indukcji apoptozy najsilniejsze są δ -tokoferol i γ -tokoferol. Wymienione tokoferole działają głównie poprzez aktywację kaspazy 9 i kaspazy 3 [33]. Tokotrienole mogą indukować apoptozę, angażując receptor śmierci, czy aktywację p53 prowadzącą do aktywacji kaspazy 9 [35]. W ludzkim raku piersi δ -tokotrienol i bursztynian α -tokoferolu indukują apoptozę przez aktywację transformującego czynnika wzrostu β i szlaku apoptotycznego Fas. Prowadzi to do aktywacji czynnika transkrypcyjnego c-Jun i przemieszczenia Bax (białko Bcl-2, ang. *Bcl-2-associated X protein*) do mitochondriów, powodując uwolnienie cytochromu C i zapoczątkowanie apoptozy [36].

Angiogeneza jest kluczowym etapem wzrostu guza oraz przerzutów nowotworowych. Hamowanie angiogenezy przez witaminę E, a zwłaszcza tokotrienole, wykazano w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Najsilniejszym inhibitorem angiogenezy okazał się δ -tokotrienol [35]. Tokotrienole wykazują właściwości antyangiogenne poprzez redukcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, czynnika wzrostu fibroblastów, czynnika wzrostu naskórka oraz obniżają ekspresję receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) [37]. W badaniu na ludzkich komórkach gruczolakoraka jelita grubego stwierdzono, że leczenie tokotrienolem hamuje czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor 1*) i tym samym hamuje wydzielanie czynników angiogennych [38]. Tokotrienole obniżały proangiogenne cytokiny Il-6 i Il-8 w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC, *Human umbilical vein endothelial cells*) [39].

Płytki krwi odgrywają istotną rolę w progresji nowotworu. Chronią krążące w krwi komórki nowotworowe, otaczając je skrzepami. Następnie komórki nowotworowe aktywują płytki do uwalniania VEGF oraz płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) [35]. Chang S.J., Lin J.S. oraz Chen H.H. wykazali w swoich badaniach, że α -tokoferol hamuje agregację płytek krwi [40]. Silniejsze działanie w hamowaniu agregacji płytek krwi wykazuje γ -tokoferol. Co więcej, witamina E potęguje działanie przeciwplateletowe aspiryny. Różne formy witaminy E zwiększają rozpoznawanie komórek nowotworowych przez komórki odpornościowe oraz mają negatywny wpływ na przerzuty [35, 40, 41].

Tokotrienole, zwłaszcza γ -tokotrienol, obniżają aktywność reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A). W taki sposób wywierają działanie przeciwnowotworowe. Stwierdzono również, że α -tokoferol osłabia tę aktywność w połączeniu z innymi tokoferolami [35]. Inne badania sugerują, że działanie przeciwnowotworowe może nie być związane z hamowaniem reduktazy HMG-CoA. Chociaż γ -tokotrienol obniżał poziom enzymu reduktazy HMG-CoA, to dodanie mewalonianu do układu nie odwróciło apoptozy nim wywołanej [35].

Grupa naukowców na czele z G. Lu w swoich badaniach zastosowała bogatą w γ -tokoferol mieszaninę tokoferoli [42]. Mieszanina ta wykazywała potencjał w hamowaniu wzrostu nowotworów w liniach komórkowych płuc, okrężnicy, piersi i prostaty. Zastosowanie wybranej przez nich mieszaniny wykazało, że leczenie tokoferolami powoduje znaczącą redukcję liczby guzów, ich objętości i wielkości. Leczenie tokoferolami zwiększyło indeks apoptotyczny, obniżyło poziom 8-hydroksydeoksyguaniny i markera naprawy podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Zaobserwowano zmniejszoną gęstość mikronaczyń na obwodzie gruczolaka płuca oraz obniżony poziom prostaglandyny E2 i leukotrienów B4 w osoczu leczonych myszy. Otrzymane wyniki sugerują działanie proapoptotyczne, antyoksydacyjne, anty-angiogenne i przeciwzapalne tokoferoli [42].

W badaniu wpływu różnych izoform tokoferolu na wzrost komórek raka płuc zaobserwowano, że δ -tokoferol i γ -tokoferol hamowały ich wzrost, a α -tokoferol już nie. W badaniach gruczolaka prostaty na transgenicznym szczurze sugerowały, że γ -tokoferol aktywował kaspazę 3 i kaspazę 7 i znacząco hamował progresję od śródbłonkowej neoplazji prostaty do gruczolaka [43].

W przypadku raka piersi do tej pory istnieją ograniczone dane *in vitro*, *in vivo* oraz u ludzi, które wyraźnie wskazywałyby działanie zapobiegawcze i lecznicze poszczególnych tokoferoli każdego jego podtypu. Wyróżnia się takie mechanizmy jak hamowanie receptora estrogenowego, zwiększenie aktywności i ekspresji receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów γ , indukcją Nrf2, aktywność antyoksydacyjna i przeciwzapalna oraz indukcja apoptozy [44].

Wykazano, że witamina E hamuje proliferację komórek estrogeno-dodatnich i działa jako antagonist sygnalizacji estrogenowej w komórkach raka piersi MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) i T47D (linia komórkowa ludzkiego raka piersi). Leczenie γ -metylotransferazą tokoferolu (γ -TmT, *gamma-tocopherol methyltransferase*) obniżało ekspresję receptora estrogenowego α (ER α , *estrogen receptor alpha*) i poziom białka w guzach piersi. Ponadto dieta bogata w γ -TmT zmniejszyła poziom krążącego estradiolu w surowicy. Może to sugerować, że γ -TmT jest w stanie modyfikować odpowiedź na estrogeny [44, 45].

Tokoferole, a głównie γ -tokoferol, γ -TmT i najsilniej δ -tokoferol, nasilają w komórkach raka piersi MCF-7 i T47D transaktywację receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów γ (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor γ*). Transaktywacja PPAR γ może być tłumiona przez wiązanie ER α z elementem odpowiedzi PPAR, hamowanie ekspresji ER α przez tokoferole może skutkować aktywacją PPAR γ . Tokoferole w pośredni sposób mogą aktywować PPAR γ i zakłócać ekspresję ER α , hamować progresję cyklu komórkowego i indukować apoptozę w celu zapobiegania rakowi piersi [44, 45].

Podawanie α -tokoferolu hamowało wytwarzanie ROS, zwiększało ekspresję Nrf2 oraz indukowało enzymy fazy II w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki. Leczenie γ -TmT zwiększało ekspresję Nrf2 i enzymów detoksykujących oraz hamowało rozwój guza u myszy. U szczurów poddanych działaniu estrogenów z dietą z γ -TmT poziom ekspresji białka Nrf2 był zwiększony w komórkach gruczołu piersiowego i wątroby. Poziom białek enzymów fazy II takich jak UGTs (*glucuronosyltransferases*), sulfotransferaz, GSTs (*glutathione S-transferases*), NQO1 (*NAD(P)H quinone dehydrogenase 1*) był zwiększony w komórkach wątroby po podaniu γ -TmT. Leczenie γ -TmT może wykazywać obronę przed stresem oksydacyjnym indukowanym estrogenami [45, 46].

W liniach komórkowych raka piersi, okrężnicy, płuc i prostaty wykazano, że γ -tokoferol jest bardziej skuteczny w hamowaniu wzrostu komórek niż α -tokoferol. Leczenie γ -TmT, γ - i δ -tokoferolem hamowało proliferację komórek raka piersi MCF-7 w sposób zależny od dawki, a α -tokoferol nie. W komórkach raka piersi, okrężnicy i prostaty apoptozę indukował γ -tokoferol. W innych liniach komórkowych raka piersi apoptoza była indukowana przez δ -tokoferol. Zaobserwowano również, że γ -tokoferol indukował rozszczepienie kaspazy 8 i 9 w komórkach raka piersi. Ponadto po podaniu γ -tokoferolu, δ -tokoferolu wykazano, że silniej niż w przypadku α -tokoferolu został zahamowany wzrost guza. Tymczasem dieta bogata w γ -TmT zmniejszała wzrost i obciążenie guzków w raku piersi. Podawanie γ -tokoferolu obniżyło antygen jądrowy komórek proliferujących w hiperplazji raka piersi i guzach piersi oraz zwiększało poziom rozszczepionej kaspazy 3 [45-47].

7. Wnioski

Witamina E jest niezbędnym składnikiem odżywczym o działaniu antyoksydacyjnym. Formy i metabolity witaminy E wpływają na wiele ścieżek regulacyjnych, mogą zatem oferować unikalne możliwości terapeutyczne i profilaktyczne. W pierwszych badaniach nad witaminą E skupiono się głównie na α -tokoferolu. Izoforma ta w wysokich dawkach wykazała pozytywny wpływ w cukrzycy typu 2. Obniżała ryzyko wystąpienia cukrzycy. Jednakże zaobserwowano również, że α -tokoferol daje lepsze efekty w połączeniu z innymi witaminami, minerałami czy lekami. Dopiero kolejne badania ukazały, że inne formy witaminy E jak γ -tokoferol, δ -tokoferol i γ -tokotrienol mają o wiele lepsze działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne w chorobach przewlekłych. W chorobach nowotworowych dzięki swoim właściwościom indukują apoptozę w komórkach nowotworowych, zapobiegają peroksydacji lipidów, hamują stan zapalny oraz progresję cyklu komórkowego. Tokotrienole hamują wzrost guza i powstawanie przerzutów. Również tokotrienol może zmniejszyć objawy alergii oraz objawy zapalenia skóry *in vivo*.

Podsumowując, suplementacja poszczególnymi izoformami witaminy E może korzystnie wpływać na pacjentów cierpiących na choroby cywilizacyjne. Wiąże się to w mniejszym lub większym stopniu z unikalnymi właściwościami przeciwzapalnymi izoform witaminy E. Co więcej, związki określane mianem witaminy E mają znaczenie w zapobieganiu i terapii chorób przewlekłych. Dlatego wprowadzenie do leczenia czy suplementacji witaminy E może zminimalizować objawy oraz spowolnić rozwój choroby. Witamina E jest dobrze tolerowanym związkiem naturalnym, warto więc dalej przeprowadzać badania przedkliniczne i kliniczne, które odpowiedzą, jak wykorzystać witaminę E w zapobieganiu i leczeniu różnych chorób.

Literatura

1. Traber M.G., *Vitamin E regulatory mechanisms*, Annual Review Nutrition, 27, 2007, s. 347-362.
2. Miyazawa T., Burdeos G.C., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T., *Vitamin E: Regulatory Redox Interactions*, International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 71(4), 2019, s. 430-441.
3. Tsuduki T., Kuriyama K., Nakagawa K., Miyazawa T., *Tocotrienol (unsaturated vitamin E) suppresses degranulation of mast cells and reduces allergic dermatitis in mice*, Journal of Oleo Science, 62(10), 2013, s. 825-834.
4. Munne-Bosch S., Alegre L., *The function of tocopherols and tocotrienols in plants*, Critical Reviews in Plant Sciences, 21, 2002, s. 31-57.
5. Dellapenna D., *A decade of progress in understanding vitamin E synthesis in plants*, Journal of Plant Physiology, 162(7), 2005, s. 729-737.
6. Jiang Q., *Natural forms of vitamin E: Metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy*, Free Radical Biology & Medicine, 72, 2014, s. 76-90.
7. Zingg J.M., *Vitamin E: An overview of major Research directions*, Molecular Aspects of Medicine, 28, 2007, s. 400-422.
8. Azzi A., *Molecular mechanism of α -tocopherol action*, Free Radical Biology and Medicine, 43(1), 2007, s. 16-21.
9. Schnaider C., *Chemistry and biology of vitamin E*, Molecular Nutrition & Food Research, 49(1), 2005, s. 7-30.
10. Gohil K., Oommen S., Vasu V.T., Aung H.H., Cross C.E., *Tocopherol transfer protein deficiency modifies nuclear receptor transcriptional networks in lungs: modulation by cigarette smoke in vivo*, Molecular Aspects of Medicine, 28(5-6), 2007, s. 435-480.
11. Szymańska D., Nowicka B., Kruk J., *Witamina E – metabolizm i funkcje*, KOSMOS. Problemy Nauk Biologicznych, 58(1-2), 2009, s. 199-210.
12. Zingg J.-M., *Modulation of signal transduction by vitamin E*, Molecular Aspects of Medicine, 28, 2007, s. 481-506.
13. Dreher M.L., *Pistachio nuts: composition and potential health benefits*, Nutrition Reviews, 70(4), 2012, s. 234-240.
14. Przygoda B., Wierzejska R., Matczuk E., Kłys W., Jarosz M., *Witaminy*, [w:] Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., Charzevska J. (red.), *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020, s. 181-184.
15. Jarosz M., Stoś K., Walkiewicz A., Stolińska H., Wolańska D., Gielecińska I., Wierzejska R., Kłys W., Przygoda B., Iwanow K., *Witaminy*, [w:] M. Jarosz (red.), *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012, s. 86-122.
16. Przygoda B., Wierzejska R., Matczuk E., Kłys W., Jarosz M., *Witaminy*, [w:] Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., Charzevska J. (red.), *Normy żywienia dla populacji Polski*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020, s. 171-272.
17. Leonard S., Gumprich E., Devereaux M., Sokol R., Traber M., *Quantitation of rat liver vitamin E metabolites by LC-MS during high-dose vitamin E administration*, Journal of Lipid Research, 46(5), 2005, s. 1068-1075.
18. Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E., *Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality*, Annals of Internal Medicine, 142(1), 2005, s. 37-46.
19. Kitajewska W., Szelaż W., Kopański Z., Maslyak Z., Sklyarov I., *Civilisation diseases and prevention*, Journal of Clinical Healthcare, 1, 2014, s. 3-7.

20. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R., Lavrijsen A., WM Arents B., *Emollients and moisturisers for eczema*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2(2), 2017, s. 1-423.
21. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith D.J.F., O'Regan G.M., Watson M.R., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculerante G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean I.W.H., *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein &laggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*, Nature Genetics, 38(4), 2006, s. 441-446.
22. Elias P.M., *Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis*, Biochimica et Biophysica Acta, 1841(3), 2014, s. 323-330.
23. Nankervis H., Tomas K.S., Delamere F.M., Barbarot S., Rogers N.K., Williams H.C., *Scoping systematic review of treatments for eczema*, Programme Grants Applied Research, 4(7), 2016, s. 1-528.
24. Tsuduki T., Kuriyama K., Nakagawa K., Miyazawa T., *Tocotrienol (Unsaturated Vitamin E) Suppresses Degranulation of Mast Cells and Reduces Allergic Dermatitis in Mice*, Journal of Oleo Science, 62(10), 2013, s. 825-834.
25. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J., *Type 2 diabetes*, The Lancet, 389(10085), 2017, s. 2239-2251.
26. Zatalia S.R., Sanusi H., *The role of antioxidants in the pathophysiology, complications and management of diabetes mellitus*, Acta Medica Indonesiana, 45(2), 2013, s. 141-147.
27. Valdés-Ramos R., Guadarrama-López A.L., Martínez-Carrillo B.E., Benítez-Arciniega A.D., *Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus*, Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets, 15(1), 2015, s. 54-63.
28. Young I.S., Woodside J.V., *Antioxidants in health and disease*, Journal of Clinical Pathology, 54(3), 2001, s. 176-186.
29. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii, 2, 2021, s. 7-13.
30. Meganathan P., Fu J., *Biological properties of tocotrienols: Evidence in human studies*, International Journal of Molecular Sciences, 17(11), 2016, s. 1682.
31. Smolarek A.K., Suh N., *Chemopreventive activity of vitamin E in breast cancer: A focus on γ and δ -tocopherol*, Nutrients, 3(11), 2011, s. 962-986.
32. Jiang Q., Elson-Schwab I., Courtemanche C., Ames B.N., *Γ -tocopherol and its major metabolite, in contrast to α -tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(21), 2000, s. 11494-11499.
33. Ju J., Picinich S.C., Yang Z., Zhao Y., Suh N., Kong A., Young C.S., *Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols*, Carcinogenesis, 31(4), 2010, s. 533-542.
34. Campbell S.E., Stone W.L., Whaley S.G., Qui M., Krishnan K., *Gamma (γ) tocopherol upregulates peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma (γ) expression in SW 480 human colon cancer cell lines*, BMC Cancer, 3(25), 2003, <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/3/25>.
35. Abraham A., Kattoor A.J., Saldeen T., Mehta J.L., *Vitamin E and its anticancer effects*, Critical Reviews in Food Science Nutrition, 59(17), 2019, s. 2831-2838.
36. Shun M., Yu W., Gapor A., Parsons R., Atkinson J., Sanders B.G., Kline K., *Pro-apoptotic mechanisms of action of a novel vitamin E analog (α -TEA) and a naturally occurring form of vitamin E (δ -tocotrienol) in MDA-MB-435 human breast cancer cells*, Nutrition and Cancer, 48(1), 2004, s. 95-105.
37. Aggarwal B.B., Sundaram C., Prasad S., Kannappan R., *Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases*, Biochem Pharmacol, 80, 2010, s. 1613-1631.

38. Shibata A., Nakagawa K., Sookwong P., Tsuduki T., Tomita S., Shirakawa H., Komai M., Miyazawa T., *Tocotrienol inhibits secretion of angiogenic factors from human colorectal adenocarcinoma cells by suppressing hypoxia-inducible factor -1 α* , *The Journal of Nutrition*, 138(11), 2008, s. 2136-2142.
39. Selvaduray K.R., Radhakrishnan A.K., Kutty M.K., Nesaretnam K., *Palm tocotrienols decrease levels of pro-angiogenic markers in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and murine mammary cancer cells*, *Genes & Nutrition*, 7, 2012, s. 53-61.
40. Chang S.J., Lin J.S., Chen H.H., *Alpha-tocopherol downregulates the expression of GPIIb promoter in HEL cells*, *Free Radical Biology and Medicine*, 28, 2000, s. 202-207.
41. Leblanc R., Peyruchaud O., *Metastasis: New functional implications of platelets and megakaryocytes*, *Blood*, 128, 2016, s. 24-31.
42. Wali V.B., Bachawal S.V., Sylvester P.W., *Endoplasmic reticulum stress mediates γ -tocotrienol-induced apoptosis in mammary tumor cells*, *Apoptosis*, 14, 2009, s. 1366-1377.
43. Takahashi S., Takeshita K., Seeni A., Sugiura S., Tang M., Sato S., Kuriyama H., Nakadate M., Abe K., Maeno Y., Nagao M., Shirai T., *Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via gamma-tocopherol activation of caspase signaling*, *The Prostate*, 39, 2009, s. 644-651.
44. Smolarek A.K., Suh N., *Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: a Focus on γ - and δ -tocopherol*, *Nutrients*, 3, 2011, s. 962-986.
45. Smolarek A.K., So J.Y., Thomas P.E., Lee H.J., Paul S., Dombrowski A., Wang C.X., Saw C.L.-L., Khor T.O., Kong A.N.T., Reuhl K., Lee M.J., Yang C.J., Suh N., *Dietary tocopherols inhibit cell proliferation, regulate expression of ER α , PPAR γ , and Nrf2, and decrease serum inflammatory markers during the development of mammary hyperplasia*, *Molecular Carcinogenesis*, 52(7), 2013, s. 514-525.
46. Yu S., Khor T.O., Cheung K.L., Li W., Wu T.Y., Huang Y., Foster B.A., Kan Y.W., Kong A.N., *Nrf2 expression is regulated by epigenetic mechanisms in prostate cancer of TRAMP mice*, *PLOS ONE*, 5(1), 2010, e8579.
47. Yu W., Jia L., Park S.K., Li J., Gopalan A., Simmons-Menchaca M., Sanders B.G., Kline K., *Anticancer actions of natural and synthetic vitamin E forms: RRR-alpha-tocopherol blocks the anticancer actions of gamma-tocopherol*, *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 2009, s. 1573-1581.

Witamina E – korzystne efekty działania w wybranych chorobach cywilizacyjnych

Streszczenie

Witamina E złożona jest z ośmiu różnych form: czterech tokoferoli (α -, β -, γ - i δ -tokoferol) i czterech tokotrienoli (α -, β -, γ - i δ -tokotrienol). Należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, które trzeba dostarczać wraz z pożywieniem do organizmu. Głównym jej źródłem w pożywieniu są oleje roślinne, orzechy oraz nasiona. Podstawową funkcją witaminy E u człowieka jest zapobieganie utlenianiu lipidów błon komórkowych, przerywanie reakcji peroksydacji oraz zmiatanie reaktywnych form tlenu i wolnych rodników. Prawie nigdy u zdrowego człowieka nie występuje niedobór witaminy E. Witamina E dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym wykazuje m.in. działanie antyalergiczne, antycukrzycowe i przeciwnowotworowe. W niniejszym artykule przedstawiono, jak poszczególne izoformy wpływają na wybrane choroby cywilizacyjne. Liczne badania wskazują, że suplementacja tokotrienolem zmniejsza objawy alergii w AZS. Z kolei u cukrzycy typu 2 α -tokoferol wraz z innymi antyoksydantami i minerałami zmniejszał stan zapalny. W chorobach nowotworowych jak rak piersi, okrężnicy, prostaty i płuc poszczególne izoformy indukowały apoptozę, hamowały wzrost guza czy powstawanie przerzutów. Podsumowując, witamina E i jej izoformy wykazują korzystne efekty działania w zakresie spowolnienia objawów i profilaktyce chorób cywilizacyjnych.

Słowa kluczowe: witamina E, choroby cywilizacyjne, atopowe zapalenie skóry, cukrzyca typu 2, choroby nowotworowe

Vitamin E – beneficial effects in selected lifestyle diseases

Abstract

Vitamin E is composed of eight different forms four tocopherols: (α -, β -, γ - i δ -tocopherol) and four tocotrienols (α -, β -, γ - i δ -tocotrienol). It belongs to the group of fat-soluble vitamins, that need to be supplied with food to the body. The main sources of it in food are vegetable oils, nuts and seeds. The primary function of vitamin E in humans is to prevent oxidation of cell membrane lipids, interrupt peroxidation reactions, scavenge reactive oxygen species and free radicals. Vitamin E deficiency almost never occurs in a healthy person. Vitamin E, thanks to its antioxidant and anti-inflammatory properties exhibits anti-allergic, anti-diabetic and anti-cancer effects, among others. The scientists mainly focused on the α -tocopherol isoform in their research. In this article I present how the different isoforms affect selected civilization diseases. Numerous studies show that supplementation with tocotrienol reduces allergy symptoms in AD. On the other hand in type 2 diabetes α -tocopherol together with other antioxidants and minerals reduced inflammation. In cancer like breast cancer, colon cancer, prostate cancer, particular isoforms induced apoptosis, inhibited tumor patterning or metastasis. In conclusion, vitamin E and its isoforms show beneficial effects in civilization diseases.

Keywords: vitamin E, civilization diseases, atopic dermatitis, type 2 diabetes, cancer diseases

Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs) w raku gruczołu piersiowego

1. Wprowadzenie

Główną przyczyną niepowodzeń terapii chorych na raka piersi jest wysoka zdolność komórek nowotworowych do inwazji i tworzenia przerzutów w odległych tkankach i narządach. Szczególne znaczenie w tym procesie przypisuje się metaloproteinazom macierzy pozakomórkowej (MMPs, *matrix metalloproteinases*) i ich tkankowym inhibitorom (TIMPs, *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*), które odgrywają istotną rolę zarówno we wczesnych, jak i późnych etapach progresji choroby. Poprzez degradację składników macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*), a przy tym uwalnianie wielu aktywnych biologicznie cząsteczek bezpośrednio wpływających na zachowanie komórek nowotworowych, przyczyniają się do wzrostu guza pierwotnego piersi oraz uczestniczą w tworzeniu przerzutów komórek nowotworowych do okolicznych węzłów chłonnych i odległych narządów.

Podczas postępującego procesu nowotworzenia zaburzenia w profilu ekspresji MMPs i TIMPs wynikają z ich nadmiernej produkcji zarówno przez komórki nowotworowe, jak również komórki tworzące podścielisko guza. Stąd obecnie w przypadku raka piersi coraz więcej uwagi skupia się nie tylko na samych komórkach nowotworowych, ale również uwzględnia się istotną rolę mikrośrodowiska nowotworu w progresji i rozprzestrzenianiu się choroby. Znajomość zmian profilu ekspresji genów kodujących MMPs i TIMPs, ich stężenie oraz aktywność w zmianach nowotworowych – zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach mikrośrodowiska nowotworu, mogą stanowić istotną informację podczas planowania terapii chorych na raka piersi i prognozowania rezultatów leczenia. Wyniki badań cytowane w pracy wskazują, że zmiany te korelują ze stadiem choroby, potencjałem inwazyjnym komórek i ryzykiem wznowy choroby. Z tego też względu białka MMPs i TIMPs oraz kodujące je geny stają się coraz częściej bezpośrednim celem nowych terapii.

2. Rak piersi

Rak piersi jest najczęściej rozwijającym się nowotworem u kobiet [1, 2]. Spośród kobiet z rakiem piersi w I i II stopniu zaawansowania (wg klasyfikacji TNM nowotwór ograniczony jest do piersi i pachowych węzłów chłonnych [1]) około 12% umiera w ciągu 10 lat od momentu zdiagnozowania choroby. W przypadku kobiet, u których wykryto raka piersi w III stadium zaawansowania, liczba ta wzrasta do około 60%, natomiast w przypadku kobiet z IV stopniem zaawansowania (gdy przerzuty pojawiają

¹ jplonka@sum.edu.pl, Zakład Biologii Komórki, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² mlatocha@sum.edu.pl, Zakład Biologii Komórki, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

się już w odległych narządach [1]) – do około 90% [3]. Od lat prowadzone są badania mające na celu identyfikację nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla raka piersi, które pozwoliłyby lepiej monitorować przebieg choroby i zwiększałyby skuteczność stosowanego leczenia, m.in. poprzez odpowiednią charakterystykę wczesnych etapów rozwoju nowotworu, określenie jego inwazyjności, zdolności tworzenia przerzutów czy zwiększenie skuteczności wykrywania mikroprzerzutów [4]. Obecnie stosowana diagnostyka raka piersi obejmuje analizę genetycznych predyspozycji (nosicielstwo mutacji BRCA1 i BRCA2), diagnostykę patomorfologiczną z oceną czynników prognostycznych i rokowniczych (ekspresja receptorów ER i PgR, stan HER2 i wskaźnika proliferacji Ki67) oraz diagnostykę obrazową (mammografia – MMG, *mammography*, ultrasonografia – USG, *ultrasonography*, rezonans magnetyczny – MR, *magnetic resonance*, pozytonowa emisyjna tomografia – PET, *positron emission tomography*) [5]. W rutynowej diagnostyce nie zaleca się oznaczania markerów nowotworowych obecnych w surowicy (m.in. CEA, CA 15-3) ze względu na zbyt niską częstość podwyższonych wyników we wczesnych stadiach choroby [2].

Główną przyczyną niepowodzeń stosowanego obecnie leczenia, a w konsekwencji często śmierci chorych na raka piersi jest wysoka zdolność komórek nowotworowych do inwazji i tworzenia przerzutów w odległych tkankach i narządach [6]. Znaczącą rolę w tym procesie przypisuje się enzymom proteolitycznym, w tym MMPs i ich tkankowym inhibitorom, odpowiedzialnym za reorganizację ECM [4, 6-8]. W literaturze jest coraz więcej danych dotyczących korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem i aktywnością poszczególnych MMPs i TIMPs a rozmiarem guza czy zmianą profilu ekspresji MMPs i TIMPs w guzie pierwotnym a inwazyjnym wzrostem nowotworu oraz obecnością odległych przerzutów [8-11]. Poszczególne etapy choroby, tj. zapoczątkowanie wzrostu guza, nabywanie fenotypu inwazyjnego przez komórki nowotworowe czy w końcu tworzenie przerzutów, charakteryzują się odmiennym profilem ekspresji MMPs i TIMPs [4].

3. Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej

MMPs tworzą liczną rodzinę zależnych od jonów Zn^{2+} i Ca^{2+} endopeptydaz, których aktywność proteolityczna jest niezbędna dla utrzymania prawidłowej struktury i organizacji ECM [12-14]. Wśród substratów dla MMPs znajdują się m.in. składniki ECM i błon podstawnych, czynniki wzrostu i ich receptory, cząsteczki adhezyjne oraz chemokiny [14, 15]. U ludzi opisano i scharakteryzowano co najmniej 23 różne enzymy należące do rodziny MMPs, które zgodnie ze specyficznością substratową zostały podzielone na sześć podrodzin, tj.: kolagenazy, żelatynazy, stromielizyny, matrylizyny, błonowe MMPs oraz pozostałe MMPs, niezakwalifikowane do żadnej z wcześniejszych grup [15-17].

MMPs różnią się budową chemiczną cząsteczki, w obrębie której występują zwykle trzy domeny: peptyd sygnałowy, propeptyd oraz domena katalityczna. Ponadto w strukturze większości MMPs obecne są także: region zawiasowy, domena hemopeksyny [14] oraz domeny dodatkowe, decydujące o odmiennych właściwościach poszczególnych MMPs [18].

MMPs syntetyzowane są w różnych komórkach, m.in. w fibroblastach, keratynocytach, komórkach śródbłonna naczyń, monocytach, makrofagach, leukocytach, hepatocytach, chondrocytach, osteoblastach czy komórkach nowotworowych [18] w postaci

nieaktywnych proenzymów, które w zależności od rodzaju MMPs, są aktywowane wewnątrz lub poza komórką [13, 15, 19, 20]. Aktywność MMPs jest precyzyjnie regulowana na kilku poziomach: transkrypcji, translacji, aktywacji proenzymów oraz przy udziale swoistych tkankowych inhibitorów (TIMPs) [16]. U ludzi zidentyfikowano cztery swoiste tkankowe inhibitory metaloproteinaz TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 i TIMP-4 [17, 18]. Łączą się one z metaloproteinazami wiązaniami niekowalencyjnymi, blokując dostęp do miejsca katalitycznego enzymu [13], jednak powinowactwo poszczególnych TIMPs do konkretnych MMPs jest zróżnicowane [15].

Aktywność proteolityczna MMPs jest niezbędna dla prawidłowego przebiegu wielu procesów fizjologicznych, w których dochodzi do reorganizacji ECM [21]. W okresie dojrzewania płciowego MMPs odpowiadają za prawidłową morfogenezę gruczołów sutkowych. Znaczącą rolę przypisuje się tu MMP-2, która bierze udział w wydłużaniu przewodów wyprowadzających sutka oraz hamowaniu ich przedwczesnego rozgałęzienia, w którym z kolei uczestniczy MMP-3. W czasie morfogenezy gruczołu sutkowego prawdopodobnie wymagana jest również ekspresja metaloproteinaz błonowych MMP-14, MMP-15 i MMP-16, jednak rola, jaką odgrywają w tym procesie, nie została dotąd precyzyjnie określona [22]. Równowaga aktywności MMPs i TIMPs jest również niezbędna dla prawidłowego przebiegu zmian zachodzących w gruczole piersiowym w trakcie cyklu menstruacyjnego, podczas laktacji oraz inwolucji [4].

4. Rola MMPs w procesie nowotworzenia

Zaburzenie równowagi pomiędzy aktywnością MMPs i ich inhibitorów może prowadzić do rozwoju szeregu schorzeń związanych z nieprawidłową przebudową ECM [13]. MMPs to jedne z głównych enzymów proteolitycznych, które przyczyniają się do progresji chorób nowotworowych [7, 12, 14, 17, 21]. W wielu przypadkach wykazano dodatnią korelację pomiędzy wzrostem ekspresji poszczególnych MMPs w zmianach nowotworowych i stopniem zaawansowania choroby. Nadmiernej ekspresji MMPs zazwyczaj towarzyszy wzrost ekspresji inhibitorów TIMPs [23].

Aktywność poszczególnych MMPs, którą wykazano praktycznie na każdym etapie postępującego procesu nowotworzenia, obejmuje degradację składników ECM, a także uwalnianie wielu aktywnych biologicznie cząsteczek bezpośrednio wpływających na zachowanie się komórek nowotworowych [7, 16]. Podczas przebudowy ECM w miejscu rozwijającej się zmiany nowotworowej MMPs przyczyniają się do uwalniania czynników wzrostu, które pobudzają proliferację transformowanych komórek [12]. Dodatkowo mogą prowadzić do występowania zaburzeń mechanizmów apoptozy komórek nowotworowych [24]. Zachodząca przy udziale MMPs degradacja cząsteczek adhezyjnych, odpowiedzialnych za tworzenie połączeń komórek z elementami ECM lub innymi komórkami, wpływa nie tylko na zmianę samej architektury ECM, ale także powoduje zaburzenia sygnalizacji między komórkami [24]. Ponadto osłabienie połączeń międzykomórkowych oraz połączeń komórek ze składnikami ECM umożliwia uwalnianie z guza pierwotnego komórek nowotworowych [25]. Następnie, poprzez degradację błon podstawnych oraz innych elementów składowych ECM, MMPs usuwają fizyczne bariery na drodze komórek nowotworowych, ułatwiając tym samym ich dalszą migrację i tworzenie odległych od zmiany pierwotnej przerzutów [7]. Równocześnie MMPs warunkują uwalnianie czynników wzrostu związanych z elementami budującymi ECM, które regulują przebieg kolejnych etapów angiogenezy nowotworowej [16, 20, 21, 25].

Istotny wpływ metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i ich inhibitorów na przytoczone wyżej procesy wskazuje na potencjalne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne MMPs i TIMPs w nowotworach, w tym również raku piersi [19].

5. MMPs w raku gruczołu piersiowego

Prawidłowy gruczoł piersiowy dojrzalej płciowo kobiety zbudowany jest ze zrazików (płatów), oddzielonych od siebie tkanką łączną oraz tkanką tłuszczową. Każdy ze zrazików ma w swojej strukturze układ pęcherzyków wydzielniczych oraz posiada własny, zbiorczy przewód wyprowadzający, z ujściem w obrębie brodawki sutkowej [26]. Ścianę przewodów wyprowadzających oraz pęcherzyków wydzielniczych tworzą komórki nabłonkowe (tzw. luminalne), otoczone przez komórki mioepitelialne i błonę podstawną, która graniczy z ECM oraz komórkami, takimi jak fibroblasty, komórki endotelialne czy leukocyty [27, 28].

Większość nowotworów złośliwych piersi to zmiany wywodzące się z komórek nabłonka przewodów wyprowadzających [27]. W przewodowym raku przedinwazyjnym proliferacja komórek nowotworowych ograniczona jest do światła przewodów, z nie-naruszoną warstwą komórek mioepitelialnych i ciągłą błoną podstawną [28]. Upowszechnienie mammograficznych badań przesiewowych spowodowało, że rak gruczołu piersiowego coraz częściej wykrywany jest w fazie wzrostu wewnątrzprzewodowego. Szacuje się, że corocznie około 25% wszystkich przypadków raka gruczołu piersiowego rozpoznawane jest na tym etapie wzrostu [4, 29]. Krytycznym etapem w progresji raka piersi – jak dotąd jednak jeszcze słabo poznanym – jest przejście nowotworu z fazy wzrostu wewnątrzprzewodowego w inwazyjną formę raka przewodowego [30]. Gdy dochodzi do przerwania warstwy komórek mioepitelialnych i degradacji błony podstawnej, komórki nowotworowe zaczynają naciekać otaczającą tkankę. Pozostają wówczas w bezpośrednim kontakcie ze składnikami ECM i komórkami współtworzącymi mikrośrodowisko nowotworu [28]. W czasie kolejnych etapów postępującego procesu chorobowego komórki nowotworowe pozostają w parakrynych relacjach z komórkami znajdującymi się w ich najbliższym otoczeniu, mogą wydzielać czynniki, które stymulują komórki zrębu guza do produkcji i uwalniania MMPs i TIMPs [31]. Głównym źródłem MMPs i TIMPs są wówczas nie komórki nowotworowe, ale przede wszystkim sąsiadujące z nimi fibroblasty, komórki endotelialne, adipocyty oraz komórki układu immunologicznego [32]. Wzajemne dynamiczne oddziaływania komórek nowotworowych i komórek będących w ich najbliższym otoczeniu sprawia, że zarówno jedne, jak i drugie w aktywny sposób przyczyniają się do progresji choroby nowotworowej [17, 28, 30]. Obecnie coraz częściej mikrośrodowisko nowotworu rozpatrywane jest jako kluczowy element przyczyniający się do rozwoju choroby, decydujący również o odpowiedzi na zastosowane leczenie [28, 30]. Wydaje się więc, że istotnym celem badań nowo opracowywanych skutecznych terapii przeciwnowotworowych powinny być nie tylko komórki nowotworowe, ale również komórki tworzące wraz z nimi strukturę guza [28]. Dominującą grupą komórek, których obecność stwierdza się w podścielisku nowotworowym, są fibroblasty [33]. Podczas progresji nowotworu fibroblasty pod wpływem wydzielanych przez komórki nowotworowe czynników wzrostu, cytokin i cząsteczek sygnałowych mogą ulegać aktywacji i fenotypowemu przeprogramowaniu promującemu dalszy rozwój nowotworu [34]. Jak podają Orimo i in. (2005) [35], fibroblasty pochodzące z inwazyjnego raka piersi posiadają większy potencjał do stymulowania wzrostu nowotworu i angio-

genezy niż prawidłowe fibroblasty pochodzące od tej samej pacjentki pobrane z miejsca nieobjętego procesem chorobowym. Potwierdza to, że komórki nowotworowe mogą wpływać na zdolność sąsiadujących fibroblastów do promowania kancerogenezy [34].

Badania, w których rozpatrywany jest udział MMPs i TIMPs w progresji raka piersi, zmierzają do wytypowania tych spośród metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów, które mogłyby być wykorzystywane jako wczesne markery raka gruczołu piersiowego, czynniki prognostyczne przebiegu choroby, jak również mogłyby stać się celem terapii przeciwnowotworowej [20].

Na podstawie szeregu analiz immunohistochemicznych potwierdzono ekspresję wybranych MMPs i TIMPs zarówno w komórkach nowotworowych piersi, jak i w komórkach współtworzących mikrośrodowisko nowotworu, głównie w fibroblastach i komórkach układu immunologicznego. W poszczególnych etapach rozwoju raka piersi wymienia się udział przede wszystkim MMP-1 [8, 36-38], MMP-2 [8-10, 36, 37, 39-42], MMP-7 [8, 37], MMP-8 [43], MMP-9 [8, 9, 11, 37, 39, 40, 42-46], MMP-11 [8, 36, 37, 42, 47], MMP-13 [8, 36, 37, 48], MMP-14 [8, 36, 37, 42, 49], MMP-17 [50] oraz TIMP-1 [8, 11, 37], TIMP-2 [8, 37, 40] i TIMP-3 [8, 37].

Sugeruje się, że nadekspresja MMP-1 przyczynia się do zapoczątkowania rozwoju raka piersi [18]. Według Poola i in. (2005) [38] analiza ekspresji MMP-1 w zmianach o charakterze atypowej hiperplazji przewodowej gruczołu piersiowego może być pomocna w wyselekcjonowaniu pacjentek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju złośliwych zmian nowotworowych piersi. Podwyższoną aktywność proteolityczną MMP-1 obserwuje się również w zmianach nowotworowych uzyskanych od pacjentek z rakiem piersi [36].

Analiza przeprowadzona przez Gonzalez i in. (2008) [29], w której oceniano różnice w ekspresji MMPs i TIMPs w rakach przewodowych *in situ* oraz w nowotworach mieszanych złożonych dodatkowo z komponentu przewodowego raka inwazyjnego, wykazała w komórkach nowotworowych pochodzących z raka przewodowego *in situ* wyższą ekspresję MMP-9, MMP-11 i TIMP-3 niż w przypadku raka wewnątrzprzewodowego nowotworów mieszanych. Może to wskazywać na udział tych MMPs w bardzo wczesnych etapach rozwoju raka gruczołu piersiowego. Gonzalez i in. (2010) [51] wykazali również na podstawie dalszej analizy porównawczej komponentu raka wewnątrzprzewodowego i komponentu przewodowego raka inwazyjnego pochodzących z nowotworów mieszanych gruczołu piersiowego ogólną wyższą ekspresję MMP-9 i MMP-13 w komponentie raka inwazyjnego, a dodatkowo MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-13, MMP-14, TIMP-1 i TIMP-3 w fibroblastach podścieliska oraz MMP-14 i TIMP-3 w jednojądrzastych komórkach stanu zapalnego (MICs, *mononuclear inflammatory cells*). Komponent raka przewodowego *in situ* charakteryzował się wyższą ekspresją MMP-1 w komórkach podścieliska nowotworu. Autorzy wskazują również na wyższą ekspresję MMP-1, MMP-9, MMP-11, MMP-14 oraz TIMP-1 i TIMP-3 w inwazyjnych rakach przewodowych gruczołu piersiowego, porównując do komponentu przewodowego raka inwazyjnego nowotworów mieszanych.

Jak podaje wielu badaczy, nowotwory piersi charakteryzują się przede wszystkim wzmoczoną aktywnością enzymów zaliczanych do podrodziny żelatynaz, tj. MMP-2 (żelatynaza A) i MMP-9 (żelatynaza B) [8-11, 36, 37, 39-45, 52]. Di Cara G i in. (2018) [39] potwierdzili – początkowo w 30 próbkach uzyskanych od pacjentek z rakiem piersi, a następnie na 80 fragmentach tkankowych pobranych w czasie zabiegów chirurgicznych – zwiększoną aktywność MMP-2 i MMP-9 w zmianach nowotworowych

w porównaniu ze znikomą ilością tych MMPs w sąsiadujących tkankach. Wykorzystując platformę STRING, która buduje funkcjonalne sieci asocjacyjne białek na podstawie dowodów z literatury, wykazali złożoność działania MMP-2 i MMP-9. Wskazali na potencjalny udział tych MMPs w wielu ważnych procesach komórkowych – nie tylko związanych z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej – i wykazali, że oba enzymy mogą działać w sposób niezależny, ale w pewien sposób komplementarny. Potwierdzili dodatnią korelację zwiększonej aktywności MMP-2 i MMP-9 z niekorzystnym rokowaniem przebiegu choroby. Z kolei Koslowski i in. (2018) [46] opisali powiązania MMP-9 z cytokiną IL-17A promujące inwazyjność raka piersi i zwiększające zdolność tworzenia przerzutów. W pracy Yi-Chung Chien i in. (2018) [40] dotyczącej potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*) uwzględniającej również aktywność tkankowych inhibitorów metaloproteinaz wykazano, że EZH2 (białko grupy Polycomb, wzmacniacz homologu zeste) indukuje represję transkrypcji TIMP-2, prowadząc do zwiększonej aktywności MMP-2 i MMP-9, a tym samym do zwiększonej aktywności inwazyjnej komórek TNBC. W innych pracach zwraca się uwagę na znaczenie stosunku ekspresji MMP-2/TIMP-2 oraz MMP-9/TIMP-1 jako wskaźników pozwalających różnicować łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe rozwijające się w obrębie gruczołu piersiowego. Podwyższony stosunek MMP-9/TIMP-1 w zmianie nowotworowej piersi koreluje z większym rozmiarem guza, natomiast MMP-2/TIMP-2 – z występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych [52]. Das i in. (2018) [41] dowiedli roli MMP-2 w aktywacji szlaku p38 MAPK-MK2-HSP27, która prowadzi do polimeryzacji aktyny i indukuje migrację komórek raka piersi. Również podwyższona ekspresja MMP-7 w fibroblastach mikrośrodowiska nowotworu dodatnio koreluje z rozmiarem guza pierwotnego piersi [37]. Kontrowersyjna – jeśli chodzi o rolę w nowotworach piersi – MMP-17, ulegając nadekspresji, może powodować destabilizację naczyń krwionośnych guza, aktywację przełącznika angiogennego i zwiększenie sygnalizacji EGFR [50]. Foidart i in. (2019) [53] zdefiniowali nowe powiązanie trzech biomarkerów: MMP-17/EGFR/RB wyrażone razem w 50% TNBC i wykazali ich przydatność do przewidywania odpowiedzi TNBC na leki anti-EGFR i anti-CDK4/6 stosowane w terapii pojedynczej lub skojarzonej.

Do podstawowych metod leczenia zmian nowotworowych w obrębie gruczołu piersiowego należy postępowanie chirurgiczne, które w ciągu ostatnich lat uległo zasadniczym zmianom. Radykalną amputację piersi coraz powszechniej zastępuje się zabiegami oszczędzającymi, a ewentualne usunięcie pachowych węzłów chłonnych poprzedza się biopsją węzła wartowniczego. Decyzję dotyczącą rozległości zabiegu chirurgicznego podejmuje się obecnie na podstawie indeksu rokowniczego van Nuys, w którym uwzględnia się stopień złośliwości histologicznej i średnicę zmiany nowotworowej, szerokość marginesu zdrowych tkanek otaczających usuniętą zmianę, a także wiek chorej [1]. Sugeruje się, że również analiza profilu ekspresji MMPs i TIMPs w zmianach nowotworowych gruczołu piersiowego mogłaby być wykorzystana jako czynnik pozwalający wyodrębnić pacjentki, u których występuje wysokie ryzyko wznowy i rozwoju inwazyjnej formy choroby [4].

Li i in. (2004) [9] sugerują przydatność oznaczenia ekspresji żelatynaz (MMP-2 i MMP-9) w celu wyselekcjonowania pacjentek bez obecnych przerzutów w węzłach chłonnych, które powinny zostać skierowane na dodatkowe leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym, ze względu na ryzyko wznowy choroby. Ponadto wskazują na

dotadnią zależność pomiędzy ekspresją żelatynaz głównie w komórkach nowotworowych gruczołu piersiowego a wyższym stopniem złośliwości histologicznej nowotworu oraz na rolę MMP-2 i MMP-9, jako negatywnych czynników prognostycznych w przewidywaniu czasu wolnego od choroby. Badania przeprowadzone przez Casar i in. (2010) [54] wskazują na różnice w profilu ekspresji MMPs i TIMPs w guzach pierwotnych piersi kobiet poddanych zmodyfikowanej radykalnej mastektomii, u których doszło następnie po zabiegu chirurgicznym albo do pojawienia się miejscowej wznowy nowotworu, albo przerzutów odległych. Analiza, która obejmowała ocenę ekspresji MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 oraz TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, w większości przypadków wykazała ogólną wyższą ekspresję badanych parametrów w guzach pierwotnych piersi pacjentek, u których pierwszym objawem nawrotu choroby były przerzuty odległe, porównując do tych z miejscowym nawrotem choroby. Również w komórkach współtworzących mikrośrodowisko nowotworu – fibroblastach i jednojądrzastych komórkach stanu zapalnego (MICs), pochodzących z guzów pierwotnych piersi pacjentek z odległymi przerzutami wykazano wyższą ekspresję MMP-1, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13 i MMP-14, porównując z grupą badaną z miejscowym nawrotem choroby. Odwrotną zależność w komórkach mikrośrodowiska nowotworu wykazano tylko w przypadku TIMP-1 i TIMP-2.

Zdolność komórek raka piersi do inwazji łączy się – obok wcześniej już wymienionych metaloproteinaz – z ekspresją MMP-7 i TIMP-1. Jak opisano w literaturze, w komórkach raka naciekającego jest znacząco wyższa niż w przypadku przedinwazyjnych postaci raka przewodowego [4, 29]. W przypadku chorych, u których stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych, wskazuje się na podwyższoną ekspresję MMP-1, MMP-7, TIMP-1 [37] i MMP-13 [48] w fibroblastach współtworzących mikrośrodowisko nowotworu, MMP-13 w komórkach raka piersi [48], a także podwyższoną ogólną ekspresję MMP-9 w zmianach nowotworowych [11]. U chorych z przerzutami w obrębie węzła wartowniczego oznaczenie ekspresji MMP-1 w materiale uzyskanym podczas biopsji może być pomocne w ocenie obecności przerzutów w pozostałych pachowych węzłach chłonnych i pozwolić w ten sposób, w wielu przypadkach, odstąpić od wykonania limfadenektomii pachowej [55]. Eiro i in. (2013) [55] podają, że ekspresja MMP-1 w jednojądrzastych komórkach stanu zapalnego (MICs) pochodzących z węzła wartowniczego z przerzutami dodatnio koreluje z obecnością przerzutów w niewartowniczych węzłach chłonnych.

Różnice w ekspresji wybranych MMPs i TIMPs wykazano także pomiędzy poszczególnymi typami histologicznymi inwazyjnego raka piersi, które zaliczane są do czynników prognostycznych, pomocnych w ocenie rokowania dla pacjenta. Zgodnie z ogólnie przyjętą klasyfikacją histologiczną nowotworów piersi pewne typy, jak inwazyjny rak cewkowy, śluzowy, brodawkowaty i rdzeniasty piersi, wiążą się z lepszym rokowaniem dla pacjenta, natomiast inwazyjny rak przewodowy i zrazikowy piersi – ze znacznie gorszym [4]. Według Casar i in. (2010) [56] inwazyjny rak przewodowy piersi charakteryzuje się ogólną wyższą ekspresją MMP-1, MMP-7, MMP-14, TIMP-1, TIMP-2 i TIMP-3 w porównaniu do pozostałych typów histologicznych inwazyjnego raka piersi. Dodatkowo w przypadku inwazyjnego raka przewodowego piersi wykazano wyższą ekspresję MMP-1, MMP-7, MMP-13, TIMP-1 i TIMP-3 w fibroblastach współtworzących guz nowotworowy oraz wyższą ekspresję MMP-1 i TIMP-3 w jednojądrzastych komórkach stanu zapalnego (MICs). Dokładna analiza ekspresji MMPs i TIMPs w fibrobla-

stach podścieliska inwazyjnego raka przewodowego piersi, przeprowadzona przez Casar i in. (2009) [37], wykazała, że fibroblasty znajdujące się w centrum zmiany nowotworowej, częściej w porównaniu z fibroblastami na obrzeżach zmiany, reprezentującymi inwazyjny front guza, wykazują ekspresję MMP-2, MMP-7, MMP-14 i TIMP-3, natomiast rzadziej MMP-9. Szczególnie złe rokowanie dotyczy pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem zapalnym piersi, któremu towarzyszą częste zatory w naczyniach limfatycznych spowodowane obecnością komórek nowotworowych, zaczerwienienie i obrzęk skóry piersi, a także zmiany o charakterze tzw. skórki pomarańczy [49]. Jak podają Al-Raawi i in. (2011) [49], porównując do pozostałych postaci niezapalnego, miejscowo zaawansowanego inwazyjnego raka przewodowego piersi, w zmianach nowotworowych pacjentów z rakiem zapalnym obserwuje się podwyższoną aktywność MMP-2, która koreluje z nadekspresją uczestniczącej w jej aktywacji błonowej metaloproteiny MMP-14. Ekspresja MMP-9 i TIMP-2 w komórkach raka piersi [8], a także MMP-1 [8], MMP-7 [8], MMP-9 [8, 37], MMP-11 [8, 51], MMP-13 [8, 37] i TIMP-3 [10] w fibroblastach oraz MMP-7 [8], MMP-9 [8], MMP-11 [8], MMP-13 [8], MMP-14 [8], TIMP-1 [8] i TIMP-2 [8] w jednojądrzastych komórkach stanu zapalnego (MICs) współtworzących mikrośrodowisko zmiany nowotworowej dodatkowo koreluje z występowaniem przerzutów w odległych narządach, które w przypadku raka piersi najczęściej umiejscawiają się w płucach i kościach, rzadziej w innych narządach, jak wątroba czy mózg [57].

Również badania *in vitro* prowadzone na ludzkich komórkach raka piersi wskazują, iż ekspresja genów kodujących metaloproteiny jest związana ze stopniem inwazyjności wybranej do badania linii komórkowej, co stanowi potwierdzenie szeregu opisanych wcześniej wyników badań dostępnych w piśmiennictwie. Autorzy badań dotyczących złośliwych nowotworów piersi wskazują, że nasiloną zdolność do inwazji komórek nowotworowych wiąże się z wyższą ekspresją oznaczanych MMPs i TIMPs, dowodząc tym samym ich udziału w progresji choroby [6, 58, 59]. Kousidou i in. (2004) [6], na podstawie badań przeprowadzonych na komórkach raka piersi, charakteryzujących się wysoką skłonnością do tworzenia przerzutów, wskazują na podwyższoną ekspresję genów tych samych metaloproteinaz – MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-14, MMP-15 oraz ich swoistych inhibitorów – TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 w badanych komórkach. Jednak ekspresję genów MMPs (MMP-2, MMP-9, MMP-14, MMP-15) i TIMPs (TIMP-1, TIMP-2 i TIMP-3) autorzy wykazali także w komórkach raka piersi z niższym potencjałem do tworzenia przerzutów. Wnioskiem płynącym z tych badań było to, że większą skłonność tworzenia przerzutów mają komórki z nadekspresją MMP-1 i MMP-7. Wyniki przedstawione przez Figueira i in. (2009) [59] potwierdzają podwyższoną ekspresję genów MMP-2, MMP-9, MMP-14 i swoistych inhibitorów TIMP-1, TIMP-2 w komórkach raka piersi linii, które cechują się wysokim stopniem inwazyjności. Równocześnie na podstawie oceny tych samych parametrów w zmianach nowotworowych piersi uzyskanych od pacjentów z inwazyjnym rakiem przewodowym gruczołu piersiowego zaobserwowano podwyższoną ekspresję genów badanych MMPs, przy obniżonej ekspresji genów TIMPs. Baldyuck i in. (2000) [58] podają natomiast, iż ekspresja MMP-1, MMP-3, MMP-13 i TIMP-4 jest charakterystyczna tylko dla linii komórek raka piersi cechujących się wysokim stopniem inwazyjności, a przeniesienie hodowli na podłoże matrygel skutkuje dodatkowo wzrostem ekspresji MMP-9 w badanych komórkach. W przeprowadzonym doświadczeniu zaobserwowano także – po zastosowaniu syntetycznego inhibitora metaloproteinaz, ograniczenie zdolności inwazyjnych

komórek. Wszystkie z badanych komórek, zarówno te o niskim, jak i wysokim stopniu inwazyjności, wykazywały ponadto ekspresję swoistych inhibitorów TIMP-1, TIMP-2 i TIMP-3.

Pojawiające się coraz częściej informacje dotyczące udziału metaloproteinaz i ich inhibitorów w przebiegu procesu nowotworowego skłaniają badaczy do poszukiwań substancji, które ograniczyłyby aktywność tych enzymów lub ekspresję genów kodujących poszczególne MMPs i TIMPs. I tak np. Hallet i in. (2013) [60, 61] w badaniach na liniach komórkowych raka piersi (przerzutowe komórki linii MDA-MB-231), jak i w badaniach przedklinicznych na zwierzętach (zdrowe FVB i transgeniczne myszy MMTV-PyMT z guzami sutka) wykazali pozytywne działanie oligonukleotydu katalitycznego AM9D – DNazym anty-MMP-9. Hamuje on specyficznie ekspresję MMP-9 w komórkach MDA-MB-231, powodując zmniejszenie właściwości inwazyjnych tych komórek o 43%. Tygodniowe leczenie spontanicznie rozwiniętych guzów sutka u myszy transgenicznych MMTV-PyMT okazało się wystarczające do znacznego zmniejszenia tempa wzrostu guza. Efekt ten korelował ze zmniejszoną ekspresją białka MMP-9. Okazało się również, że guzy leczone AM9D były mniej unaczynione i zawierały więcej komórek apoptotycznych w porównaniu z guzami nieleczonymi. Autorzy sugerują więc, że ogólnie DNazym, a w szczególności AM9D, mogą być stosowane układowo jako środki terapeutyczne do leczenia pacjentów z rakiem piersi lub innymi przerzutowymi i chirurgicznie niedostępnymi guzami. Ko i in. (2018) [62] wykazali z kolei, że glikozydy nasercowe oleandrin i odorozyd A, związki wyekstrahowane z oleandru pospolitego (*Nerium oleander*), mogą działać przeciwnowotworowo na komórki raka piersi MDA-MB-231 i komórki MDA-MB-231 odporne na radioterapię (RT-R, *radiotherapy-resistant*), zmniejszając aktywność MMP-9. Autorzy sugerują, że obserwowany efekt jest związany z blokowaniem ścieżki sygnałowej fosfo-STAT-3 zaangażowanej w regulację ekspresji czynników odpowiedzialnych za inwazyjność transformowanych komórek. Podobne wyniki uzyskano dla orientyny (luteolina 8-C- β -D-glukopiranozyd). Wykazano jej przeciwmigracyjne i przeciwinwazyjne działanie w komórkach MCF-7 indukowanych octanem 12-O-tetradekanoiloforbolu-13 (TPA, *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate*), łącząc ten efekt z hamowaniem ekspresji MMP-9 i IL-8 [45]. Jako inhibitory aktywności MMP-2 i MMP-9 w komórkach nowotworowych raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 oraz w badaniach *in vivo* na myszach, analizowano hydrolizaty żelatyny trawione ficyną, pozyskiwane z kałamarnicy indyjskiej (*Uroteuthis duvauceli*). Obniżenie aktywności MMP-2 i MMP-9 wykazano w komórkach obu linii nowotworowych, a u myszy hydrolizat żelatyny dodatkowo przyczynił się do zmniejszenia wielkości guza, indukował białko p53 i spowodował obniżenie ekspresji antygenu Ki67 [63]. Również nobiletyna – glikozyd flawonowy, w badaniach prowadzonych na komórkach raka piersi linii MCF-7, poza innymi zmianami powoduje hamowanie migracji komórek, zmniejszając ekspresję MMP-2 i MMP-9 [64]. Z innych substancji cieszących się zainteresowaniem w aspekcie zmniejszenia agresywności nowotworów, w tym raka piersi, można przytoczyć kwas β -D-Mannuronowy (M2000) – niesteroidowy lek przeciwzapalny. Randomizowane badania klinicznie fazy II wykazały zmniejszenie ekspresji genów MMP-2 i MMP-9 u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi, które leczone były M2000 [65]. Interesującym zagadnieniem w aspekcie terapii raka piersi, ale i prewencji tego nowotworu jest interferencja RNA MMPs. Istnieje kilka znanych miRNA, które regulują rodzinę MMP i ich ekspresję [66].

6. Podsumowanie

Wyniki przedstawionych badań pozwalają przypuszczać, że MMPs i TIMPs odgrywają istotną rolę zarówno we wczesnych, jak i późnych etapach rozwoju raka piersi. Wpływają na wzrost guza pierwotnego piersi, a także uczestniczą w tworzeniu przerzutów komórek nowotworowych do okolicznych węzłów chłonnych oraz odległych narządów. Obecnie podczas opracowywania nowych terapii przeciwnowotworowych coraz więcej uwagi skupia się nie tylko na samych komórkach nowotworowych, ale również uwzględnia się istotną rolę mikrośrodowiska nowotworu w progresji i rozprzestrzenianiu się choroby nowotworowej. Komórki nowotworowe wraz ze składnikami współtworzącymi mikrośrodowisko nowotworu tworzą swoisty układ, w obrębie którego poszczególne składniki pozostają ze sobą w kontakcie – bezpośrednim, i za pośrednictwem parakrynnych oddziaływań zachodzących przy udziale szeregu czynników (np. cytokin, czynników wzrostu, metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i innych cząsteczek). W czasie postępującego procesu nowotworzenia zaburzenia w profilu ekspresji MMPs i TIMPs są wynikiem ich nadmiernej produkcji nie tylko przez komórki nowotworowe, ale także komórki tworzące podścielisko guza, stąd wydaje się, że ekspresja MMPs i TIMPs oznaczana w zmianach nowotworowych – zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach mikrośrodowiska nowotworu, u pacjentów z rakiem piersi może stać się istotnym narzędziem w walce z chorobą, które pomoże wybrać odpowiedni dla danego pacjenta schemat leczenia oraz pozwoli monitorować przebieg choroby.

Literatura

1. Jassem J., Krzakowski M. (red.), *Rak piersi, praktyczny przewodnik dla lekarzy*, Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Walaszczyk A., Gabryś D., *Markery molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi – obecna praktyka kliniczna i perspektywy rozwoju*, *Varia Medica*, 3, 2019, s. 203-212.
3. Rizwan A., Cheng M., Bhujwala Z.M., Krishnamachary B., Jiang L., Glunde K., *Breast cancer cell adhesive and degradome interact to drive metastasis*, *Npj Breast Cancer*, 1, 2015, s. 1-11.
4. Eiro N., Fernandez-Garcia B., Gonzalez L.O., Vizoso F.J., *Clinical relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer*, *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, S13, 2013, s. 1-13.
5. Jassem J., Krzakowski M., *Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutyczne*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*, 5, 2020, s. 297-352.
6. Kousidou O.C., Roussidis A.E., Theocharis A.D., Karamanos N.K., *Expression of MMPs and TIMPs genes in human breast cancer epithelial cells depends on cell culture conditions and is associated with their invasive potential*, *Anticancer Research*, 24, 2004, s. 4025-4030.
7. Yadav L., Puri N., Rastogi V., Satpute P., Ahmad R., Kaur G., *Matrix metalloproteinases and cancer – roles in threat and therapy*, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 2014, s. 1085-1091.
8. Vizoso F.J., Gonzalez L.O., Corte M.D., Rodriguez J.C., Vazquez J., Lamelas M.L., Junquera S., Merino A.M., Garcia-Muniz J.L., *Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer*, *British Journal of Cancer*, 96, 2007, s. 903-911.
9. Li H.C., Cao D.C., Liu Y., Hou Y.F., Wu J., Lu J.S., Di G.H., Liu G., Li F.M., Ou Z.L., Jie C., Shen Z.Z., Shao Z.M., *Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and*

- MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma, *Breast Cancer Research and Treatment*, 88, 2004, s. 75-85.
10. Sivula A., Talvensaaari-Mattila A., Lundin J., Joensuu H., Haglund C., Ristimaki A., Turpeenniemi-Hujanen T., *Association of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 expression in human breast cancer*, *Breast Cancer Research and Treatment*, 89, 2005, s. 215-220.
 11. Wu Z.S., Wu Q., Yang J.H., Wang H.Q., Ding X.D., Yang F., Xu X.C., *Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer*, *International Journal of Cancer*, 122, 2008, s. 2050-2056.
 12. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M., Prusa R., Kizek R., *Matrix metalloproteinases*, *Current Medicinal Chemistry*, 17, 2010, s. 3751-3768.
 13. Khalid A., Javaid M.A., *Matrix metalloproteinases: new targets in cancer therapy*, *Journal of Cancer Science & Therapy*, 8, 2016, s. 143-153.
 14. Niland S., Riscanevo A.X., Eble J.A., *Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression*, *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2022, s. 1-53.
 15. Shimoda M., Ohtsuka T., Okada Y., Kanai Y., *Stromal metalloproteinases: Crucial contributors to the tumor microenvironment*, *Pathology International*, 71, 2021, s. 1-14.
 16. Abdel-Hamid N.M., Abass S.A., *Matrix metalloproteinase contribution in management of cancer proliferation, metastasis and drug targeting*, *Molecular Biology Reports*, 48, 2021, s. 6525-6538.
 17. Kwon M.J., *Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer*, *Frontiers in Oncology*, 2023, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1108695> [03.04.2023].
 18. Sbardella D., Fasciglione G.F., Gioia M., Ciaccio Ch., Tundo G.R., Marini S., Coletta M., *Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes*, *Molecular Aspects of Medicine*, 33, 2012, s. 119-208.
 19. Roy D.M., Walsh L.A., *Candidate prognostic markers in breast cancer: focus on extracellular proteases and their inhibitors*, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 6, 2014, s. 81-91.
 20. Koujan S.E., Gargarib B.P., Pirouzpanah S., Khalili M., *Matrix metalloproteinases and breast cancer*, *Thrita*, 4, 2015, s. 1-6.
 21. Mustafa S., Koran S., AlOmair L., *Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review*, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 2022, s. 1-10.
 22. Muschler J., Streuli C.H., *Cell-matrix interactions in mammary gland development and breast cancer*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2, 2010, s. 1-17.
 23. Deryugina E.I., Quigley J.P., *Matrix metalloproteinases and tumor metastasis*, *Cancer and Metastasis Reviews*, 25, 2006, s. 9-34.
 24. Mannello F., Luchetti F., Falcieri E., Papa S., *Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis*, *Apoptosis*, 10, 2005, s. 19-24.
 25. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K., *Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting*, *The FEBS Journal*, 278, 2011, s. 16-27.
 26. Geddes D.T., *Inside the lactating breast: the latest anatomy research*, *Journal of Midwifery & Women's Health*, 52, 2007, s. 556-563.
 27. Polyak K., Kalluri R., *The role of the microenvironment in mammary gland development and cancer*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2, 2010, s. 1-16.
 28. Khamis Z.I., Sahab Z.J., Sang Q.X., *Active roles of tumor stroma in breast cancer metastasis*, *International Journal of Breast Cancer*, 2012, s. 1-11.
 29. Gonzalez L.O., Corte M.D., Vazquez J., Junquera S., Sanchez R., Vina A., Rodriguez J.C., Lamelas M.L., Vizoso F., *Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ductal in situ carcinomas of the breast*, *Histopathology*, 53, 2008, s. 403-415.

30. Place A.E., Jin Huh S., Polyak K., *The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment*, Breast Cancer Research, 13, 2011, s. 1-11.
31. Mueller M.M., Fusening N.E., *Friends or foes – bipolar effects of the tumour stroma in cancer*, Nature Reviews Cancer, 4, 2004, s. 839-849.
32. Noel A., Jost M., Maquoui E., *Matrix metalloproteinases at cancer tumor – host interface*, Seminars in Cell & Developmental Biology, 19, 2008, s. 52-60.
33. Buchsbaum R.J., Oh S.Y., *Breast cancer-associated fibroblasts: where we are and where we need to go*, Cancers, 8, 2016, s. 1-19.
34. Tyan S.W., Kuo W.H., Huang C.K., Pan C.C., Shew J.Y., Chang K.J., Lee E., Lee W.H., *Breast cancer cells induce cancer-associated fibroblasts to secrete hepatocyte growth factor to enhance breast tumorigenesis*, PLoS One, 6, 2011, s. 1-9.
35. Orimo A., Gupta P.B., SgROI D.C., Arenzana-Seisdedos F., Delaunay T., Naeem R., Carey V.J., Richardson A.L., Weinberg R.A., *Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion*, Cell, 121, 2005, s. 335-348.
36. Kohrmann A., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Anacker J., *Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature*, BMC Cancer, 9, 2009, s. 1-20.
37. Del Casar J.M., Gonzalez L.O., Alvarez E., Junquera S., Marin L., Gonzalez L., Bongera M., Vazquez J., Vizoso F.J., *Comparative analysis and clinical value of the expression of metalloproteases and their inhibitors by intratumor stromal fibroblasts and those at the invasive front of breast carcinomas*, Breast Cancer Research and Treatment, 116, 2009, s. 39-52.
38. Poola I., De Witty R.L., Marshalleck J.J., Bhatnagar R., Abraham J., Leffall L.D., *Identification of MMP-1 as a putative breast cancer predictive marker by global gene expression analysis*, Nature Medicine, 11, 2005, s. 481-483.
39. Di Cara G., Marabeti M.R., Musso R., Riili I., Cancemi P., Minafra I.P., *New insights into the occurrence of matrix metalloproteases -2 and -9 in a cohort of breast cancer patients and proteomic correlations*, Cells, 7, 2018, s. 1-16.
40. Chien Y. C., Liu L.C., Ye H.Y., Wu J.Y., Yu Y.L., *EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway*, American Journal of Cancer Research, 8, 2018, s. 422-434.
41. Das K., Prasad R., Ansari S.A., Roy A., Mukherjee A., Sen P., *Matrix metalloproteinase-2: A key regulator in coagulation proteases mediated human breast cancer progression through autocrine signaling*, Biomedicine & Pharmacotherapy, 105, 2018, s. 395-406.
42. Jena M.K., Janjanam J., *Role of extracellular matrix in breast cancer development: a brief update*, F1000Research, 7, 2018, s. 1-12.
43. Wang K., Zhou Y., Li G., Wen X., Kou Y., Yu J., He H., Zhao Q., Xue F., Wang J., Zhao X., *MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population*, Scientific Reports, 8, 2018, s. 1-7.
44. Wang R.X., Chen S., Huang L., Shao Z.M., *Predictive and prognostic value of Matrix metalloproteinase (MMP) – 9 in neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer patients*, BMC Cancer, 18, 2018, s. 1-8.
45. Kim S.J., Pham T.H., Bak Y., Ryu H.W., Oh S.R., Yoon D.Y., *Orientin inhibits invasion by suppressing MMP-9 and IL-8 expression via the PKC α /ERK/AP-1/STAT3-mediated signaling pathways in TPA-treated MCF-7 breast cancer cells*, Phytomedicine, 50, 2018, s. 35-42.
46. Koslawsky D., Zaretsky M., Alcalay R., Mazor O., Aharoni A., Papo., *A bi-specific inhibitor targeting IL-17A and MMP-9 reduces invasion and motility in MDA-MB-231 cells*, Oncotarget, 9, 2018, s. 28500-28513.

47. González de Vega R., Clases D., Fernandez-Sanchez M.L., Eiro N., Gonzalez L.O., Vizoso F.J., Doble P.A., Sanz-Medel A., *MMP-11 as a biomarker for metastatic breast cancer by immunohistochemical-assisted imaging mass spectrometry*, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 411, 2019, s. 639-646.
48. Zhang B., Cao X., Liu Y., Cao W., Zhang F., Zhang S., Li H., Ning L., Fu L., Niu Y., Niu R., Sun B., Hao X., *Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer*, BMC Cancer, 8, 2008, s. 1-10.
49. Al-Raawi D., Abu-El-Zahab H., El-Shinawi M., Mohamed M.M., *Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlates with the expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in inflammatory breast cancer*, International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 4, 2011, s. 265-275.
50. Cervantes-Garduño A., Zampedri C., Espinosa M., Maldonado V., Melendez-Zajgla J., Ceballos-Cancino G., *MT4-MMP modulates the expression of miRNAs in breast cancer cells*, Archives of Medical Research, 49, 2018, s. 481-478.
51. Gonzalez L.O., Junquera S., del Casar J.M., Gonzalez L., Marin L., Gonzalez-Reyes S., Andicoechea A., Gonzalez-Fernandez R., Gonzalez J.M., Perez-Fernandez R., Vizoso F.J., *Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pure and mixed invasive and in situ ductal carcinomas of the breast*, Human Pathology, 41, 2010, s. 980-989.
52. Jinga D.C., Blidaru A., Condrea I., Ardeleanu C., Dragomir C., Szegli G., Stefanescu M., Matache C., *MMP-9 and MMP-2 gelatinases and TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors in breast cancer: correlations with prognostic factors*, Journal of Cellular and Molecular Medicine, 10, 2006, s. 499-510.
53. Foidart P., Yip C., Radermacher J., Blacher S., Lienard M., Montero-Ruiz L., Maquoi E., Montaudon E., Chateau-Joubert S., Collignon J., Coibion M., Jossa V., Marangoni E., Noel A., Sounni N.E., Jerusalem G., *Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in Triple-Negative Breast Cancer Strongly Sensitizes Tumors to Erlotinib and Palbociclib Combination Therapy*, Clinical Cancer Research, 25, 2019, s. 1838-1850.
54. del Casar J.M., Carreno G., Gonzalez L.O., Junquera S., Gonzalez-Reyes S., Gonzalez J.M., Bongera M., Merino A.M., Vizoso F.J., *Expression of metalloproteinases and their inhibitors in primary tumors and in local recurrences after mastectomy for breast cancer*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 136, 2010, s. 1049-1058.
55. Eiro N., Gonzalez L.O., Atienza S., Gonzalez-Quintana J.M., Beridze N., Fernandez-Garcia B., Perez-Fernandez R., Garcia-Caballero T., Schneider J., Vizoso F.J., *Prediction of metastatic breast cancer in non-sentinel lymph nodes based on metalloprotease-1 expression by the sentinel lymph node*, European Journal of Cancer, 49, 2013, s. 1009-1017.
56. Del Casar J.M., Gonzalez-Reyes S., Gonzalez L.O., Gonzalez J.M., Junquera S., Bongera M., Garcia M.F., Andicoechea A., Serra C., Vizoso F.J., *Expression of metalloproteases and their inhibitors in different histological types of breast cancer*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 136, 2010, s. 811-819.
57. Scully O.J., Bay B.H., Yip G., Yu Y., *Breast cancer metastasis*, Cancer Genomics Proteomics, 9, 2012, s. 311-320.
58. Balduyck M., Zerimech F., Gouyer V., Lemaire R., Hemon B., Grard G., Thiebaut C., Lemaire V., Dacquembronne E., Duhem T., Lebrun A., Dejonghe M.J., Huet G., *Specific expression of matrix metalloproteinases 1, 3, 9 and 13 associated with invasiveness of breast cancer cells in vitro*, Clinical & Experimental Metastasis, 18, 2000, s. 171-178.
59. Figueira R.C., Gomes L.R., Neto J.S., Silva F.C., Silva I.D., Sogayar M.C., *Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential*, BMC Cancer, 9, 2009, s. 1-11.

60. Hallett M.A., Dalal P., Sweatman T.W., Pourmotabbed T., *The distribution, clearance, and safety of an anti-MMP-9 DNzyme in normal and MMTV-PyMT transgenic mice*, *Nucleic Acid Therapeutics*, 23, 2013, s. 379-388.
61. Hallett M.A., Teng B., Hasegawa H., Schwab L.P., Seagroves T.N., Pourmotabbed T., *Anti-matrix metalloproteinase-9 DNzyme decreases tumor growth in the MMTV-PyMT mouse model of breast cancer*, *Breast Cancer Research*, 15, 2013, s. 1-11.
62. Ko Y.S., Rugira T., Jin H., Park S.W., Kim H.J., *Oleandrin and Its Derivative Odoroside A, Both Cardiac Glycosides, Exhibit Anticancer Effects by Inhibiting Invasion via Suppressing the STAT-3 Signaling Pathway*, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 2018, s. 1-17.
63. Shahidi S., Jamili S., Ghavam Mostafavi P., Rezaie S., Khorramizadeh M., *Assessment of the Inhibitory Effects of Ficin-hydrolyzed Gelatin Derived from Squid (*Uroteuthis duvauceli*) on Breast Cancer Cell Lines and Animal Model*, *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology*, 17, 2018, s. 436-452.
64. Liu J., Wang S., Tian S., He Y., Lou H., Yang Z., Kong Y., Cao X., *Nobiletin inhibits breast cancer via p38 mitogen-activated protein kinase, nuclear transcription factor- κ B, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathways in MCF-7 cells*, *Food and Nutrition Research*, 62, 2018, s. 1-10.
65. Kashefi S., Ahmadi H., Omranipour R., Mahmoodzadeh H., Jafarnezhad-Ansariha F., Zavareh F.T., Mirshafiey A., *The Anti-tumoral Effect of β -D-Mannuronic Acid (M2000) as a Novel NSAID on Treg Cells Frequency and MMP-2, MMP-9, CCL22 and TGF β 1 Gene Expression in Pre-surgical Breast Cancer Patients*, *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology*, 18, 2019, s. 80-90.
66. Javadian M., Gharibi T., Shekari N., Abdollahpour-Alitappeh M., Mohammadi A., Hossieni A., Mohammadi H., Kazemi T., *The role of microRNAs regulating the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in breast cancer development, progression, and metastasis*, *Journal of Cellular Physiology*, 234, 2019, s. 5399-5412.

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs) w raku gruczołu piersiowego

Streszczenie

Główną przyczyną niepowodzeń terapii chorych na raka piersi jest wysoka zdolność komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów w odległych tkankach i narządach. Szczególne znaczenie w tym procesie przypisuje się metaloproteinazom macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowym inhibitorom (TIMPs). Znajomość zmian profilu ekspresji genów kodujących MMPs i TIMPs, ich stężenie oraz aktywność mogą być istotną informacją dla planowania terapii i prognozowania wyników leczenia. Wyniki badań cytowane w pracy wskazują, że zmiany te korelują ze stadiem choroby, potencjałem inwazyjnym komórek i ryzykiem wznowy choroby. Z tego też względu białka MMPs i TIMPs oraz kodujące je geny stają się coraz częściej bezpośrednim celem nowych terapii.

Słowa kluczowe: rak gruczołu piersiowego, metaloproteinazy

Extracellular matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in breast cancer

Abstract

The main reason for unsuccessful therapies for patients with breast cancer is the high ability of cancer cells to create metastases in distant tissues and organs. Particular importance in this process is attributed to metalloproteinases of the extracellular matrix (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs). Knowledge of changes in the expression profile of genes encoding MMPs and TIMPs, their concentration and activity can be important information for therapy planning and prognosis of treatment results. The results of the research cited in the study indicate that these changes correlate with the stage of the disease, the invasive potential of cells and the risk of recurrence of the disease. For this reason, both the MMPs and TIMPs proteins themselves and the genes encoding them are becoming a direct target of new therapies.

Keywords: breast cancer, metalloproteinases

Stres a sposób żywienia i aktywność umysłowa

1. Wprowadzenie

Stres to nieodłączny element życia każdego człowieka. Jest odpowiedzią organizmu na stresory, które zaburzają jego homeostazę. Dotyka wszystkich bez względu na wiek, płeć czy status społeczny. Osoby poddane na stres rzadko spożywają posiłki w spokoju i w regularnych odstępach czasu. Chętniej natomiast sięgają po wysokoprzetworzoną i wysokoenergetyczną żywność, co w konsekwencji przyczynia się do pogorszenia ich stanu zdrowia psychicznego oraz zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i układu pokarmowego. Ponadto przewlekły stres uniemożliwia regenerację organizmu, a także negatywnie wpływa na pamięć, koncentrację i inne funkcje poznawcze na każdym etapie życia. Dzieje się tak ze względu na podwyższony poziom kortyzolu we krwi. Stresu nie da się całkowicie wyeliminować, można jednak nauczyć się, jak sobie z nim radzić. Ważnym elementem jest stosowanie prawidłowo zbilansowanej diety, bogatej w składniki odżywcze. Dieta śródziemnomorska, DASH i MIND zaliczane są do najlepiej ocenianych modeli żywieniowych pozytywnie wpływających na pracę mózgu. Wsparciem w sytuacji stresowej, które jednocześnie pozytywnie wpływa na procesy poznawcze, pobudzając aktywność układu nerwowego, są suplementy diety [1, 2]. W pracy przedstawiono wpływ stresu na zmianę sposobu żywienia, a także omówiono najważniejsze czynniki, które odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu, poprawiając tym samym jakość zdrowia i życia człowieka.

2. Stres – analiza zjawiska

Pojęcie „stres” pojawiło się w pracach naukowych w latach 50. ubiegłego wieku. Słowo to często pojawiało się w języku potocznym, mimo to podanie dokładnej definicji nie było łatwe i obecnie stres definiuje się jako proces, za pomocą którego czynniki środowiskowe (tzw. stresory) zagrażają równowadze organizmu lub ją naruszają i za pomocą którego organizm reaguje na zagrożenie [3]. Stres oddziałuje zarówno w sposób pozytywny, jak i negatywny na organizm. Z jednej strony mobilizuje do działania, umożliwia przystosowanie się jednostki do obecnej sytuacji. Z drugiej strony coraz częściej obserwuje się negatywne skutki stresu. Długotrwałe napięcie nerwowe nie służy zachowaniu zdrowia. Stres osłabia m.in. zdolność koncentracji, logicznego myślenia i regulowania emocji. Przewlekły stan napięcia prowadzi do zaburzeń psychicznych i rozwoju wielu chorób, w tym chorób cywilizacyjnych. Oddziaływanie określonych czynników stresujących negatywnie wpływa na procesy fizjologiczne, prowadząc do zachwiania homeostazy organizmu oraz do zaburzeń procesów metabolicznych [4]. Stres destrukcyjny objawia się uczuciem stałego niepokoju, napięcia, drażliwością i niezdolnością do relaksacji. Ponadto podnosi ryzyko pojawienia się problemów ze zdrowiem

¹ alicja.skrzypek@up.lublin.pl, Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin, www.up.lublin.pl.

² monika.bojanowska@up.lublin.pl, Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin, www.up.lublin.pl.

psychicznym, takich jak: depresja, myśli/próby samobójcze, a także zwiększa potrzebę sięgania po substancje psychoaktywne [5]. W zależności od czasu trwania stresora wyróżnia się stres krótkotrwały i chroniczny. Krótkoterminowa reakcja organizmu wpływa na polepszenie kondycji umysłowej i fizycznej, a także korzystnie oddziałuje na układ mięśniowo-szkieletowy i sercowo-naczyniowy. Jest to naturalna reakcja organizmu, dzięki której jednostka zwiększa swoją wydajność w warunkach niebezpieczeństwa. Natomiast przewlekły stres zmniejsza zdolność do regeneracji, odpoczynku i często prowadzi do pogorszenia stanu zdrowia oraz obniżenia sprawności w codziennym życiu. Bodźcem wywołującym reakcję stresową jest zazwyczaj konkretne wydarzenie (tab. 1). Uważa się, że ludzie w zbliżony sposób odpowiadają na sytuacje stresowe, podczas których zdenerwowanie zaburza prawidłowe funkcjonowanie [6].

Tabela 1. Wybrane czynniki wyzwalające stres według Holmesa i Rahe'a

Numer na liście	Wydarzenie	Numer na liście	Wydarzenie
1	Śmierć współmałżonka	18	Zmiana pracy
2	Rozwód	19	Wzrost liczby sprzeczek małżeńskich
3	Separacja	20	Zaciągnięcie kredytu
4	Kara więzienia	24	Trudności w relacjach z teściami
6	Choroba lub uraz fizyczny	25	Niezwykłe osiągnięcia osobiste
7	Zawarcie związku małżeńskiego	29	Zmiana osobistych przyzwyczajeń
8	Zwolnienie z pracy	30	Trudności w relacjach z przełożonym
10	Przejście na emeryturę	38	Zmiana godzin snu
12	Ciąża	41	Wakacje

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7].

Obecnie jednym z głównych problemów rozwijających się społeczeństw jest długotrwały stres oddziałujący negatywnie na organizm. Zagadnienie to jest coraz częściej opisywane przez naukowców, a także przez dziennikarzy w środkach masowego przekazu (TV, Internet, prasa). Przyczyną takiego stanu rzeczy są nawarstwiający się problemy w szkole, pracy, presja otoczenia i inne trudności dnia codziennego [8, 9]. Stres dotyka wszystkich ludzi, bez względu na wiek, płeć czy wykonywany zawód. Do najbardziej powszechnych zaburzeń, które są skutkiem stresu, należą: lęk, rozdrażnienie, obniżenie nastroju, depresja, problemy ze snem. Ponadto epidemia COVID-19 (brak fizycznego kontaktu z bliskimi, obawa przed zakażeniem, nauka i praca zdalna) dodatkowo obciążała i osłabiła organizmy ludzi, przez co skutki stresu są jeszcze bardziej widoczne [10].

3. Zmiana nawyków żywieniowych podczas przewlekłego stresu

Badania dowodzą, że stres odgrywa ważną rolę w zmianie sposobu odżywiania. Wspomniana zależność oddziałuje w sposób negatywny na wybory żywieniowe, które w przyszłości mogą objawiać się problemami zdrowotnymi, takimi jak: bóle głowy, problemy z koncentracją, astma, nadmierny wzrost masy ciała, cukrzyca, zaburzenia neurologiczne, problemy kardiologiczne, szybsze starzenie się. Stałe napięcie bardzo często powoduje zmianę ilości dostarczanego pożywienia – pomijane są główne posiłki w ciągu dnia na rzecz niewartościowych przekąsek. W konsekwencji ludzie przyjmują nadmiar pokarmu lub nie dojadają. Ponadto przewlekły stres przekłada się na wybory

żywieniowe w postaci nadmiernej konsumpcji wysoko przetworzonej i wysoko energetycznej żywności. Stres oksydacyjny promuje patofizjologię otyłości poprzez zmianę ekspresji regulatorów aktywności mitochondriów i poziomów mediatorów zapalnych związanych z adipocytami oraz uaktywnianie adipogenezy i różnicowania dojrzałych adipocytów. Komfort dostępności i łatwości spożycia produktu oraz smak stanowią najistotniejsze kryterium podejmowanych wyborów żywieniowych zarówno wśród młodzieży, jak i dorosłych. Dlatego żywność typu *fast food* jest tak popularna. Dodatkowo większość osób nie spożywa posiłków regularnie, chętnie korzysta z niezdrowych przekąsek, ignorując zalecenia dotyczące prawidłowego odżywiania [11, 12]. Spożywanie żywności nie jest determinowane tylko przez chęć zaspokojenia głodu czy zapotrzebowania na składniki odżywcze. Równie istotne są także kwestie emocjonalne i psychologiczne. Stany emocjonalne wpływają na częstość spożycia posiłków, ilość i wybór konkretnych produktów spożywczych. Podczas nasilenia sytuacji stresowych ludzie częściej sięgają po wysokoenergetyczne przekąski, zaś w stanach smutku i depresji wzrasta chęć na spożycie słodkich potraw, szczególnie z dodatkiem czekolady. Wzrost intensywności stresora wiąże się ze zwiększoną ochotą na wspomniane pokarmy [13]. Zauważono różnicę w dokonywaniu wyborów żywieniowych w sytuacjach stresowych w zależności od płci. Kobiety zdecydowanie częściej sięgają po słodkie przekąski, paluszki słone i gazowane kolorowe napoje, a rzadziej spożywają owoce oraz warzywa. Natomiast mężczyźni podczas stresu preferują mięso i żywność typu *fast food*. Sposób odżywiania istotnie oddziałuje na samopoczucie psychiczne [14]. Dieta obfitująca w rafinowane węglowodany, cukry proste oraz alkohol przyczynia się do pojawienia się stanów depresyjnych. Ponadto niedobory pewnych składników odżywczych (m.in. witaminy D, witamin z grupy B, cynku, magnezu, kwasów tłuszczowych omega-3) łączą się z większym ryzykiem wystąpienia depresji. Modelem żywieniowym, który ma na celu zapobieganie depresji, jest dieta śródziemnomorska, w której znajduje się wiele produktów o potencjale antyoksydacyjnym i antydepresyjnym. Przy pomocy wskaźnika AFS (AFS, *Antidepressant Food Score*) kategoryzowane są poszczególne grupy produktów spożywczych pod kątem zawartości 12 składników odżywczych o udowodnionym działaniu przeciwdepresyjnym. Są to długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3: EPA (kwas eikozapentaenowy) i DHA (kwas dokozaheksaenowy), witaminy: A, C, B₆, B₁₂, kwas foliowy, tiamina oraz minerały, takie jak: żelazo, magnez, potas, selen, cynk. Do najwyższej ocenianych produktów w skali AFS należą surowce pochodzenia roślinnego [15, 16]. Można wyróżnić także pewne produkty żywieniowe, które ze względu na zawartość witamin, minerałów, bioaktywnych białek, enzymów, fitozwiązków, a także wielu innych substancji biologicznie aktywnych mają właściwości lecznicze i wspierają pracę mózgu. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym niwelują skutki stresu oksydacyjnego oraz zapobiegają procesom neurodegeneracyjnym. Są to tak zwane *superfoods*, czyli naturalne, nieprzetworzone produkty spożywcze mające niepowtarzalne walory odżywcze, korzystnie oddziałujące na zdrowie człowieka – zmniejszając jednocześnie ryzyko różnych chorób. Zalicza się tutaj następujące produkty: czosnek, miód, produkty pszczele, pigwę, rokitnik, bez czarny, kaszę jaglaną, aronię czarnoowocową, acai, kakao, aloes, awokado, komosę ryżową, nasiona chia [17].

4. Modele żywieniowe i suplementacja wspomagające aktywność umysłową

Właściwe funkcjonowanie mózgu zależy od dostarczania do organizmu składników odżywczych w odpowiedniej ilości. Sposób odżywiania, w którym dominują kwasy tłuszczowe omega-3, wspiera funkcje umysłowe, zaś dieta obfitująca w nasycone kwasy tłuszczowe wpływa bardzo negatywnie. Najlepiej oceniane i zalecane modele żywieniowe, które pozytywnie oddziałują na zdrowie oraz wspierają funkcje umysłowe, to diety: śródziemnomorska, DASH i MIND [18].

Dieta śródziemnomorska – ściśle respektowanie zasad tej diety ma korzystny wpływ na kondycję umysłową i emocjonalną. Do głównych założeń tej diety należą:

- odpowiednio częsta konsumpcja produktów roślinnych (owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, orzechów, a także pestek);
- konsumpcja oliwy z oliwek jako dominującego źródła tłuszczu wkomponowanego w posiłek oraz niskie spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych;
- umiarkowane, ale regularne spożycie produktów mlecznych;
- zminimalizowanie w diecie mięsa czerwonego na rzecz drobiu i ryb;
- rozważne spożycia wina [19].

Wspomniane grupy produktów spożywczych konsumowane w odpowiednich porcjach przeciwdziałają rozwojowi chorób układu krążenia, cukrzycy i otyłości. Ponadto są zalecane w momencie pojawienia się nowotworu, choroby Alzheimerera i innych schorzeń neurodegeneracyjnych. Odpowiednio częste spożywanie posiłków obfitujących w przeciwutleniacze (witamina E, karotenoidy, flawonoidy, polifenole), jednonienasycone kwasy tłuszczowe, kwas foliowy, witaminę B₁₂ czy cynk przeciwdziałają procesom zapalnym i stresowi oksydacyjnemu, skutkując większą efektywnością funkcji poznawczych. Stosowanie diety śródziemnomorskiej wiąże się również z wysokim udziałem kwasów tłuszczowych omega-3, które mają cechy neuroprotektoryjne, wspierające rozwój i pracę mózgu. Ponadto naukowcy zauważyli, że wpływ odpowiedniego sposobu odżywiania warunkuje poprawę samopoczucia psychicznego i własnego postrzegania, redukuje napięcie i stres [20].

Dieta DASH (DASH – ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) jest wzorcem żywieniowym, którego przestrzeganie wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i zmniejsza zachorowalność na choroby metaboliczne i układu krążenia. Model ten charakteryzuje się dużym udziałem żywności ubogiej w nasycone kwasy tłuszczowe, sód i cholesterol. Jest natomiast dobrym źródłem białka, błonnika, potasu, wapnia i magnezu. Założenia diety DASH opierają się na wysokim spożyciu orzechów, pestek, warzyw, owoców i roślin strączkowych, umiarkowanej konsumpcji nisko-tłuszczowego mleka i przetworów mlecznych, drobiu, ryb oraz ograniczeniu czerwonego mięsa, pełnotłustego nabiału, słodyczy, gazowanych napojów z dodatkiem cukru i produktów zawierających oleje tropikalne [21]. Badania wykazały korzystny wpływ stosowania diety DASH na funkcje neuropsychologiczne u młodych kobiet. Przestrzeganie zasad tego wzorca żywieniowego zapewniało dostarczenie odpowiedniej ilości witamin z grupy B, kwasów tłuszczowych omega-3 i antyoksydantów – czyli składników minimalizujących ryzyko wystąpienia depresji poprzez redukcję stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w organizmie. Ponadto zbilansowana i różnorodna dieta, bogata w potas, magnez i błonnik, których źródłem są nasiona roślin strączkowych, orzechy, pestki czy produkty

zbożowe z pełnego przemiału, korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, zdrowie psychiczne i jakość snu [22].

Dieta MIND (MIND, *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) jest kombinacją dwóch modeli żywieniowych: śródziemnomorskiego i diety DASH. Jej przestrzeganie wspiera pracę mózgu, zapobiega demencji, chorobie Alzheimera, Parkinsona, depresji, a także korzystnie oddziałuje na funkcje poznawcze. Dieta MIND obfituje w składniki odżywcze, takie jak: kwas foliowy, witaminę E, luteinę i zeaksantynę oraz flawonoidy, dzięki którym wykazuje potencjał przeciwzapalny, antyoksydacyjny i prokognitywny. Założenia tej diety opierają się na podaży naturalnej żywności roślinnej, przy jednoczesnym zmniejszeniu konsumpcji produktów pochodzenia zwierzęcego i obfitujących w tłuszcze nasycone. Grupy produktów żywnościowych w diecie MIND to m.in.: zielone warzywa liściaste, owoce jagodowe, orzechy, fasola, produkty pełnoziarniste, ryby, oliwa z oliwek [23, 24]. Zarówno dieta śródziemnomorska, jak i DASH wykazują właściwości neuroprotektoryjne, przypuszcza się jednak, że to właśnie dieta MIND może być bardziej efektywna. Oprócz składników obecnych w modelu śródziemnomorskim, bazą tej diety są również inne produkty o charakterze prozdrowotnym: owoce jagodowe (obfitujące w antocyjany) i zielone warzywa liściaste (zawierające: luteinę, witaminę K, kwas foliowy, α -tokoferol, β -karoten, flawonoidy). Ich obecność ma wpływ na zmniejszenie ilości wolnych rodników oraz powstrzymanie procesu peroksydacji lipidów, co osłabia stres oksydacyjny. Ponadto zwiększona podaż właśnie tych owoców i warzyw wiąże się z poprawą funkcji poznawczych oraz parametrów glukozy na czczo, a także odgrywa rolę w profilaktyce chorób układu krążenia i depresji [25].

Suplementy diety to środki spożywcze, które mają na celu uzupełnianie normalnej diety. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania suplementami w każdej grupie wiekowej. Taka sytuacja jest wynikiem powszechnej dostępności preparatów oraz agresywności marketingu, który utwierdza konsumenta w przeświadczeniu, że nie pozostawiają one negatywnych skutków ubocznych dla zdrowia i minimalizują ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych. Do najczęściej kupowanych suplementów należą te zawierające witaminy (C i z grupy B) oraz składniki mineralne (wapń i magnez). Ponadto sportowcy chętnie sięgają po odżywki białkowe, natomiast kobiety w ciąży – po preparaty z folianami [26, 27]. Prowadzenie zdrowego stylu życia nie jest jedyną metodą wzmacniającą funkcje poznawcze. Wspomaganie farmakologiczne poprzez przyjmowanie suplementów diety może także korzystnie wpływać na pracę mózgu. Istotne znaczenie odgrywają: kwasy omega-3, witamina D, magnez, kompleks witamin z grupy B oraz żeń-szeń [28].

Kwasy omega-3 wywierają istotny wpływ na funkcjonowanie organizmu. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*) mają więcej niż jedno wiązanie podwójne pomiędzy atomami węgla. Wśród nich wyróżnia się: kwas α -linolenowy (ALA), kwas eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozaheksaenowy (DHA). Kwas α -linolenowy powinien być dostarczony z zewnątrz, gdyż w organizmie człowieka nie jest syntezowany. Ulega on konwersji do kwasów EPA i DHA, lecz ilości powstających kwasów są niewystarczające, dlatego one również muszą być dostarczane wraz z pożywieniem lub suplementami. Do głównych źródeł żywieniowych kwasów EPA i DHA zalicza się przede wszystkim ryby – łosoś, sardynki, tuńczyk, halibut i owoce morza. Natomiast kwas α -linolenowy obecny jest w orzechach, pestkach i olejach roślin-

nych. Za korzystny wpływ na organizm człowieka odpowiadają przede wszystkim EPA i DHA. Dzięki swoim właściwościom zapobiegają procesom zapalnym oraz redukują prawdopodobieństwo wystąpienia chorób przewlekłych, w tym układu krążenia, nowotworów czy zapalenia stawów. Ponadto normują parametry ciśnienia krwi, zwiększają tolerancję tkanek na insulinę oraz dzięki właściwościom neuroprotekcijnym korzystnie oddziałują na rozwój i pracę układu nerwowego [29, 30]. Badania wykazały, że suplementacja kwasami omega-3 pozytywnie stymuluje funkcje poznawcze w każdym wieku. Podawanie przez trzy miesiące tych kwasów wpłynęło na poprawę umiejętności czytania u dzieci w wieku szkolnym. W przypadku młodych dorosłych i osób w średnim wieku zaobserwowano podniesienie funkcji poznawczych i poprawę pamięci. Z kolei u emerytów zauważono ich działanie ochronne zmniejszające ryzyko upośledzenia procesów związanych z pracą mózgu, neurodegeneracji i zredukowanie objawów depresji i demencji [31].

Witamina D to grupa związków steroidowych, występująca w przyrodzie pod postacią witaminy D₂ (ergokalcyferolu) i D₃ (cholekalcyferolu). Rozpuszcza się w tłuszczach i odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej. Ponadto reguluje wzrost komórek, wykazuje właściwości antyneurodegeneracyjne, antyoksydacyjne oraz detoksykacyjne. Odgrywa ważną rolę w prawidłowym działaniu układu mięśniowo-szkieletowego, immunologicznego, sercowo-naczyniowego i nerwowego. Spędzanie większości dnia w pomieszczeniach, unikanie słońca, dieta opierająca się na wysokoprzetworzonych produktach, a także zmiany klimatycznie przyczyniły się do globalnego niedoboru witaminy D [32, 33]. Wykazuje ona potencjał przeciwutleniający, przeciwwzapalny i neuroprotekcyny. Jako hormon neurosteroidowy normalizuje neuroprzekazniki i neurotrofiny, co korzystnie wpływa na aktywność mózgu. Obecność tej witaminy odgrywa ważną rolę w pracy mózgu, zachowaniu zdrowia układu nerwowego i zapobieganiu objawom depresji. Osoby, które miały niższe jej stężenie w surowicy krwi, odczuwały niepokój, zmartwienie i zgłaszały problemy ze snem, a suplementacja witaminą D niwelowała odczucie tych objawów [34].

Magnez – liczne badania dowodzą wysoką interakcję tego pierwiastka z kluczowymi mediatorami fizjologicznej odpowiedzi na stres. Magnez odgrywa kluczową rolę hamującą w regulacji i neuroprzekaznictwie typowej odpowiedzi na stres. Ponadto w badaniach oceniających aspekty żywieniowe u osób cierpiących na stres lub związane z nim objawy odnotowano niski poziom magnezu. To sugeruje, że stres może zwiększać utratę magnezu – powodując jego niedobór i odwrotnie – niedobór magnezu może zwiększać podatność organizmu na stres. Magnez jest drugim najczęściej występującym kationem wewnątrzkomórkowym i bierze udział w głównych procesach metabolicznych i biochemicznych [35]. Działa jako kofaktor w reakcjach enzymatycznych, jego podstawowe funkcje obejmują syntezę białek i kwasów nukleinowych, regulację szlaków metabolicznych, przekazywanie neuronalne oraz regulację rytmu serca. Ponadto magnez jest naturalnie występującym blockerem kanału wapniowego i bierze udział w utrzymaniu równowagi elektrolitowej [34, 36]. Ciało dorosłego człowieka zawiera około 20-30 g magnezu, z czego 50-60% jest magazynowane w kościach, a pozostała część jest rozprowadzana w tkankach miękkich. Magnez jest również niezbędnym składnikiem płynu pozakomórkowego (ECF, *Extracellular Fluid*) i płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *Cerebrospinal Fluid*) w ośrodkowym układzie nerwowym [35, 37]. Magnez wykazuje profilaktyczne działanie, zapobiegając pojawieniu się chronicznego bólu, lęku,

udaru oraz choroby Alzheimera i Parkinsona [38]. Produktami obfitującymi w ten składnik są: zielone warzywa, orzechy i nasiona, pełnoziarniste produkty zbożowe, kakao. Niedostateczny poziom tego pierwiastka objawia się wzmożonym zmęczeniem, drażliwością i niepokojem. Ponadto magnez ma zdolność minimalizowania reakcji behawioralnych, które są odpowiedzią na sytuacje stresowe. Nadmierna ekspozycja na procesy, w których biorą udział katecholaminy i glikokortykoidy, skutkują wyczerpaniem się zmagazynowanego magnezu. Suplementacja tym pierwiastkiem wpływa na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, przez co zmniejsza się obwodowa i centralna odpowiedź hormonalna. W wyniku tego oddziaływania zachowania charakterystyczne dla skutków stresu są słabsze i zapobiegają wystąpieniu stanów lękowych [39].

Witaminy z grupy B biorą udział w funkcjonowaniu komórek jako koenzymy w licznych reakcjach enzymatycznych o charakterze katabolicznym i anabolicznym. Ze względu na pełnione funkcje grupa tych witamin ma istotny wpływ na pracę mózgu. Odpowiadają one m.in. za udział w syntezie i naprawie kwasów nukleinowych, a także tworzeniu cząsteczek sygnałowych, które są nośnikami informacji. Obecnie w wielu populacjach krajów zachodnich obserwuje się niedobory witamin z tej grupy. Przedstawiona powyżej dieta śródziemnomorska obfituje w wiele składników o znaczeniu prozdrowotnym, w tym również witamin z grupy B, dlatego jest polecana przy niedoborach tych połączeń [40]. Witaminy z grupy B powinny stanowić istotny element codziennej diety (tab. 2). Grupą narażoną na ich niedobory, a szczególnie kobalaminy, są wegetarianie i weganie. Stwierdzono, że deficyt tych witamin w organizmie niekorzystnie wpływa na funkcje neurologiczne i zwiększa ryzyko depresji. Ponadto oddziałują one na przebieg cyklu homocysteinowego, a ich niedobór skutkuje odkładaniem się homocysteiny w komórkach i krwiobieg. Z kolei zwiększone stężenie tego związku prowadzi do wzrostu ryzyka chorób układu krążenia, Alzheimera i innych chorób neurologicznych. Sugeruje się, że nieprawidłowości procesów poznawczych mogą być związane z podwyższonym stężeniem homocysteiny, co wpływa na wzmożoną aktywność istoty białej i wystąpienie zawału.

Tabela 2. Żywnościowe źródła witamin z grupy B

Witamina	Źródła żywnościowe
witamina B ₁ (tiamina)	zboża (zwłaszcza pełnoziarniste), brązowy ryż, zielone warzywa, ziemniaki, makaron, wątróbka, wieprzowina, jaja
witamina B ₂ (tyboflawina)	produkty mleczne, warzywa liściaste, rośliny strączkowe, wątroba, nerki, drożdże, grzyby
witamina B ₃ (tiacyna)	mięso, ryby, płatki pełnoziarniste, rośliny strączkowe, grzyby, orzechy
witamina B ₅ (twas pantotenowy)	mięso, pełnoziarniste zboża, brokuły
witamina B ₆ (pirydoksyna)	mięso, ryby, rośliny strączkowe, orzechy, banany, ziemniaki
witamina B ₇ (biotyna)	jajka, wątróbka, wieprzowina, zielone warzywa liściaste
witamina B ₉ (kwas foliowy)	warzywa liściaste, rośliny strączkowe, owoce cytrusowe
witamina B ₁₂ (kobalamina)	mięso, ryby i inne produkty pochodzenia zwierzęcego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40, 41].

Wykazano również, że witamina B₆ i kwas foliowy są ważnym czynnikiem podczas syntezy niektórych neuroprzekaźników. Niedostateczne stężenie kwasu foliowego ma związek z nasileniem stresu oksydacyjnego i uszkodzeniem DNA w komórkach nerwowych [42]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że systematyczne przyjmowanie

wanie suplementów zawierających witaminy B₆, B₁₂ i kwas foliowy przez okres 24 miesięcy redukuje postęp atrofi mózgu u osób z delikatnymi objawami dysfunkcji procesów poznawczych. Również suplementacja preparatami multiwitaminowymi zawierającymi te witaminy przynosi pozytywne efekty, jeśli chodzi o funkcje poznawcze, pracę mózgu i nastrój. Ponadto stwierdzono, że czterotygodniowa kuracja minimalizuje objawy związane ze stanami depresyjnymi, stresem oraz zmęczeniem, natomiast stosowanie ich przez 9 tygodni zmniejsza odczucie zmęczenia, a także podnosi wydajność przy rozwiązywaniu zadania poznawczego [43].

Żeń-szeń jest pochodzącym z Azji korzeniem – byliną, która ma liczne właściwości prozdrowotne. W swoim składzie ma ponad 200 substancji aktywnych. Głównymi związkami biologicznie czynnymi żeń-szenia są ginsenozydy. Pozytywne właściwości tej rośliny związane są z obecnością wielu substancji aktywnych (tab. 3), których zawartość różni się w zależności od gatunku, części rośliny, położenia geograficznego i sposobu ekstrakcji. Preparaty z żeń-szeniem podnoszą odporność, łagodzą objawy zmęczenia, a także wspierają pamięć i pracę mózgu. Dodatkowo wykazują działanie przeciwtleniające, przez co wykorzystywane są w profilaktyce chorób cywilizacyjnych, w tym depresji [44, 45]. Istnieje około 17 gatunków żeń-szenia, jednak trzy z nich wykorzystywane są w produkcji środków leczniczych:

- *Panax ginseng* (znany jako: żeń-szeń azjatycki lub koreański);
- *Panax quinquefolius* (znany jako: żeń-szeń amerykański);
- *Panax notoginseng* (znany jako żeń-szeń chiński).

Tabela 3. Związki aktywne obecne w żeń-szeniu i ich właściwości prozdrowotne

Związki aktywne	Właściwości biologiczne
ginsenozyd	przeciwnowotworowe, przeciw cukrzycowe, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne, przeciwstarzeniowe, przeciwtleniające
fitosterol	obniżające poziom cholesterolu
seskwiterpeny	przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, zapobiegają chorobom układu krążenia
flawonoidy	przeciwtleniające, hepatoprotekcyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwwirusowe
poliacetyleny	przeciwnowotworowe
alkaloidy	przeciwdrobnoustrojowe, przeciwbakteryjne, przeciwbólowe, psychotropowe
związki fenolowe	przeciwnowotworowe, przeciwtleniające, przeciwzapalne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [46].

Ginsenozydy zawarte w żeń-szeniu korzystnie oddziałują w zakresie łagodzenia stresu, lęku oraz powstrzymują rozwój zaburzeń psychicznych i depresji. Związki te zapobiegają wytwarzaniu cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, interferon- γ i TNF- α), a także hamują zainicjowanie stresu oksydacyjnego. Preparaty z żeń-szeniem niwelują skutki stresu i zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób o podłożu zapalnym (np. choroby sercowo-naczyniowe, osteoporoza, choroby neurodegeneracyjne) ze względu na neutralizację wolnych rolników i cytokin prozapalnych [47].

5. Używki a aktywność umysłowa

Przewlekły stres może powodować chroniczne zmęczenie, brak siły i chęci do życia. Wiele osób sięga po różne używki, aby chociaż na chwilę poczuć się lepiej. Do najczęściej wybieranych i powszechnie dostępnych zalicza się: kawę, napoje energetyzujące i alkohol.

Kawa zawiera wiele substancji biologicznie czynnych, w tym najbardziej znaną jest kofeina – alkaloid, który wykazuje działanie psychostymulujące. Zawartość kofeiny w napojach oraz produktach spożywczych różni się i zależy m.in. od technik przygotowywania. Kofeina występuje nie tylko w ziarnach kawy, kakaowca, owocach guarany, liściach herbaty i ostrokrzewu paragwajskiego (yerba mate), ale również w wielu produktach spożywczych: gazowanych napojach typu cola, napojach energetycznych, czekoladzie, lekach i w suplementach diety [48-50]. Oddziaływanie kofeiny na organizm jest uzależnione od dawki. Spożywana w odpowiednich ilościach, czyli 300-400 mg/dzień (3-4 filiżanki kawy/dzień), ma działanie prozdrowotne: poprawia koncentrację, czujność i nastrój, podnosi funkcje poznawcze, dodaje energii, a także zmniejsza ryzyko zachorowania na depresję i choroby układu krążenia. Przekraczanie dawek powyżej 500 mg dziennie wiąże się z wystąpieniem wielu niepożądanych skutków, jak: wzmożona drażliwość, niepokój, mdłości, drżenie, potliwość czy zawroty głowy. Natłok obowiązków i przemęczenie, a co za tym idzie brak czasu na odpoczynek i regenerację sprawia, że w ostatnich latach obserwuje się zjawisko uzależnienia od tego związku. Wiele osób spożywa nadmierne ilości kofeiny, aby szybko zniwelować skutki zmęczenia oraz podnieść sprawność i wydolność organizmu [51]. Ponadto niektóre osoby łączą kofeinę z innymi substancjami o działaniu psychoaktywnym (nikotyną i/lub alkoholem), których oddziaływanie może się wzajemnie nakładać. Kofeina oddziałuje na organizm ludzki za pomocą kilku mechanizmów na poziomie komórkowym. Jednym z nich jest antagonizm adenozyny, w wyniku czego następuje wzrost wydzielania neuroprzekazników (dopaminy, noradrenaliny i glutaminianu) i pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (redukcja zmęczenia, zwiększenie odczucia czujności i procesów myślenia). Innym mechanizmem jest intensyfikacja wydzielania wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego oraz zatrzymanie jego zwrotnego wychwytu. W związku z powyższym może przyczyniać się do wzmożenia czynności nerwowo-mięśniowych oraz podniesienia skurczu mięśni szkieletowych. Umiarkowane spożycie kawy redukuje ryzyko spadku funkcji poznawczych oraz chroni przed zainicjowaniem procesów związanych z demencją. Jednak nie sama kofeina odpowiada za prozdrowotne właściwości kawy, ale również zawarte w niej inne bioaktywne składniki (diterpeny lipidowe, kafestol, kahweol, kwas chlorogenowy) pozytywnie wpływają na organizm. Dzięki tym związkom kawa zyskuje właściwości antyoksydacyjne, chroniąc organizm przed stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym [52].

Konsumpcja napojów energetyzujących w ostatnich 10 latach znacznie wzrosła. Najważniejszym celem ich spożycia jest utrzymanie organizmu w stanie gotowości psychicznej i fizycznej przez dłuższy czas, a zatem zmniejszenie uczucia zmęczenia, poprawa samopoczucia i ogólnej wydolności. Najchętniej po te napoje sięgają nastolatki i młodzi dorośli, przeważnie płci męskiej, aby osiągnąć lepsze wyniki naukowe i sportowe, a także w celu zaspokojenia pragnienia [53]. Skład napojów energetyzujących jest bardzo różny w zależności od producenta. Zawierają one składniki o działaniu pobudzającym i regenerującym, zwłaszcza kofeinę, taurynę, guaranę, karnitynę, witaminy z grupy B oraz żeń-szeń. Kofeina i wspomniane neuroprzekazniki mają wpływ na podniesienie czujności, humoru i koordynacji psychomotorycznej. Inny składnik, tauryna, ma właściwości przeciwtleniające, cytoprotekcyjne i odpowiada m.in. za: wzmocnienie funkcjonowania mitochondriów, normowanie stężenia wapnia w komórkach, wsparcie proliferacji neuronów progenitorowych oraz bierze udział w tworzeniu

synaps w różnych częściach mózgu. Guarana natomiast jest surowcem obfitującym w kofeinę, ale w swoim składzie zawiera również teobrominę i teofilinę oraz taniny, saponiny i flawonoidy. Odpowiada za wzrost energii i kondycji fizycznej, a także może wspierać redukcję masy ciała. L-karnityna należy do aminokwasów wspierających metabolizm tłuszczów. Spożyta w większej ilości może wywołać niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego. Glukuronolakton jest metabolitem glukozy i bierze udział w powstawaniu glikogenu, wpływa na zminimalizowanie odczucia zmęczenia i poprawę samopoczucia. Szacuje się, że zawartość glukuronolaktonu w napojach energetycznych jest 250 razy większa niż w innych produktach spożywczych. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż związki dodawane do energetyków (guarana, yerba mate, kakao) zawierają pewne ilości kofeiny i istotnie podwyższają jej całkowity poziom w napoju. Może być to niebezpieczne i prowadzić do jej przedawkowania, zwłaszcza że producenci nie zamieszczają informacji o ilości kofeiny np. w guaranie. Dlatego konsumenci nie wiedzą, jak dużo jej spożywają oraz nie mają świadomości, że długoterminowe i nadmierne spożycie tych produktów może skutkować negatywnymi skutkami zdrowotnymi, w postaci: arytmii serca, lęku czy bezsenności [54]. Badania wykazały, że konsumpcja napojów energetycznych wpływa niekorzystnie na zdrowie psychiczne i nasila objawy związane ze stresem, lękiem i depresją. Ponadto spożycie tych napojów skutkuje występowaniem zaburzeń pracy układu sercowo-naczyniowego, związanych z arytmia, kołataniem serca, pobudzeniem i drżeniem dłoni. Wykazano także, że produkty te przyczyniają się do zwiększenia ryzyka otyłości i erozji zębów, wynikającego z obecności dużych ilości cukru i niskiego pH [55].

Alkohol to produkt wykazujący działanie psychoaktywne i uzależniające. Substancją odpowiedzialną za efekt odurzający jest etanol, który powszechnie występuje w piwie, winie i innych rodzajach napojów alkoholowych. Działa on hamująco na pracę mózgu, wpływa na sprawność hipokampu odpowiedzialnego za przetwarzanie informacji, zaburzając procesy związane z pamięcią. Konsumowany w niewielkich ilościach może wpływać stymulująco, dzięki aktywacji obszaru mózgu zwanego polem brzuszным nakrywki (VTA). Przyczynia się również do pojawienia się skrajnych stanów emocjonalnych (euforia, lęk, uspokojenie). Spożycie większych porcji alkoholu odpowiada za stan odurzenia, podczas którego jest zakłócana lub tracona pełna świadomość, koordynacja i ocena sytuacji. Nadmierna i długoterminowa konsumpcja alkoholu sprzyja powstawaniu niekorzystnych zmian fizjologicznych w mózgu oraz zwiększeniu tolerancji alkoholu i w konsekwencji uzależnieniu fizycznemu. Regularne picie nawet niewielkich ilości napojów wysokoprocenowych sprzyja wystąpieniu nowotworów przewodu pokarmowego na skutek obniżenia we krwi składników o potencjale antyoksydacyjnym oraz osłabienia układu odpornościowego. Konsumpcja produktów alkoholowych zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zapalenia i marskości wątroby, a także może doprowadzić do uszkodzenia nerek spowodowanego podniesionym ciśnieniem krwi. Ponadto alkohol charakteryzuje się wysoką kalorycznością o ograniczonej lub zerowej wartości odżywczej (1 g alkoholu dostarcza 7,1 kcal), a jego spożywanie koreluje ze zwiększeniem masy ciała. Ten wzrost wynika również ze wzmożonego apetytu i podjadania niezdrowej żywności (chipsy, paluszki, słodczyce) podczas spożywania alkoholu, co wpływa na dodatni bilans energetyczny diety. W badaniach wykazano, że konsumpcja alkoholu wykazuje krótkotrwałe działanie odprężające i niwelujące stres. Jednak w dłuższym okresie czasu jego podaż prowadzi do zachwiania zdrowia psychicznego,

a w konsekwencji skutkuje depresją i stanami lękowymi. W państwach, gdzie odnotowuje się wysoką częstość spożycia napojów wysokoprocentowych, obserwuje się wyższe wskaźniki samobójstw. Konsumpcja alkoholu ma związek z przemocą domową, samookaleczeniami oraz różnymi niebezpiecznymi zdarzeniami (wypadki drogowe, zatrucia, pożary, utonięcia). Wykazano także, iż ma wpływ na procesy neurodegeneracyjne. Jego neurotoksyczne działanie sprzyja powstawaniu deficytów funkcjonalnych [56].

6. Podsumowanie

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wpływem diety na zdrowie psychiczne oraz interakcjami tych dwóch czynników ze stresem. Udowodniono powiązania między dietą, otyłością a szeregiem chorób, które są ich następstwem. Trwają badania, w jaki sposób jest to powiązane ze stresem, pracą mózgu i zaburzeniami zachowania. Zależność między tymi czynnikami jest często dwukierunkowa. Na przykład zmiany w diecie mogą wpływać na aktywność umysłową poprzez bezpośredni wpływ na nastrój, i odwrotnie – stres i powiązane z nim problemy z pamięcią i koncentracją mogą prowadzić do zmian w nawykach żywieniowych. Istnieje ścisły związek między dietą ubogą w tłuszcze nasycone i bogatą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 a zmniejszonym ryzykiem pojawienia się zaburzeń ze strony układu nerwowego związanych ze stresem. Dieta śródziemnomorska, DASH i MIND w połączeniu z innymi zmianami behawioralnymi mają korzystny wpływ na odczuwany stres i dobre samopoczucie.

Literatura

1. Selye H., *Stress of Life*, Wydawnictwo Mcgraw-Hill Professional, New York 1978, s. 124-141.
2. Gatchel R.J., Baum A., Krantz D.S., *An introduction to health psychology*, Wydawnictwo Random House, New York 1989, s. 15-18.
3. Grygorczuk A., *Pojęcie stresu w psychologii i medycynie*, *Psychiatria Via Medica*, 5(3), 2008, s. 111-115.
4. Rabasa K., Dickson S.L., *Impact of stress on metabolism and energy balance*, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 2016, s. 71-77.
5. Folkman S., *The case for positive emotions in the stress proces*, *Anxiety Stress Coping*, 21(1), 2008, s. 3-14.
6. Dhabhar F.S., *The short-term stress response – mother nature’s mechanism for enhancing protection and performance underconditions of threat, challenge, and opportunity*, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 2018, s. 175-192.
7. Waszkowska M., Potocka A., Wojtaszczyk P., *Miejsce pracy na miarę oczekiwań*, Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź 2010, s. 42-43.
8. Khosrowabadi R., *Stress and perception of emotional stimuli: long-term stress rewiring the brain*, *Basic and Clinical Neuroscience*, 9(2), 2018, s. 107-120.
9. Attallah O., *An effective mental stress state detection and evaluation system using minimum number of frontal brain electrodes*, *Diagnostics*, 10(5), 2020, s. 292-318.
10. Maestre-Loréna F., López-i-Martinb X., Castillo-Garayoab J.A., Cosentino M., *Stress and coping in times of pandemic: Longitudinal follow-up of a group of medical patients*, *Ansiedad Estrés*, 28(2), 2022, s. 115-121.
11. Almgogbel E., Aladhadh A.M., Almotyri B.H., Alhumaid A.F., Rasheed N., *Stress associated alterations in dietary behaviours of undergraduate students of Qassim University, Saudi Arabia*, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(13), 2019, s. 2182-2188.
12. Perez-Torres I., Castrejon-Tellez V., Soto M.E., Rubio-Ruiz M.E., Manzano-Pech L., Guarner-Lans V., *Oxidative stress, plant natural antioxidants and obesity*, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2021, s. 1786-1812.

13. Dallman M.F. *Stress-induced obesity and the emotional nervous system*, Trends in Endocrinology and Metabolism, 21(3), 2010, s. 159-165.
14. Mohamed B.A., Mahfouzi M.S., Badr F.M., *Food selection under stress among undergraduate students in Riyadh, Saudi Arabia*, Psychology Research and Behavior Management, 13, 2020, s. 211-221.
15. Popa T.A., Ladea M., *Nutrition and depression at the fore front of progres*, Journal of Medicine and Life, 5(4), 2012, s. 414-419.
16. LaChance L.R., Ramsey D., *Antidepressant foods: an evidence-based nutrient profiling system for depression*, World Journal of Psychiatry, 8(3), 2018, s. 97-104.
17. Proestos C., *Superfoods: najnowsze dane dotyczące ich roli w zapobieganiu chorobom*, Current Research in Nutrition and Food Science, 6(3), 2018, s. 576-593.
18. Gómez-Pinilla F., *Brain foods: the effects of nutrients on brain function*, Neuroscience, 9(7), 2008, s. 568-578.
19. López-Olivares M., Mohatar-Barba M., Fernández-Gómez E., Enrique-Mirón C., *Mediterranean diet and the emotional well-being of students of the Campus of Melilla (University of Granada)*, Nutrients, 12(6), 2020, s. 1826-1838.
20. Féart C., Samieri C., Rondeau V., Amieva H., Portet F., Dartigues J.F., Scarmeas N., Barberger-Gateau P., *Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia*, Journal of American Medical Association, 302(6), 2009, s. 638-648.
21. Campbell A.P., *DASH eating plan: an eating pattern for diabetes management*, Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association, 30(2), 2017, s. 76-81.
22. Saharkhiz M., Khorasanchi Z., Karbasi S., Jafari-Nozad A.M., Naseri M., Mohammadifard M., Siami Ali Abad M., Ayadilord M., Ferns G.A., Bahrami A., *The association between adherence to a dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and neuro-psychological function in young women*, BMC Nutrition, 7(1), 2021, s. 21-29.
23. Askarpour M., Yarizadeh H., Sheikhi A., Khorsha F., Mirzaei K., *Associations between adherence to MIND diet and severity, duration and frequency of migraine headaches among migraine patients*, BMC Research Notes, 13(1), 2020, s. 341-347.
24. Dhana K., James B.D., Agarwal P., Aggarwal N.T., Cherian L.J., Leurgans S.E., Barnes L.L., Bennett D.A., Schneider J.A., *MIND diet, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults*, Journal of Alzheimer's Disease, 83(2), 2021, s. 683-692.
25. Grodzicki W., Dziendzikowska K., *The role of selected bioactive compounds in the prevention of Alzheimer's disease*, Antioxidants, 9(3), 2020, s. 229-247.
26. Adegboye A.R.A., Ojo O., Begum G., *The use of dietary supplements among African and Caribbean women living in the UK: a cross-sectional study*, Nutrients, 12, 2020, s. 847-859.
27. Martinovic D., Tokic D., Vilovic M., Rusic D., Bukic J., Bozic J., *Sport dietary supplements and physical activity in biomedical students*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(4), 2021, s. 2046-2060.
28. Sharif S., Guirguis A., Fergus S., Schifano F., *The use and impact of cognitive enhancers among university students: a systematic review*, Brain Sciences, 11(3), 2021, s. 355-399.
29. Gammone M.A., Riccioni G., Parrinello G., D'orazio N., *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefits and endpoints in sport*, Nutrients, 11(1), 2018, s. 46-32.
30. Reimers A., Ljung H., *The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders*, Therapeutic Advances In Psychopharmacology, 9, 2019, s. 1-18.
31. Derbyshire E., *Brain health across the lifespan: a systematic review on the role of omega-3 fatty acid supplements*, Nutrients, 10(8), 2018, s. 1094-1112.
32. Lee D.H., Chon J., Kim Y., Seo Y.K., Park E.J., Won C.W., Soh Y., *Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population: a Korean frailty and aging cohort study*, Medicine, 99(8), 2020, s. 19293-19300.
33. Zmijewski M.A., *Vitamin D and human health*, International Journal of Molecular Sciences, 20(1), 2019, s. 145-151.

34. Fazelian S., Amani R., Paknahad Z., Kheiri S., Khajehali L., *Effect of vitamin D supplement on mood status and inflammation in vitamin D deficient type 2 diabetic women with anxiety: a randomized clinical trial*, International Journal of Preventive Medicine, 10, 2019, s. 17-26.
35. Reddy S.T., Soman S.S., Yee J., *Magnesium balance and measurement*, Advances in Chronic Kidney Disease, 25, 2018, s. 224-229.
36. Glasdam S.M., Glasdam S., Peters G.H., *The importance of magnesium in the human body: a systematic literature review*, Advances in Clinical Chemistry, 73, 2016, s. 169-193.
37. Yamanaka R., Shindo Y., Oka K., *Magnesium is a key player in neuronal maturation and neuropathology*, International Journal of Molecular Sciences, 20(14), 2019, s. 3439-3465.
38. Kozin S., Kravtsov A., Ivashchenko L., Dotsenko V., Vasilyeva L., Vasilyev A., Tekutskaya E., Aksenov N., Baryshev M., Dorohova A., Fedulova L., Dzhimak S., *Study of the magnesium comenante structure, its neuroprotective and stress-protective activity*, International Journal of Molecular Sciences, 24(9), 2023, s. 8046-8065.
39. Schutten J.C., Joris P.J., Minović I., Post A., van Beek A.P., de Borst M.H., Mensink R.P., Bakker S.J.L., *Long-term magnesium supplementation improves glucocorticoid metabolism: a post-hoc analysis of an intervention trial*, Clinical Endocrinology, 94(2), 2021, s. 150-157.
40. Kennedy D.O., *B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy-review*, Nutrients, 8(2), 2016, s. 68-97.
41. Reynolds E., *Vitamin B12, folic acid, and the nervous system*, Lancet Neurology, 5, 2006, s. 949-960.
42. Berkins S., Schiöth H.B., Rukh G., *Depression and vegetarians: association between dietary vitamin B6, B12 and folate intake and global and subcortical brain volumes*, Nutrients, 13(6), 2021, s. 1790-1806.
43. Ford T.C., Downey L.A., Simpson T., McPhee G., Oliver C., Stough C., *The effect of a high-dose vitamin B multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: a randomized control trial*, Nutrients, 10(12), 2018, s. 1860-1873.
44. Lee B., Sur B., Lee H., Oh S., *Korean Red Ginseng prevents posttraumatic stress disorder-triggered depression-like behaviors in rats via activation of the serotonergic system*, Journal of Ginseng Research, 44, 2020, s. 644-654.
45. Chadwick M., Trewin H., Gawthrop F., Wagstaff C., *Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people*, International Journal of Molecular Sciences, 14(6), 2013, s. 12780-12805.
46. Zhang H., Abid S., Ahn J.C., Mathiyalagan R., Kim Y.J., Yang D. C., Wang Y., *Characteristics of Panax ginseng cultivars in Korea and China*, Molecules, 25(11), 2020, s. 2635-2653.
47. Ratan Z.A., Haidere M.Z., Hong Y.H., Park S.H., Lee J.O., Lee J., Cho J.Y., *Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides*, Journal of Ginseng Research, 45(2), 2021, s. 199-210.
48. Alfawaz H.A., Khan N., Yakout S.M., Khattak M., Alsaikhan A.A., Almousa A., Alsuwailam A., Almjlad T.A., Alamri T.M., Alshammari N.A., Al-Daghri N.M., *Prevalence, predictors and awareness of coffee consumption and its trend among saudi female students*, International Journal of Environment Research and Public Health, 17(19), 2020, s. 7020-7037.
49. Reyes C.M., Cornelis M.C., *Caffeine in the diet: country-level consumption and guidelines*, Nutrients, 10(11), 2018, s. 1772-1806.
50. Pelczyńska M., Bogdański P., *Prozdrowotne właściwości kawy*, Varia Medica, 3(4), 2019, s. 311-317.

51. Willson C., *The clinical toxicology of caffeine: a review and case study*, Toxicology Reports, 5, 2018, s. 1140-1152.
52. Cappelletti S., Piacentino D., Sani G., Aromatario M., *Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug?*, Current Neuropharmacology, 13(1), 2015, s. 71-88.
53. Wassef B., Kohansieh M., Makaryus A.N., *Effects of energy drinks on the cardiovascular system*, World Journal of Cardiology, 9(11), 2017, s. 796-806.
54. Erdmann J., Wiciński M., Wódkiewicz E., Nowaczewska M., Słupski M., Otto S.W., Kubiak K., Huk-Wieliczuk E., Malinowski B., *Effects of energy drink consumption on physical performance and potential danger of inordinate usage*, Nutrients, 13(8), 2021, s. 2506-2524.
55. Al-Shaar L., Vercammen K., Lu C., Richardson S., Tamez M., Mattei J., *Health effects and public health concerns of energy drink consumption in the United States: a mini-review*, Frontiers in Public Health, 5, 2017, s. 225-231.
56. Iranpour A., Nakhaee N., *A Review of alcohol-related harms: a recent update*, Addiction & Health, 11(2), 2019, s. 129-137.

Stres a sposób żywienia i aktywność umysłowa

Streszczenie

Stres oddziałuje zarówno w sposób pozytywny, jak i negatywny na organizm. Z jednej strony mobilizuje do działania i umożliwia przystosowanie się jednostki do nowej, trudnej sytuacji. Jednak coraz częściej obserwuje się negatywne skutki stresu. Osłabia on m.in. zdolność koncentracji, logicznego myślenia i regulowania emocji. Przewlekły stan napięcia prowadzi do zaburzeń psychicznych i rozwoju wielu chorób, w tym chorób cywilizacyjnych. Ponadto przewlekły stres uniemożliwia regenerację organizmu, a także negatywnie wpływa na układ pokarmowy i krwionośny. Dzieje się tak ze względu na podwyższony poziom kortyzolu we krwi. Ważnym aspektem życia człowieka jest więc stosowanie prawidłowo zbilansowanej diety, bogatej w składniki odżywcze. Dieta śródziemnomorska, DASH i MIND zaliczane są do najlepiej ocenianych modeli żywieniowych pozytywnie wpływających na pracę mózgu. Wsparciem w sytuacji stresowej, które jednocześnie pozytywnie wpływa na procesy poznawcze, pobudzając aktywność układu nerwowego, są także suplementy diety.

Słowa kluczowe: stres, dieta śródziemnomorska, dieta DASH, dieta MIND, aktywność umysłowa

Stress vs. nutrition and mental activity

Abstract

Stress has both positive and negative effects on the body. On the one hand, it mobilizes to act and enables the individual to adapt to a new, difficult situation. However, the negative effects of stress are increasingly observed. It impairs, among other things, the ability to concentrate, think logically and regulate emotions. A chronic state of tension leads to mental disorders and the development of many diseases, including lifestyle diseases. In addition, chronic stress prevents the body from regenerating, and also negatively affects the digestive and circulatory systems. This is due to the increased level of cortisol in the blood. An important aspect of human life is therefore the use of a properly balanced diet, rich in nutrients. The Mediterranean diet, DASH and MIND are among the best-rated nutritional models that positively affect brain function. Support in a stressful situation, which at the same time positively affects cognitive processes by stimulating the activity of the nervous system, are also dietary supplements.

Keywords: stress, Mediterranean diet, DASH diet, MIND diet, mental activity

Rola procesów zapalnych w zaburzeniach depresyjnych

1. Wprowadzenie

Obecnie teoria zapalna depresji jest powszechnie uznawana w środowisku naukowym. Za udziałem procesów zapalnych w etiologii depresji przemawiają liczne dowody zaczerpnięte zarówno z badań korelacyjnych, obserwacji grup klinicznych i przedklinicznych, jak i badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych oraz ludzkich. Ciągłe badane są możliwe czynniki wywołujące przewlekłe stany zapalne. Wśród nich także te będące skutkami powszechnego, współczesnego trybu życia, jak np. zaburzony rytm dobowy i powszechna deprivacja snu albo niezdrowa dieta bogata w rafinowane węglowodany. Poza tym wiedza na temat udziału układu odpornościowego w patogenezie zaburzeń depresyjnych otwiera możliwości dalszych poszukiwań w kierunku wykorzystania biomarkerów stanu zapalnego do oceny ryzyka wystąpienia depresji, ale także jako wsparcie przy diagnozowaniu zaburzeń depresyjnych oraz oszacowaniu skuteczności terapii. Możliwe staje się także opracowanie metod prewencji bądź obniżenia ryzyka wystąpienia epizodów depresyjnych z uwzględnieniem roli procesów zapalnych oraz czynników je wywołujących. Niewykluczone również, że badania wykorzystujące teorię zapalną depresji pozwolą na zwiększenie skuteczności terapii zaburzeń depresyjnych. Celem niniejszej pracy jest usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat czynników współczesnego środowiska zachodniego, które mogą przyczyniać się do rozwoju zaburzeń depresyjnych oraz przybliżenie mechanizmu molekularnego takiego wpływu.

2. Cytokiny

Cytokiny są wytwarzane przez szeroką gamę komórek odpornościowych, w tym także przez te obecne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz przez neurony, astrocyty i mikroglej, a poza tym przez komórki tkanek obwodowych [1, 2]. Poprzez szlaki humoralne, nerwowe i komórkowe dochodzi do interakcji sieci cytokin mózgowych z OUN, co stymuluje dalszą produkcję zarówno cytokin, jak i ekspresję ich receptorów. Prowadzi to do wzmacniania ich ścieżek sygnałowych [2]. Cytokiny obwodowe docierają do mózgu różnymi niespecyficznymi szlakami, w tym poprzez przerwanie bariery krew–mózg (BBB), penetrację obwodowych komórek odpornościowych i poprzez doprowadzające włókna nerwowe, takie jak nerw błędny, wiązkę przywspółczulnych włókien czuciowych przekazującą informacje z narządów obwodowych do OUN [2, 3].

W OUN cytokiny pośredniczą w wielu procesach immunologicznych, ale także pełnią nieimmunologiczne funkcje biologiczne, takie jak tworzenie i eliminacja synaps, neurogeneza, apoptoza neuronów, biorą udział w rozwoju mózgu, migracji neuronów korowych [2, 4]. Cytokiny odgrywają znaczącą rolę w podtrzymywaniu homeostazy, procesach neuroplastyczności [2, 4]. Są zaangażowane w regulację snu, apetytu, starzenia się, uczenia się, procesów pamięciowych oraz stanu zdrowia psychicznego [2, 4].

¹ 321808@uwr.edu.pl, Zakład Fizjologii i Neurobiologii Molekularnej, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Wrocławski.

2.1. Rola cytokin w patogenezie depresji

Rosnąca liczba danych daje podstawy sądzić, że lista zaburzeń, w które w dużej mierze zaangażowane są stany zapalne, powinna być uzupełniona o neuropsychiatryczne zaburzenia, w tym depresję. Liczne badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi ujawniły silny związek między początkiem i postępem depresji a zmianami w poziomie mediatorów stanu zapalnego, w tym cytokin i chemokin we krwi, surowicy i tkankach mózgowych [5].

U pacjentów z depresją obserwuje się zwiększone poziomy biomarkerów stanów zapalnych, takich jak cytokiny prozapalne (np. interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworowej (TNF- α), interferon γ (IFN- γ)), podwyższony poziom białka c-reaktywnego (CRP) oraz zmienione wydzielanie cytokin przeciwzapalnych (np. interleukiny 4 (IL-4), interleukiny 10 (IL-10)) [5, 6]. Obserwuje się również dodatnią korelację między stężeniem cytokin w surowicy krwi a nasileniem depresji [5, 6].

Kluczową rolę cytokin w patogenezie depresji potwierdza także fakt, że podanie środków indukujących stany zapalne (bezpośrednio cytokin lub induktorów uwalniania cytokin) zarówno w modelu zwierzęcym, jak i u ludzi powodowało objawy podobne do depresji [5]. Na przykład przewlekłe leczenie za pomocą interferonu α (IFN- α) prowadziło do przejawiania przez pacjentów zachowania depresyjnego [5].

2.2. Poziom cytokin jako marker predykcyjny skuteczności antydepresantów

Metaanalizy wskazują, że poziom IL-8 jest znacząco niższy u osób lepiej reagujących na leczenie farmakologiczne niż u grup osób lekoopornych [6]. W porównaniu do osób z depresją lekooporną osoby, u których leczenie antydepresantami skutkowało poprawą, wykazują znacznie istotniejsze obniżenie poziomu TNF- α w reakcji na leczenie [6]. Podobny efekt zaobserwowano także w odniesieniu do IL-5 oraz GM-CSF [6].

Obserwuje się też wyższy poziom markerów stanu zapalnego (IzoP-F2) u osób słabo reagujących na leczenie SSRI [7].

2.3. Wpływ antydepresantów na poziom cytokin

Udowodniono, że leki przeciwdepresyjne mogą mieć właściwości przeciwzapalne poprzez wpływ na ekspresję czynników pro- i przeciwzapalnych [5]. Badania wskazują, że podwyższony poziom cytokin prozapalnych, jak np. interleukiny 12 (IL-12) lub IFN- γ , ulegał redukcji po terapii lekami z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dodatkowo jeden z SSRI, sertralina, zwiększa stężenie cytokin przeciwzapalnych: IL-4 i transformujący czynnik wzrostu β 1 (TGF- β 1) u pacjentów cierpiących na depresję, poza tym obniża poziom ekspresji mRNA IL-1 β oraz TNF- α [5, 7].

Wenlafaksyna także ma istotny wpływ na główne prozapalne parametry mikrogleju, hamuje wytwarzanie nadtlenków, co przyczynia się do zapobiegania szkodliwym skutkom stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego [7].

Widoczny jest także redukujący wpływ farmakoterapii z wykorzystaniem fluwoksaminy na ekspresję genów związanych z procesem zapalnym (ICAM1, VCAM1, COX2, NOS) [7].

Natomiast citalopram zmniejsza ekspresję ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) [7].

Zaobserwowano także korzystny wpływ escitalopramu na redukcję neurotoksycznych metabolitów szlaku kynureninowego wśród badanych osób z depresją [7].

2.4. Szlak kynureninowy

Tryptofan jest prekursorem serotoniny, a jego biodostępność dla enzymu hydroksylazy tryptofanowej (TPH2, TPH1) reguluje ilość serotoniny produkowanej w mózgu [7]. Czynniki zapalne, podobnie jak kortyzol, powodują nadmierną aktywację dioksygenazy indoloaminy-2,3 (IDO) – enzymu obecnego w mikrogleju, astrocytach i neuronach [7]. Enzym ten katabolizuje tryptofan do kynureniny (KYN), substratu neurotoksycznego, co zwiększa ryzyko procesów neurodegeneracyjnych i neurotoksycznych [7]. Poza tym w ten sposób IDO zmniejsza ilość tryptofanu dostępnego do produkcji serotoniny [7].

3. Deprywacja snu a procesy zapalne w kontekście zaburzeń depresyjnych

Oprócz problemów medycznych, w tym obturacyjnego bezdechu sennego i bezsenności, czynniki powiązane głównie z nowoczesnym społeczeństwem takie jak praca i wymagania społeczne, uzależnienie od smartfonów i zła dieta przyczyniają się do powstania obecnego zjawiska chronicznego braku snu [2, 8].

Brak snu można podzielić na ostry lub przewlekły [2]. Ostra deprywacja snu dotyczy braku snu lub skrócenie zwykłego całkowitego czasu snu, zwykle trwające 1-2 dni, z czasem czuwania wykraczającym poza typowe 16-18 godzin [2]. Przewlekła deprywacja snu jest zdefiniowana jako zaburzenie charakteryzujące się nadmierną sennością w ciągu dnia, spowodowaną rutynowym spaniem w ilości mniejszej niż wymagana do optymalnego funkcjonowania i utrzymania zdrowia, prawie codziennie przez co najmniej 3 miesiące [2].

Stwierdzono, że zarówno zbyt krótki, jak i zbyt długi czas trwania snu mogą powodować niekorzystne skutki zdrowotne [2].

Brak snu wiąże się również z szeroko rozumianą psychopatologią i zaburzeniami psychicznymi, w tym obniżonym nastrojem i zaburzeniem regulacji nastroju, psychozą, niepokojem, tendencjami samobójczymi i zwiększonym ryzykiem depresji [2, 8, 9].

Sen znacząco wpływa na układ hormonalny, metaboliczny i odpornościowy, których dysfunkcje odgrywają decydującą rolę w rozwoju i progresji chorób przewlekłych [2, 9]. Rozregulowana lub zaostzona odpowiedź immunologiczna zamiast prowadzić do naprawy i regulacji stanu organizmu, przyczynia się do rozwoju i utrzymania się przewlekłego stanu zapalnego [2].

Stwierdzono, że brak snu powoduje zmiany procesów immunologicznych poprzez wiele szlaków, zmiany te mogą prowadzić do zwiększonej podatności na przewlekłe stany zapalne [2]. Większość aktualnej wiedzy na temat wpływu braku snu na odporność pochodzi z badań kontrolowanych eksperymentalnie, prowadzonych zgodnie z protokołami deprywacji snu, w tym najczęściej występuje częściowa deprywacja snu, trwająca od 2 do 15 dni, przypominająca ludzki stan chronicznego niedoboru snu [2].

Słabo nasilone neurozapalenie, przejawiające się przez podwyższone poziomy mediatorów prozapalnych (np. TNF- α , IL-1 β i COX-2) oraz aktywację astrocytów i mikrogleju, zaobserwowano w hipokampie i regionach kory gruszkowatej mózgu szczurów przewlekłe pozbawionych snu [2]. Oprócz biologicznych markerów stanu zapalnego obserwowano także zmiany neurobehawioralne (lęk, zaburzenia uczenia się i pamięci) tak w przypadku szczurów [2], jak i u ludzi [9]. Deprywacja snu wiązała się także ze stresem oksydacyjnym w mózgu i zaburzeniem BBB (bariery krew–mózg) [2, 8, 9].

Badania populacyjne wykazały bezpośredni związek między regularnie skróconym czasem snu (na ogół poniżej 5 lub 6 godzin) i podwyższonym poziomem markerów

prozapalnych, np. białek ostrej fazy (CRP i IL-6), cytokin (TNF- α , IFN- γ , IL-1 itp.) oraz wzrostem liczby leukocytów [2, 8].

TNF- α i IL-1 są ze sobą ściśle powiązane i odgrywają podobną rolę w regulacji snu [10]. IL-1 β i TNF- α ulegają samowzmocnieniu oraz zwiększają nawzajem transkrypcję swojego mRNA w mózgu [2].

Kilka badań epidemiologicznych wykazało znaczący związek między zaburzeniami snu i zaburzeniami psychicznymi [9]. Na przykład 75% osób z depresją ma objawy bezsenności, a 20% pacjentów z bezsennością doświadczyło objawów depresji [9]. Ponadto EEG podczas snu u pacjentów z depresją wykazało zmniejszenie latencji REM (czas od początku snu do pierwszego okresu fazy REM), wydłużenie całkowitego czasu snu REM i zmniejszenie snu wolnofalowego (SWA) [9]. Badania obejmujące osoby z grupy ryzyka, czyli krewnych pacjentów z depresją, wykazały, że zmiany snu REM mogą poprzedzać wystąpienie depresji, a zatem badanie EEG mogą być przydatne w identyfikacji osób o wysokim ryzyku wystąpienia depresji [9]. Jedna z hipotez etiologii i patofizjologii depresji sugeruje udział dysregulacji snu REM w tym procesie [9]. Badania prospektywne sugerują, że regularny brak snu u nastolatków zwiększa ryzyko wystąpienia dużej depresji, co z kolei zwiększa ryzyko deprivacji snu [9]. Dane z badań na modelu zwierzęcym sugerują, że chroniczne ograniczenie snu może stopniowo indukować zmiany w systemie neuroendokrynnym, upośledzając neuroprzekaznictwo serotonergiczne, neurogenezę i plastyczność neuronów [9]. Zmiana plastyczności synaptycznej chroniczną deprivacją snu może prowadzić do zmian połączenia w obrębie różnych regionów mózgu zaangażowanych w regulację emocji i nastroju – czyli procesach, zaburzenie których bezpośrednio prowadzi do depresji [9].

Sugeruje się istnienie kilku molekularnych szlaków sygnałowych będących mediatorami wpływu deprivacji snu na funkcje immunologiczne i zapalne [2]. Stwierdzono zwiększony poziom markerów stresu oksydacyjnego i/lub zmniejszoną obronę antyoksydacyjną po deprivacji snu [2, 9]. Sen m.in. pełni funkcję antyoksydacyjną i odpowiada za eliminację reaktywnych form tlenu (ROS) wytwarzanych podczas czuwania [2, 9]. Z kolei brak snu może powodować stres oksydacyjny, który prowadzi do starzenia się komórek, niezrównoważonego miejscowego bądź ogólnoustrojowego stanu zapalnego, dysmetabolizmu oraz zaburzeń immunologicznych [2]. Brak snu ma również negatywny wpływ na mikroflorę jelitową i może prowadzić do dysbiozy [2, 8] i odwrotnie – zgodnie z wynikami kilku badań mikroflora jelitowa bierze udział w zaburzeniach snu zarówno w modelu mysim, jak i u ludzi [8].

Ponadto brak snu zwiększa ryzyko otyłości (ryzyko wyższe o około 55%), insulinooporności, cukrzycy typu 2 (ryzyko wyższe o 28%) i nadciśnienia (ryzyko wyższe o 21%) [2]. Deprivacja snu także zaburza wydzielanie przez adipocyty leptyny – głównego hormonu długotrwałej regulacji ośrodka sytości [2]. Ponadto eksperymentalnie udowodniono wpływ deprivacji snu na metabolizm glukozy oraz wrażliwość na insulinę – zmniejszona wrażliwość na insulinę obserwowana u dorosłych z nadwagą po 14 dniach eksperymentalnej deprivacji snu (5,5 godzin na dobę) w porównaniu z czasem 8,5 godziny snu na dobę, a po regularnym skróceniu czasu snu poniżej 6 godzin na dobę – także u zdrowych młodych dorosłych z przypadkami cukrzycy typu 2 w historii rodzinnej [2].

Mechanizmy leżące u podstaw związku krótkiego czasu snu a szkodliwymi skutkami kardiometabolicznymi nie są w pełni poznane, jednak za potencjalny mechanizm

uważa się aktywację immunologiczną i procesy zapalne [2]. Udowodniono, że subkliniczne stany zapalne wywołane brakiem snu implikują wzrost czynników ryzyka zaburzeń metabolicznych i sercowo-naczyniowych (zaburzony metabolizm glukozy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, aterogeny profil lipidowy, dysfunkcja śródbłonna i zwężenie naczyń wieńcowych) [2].

Melatonina odgrywa również rolę immunomodulującą i przeciwzapalną, znaczącą także dla aktywności przeciwnowotworowej [2]. Melatonina może hamować prozapalny szlak komunikacyjny czynnika jądrowego- κ B (NF- κ B)/NLRP3 oraz wspomagać aktywację limfocytów T/B i funkcjonowanie makrofagów [2]. Natomiast ostra utrata snu powoduje szybki wzrost aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [8].

Sztuczne światło przesunięte w stronę krótkich fal światła niebieskiego z ekranów komputerów, laptopów, telefonów może zaburzać produkcję melatoniny w szyszynce, prowadząc do problemów z zasypianiem. Do podobnego upośledzenia w produkcji melatoniny może również prowadzić brak higieny snu, praca w zmianach nocnych, zmiana stref czasowych, ale także braki w diecie. Tak np. tryptofan jest prekursorem serotoniny, która z kolei jest przekształcana do N-acetyloserotoniny przez enzym N-acetylotransferazę serotoninową. N-acetyloserotonina O-metylacji z udziałem 5-hydroksyindolo-O-metylotransferazy z wytworzeniem 5-metoksy-N-acetylotryptaminy, czyli melatoniny [7]. To prowadzi do kolejnego tematu, mianowicie roli odżywiania się w rozwoju zaburzeń depresyjnych.

4. Dieta, zaburzenia metaboliczne a procesy zapalne w kontekście zaburzeń depresyjnych

Składniki odżywcze, w tym tryptofan, witamina B₆, witamina B₁₂, kwas foliowy, fenyloalanina, tyrozyna, histydyna, cholina i kwas glutaminowy, są niezbędne do produkcji neuroprzekaźników takich jak serotonina, dopamina i norepinefryna, które biorą udział w regulacji nastroju, apetytu i funkcji poznawczych [10]. Kwasy tłuszczowe omega-3 pochodzenia morskiego regulują neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne i serotonergiczne, co może zmniejszać zarówno depresję, jak i lęk [10]. Dlatego też zła jakość diety prowadząca do niedostatecznego spożycia składników odżywczych jest czynnikiem ryzyka rozwoju behawioralnych zaburzeń zdrowotnych [10]. W związku z tym korekta niedoborów składników odżywczych jest ważna w leczeniu behawioralnych zaburzeń zdrowotnych [10]. Na przykład prospektywne badania kohortowe wykazały, że większe spożycie cukrów dodanych z napojów słodzonych cukrem i słodzonych cukrem pokarmów wiąże się z wyższym ryzykiem depresji [10].

Cukry dodane w diecie mogą wywoływać stany zapalne zarówno u ludzi, jak i u innych zwierząt. Stany prozapalne, charakteryzujące się podwyższonym poziomem czynników zapalnych i zwiększoną ekspresją genów zapalnych, obserwowano u szczurów karmionych dietą bogatą we fruktozę [11]. Podobne prozapalne reakcje można zaobserwować u ludzi po spożyciu napojów słodzonych cukrem. Wykazano podwójny wzrost poziomu hs-CRP po zaledwie trzech tygodniach codziennego spożywania słodzonych cukrem napojów [11]. Dodane cukry mogą wyzwalać również określone procesy zapalne zlokalizowane w mózgu (zapalenie nerwów), które z kolei są powiązane z zaburzeniami funkcji poznawczych [11]. Szczury narażone na dietę o wysokiej zawartości cukru wykazują zaburzenia pamięci, wraz ze zwiększonym stanem zapalnym i ekspresją genów

stanu zapalnego w hipokampie [11]. Co istotne, kognitywne deficyty są podstawową cechą depresji [11].

Cukry dodane (syrup kukurydziany o wysokiej zawartości fruktozy oraz sacharoza, znana również jako cukier stołowy) składają się z mieszaniny monosacharydów zarówno z glukozy, jak i fruktozy [12]. Jednak glukoza i fruktoza są metabolizowane w sposób odmienny [12]. Sacharoza lub izolowana fruktoza w porównaniu z glukozą lub dekstrozą wydają się z większym prawdopodobieństwem powodować insulinooporność, cukrzycę typu 2, przewlekłą chorobę nerek, otyłość trzewną oraz indukować stany zapalne [12].

Proces wchłaniania fruktozy nie jest do końca poznany – uważa się, że wchłanianie fruktozy odbywa się w jelicie czczym przez transporter GLUT-5 [12]. GLUT-5 ulega również ekspresji w błonach adipocytów, nerek, mięśni i komórek mózgowych, w barierze krew–mózg [12]. Po wchłonięciu fruktoza zostaje przeniesiona do wątroby i głównie tu zachodzi metabolizm fruktozy [12]. W przeciwieństwie do metabolizmu glukozy metabolizm fruktozy nie jest regulowany przez insulinę [12]. Fruktoza omija regulowane etapy metabolizmu, w tym główny etap fosfofruktokinazy (PFK), ostatecznie wchodząc jako fruktozo-1-fosforan po fosforylacji przez fruktokinazę/ketoheksokinazę (KHK) [12]. PFK jest ściśle regulowana przez status energetyczny komórki [12]. W przeciwieństwie do fosfofruktokinazy w glikolizie, fruktokinaza nie jest hamowana przez ATP [12]. Stąd, nawet gdy poziom ATP w wątrobie jest wysoki, fruktokinaza fosforyluje fruktozę z wytworzeniem fruktozo-1-fosforanu, który następnie zostaje rozszczepiony do fosfodihydroksyacetonu (DHAP) i aldehydu glicerynowego przez enzym aldolazę B [12]. Aldehyd glicerynowy może być dalej fosforylowany do aldehydu 3-fosfoglicerowego, który może albo kontynuować szlak glikolizy i syntezę kwasów tłuszczowych poprzez acetylo-CoA, albo zostać przekształcony do trójfosforanu glicerolu, który następnie bierze udział w syntezie trójglicerydów [12]. Stwierdzono także, że fruktoza stymuluje podwzgórze do indukcji glukoneogenezy w wątrobie poprzez uwalnianie kortykosteronu z nadnerczy [12].

Glukokortykoidy (kortyzol i kortyzon) są syntetyzowane i wydzielane przez korę nadnerczy, pod kontrolą hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który z kolei wydzielany z przedniego płata przysadki mózgowej [12]. Wydzielanie ACTH jest pod kontrolą wazopresyny i hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), które są wydzielane z podwzgórza [12]. Ten złożony zestaw interakcji i regulacji hormonalnych jest często określany jako oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) [12]. Glikokortykosteroidy mają silne właściwości immunosupresyjne [12]. Stan zapalny powoduje wzrost poziomu cytokin prozapalnych takich jak adipokina leptyna, TNF- α i interleukiny (IL-1 i IL-6) co prowadzi do aktywacji osi HPA [12].

Zaobserwowano również, iż fruktoza podawana dootrzewnowo lub dokomorowo-mózgowo powoduje fosforylację kinazy aktywowanej 5'AMP (AMPK) w neuronach jąder przykomorowych podwzgórza (PVN) [12]. AMPK jest fosforylowana przez kinazę wątrobową B1 (LKB1), wapniokalmodulinozależną kinazę białkową 2 (CAMK2) oraz kinazę aktywowaną przez TGF β 1 (TAK1) [13], natomiast defosforylowana przez trzy fosfatazy (fosfataza białkowa 2A (PP2A), fosfataza białkowa 2C (PP2C) i zależna od Mg $^{2+}$ -/Mn $^{2+}$ fosfataza białkowa 1E (PPM1E)) [13]. Normalnie przesunięcie stosunku AMP do ATP na korzyść AMP powoduje zablokowanie dostępu dla fosfatyz przez AMP, co pozwala na zachowanie przez AMPK ufosforylowanego stanu aktywnego do momentu wzrostu poziomu energetycznego organizmu, zwiększenia ilości ATP, które wypiera

AMP i pozwala fosfatazom na inhibicję AMPK [13]. Natomiast fruktoza powoduje, że mechanizm ten przestaje być zależny od poziomu energetycznego komórki. Pod wpływem aktywnej AMPK PVN uwalnia CRH, który stymuluje uwalnianie ACTH z przedniego płata przysadki, co z kolei stymuluje produkcję kortykosteroidów z nadnerczy [12]. Kortykosteron indukuje ekspresję karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK) – enzymu, który przekształca szczawiooocetan w fosfoenolopirogronian i dwutlenek węgla w procesie glukoneogenezy [12]. Ta kaskada reakcji biochemicznych ostatecznie prowadzi do zwiększenia glukoneogenezy w wątrobie i nadmiaru glukozy we krwi, czyli hiperglikemii [12]. Ten mechanizm został określony „cukrem produkującym cukier” [12].

Podsumowując: cukry dodane mają ogromny wpływ na indukcję procesów zapalnych w ciele i mózgu [11]. I właśnie stan zapalny może być kluczowym mediatorem między nadużywaniem cukru a depresją endogenną [11]. Poniżej przyjrzymy się bliżej czterem szlakom fizjologicznym wywołanym nadmiernym spożyciem cukru, mianowicie zakłóceniu osi jelitowo-mózgowej, stresowi oksydacyjnemu, insulinooporności i wytwarzaniu toksycznych produktów końcowych zaawansowanej glikacji (AGE, *Advanced glycation end-products*) – które również wiążą się ze zwiększonym stanem zapalnym, zaangażowanym w rozwój depresji [11].

Produkty końcowe zaawansowanej glikacji (AGE) to toksyczne cząsteczki, które powstają, gdy cząsteczki cukru reagują z białkami, lipidami lub innymi związkami w organizmie [11]. Zgromadzone dowody sugerują, że nadmierne spożycie dodanego cukru sprzyja powstawaniu AGE w organizmie [11]. Między innymi modele zwierzęce wykazały, że diety o wysokiej zawartości fruktozy i glukozy prowadzą do wzrostu stężenia AGE we krwi i tkankach [11]. AGE są związane z kaskadą niepożądanych reakcji biologicznych, w tym ze stresem oksydacyjnym, stanami zapalnymi i dysfunkcjami neurokognitywnymi [11].

Ludzki mikrobiom ulega zmianie pod wpływem diety [11]. Diety wysokocukrowe pozwalają na rozprzestrzenianie się szkodliwych organizmów oportunistycznych, które przyczyniają się do dysbiozy [11]. Dysbioza z kolei wiąże się z licznymi dolegliwościami fizycznymi i psychicznymi [11]. Zaburzenie mikrobioty jelitowej wywołane cukrem może przyczyniać się do depresji przede wszystkim poprzez inicjacje procesów zapalnych [11]. W rzeczywistości stan zapalny indukowany przez zaburzenia mikrobiomu został uznany za jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju depresji [11].

Zaobserwowano także, że cukier może zwiększać przepuszczalność jelit, w wyniku czego rośnie przenikanie bakterii przez barierę jelitową, co z kolei prowadzi do aktywacji prozapalnych szlaków sygnałowych [11]. Wyższe spożycie fruktozy koreluje ze zwiększoną obecnością endotoksyn we krwi, co także wskazuje na zwiększoną przepuszczalność jelit [11].

Zgromadzone badania sugerują także, iż spożycie dodanego cukru może wywoływać stres oksydacyjny [11]. Podwyższona reakcja na stres oksydacyjny była obserwowana *in vivo* u zdrowych osób dorosłych bezpośrednio po podaniu dużej dawki glukozy [11]. Krótkotrwałe spożycie napojów słodzonych fruktozą również znacząco zwiększyło stres oksydacyjny [11]. Podobnie znaczniki stresu oksydacyjnego gwałtownie wzrosły u wcześniaków po podaniu sacharozy w celach redukcji bólu [11]. Temat stresu oksydacyjnego i jego udziału w zaburzeniu różnych szlaków fizjologicznych, m.in. związanych z procesami depresyjnymi, zostanie szerzej omówiony w rozdziale 5.

5. Stres oksydacyjny a procesy zapalne w kontekście zaburzeń depresyjnych

Stres oksydacyjny jest definiowany jako brak równowagi między utleniaczami a przeciwutleniaczami na korzyść utleniaczy, co prowadzi do zakłócenia sygnalizacji i kontroli redoks i/lub uszkodzeń molekularnych [14]. Stres oksydacyjny występuje gdy produkcja reaktywnych gatunków tlenu (ROS) lub reaktywnych form azotu (RNS) przekracza przeciwutleniające zdolności komórek [9]. Obecnie wiemy także o istnieniu reaktywnych form siarki (RSS), reaktywnych form elektrofilowych (RES) oraz reaktywnych form halogenów (RHS) [14]. Wolne rodniki to cząsteczki lub atomy posiadające niesparowane elektrony na zewnętrznej powłoce, są one wysoce niestabilne i powodują reakcje łańcuchowe powstania kolejnych wolnych rodników, zabierając elektron z powłoki napotykanego atomu [9]. Zwykle ROS i RNS są wytwarzane w organizmie w wyniku reakcji redoks, które towarzyszą różnym procesom metabolicznym, takim jak utlenianie, fosforylacja, synteza prostaglandyn lub różne reakcje enzymatyczne obejmujących kompleks enzymów cytochromu P450 [9]. Aktywacja szlaków związanych ze stanem zapalnym, stresem i starzeniem się również skutkuje produkcją ROS i RNS [9]. Na fizjologicznym poziomie (od niskiego do umiarkowanego) ROS i RNS odgrywają znaczącą rolę w działaniu różnych procesów komórkowych i są kluczowe dla optymalnego zdrowia komórek [9]. Na przykład ROS/RNS uczestniczą w różnych procesach sygnalizacji w komórkach serca, nabłonka, naczyń krwionośnych i neuronów [9]. Przykładem jest tlenek azotu: utleniacz, który służy jako międzykomórkowa cząsteczka sygnałowa, która powoduje rozszerzenie tętnic, krzepnięcie krwi, wpływa na motorykę żołądka i przewodnictwo nerwowe [9]. ROS również odgrywa ważną rolę w procesie LTP [9]. ROS powodują aktywację kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK), które regulują komórkową transdukcję sygnału [9]. ROS także odgrywają krytyczną rolę w komórkowej odpowiedzi immunologicznej, ponieważ prowadzą do aktywacji czynników prozapalnych cytokin, takich jak IL-1b i TNF- α [9]. Zazwyczaj systemy obrony antyoksydacyjnej w organizmie zapewniają, że produkcja ROS i RNS w organizmie jest wystarczająca do osiągnięcia fizjologicznie korzystnych efektów, ale nie przekracza tego poziomu [9].

Antyoksydacyjne mechanizmy obronne można podzielić na enzymatyczne i nieenzymatyczne [9]. Enzymatyczne obejmują dysmutazę ponadtlenkową (SOD), peroksydazę glutationową (GPx) oraz katalazę (CAT) [9]. Nieenzymatyczne przeciwutleniacze obejmują kwas askorbinowy (witamina C), α -tokoferol (witamina E), karotenoidy, flawonoidy, glutation (GSH) i inne [9]. Pośród nieenzymatycznych przeciwutleniaczy właśnie tripeptyd glutationu jest najważniejszym mechanizmem antyoksydacyjnym [9]. Jednak różne czynniki mogą prowadzić do nadmiernej produkcji form reaktywnych i zaburzać równowagę utrzymywaną przez przeciwutleniacze, co prowadzi do stresu oksydacyjnego [9].

Gdy poziomy ROS i RNS wzrosną powyżej optymalnego, powstały stres oksydacyjny prowadzi do uszkodzenia komórek poprzez utlenianie lipidów, białek i DNA [9]. Uszkodzenie komórek związane ze stresem oksydacyjnym inicjuje kaskadę mechanizmów patologicznych ostatecznie prowadzących do różnych chorób [9]. Wzrost stresu oksydacyjnego indukuje m.in. odpowiedź zapalną poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6 oraz innych mediatorów stanu zapalnego, takich

jak czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B) albo cząsteczka adhezyjna komórek naczyń-
niowych-1 (VCAM-1) [9, 15], a także IL-1 i CCL2/5 [15].

Szczególnie podatny na skutki stresu oksydacyjnego jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN), ze względu na stosunkowo niski poziom przeciwutleniaczy w mózgu oraz wysoki poziom metali przejściowych, takich jak Fe^{2+} , które tworzą reaktywne niestabilne kompleksy i generują więcej wolnych rodników [9]. Poza tym OUN odznacza się wysokim poziomem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) i lipidów, które łatwo ulegają peroksydacji i utlenianiu indukowanym przez wolne rodniki [9]. Na dodatek w związku z wysokim zapotrzebowaniem mózgu na tlen i energię zachodzą tu liczne reakcje redoks, powodujące produkcję dużej ilości ROS i RNS [9]. Największą wrażliwością na stres oksydacyjny odznaczają się kora mózgowa i hipokamp [9]. Zarówno badania kliniczne, jak i przedkliniczne wykazały związek zaburzeń behawioralnych i deficytów pamięci ze stresem oksydacyjnym [9]. Znaczące jest także to, że u pacjentów z depresją niejednokrotnie obserwowano wzrost markerów stresu oksydacyjnego oraz markeru peroksydacji lipidów (dialdehyd malonowy, MDA) w porównaniu do grupy kontrolnej [9].

6. Możliwy związek FBP2 i zaburzeń depresyjnych

FBP2 – izoenzym fruktozo-1,6-bisfosfatazy szerzej rozpowszechniony w mięśniach i mózgu – jest enzymem na ścieżce syntezy glikogenu z niewęglowodanów, np. mleczanu (glikoneogenezy) oraz enzymem niezbędnym do glukoneogenezy [16-18]. Jednak pełni też szereg funkcji nieenzymatycznych: FBP2 bierze udział w regulacji stabilności czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF1), regulacji procesów zależnych od cyklu komórkowego, aktywacji zjawisk plastyczności synaptycznej, regulacji aktywności czynników transkrypcyjnych biogenezy mitochondriów, a także zaangażowaniu w ochronę organelli przed stresem oksydacyjnym i wysokim poziomem Ca^{2+} [16-18]. Ze względu na swoją plejotropowość i zaangażowanie m.in. w procesy związane z metabolizmem, odpowiedź immunologiczną oraz redukcję stresu oksydacyjnego, są podstawy, by zakładać, że FBP2 może mieć związek także z zaburzeniami depresyjnymi.

6.1. Udział FBP2 w ANLS w kontekście patogenezy depresji. Rola interakcji FBP2 i HIF1 α w procesach zapalnych i stresie oksydacyjnym

Obserwacje wskazują na istotną rolę zaburzeń metabolizmu glukozy w patogenezie depresji. Różne czynniki, w tym defekty w łańcuchu transportu elektronów, obniżony potencjał mitochondrialny, niższy poziom ATP i uszkodzenia oksydacyjne najprawdopodobniej są zaangażowane w patogenezę depresji [19].

Wykorzystując kombinację proteomiki, genetyki, elektrofizjologii i narzędzi biochemicznych, dostarczono dowodów na to, że dehydrogenaza mleczanowa A (LDHA) w astrocytach, ale nie w neuronach, moduluje pobudliwość neuronalną i zachowania depresyjne poprzez utrzymywanie homeostazy mleczanu w grzbietowo-przyśrodkowej korze przedczołowej (dmPFC) [19]. Poza tym model myszy wykazał, że nadekspresja LDHA w dmPFC łągodzi stany depresyjne indukowane porażką społeczną, podobny efekt obserwowano po iniekcjach L-mleczanu do dmPFC [19]. Dalsze badania także ukazały, że L-mleczan zwiększa pobudliwość neuronów poprzez hamowanie hiperpolaryzacji w fazie refrakcji względnej [19].

Astrocyty są najbardziej licznymi komórkami w mózgu i odgrywają kluczową rolę w rozwoju neuronów, plastyczności synaptycznej i utrzymaniu homeostazy mózgu, której dysfunkcje są ściśle związane z szeregiem różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym depresji [19]. Liczne badania sugerują, że astrocyty uwalniają mleczan, który działa jako substrat energetyczny lub cząsteczka sygnałowa, do modulowania funkcji neuronalnych [19]. Na podstawie tych wyników zaproponowano, że zaburzenia w tzw. *lactate shuttle* albo też *astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS) mogą być czynnikiem zaangażowanym w patogenezę depresji [19].

Wyniki badań prowadzonych na ko-hodowli mysich astrocytów i neuronów ukazują, że podczas ANLS obserwuje się mniejszą ilość FBP2 w astrocytach i większą ilość aktywnego HIF1 α [16]. HIF1 α – czynnik indukowany hipoksją 1 α sprzyja przejściu metabolizmu na glikolizę, dzięki czemu komórki odpornościowe mogą nadal wytwarzać ATP, w warunkach ograniczonego dostępu do tlenu, ponieważ tlen nie jest niezbędny do samej glikolizy [20]. HIF1 α promuje przejście na metabolizm anaerobowy, wiążąc się z elementami odpowiedzi na hipoksję w genach docelowych i oddziałując jako czynnik transkrypcyjny genów kodujących np. transporter glukozy 1 (GLUT1) oraz enzymy glikolityczne [20]. Poza tym HIF1 α zwiększa również ekspresję genów prozapalnych [20]. Wiadomo, że FBP2, wiążąc się do HIF1 α , prowadzi do jego degradacji [17].

W astrocytach w obecności neuronów zachodzi regulowane prawdopodobnie przez zmianę stabilności zmniejszenie ilości FBP2, co prowadzi do stabilizacji HIF1 α , a więc wzrostu ekspresji enzymów glikolitycznych, niezbędnych do produkcji mleczanu [16]. Natomiast w neuronach w ko-hodowli z astrocytami obserwujemy odwrotną sytuację – obniżenie ilości HIF1 α na skutek degradacji poprzez FBP2, którego ilość z kolei wzrasta [16].

HIF1 α jest w stanie wiązać się z miejscem wiązania HIF1 α znajdującym się w regionie promotorowym RAGE – receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji – i aktywować transkrypcję tego genu [21]. RAGE jest transbłonowym receptorem z nadrodziny immunoglobulin, który pośredniczy w interakcji generacji reaktywnych form tlenu (ROS) i cytokin prozapalnych [21]. RAGE ulega ekspresji w wielu typach komórek, w tym w komórkach zapalnych, komórkach mięśni gładkich, komórkach śródbłonna, ale co najważniejsze dla naszych rozważań – także w komórkach nerwowych mózgowia [21]. Badania, prowadzone co prawda na komórkach nowotworowych (THP-1), wykazały, że hipoksja zwiększa ekspresję RAGE poprzez promowanie translokacji jądrowej NF-kB i HIF1 α , co w konsekwencji prowadzi do uwalniania cytokin prozapalnych TNF- α i IL-1b [21]. Wyciszenie HIF-1 α lub NF-k B przez siRNA może zmniejszyć wywołaną niedotlenieniem i stresem oksydacyjnym nadekspresję RAGE [21].

W związku z tym FBP2 pośrednio obniża poziom cytokin prozapalnych TNF- α i IL-1b, zaangażowanych w patogenezę depresji, prowadząc do degradacji HIF1 α , a w konsekwencji zmniejszając nadekspresję RAGE, wywołaną stresem oksydacyjnym.

W astrocytach jednak, na skutek obniżenia ilości FBP2 i zwiększenia ilości HIF1 α , obserwuje się także większą ekspresję RAGE, co prowadzi do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych [22]. Na dodatek Fbp2 wiąże się z mitochondriami i chroni je przed nadmierną depolaryzacją indukowaną przez Ca²⁺ i ROS [22]. A więc spadek poziomu FBP2 w astrocytach prowadzi także do wzrostu mitochondrialnej produkcji ROS [22].

Wyniki innych badań na komórkach nowotworowych (KLN205) ukazują podwójną rolę FBP2 – stabilizację aktywności transkrypcyjnej HIF1 α w jądrze przy degradacji HIF1 α w cytoplazmie [22].

Aktywacja wrodzonych komórek odpornościowych przez czynniki zapalne oraz produkty drobnoustrojów indukuje glikolizę i aktywuje HIF1 α [20, 23]. Ogólnie uważa się, że podczas zapalnej aktywacji makrofagów i komórek dendrytycznych HIF1 α i metabolity szlaku glikolitycznego promują stan zapalny, np. przez indukowane uwolnienie IL-1 β [20, 23] oraz TNF α i IL-6 [20]. Zarówno niedotlenienie, jak i stan zapalny zwiększają beztlenową glikolizę, co prowadzi do wzrostu produkcji i uwolnienia mleczańu oraz towarzyszącego mu zakwaszenia środowiska zewnątrzkomórkowego [23]. W warunkach niedotlenienia i wysokich stężeń zewnątrzkomórkowego mleczańu mleczań może być transportowany do komórek w celu wykorzystania jako substratu metabolicznego [23]. Zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia mleczańów tłumi indukcję IFN- β [23].

7. Podsumowanie

Zaburzenia depresyjne mają złożoną etiologię. Aktualny stan wiedzy daje podstawę sądzić, że cytokiny prozapalne, a w szczególności IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN- γ oraz inne, pełnią funkcję mediatorów w patogenezie zaburzeń depresyjnych indukowanych deprywacją snu, nadmiernym spożyciem cukrów dodanych, stresem oksydacyjnym. Poziom tych cytokin ma także potencjał diagnostyczny. Poza tym cytokiny IL-8, IL-5, TNF α mogą służyć do predykcji skuteczności terapii SSRI oraz SNRI. Wiedza o czynnikach prowadzących do przewlekłych stanów zapalnych może pomóc w prewencji rozwoju bądź nasilenia zaburzeń depresyjnych.

Jednocześnie białka zaangażowane w regulację transkrypcji genów zaangażowanych w indukcję stanów zapalnych takie jak FBP2 i jego partnerzy białkowi HIF1- α oraz NF- κ B wydają się ciekawym kierunkiem dalszych badań w kontekście rozwoju i przebiegu zaburzeń depresyjnych, w szczególności ze względu na udział FBP2 w procesie ANLS oraz w odpowiedzi na stres oksydacyjny.

Literatura

1. Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A., *Critical neurotransmitters in the neuroimmune network*, *Frontiers in Immunology*, 11, 2020, s. 1869.
2. Garbarino S., Lanteri P., Bragazzi N.L., *Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes*, *Communications Biology*, 4, 2021, s. 1304.
3. Huang X., Hussain B., Chang J., *Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms*, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 27, 2021, s. 36-47.
4. Levin S.G., Godukhin O.V., *Modulating effect of cytokines on mechanisms of synaptic plasticity in the brain*, *Biochemistry (Moscow)*, 82, 2017, s. 264-274.
5. Ślusarczyk J., Trojan E., Chwastek J., Głombik K., Basta-Kaim A., *A Potential Contribution of Chemokine Network Dysfunction to the Depressive Disorders*, *Current Neuropharmacology*, 14(7), 2016, s. 705-20.
6. Liu J.J., Wei Y.B., Strawbridge R., Bao Y., Chang S., Shi L., Que J., Gadad B.S., Trivedi M.H., Kelsoe J.R., Lu L., *Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis*, *Molecular Psychiatry*, 25(2), 2019, s. 339-350.

7. Gałecki P., Mossakowska-Wójcik J., Talarowska M., *The anti-inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs*, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 80, 2018, s. 291-294.
8. Wang Z., Chen W.H., Li S.X., He Z.M., Zhu W.L., Ji Y.B., Zhu X.M., Yuan K., Bao Y.P., Shi L., Meng S.Q., Xue Y.X., Xie W., Shi J., Yan W., Wei H., Lu L., Han Y., *Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation*, Molecular Psychiatry, 26 (11), 2021, s. 6277-6292.
9. Atrooz F., Salim S., *Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation*, Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 119, 2020, s. 309-336.
10. Kris-Etherton P.M., Petersen K.S., Hibbeln J.R., Hurley D., Kolick V., Peoples S., Rodriguez N., Woodward-Lopez G., *Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety*, Nutrition Reviews, 79(3), 2021, s. 247-260.
11. Reis D.J., Iardi S.S., Namekata M.S., Wing E.K., Fowler C.H., *The Depressogenic Potential of Added Dietary Sugars*, Medical Hypotheses, 134, 2020, 109421.
12. DiNicolantonio J.J., Mehta V., Onkaramurthy N., O’Keefe J.H., *Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity*, Progress in Cardiovascular Diseases, 61(1), 2018, s. 3-9.
13. Jeon S.-M., *Regulation and function of AMPK in physiology and diseases*, Experimental & Molecular Medicine, 48(7), 2016, s. e245-e245.
14. Sies H., *Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects*, Antioxidants (Basel), 9(9), 2020, s. 852.
15. Akhter N., Wilson A., Thomas R., Al-Rashed F., Kochumon S., Al-Roub A., Arefanian H., Al-Madhoun A., Al-Mulla F., Ahmad R., *ROS/TNF – Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF-κB and ERK1/2 Mediated Signaling*, International Journal of Molecular Sciences, 22, 2021, 10519.
16. Hajka D., Duda P., Wójcicka O., Drulis-Fajdasz D., Rakus D., Gizak A., *Expression of Fbp2, a Newly Discovered Constituent of Memory Formation Mechanisms, Is Regulated by Astrocyte–Neuron Crosstalk*, International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 2020, 6903.
17. Duda P., Budziak B., Rakus D., *Cobalt Regulates Activation of Camk2 in Neurons by Influencing Fructose 1,6-Bisphosphatase 2 Quaternary Structure and Subcellular Localization*, International Journal of Molecular Science, 22, 2021, s. 4800.
18. Gizak A., Duda P., Wisniewski J., Rakus D., *Fructose-1,6-bisphosphatase: From a glucose metabolism enzyme to multifaceted regulator of a cell fate*, Advances in Biological Regulation, 72, 2019, s. 41-50.
19. Yao S., Xu M.D., Wang Y., Zhao S.T., Wang J., Chen G.F., Chen W.B., Liu J., Huang G.B., Sun W.J., Zhang Y.Y., Hou H.L., Li L., Sun X.D., *Astrocytic lactate dehydrogenase A regulates neuronal excitability and depressive-like behaviors through lactate homeostasis in mice*, Nature Communications, 14(1), 2023, s. 729.
20. Meng Q., Guo P., Jiang Z., Bo L., Bian J., *Dexmedetomidine inhibits LPS-induced proinflammatory responses via suppressing HIF1α-dependent glycolysis in macrophages*, Aging, 12(10), 2020, s. 9534-9548.
21. Bai W., Zhou J., Zhou N., Liu Q., Cui J., Zou W., Zhang W., *Hypoxia-increased RAGE expression regulates chemotaxis and pro-inflammatory cytokines release through nuclear translocation of NF-κB and HIF1α in THP-1 cells*, Biochemical and Biophysical Research Communications, 495(3), 2018, s. 2282-2288.
22. Duda P., Janczara J., McCubrey J.A., Gizak A., Rakus D., *The Reverse Warburg Effect Is Associated with Fbp2-Dependent Hif1α Regulation in Cancer Cells Stimulated by Fibroblasts*, Cells, 9(1), 2020, s. 205.
23. Ivashkiv L.B., *The hypoxia–lactate axis tempers inflammation*, Nature Reviews Immunology, 20(2), 2019, s. 85-86.

Rola procesów zapalnych w zaburzeniach depresyjnych

Streszczenie

Zaburzenia depresyjne to grupa zaburzeń o złożonej etiologii, patogenezie i obrazie klinicznym. Według WHO około 280 milionów ludzi na świecie ma depresję i prognozuje się, że liczby te będą rosnąć. Nieodpowiednia dieta, przewlekły stres, brak higieny snu cechujące tryb życia we współczesnych cywilizacjach zachodnich – to tylko niektóre z czynników zwiększających ryzyko rozwoju zaburzeń depresyjnych. Jednym z licznych mechanizmów oddziaływania wymienionych niekorzystnych czynników środowiskowych na rozwój tego typu zaburzeń psychicznych jest wpływ na pracę układu odpornościowego. Wiadomo, że nadmierne spożywanie rafinowanych węglowodanów, deprivacja snu albo podwyższony poziom kortyzolu przyczyniają się do rozwoju przewlekłych stanów zapalnych. Hipoteza zapalna depresji sugeruje, że cytokiny odgrywają kluczową rolę w patofizjologii zaburzeń depresyjnych. Cytokiny to obszerna grupa glikoprotein o działaniu pleiotropowym, zaangażowanych w koordynację odpowiedzi immunologicznej. Coraz częściej także odnotowuje się wpływ poziomu cytokin prozapalnych na skuteczność leków z grupy SSRI oraz SNRI w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Zauważono, iż nieprawidłowy poziom cytokin w badaniach krwi obwodowej koreluje z prawdopodobieństwem wystąpienia lekooporności w leczeniu zaburzeń depresyjnych, co może zostać wykorzystane jako marker predykcyjny w leczeniu farmakologicznym zaburzeń depresyjnych. Rozważa się także możliwość wykorzystania środków przeciwzapalnych w kombinacji z lekami antydepresyjnymi nowej generacji w celu zwiększenia ich efektywności.

Słowa kluczowe: zaburzenia depresyjne, cytokiny, fruktoza, ROS, deprivacja snu

The role of inflammatory processes in depressive disorders

Abstract

Depressive disorders are a group of disorders with a complex etiology, pathogenesis and clinical picture. According to the WHO, around 280 million people worldwide are affected by depressive disorders and this number is expected to grow. Inappropriate diet, chronic stress, lack of sleep hygiene, which characterize the lifestyle in modern Western civilizations, are just some of the factors that increase the risk of developing depressive disorders. One of the numerous mechanisms of the influence of the listed adverse environmental factors on the development of this type of mental disorders is the influence on the function of the immune system. Excessive consumption of refined carbohydrates, sleep deprivation or elevated cortisol levels are known to contribute to the development of chronic inflammation. The inflammatory hypothesis of depression suggests that cytokines play a key role in the pathophysiology of depressive disorders. Cytokines are a large group of pleiotropic glycoproteins involved in the coordination of the immune response. Increasingly, the influence of the level of pro-inflammatory cytokines on the effectiveness of SSRIs and SNRIs in the treatment of depressive disorders is also noted. It was observed that abnormal levels of cytokines in peripheral blood tests correlate with the likelihood of drug resistance in the treatment of depressive disorders, which can be used as a predictive marker in the pharmacological treatment of depressive disorders. The possibility of using anti-inflammatory agents in combination with new generation antidepressants in order to increase their effectiveness is also considered.

Keywords: depressive disorders, cytokines, fructose, ROS, sleep deprivation

Depresja i uzależnienia, czyli interakcje leków przeciwdepresyjnych z substancjami psychoaktywnymi o działaniu narkotycznym

1. Wprowadzenie

Depresja jest częstym zaburzeniem psychicznym objawiającym się przede wszystkim obniżeniem nastroju, które ma znaczący wpływ na codzienne życie. Choroba została zakwalifikowana przez WHO (*World Health Organization*) do najpoważniejszych chorób na świecie i jest jedną z głównych przyczyn samobójstw. Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na istotne systematyczne zwiększanie się wskaźników zachorowalności, a także podkreśla jego globalny charakter. W styczniu 2023 roku Narodowy Fundusz Zdrowia opublikował raport dotyczący depresji, z którego wynika, że w Polsce na depresję choruje około 1,2 miliona osób. Refundowane leki przeciwdepresyjne wykupiło dwukrotnie więcej Polaków niż 10 lat temu i liczba ta sięga nawet do 1,5 miliona [1]. Współcześnie termin „depresji” uległ spopularyzowaniu i obejmuje zarówno kontekst psychiatryczny, a więc stan depresji w przebiegu chorób afektywnych, jak i stany depresyjne występujące w przebiegu chorób somatycznych. Wystąpienie depresji często wiąże się ze współdziałaniem predyspozycji genetycznych, czynników stresowych i ogólnej kondycji organizmu, a najczęściej jest powiązane z zaburzeniem czynności neuroprzebieżników mózgowych. W leczeniu depresji stosowane są leki przeciwdepresyjne, których główną rolą jest podwyższenie poziomu monoamin – noradrenaliny (NA), dopaminy (DA) oraz serotoniny (5HT) [2]. Zaburzone neuroprzebieżnictwo zaobserwowano również podczas badań mechanizmu uzależnienia. Terminu „uzależnienie” najczęściej stosuje się w przypadku nadużywania substancji psychoaktywnych, które działają na układ nerwowy, zwanych potocznie „narkotykami”. Wyróżnia się kilka grup narkotyków: stymulanty, empatogeny, depresanty i halucynogeny. Substancje psychoaktywne o efekcie narkotycznym charakteryzują się zbliżoną budową strukturalną do NA, DA i 5HT, konkurują z neuroprzebieżnikami o miejsca wiązania na transporterach i blokują ich wychwyt zwrotny, co zwiększa stężenie i czas aktywności monoamin w przestrzeni synaptycznej [3]. Uzależnienie to neurobiologiczna choroba związana z czynnikami genetycznymi, psychospołecznymi i środowiskowymi. Częstymi jej objawami są takie zachowania jak: osłabiona kontrola nad stosowaniem narkotyków, przymusowe używanie i kontynuowanie spożywania mimo szkodliwości, efektów ubocznych i konsekwencji społecznych [4]. W przypadku obu chorób bardzo istotne znaczenie mają zaburzenia układu nagrody, które w konsekwencji prowadzą do anhedonii, a także mogą skutkować zaburzeniami odżywiania, snu i problemem w nawiązywaniu kontaktów społecznych. Osoby uzależnione, zażywające narkotyki w celach rekreacyjnych bardzo rzadko są świadome niebezpieczeństwa wynikającego ze stosowania mieszanek związków, jak i wielokierunkowego wpływu tych substancji na psychikę i funkcjonowanie mózgu.

¹ gniadzikweronika@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Genetyków i Biologów Eksperymentalnych „Cor-tex”, Zakład Fizjologii i Neurobiologii Molekularnej, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Wrocławski.

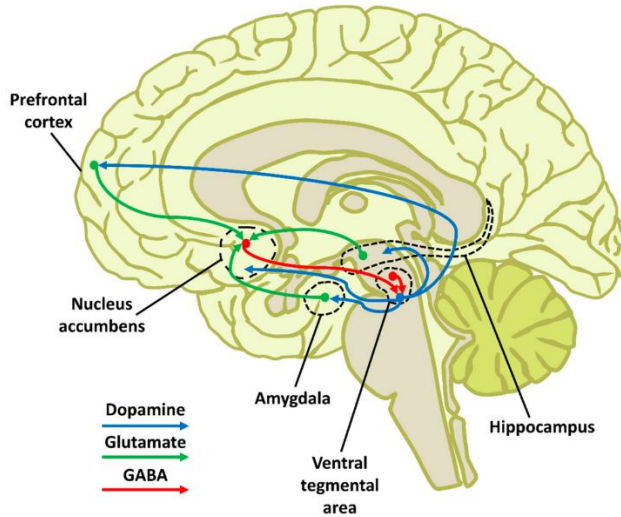
Przy współwystępowaniu depresji i uzależnienia od narkotyków ważne jest indywidualne podejście do pacjenta i ułożenie planu leczenia obu chorób jednocześnie. Należy szczególnie uważnie dobierać stosowane leki w terapii farmakologicznej, aby uniknąć niepożądanych interakcji leków przeciwdepresyjnych z substancjami psychoaktywnymi, które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta.

2. Choroba afektywna jednobiegunowa (depresja nawracająca)

Choroba afektywna jednobiegunowa charakteryzuje się przewlekłym poczuciem smutku i przygnębienia, które mogą wykazywać znaczne wahania okołodobowe u znacznej części osób dotkniętych chorobą. Uciążliwe dla codziennego funkcjonowania jest poczucie wyczerpania i braku energii do podejmowania jakichkolwiek działań, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń snu, spadku masy ciała i nieprawidłowej aktywności ruchowej. Do podstawowych objawów należy również osłabienie percepcji emocjonalnej powiązanej z niemożnością odczuwania przyjemności z życia i codziennych czynności, zwane zubożeniem emocjonalnym. Zmiany mogą obejmować trudności w koncentracji uwagi, zachowaniu toku i treści myślenia, jak i zwiększoną tendencję samobójczą. Często występują myśli depresyjne, które obejmują pesymistyczne postrzeganie świata i niską samoocenę wynikającą z przeświadczenia o braku wartości i poczucia winy. W skrajnych i najtrudniejszych przypadkach ciężkiej depresji pojawiają się myśli samobójcze, które nierzadko prowadzą do śmierci [2]. Diagnoza depresji opiera się na rozpoznaniu co najmniej dwóch z podstawowych objawów, które utrzymują się przez 14 lub więcej dni. Wyróżnia się różne podłoża chorób, jak i kilka podtypów zespołów depresyjnych. Depresja może mieć podłoże genetyczne, kiedy to dziedziczone są geny zwiększające predyspozycję do rozwoju choroby we wczesnym wieku. Istotną rolę odgrywają także czynniki środowiskowe i stresowe, głównie traumatyzujące wydarzenia we wczesnym okresie rozwoju i u osób dorosłych. Stres z okresu dzieciństwa silnie wpływa na mechanizmy odczuwania i odpowiedzi na stres w późniejszych etapach rozwoju [5]. Oprócz najbardziej „typowej” depresji melancholicznej wyróżnia się m.in. depresję psychotyczną z urojeniami depresyjnymi, depresję sezonową obecną w okresie jesienno-zimowym, depresję w wieku starszym i depresję lękową (agitowaną) [2].

2.1. Molekularne podłoże depresji

Zmiany chorobowe w przebiegu depresji obejmują wiele obszarów mózgu, w tym struktury układu nagrody. Przypuszcza się, że zaburzenia tego układu są główną przyczyną anhedonii i braku motywacji [6]. Kluczowymi strukturami układu nagrody są brzuszny obszar nakrywki (VTA, *ventral tegmental area*), jądro półleżące przegrody (NAcc, *nucleus accumbens*), ciało migdałowe (*amygdala*), kora przedczołowa (PCF, *prefrontal cortex*) oraz hipokamp [7]. Za prawidłowe funkcjonowanie elementów układu nagrody odpowiadają wiązki zakończeń neuronów, wypełnionych neuroprzekaźnikami: glutaminianem, DA i GABA. Tworzą one trzy projekcje neuronalne: z ciał komórek VTA do NAcc, ciała migdałowego, hipokampa i PFC; glutaminianergiczne projekcje z PFC, ciała migdałowego i hipokampa do NAcc oraz projekcje GABA z NAcc do VTA [7] (rys. 1). Łączą one przetwarzanie i powiązanie emocji z daną sytuacją, a także odpowiadają za reakcję na wydarzenia. Badania neurobiologiczne wskazują na VTA i NAcc jako najbardziej znaczące w zwierzęcym modelu depresji wywołanej przewlekłym stresem [6].



Rysunek 1. Schematyczny rysunek struktur układu nagrody wraz z projekcjami neuronalnymi [7]

VTA składa się głównie z neuronów dopaminergicznych i bierze udział w odpowiedzi na nagrodę, ale również na wydarzenia awersyjne. Czynniki stresowe zwiększają aktywność neuronów dopaminergicznych VTA, wywołując zachowania depresyjne. Zaobserwowano, że wywołana stresem zwiększona liczba wyładowań neuronalnych utrzymuje się nawet przez kilka tygodni po ustaniu bodźca stresowego i prowadzi do zwiększenia gęstości synaptycznej kolców dendrytycznych synaps pobudzających, co może zwiększać podatność na stres w przyszłości [6]. Przewlekły stres ma podobny wpływ na NAcc. Zarówno zwiększona transmisja glutaminianergiczna, jak i dopaminergiczna w NAcc mogą promować lub hamować zachowania depresyjne wywołane stresem. Zmiany w projekcjach neuronalnych w konsekwencji prowadzą do zmian morfologii receptorów dla neuroprzebieżników i regulacji uwalniania czynników transkrypcyjnych [6], tym samym mogą prowadzić do zaburzeń uwalniania i wychwytu zwrotnego DA. Oprócz zmian w zakresie neuroprzebieżnictwa w obrębie struktur układu nagrody obserwuje się także redukcję liczby komórek oraz znaczne osłabienie plastyczności neuronalnej. Zaburzenia w zakresie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej obejmują zmniejszoną ekspresję kluczowego neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) i jego receptora TrkB, związanych z plastycznością synaptyczną i adaptacją sieci neuronalnych do nowych warunków. Ekspresja BDNF jest regulowana przez czynniki stresowe i glikokortykosteroidy. Podobnie do warunków fizjologicznych, u pacjentów z depresją obecne jest wysokie stężenie BDNF we krwi, jednak zaburzone jest jego uwalnianie [8]. Zaobserwowano także znaczną redukcję aktywności neuronów i degenerację komórek glejowych w PFC u pacjentów z depresją, którzy popełnili samobójstwo [5].

W odpowiedzi na stres dochodzi do aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic–pituitary–adrenal*) i układu współczulnego. U 70% pacjentów z depresją obserwuje się zaburzenia w zakresie regulacji i nadaktywność osi HPA [5]. Aktywacja wywołana stresem prowadzi do uwolnienia glikokortykosteroidów do krwi, głównie kortyzolu, zwanego hormonem stresu. Podwyższone stężenie kortyzolu może

prowadzić do wystąpienia ekscytotoksyczności w neuronach piramidowych hipokampa, co skutkuje zanikiem kolców dendrytycznych i atrofią dendrytów, a także zahamowaniem neurogenezy [5, 9, 10]. Nieprawidłowa czynność receptorów glikokortykoidowych przyczynia się do nadaktywności HPA w depresji. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu endokrynnego powiązано również z zaburzeniami snu, rytmów dobowych, a także z osłabieniem odporności [5].

Depresja jest chorobą heterogenną i mimo dynamicznego rozwoju neuropsychiatrycznych i neurofizjologicznych metod badawczych patofizjologiczne podłoże, jak i mechanizmy rozwoju choroby nie zostały do końca poznane. W myśl najbardziej powszechnej hipotezy monoaminowej podłożem depresji jest niedobór neuroprzekaźników NA, DA i 5HT. Na podstawie tej koncepcji stosowane są leki przeciwdepresyjne, których zadaniem jest hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników [11]. Serotonina moduluje neuroplastyczność, zwłaszcza we wczesnych etapach rozwoju, poprzez regulację transmisji glutaminianergicznej. Przy zbyt niskim stężeniu 5HT obserwuje się zaburzenia neurogenezy przez obniżone uwalnianie BDNF, zahamowany wzrost neuronów serotonergicznych i długość ich dendrytów. Serotonina wchodzi także w interakcje z białkami adhezji synaptycznej, które odpowiadają za synaptogenezę i remodelowanie neurytów poprzez zwiększenie ich ekspresji [12]. Zaburzenia w dystrybucji 5HT powiązано ze zmianami w zachowaniu i funkcjach somatycznych, takich jak: zmniejszony apetyt, zaburzenia snu i rytmów dobowych, a także odpowiedzi na ból i zmiany temperatury ciała [11]. Według najnowszych badań nie znaleziono dowodów na to, że depresja jest powiązана lub wywołana niskim poziomem lub obniżoną aktywnością serotoniny [13]. Przypuszcza się za to, że może być powiązана z metabolizmem tryptofanu, prekursora 5HT, lecz potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań. Pozostałymi wyszczególnionymi monoaminami są noradrenalina i dopamina wspomniana w kontekście układu nagrody. Noradrenalina moduluje funkcjonowanie PFC, pamięci roboczej oraz wpływa na zachowanie i uwagę. Bierze również udział w tworzeniu wspomnień o zabarwieniu emocjonalnym. Dopamina jest głównie związana z układem nagrody i motywacją, zatem zaburzenia w neuroprzekaźnictwie dopaminergicznym i noradrenergicznym skutkują brakiem motywacji, trudnościami w koncentracji i agresją. Koncepcja sugeruje, że ograniczona funkcjonalność neuroprzekaźników w depresji może wynikać z zaburzeń funkcji transporterów i receptorów monoamin [11]. Hipoteza monoaminowa, mimo powszechnej akceptacji ze względu na prostotę i zrozumiałość, nie wyjaśnia opóźnionego działania leków przeciwdepresyjnych i przypadków depresji lekoopornej [14]. Zgodnie z hipotezą leki przeciwdepresyjne powinny przynosić natychmiastowy efekt. Natomiast opóźnienie działania i złagodzenie objawów po 2-4 tygodniach stosowania leków jest zgodne z hipotezą neuroplastyczności i neurogenezy. Hipoteza neuroplastyczności sugeruje, że stres i uwolnione do krwiobiegu glikokortykosteroidy indukują zanikanie dojrzałych neuronów hipokampa. Hipoteza neurogenezy podkreśla wpływ stresu na zmniejszenie liczby komórek prekursorowych i niedojrzałych neuronów w hipokampie. Badania wykazują, że leki przeciwdepresyjne miałyby przywracać zanikające neurony hipokampalne w ciągu kilku tygodni terapii, stąd opóźniona odpowiedź na leki. Leki przeciwdepresyjne wpływają także na ekspresję i uwalnianie BDNF, który pozytywnie wpływa na morfologię neuronów i ma działanie przeciwdepresyjne [14]. Pełne zrozumienie mechanizmów depresji pozwoli na opracowanie skutecznej i efektywnej terapii farmakologicznej.

2.2. Leczenie farmakologiczne

Najważniejszą formą leczenia depresji jest leczenie farmakologiczne. Istotne jest, aby dobrać leki przeciwdepresyjne bezpieczne dla pacjenta i możliwie najskuteczniejsze. W tym celu należy uwzględnić wiek, płeć, nasilenie objawów i obecność chorób współistniejących. W przypadku występowania myśli samobójczych i zaburzeń lękowych należy dobrać leki szczególnie ostrożnie, aby nie nasilały objawów obu zaburzeń i nie wchodziły ze sobą w interakcje. Współcześnie stosuje się leki przeciwdepresyjne nowej generacji, do których należą najczęściej stosowane selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI, *selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*). Leki te należy stosować codziennie w dawkach określonych przez lekarza psychiatrę, które są indywidualnie dopasowane do potrzeb pacjenta, aby terapia przyniosła jak najlepsze efekty. Ważne jest, aby nie zwiększać samodzielnie dawki leku. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych, mimo skuteczności w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych, obarczone jest dużym ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych, takich jak: bóle głowy, nudności i bóle brzucha. Te objawy pojawiają się najczęściej na początku leczenia i zanikają z czasem, zazwyczaj nie wymagają także stosowania innych leków, np. leków przeciwbólowych [15]. Stosowanie SSRI może wywołać zaburzenia erekcji, anorgazmę i obniżone libido. Działaniem ubocznym leku może być także przyrost masy ciała oraz zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. W początkowej fazie leczenia należy uwzględnić możliwość wystąpienia stanów lękowych, problemów z pamięcią, impulsywności i nadmiernego rozdrażnienia, jako niepożądanych skutków ubocznych stosowania leków, które w wielu przypadkach prowadzą do zakończenia terapii przez pacjenta [15]. Oprócz terapii farmakologicznej dużą skuteczność wykazuje terapia elektrowstrząsowa stosowana w leczeniu ciężkiej depresji, a także fototerapia w przypadku depresji sezonowej [2]. Wszystkim osobom z depresją zaleca się również psychoterapię. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że połączenie leczenia farmakologicznego i psychoterapii przynosi najlepsze efekty terapeutyczne zwłaszcza u młodych osób [15].

2.2.1. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI

Leki z grupy SSRI są grupą leków najczęściej przepisywanych pacjentom chorym na depresję, ze względu na korzystność profilu bezpieczeństwa stosowania, skuteczność i stosunkowo niewielką liczbę skutków ubocznych [16]. Terapia farmakologiczna lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI może stymulować plastyczność synaptyczną i pobudzać neurogenezę w hipokampie, a także zwiększa ekspresję czynnika BDNF. Zaobserwowano znaczny przyrost objętości kory mózgowej i hipokampów u osób dorosłych po podaniu leków. SSRI zmniejszają reaktywność ciała migdałowatego w bardzo krótkim czasie, co ogranicza emocjonalną odpowiedź na negatywnie nacechowane wydarzenia lub przyspiesza zapominanie o nich [15]. Co istotne, efekty stosowania leków przeciwdepresyjnych obejmują lepszą zdolność rozwiązywania problemów, zmniejszają poczucie bezradności i podatność na stres, poprawiają sen, a także polepszają samoocenę i poczucie własnej wartości. W konsekwencji poprawiają nastrój i zwiększają motywację. Mechanizm działania opiera się na zwiększaniu stężenia i aktywności serotoniny poprzez blokowanie jej wychwytu zwrotnego z przestrzeni synaptycznej [16,

17]. Leki wykazują wysoką selektywność wobec transportera serotoninowego (SERT), nie wpływając lub wpływając w małym stopniu na neuroprzekaznictwo DA i NA [16].

Do leków SSRI zaliczane są m.in. fluoksetyna i escitalopram. Mogą być stosowane nie tylko w terapii depresji, ale także przy zaburzeniach lękowych, fobii społecznej, PTSD i bulimii [16]. Fluoksetyna jest pierwszym lekiem z tej grupy, wprowadzonym do terapii pod nazwą Prozac®. Lek cieszył się ogromną popularnością w USA w latach 80. i 90. i został nazwany „pigułką szczęścia” [17]. Fluoksetyna charakteryzuje się co najmniej dwukrotnie dłuższym czasem półtrwania od innych leków z grupy SSRI, o długości od 2 do 4 dni, co jest dużą zaletą przy omyłkowym pominięciu dawki leku [18]. Escitalopram ma najbardziej specyficzne działanie na miejsce pierwotne i allosteryczne transportera serotoniny, jak i charakteryzuje się największą skutecznością kliniczną [2]. W badaniach porównawczych leków z grupy SSRI wykazano, że escitalopram przywraca fizjologiczną pobudliwość i liczbę wyładowań neuronów 5HT już po 2 tygodniach terapii, podczas gdy pozostałe leki wywołują ten sam efekt po co najmniej 3 tygodniach stosowania [19]. Różnice wynikają prawdopodobnie z możliwości wiązania allosterycznego do SERT [17, 19].

W przypadku leków przeciwdepresyjnych rzadko mówi się o ich nadużywaniu, ponieważ przyjmowanie leków w celu terapeutycznym wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju uzależnienia. Po przerwaniu terapii mogą natomiast pojawić się objawy odstawienia leku. Co istotne, u osób z depresją nie zaobserwowano zwiększającej się tolerancji na leki przeciwdepresyjne, a także nie wykazują one zachowań sugerujących nałóg, takich jak usilne próby zdobycia leku lub samodzielne zwiększanie dawki bez konsultacji z lekarzem, występujących u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych o działaniu narkotycznym [15]. Przedawkowanie SSRI bardzo rzadko prowadzi do śmierci i zazwyczaj nie niesie poważnego ryzyka zdrowotnego. Potencjalne zagrożenie może stanowić przedawkowanie escitalopramu, który ze względu na odmienną strukturę chemiczną od pozostałych antydepresantów może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy serca. Za konsekwencję stosowania dużych dawek leków przeciwdepresyjnych, stanowiącą największe zagrożenie dla życia pacjenta, uważa się zespół serotoninowy [16].

2.2.2. Zespół serotoninowy

Systematyczny wzrost częstości diagnozowania depresji, a tym samym stosowania leków przeciwdepresyjnych, doprowadził do częstszego występowania zespołu serotoninowego. Zespół serotoninowy jest zespołem objawów nerwowo-mięśniowych, wegetatywnych i zmian stanu psychicznego wywołanych nadmierną aktywnością serotoniny [2, 16] głównie na receptory 5HT_{1A} i 5HT_{2A} [20]. Nowe badania wykazują, że przyczyną jest także postępująca toksyczność serotoniny, co wyjaśnia spektrum przebiegu i objawów zespołu od łagodnego do ciężkiego [21]. Może ona wynikać z przedawkowania lub zażycia kombinacji leków, które podnoszą poziom serotoniny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Należą do nich substancje psychoaktywne, w tym MDMA, LSD, amfetamina i niektóre opioidy, np. morfina [22]. Objawy wegetatywne występujące w zespole serotoninowym obejmują najczęściej wzrost temperatury ciała, nudności, wymioty i tachykardię. Do zmian stanu psychicznego zalicza się zaburzenia świadomości, nadmierne pobudzenie, niepokój oraz lęk, niekiedy euforię oraz polepszenie nastroju. Najbardziej problematyczny jest szybki rozwój objawów występujący w bardzo

krótkim czasie od przyjęcia czynnika zwiększającą aktywność serotonergiczną [2]. Do tej pory nie opracowano skutecznej terapii zespołu serotoninowego, a w celu złagodzenia objawów efekty przynosi jedynie odstawienie czynnika wywołującego lub zastosowanie benzodiazepin [16]. Ze względu na szybkość działania benzodiazepiny są stosowane w celu rozluźnienia mięśni i złagodzenia stanów lękowych [21]. Zespół serotoninowy może wystąpić u każdego pacjenta stosującego leki przeciwdepresyjne niezależnie od wieku, jednak w grupie zwiększonego ryzyka znajdują się osoby starsze i najczęściej przewlekle chore [20], a także młodzi dorośli w wieku 15-34 lata, ze względu na częstsze zażywanie substancji narkotycznych w tej grupie wiekowej [23].

3. Podstawy oddziaływania substancji psychoaktywnych na układ nerwowy

Wszystkie znane substancje psychoaktywne w różnym stopniu działają na układ nerwowy, w szczególności na układy, które w jego obrębie odpowiadają za neuroprzebieżność. Narkotyki mają szczególnie duży wpływ na układ nagrody przez modulowanie odczuwania stanów emocjonalnych, m.in. pobudzenia, euforii, jak i rozluźnienia [3]. Podstawą właściwości nagradzających substancji psychoaktywnych jest aktywacja układu nagrody i zwiększenie poziomu dopaminy, która po uwolnieniu z VTA jest transportowana do NAcc, ciała migdałowatego i hipokampa [24], gdzie wpływa na neuroplastyczność i procesy pamięciowe będące podstawą mechanizmu uzależnienia. Uzależnienie jest chroniczną chorobą mózgu, która podobnie jak depresja, wynika z zaburzeń układu nagrody [25]. Rozregulowanie neurotransmisji przy uzależnieniu polega na zaburzeniach wytwarzania i uwalniania neuroprzekazników, jak i nieprawidłowej funkcji receptorów, które mogą wynikać z predyspozycji genetycznych, być odpowiedzią na silny stres lub choroby afektywne, a także mogą być konsekwencją zażywania substancji psychoaktywnych. U większości osób zażywających narkotyki dochodzi do neuroadaptacji, czyli zmian wrażliwości mózgu na substancje, które to zmiany prowadzą do wykształcenia zależności od narkotyku i osłabienia kontroli nad jego przyjmowaniem [25]. Rozwinięcie się uzależnienia obejmuje kilka etapów: od pierwszego zażycia przez powtarzanie stosowania, które coraz silniej angażuje korę przedczołową i jej projekcje glutaminianergiczne do NAcc, aż do końcowego uzależnienia. Silna motywacja do zażycia narkotyku wyzwala zachowania poszukiwawcze. Uważa się, że kontakt z narkotykiem sensytyzuje szlaki dopaminowe i glutaminianowe, powodując wzrost ich aktywności podczas przyjmowania kolejnych dawek narkotyku. W szlakach związanych z tolerancją, czyli stopniowym spadkiem skuteczności działania substancji psychoaktywnej, zachodzi zjawisko przeciwne [25].

Ze względu na szerokie spektrum działania i różne efekty narkotyczne substancje psychoaktywne zaklasyfikowano do czterech głównych grup: stymulantów, depresantów, empatogenów i halucynogenów.

3.1. Stymulanty

Stymulanty pobudzają ośrodkowy układ nerwowy, wywołując uczucie szczęścia, zwiększenie czujności i energii, niemożność snu oraz pobudzenie seksualne [3]. Do tej grupy substancji zalicza się m.in. kokainę, amfetaminę i kofeinę.

Kokaina może być przyjmowana donosowo, przez bezpośrednie wstrzyknięcie do krwiobiegu lub przez palenie. Wywołuje głównie uczucie euforii, pobudzenie oraz zmniejszenie apetytu, a zażywanie obarczone jest ryzykiem zawału serca i nagłej śmierci [26]. Substancja ta jest antagonistą niekompetycyjnym transporterów wychwyty zwrotnego

DA, NA i 5HT [3], a także blokuje bramkowane napięciem kanały sodowe, co najczęściej skutkuje miejscowym znieczuleniem i zmniejszoną aktywnością lokomotoryczną. Przez niespecyficzne działanie na transportery neuroprzekaźników narkotyk działa na wiele komórek mózgu, niekiedy o przeciwstawnych funkcjach, co wywołuje różne efekty zażycia. Potencjalnie do rozwoju uzależnienia od kokainy najbardziej przyczynia się działanie na transmisję dopaminergiczną [26]. Działanie kokainy jest stosunkowo krótkie, a jego następstwem jest chęć zażycia kolejnej dawki w celu przedłużenia euforycznego efektu [3]. Fizyczne objawy odstawienia rzadko stanowią zagrożenie dla życia i zazwyczaj obejmują bóle mięśni i drżenie, natomiast symptomy psychologiczne są znacznie częstsze i bardziej problematyczne. Należą do nich: depresja, stany lękowe, anhedonia, problemy z koncentracją i nadmierna senność [27].

Amfetamina wywołuje bardzo podobne efekty psychotyczne do kokainy, lecz utrzymują się one znacznie dłużej. W przeciwieństwie do kokainy, amfetamina blokuje wychwyt zwrotny monoamin kompetycyjnie, co jest dużo słabszym mechanizmem od antagonizmu niekompetycyjnego. Narkotyk blokuje również enzym oksydazę monoaminową A odpowiedzialną za rozkład DA, NA i 5HT [3]. Częste zażywanie prowadzi do rozwoju tolerancji na substancję i uzależnienia, a także bardzo łatwo ją przedawkować.

Kofeina występuje w wielu produktach spożywczych, dlatego jest uznawana za najszerzej stosowaną substancję psychoaktywną na świecie. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania, więc jej wysokie stężenie utrzymuje się w mózgu nawet do 10 godzin. Kofeina jest najslabszym stymulantem i inaczej niż pozostałe substancje z tej grupy działa antagonistycznie do metabotropowych receptorów adenozytowych [25]. Zmniejszają one pobudliwość komórek, a adenozyzna działa jako inhibitor aktywności neuronów, chroniąc je przed ekscytotoksycznością. Receptory adenozytowe są szeroko rozpowszechnione w całym mózgu i odpowiadają w dużej mierze za hamowanie uwalniania glutaminianu, DA i acetylocholino, zatem działanie kofeiny opiera się na zwiększeniu aktywności psychomotorycznej i ogólnym pobudzeniu organizmu. Tolerancja na tę substancję wytwarza się bardzo szybko, a objawy odstawienia można obserwować już po 12-24 godzinach [3]. Kofeina bywa nazywana substancją psychoanaleptyczną przez pobudzanie procesów myślowych i wegetatywnych [17].

3.2. Empatogeny

Głównym efektem psychotycznym empatogenów jest wzrost emocjonalności i empatii, ale wykazują one także działanie pobudzające. Większość z nich jest zażywana rekreacyjnie i często nazywane są „narkotykami klubowymi” [25], dzięki temu, że wywołują łagodne halucynacje i nasilają odczuwanie doznań zmysłowych, w tym seksualnych [17]. Do tej grupy zalicza się m.in. MDMA, którego mechanizm działania jest połączeniem hamowania wychwytu zwrotnego monoamin z bezpośrednim pobudzeniem receptorów serotoninowych [17]. MDMA wywołuje odwrócony transport DA, NA i 5HT przez ich transportery oraz zaburza upakowanie neuroprzekaźników w pęcherzyki wewnątrzkomórkowe, utrudniając neurotransmisję. Ryzyko uzależnienia jest stosunkowo niskie, a toksyczność obserwuje się tylko w przypadku stosowania bardzo dużych dawek. Zagrożenie dla życia stanowi znaczne podwyższenie temperatury ciała, a do działań niepożądanych można zaliczyć zaburzenia funkcji poznawczych i wywoływanie stanów depresyjnych [3].

3.3. Depresanty

Depresanty charakteryzują się działaniem przeciwstawnym do stymulantów, które opiera się na hamowaniu aktywności neuronów. Powoduje to najczęściej rozluźnienie, senność i uczucie relaksacji [3]. Do depresantów należą opioidy, alkohol, benzodiazepiny i kannabinoidy.

Opioidy są agonistami receptorów opioidowych i ich efekty psychotyczne polegają na podniesieniu nastroju, działaniu przeciwbólowym i przeciwłękowym [17], a swoim działaniem naśladują endorfiny. Opioidy charakteryzują się wysokim ryzykiem uzależnienia i łatwością przypadkowego przedawkowania, które może doprowadzić do depresji oddechowej. Często rozwija się tolerancja na efekt euforyczny i przeciwbólowy substancji, a także występują nieprzyjemne objawy odstawienia [25].

Alkohol zdecydowanie wyróżnia się z grupy substancji psychoaktywnych o efekcie narkotycznym ze względu na swoje znaczenie społeczne i powszechną dostępność oraz legalność. Oprócz znacznego, niekorzystnego wpływu alkoholu na cały organizm układ nerwowy jest szczególnie wrażliwy na jego działanie. Może powodować trwałe upośledzenie funkcji poznawczych i kognitywnych poprzez wystąpienie zjawiska „odhamowania” i wywołanie depresji układu nerwowego. Cechą charakterystyczną działania jest szybkie unieczynnienie funkcjonowania kory czołowej przy jednoczesnym zwiększeniu aktywności innych części mózgu już przy niskich dawkach. Alkohol etylowy hamuje przewodnictwo glutaminianergiczne przez blokowanie receptorów NMDA i AMPA. Może także zwiększać aktywność receptora GABA_A w błonie postsynaptycznej, jednocześnie zmniejszając aktywność GABA_B w błonie presynaptycznej w innej części mózgu [3]. Przypuszcza się, że etanol zmienia konformację białek przez wiązanie się z ich hydrofobowymi kieszeniami. W ten sposób zaburza funkcje receptorów neuroprzekazników i enzymów [25]. Alkohol działa bardzo niespecyficzenie i ogólnie, stąd różne efekty działania. Nagradzające efekty substancji wynikają ze zwiększenia aktywności receptorów dla 5HT zlokalizowanych w VTA i uwolnienia dopaminy [3]. Uzależnienie od alkoholu, zwane alkoholizmem, jest najczęstszym uzależnieniem od substancji psychoaktywnej i stanowi istotny problem społeczny.

Benzodiazepiny przeciwdziałają lękowi i zmniejszają nasilenie nudności i wymiotów [17], a także wykazują działanie nasenne [25]. Przypuszcza się, że zwiększają przewodnictwo GABA-ergiczne, a w konsekwencji przeciwdziałają nadmiernej aktywizacji mózgu. Prawdopodobnie te substancje wpływają na wydzielanie dopaminy w wyniku odhamowania neuronów VTA [3]. Uzależnienie od benzodiazepin często współwystępuje z uzależnieniem od alkoholu, co utrudnia detoksykację i opóźnia efekty terapeutyczne. Bardzo często występują również ostre zespoły odstawienia, które są spowodowane długotrwałym stosowaniem, wysoką dawką lub krótkim okresem półtrwania leków [28].

THC należy do substancji oddziałujących z receptorami kanabinoidowymi, których jest częściowym agonistą. Odprężenie i euforia, a także zwiększony apetyt i libido są skutkiem pobudzenia tych receptorów. Restrykcje dotyczące stosowania THC są stopniowo łagodzone w wielu państwach, także ze względu na pozytywną aktywność terapeutyczną substancji [17]. Zagrożeniem związanym z zażywaniem narkotyku jest upośledzenie funkcji układu oddechowego, a także choroby sercowo-naczyniowe i negatywny wpływ na rozwój psychospołeczny i zdrowie psychiczne [3].

3.4. Halucynogeny

Halucynogeny są grupą substancji psychoaktywnych o działaniu „iluzjogennym”, czyli zmieniającym postrzeganie realnego zdarzenia, rzeczy lub osoby. Często w kontekście tej grupy narkotyków używa się nazwy „psychodeliki”, a więc substancje „poszerzające umysł”. Ciekawym efektem psychotycznym tej grupy jest synestezja, czyli mieszanie się percepcji zmysłowych, które może się przejawiać widzeniem muzyki lub słyszeniem kolorów [25]. LSD jest jednym z przedstawicieli psychodelików, który wiąże się z receptorami serotoninowymi i dopaminowymi. LSD uznawane jest za najsilniejszą substancję psychoaktywną [17]. Główny efekt psychotyczny opiera się na „fragmentacji ego”, opisywanej jako zatarcie granicy psychologicznej między odczuwaniem siebie a odbiorem świata zewnętrznego. Uważa się, że LSD ma mały potencjał uzależniający, natomiast tolerancja rozwija się bardzo szybko i znika w niedługim czasie od zaprzestania przyjmowania narkotyku. Stosowanie LSD charakteryzuje się szybką adaptacją, a więc każda kolejna dawka wywołuje coraz słabszy efekt [25].

4. Współwystępowanie depresji i choroby uzależnieniowej

Pod względem częstości współwystępowania depresji i uzależnienia od substancji psychoaktywnych najczęściej występuje depresja i uzależnienie od alkoholu z wynikiem 20%. W przypadku uzależnienia od kokainy częstość współwystępowania wynosi od 16% do 34%, a od kannabinoidów od 13,5% do 38% przypadków [29]. Obecność jednego zaburzenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego. Współwystępowanie może być również wywołane zażywaniem substancji psychoaktywnych wyzwalających utajone predyspozycje do depresji u osób z grupy zwiększonego ryzyka. Wreszcie wspólne czynniki predysponujące, takie jak czynniki biologiczne, społeczne lub środowiskowe oraz narażenie na stres i traumę w dzieciństwie mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia depresji i uzależnienia [29]. Ze względu na potencjalne interakcje leków i problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarzy kluczowe znaczenie ma właściwy i ostrożny dobór terapii farmakologicznej. W związku z tym leczenie powinno łączyć psychoterapię i bezpieczne leczenie farmakologiczne.

4.1.1. Farmakoterapia uzależnień

W leczeniu uzależnienia od alkoholu w Polsce najczęściej stosowany jest diazepam w celu redukcji objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego oraz zabezpieczenia przed powikłaniami. Wadą leku jest potencjał uzależniający i ryzyko wywołania depresji układu nerwowego [2].

Leczenie uzależnienia od opioidów można podzielić na leczenie podtrzymujące i detoksykację. W obu opcjach terapii stosowane są metadon i buprenorfina, uważane za skuteczne w równym stopniu. Leki oddziałują na receptory opioidowe i powinny być stosowane aż do ustąpienia objawów abstynencyjnych, zmniejszenia głodu narkotykowego i tolerancji na opioidy. Buprenorfina jest uważana za bezpieczniejszą od metadonu w razie przedawkowania przez słabsze działanie depresyjne na układ oddechowy [2].

Leczenie uzależnienia od benzodiazepin polega na odstawieniu leków uspokajających. Najkorzystniejsze jest podejście dynamiczne, kiedy to zredukowana jest dawka leku w zależności od samopoczucia pacjenta i nasilenia objawów abstynencyjnych. Istotne jest wprowadzanie leków pomocniczych, które mogą zapobiec wystąpieniu innych schorzeń, np. napadów drgawkowych.

Uzależnienie od stymulantów najlepiej jest leczyć terapią poznawczo-behawioralną, z jednoczesnym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych skutecznych w leczeniu epizodów depresyjnych wywołanych odstawieniem środka psychostymulującego. Terapia farmakologiczna budzi wiele wątpliwości, ze względu na wysokie ryzyko nasilenia uzależnienia i wystąpienia zaburzeń nastroju i zachowania oraz problemów sercowo-krażeniowych [2].

Objawy związane z używaniem halucynogenów w większości przypadków ustępują samoistnie, a uzależnienie od tych substancji nie wymaga terapii farmakologicznej.

Ze względu na częste występowanie epizodów depresyjnych wywołanych odstawieniem substancji psychoaktywnej często przepisywane są leki przeciwdepresyjne, które skutecznie łagodzą objawy. Zazwyczaj jednoczesne stosowanie leków SSRI i leczenie uzależnienia nie powoduje zagrażających życiu skutków ubocznych (tab. 1). Z niektórymi substancjami leki SSRI mogą wchodzić w interakcje, które wzmacniają ich działanie lub osłabiają, a w niektórych przypadkach interakcje są neutralne. Najpoważniejszym powikłaniem wydaje się zespół serotoninowy, który może wystąpić po zastosowaniu leków zwiększających aktywność serotoniny. Wysokie ryzyko zdrowotne pojawia się przy przedawkowaniu leków.

4.1.2. Stymulanty a SSRI

Zarówno SSRI, jak i stymulanty zwiększają poziom serotoniny w mózgu, co może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, związanego z nadmiernym pobudzeniem, drżeniem mięśni, gorączką i zaburzeniami rytmu serca. Ponadto istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty, bóle głowy, zaburzenia snu i stany lękowe, w przypadku jednoczesnego stosowania leków SSRI i stymulantów.

Uzależnienie od kokainy zwiększa ryzyko wystąpienia depresji. Efekty psychotyczne po zażyciu substancji szybko zanikają, ponieważ jest szybko metabolizowana i spada jej poziom we krwi. Następuje faza niepokoju, nadmiernego pobudzenia i bezsenności, której towarzyszy pragnienie zażycia kolejnej dawki. Gdy pragnienie nie zostanie zaspokojone, następuje „załamanie” objawiające się pogorszonym nastrojem, brakiem energii i zaburzeniami koncentracji. Niektóre osoby doświadczają niewielkiego uczucia euforii, po którym następują ataki paniki i stany lękowe nawet po jednorazowym zażyciu [31]. W początkowym etapie terapii depresji i uzależnienia od kokainy nie zaleca się stosowania leków z grupy SSRI, jako leków łagodzących objawy depresyjne i ograniczających przyjmowanie narkotyku. Uzależnienie od kokainy zwiększa ryzyko wystąpienia depresji odpornej na leczenie i często prowadzi do gorszych wyników leczenia, poprzez silny wpływ na układ dopaminergiczny i ryzyko wywołania anhedonii [30]. W tym przypadku zaleca się stosowanie leków nie-SSRI w celu leczenia depresji [29]. Podczas abstynencji leki SSRI zdają się ograniczać występowanie zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyku [32].

Kofeina może odwrócić zmiany w przewodnictwie monoamin obserwowane w depresji prawdopodobnie poprzez blokowanie receptora adenylicznej kwasu 5HT w mózgu. Substancja może zwiększać aktywności leków SSRI przy jednoczesnym stosowaniu [33]. W bardzo rzadkich przypadkach zbyt duża dawka kofeiny w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi może wywołać zespół serotoninowy, z powodu nadmiernego uwalniania serotoniny do przestrzeni synaptycznej [34].

4.1.3. Empatogeny i halucynogeny a SSRI

Stosunkowo niedawno zaczęto prowadzić badania nad terapeutyczną funkcją empatogenów i halucynogenów w leczeniu depresji. Wykazano, że zastosowanie psylocybiny znacznie zredukowało objawy depresyjne i lękowe, przy czym nie zaobserwowano uciążliwych skutków ubocznych terapii. Badania nad skutecznością MDMA w terapii depresji również wykazały złagodzenie objawów i zmniejszenie nadaktywności ciała migdałowatego [35]. Stosowanie leków SSRI z empatogenami lub halucynogenami, podobnie jak ze stymulantami, zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Ponadto SSRI mogą wpłynąć na zmniejszenie nasilenia efektów psychotycznych halucynogenów, przez co pacjenci często zwiększają dawkę substancji, zwiększając jednocześnie ryzyko działań niepożądanych.

4.1.4. Depresanty a SSRI

Wysoki wskaźnik depresji wśród osób zażywających opioidy może wynikać z czynników ryzyka, takich jak status społeczno-ekonomiczny, lub depresja może współwystępować przypadkowo [36]. W przypadku leczenia uzależnienia od heroiny leki z grupy SSRI nie wykazują działania skierowanego przeciwko objawom uzależnienia, jedynie wykazały umiarkowany wpływ na stabilizację remisji. Zaobserwowano, że terapia łącząca stosowanie naltreksonu, antagonisty receptorów opioidowych, i leków SSRI jest bardzo obiecującym podejściem do stabilizacji remisji i zapobiegania nawrotom uzależnienia [37].

Alkohol wchodzi w niekorzystne interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi [25], m.in. wpływa na ich metabolizm, co może prowadzić do zwiększonej koncentracji leków we krwi. Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy i problemy z koncentracją [29]. Zwiększa się również ryzyko nasilenia objawów depresji i pogorszenia stanu psychicznego pacjenta. W celu łagodzenia objawów depresji zalecane jest stosowanie leków z innej grupy niż SSRI, najczęściej trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Działanie leków starszej generacji nie jest selektywne, a terapia wydaje się bardziej skuteczna [38]. Nie powinno się zażywać leków przeciwdepresyjnych jako środków ograniczających spożycie alkoholu [29].

Jednoczesne stosowanie leków SSRI i alprazolamu lub flunitrazepamu, należących do benzodiazepin, znacznie zwiększa ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjenta chorego na depresję [39].

Tabela 1. Ryzyko interakcji substancji narkotycznych z lekami SSRI

Rodzaj substancji	Substancja psychoaktywna	Ryzyko interakcji z SSRI
stymulanty	kokaina	niskie ryzyko
	amfetamina	niskie ryzyko
	kofeina	niskie ryzyko
depresanty	opioidy	niskie ryzyko
	alkohol	ryzyko niekorzystnych interakcji
	benzodiazepiny	niskie ryzyko
	kannabinoidy	niskie ryzyko
empatogeny	MDMA	niskie ryzyko
halucynogeny	LSD	niskie ryzyko

Źródło: opracowanie własne.

5. Podsumowanie

Depresja, jak i uzależnienie są chorobami heterogennymi o złożonym podłożu genetycznym i środowiskowym, w których kluczową rolę odgrywają zaburzenia układu nagrody. Nieprawidłowe neuroprzekąźnictwo może być przyczyną poważnych zaburzeń funkcji kognitywnych i poznawczych. Brak motywacji i anhedonia występujące w przebiegu depresji mogą być łagodzone dzięki lekom przeciwdepresyjnym z grupy SSRI, które są również stosowane przy epizodach depresyjnych występujących podczas odstawienia substancji psychoaktywnej w chorobie uzależnieniowej. Z reguły mieszanie substancji psychoaktywnych jest niebezpieczne, ponieważ efekty działania są często nieprzewidywalne, a skutki uboczne po zażyciu danego związku mogą być synergistyczne lub addytywne mimo różnych mechanizmów działania substancji. Jednak pełne zrozumienie molekularnych mechanizmów działania substancji psychoaktywnych zaliczanych do leków przeciwdepresyjnych i narkotyków może przyczynić się do opracowania bezpiecznych i skutecznych terapii zarówno przeciwko depresji, uzależnieniom, jak i przy współwystępowaniu obu chorób.

Literatura

1. ezdrowie.gov.pl [data dostępu: 04.05.2023].
2. Jarema M., Rabe-Jabłońska J., *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015, s. 174-184.
3. Bijoch Ł., Beroun A., Pękała M., *Molekularne podstawy działania wybranych substancji psychoaktywnych*, Postępy Biochemii. Advances in Biochemistry, t. 67, nr 2, 2021, s. 141-156.
4. Savage S.R., Joranson D.E., Covington E.C., Schnoll S.H., Heit H.A., Gilson A.M., *Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement*, Journal of Pain Symptom Management, 26, 2003, s. 131-138.
5. Yang L., Zhao Y., Wang Y., Liu L., Zhang X., Li B., Cui R., *The effects of psychological stress on depression*, Curr Neuropharmacol., 13(4), 2015, s. 494-504.
6. Fox M.E., Lobo M.K., *The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry*, Mol Psychiatry, 24(12), 2019, s. 1798-1815.
7. Turlik J., Wąsikiewicz E., Domaradzka O., Chrostek G., Gniadzik W., Domagalski M., Duda P., *GSK3 β activity in reward circuit functioning and addiction*, NeuroSci, 2, 2021, s. 443-466.
8. Castren E., Rantamaki T., *The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity*, Developmental Neurobiology, 70(5), 2010, s. 289-297.
9. Berton O., Nestler E.J., *New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines*, Nat Rev Neurosci, 7(2), 2006, s. 137-151.
10. Pariante C.M., Lightman S.L., *The HPA axis in major depression: classical theories and new developments*, Trend Neurosci., 31(9), 2008, s. 464-468.
11. Jesulola E., Micalos P., Baguley I.J., *Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model – are we there yet?*, Behav Brain Res., 341, 2018, s. 79-90.
12. Kraus C., Castren E., Kasper S., Lanzenberger R., *Serotonin and neuroplasticity – links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression*, Neurosci Biobehav Rev., 77, 2017, s. 317-326.
13. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockman T., Amendola S., Hengartner M.P., Horowitz M.A., *The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence*, Mol Psychiatry, 2022.

14. Boku S., Nakagawa S., Toda H., Hishimoto A., *Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis*, Psychiatry Clin. Neurosci., 73, 2018, s. 3-12.
15. Murphy S.E., Capitaio L.P., Giles S.L.C., Cowen P.J., Strangaris A., Harmer C.J., *The knowns and unknowns of SSRI treatment in young people with depression and anxiety: efficacy, predictors, and mechanisms of action*, Lancet Psychiatry, 8(9), 2021, s. 824-835.
16. Chu A., Wadhwa R., *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, StatPearls Publishing, 2023.
17. Pawłowski M., *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2020, s. 110-114.
18. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*, American Psychiatric Pub, 2009.
19. Sanchez C., Reines E.H., Montgomery S.A., *A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike?*, Int Clin Psychopharmacol., 29(4), 2014, s. 185-196.
20. Wang R.Z., Vashistha V., Kaur S., Houchens N.W., *Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it*, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 83(11), 2016, s. 810-817.
21. Buckley N.A., Dawson A.H., Isbister G.K., *Serotonin syndrome*, BMJ, 348, 2014, g1626.
22. Baldo B.A., *Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity*, Archives of Toxicology, 95(8), 2021, s. 2627-2642.
23. Malczewski A., *Raport o stanie narkomanii w Polsce 2018*, KBdPN, Warszawa, 2018.
24. Wise R.A., Bozarth M.A., *Brain mechanisms of drug reward and euphoria*, Psychiatric Medicine, 3(4), 1985, s. 445-460.
25. Erickson C.K., *Nauka o uzależnieniach. Od neurobiologii do skutecznych metod leczenia*, Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2010.
26. Korpi E.R., den Hollander B., Farooq U., Vashchinka E., Rajkumar R., Nutt D.J., Hyytia P., Dawe G.S., *Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse*, Pharmacological Reviews, 67(4), 2015, s. 872-1004.
27. Ryan S.A., *Cocaine Use in Adolescents and Young Adults*, Pediatric clinics of North America, 66(6), 2019, s. 1135-1147.
28. O'Brien C.P., *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*, The Journal of Clinical Psychiatry, 66, Suppl. 2, 2005, s. 28-33.
29. Torrens M., Tirado-Munoz J., Fonseca F., Farre M., Gonzalez-Pinto A., Arrojo M., Bernardo M., Arranz B., Garriga M., Saiz P.A., Florez G., Goikolea J.M., Zorrilla I., Cunill R., Castells X., Becona E., Lopez A., San L., *Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder*, Adicciones, 34(2), 2022, s. 128-141.
30. Brenner P., Brandt L., Li G., DiBernardo A., Bodén R., Reutfors J., *Substance use disorders and risk for treatment resistant depression: a population-based, nested case-control study*, Addiction 115(4), 2020, s. 768-777.
31. Rounsaville B.J., *Treatment of cocaine dependence and depression*, Biol Psychiatry, 56(10), 2004, s. 803-809.
32. Liu S., Lane S.D., Schmitz J.M., Cunningham K.A., John V.P. Moeller F.G., *Effects of escitalopram on attentional bias to cocaine-related stimuli and inhibitory control in cocaine-dependent subjects*, Journal of Psychopharmacology, 27(9), 2013, s. 801-807.
33. Szopa A., Poleszak E., Wyska E., Serefko A., Wośko S., Właż A., Pieróg M., Wróbel A., Właż P., *Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice*, Neunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 389(2), 2016, s. 211-221.
34. Ohta R., Sano C., *Serotonin Syndrome Triggered by Overuse of Caffeine and Complicated with Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report*, Cureus, 14(2), 2022, e22468.
35. Psiuk D., Nowak E., Cholewa K., Łopuszańska U., Samardakiewicz M., *The Potential Role of Serotonergic Hallucinogens in Depression Treatment*, Life, 11(8), 2021, 765.

36. Ritter A.J., *Naltrexone in the treatment of heroin dependence: relationship with depression and risk of overdose*, The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 36(2), 2002, s. 224-228.
37. Grinenko A.I., Krupitskii E.M., Zvartau E., *Pharmacotherapy in heroin addiction: pharmacological approaches to remission stabilization and recurrence prevention*, Vestnik Rossijskoi Akademii Meditshinskih Nauk, 10, 2003, s. 54-56.
38. McHugh R.K., Weiss R.D., *Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders*, Alcohol Research: Current Reviews, 40(1), 2019.
39. Lagerberg T., Sjolander A., Gibbons R.D., Quinn P.D., D'Onofrio B.M., Hellner C., Lichtenstein P., Fazel S., Chang Z., *Use of central nervous system drugs in combination with selective serotonin reuptake inhibitor treatment: A Bayesian screening study for risk of suicidal behavior*, Front Psychiatry, 13, 2022, 1012650.

Depresja i uzależnienia, czyli interakcje leków przeciwdepresyjnych z substancjami psychoaktywnymi o działaniu narkotycznym

Streszczenie

Depresja i uzależnienie od substancji psychoaktywnych są zaburzeniami psychicznymi zaliczanymi do grupy chorób cywilizacyjnych. Zaburzenia te są ściśle związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu nagrody, który pośredniczy w odczuwaniu przyjemności i motywacji, jak i modulacji nastroju. Szczególnie istotna dla układu nagrody jest równowaga stężeń neuroprzebieżników, takich jak serotonina, noradrenalina i dopamina, których zbyt niski lub zbyt wysoki poziom może prowadzić do wystąpienia zaburzeń psychicznych. W leczeniu depresji najczęściej stosowane są leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Ich działanie polega na zwiększeniu poziomu serotoniny w mózgu, który sprzyja poprawie nastroju i zmniejszeniu lęku. U osób cierpiących na depresję obserwuje się zwiększoną podatność na negatywne skutki i ryzyko uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Wśród substancji psychotropowych przyjmowanych w celu złagodzenia objawów zaburzenia najczęściej stosowane są stymulanty i empatogeny, rzadziej depresanty i halucynogeny. Substancje te wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego, powodując zmiany w percepcji, nastroju i zachowaniu. Z kolei ich nadmierne zażywanie może przyczynić się do rozwoju depresji lub pogłębienia jej objawów. Poważne zagrożenie dla zdrowia i życia stanowi współwystępowanie obu zaburzeń psychicznych, w szczególności jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i substancji wywołujących skutek narkotyczny, które mogą wchodzić ze sobą w interakcje. Terapia depresji i uzależnienia często obejmuje terapię farmakologiczną i psychologiczną, jednak kluczowe jest opracowanie indywidualnego i skutecznego planu leczenia, dostosowanego do potrzeb pacjenta. Słowa kluczowe: substancje psychoaktywne, narkotyki, zaburzenia depresyjne, SSRI, uzależnienie

Depression and addiction: interactions of antidepressants with drugs of abuse

Abstract

Depression and addiction are both mental disorders that are classified as civilizational diseases. These disorders are closely related to the malfunctioning of the reward circuit, which mediates the feeling of pleasure and motivation, as well as the mood swings. The balance of concentrations of neurotransmitters such as serotonin, noradrenaline and dopamine are particularly important for the reward circuit. Increased or decreased levels of neurotransmitters can lead to mental disorders. In depression treatment, mostly used are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). They increase the level of serotonin in the brain, which helps to improve mood and reduces anxiety. People suffering from depression have an increased susceptibility to negative effects and the risk of addiction to psychoactive substances. Among the psychotropic substances taken to relieve the symptoms of the disorder, the most commonly used are stimulants and empathogens, less often depressants and hallucinogens. These substances affect the functioning of the nervous system, causing changes in perception, mood, and behaviour. However, their excessive use may contribute to the development of depression or aggravation of symptoms. The co-existence of both mental disorders constitutes a serious threat to health and life. The concomitant use of SSRIs and drugs of abuse that may interact with each other poses the risk. Depression and addiction therapy often includes pharmacological and psychological help, but it is crucial to develop an individual and effective treatment plan tailored to the patient's needs.

Keywords: psychoactive substances, drugs of abuse, depressive disorder, SSRI, addiction

Błędne koło otyłości i depresji: wyzwania w leczeniu i profilaktyce

1. Wprowadzenie

W 2019 roku w Polsce wśród osób powyżej 15. roku życia aż 38,1% miało nadwagę, a 18,5% chorowało na otyłość [1]. W tym samym roku niemal 16% tej samej populacji zgłaszało objawy mogące świadczyć o depresji [2, s. 46]. O ile w nauce czy kampaniach społecznych dużo mówi się o tych dwóch jednostkach chorobowych osobno, to niewiele wspomina się o problematyce ich współwystępowania. Wszakże osoby chorujące na otyłość częściej zapadają na choroby psychiczne [3, s. 457]. Należy zauważyć, że pomiędzy otyłością i depresją występuje współzależność – również zachorowanie na zaburzenia depresyjne zwiększa ryzyko rozwinięcia się otyłości [4]. Obecnie sugeruje się, że oprócz wpływów społecznych (m.in. stygmatyzacji) dużą rolę w tej korelacji odgrywają również czynniki biologiczne [4, 5]. Wyzwanie stanowi też leczenie tej grupy pacjentów, jako że terapia lekami przeciwdepresyjnymi sama w sobie niesie ryzyko przyrostu masy ciała [6]. Poznanie części wspólnej występującej w patofizjologii obu tych chorób być może pozwoli na zaproponowanie chorym nowych form terapii i tym samym polepszy jakość ich życia.

W rozdziale został przedstawiony przegląd literatury dotyczący problematyki współwystępowania choroby otyłościowej i depresji. Celem pracy jest zapoznanie Czytelnika ze wspólną częścią patofizjologiczną tych dwóch jednostek chorobowych. Osobna część pracy została poświęcona terapiom farmakologicznym zaburzeń depresyjnych i otyłości. Szczególna uwaga została zwrócona na niepożądany aspekt przyrostu masy ciała towarzyszący stosowaniu leków przeciwdepresyjnych, a także na konieczność podjęcia działań profilaktycznych wśród omawianej grupy pacjentów. W rozdziale zostały także wskazane zagadnienia wciąż nie w pełni poznane, które z uwagi na rosnącą w populacji zachorowalność na otyłość i depresję powinny stać się przedmiotem dalszych badań.

1.1. Diagnostyka

Jako chorobę otyłościową definiujemy stan nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej żółtej w organizmie. W diagnostyce nadwagi i otyłości często wykorzystuje się wskaźnik BMI (*body mass index*), który jest wyrażony jako iloraz masy ciała w kilogramach oraz wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu. Wartość wskaźnika

¹ adriana.kwiatkowska@szpitalczerniakowski.edu.pl, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologiczno-Diabetologicznym, Pododdziałem Nefrologicznym i Stacją Dializ, Szpital Czerniakowski w Warszawie.

² tymoteusz.miluch@szpitalczerniakowski.edu.pl, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologiczno-Diabetologicznym, Pododdziałem Nefrologicznym i Stacją Dializ, Szpital Czerniakowski w Warszawie.

³ michal.lis@szpitalczerniakowski.edu.pl, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologiczno-Diabetologicznym, Pododdziałem Nefrologicznym i Stacją Dializ, Szpital Czerniakowski w Warszawie; Uczelnia Łazarskiego w Warszawie.

BMI nie uwzględnia płci, wieku, masy mięśniowej i zawartości wody w ciele pacjenta, w wyniku czego nie informuje o procentowej zawartości tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczeniu w organizmie chorego. Parametrem, który może dostarczyć informacji o umiejscowieniu tkanki tłuszczowej, jest wskaźnik talia–biodra, który jest wyrażany jako iloraz obwodu talii i bioder w centymetrach. Wynik wyższy niż 0,85 u kobiet oraz 0,9 u mężczyzn wskazuje na występowanie otyłości trzewnej, która prowadzi do licznych powikłań zdrowotnych, m.in. cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń ze strony innych układów [7].

Zaburzenia depresyjne są diagnozowane na podstawie kryteriów międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD, *International Classification of Diseases*) lub klasyfikacji chorób psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Jednym z kryteriów diagnozy epizodu depresyjnego jest utrzymywanie się objawów takich jak obniżenie nastroju, anhedonia, bezsenność, spowolnienie psychoruchowe przez okres co najmniej dwóch tygodni. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne zaleca wykonywanie przesiewowego badania w kierunku depresji u każdego dorosłego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej przy wykorzystaniu kwestionariusza zdrowia pacjenta (PHQ, *Patient Health Questionnaire*) [8]. W przypadku wersji składającej się z dziewięciu pytań optymalnym punktem odcięcia dla polskiej populacji w wieku 18-60 lat jest wynik wyższy od 12 punktów [9].

2. Wspólne mechanizmy patofizjologiczne otyłości i depresji

2.1. Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza

Jednym z komponentów zaburzeń depresyjnych jest nadmierna stymulacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA, *hypothalamus–pituitary–adrenal*) prowadząca do hiperkortyzolemii. Patofizjologicznym uzasadnieniem zwiększonej ilości kortyzolu we krwi jest jego nadmierne wydzielanie w odpowiedzi na przewlekły stres oraz lęk towarzyszący choremu, a także upośledzone działanie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego kontrolowane przez receptor glukokortykoidowy [10]. Zmiana w sposobie działania receptora wynika z obecności cytokin prozapalnych wytwarzanych w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego charakterystycznego dla otyłości. Dodatkowo kortyzol zwiększa uczucie głodu, stymuluje proliferację i hipertrofię komórek tkanki tłuszczowej żółtej (szczególnie trzewnej), a także zmniejsza aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej, przez co obniża podstawowe zapotrzebowanie energetyczne organizmu i tym samym prowadzi do wzrostu masy ciała [4]. Wykazano, że pacjenci ze zdiagnozowaną depresją i hiperkortyzolemią, która manifestowała się zwiększonym wydalaniem kortyzolu w moczu, byli bardziej podatni na rozwinięcie zespołu metabolicznego, którego głównym komponentem jest występowanie otyłości [5]. Kortyzol wpływa również na upośledzenie funkcji poznawczych, co wpisuje się w obraz kliniczny chorych na zaburzenia depresyjne. Przedłużona ekspozycja na wysokie stężenia kortyzolu prowadzi do degeneracji neuronów w strukturach mózgu modulujących reakcję stresową, które jednocześnie są powiązane z etiologią depresji, np. w układzie limbicznym⁴ [4].

⁴ Zmiany w układzie limbicznym są również obserwowane w przebiegu zaburzeń odżywiania [11]. U pacjentów chorujących na jadłowstręt psychiczny zauważono zwiększoną aktywność ciał migdałowatych w mózgu [12]. Natomiast u pacjentów z kompulsywnym objadaniem się (ang. *binge eating*) zaobserwowano zmniejszoną aktywność hamującą zarówno w układzie limbicznym, jak i obszarach czołowych mózgu. Podobne zmiany funkcjonalne, choć w mniejszym nasileniu, występują u osób chorujących na otyłość [13].

2.2. Mechanizmy immunologiczno-zapalne

Przewlekły stan zapalny niskiego stopnia (*low-grade inflammation*) występuje u chorych na depresję i otyłość, a manifestuje się poprzez podwyższone stężenia w surowicy tych samych cytokin prozapalnych – interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2 [5, 14]. W obecności podwyższonych stężeń TNF-alfa, IL-6 oraz obniżonego stężenia adiponektyny dochodzi do dysfunkcji śródbłonna. Następuje spadek produkcji tlenu azotu oraz zwiększone wytwarzanie aktywnych form tlenu. Częściowo tłumaczy to wyższe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*) u pacjentów z otyłością [15]. Jako że u chorych na depresję ryzyko przedwczesnej śmierci z powodu CVD również jest wyższe niż w zdrowej populacji [5], opisany mechanizm dysfunkcji śródbłonna spowodowanej reakcją zapalną może stanowić jedną z przyczyn zwiększonej śmiertelności z powodu CVD w tej grupie. Wcześniej wymienione mediatory stanu zapalnego, mające udział w etiologii zarówno otyłości, jak i depresji, mają wpływ na objawy towarzyszące zaburzeniom depresyjnym: zaburzenia snu (IL-6, CRP), problemy z koncentracją (TNF, IL-6, CRP), lęk (CRP, TNF) czy odczuwanie zmęczenia (IL-6 oraz TNF) [14]. Również w badaniach klinicznych wykazano, że wywołanie odpowiedzi zapalnej powoduje wystąpienie objawów depresji, a jej tłumienie wspomaga proces remisji [16, 17]. Wskazuje to na istnienie immunologicznych czynników ryzyka wystąpienia depresji u pacjentów chorujących na otyłość i *vice versa*.

2.3. Hormony metaboliczne

Insulinooporność jest następstwem otyłości i odgrywa ważną rolę w rozwoju powikłań związanych z zespołem metabolicznym. Jej patogeneza u pacjentów z otyłością jest związana z przeładowaniem tkanki tłuszczowej lipidami, w wyniku czego dochodzi do dysfunkcji adipocytów. Tkanka tłuszczowa staje się wtedy źródłem cytokin prozapalnych, prowadzących do zmian w wydzielaniu adipokinin i nadmiernego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie wykształca się stan zapalny niskiego stopnia w licznych tkankach organizmu i rozwija się insulinooporność [18, 19]. W ciężkiej depresji (MDD, *Major Depressive Disorder*) również wykazano znacznie częstsze występowanie insulinooporności niż w zdrowej populacji, chociaż ta korelacja jest lepiej przebadana u pacjentów chorujących na chorobę afektywną dwubiegunową i zaburzenia ze spektrum schizofrenii [20]. Również kobiety chorujące na zespół policystycznych jajników, którego komponentami są współwystępujące insulinooporność i otyłość, częściej od zdrowych kobiet chorują na zaburzenia depresyjne [21]. Dane te sugerują wiążek pomiędzy występowaniem insulinooporności i depresji.

Innym hormonem regulującym czynność metaboliczną organizmu jest wydzielana przez komórki tkanki tłuszczowej leptyna. Działając ośrodkowo na jądro łukowate, zależnie od swojego stężenia pobudza neurony anoreksygeniczne lub oreksygeniczne, tym samym regulując pobór pokarmu. Leptyna wpływa również na zachowania reprodukcyjne, angiogenezę oraz wykazuje działanie prozapalne [22]. W ostatnim czasie odkryto jej przeciwdepresyjny wpływ na nastrój oraz właściwości neuromodulacyjne [5, 23]. U pacjentów z otyłością obserwujemy wyższe stężenia leptyny oraz oporność organizmu na jej anoreksygeniczne działanie [3]. Podobnie sugeruje się, że w depresji

współistniejącej z otyłością działanie przeciwdepresyjne leptyny nie jest obserwowane ze względu na oporność tkanek na ten hormon [5].

Grelina jest hormonem wydzielanym przez komórki układu pokarmowego, który wpływa na utrzymywanie bilansu energetycznego organizmu, poprzez stymulowanie neuronów oreksygenicznego jądra łukowatego. Warto zaznaczyć, że u pacjentów chorujących na otyłość jej stężenie nie obniża się po posiłku, jak dzieje się to w zdrowej populacji. Plejotropizm jej działania obejmuje stymulowanie sekrecji adrenokortykotropiny (przez co wpływa na oś HPA), a także pobudzanie nocnego wydzielania hormonu wzrostu. Grelina oddziałuje również na jądra szwu, struktury hipokampa i ciało migdałowe – struktury mózgowia zaangażowane w przetwarzanie emocji, przez co może wywierać wpływ na nastrój [3, 24]. Wykazanie związku między zaburzeniem w wydzielaniu greliny i jej potencjalnego wpływu na rozwój zaburzeń afektywnych u chorych wymagałoby przeprowadzenia dalszych badań.

2.4. Aspekty psychologiczne

Otyłość znacząco wpływa na poczucie własnej wartości odczuwane przez chorych, wiąże się też ze społeczną stygmatyzacją ze względu na wygląd odbiegający od przyjętego kanonu piękna. Może prowadzić do wycofywania się osób chorujących na otyłość z kontaktów społecznych, izolacji i wykluczenia z grupy, aż wreszcie rozwinięcia objawów depresji. Z drugiej strony chorujący na depresję mają większą skłonność do prowadzenia niezdrowego trybu życia objawiającego się jedzeniem emocjonalnym w odpowiedzi na stres, częstszym sięganiem po alkohol oraz spożywaniem bardziej przetworzonych produktów spożywczych [25]. Taki profil zachowań wpływa na rozwój otyłości u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. Jedną ze składowych obrazu klinicznego chorych na depresję są zaburzenia snu (w typowej depresji objawiające się trudnościami w zaśnięciu, budzeniem się w trakcie spoczynku powiązane z bezsennością występującą rano), które mogą prowadzić do zmian neuroendokrynnych. Zmiany te mogą obejmować czynniki powodujące wzrost masy ciała: zaburzenia w metabolizmie glukozy, zwiększone stężenia greliny i kortyzolu, a także obniżone stężenia leptyny w osoczu [26]. Zatem w kontekście aspektów psychologicznych zarówno otyłość może powodować rozwój depresji, jak i depresja rozwój otyłości.

2.5. Inne czynniki

Wśród innych potencjalnych mechanizmów leżących u podstaw etiologii otyłości i depresji wymienia się zmiany w kompozycji mikrobioty jelitowej, predyspozycje genetyczne oraz styl życia obejmujący zmniejszoną aktywność fizyczną, spożywanie wysoce przetworzonego wysokokalorycznego jedzenia oraz niedobory witaminowe [4, 5, 10, 17, 26].

3. Wyzwania w leczeniu otyłości i depresji

3.1. Wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na masę ciała pacjenta

Za podstawową metodę leczenia zaburzeń depresyjnych Polskie Towarzystwo Psychiatryczne uznaje farmakoterapię (w przypadku depresji o łagodnym nasileniu leczenie wymienne lub komplementacyjne z psychoterapią) [27, s. 240-241]. W Polsce cały czas obserwowany jest wzrost przyjmowania leków przeciwdepresyjnych [28]. Istotnym skutkiem ubocznym terapii lekami przeciwdepresyjnymi jest powodowanie przez nie wzrostu masy ciała [29]. W zależności od klasy leku inny jest mechanizm tej indukcji.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne poprzez działanie cholinolityczne i antagoni-
styczne wobec receptora H1 zwiększają apetyt chorego na pokarmy węglowodanowe,
przez co powodują przyjmowanie zbyt wysokiej do zapotrzebowania ilości energii. Inhi-
bitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*)
stosowane powyżej jednego roku prowadzą do wzrostu apetytu ze względu na *down-*
regulation receptora 5-HT_{2c}. Należy zaznaczyć, że w pierwszym roku terapii dominuje
efekt zmniejszonej impulsywności behawioralnej oraz zwiększonej stymulacji metabo-
licznej prowadzący raczej do spadku niż wzrostu masy ciała. Leki blokujące wychwyt
zwrotny noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) wywierają
neutralny wpływ lub zmniejszają masę ciała ze względu na zwiększoną stymulację
receptora beta-3 w tkance tłuszczowej prowadzącą do przemiany metabolicznej tłuszczu
w ciepło i energię [30].

3.1.1. Ryzyko przyrostu masy ciała

Leki przeciwdepresyjne można podzielić ze względu na ryzyko przyrostu masa
ciała u stosujących je pacjentów. Do grupy leków cechujących się wysokim ryzykiem
zaliczmy m.in. amitryptylinę, citalopram, paroksetynę, a także mirtazapię [30]. Należy
zaznaczyć, że dwie z wymienionych substancji czynnych należą do grupy SSRI, która
jest rekomendowana jako leczenie I rzutu chorych na depresję [27, s. 244-245]. Escita-
lopram, sertralina oraz duloksetyna będą charakteryzowały się pośrednim ryzykiem
indukcji zwiększenia masy ciała. W grupie leków o niskim ryzyku znajdują się m.in.
moklobemid, wortioksetyna czy fluoksetyna oraz bupropion, który z uwagi na swoje
działanie dopaminergiczne i noradrenergiczne prowadzi do spadku masy ciała, dzięki
czemu znalazł również zastosowanie w farmakoterapii otyłości [6, 30].

Pacjentom, u których w czasie epizodu depresyjnego wystąpił wzrost apetytu lub
masy ciała, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne zaleca wdrożenie bupropionu, fluo-
ksetyny, moklobemidu, trazodonu lub wortioksetyny, aby zminimalizować wpływ farna-
koterapii na dalszy wzrost masy ciała [27, s. 251]. Sugeruje to, aby u pacjentów z otyło-
ścią, u których występują zaburzenia depresyjne, w leczeniu I rzutu również wykorzy-
stywać wyżej wymienione substancje przeciwdepresyjne. W trakcie farmakoterapii
depresji należałoby również oceniać jej wpływ na masę ciała i w razie konieczności
dokonywać odpowiednich modyfikacji zapobiegających rozwinięciu otyłości u leczonych
pacjentów.

3.2. Sposoby leczenia otyłości

Za podstawową metodę leczenia otyłości uznaje się zmianę stylu życia, która obej-
muje zachowanie ujemnego bilansu energetycznego, spożywanie nieprzetworzonego
jedzenia, a także zwiększenie aktywności fizycznej. Jednakże dieta z restrykcją kaloryczną
rzadko przynosi zamierzone efekty – wskaźnik jej nieskuteczności może wynosić nawet
90%, a większość osób stosujących dietę wraca do swojej wyjściowej masy ciała [3,
s. 457, 31]. W jednym z badań wykazano, że w przeciągu 2 lat jego uczestnicy przytyli
średnio ponad połowę tego, co udało im się schudnąć, a w przeciągu 5 lat ten wskaźnik
wynosił już około 80% [32]. Wśród osób, które obniżą swoją masę ciała o 10%, tylko
20% uda się ją utrzymać przez okres jednego roku [33]. Dlatego też coraz większą
uwagę zwraca się na wyzwania towarzyszące utrzymaniu niższej masy ciała po pro-
cesie redukcji masy ciała.

3.2.1. Farmakoterapia

Oprócz zmiany czynników modyfikowalnych w terapii otyłości proponuje się również leczenie farmakologiczne. Obecnie w Polsce w tym wskazaniu zarejestrowane są cztery preparaty: orlistat, połączenie naltreksonu z bupropionem (Mysimba), liraglutyd oraz semaglutyd⁵ [7, s. 56].

Orlistat nie wpływa na ośrodkowe hamowanie apetytu – jego mechanizm działania polega na nieodwracalnej inhibicji aktywnych lipaz żołądkowych i trzustkowych, tym samym ogranicza ilość wchłanianych z przewodu pokarmowego tłuszczów i zmniejsza wartość energetyczną przyjętego posiłku [3, s. 464].

Bupropion pobudza neurony anoreksygeniczne jądra łukowatego, a naltrekson, jako antagonistą opioidowy, blokuje działanie pętli negatywnego sprzężenia zwrotnego w tych neuronach, tym samym ośrodkowo pobudza odczuwanie sytości i zmniejsza ilość przyjmowanego pokarmu [34, s. 16].

Liraglutyd, analog glukopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), oprócz działania obwodowego, wykazuje również działanie ośrodkowe – pobudza transmisję w neuronach anoreksygenicznym i hamuje ją w neuronach oreksygenicznym. Dodatkowo opóźnia opróżnianie żołądka, a także reguluje metabolizm węglowodanów w organizmie, przeciwdziałając cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności [35, s. 11-12].

Inny analog GLP-1, semaglutyd, okazał się jeszcze skuteczniejszy w zmniejszaniu masy ciała u pacjentów od pozostałych dostępnych leków [36].

Nowym lekiem zaakceptowanym przez Europejską Agencję Leków pod koniec 2022 roku jest tirzepatyd [37]. Agonista receptorów zarówno dla GLP-1, jak i glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *gastric inhibitory peptide*). W badaniu wykazano, że w czasie 72-tygodniowego stosowania leku w maksymalnej dopuszczonej dawce równej 15 mg średni spadek masy ciała wynosił aż 20,9% w porównaniu do 3,1% w grupie stosującej placebo [38], co czyni go jeszcze skuteczniejszym od semaglutylu [39].

3.2.2. Wpływ analogów GLP-1 na nastrój

U ludzi receptor dla GLP-1 zidentyfikowano w ośrodkach odpowiadających za regulację emocji i kontrolę stresu – w korze mózgu, podwzgórzu i układzie limbicznym. Jedno z badań pokazało, że u osób cierpiących na cukrzycę typu 2 stosowanie analogów GLP-1 obniżało ryzyko wystąpienia depresji i stanów lękowych [40]. Sugeruje to, że GLP-1 oprócz funkcji metabolicznej, wpływa również na nastrój. Badania na zwierzętach wykazały pozytywny wpływ GLP-1 i jego analogów na pamięć i zdolność nauki u myszy z indukowaną glikokortykosteroidami depresją [41]. W jednym z badań klinicznych zaobserwowano, że zastosowanie liraglutylu u pacjentów z chorobami afektywnymi poprawiło ich funkcje poznawcze, a także obniżyło wynik w Skali Depresji Hamiltona, świadcząc o zmniejszeniu objawów depresyjnych [42]. Mała liczba badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, natomiast obecne dane na modelach zwierzęcych są obiecujące, pokazując przeciwdepresyjny wpływ GLP-1 [41, 43] i zachęcając do dalszych badań.

⁵ W Polsce zarejestrowane są trzy preparaty, w których substancją czynną jest semaglutyd: Ozempic, Rybelsus oraz Wegovy. Dwa pierwsze według wskazań rejestracyjnych są stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Wegovy jest zarejestrowany do leczenia choroby otyłościowej, jednakże na dzień 02.05.2023 roku nie jest jeszcze dostępny w sprzedaży na rynku polskim. Warto zaznaczyć, że maksymalna dawka semaglutylu w przypadku preparatów podawanych w iniekcji podskórnej w leczeniu cukrzycy typu 2 wynosi 1 mg, a w przypadku leczenia choroby otyłościowej wynosi 2,4 mg.

3.2.3. Operacje bariatryczne

Inną skuteczną metodą leczenia otyłości jest poddanie pacjenta operacji bariatrycznej. Zabieg pozwala nie tylko na znaczące obniżenie masy ciała, ale również pozytywnie wpływa na jej długoterminowe utrzymanie [44]. Wykazano, że leczenie za pomocą operacji bariatrycznej ma także znaczenie w kontekście współwystępowania zaburzeń depresyjnych. W ciągu 2 lat od zabiegu u pacjentów obserwuje się silną redukcję objawów depresyjnych oraz zmniejszenie lęku [45].

Część badaczy wskazuje, że w perspektywie długoczasowej pacjenci leczeni operacyjnie mogą jednak być bardziej narażeni na zachorowanie na nowy epizod depresyjny, jednakże przyczyny tej zależności pozostają nieznane [46]. Zauważono również, że nawet jeśli objawy ponownie nawrócą, to zazwyczaj przyjmują mniejsze nasilenie niż przed przeprowadzeniem zabiegu [45]. Mimo wszystko wydaje się rozsądne, aby oceniać stan psychiczny chorego po operacji bariatrycznej długofalowo.

3.2.4. Psychoterapia

W badaniu *RAINBOW* próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy zintegrowane podejście psychoterapeutyczne połączone z farmakologicznym leczeniem zaburzeń depresyjnych okaże się skuteczne w leczeniu otyłości i depresji. Wykazano, że zastosowanie tej strategii terapeutycznej w sposób istotny statystycznie pomogło chorym w zmniejszeniu masy ciała, jak i zmniejszyło u nich dolegliwości depresyjne [47].

Wydaje się korzystne, aby chorym zarówno na otyłość, jak i zaburzenia depresyjne proponować korzystanie z formy psychoterapii, która ma udowodnione działanie w leczeniu tych dwóch jednostek chorobowych – terapię poznawczo-behawioralną (CBT, *cognitive behavioral therapy*) [7, s. 53, 27, s. 245-244, 47, 48].

4. Profilaktyka

Ze względu na współzależność otyłości i zaburzeń depresyjnych należy w sposób szczególny oceniać ryzyko rozwinięcia się drugiej jednostki chorobowej u chorego już cierpiącego na jedno z tych zaburzeń. Na podstawie dostępnej literatury wydaje się rozsądne, aby:

- rutynowo oceniać ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych (w tym otyłości) oraz CVD u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [5, 15, 20];
- oceniać stan psychiczny pacjenta chorującego na otyłość w kierunku występowania objawów mogących świadczyć o zaburzeniach depresyjnych;
- pacjentowi chorującemu na otyłość proponować leczenie przeciwd depresyjne o niskim ryzyku przyrostu masy ciała: CBT, moklobemidem, fluoksetyną, wortioksetyną lub bupropionem [27, s. 251, 30];
- u pacjentów po operacji bariatrycznej długoterminowo oceniać stan psychiczny w kierunku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia depresyjne [45, 46].

5. Podsumowanie

Pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi i otyłością występuje współzależność, którą należy brać pod uwagę w trakcie leczenia pacjentów. Podłożem dla tej relacji są zarówno czynniki biologiczne, obejmujące dysregulację osi HPA czy zaburzenia metaboliczne, jak i aspekty psychologiczne. Pomimo że stan wiedzy na temat tych dwóch chorób wciąż się powiększa, nadal konieczne jest przeprowadzenie badań dotyczących ich

współwystępowania. Każdego roku chorych z otyłością i depresją przybywa, a liczba dostępnych terapii jest ograniczona i niepozbawiona działań niepożądanych. Jako że duże nadzieje pokłada się obecnie w analogach GLP-1 i tirzepatydzie, konieczne jest kliniczne ustalenie ich wpływu na zaburzenia nastroju u chorych.

Ze względu na współzależność między depresją a otyłością konieczne jest rutynowe ocenianie ryzyka rozwinięcia się drugiej jednostki u pacjenta chorego na jedną z nich. Nie bez znaczenia pozostaje również aspekt metaboliczny u chorych z zaburzeniami depresyjnymi, który również powinien być oceniany i brany pod uwagę w decyzjach terapeutycznych. Jako Autorzy mamy nadzieję, że przedstawione przez nas informacje zainteresowały Czytelnika i pozwolą mu na podejmowanie bardziej świadomych decyzji terapeutycznych wobec jego pacjentów, a także zachęcą do prowadzenia dalszych badań w zakresie współzależności tych dwóch chorób.

Literatura

1. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciala-bmi,23,1.html> [data dostępu: 29.01.2023].
2. https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5513/6/7/1/stan_zdrowia_ludnosci_polski_w_2019.pdf [data dostępu: 29.01.2023].
3. Mirowska-Guzel D., Okopień B. (red.), *Farmakologia. Rand i Dale*, Edra Urban & Partner, Wrocław 2021.
4. Milaneschi Y., Simmons W.K., van Rossum E.F.C., Penninx B.W., *Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms*, Molecular Psychiatry, 24, 2018, s. 18-33.
5. Marazziti D., Rutigliano G., Baroni S., Landi P., Dell'Osso L., *Metabolic syndrome and major depression*, CNS Spectrums, 19, 2014, s. 293-304.
6. Alonso-Pedrero L., Bes-Rastrollo M., Marti A., *Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review*, Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 20, 2019, s. 1680-1690.
7. Bąk-Sosnowska M., Białkowska M., Bogdański P., Chomiuk T., Gałązka-Sobotka M., Holecki M., Jarosińska A., Jezierska M., Kamiński P., Kłoda K., Kręgielska-Narozna M., Lech M., Mamcarz A., Mastalerz-Migas A., Matyjaszek-Matuszek B., Ostrowska L., Płaczkiwicz-Jankowska E., Stachowska E., Stelmach-Mardas M., Szeliga J., Szulińska M., Walczak M., Wyleżoł M., *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości*, Medycyna Praktyczna, wyd. specjalne, 2022, s. 1-87.
8. Samochowiec J., Dudek D., Kucharska-Mazur J., Murawiec S., Rymaszewska J., Cubała W.J., Heitzman J., Jankowska-Zdunczyk A., Chatizow J., Bała M., *Wytuczne postępowania w depresji u dorosłych dla lekarzy rodzinnych*, Naczelna Izba Lekarska, 2019.
9. Kokoszka A., Jastrzębski A., Obrębski M., *Ocena psychometrycznych właściwości polskiej wersji Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 dla osób dorosłych*, Psychiatria, 4, 2016, s. 187-193.
10. Malhi G.S., Mann J.J., *Depression*, Lancet, 392, 2018, s. 2299-2312.
11. Saruco E., Pleger B., *A Systematic Review of Obesity and Binge Eating Associated Impairment of the Cognitive Inhibition System*, Frontiers in Nutrition, 8, 2021.
12. Scharner S., Stengel A., *Alterations of brain structure and functions in anorexia nervosa*, Clinical Nutrition Experimental, 28, 2019, s. 22-32.
13. Steinglass J.E., Berner L.A., Attia E., *Cognitive Neuroscience of Eating Disorders*, Psychiatric Clinics of North America, 42, 2019, s. 75-91.
14. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B., *The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble*, Neuron, 107, 2020, s. 234-256.

15. Ellulu M.S., Patimah I., Khaza' ai H., Rahmat A., Abed Y., *Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications*, Archives of Medical Science, 13, 2017, s. 851-863.
16. Leonard B.E., *Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?*, Acta Neuropsychiatrica, 30, 2017, s. 1-16.
17. Peirce J.M., Alviña K., *The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety*, Journal of Neuroscience Research, 97, 2019, s. 1223-1241.
18. Kojta I., Chacińska M., Błachnio-Zabielska A., *Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance*, Nutrients, 12, 2020, s. 1305.
19. Gołacki J., Matuszek M., Matyjaszek-Matuszek B., *Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment*, 12, 2022, s. 1681.
20. Fernandes B.S., Salagre E., Enduru N., Grande I., Vieta, E., Zhao Z., *Insulin resistance in depression: A large meta-analysis of metabolic parameters and variation*, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 139, 2022.
21. Chaudhari A., Mazumdar K., Mehta P., *Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome*, Indian Journal of Psychological Medicine, 40, 2018, s. 239-246.
22. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J., Gojobori T., Isenovic E.R., *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication*, Frontiers in Endocrinology, 12, 2021.
23. Ge T., Fan J., Yang W., Cui R., Li B., *Leptin in depression: a potential therapeutic target*, Cell Death Disease, 9, 2018.
24. Morin V., Hozer F., Costemale-Lacoste J.F., *The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature*, L'Encephale, 44, 2018, s. 256-263.
25. El Ansari W., Adetunji H., Oskrochi R., *Food and mental health: relationship between food and perceived stress and depressive symptoms among university students in the United Kingdom*, Central European Journal of Public Health, 22, 2014, s. 90-97.
26. Milano W., Ambrosio P., Carizzzone F., De Biasio V., Di Munzio W., Foia M.G., Capasso A., *Depression and Obesity: Analysis of Common Biomarkers*, Diseases, 8, 2020, s. 23.
27. Samochowiec J., Dudek D., Kucharska-Mazur J., Murawiec S., Rymaszewska J., Cubała W.J., Heitzman J., Szulc A., Bała M., Gątecki P., *Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych*, Psychiatria Polska, 55, 2021, s. 235-259.
28. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja> [data dostępu: 29.01.2023].
29. Haynes A., Kersbergen I., Sutin A., Daly M., Robinson E., *A systematic review of the relationship between weight status perceptions and weight loss attempts, strategies, behaviours and outcomes*, Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 19, 2018, s. 347-363.
30. Gill H., Gill B., El-Halabi S., Chen-Li D., Lipsitz O., Rosenblat J.D., Van Rheenen T.E., Rodrigues N.B., Mansur R.B., Majeed A., Lui L.M.W., Nasri F., Lee Y., McIntyre R.S., *Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review*, The Obesity Society, 28, 2020, s. 2064-2072.
31. Nordmo M., Danielsen Y.S., Nordmo M., *The challenge of keeping it off, a descriptive systematic review of high-quality, follow-up studies of obesity treatments*, Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 21, 2020.
32. Hall K.D., Kahan S., *Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity*, The Medical clinics of North America, 102, 2018, s. 183-197.

33. Benton D., Young H.A., *Reducing Calorie Intake May Not Help You Lose Body Weight*, Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science, 12, 2017, s. 703-714.
34. https://urpl.gov.pl/sites/default/files/ChPL_Mysimba_2016.pdf [data dostępu: 29.01.2023].
35. <https://www.novonordisk.pl/content/dam/nncorp/pl/pl/pdfs/products/saxenda-chpl.pdf> [data dostępu: 29.01.2023].
36. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S., Carson C.G., Jepsen C.H., Kabisch M., Wilding J.P.H., *Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial*, Lancet, 392, 2018, s. 637-649.
37. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro> [data dostępu: 29.01.2023].
38. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., Wharton S., Connery L., Alves B., Kiyosue A., Zhang S., Liu B., Mathijs C., Bunck M.C., Stefanski A., *Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity*, The New England Journal of Medicine, 387, 2022, s. 205-216.
39. Frías J.P., Davies M.J., Rosenstock J., Pérez Manghi F.C., Fernández Landó L., Bergman B.K., Liu B., Cui X., Brown K., *Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes*, The New England Journal of Medicine, 385, 2021, s. 503-515.
40. Wen-Hsuan T., Fung-Chang S., Lu-Ting C., Ying-Hsiu S., Ming-Chieh T., Shu-I W., *Decreased Risk of Anxiety in Diabetic Patients Receiving Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist: A Nationwide, Population-Based Cohort Study*, Frontiers in Pharmacology, 13, 2022.
41. Weina H., Yuhu N., Christian H., Birong L., Feiyu S., Le W., *Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity*, Brain Research, 1694, 2018, s. 55-62.
42. Guerrero-Hreins E., Goldstone A.P., Brown R.M., Sumithran P., *The therapeutic potential of GLP-1 analogues for stress-related eating and role of GLP-1 in stress, emotion and mood: a review*, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 110, 2021.
43. Kim Y.K., Kim O.Y., Song J., *Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function*, Frontiers in Pharmacology, 11, 2020.
44. O'Brien P.E., Hindle A., Brennan L., Skinner S., Burton P., Smith A., Crosthwaite G., Brown W., *Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding*, Obesity surgery, 29, 2019, s. 3-14.
45. Gill H., Kang S., Lee Y., Rosenblat J.D., Brietzke E., Zuckerman H., McIntyre R.S., *The Long-Term Effect of Bariatric Surgery on Depression and Anxiety*, Journal of Affective Disorders, 246, 2018, s. 886-894.
46. Müller A., Hase C., Pommnitz M., de Zwaan M., *Depression and Suicide After Bariatric Surgery*, Current Psychiatry Reports, 21, 2019.
47. Ma J., Rosas L.G., Lv N., Xiao L., Snowden M.B., Venditti E.M., Lewis M.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Lavori P.W., *Effect of Integrated Behavioral Weight Loss Treatment and Problem-Solving Therapy on Body Mass Index and Depressive Symptoms Among Patients With Obesity and Depression: The RAINBOW Randomized Clinical Trial*, JAMA, 321, 2019, s. 869-879.
48. Castelnuovo G., Pietrabissa G., Manzoni G.M., Cattivelli R., Rossi A., Novelli M., Varallo G., Molinari E., *Cognitive behavioral therapy to aid weight loss in obese patients: current perspectives*, Psychology Research and Behavior Management, 10, 2017, s. 165-173.

Błędne koło otyłości i depresji: wyzwania w profilaktyce i leczeniu

Streszczenie

Otyłość i powiązane z nią choroby, a także zaburzenia depresyjne są jednymi z najczęściej występujących chorób cywilizacyjnych na świecie. Obie jednostki chorobowe mają tendencję do współwystępowania, a zachorowanie na jedną z nich zwiększa ryzyko rozwinięcia się drugiej. Pacjenci zmagający się z otyłością częściej chorują na choroby psychiczne. Czynniki społeczne, obejmujące chociażby społeczną stygmatyzację chorych z otyłością, nie pełnią jedynej funkcji we współzależności między tymi dwiema chorobami. Czynniki modyfikowalne, tj. niechęć do podejmowania aktywności fizycznej, nieprzestrzeganie zasad żywieniowych lub skłonności do uzależnień nie stanowią jedynej komponenty w rozwoju otyłości u chorych cierpiących na depresję. Obecnie zwraca się uwagę na wspólne podłoże patofizjologiczne otyłości i depresji. W obu jednostkach następuje dysfunkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, występuje przewlekły stan zapalny. Ostatnie odkrycia sugerują również wpływ insuliny, leptyny oraz greliny na rozwój zaburzeń depresyjnych. Ponadto występowanie depresji, podobnie jak otyłości, zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci w powodu choroby sercowo-naczyniowej. Warto także zwrócić uwagę na czynniki psychologiczne prowadzące do wzrostu masy ciała, których wpływ w obecnie wykorzystywanych modelach leczenia otyłości wydaje się niedoceniany. Leczenie otyłości poprzez farmakoterapię lub operacje bariatryczne może wywierać wpływ na stan zdrowia psychicznego chorego, a leczenie przeciwdepresyjne wpływać na masę jego ciała. Pomimo tego wciąż brakuje zaleceń odnośnie do leczenia i prewencji tych dwóch chorób. Celem niniejszego rozdziału jest zobrazowanie powiązań pomiędzy otyłością i depresją, przedstawienie możliwości terapeutycznych, a także zaproponowanie działań profilaktycznych w tej grupie chorych. Słowa kluczowe: depresja, otyłość, patofizjologia, leczenie, profilaktyka

The vicious circle of obesity and depression: challenges in prevention and treatment

Abstract

Obesity and related diseases, as well as depressive disorders, are among the most common diseases of civilization around the globe. As they tend to coexist, the development of one increases the risk of the occurrence of the other. Patients with obesity are more likely to suffer from psychiatric disorders. This correlation can be only partially explained by social stigma and other sociological factors. Modifiable factors, i.e., low physical activity, bad diet and vulnerability to addictions are not the only components in the development of obesity in depressed patients. Currently, attention is paid to the common pathophysiological pathways of obesity and depression. In both diseases, there can be observed a dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and chronic inflammation. Plasma concentrations of insulin, leptin and ghrelin may also have an influence on the development of depression. Both depression and obesity increase the risk of premature death caused by cardiovascular incidents. The role of psychological factors in development of obesity also seems to be neglectable in the treatment plans for obese patients. In addition, pharmacological or surgical treatment of obesity has an influence on patient's mental health, and antidepressive drugs influence their body weight. Regardless of it, there are no specific recommendations regarding prevention and management of coexisting obesity and depression. The purpose of this chapter is to illustrate the relationship between obesity and depression, to present therapeutic options, and to propose preventive measures in this group of patients.

Keywords: depression, obesity, pathophysiology, treatment, prevention

Czynniki kształtujące nawyki żywieniowe

1. Wprowadzenie

Odżywianie jest nieodłącznym elementem właściwego funkcjonowania organizmu, determinującym zdrowie, prawidłowy rozwój fizyczny oraz psychiczny. Ma ono szczególne znaczenie w przypadku dzieci oraz młodych osób. Jego celem jest dostarczanie organizmowi właściwych pod względem ilości i jakości składników pokarmowych, które zapewnią prawidłowy wzrost i dojrzewanie organizmu, a także jego dobrą sprawność fizyczną, umysłową i emocjonalną [1].

Wszystkie zmiany na świecie w ostatnich latach mają swoje odzwierciedlenie także w sposobie żywienia. Zmiana stylu życia, przejawiająca się w spędzaniu większej ilości czasu w pracy lub w szkole, powoduje, że rezygnujemy z samodzielnego przygotowywania posiłków, a wybieramy potrawy gotowe do spożycia. Na półkach sklepowych pojawiają się nowe, dotąd nieznanne produkty spożywcze, a świeże owoce i warzywa często zastępują mrożonki oraz gotowe przetwory. Coraz bardziej popularne stają się przejmowanie wzorców kulinarnych z innych krajów. Występuje zwiększona różnorodność i dostępność produktów spożywczych, na które wiele osób nie może sobie pozwolić, a jednocześnie wzrasta spożycie słodczy, napojów gazowanych i żywności typu *fast food* [2]. Na te niekorzystne zmiany szczególnie narażone są pewne grupy, w fazie wzrostu i rozwoju – niemowlęta, kobiety ciężarne oraz dzieci i młodzież. Na kształtowanie zachowań żywieniowych ma wpływ wiele czynników: rodzina, szkoła i rówieśnicy, media i reklama oraz obowiązujące normy społeczne. Oddziaływanie tych wszystkich elementów powoduje powstanie tożsamości żywieniowej i osobistych preferencji związanych z rodzajem i smakiem spożywanych produktów [3, 4].

Nawyki i zwyczaje żywieniowe kształtują się od najmłodszych lat i stanowią ważny element stylu życia. Nieprawidłowe nawyki, zwane błędami żywieniowymi, powtarzane na przestrzeni lat często mają konsekwencje w dalszych okresach życia w postaci występowania chorób przewlekłych, głównie o podłożu metabolicznym oraz ich następstw [5, 6]. W pracy przedstawiono ocenę wpływu wybranych czynników na kształtowanie i modyfikację nawyków żywieniowych na różnych etapach życia człowieka.

2. Wybrane czynniki kształtujące nawyki żywieniowe w okresie dzieciństwa i dorastania

Nawyki żywieniowe to jeden z ważniejszych elementów stylu życia. Opisywane są jako specyficzne, wielokrotnie powtarzane zachowania dążące do zaspokojenia potrzeb żywieniowych człowieka [7]. Niewątpliwie kluczowy i decydujący o późniejszym rozwoju i zdrowiu jednostki jest okres dzieciństwa i wczesnej młodości. Stan zdrowia dzieci jest konsekwencją wyborów dokonywanych przez rodziców lub opiekunów.

¹ monika.bojanowska@up.lublin.pl, Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin, www.up.lublin.pl.

² alicja.skrzypek@up.lublin.pl, Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin, www.up.lublin.pl.

Przekazywane wzorce żywieniowe mogą być już rozpatrywane na etapie wczesnego rozwoju dziecka, w czasie trwania ciąży oraz kamienia piersią [8, 9]. Stan odżywienia oraz sposób żywienia przyszłej matki mają ogromny wpływ na rozwój dziecka i jego stan zdrowia [10, 11]. Wybory żywieniowe dokonywane przez kobiety w trakcie ciąży są kluczowe i stanowią wstęp do późniejszego rozszerzania diety niemowlęcia i akceptacji nowych pokarmów. Płód jest w stanie odróżnić smak oraz zapach płynu owodniowego, a ekspozycja na różne potrawy w tym okresie wpływa na kształtowanie preferencji smakowych dziecka [12, 13].

Kolejnym ważnym etapem jest sposób karmienia w pierwszych 6 miesiącach życia, który może wpływać na przyjmowanie pokarmów w przyszłości. Karmienie piersią to najlepszy sposób żywienia, który umożliwia dzieciom osiągnięcie optymalnego stanu zdrowia i rozwoju. Dzięki niemu dziecko zapoznaje się ze smakiem żywności spożywanej przez matkę, co może zwiększać akceptację wybranych pokarmów w późniejszym wieku [13-15]. Nielaus i Remy 2013 [16] w przeglądzie badań wskazali na związek karmienia piersią i kształtowania zdrowych nawyków żywieniowych w okresie późnego dzieciństwa. Czas karmienia piersią był skorelowany ze znaczną różnorodnością wyborów żywieniowych oraz większym spożyciem warzyw i owoców przez dzieci w wieku 2-6 lat. U dzieci karmionych w ten sposób rzadziej występowała nadwaga lub otyłość, co znalazło również potwierdzenie w innych badaniach [17, 18].

2.1. Rodzina i edukacja żywieniowa

W późniejszym okresie rozwój zachowań żywieniowych determinowany jest przede wszystkim przez środowisko rodzinne [19, 20]. To rodzice lub opiekunowie kształtują nawyki żywieniowe dziecka poprzez odpowiednie rozszerzanie diety i dobór oferowanych produktów oraz praktyki stosowane podczas karmienia. Postawy rodziców w tym zakresie są determinowane ich statusem społeczno-ekonomicznym oraz poziomem ich wykształcenia. Rodzaj oraz czas, w jakim rodzice wprowadzają do diety dziecka nowe produkty, mają istotne znaczenie dla sposobu żywienia w przyszłości, a doświadczenia powiązane z danym rodzajem pokarmu stwarzają wzorzec upodobań smakowych, tworząc również strukturę przyszłego jadłospisu. Zarówno zbyt wczesne, jak i zbyt późne rozszerzanie diety dziecka może mieć negatywny wpływ na jego zdrowie i w konsekwencji prowadzić m.in. do otyłości, zaburzeń wzrostu i niedożywienia oraz nieprawidłowego ukształtowania nawyków żywieniowych [5, 8]. Ponadto rodzice wraz z innymi członkami rodziny stają się wzorem do naśladowania dla młodego człowieka. Dziecko, przyglądając się, odwzorowuje i upodabnia swoje zachowanie do zachowania swojego opiekuna, co prowadzi do formowania i utrwalania nawyków [21]. Jednak rodzice nie zawsze przykładają uwagę do pewnych czynności, a te mają znaczący wpływ na zachowanie ich dzieci. Korzystając z telefonu podczas posiłku, skupiają swoją uwagę na środowisku niedostępnym dla dziecka, przez co traci ono chęć i radość ze wspólnie spędzanego czasu. To prowadzi do negatywnych skojarzeń, a w rezultacie może skutkować rozwojem zaburzeń [22]. Podobne działanie wywiera stosowanie podczas posiłków innych rozpraszaczy – telewizji lub zabawek. Zaobserwowano mniejszą wybredność przedszkolaków spożywających posiłki bez wyżej wymienionych czynników [23].

Rozwój umiejętności żywieniowych we wczesnych latach życia może być wdrażany za pomocą wielu metod. Zapewnienie dziecku wartościowych produktów w jego oto-

czeniu, dostępność do tej żywności, wprowadzenie rutyny w postaci stałych godzin posiłków wzmacnia efekty pracy. Prowadzenie rozmaitych zabaw, wspólne gotowanie i spożywanie posiłków przez całą rodzinę również przyczyniają się do kształtowania właściwych postaw wobec żywności i żywienia. Badania socjologiczne dowiodły, że konsumpcja posiłków w otoczeniu rodziny pozytywnie korelowała z wyborem odpowiednich produktów spożywczych i tworzeniem się prawidłowych nawyków żywieniowych. U dzieci spożywających obiad w gronie rodzinnym zauważono zdecydowanie większą ilość warzyw i owoców, w tym błonnika i mikroelementów, a mniej produktów przetworzonych, dosładzanych, smażonych oraz bogatych w tłuszcze nasycone [21, 24, 25].

Moment rozszerzania diety jest niezwykle ważny ze względu na kształtowanie nastawienia dziecka do jedzenia, a jednocześnie jest początkiem rozwoju nawyków żywieniowych krótko- i długoterminowych. Wprowadzenie do diety niemowląt warzyw przed owocami sprzyja ich lepszej akceptacji w późniejszym okresie, ze względu na istnienie wrodzonej tolerancji i preferencji smaku słodkiego. Zasadniczy wpływ na zaaprobowanie nowego smaku przez dziecko ma powtarzalna ekspozycja na dany pokarm i różnorodność proponowanych posiłków. Podawanie danego produktu kilkakrotnie zwiększa jego rozpoznawalność i tym samym zmniejsza negatywne odczucia związane z jego spożywaniem. Badania wykazały wzrost spożycia warzyw u dzieci po 5-krotnej ekspozycji na nie, jednak średnio potrzeba od 8 do 10 prób przeprowadzanych w regularnych odstępach czasu [26]. Wymagana liczba powtórzeń często nie jest osiągnięta przez opiekuna, ponieważ mogą interpretować wyraz twarzy swojego dziecka jako niechęć i rezygnują z dalszej praktyki oferowania tego samego produktu. Ponadto im wcześniej do diety wprowadzono pierwsze warzywa, tym łatwiej akceptowane były kolejne jarzyny włączane w późniejszym okresie [27-30].

U dzieci w wieku 3-6 lat pospolitym problemem jest nadwrażliwość niektórych zmysłów. Dobrym rozwiązaniem są więc zabawy sensoryczne z udziałem różnych produktów spożywczych. Najbardziej efektywne są te, które koncentrują się na smaku, jednak bardzo pomocne są też zabawy angażujące inne zmysły: wzrok, dotyk, słuch i zapach [31]. Przykładowe techniki do pracy z dziećmi w wieku przedszkolnym zostały wskazane przez Dazeleya i Houstona-Prica 2015 [32] i są to m.in.: rozpoczynanie posiłku od małych kęsów lub porcji, wspomniana wcześniej wielokrotna ekspozycja, doświadczenie rozmaitych tekstur produktów, doznanie odczuć zapachowych różnych ich form (pokrojonych, ugotowanych, surowych) czy też słuchanie piosenek o danym produkcie.

Kolejnym czynnikiem kształtującym zachowania żywieniowe jest edukacja żywieniowa w szkołach. Placówki oświatowe realizują projekty, które mają na celu promowanie zasad zdrowego odżywiania. Wiele szkół przystąpiło do realizacji projektów: „Mleko w szkole” oraz „Owoce i warzywa w szkole”. Podstawowym ich zadaniem jest rozpowszechnianie wiedzy o istotnej roli warzyw, owoców oraz produktów mlecznych w diecie dzieci i młodzieży. Uczniowie uczestniczący w tych akcjach, codziennie, będąc w szkole, otrzymywali bezpłatnie mleko oraz owoce lub warzywa, dzięki temu ich jadłospis był wzbogacony o ważne składniki odżywcze [33]. Poza wdrażaniem wiedzy teoretycznej powinno się zwrócić szczególną uwagę na aspekt praktycznej umiejętności jej wykorzystania. Przykładem skutecznej edukacji żywieniowej może być Projekt ABC Zdrowego Żywienia skierowany głównie do dzieci i młodzieży oraz osób powyżej 65. roku życia realizowany przez pracowników naukowych. Przekazywane treści dotyczyły m.in. podstaw zdrowego żywienia, umiejętności oceny jakości żywności oraz edukacji

na temat informacji zawartych na etykietach produktów. Uczestnicy mogli w sposób praktyczny wykorzystać zdobytą wiedzę na zajęciach kulinarnych [34].

Już od dawna specjaliści promują szkolne programy edukacyjne dotyczące zasad zdrowego żywienia. Według Péreza-Rodrigo i Aracenta [35] zajęcia takie powinny opierać się na dyskusjach w klasie, arkuszach pracy, prowadzeniu ewidencji żywienia, ćwiczeń w formie zakupów czy też degustacji. Łączenie przedmiotów szkolnych z zajęciami tematycznymi o żywieniu, przygotowywanie posiłków na lekcjach, nauka technik kulinarnych, tworzenie ogródków obok szkoły, a także kształcenie poprzez gry to kolejne sposoby dotarcia do uczniów [36]. Interesujący projekt przeprowadzili meksykańscy badacze – Espinosa-Curiel wraz ze współpracownikami. Jego celem była weryfikacja wartości stworzonej przez nich gry FoodRateMaster przeznaczonej dla dzieci w wieku od 8 do 10 lat. Głównym jej celem było wdrożenie dzieciom zasad zdrowego żywienia przez odkrywanie różnic we właściwościach zdrowych i mniej odżywczych produktów. W czasie gry dzieci nie tylko poznają wartość swojej diety, ale w celu ukończenia kolejnych etapów są zapraszane do podejmowania aktywności fizycznej przez wykonanie określonych ruchów ciała, np. podskoków czy przysiadów. Uczestnicy badania wypełniali kwestionariusz wiedzy o żywności oraz częstotliwości spożycia określonych produktów przed grą i po grze. Dzieci wykazały się lepszą znajomością tej tematyki po zakończonych sesjach. Zaobserwowano również zwiększoną częstotliwość spożycia kalafiorów, brokułów i quesadilli kukurydzianej, a mniejszą frytek, słodczy i słodkich napojów. Ankietę wypełniali również niektórzy rodzice, którzy zwrócili uwagę na większe zainteresowanie dzieci zdrową żywnością, ich składem i wartością odżywczą, co przekładało się na wzrost spożycia owoców i warzyw. Ponadto 14 rodziców wprowadziło zmiany w diecie na podstawie komentarzy i sugestii swoich dzieci. Wyniki te ukazują możliwości współczesnych technologii oraz innowacyjne sposoby wspomagające szerzenie wiedzy wśród dzieci i młodzieży [37].

2.2. Neofobia żywieniowa

Świadome tworzenie preferencji żywieniowych jest związane z wieloma trudnościami, które często stanowią czynniki niezależne od naszych działań. Można do nich zaliczyć m.in. obecność neofobii żywieniowej, która definiowana jest jako niechęć do jedzenia lub unikanie nowych, nieznanych pokarmów [38]. Występuje ona najczęściej w wieku przedszkolnym i sprawia wiele problemów zarówno rodzicom, jak i dzieciom. Przyczyny neofobii żywieniowej są wielorakie; jej obecność jest przede wszystkim uwarunkowana genetycznie. Zwraca się jednak uwagę na pewne czynniki środowiskowe, które wpływają na rozwój zaburzenia. Są to m.in. odżywianie w okresie prenatalnym, sposób żywienia w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa (sposób karmienia, zbyt późno wprowadzone nowe produkty), preferencje pokarmowe i wybory żywieniowe rodziny i rówieśników, osobowość, nawyki żywieniowe czy styl życia [39, 40].

Występowanie neofobii, która wiąże się z niskim poziomem akceptowania żywności, przekłada się na małą różnorodność diety, trudności w bilansowaniu posiłków, powstawanie niedoborów żywieniowych, a finalnie może wpływać na upośledzenie wzrostu i rozwoju dziecka. Znajduje to odzwierciedlenie w głównie niższej (niż zalecane) podaży warzyw i owoców, mięsa oraz produktów mlecznych wśród dzieci [41]. Badanie przeprowadzone w Australii wykazało, że dzieci, u których występowało to zaburzenie, spożywają mniej owoców i warzyw, natomiast chętnie sięgają po produkty skrobiowe

i mniej zdrową żywność [42]. Analizowano czynniki występowania neofobii żywieniowej i wybredności pokarmowej. Wykazano, że w obu przypadkach dolegliwość wiązała się z brakiem chęci spożywania warzyw i owoców, jednak różne były przyczyny – w neofobii, w głównej mierze, predyspozycje genetyczne oraz wysoki poziom lęku (czynniki psychologiczne), natomiast w wybredności – krótszy niż 6 miesięcy czas karmienia piersią i brak czasu rodziców na przygotowanie wartościowych posiłków [43].

Neofobia żywieniowa może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia i samopoczucia. Konieczne jest wdrożenie pewnych działań, które pomogą maluchowi w zaakceptowaniu przynajmniej częściowo nowych produktów, z których da się skomponować zbilansowaną dietę. Zapewnienie spokojnej atmosfery, ich dostępność w zasięgu wzroku i rąk dziecka, umożliwienie poznawania jedzenia przez zmysły, samodzielne jedzenia palcami, łączenie akceptowanych produktów z odrzucanymi, stosowanie metod małych porcji oraz wspólne posiłki zwiększają szanse uzyskania aprobaty ze strony dziecka. Badania dowodzą, że niekiedy dopiero kilku-, kilkunastokrotna ekspozycja na dany produkt umożliwia akceptację przez dziecko nowej żywności. Jednocześnie nie jest wskazane stosowanie nacisku ze strony rodzica/opiekuna, namawiania do próbowania czy karmienia na siłę, co może się przyczynić do pogłębienia uczucia lęku, oporu czy niechęci do danej żywności. Szczególną uwagę zwraca się na unikanie stosowania niezdrowej żywności jako nagrody [38].

2.3. Środowisko rówieśnicze, media, marketing i reklama

Zachowania żywieniowe są kształtowane przez różne czynniki: indywidualne, społeczne i środowiskowe. Te pierwsze dotyczą osobistej sytuacji danej osoby – wpływu bliskich, stanu zdrowia czy sytuacji materialnej. Natomiast za czynniki środowiskowe uznaje się miejsce zamieszkania (np. wieś lub miasto), sytuację polityczną czy też dostępność źródeł pozyskania produktów spożywczych. Wśród społecznych możemy wyodrębnić wpływ rówieśników, norm oraz zasad panujących w danym otoczeniu [44]. Niezwykle istotnymi determinantami tej grupy czynników są środki masowego przekazu i marketing. Wszystkie wymienione elementy ściśle łączą się ze sobą, a ich działanie może mieć dwojaki wpływ na sposób żywienia społeczeństwa. Wykorzystane w prawidłowy sposób stanowią doskonałe źródło pozyskiwania wiedzy i szerzenia zasad zdrowego żywienia. Z drugiej strony, błędnie zinterpretowane mogą negatywnie oddziaływać na kształtowanie nawyków żywieniowych, szczególnie u dzieci i młodzieży [45].

Etap dorastania młodego człowieka wiąże się z ekspozycją na wiele bodźców, w największym stopniu pochodzących z otoczenia, w jakim przebywa nastolatek. Wyniki przeglądu piśmiennictwa Ragelienèa i Grønhoja [46] wskazują, że to właśnie rówieśnicy odgrywają największą rolę w kreowaniu zasad w każdym obszarze życia młodego człowieka. Budowanie relacji pomiędzy osobami w wieku nastoletnim odbywa się m.in. poprzez wspólne spotkania towarzyskie. Restauracje oferujące żywność typu *fast food* charakteryzują się przystępnymi cenami i wysoką dostępnością swoich lokalizacji, co zachęca młodzież do korzystania z ich usług [47]. W badaniu Kabir i in. [44] przeprowadzonym w grupie studentów w wieku od 17 do 25 lat analizowano wpływ różnych czynników na zachowania żywieniowe. Uczestnicy przyznali, że są świadomi niskiej wartości odżywczej i jakości dań serwowanych przez restauracje typu *fast food*. Jednakże zalety w postaci niskich cen i dużej dostępności tych lokali oraz ich różno-

rodna oferta przewyższały możliwe niekorzystne skutki spożywania nadmiernych ilości tych produktów. W przeprowadzonej analizie uwzględniano zdanie matek, które deklarowały, że ich dzieci podczas pobytu w szkole nie chciały spożywać wcześniej przygotowanych, domowych posiłków. Wy tłumaczeniem była presja innych uczniów, którzy mogli samodzielnie dokonywać zakupów w sklepiku szkolnym. Ważnym czynnikiem decydującym o wyborze konkretnych produktów była płeć. Chłopcy częściej spożywali napoje energetyzujące, ze względu na dużą ich popularność, smak, a także postrzeganie tych napojów jako produktów nadających atrybutów męskości: siły i wigoru. Wśród innych czynników determinujących wybór żywności typu *fast food* przez młodzież wymieniane były reklamy tych restauracji czy też krótki czas oczekiwania na posiłek [48].

Promowanie żywności przy pomocy współpracy z celebrytami stanowi zwyczajową praktykę. Przykładem takiego zabiegu jest m.in. wprowadzanie do oferty restauracji McDonald's zestawów promowanych przez popularne osobowości. Jednym z nich jest znany i ceniony w środowisku młodych osób w Polsce raper – Michał Matczak. W 2021 roku w ofercie restauracji McDonald's pojawił się limitowany „Zestaw Maty”, w skład którego wchodziły frytki, waniliowa matcha (zielona herbata z mlekiem) oraz potrójny cheeseburger (całkowita kaloryczność – 1119 kcal, a cheeseburger zawiera aż 2,7 g soli i 8,5 g cukru). Rozwój Internetu pozwala na dotarcie do nieograniczonej ilości osób – co stanowi alternatywną przestrzeń do przeprowadzenia działań marketingowych. Potencjalnie nowym gronem twórców internetowych są influencerzy. Są to osoby, które na platformach: YouTube, Instagram czy Facebook publikują treści z różnych dziedzin życia, zwłaszcza w obszarach dotyczących mody, wyglądu, urody czy rozrywki. Grupą docelową wspomnianych działań są zazwyczaj dzieci i młodzież spędzająca w wirtualnym świecie dużą ilość wolnego czasu. W badaniu Martíneza-Pastora i in. [49] analiza produktów, których reklamy pojawiały się w 450 hiszpańskich, amerykańskich i angielskich filmach dla dzieci zamieszczanych na platformie YouTube, wykazała, że w dużej mierze należały one do mało odżywczych i niezdrowych. Wpływ marketingu w Internecie na wybory żywieniowe dzieci w wieku 9-11 lat był badany przez Coates i in. [50], a otrzymane wyniki pokazały, że osoby oglądające filmy ulubionych influencerów na platformie YouTube znacząco zwiększyły spożycie promowanych przez nich przekąsek. Nadmierna podaż wysokoenergetycznych produktów o dużej zawartości cukru przyczynia się do rozwoju nadwagi i otyłości, a także może być przyczyną innych chorób.

Przedstawione informacje ukazują wyraźny wzrost istotności działań prowadzonych w Internecie w odniesieniu do kształtowania nawyków żywieniowych młodych ludzi. Treści promowane zazwyczaj są nakierowane na przeprowadzenie skutecznej kampanii reklamowej i związany z nią popyt na określone towary, a rzadko skupiają się na korzyściach dla konsumenta. Osoby bez odpowiedniego doświadczenia i wiedzy, a takimi niewątpliwie są dzieci i młodzież, są bardzo podatne na wpływ reklam i nie zawsze potrafią odnieść się do nich krytycznie, co w następstwie może spowodować szkody materialne i zdrowotne. Szerokie możliwości wyboru produktów są wykorzystywane przez firmy marketingowe stosujące wyspecjalizowane techniki psychologiczne pozwalające na manipulację różnymi grupami społecznymi [51]. Strategie rynkowe są uzależnione od branży i docelowych obiorców. W przeglądzie Wooda i wsp. [52] dotyczącym działalności producentów żywności przetworzonej badano stosowane rozwiązania marke-

tingowe pozwalające na dotarcie do konkretnych, bardziej wrażliwych grup społecznych. Dominujące firmy stosowały taktykę dotarcia do odbiorcy z wielu źródeł jednocześnie, takich jak: reklamy telewizyjne, produkty szkolne, lokowanie produktów w wybranych programach i filmach oraz poprzez platformy internetowe. Szczególną grupą są właśnie dzieci i młodzież, które nie posiadają wystarczającego doświadczenia do oceny wiarygodności i prawidłowości owych koncepcji, co często skutkuje niewłaściwymi wyborami.

Młodzież jest również bardzo podatna na komunikaty reklamowe, które wpływają na modelowanie wizerunku, sylwetki oraz stosunku do własnego ciała. Zaangażowani emocjonalnie poszukują w przekazie medialnym wzoru do naśladowania. Niejednokrotnie promowane są nowe trendy żywieniowe, przez co młodzież nie odżywia się w sposób prawidłowy. Widoczne własne wady oraz niezadowolenie z sylwetki przyczyniają się do podejmowania przez młode osoby decyzji o stosowaniu alternatywnych diet odchudzających, których stosowanie często prowadzi do niedoborów żywieniowych lub rozwoju zaburzeń odżywiania. Trendy żywnościowe rozwijały się i będą się rozwijać w dwóch skrajnych kierunkach. Innym przykładem jest dążenie do „bycie fit”, na który składa się racjonalne odżywianie oraz odpowiednia aktywność fizyczna. Osoby odznaczające się tym sposobem odżywiania robią zakupy w sposób przemyślany, zwracając uwagę na przetworzenie produktu oraz jego wartość energetyczną. Odpowiednia kaloryczność produktów jest szczególnie istotna w dążeniu do osiągnięcia i utrzymania odpowiedniej masy ciała, pożądanej sylwetki, dla sportowców oraz osób, które korzystają z ofert cateringu dietetycznego i tzw. diety pudełkowej. Równie popularnym trendem w dzisiejszych czasach jest ochrona planety oraz poszanowanie praw zwierząt. Taką zasadą kierują się osoby stosujące różne odmiany diety wegetariańskiej. Coraz częściej na rynku pojawiają się produkty przeznaczone stricte dla tej grupy docelowej [53].

Kształtowanie złych nawyków żywieniowych jest również spowodowane dążeniem do idealnej sylwetki i stanowi jeden z elementów powstawania zaburzeń odżywiania. Niska samoocena jest determinantem powodującym chęć zmiany swojego wizerunku. Wszechobecny kult pięknego ciała powoduje wprowadzenie modyfikacji w dotychczasowym żywieniu i trybie życia. Ponad 76% dzieci nie jest zadowolonych ze swojego wyglądu [54, 55]. Interpretacja pięknej sylwetki jest zróżnicowana w zależności od kultury i idei danego społeczeństwa oraz miejsca zamieszkania (wieś czy duże miasto). W przeglądzie Rounsefell i in. 2020 [56] oceniano wpływ mediów społecznościowych na chęć zmiany swojego wizerunku oraz modyfikacji dotychczasowej diety. Ekspozycja na treści promujące idealne sylwetki była związana z wyższym negatywnym postrzeganiem własnego ciała i niezdrowymi wyborami żywieniowymi. Potwierdzono wielki potencjał mediów jako doskonałego źródła szerzenia informacji, również wartościowych w kontekście prawidłowego odżywiania. Jednocześnie podkreślono wyraźny wpływ presji ze strony internetowych twórców ukazujących nieprawdziwy wygląd ciała, co w następstwie skutkowało frustracją odbiorców i zmianą ich nawyków żywieniowych.

3. Stres i sen jako czynniki modelujące sposób żywienia osób dorosłych

Stres jest niezwykle istotnym czynnikiem determinującym zachowania żywieniowe na różnych etapach życia człowieka. Związek pomiędzy dietą a stresem jest rozpatrywany dwukierunkowo – zmiany w sposobie żywienia mogą wpływać na pogłębienie oddziaływania stresorów na organizm, ale również ich działanie może powodować modyfikacje w dotychczasowej diecie. Neuroprzekazniki tworzą interakcje z różnymi

składnikami pożywienia, które w rezultacie wpływają m.in. na regulację emocji. Przykładem może być pozytywny wpływ witaminy D w postaci zwiększonej ekspresji jej receptorów w obszarach mózgu, które odpowiadają za regulację nastroju. Kolejnym aspektem jest działanie przeciwzapalne, a co za tym idzie właściwości neuroprotektoryjne. Codzienna suplementacja witaminą D skutecznie obniżała stres akademicki studentek położnictwa w porównaniu do grupy placebo [57, 58]. Istotnym elementem diety są produkty zawierające szczepy bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Zapobiegają one odpowiedzi stresowej osi HPA (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza) i zapaleniu układu nerwowego (*Lactobacillus farciminis*), jak również wpływają na obniżenie poziomu kortyzolu w moczu bezpośrednio lub poprzez zmniejszenie stężenia ACTH (hormon adrenokortykotropowy) w surowicy (*Lactobacillus gasseri* i *Lactobacillus helveticus* oraz *Bifidobacterium longum*). W przypadku innych składników odżywczych odpowiednia podaż witaminy B₆ z pożywieniem wiąże się z obniżeniem stresu, a suplementacja tą witaminą w połączeniu z magnezem skutkowała jednostopniowym spadkiem wyniku PSS (Skala Odczuwanego Stresu). Niższy stopień odczuwanego stresu i lepsze samopoczucie są także związane z większym spożyciem owoców i warzyw. Kwasy tłuszczowe omega-3 również znajdują się wśród czynników obniżających stres, co zostało potwierdzone po zastosowaniu ich suplementacji [59-64].

Doświadczenie stresu powoduje odpowiedź organizmu, która nakierowana jest na zminimalizowanie napięcia. Każda jednostka posiada zróżnicowane zasoby i umiejętności radzenia w takich sytuacjach. Jedną z nich mogą być modyfikacje diety. Już młodzież jest narażona na różne sytuacje stresowe w szkole, ale także podczas innych zdarzeń w ich młodym życiu. Stres przyczynia się do dynamicznego wzrostu apetytu, pod wpływem którego spożywane są większe ilości pożywienia, aby dostarczyć odpowiedniej dawki energii zużytej podczas stresogennych zdarzeń. W celu zmniejszenia skutków stresu ludzie często sięgają po różnego typu przekąski oraz żywność typu *fast food* [65]. Działanie stresu na wybory żywieniowe przekłada się na wyższą podaż energii, cukrów i tłuszczów nasyconych, a niższą błonnika i białka pochodzenia roślinnego. Podobne wnioski uzyskano w badaniu uniwersyteckim w Arabii Saudyjskiej – osoby bardziej zestresowane w większym stopniu preferowały żywność typu *fast food* [66, 67]. Głównym powodem wyboru wysokoenergetycznej żywności był jej smak i sprawienie sobie przyjemności. Osoby negatywnie reagujące w sytuacjach stresowych, w celu poprawy swojego stanu psychicznego, chętniej wybierają produkty obfitujące w cukier i/lub tłuszcze, a ich całkowita wartość kaloryczna diety jest większa [68, 69].

Zaburzenie funkcji homeostatycznej organizmu spowodowane przewlekłym stresem skutkuje nadmierną aktywnością układu odpornościowego i zachwianiem równowagi reakcji przeciwzapalnych. W rezultacie procesy zapalne nie zostają zahamowane, a ich obecność może prowadzić do różnych chorób albo pogłębienia tych już istniejących, np. chorób autoimmunologicznych, depresji czy nowotworów. Powszechnie wiadomo, że odpowiedni sposób odżywiania obfitujący składniki o działaniu przeciwzapalnym może obniżyć ryzyko wielu chorób [70, 71]. Dlatego też jadłospis osób narażonych na stres powinien przede wszystkim zawierać takie właśnie produkty. Wymienione cechy ma dieta śródziemnomorska, uważana za jeden z najzdrowszych modeli żywieniowych na świecie, w której dominują ryby, owoce morza, warzywa, owoce, orzechy i nasiona oraz inne produkty o działaniu przeciwzapalnym [72].

Sen jest niezbędnym czynnikiem pozwalającym na pełną regenerację organizmu. Podczas jego trwania zauważa się zmiany zachodzące we wszystkich układach fizjologicznych. Długość snu i jego jakość ściśle łączą się z odżywianiem i ryzykiem wystąpienia chorób przewlekłych, a skład diety w istotny sposób wpływa na parametry snu [73-76]. Dowiedziono, że wysokie spożycie węglowodanów przy jednoczesnej diecie niskotłuszczowej obniża jakość snu w porównaniu do stosowania diety niskowęglowodanowej. Spożywanie znacznej ilości tłuszczów nasyconych skutkuje krótszym czasem trwania fazy snu głębokiego. Z kolei duża ilość przebudzeń była związana z wyższym procentem energii pochodzącej z cukru i węglowodanów z wyłączeniem błonnika. Ten ostatni natomiast, spożywany w większej ilości, miał wpływ na wydłużenie czasu trwania snu głębokiego. Krótszy sen odnotowano u osób z niedoborem witaminy B₁, kwasu foliowego, fosforu, magnezu, żelaza, cynku i selenu. W przypadku niedoboru selenu i wapnia wykazano także trudności z zasypianiem. Wprowadzenie do diety suplementacji witaminą D przyczyniło się do zwiększenia jakości i długości snu oraz zmniejszenia ilości występowania jego zaburzeń. Dieta bogata w cynk skutecznie skróciła czas niezbędny do zaśnięcia oraz poprawiła wydajność snu [77-80].

Istnieje również część badań dotyczących wpływu określonych produktów na jakość snu. Za pomocą badania aktygraficznego rejestrującego aktywność w ciągu dnia i nocy oraz ankiety zdrowotnej zaobserwowano poprawę wydajności snu i ograniczenie epizodów przebudzenia u osób spożywających fermentowane napoje mleczne. Może to mieć związek z obecnością bakterii probiotycznych, które wpływają na redukcję hormonu stresu – kortyzolu, a to przekłada się na lepszy sen. Kolejnym produktem o pozytywnym działaniu są wiśnie, zawarte w nich tryptofan, serotonina i melatonina uczestniczą w regulacji snu. Udowodniono korzystny efekt obecności tych owoców w diecie na rzeczywisty czas jego trwania, całkowitą aktywność nocną i zmniejszenie nasilenia bezsenności [81-83]. Wykazano pozytywny efekt spożycia kiwi na zaburzenia snu. Czas zasypiania uległ skróceniu, zmniejszyła się ilość nocnych przebudzeń, a całkowity czas snu i jego wydajność znacznie się poprawiły [84].

Obok wpływu pewnych składników diety na sen należy wspomnieć o aspekcie odwrotnym, mianowicie o działaniu snu na zachowania żywieniowe, zwłaszcza w aspekcie jego długości. Zbyt krótki (<5 godzin) i zbyt długi (>9 godzin) sen wiązał się z niższą wartością energetyczną diety w porównaniu do osób o prawidłowej jego długości, za jaką uznaje się 7-8 godzin. Udowodniono także, że osoby śpiące ≤6 godzin częściej spożywały napoje wysokokaloryczne, cukier oraz kofeinę [85, 86]. Również podaż witamin, składników mineralnych i innych substancji była uzależniona od długości snu. W grupie osób charakteryzujących się krótkim czasem snu (do 5 godzin) odnotowano mniejsze zawartości likopenu, tiaminy i kwasu foliowego w diecie w porównaniu z uczestnikami badania, którzy spali 7-8 godzin. Podobne wnioski dotyczyły fosforu, magnezu, żelaza, cynku i selenu. Dieta osób, których sen trwał 5-6 godzin, charakteryzowała się najwyższą wartością energetyczną, a najmniejszą ilością błonnika. Z kolei w grupie osób, których sen trwał 7-8 godzin, odnotowano największą różnorodność spożywanych pokarmów oraz ich właściwą częstotliwość. Natomiast zaburzenia regularności posiłków były związane ze zbyt krótkim i zbyt długim czasem snu [73, 87].

Konsekwencją nieprawidłowej ilości snu może być wystąpienie zaburzeń odżywiania i znaczny przyrost masy ciała. U osób, których sen był krótszy niż 5 godzin, ryzyko wystąpienia otyłości było wyższe nawet o 40% w porównaniu do osób śpiących 7-8 godzin.

4. Podsumowanie

Styl życia człowieka w dużym stopniu determinuje jego zdrowie, a podstawowymi jego elementami są: racjonalny sposób odżywiania, aktywność fizyczna, brak nałogów oraz sen i wypoczynek. Zachowania żywieniowe kształtowane są już w dzieciństwie, a determinują je dom rodzinny, szkoła, rówieśnicy, informacje w środkach masowego przekazu oraz reklamy. Prawidłowe odżywianie odpowiada za zwiększenie sprawności umysłowej i fizycznej, poprawę pamięci, kontrolę masy ciała i zmniejszenie ryzyka występowania chorób. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na edukację dzieci i młodzieży, aby wykształcić u nich właściwe podstawy, co w przyszłości przełoży się na zdrowie późniejszych dorosłych i ich potomstwa.

Literatura

1. Domański M., Domańska A., Chęcińska-Maciejewska Z., Lachowicz-Wisniewska S., Żukiewicz-Sobczak W., Weiner M., *Health and nutritional behavior of a selected group of south-eastern Poland patients: a pilot study*, Health Problems of Civilization, 17(1), 2023, s. 1-11.
2. Stoś K., Rychlik E., Woźniak A., Ołtarzewski M., Wojda B., Przygoda B., Mateczuk E., Pietras E., Kłys W., *Krajowe badanie sposobu żywienia i stanu odżywienia populacji polskiej – raport 2021*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2021, s. 51-140.
3. Decyk-Chęcel A., *Zwyczaje żywieniowe dzieci i młodzieży*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 98(2), 2017, s. 104-106.
4. Babicz-Zielińska E., Jeżewska-Zychowicz M., *Wpływ czynników środowiskowych na wybór i spożycie żywności*, Handel Wewnętrzny, 2, 2015, s. 5-18.
5. Pacian A., Kulik T., Kocki J., Kaczoruk M., Kawiak-Jawor E., *Zachowania zdrowotne matek a nieprawidłowa masa ciała dzieci*, Rozprawy Naukowe AWF we Wrocławiu, 61, 2018, s. 49-60.
6. Rębiś E., *Złe nawyki żywieniowe przyczyną chorób cywilizacyjnych*, [w]: Maciąg M., Maciąg K. (red.), *Medyczne aspekty kosmetologii i dietetyki*, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2018, s. 134-144.
7. Kiciak A., Całyniuk B., Grochowska-Niedworok E., Kardas M., Dul L., *Zachowania żywieniowe młodzieży z województwa śląskiego*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 20(3), 2014, s. 296-300.
8. Toporowska-Kowalska E., Funkowicz M., *Kształtowanie preferencji smakowych we wczesnym okresie życia*, Standardy Medyczne/Pediatrics 12, 2015, s. 689-697.
9. Skouteris H., Bergmeier H.J., Berns S.D., Betancourt J., Boynton-Jarrett R., Davis M.B., Gibbons K., Pérez-Escamilla R., Story M., *Reframing the early childhood obesity prevention narrative through an equitable nurturing approach*, Maternal & Child Nutrition, 17(1), 2021, s. e13094.
10. Pudło H., Respondek M., *Programowanie żywieniowe – wpływ odżywiania kobiet w ciąży na zdrowie dziecka*, Journal of Education, Health and Sport, 6(7), 2016, s. 589-600.
11. Suliga E., *Eating habits and nutritional status of pregnant women and the course and outcomes of pregnancy*, Studia Medyczne, 31(1), 2015, s. 60-65.
12. Ustun B., Reissland N., Covey J., Schaal B., Blissett J., *Flavor sensing in utero and emerging discriminative behaviors in the human fetus*, Psychological Science, 33(10), 2022, s. 1651-1663.
13. Mennella J.A., Jagnow C.P., Beauchamp G.K., *Prenatal and postnatal flavor learning by human infants*, Pediatrics, 107(6), 2001, s. 88-93.

14. Mika P., Matuszczyk M., *Kształtowanie prawidłowych nawyków żywieniowych u niemowląt i małych dzieci*, Standardy Medyczne/Pediatrics, 14, 2017, s. 733-738.
15. Mennella J.A., Forestell C.A., Morgan L.K., Beauchamp G.K., *Early milk feeding influences taste acceptance and liking during infancy*, The American Journal of Clinical Nutrition, 90(3), 2009, s. 780-788.
16. Nicklaus S., Remy E., *Early origins of overeating: tracking between early food habits and later eating patterns*, Current Obesity Reports, 2, 2013, s. 179-184.
17. Qiao J., Dai L.J., Zhang Q., Ouyang Y.Q., *A Meta-analysis of the association between breastfeeding and early childhood obesity*, Journal of Pediatric Nursing, 53, 2020, s. 57-66.
18. Rito A.I., Buoncristiano M., Spinelli A., Salanave B., Kunešová M., Hejgaard T., García Solano M., Fijałkowska A., Sturua L., Hyska J., Kelleher C., Duleva V., Musić Milanović S., Farrugia Sant'Angelo V., Abdrakhmanova S., Kujundžić E., Peterkova V., Gualtieri A., Pudule I., Petrauskienė A., Tanrygulyyeva M., Sherali R., Huidumac-Petrescu C., Williams J., Ahrens W., Breda J., *Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017*, Obesity Facts, 12(2), 2019, s. 226-243.
19. Broniecka A., Wyka J., *Wybrane elementy stylu życia wpływające na stan zdrowia młodzieży*, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, 45(2), 2012, s. 196-205.
20. Wojciechowska J., *Rodzinne środowisko żywieniowe jako istotny czynnik kształtowania profilaktyki otyłości u dzieci i młodzieży*, Pielęgniarstwo Polskie, 1(51), 2014, s. 34-40.
21. Wojdyło M., Staszewski R., *Wpływ rodziny oraz mediów na kształtowanie zachowań żywieniowych u dzieci*, Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu, 4(53), 2017, s. 482-483.
22. Vik F.N., Grasaas E., Polspoel M.E.M., Røed M., Hillesund E.R., Øverby N.C., *Parental phone use during mealtimes with toddlers and the associations with feeding practices and shared family meals: a cross-sectional study*, BMC Public Health, 21(1), 2021, s. 756-762.
23. Powell E.M., Frankel L.A., Umemura T., Hazen N., *The relationship between adult attachment orientation and child self-regulation in eating: The mediating role of persuasive-controlling feeding practices*, Eating Behaviors, 26, 2017, s. 121-128.
24. Tartaglia J., McIntosh M., Jancey J., Scott J., Begley A., *Exploring feeding practices and food literacy in parents with young children from disadvantaged areas*, International Journal of Environmental Research And Public Health, 18(4), 2021, s. 1496-1503.
25. Witanowska J., Obuchowicz A., Warmuz-Wancisiewicz A., *Wpływ czynników rodzinnych na stan odżywienia dzieci przed okresem pokwitania, mieszkających na Górnym Śląsku*, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, 3(3), 2007, s. 39-44.
26. Nekitsing C., Hetherington M.M., Blundell-Birtill P., *Developing healthy food preferences in preschool children through taste exposure, sensory learning, and nutrition education*, Current Obesity Reports, 7(1), 2018, s. 60-67.
27. Cooke L.J., Wardle J., Gibson E.L., Sapochnik M., Sheiham A., Lawson M., *Demographic, familial and trait predictors of fruit and vegetable consumption by pre-school children*, Public Health Nutrition, 7(2), 2004, s. 295-302.
28. Cooke L.J., Haworth C.M., Wardle J., *Genetic and environmental influences on children's food neophobia*, The American Journal of Clinical Nutrition, 86(2), 2007, s. 428-433.
29. Harris G., Coulthard H., *Early eating behaviours and food acceptance revisited: breastfeeding and introduction of complementary foods as predictive of food acceptance*, Current Obesity Reports, 5(1), 2016, s. 113-120.
30. Rapson J.P., von Hurst P.R., Hetherington M.M., Mazahery H., Conlon C.A., *Starting complementary feeding with vegetables only increases vegetable acceptance at 9 months: a randomized controlled trial*, The American Journal of Clinical Nutrition, 116(1), 2022, s. 111-121.

31. Coulthard H., Ahmed S., *Non taste exposure techniques to increase fruit and vegetable acceptance in children: effects of task and stimulus type*, Food Quality and Preference, 61(Supplement C), 2017, s. 50-54.
32. Dazeley P., Houston-Price C., *Exposure to foods' non-taste sensory properties. A nursery intervention to increase children's willingness to try fruit and vegetables*, Appetite, 84, 2015, s. 1-6.
33. Dziwisz S., *Wdrażanie zasad zdrowego żywienia w szkołach publicznych – walka z otyłością i niedożywieniem dzieci*, Kontrola Państwowa, 62(5), 2017, s. 63-64.
34. Hamułka J., Hoffman, M., *Projekt ABC Zdrowego Żywienia jako przykład skutecznej edukacji żywieniowej połączonej z badaniami naukowymi*, [w:] Gutkowska K., Adamowski J.W. (red.), *Edukacja żywieniowa w teorii i praktyce*, Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2019, s. 131-149.
35. Pérez-Rodrigo C., Aranceta J., *School-based nutrition education: lessons learned and new perspectives*, Public Health Nutrition, 4(1A), 2001, s. 131-139.
36. Sadegholvad S., Yeatman H., Parrish A.M., Worsley A., *Professionals' recommended strategies to improve Australian adolescents' knowledge of nutrition and food systems*, Nutrients, 9(8), 2017, s. 844-555.
37. Espinosa-Curiel I.E., Pozas-Bogarin E.E., Lozano-Salas J.L., Martínez-Miranda J., Delgado-Pérez E.E., Estrada-Zamarron L.S., *Nutritional education and promotion of healthy eating behaviors among mexican children through video games: design and pilot test of FoodRateMaster*, JMIR Serious Games, 8(2), 2020, s. 16431-16448.
38. Kozioł-Kozakowska A., Piórecka B., *Neofobia żywieniowa – jej uwarunkowania i konsekwencje zdrowotne*, Standardy Medyczne/Pediatrics, 1, 2013, s. 80-85.
39. Torres T.O., Gomes D.R., Mattos M.P., *Factors associated with food neophobia in children: systematic review*, Revista Paulista de Pediatria, 39, 2020, s. 2020089-202096.
40. Cooke L., *Genetic and environmental influences on food neophobia*, [w:] Reilly S. (red.), *Food Neophobia. Behavioral and Biological Influences*, Woodhead Publishing, Chicago, IL, USA, 2018, s. 237-254.
41. Cooke L., Carnell S., Wardle J., *Food neophobia and mealtime food consumption in 4-5 year old children*, The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 14(3), 2006, s. 14-31.
42. Perry R.A., Mallan K.M., Koo J., Mauch C.E., Daniels L.A., Magarey A.M., *Food neophobia and its association with diet quality and weight in children aged 24 months: A cross sectional study*, The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 12, 2015, s. 13-20.
43. Galloway A.T., Lee Y., Birch L.L., *Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls*, Journal of the American Dietetic Association, 103(6), 2003, s. 692-698.
44. Kabir A., Miah S., Islam A., *Factors influencing eating behavior and dietary intake among resident students in a public university in Bangladesh: A qualitative study*, PLoS ONE, 13(6), 2018, s. 198801-198814.
45. Al-Sheyab N.A., Gharabeh T., Kheirallah K., *Relationship between peer pressure and risk of eating disorders among adolescents in Jordan*, Journal of Obesity, 4, 2018, s. 730987-730997.
46. Ragelienė T., Grønhoj A., *The influence of peers' and siblings' on children's and adolescents' healthy eating behavior. A systematic literature review*, Appetite, 148, 2020, s. 104592-104631.
47. Wyka J., Grochowska-Niedworok E., Malczyk E., Misiarz M., Szczesna N., *Częstotliwość spożycia produktów typu fast food przez młodzież męską*, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, 3, 2012, s. 675-679.

48. Askari Majabadi H., Solhi M., Montazeri A., Shjaeizadeh D., Nejat S., Khalajabadi Farahani F., Djazayeri A., *Factors influencing fast-food consumption among adolescents in Tehran: a qualitative study*, Iranian Red Crescent Medical Journal, 18(3), 2016, s. 23890-23994.
49. Martínez-Pastor E., Vizcaino-Laorga R., Atauri-Mezquida D., *Health-related food advertising on kid YouTube vlogger channels*, Heliyon, 7(10), 2021, s. 8178-8199.
50. Coates A.E., Hardman C.A., Halford J.C.G., Christiansen P., Boyland E.J., *Social media influencer marketing and children's food intake: a randomized trial*, Pediatrics, 143(4), 2019, s. 20182554-20182563.
51. Maffetone P.B., Laursen P.B., *Decision-making in health and fitness*, Frontiers in Public Health, 7, 2019, s. 6-11.
52. Wood B., Williams O., Nagarajan V., Sacks G., *Market strategies used by processed food manufacturers to increase and consolidate their power: a systematic review and document analysis*, Global Health, 17(1), 2021, s. 17-23.
53. Dejnaka A., *Sposób odżywiania się przez konsumentów – nowe trendy*, Prace naukowe Wydziału Prawa, Administracji i Ekonomii Uniwersytetu Wrocławskiego, 2019, 153, s. 97-110.
54. Aparicio-Martinez P., Perea-Moreno A.J., Martinez-Jimenez M.P., Redel-Macías M.D., Pagliari C., Vaquero-Abellan M., *Social media, thin-ideal, body dissatisfaction and disordered eating attitudes: an exploratory analysis*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 16(21), 2019, s. 4177-4185.
55. Amado Alonso D., León-Del-Barco B., Mendo-Lázaro S., Iglesias Gallego D., *Examining body satisfaction and emotional-social intelligence among school children: educational implications*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(6), 2020, s. 2120-2131.
56. Rounsefell K., Gibson S., McLean S., Blair M., Molenaar A., Brennan L., Truby H., McCaffrey T.A., *Social media, body image and food choices in healthy young adults: A mixed methods systematic review*, Nutrition & Dietetics, 77(1), 2020, s. 19-40.
57. Menon V., Kar S.K., Suthar N., Nebhinani N., *Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions*, Indian Journal of Psychological Medicine, 42(1), 2020, s. 11-21.
58. Kusmiyati Y., Suryani E., Herawati L., Firdausi A., *Vitamin D and reduced academic stress of health students*, National Public Health Journal, 15(3), 2020, s. 128-133.
59. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C., Chaumaz G., Eutamene H., Ferrier L., Houdeau E., Fioramonti J., Bueno L., Theodorou V., *Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats*, Psychoneuroendocrinology, 37(11), 2012, s. 1885-1895.
60. Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C., *Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers*, Gut Microbes, 2(4), 2011, s. 256-261.
61. Nishihira J., Kagami-Katsuyama H., Tanaka A., Nishimura M., Kobayashi T., Kawasaki Y., *Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing Lactobacillus gasseri SBT2055 and Bifidobacterium longum SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial*, Journal of Functional Foods, 11, 2014, s. 261-268.
62. McCabe D., Bednarz J., Lockwood C., Barker T.H., *Specific nutrient intake via diet and/or supplementation in relation to female stress: a cross-sectional study*, Womens Health Reports (New Rochelle), 1(1), 2020, s. 241-251.
63. Soltani H., Keim N.L., Laugero K.D., *Diet quality for sodium and vegetables mediate effects of whole food diets on 8-week changes in stress load*, Nutrients, 10(11), 2018, s. 1606-1625.

64. Carter J.R., Schwartz C.E., Yang H., Joyner M.J., *Fish oil and neurovascular reactivity to mental stress in humans*, American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 304(7), 2013, s. 523-530.
65. Kozłowska K., Śnieżek A., Winiarska-Mieczan A., Rusinek-Prystupa E., Kwicień M., *Wpływ czynników stresogennych na odżywianie*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 98(1), 2017, s. 57-62.
66. López-Cepero A., O'Neill J., Tamez M., Falcón L.M., Tucker K.L., Rodríguez-Orengo J.F., Mattei J., *Associations between perceived stress and dietary intake in adults in Puerto Rico*, Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 121(4), 2021, s. 762-769.
67. Almogbel E., Aladhadh A.M., Almotryi B.H., Alhumaid A.F., Rasheed N., *Stress associated alterations in dietary behaviours of undergraduate students of Qassim University, Saudi Arabia*, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7(13), 2019, s. 2182-2188.
68. Ulrich-Lai Y.M., Fulton S., Wilson M., Petrovich G., Rinaman L., *Stress exposure, food intake and emotional state*, Stress, 18(4), 2015, s. 381-399.
69. Rutters F., Nieuwenhuizen A.G., Lemmens S.G., Born J.M., Westerterp-Plantenga M.S., *Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger*, Obesity (Silver Spring), 17(1), 2009, s. 72-77.
70. Liu Y.Z., Wang Y.X., Jiang C.L., *Inflammation: the common pathway of stress-related diseases*, Frontiers in Human Neuroscience, 11, 2017, s. 316-337.
71. Ricker M.A., Haas W.C., *Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review*, Nutrition in Clinical Practice, 32(3), 2017, s. 318-325.
72. Serra-Majem L., Tomaino L., Dernini S., Berry E.M., Lairon D., Ngo de la Cruz J., Bach-Faig A., Donini L.M., Medina F.X., Belahsen R., Piscopo S., Capone R., Aranceta-Bartrina J., La Vecchia C., Trichopoulou A., *Updating the Mediterranean diet pyramid towards sustainability: focus on environmental concerns*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(23), 2020, s. 8758-8764.
73. Grandner M.A., Jackson N., Gerstner J.R., Knutson K.L., *Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample*, Appetite, 64, 2013, s. 71-80.
74. St-Onge M.P., Roberts A., Shechter A., Choudhury A.R., *Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep*, Journal of Clinical Sleep Medicine, 12(1), 2016, s. 19-24.
75. Yin J., Jin X., Shan Z., Li S., Huang H., Li P., Peng X., Peng Z., Yu K., Bao W., Yang W., Chen X., Liu L., *Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*, Journal of the American Heart Association, 6(9), 2017, s. 5947-5955.
76. Shan Z., Ma H., Xie M., Yan P., Guo Y., Bao W., Rong Y., Jackson C.L., Hu F.B., Liu L., *Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies*, Diabetes Care, 38(3), 2015, s. 529-537.
77. Frank S., Gonzalez K., Lee-Ang L., Young M.C., Tamez M., Mattei J., *Diet and Sleep Physiology, Public Health and Clinical Implications*. Frontiers in Neurology, 8, 2017, s. 393-402.
78. Grandner M.A., Jackson N., Gerstner J.R., Knutson K.L., *Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients*, Journal of Sleep Research, 23(1), 2014, s. 22-34.
79. Majid M.S., Ahmad H.S., Bizhan H., Hosein H.Z.M., Mohammad A., *The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group*, Nutritional Neuroscience, 21(7), 2018, s. 511-519.
80. Saito H., Cherasse Y., Suzuki R., Mitarai M., Ueda F., Urade Y., *Zinc-rich oysters as well as zinc-yeast- and astaxanthin-enriched food improved sleep efficiency and sleep onset in*

- a randomized controlled trial of healthy individuals*, Molecular Nutrition Food Research, 61(5), 2017, s. 1660882-1660888.
81. Yamamura S., Morishima H., Kumano-go T., Suganuma N., Matsumoto H., Adachi H., Sigeo Y., Mikami A., Kai T., Masuyama A., Takano T., Sugita Y., Takeda M., *The effect of Lactobacillus helveticus fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects*, European Journal of Clinical Nutrition, 63(1), 2009, s. 100-105.
 82. Garrido M., Paredes S.D., Cubero J., Lozano M., Toribio-Delgado A.F., Muñoz J.L., Reiter R.J., Barriga C., Rodríguez A.B., *Jerte Valley cherry-enriched diets improve nocturnal rest and increase 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity in the urine of middle-aged and elderly humans*, The Journals of Gerontology, 65(9), 2010, s. 909-914.
 83. Pigeon W.R., Carr M., Gorman C., Perlis M.L., *Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study*, Journal of Medicinal Food, 13(3), 2010, s. 579-583.
 84. Lin H.H., Tsai P.S., Fang S.C., Liu J.F., *Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems*, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 20(2), 2011, s. 169-174.
 85. Kant A.K., Graubard B.I., *Association of self-reported sleep duration with eating behaviors of American adults: NHANES 2005-2010*, The American Journal of Clinical Nutrition, 100(3) 2014, s. 938-947.
 86. Theorell-Haglöw J., Lemming E.W., Michaëlsson K., Elmståhl S., Lind L., Lindberg E., *Sleep duration is associated with healthy diet scores and meal patterns: results from the population-based EpiHealth study*, Journal of Clinical Sleep Medicine, 16(1), 2020, s. 9-18.
 87. Cooper C.B., Neufeld E.V., Dolezal B.A., Martin J.L., *Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review*, BMJ Open Sport & Exercise Medicine, 4(1), 2018, s. 392-405.

Czynniki kształtujące nawyki żywieniowe

Streszczenie

Jakość życia osób dorosłych zależy w dużej mierze od stanu ich zdrowia, które jest konsekwencją zachowań zdrowotnych. Składają się na nie sposób odżywiania, aktywność fizyczna, sposoby radzenia sobie ze stresem czy stosowanie używek. Modelowane są one przez całe życie poprzez wzory przekazywane przez rodziców, rówieśników, szkołę czy środki masowego przekazu. Zachowania żywieniowe są rodzajem zachowań zdrowotnych, a także elementem stylu życia. Definiowane są jako działania związane ze spożywaniem pokarmów i doбором ich ilości. Na zachowania żywieniowe dzieci, młodzieży i dorosłych mają wpływ czynniki środowiskowe, kulturowe i demograficzne (płeć i wiek) oraz wiedza na temat zasad prawidłowego żywienia. Kształtowane są już we wczesnym dzieciństwie, a w kolejnych latach następuje ich modyfikacja, zaś ukształtowane błędne nawyki mogą skutkować nieprawidłowym rozwojem i przenosić się na życie dorosłe. Sposób odżywiania jest jednym z istotniejszych czynników warunkujących zdrowie ludzi i całej populacji. Jako taki powinien być związany z podejmowaniem wyborów żywieniowych zgodnych z zaleceniami nauk o żywieniu, które stanowią podstawę dla prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego człowieka oraz są istotnym czynnikiem dla utrzymywania homeostazy organizmu. Niewłaściwy styl życia, w tym nieprawidłowe nawyki żywieniowe, a także mała aktywność fizyczna, mogą prowadzić do rozwoju schorzeń w wieku dojrzałym, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość czy cukrzyca. W pracy przedstawiono ocenę wpływu wybranych czynników na kształtowanie i modyfikację nawyków żywieniowych osób dorosłych.

Słowa kluczowe: nawyki żywieniowe, neofobia, stres, sen

Factors shaping eating habits

Abstract

The quality of life of adults depends to a large extent on their health, which is a consequence of health behaviors. They consist of diet, physical activity, ways to deal with stress or the use of stimulants. They are modeled throughout their lives through patterns passed on by parents, peers, school or mass media. Eating behavior is a type of health behavior as well as an element of lifestyle. They are defined as activities related

to the consumption of food and the selection of their quantity. The eating behavior of children, adolescents and adults is influenced by environmental, cultural and demographic factors (gender and age) as well as knowledge about the principles of proper nutrition. They are shaped in early childhood, and in the following years they are modified, formed wrong habits can result in abnormal development and carry over to adult life. Nutrition is one of the most important factors determining the health of people and entire populations. As such, it should be associated with making nutritional choices in accordance with the recommendations of nutrition science, which are the basis for the proper physical and mental development of a human being and are an important factor for maintaining homeostasis of the body. Improper lifestyle, including incorrect eating habits, as well as low physical activity, can lead to the development of diseases in adulthood, such as: hypertension, hyperlipidemia, obesity or diabetes. The paper presents an assessment of the impact of selected factors on the formation and modification of eating habits.

Keywords: eating habits, neophobia, stress, sleep

Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii otyłości – aktualne doniesienia

1. Wprowadzenie

Nadwaga i choroba otyłościowa (dawniej otyłość) definiowana jest jako przewlekła choroba metaboliczna, obarczona wysoką chorobowością i śmiertelnością – dlatego wymaga szybkiej diagnozy i skutecznego leczenia, w tym farmakoterapii. Aktualnie istnieje kilka leków zatwierdzonych przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA) do leczenia tej jednostki chorobowej. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy farmakoterapię powinno się stosować w połączeniu ze zdrową dietą, psychoterapią, aktywnością fizyczną i zmianą stylu życia. Decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego u pacjentów z chorobą otyłościową powinna uwzględniać potencjalne ryzyko i korzyści. Powinna być podjęta po przeprowadzeniu dokładnego badania przedmiotowego i podmiotowego oraz wyjaśnienia pacjentowi celu farmakoterapii oraz potencjalnych korzyści wynikających z normalizacji masy ciała.

W tym artykule dokonano przeglądu aktualnych wytycznych dotyczących farmakoterapii początkowej utraty oraz długoterminowego utrzymania prawidłowej masy ciała u pacjentów z chorobą otyłościową. Przegląd i podsumowanie badań wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, cytując aktualne publikacje z ostatnich 10 lat.

Celem leczenia (w tym farmakoterapii) jest długotrwała utrata masy ciała i ogólna poprawa stanu zdrowia. Ostatnie badania kliniczne oceniające skuteczność leków wykazały istotną utratę masy ciała średnio o 5-22,5% [1-3]. Udowodniono, że redukcja o 5-10% kilogramów u osób z chorobą otyłościową istotnie zmniejsza częstość występowania cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym [4-6] oraz obniża ciśnienie tętnicze krwi i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [7, 8].

Kluczowy jest dobór odpowiedniej farmakoterapii, obejmujący indywidualne preferencje chorego, największą skuteczność terapii oraz reakcje niepożądane, które mogą być różnie tolerowane. Jeśli leki stosowane w chorobie otyłościowej są dobrze tolerowane i prowadzą do istotnej klinicznie (>5%) utraty masy ciała, powinny być nadal zażywane. Jest to związane z obserwowanym zjawiskiem fazy „plateau”. Po osiągnięciu maksymalnego efektu terapeutycznego dalsza redukcja kilogramów ustaje. Oznacza to, że potrzebne są dodatkowe strategie, aby doprowadzić do dalszych efektów terapeutycznych. Ostatecznie udowodniony jest także przyrost masy ciała po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego. Zjawisko to tłumaczy się m.in. zmianą wydatku energetycznego oraz dysregulacją hormonalnych mediatorów łaknienia. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do powtórnego przyrostu masy ciała [9, 10].

¹ samuel.stroz@umb.edu.pl, Zakład Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, <https://www.umb.edu.pl/wl/zaklad-immunologii-klinicznej>.

Ważną częścią wstępnej oceny pacjenta jest wywiad w kierunku chorób współistniejących związanych z nadwagą i chorobą otyłościową, takich jak cukrzyca, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, bezdech senny czy choroba zwyrodnieniowa stawów. Udowodniono, że wybrane grupy leków (w szczególności: przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych czy stosowanych w chorobach autoimmunologicznych) powodują przyrost masy ciała i należy ich unikać, gdy dostępne są alternatywy [9-11]. Decyzję o rozpoczęciu farmakoterapii należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wszystkich opcji leczenia (styl życia, farmakologia lub leczenie operacyjne).

2. Zatwierdzone terapie farmakologiczne leczenia choroby otyłościowej

Wybór leczenia farmakologicznego choroby otyłościowej, zatwierdzonego przez FDA, obejmuje agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) – semaglutydu lub liraglutytu, połączenie fenterminy i topiramatu o powolnym uwalnianiu, kombinacji bupropion-naltrekson, orlistatu oraz leków sympatykomimetycznych – fenterminy, benzfetaminy, fendimetrazyny i dietylopropionu.

2.1. Agoniści receptora GLP-1

Peptydy inkretynowe (peptyd glukagonopodobny 1 [GLP-1] i glukozozależny polipeptyd insulintropowy, zwany także polipeptydem hamującym żołądek [GIP]) to peptydy żołądkowo-jelitowe, które stymulują wydzielanie insuliny zależne od glukozy. GLP-1 hamuje również uwalnianie glukagonu i opróżnianie żołądka. Agoniści receptora GLP-1 były początkowo zatwierdzone do leczenia cukrzycy typu 2. Jednym z mechanizmów, dzięki którym agoniści receptora GLP-1 poprawiają glikemię w cukrzycy, jest ich zdolność do indukowania utraty masy ciała.

Liraglutyd jest pierwszym agonistą receptora GLP-1 zatwierdzonym do leczenia choroby otyłościowej, który stosuje się we wstrzyknięciu podskórnym raz dziennie. Oprócz wykazanej skuteczności w utracie masy ciała liraglutyd ma korzystny wpływ na glikemię [12, 13]. Jest preferowanym lekiem u pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza u osób ze współistniejącymi chorobami układu krążenia ze względu na wykazane zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych w tej populacji [12-14]. Może być stosowany także u osób bez chorób towarzyszących.

Semaglutyd, inny agonista GLP-1 zatwierdzony do leczenia choroby otyłościowej, jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu. Wykazano jego skuteczność zarówno w redukcji masy ciała, jak i poprawie wartości glikemii i profilu lipidowego [2, 12]. Podobnie jak w przypadku liraglutytu, zatwierdzona przez FDA dawka dla cukrzycy typu 2 wykazuje również korzyści sercowo-naczyniowe, z wyjątkiem osób z niewydolnością serca w wywiadzie [13]. W badaniu STEP 8 semaglutyd wykazał się istotnie większą skutecznością w leczeniu choroby otyłościowej niż liraglutyd [3]. Może to wynikać z faktu, że podawanie semaglutydu odbywa się raz w tygodniu, a nie raz dziennie (jak w przypadku liraglutytu). W związku z tym łatwiej jest pacjentom przestrzegać zaleceń lekarskich, gdy lek podaje się w odstępach tygodniowych, a nie codziennie. Ponadto chorzy leczeni semaglutydem, w porównaniu z leczonymi liraglutudem, rzadziej zaprzestawali leczenia z powodu działań niepożądanych (3,2% vs. 12,6%), co również mogło wpływać na „*compliance*” [3].

2.2. Topiramát i fentermina

Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym. Dotychczas nie poznano dokładnego mechanizmu jego działania. Substancją czynną jest fentermina – metylowa pochodna amfetaminy, która wywołuje stymulujące działanie psychoaktywne, w efekcie prowadząc do zmniejszenia masy ciała poprzez hamowanie łaknienia.

Połączenie fenterminy i topiramatu (o przedłużonym uwalnianiu) jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn lub kobiet po menopauzie, z chorobą otyłościową, ale bez niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca. Preparat ten może być wykorzystywany w przypadku pacjentów, którzy nie mają dostępu lub nie tolerują terapii agonistą receptora GLP-1. Wydaje się, że skuteczność topiramatu o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z fenterminą w redukcji masy ciała jest większa niż w przypadku orlistatu, ale może on mieć więcej skutków ubocznych [14-17].

Topiramát może zwiększać ryzyko wad rozwojowych płodu i dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania topiramatu u kobiet w wieku rozrodczym. Pacjentki takie należy poinformować o teratogennym potencjale leku, zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji oraz wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzać go co miesiąc [17].

2.3. Orlistat

Orlistat ma udowodnione korzyści w odniesieniu do kontroli glikemii, ale także poprawy profilu lipidowego i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi. Terapia orlistatem jest bezpieczna dla pacjentów, niestety często powoduje on objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i może być źle tolerowany. Ze względu na ograniczoną tolerancję oraz ustalone bezpieczeństwo i korzyści innych dostępnych środków, takich jak liraglutyd i semaglutyd, orlistat nie jest już uznawany za farmakoterapię pierwszego rzutu [1-2].

2.4. Bupropion-naltrekson

Połączenie bupropionu i naltreksonu (o przedłużonym uwalnianiu) powoduje podobną utratę masy ciała jak orlistat, ale ma więcej przeciwwskazań i skutków ubocznych. Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwytu zwrotnego katecholamin (noradrenaliny i dopaminy). Jest lekiem wykorzystywanym w leczeniu nikotynizmu oraz depresji. Naltrekson jest długo działającym, swoistym antagonistą receptorów opioidowych [18].

2.5. Leki sympatykomimetyczne

Fentermina, benzfetamina, fendimetrazyna i dietylopropion są zatwierdzone przez FDA tylko do krótkotrwałego (tj. 12 tygodni) stosowania, mają więcej skutków ubocznych i mogą być nadużywane z uwagi na ich stymulujące właściwości psychoaktywne.

3. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia

Po rozpoczęciu leczenia farmakologicznego co 6 tygodni należy kontrolować spadek masy ciała, wartości ciśnienia tętniczego krwi i tętna. Jeśli po 12 tygodniach leczenia (przy maksymalnej tolerowanej dawce) pacjent nie traci od 4% do 5% masy ciała, należy zmniejszyć dawkę i odstawić lek, a następnie zaproponować inną metodę leczenia [1-3, 19].

Utrata masy ciała może powodować hipoglikemię u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe, zwłaszcza insulinę lub leki zwiększające jej wydzielanie. Pomiar glikemii należy wykonywać co najmniej raz dziennie u osób z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną lub lekami inkretynowymi podczas rozpoczynania i dostosowywania dawki leków, zwłaszcza w przypadku terapii agonistą receptora GLP-1 [1, 3, 20]. U pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą może być również wskazane zmniejszenie dawkowania innych leków hipoglikemizujących podczas pierwszych 4 tygodni leczenia jakimkolwiek lekiem stosowanym w chorobie otyłościowej i dostosowanie w razie potrzeby na podstawie profilu glikemii [1-3].

Podczas każdej wizyty należy pytać pacjenta o działania niepożądane. Fenterminopiramat i bupropion-naltrekson mogą powodować neuropsychiatryczne skutki uboczne, dlatego pacjentów przyjmujących te leki należy monitorować pod kątem depresji lub myśli samobójczych [21, 22]. Pacjentów przyjmujących liraglutyd lub semaglutyd należy obserwować w kierunku ostrego zapalenia trzustki i chorób pęcherzyka żółciowego [2]. U pacjentów leczonych fenterminą-topiramatem obserwuje się hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną i zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W związku z tym należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy (w tym wodorowęglanów) i kreatyniny przed stosowaniem i około 4 tygodnie po rozpoczęciu stosowania tego preparatu [21, 22].

4. Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych terapii farmakologicznych stosowanych w leczeniu choroby otyłościowej

4.1. Agonista receptora GLP-1 – semaglutyd

Semaglutyd podaje się podskórnym w brzuch, udo lub ramię raz w tygodniu. Dawka początkowa wynosi 0,25 mg przez 4 tygodnie, którą następnie zwiększa się w odstępach 4-tygodniowych (0,5, 1, 1,7, 2,4 mg) docelowo do 2,4 mg [14]. Jeśli jej zwiększenie nie jest tolerowane z powodu działań niepożądanych (np. nudności, wymioty), można je opóźnić o kolejne 4 tygodnie. Leczenie kontynuuje się maksymalną tolerowaną przez chorego dawką [2, 3].

STEP 1 było randomizowanym badaniem obejmującym 1961 osób dorosłych bez cukrzycy i BMI ≥ 30 kg/m² (lub ≥ 27 kg/m² z ≥ 1 chorobą współistniejącą związaną z nadmierną masą ciała, np. nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, niewydolnością serca). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do 68-tygodniowego leczenia semaglutydem w dawce 2,4 mg lub placebo, połączonym ze zmianą stylu życia [2]. Średnia utrata masy ciała była większa w grupie badawczej w porównaniu z placebo (–15,3 kg vs. –2,6 kg). Jednakże więcej uczestników z grupy stosującej semaglutyd przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z grupą placebo (4,5% w porównaniu z 0,8%) [2].

W badaniu STEP 2, podobnym do STEP 1, obejmującym ponad 1200 pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą otyłościową, porównywano z placebo skuteczność semaglutylidu w dawce 1 mg i 2,4 mg raz w tygodniu [15]. Obie leczone grupy uzyskały większą utratę masy ciała w porównaniu z placebo (odpowiednio 6,9 kg [–7%]; –9,7 kg [–9,6%] i –3,5 kg [–3,4%]) [15].

Porównując wyniki badania STEP 3 (obejmującego 611 uczestników) z badaniem STEP 1, dodanie bardziej intensywnej zmiany stylu życia (zwiększenie czasu tygodniowego wysiłku fizycznego powyżej 100 minut, częstszych terapii behawioralnych)

z początkową dietą niskokaloryczną do leczenia semaglutydem nie wiązało się z istotnie większą utratą masy ciała niż mniej intensywne modyfikacja stylu życia [2, 16].

W badaniu STEP 4 uczestnicy z nadwagą lub chorobą otyłościową zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia semaglutydem lub przejścia na placebo po 20 tygodniach terapii wstępnej [17]. Krótszy czas trwania leczenia wiązał się z ponownym zwiększeniem masy ciała.

W badaniu STEP 8 uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej raz w tygodniu semaglutyd podskórnie w dawce 2,4 mg (lub placebo) oraz raz dziennie podskórnie 3,0 mg liraglutynu (lub placebo). Wszystkie grupy otrzymały porady dotyczące modyfikacji stylu życia [3]. Po 68 tygodniach uczestnicy z grupy stosującej semaglutyd utracili więcej masy ciała niż pacjenci przyjmujący liraglutyn ($-15,8\%$, w porównaniu z $-6,4\%$) [3]. Osoby w grupie placebo straciły zaledwie $-1,9\%$ masy ciała.

Wykazano, że semaglutyd zmniejsza liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u dorosłych z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek, chociaż stosowana dawka semaglutydu była mniejsza niż zalecana w celu zmniejszenia masy ciała (0,5 i 1,0 w porównaniu z 2,4 mg) [18].

Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora GLP-1 w trakcie stosowania semaglutydu często występują działania niepożądane, które najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego, w tym nudności, biegunki i wymiotów. W badaniu STEP 1 te działania niepożądane były na ogół łagodne do umiarkowanych i u większości pacjentów ustępowały z czasem [2].

Semaglutyd jest przeciwwskazany w czasie ciąży oraz u pacjentek z zapaleniem trzustki w wywiadzie lub z wywiadem w kierunku raka rdzeniastego tarczycy i mnogich nowotworów wewnątrzwydzielniczych [30]. Ponadto u pacjentów przyjmujących semaglutyd jednocześnie z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (np. pochodną sulfonilomocznika) należy monitorować stężenie glukozy we krwi oraz ocenić konieczność redukcji dawek leków, aby uniknąć hipoglikemii. Podczas stosowania semaglutydu zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji. Także pacjenci z retinopatią cukrzycową powinni być monitorowani pod kątem potencjalnych powikłań [19].

4.2. Agonista receptora GLP-1 – liraglutyn

Liraglutyn jest chemicznie zmodyfikowaną wersją ludzkiego GLP-1. Jest zarejestrowany do leczenia choroby otyłościowej w Stanach Zjednoczonych i Europie w dawce 3 mg na dobę u dorosłych z $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ z co najmniej jednym schorzeniem związanym z nadmierną masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia) [20].

Liraglutyn podaje się podskórnie w brzuch, udo lub ramię raz dziennie. Dawka początkowa wynosi 0,6 mg na dobę przez tydzień. Następnie zwiększa się ją w odstępach tygodniowych (1,2, 1,8, 2,4, 3 mg) do zalecanych 3 mg dziennie [20].

Rozważa się wolniejsze zwiększanie dawkowania, jeśli liraglutyn jest źle tolerowany (np. obserwuje się występowanie nudności, wymiotów). Leczenie jest kontynuowane maksymalną tolerowaną dawką (jeśli jest ona mniejsza niż docelowa), jeśli zostanie osiągnięta docelowa utrata masy ciała. Dane wykazujące długoterminowe (>3 -letnie) efekty terapeutyczne korzyści są skąpe [5].

W trwającym 20 tygodni randomizowanym badaniu porównującym liraglutyd (podawany podskórnie w jednej z czterech dawek dobowych: 1,2, 1,8, 2,4 lub 3 mg na dobę), placebo i orlistat (120 mg doustnie trzy razy na dobę) u 564 chorych utrata masy ciała zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawek liraglutylu, średnio od 4,8 do 7,2 kg [21]. Pacjenci przyjmujący liraglutyd stracili znacznie więcej kilogramów niż pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, u których średnia utrata masy ciała wyniosła 2,8 kg. Pacjenci przyjmujący dwie największe dawki liraglutylu (2,4 i 3,0 mg) stracili istotnie więcej kilogramów niż ci przypisani do orlistatu (odpowiednio 6,3, 7,2 i 4,1 kg) [22].

W 56-tygodniowym badaniu porównującym skuteczność liraglutylu w dawce 3 mg raz na dobę z placebo we wstrzyknięciach u 3731 pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z dyslipidemią i/lub nadciśnieniem tętniczym średnia utrata masy ciała była znacznie większa w grupie badawczej (-8,0 vs. -2,6 kg z placebo) [23]. Ponadto czynniki ryzyka kardiometabolicznego, w tym wartości hemoglobiny glikowanej uległy nieznacznej poprawie.

W badaniach wykazano, że liraglutyd zmniejsza liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową. Zastosowana dawka liraglutylu była mniejsza niż zalecana do redukcji masy ciała (1,8 mg vs. 3 mg) [24]. Dotychczas nie badano wpływu liraglutylu na układ sercowo-naczyniowy u osób z chorobą otyłościową, które nie chorują na cukrzycę.

Liraglutyd powoduje dość częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jak nudności i wymioty. W badaniach opisanych powyżej dwie najwyższe dawki liraglutylu (2,4, 3 mg) wiązały się z częstszym zgłaszaniem nudności (37%-47% vs. 5-15% procent w przypadku placebo) i wymiotów (12-16% w porównaniu z 2-4% w przypadku placebo) [21-25]. Zatem utrata masy ciała może być częściowo spowodowana efektami ubocznymi ze strony przewodu pokarmowego bezpośrednio lub poprzez tłumienie apetytu. Inne działania niepożądane obejmują biegunkę, hipoglikemię, a także anoreksję, rzadziej – zapalenie trzustki, choroby pęcherzyka żółciowego i zaburzenia czynności nerek. W jednym badaniu zapalenie trzustki, choć rzadkie, występowało częściej podczas leczenia liraglutylu (10 przypadków w grupie liraglutylu w porównaniu do 2 przypadków w grupie placebo) [23].

W badaniach na gryzoniach liraglutyd był związany z łagodnymi i złośliwymi guzami komórek C tarczycy. Prawdopodobieństwo wystąpienia tożsamyh powikłań u ludzi jest niewielkie, ponieważ tarczyca człowieka ma znacznie mniej komórek C niż szczurza, a ekspresja receptora GLP-1 w ludzkich komórkach C jest bardzo niska [5]. Dotychczas nie stwierdzono dowodów na występowanie tych nowotworów u ludzi [5]. Liraglutyd jest przeciwwskazany w czasie ciąży oraz u pacjentek z zapaleniem trzustki w wywiadzie, rakiem rdzeniastym tarczycy lub mnogimi nowotworami wewnątrzwydzielniczymi 2A lub 2B w wywiadzie osobistym lub rodzinnym [26]. Ponadto u pacjentów przyjmujących liraglutyd jednocześnie z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (np. pochodną sulfonilomocznika) należy monitorować glikemię. Konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, aby uniknąć hipoglikemii [26].

4.3. Orlistat

Orlistat zmienia trawienie tłuszczów poprzez hamowanie aktywności lipaz trzustkowych. W ten sposób lipidy nie zostają całkowicie zhydrolizowane, a ich wydalanie wraz z kałem jest zwiększone. U zdrowych osób spożywających dietę zawierającą 30% tłuszczu orlistat powoduje zależny od dawki wzrost wydalania lipidów z kałem, hamując wchłanianie około 25-30% kalorii spożytych w postaci tłuszczu.

Chociaż orlistat wykazał długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność w utracie masy ciała, jest on mniej skuteczny niż terapia agonistą glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i kombinacji fentermina-topiramatu, a także często jest źle tolerowany ze względu na objawy żołądkowo-jelitowe.

Skuteczność orlistatu w zmniejszeniu masy ciała wykazano w badaniach z randomizacją oraz w metaanalizie [5, 27]. W metaanalizie 12 badań obejmujących pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej orlistat wraz z przeprowadzoną interwencją behawioralną stracili od 5 do 10 kg (8% masy wyjściowej) w porównaniu z 3-6 kg w grupie kontrolnej (placebo plus interwencja behawioralna), dla średniej różnicy po odjęciu placebo wynoszącej 3 kg [27]. Utrata masy ciała utrzymywała się około 24 do 36 miesięcy leczenia orlistatem.

W badaniu obejmującym 3304 osoby z nadwagą losowo przydzielono pacjentów do grupy otrzymującej placebo lub orlistat (wśród nich 21% uczestników miało upośledzoną tolerancję glukozy) [4]. Po 4 latach skumulowana częstość występowania cukrzycy była niższa w grupie osób stosujących orlistat (6,2% vs. 9%). W innych badaniach z udziałem pacjentów z cukrzycą orlistat spowodował znacznie większą utratę masy ciała i zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej po roku niż placebo [15, 28-30].

W kolejnym badaniu wykazano, że połączenie orlistatu i diety niskotłuszczowej (<30% dziennej wartości energetycznej) powodowało podobny spadek masy ciała (około 9%) jak stosowanie diety ketogenicznej (<20 g węglowodanów dziennie) [31]. Dodatkowo udowodniono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym orlistat przyczynia się do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi (prawdopodobnie z powodu utraty masy ciała), co ilustrują wyniki metaanalizy [8].

Ponadto orlistat poprawia wartości lipidów w surowicy bardziej, niż można to wytłumaczyć samą redukcją masy ciała [33]. W wielośrodkowym badaniu stężenie cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości (LDL) w surowicy zmniejszyło się odpowiednio o 4-11% i 5-10% u pacjentów leczonych od 30 do 360 mg orlistatu dziennie przez osiem tygodni [34]. Spadki te były prawdopodobnie związane z utratą tłuszczu w kale.

Terapia orlistatem często związana jest z objawami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego, takimi jak: ból brzucha, skurcze, wzdęcia czy nietrzymanie stolca [30]. Objawy te są mniejsze u pacjentów, którzy przestrzegają zaleceń diety niskotłuszczowej [35].

Ciężkie uszkodzenie wątroby było rzadko zgłaszanym objawem niepożądanym podczas stosowania orlistatu [36]. Przegląd FDA zidentyfikował 13 zgłoszeń ciężkiego uszkodzenia wątroby, z których 12 miało miejsce poza Stanami Zjednoczonymi. Szacuje się, że w ciągu ostatnich 10 lat orlistat stosowało około 40 milionów ludzi na całym świecie. Jednakże nie ustalono związku przyczynowego z wystąpieniem ciężkiego uszkodzenia wątroby. W metaanalizie wykazano, że poziomy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

czach (A, D, E, K) i beta-karotenu ulegają obniżeniu w trakcie terapii orlistatem, przy czym największy spadek obserwowano w przypadku witaminy D [35].

Obserwowano również przypadki ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów leczonych orlistatem [37-39]. Prawdopodobnie jest to wynikiem zespołu złego wchłaniania, który z kolei jest czynnikiem ryzyka tworzenia się kamieni szczawianu wapnia. Podobnie zaburzenia wchłaniania tłuszczu wywołane przez orlistat mogą powodować wiązanie wapnia w jelitach.

Orlistat, w długotrwałym leczeniu choroby otyłościowej, dostępny jest w kapsułkach 120 mg. Zalecana dawka wynosi 120 mg trzy razy na dobę. Orlistatu nie należy stosować w okresie ciąży ani u pacjentów z przewlekłym zespołem złego wchłaniania, cholestatą lub obecnością kamieni szczawianu wapnia w wywiadzie.

4.4. Terapia skojarzona fenteramina-topiramatu

W 2012 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła preparat fenterminy i topiramatu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia choroby otyłościowej dla osób dorosłych z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m², z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia) [40]. Preparat ten nie jest zalecany u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia (nadciśnienie tętnicze lub choroba niedokrwienna serca), ale jest odpowiednim środkiem dla osób z chorobą otyłościową, które nie mają chorób układu krążenia i u których terapia glukagonopodobnym peptydem 1 (GLP-1) jest nieodpowiednia, niedostępna lub też źle tolerowana [40].

Dawka początkowa fenterminy-topiramatu wynosi 3,75/23 mg przez 14 dni, a następnie 7,5/46 mg. Jeśli po 12 tygodniach nie uzyska się 3-procentowej utraty wyjściowej masy ciała, dawkowanie leku można zwiększyć do 11,25/69 mg przez 14 dni, a następnie do 15/92 mg dziennie [41]. Jeśli dana osoba nie traci 5% masy ciała po 12 tygodniach podczas stosowania największej dawki, należy stopniowo odstawiać fenterminę z topiramatem, ponieważ nagłe odstawienie topiramatu może spowodować drgawki [41].

Połączenie fenterminy z topiramatem o kontrolowanym uwalnianiu (7,5/46 mg lub 15/92 mg) porównano z placebo u 2487 dorosłych z BMI od 27 do 45 kg/m² i co najmniej dwoma chorobami współistniejącymi z chorobą otyłościową [42]. Po roku średnia utrata masy ciała była większa u osób przydzielonych do aktywnego leczenia (8-10 kg w porównaniu z 1,4 kg w przypadku placebo oraz 8-10% vs. 1,2%) [42]. Tylko 61% uczestników ukończyło rok leczenia.

W 52-tygodniowym przedłużeniu powyższego badania średnia całkowita utrata masy ciała (od wartości początkowej do 108 tygodni) była znacznie lepsza niż placebo (9,6 kg, 10,9 kg vs. 2,1 kg – odpowiednio dla małej, dużej dawki i placebo [6]. Warto zauważyć, że fentermina-topiramatu był mniej skuteczny w redukcji masy ciała w drugim roku stosowania, chociaż większość osób była w stanie utrzymać wagę utraconą w roku pierwszym. U osób, które mogły uczestniczyć w drugim roku badania, terapia była dobrze tolerowana.

W innym badaniu pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m² zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej fenterminę-topiramatu o kontrolowanym uwalnianiu (3,75/23 mg lub 15/92 mg) lub placebo [43]. Po 56 tygodniach średnia utrata masy ciała była większa w grupach leczonych aktywnie (średnia redukcja 6 kg, 12,6 kg vs. 1,9 kg).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w tych badaniach były suchość w jamie ustnej (13-21%), zaparcia (15-17%) i parestezje (14-21%) [42, 43]. Zaobserwowano też zależny od dawki wzrost częstości występowania zaburzeń psychiatrycznych (np. depresji, lęku) i poznawczych (np. zaburzenia uwagi).

Połączenie fenterminy i topiramatu jest przeciwwskazane w czasie ciąży ze względu na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych pod postacią rozszczepów ustno-twarzowych u niemowląt matek stosujących ten lek w pierwszym trymestrze ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem stosowania tego leku, a następnie co miesiąc. Jest również przeciwwskazany u pacjentów z nadczynnością tarczycy lub jaskrą oraz u pacjentów, którzy przyjmowali inhibitory monoaminooksydazy w ciągu 14 dni. Ponieważ topiramatu może powodować powstawanie kamieni nerkowych, ten złożony preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie [42].

4.5. Terapia skojarzona bupropion-naltrekson

Połączenie bupropion-naltrekson zostało zatwierdzone przez FDA we wrześniu 2014 roku, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z obecnością, co najmniej jednej choroby współistniejącej [44].

Dawka początkowa to jedna tabletki (8 mg naltreksonu i 90 mg bupropionu) dziennie. Po tygodniu dawkowanie leku zwiększa się do jednej tabletki dwa razy na dobę, a w czwartym tygodniu do dwóch tabletek dwa razy na dobę.

Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy stosowanym w leczeniu depresji i nikotynizmu. Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego stosowanym w leczeniu uzależnienia od alkoholu i opioidów. Uzasadnienie ich połączenia pochodzi z badań na zwierzętach, w których terapia skojarzona wykorzystywała zdolność bupropionu do stymulacji neuronów proopiomelanokortyny (POMC) podwzgórza, jednocześnie blokując za pomocą naltreksonu autoinhibicję proopiomelanokortyny za pośrednictwem opioidów [45]. Dodatkowe dane przedkliniczne wykazały synergizm tych leków w obszarach dopaminergicznym śródmózgowia w celu zmniejszenia przyjmowania pokarmu [46].

Połączenie bupropionu z naltreksonem nie jest na ogół stosowane jako farmakologiczne leczenie pierwszego rzutu ze względu na potencjalnie szkodliwe działanie na układ sercowo-naczyniowy. Terapię tę można rozważyć u pacjentów, u których terapia agonistą GLP-1 nie jest odpowiednia, dostępna lub tolerowana [45, 46]. Ponadto połączenie to może przynieść korzyści osobom spożywającym nadmierne ilości kalorii w wyniku picia alkoholu, biorąc pod uwagę samodzielne wskazanie naltreksonu do leczenia zaburzeń zależności od alkoholu. Niemniej jednak należy unikać stosowania bupropionu/naltreksonu u osób zagrożonych odstawieniem alkoholu i napadami padaczkowymi ze względu na możliwość obniżenia progu drgawkowego przez bupropion [46, 47].

W badaniach wykazano, że w porównaniu z placebo kombinacja bupropionu i naltreksonu zmniejsza masę ciała o około 4-5% [47-51]. W randomizowanym badaniu naltreksonu (różne dawki) i bupropionu w porównaniu z placebo utrata masy ciała była większa u osób przydzielonych do aktywnego leczenia (od -5% do -6% vs. Z -1,3%) [47].

W badaniach klinicznych obserwowano następujące działania niepożądane: nudności (30%), ból głowy (14%) i zaparcia (15%) [47, 48]. Inne działania niepożądane obejmowały bezsenność, wymioty, zawroty głowy i suchość w ustach, występujące u 7-10% [47-49].

Z uwagi na stosowanie bupropionu FDA zaleca ostrzeżenie młodych dorosłych (od 18 do 24 lat) przed ryzykiem samobójstwa podczas początkowego leczenia zaburzeń psychicznych jakimkolwiek lekiem przeciwdepresyjnym. Jednak w zbiorczej analizie 5 badań obejmujących 2500 dorosłych przyjmujących bupropion z naltreksonem nie stwierdzono różnicy w depresji lub skłonnościach samobójczych w porównaniu z placebo [50-52].

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania bupropionu z naltreksonem [53]. Randomizowane badanie mające na celu ocenę sercowo-naczyniowych wyników leczenia bupropionem-naltreksonem w porównaniu z placebo u 8910 pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zostało zakończone przedwcześnie z powodu upublicznienia poufnych danych tymczasowych przez sponsora [54]. W analizach pośrednich przeprowadzonych po 25 i 50 procentach planowanych zdarzeń główny punkt końcowy (czas do pierwszego poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego) wystąpił u odpowiednio 0,8% oraz 1,3% pacjentów w grupie placebo i 2,0% i 2,3% uczestników przyjmujących bupropion-naltrekson [54]. Ostateczną analizę przeprowadzono z 64% pierwotnie planowanych punktów końcowych. Mimo że osoby stosujące bupropion-naltrekson rozwinęły częściej powikłania sercowo-naczyniowe, a badanie zakończono przedwcześnie, nie jest jasne, jak interpretować te dane, a bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe nadal pozostaje nieznane.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się dostosowanie dawki lub jej unikanie, w zależności od ciężkości schorzenia [55]. Przeciwwskazania do terapii bupropion-naltrekson stanowią: ciąża, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, napady padaczkowe, zaburzenia odżywiania, stosowanie innych leków zawierających bupropion, przewlekłe stosowanie opioidów, ciężkie zaburzenia czynności wątroby oraz stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni inhibitorów monaminooksydazy [55-57].

4.6. Leki sympatykomimetyczne

Istnieje kilka leków sympatykomimetycznych (fentermina, dietylopropion, benzfetamina i fendimetrazyna), które zostały zatwierdzone przez FDA do krótkotrwałego leczenia choroby otyłościowej (do 12 tygodni) z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, potencjalnych nadużyć oraz wymagany nadzór farmakologiczny. Leki te są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nadczynnością tarczycy oraz u pacjentów z wywiadem zażywania środków narkotycznych [58-61].

Noradrenergiczne leki sympatykomimetyczne wykazują swoje działanie poprzez uwalnianie norepinefryny lub hamują jej wychwyt zwrotny do zakończeń nerwowych, czego efektem może być wczesne sytości, a zatem zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, preparaty te mogą prowadzić też do podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego krwi [58].

Fentermina, jako pojedynczy środek, jest najczęściej przepisywanym lekiem stosowanym w celu redukcji masy ciała w Stanach Zjednoczonych. Fentermina została zatwierdzona w 1959 roku do krótkotrwałego stosowania w celu utraty masy ciała, chociaż istnieje tylko jedno 36-tygodniowe badanie z tego okresu [56]. W tym badaniu zarówno ciągle, jak i przerywane podawanie fenterminy prowadziło do większej utraty masy ciała niż placebo (o 7,4 kg) [56]. Krótkoterminowe badania z Korei także potwierdzają

skuteczność fenterminy – 68 dorosłych uczestników z chorobą otyłościową losowo przydzielono do grupy otrzymującej fenterminę (37,5 mg) bądź placebo raz dziennie [57]. Po 12 tygodniach redukcja masy ciała była większa u pacjentów otrzymujących fenterminę (–7,2 w porównaniu z –1,9 kg w grupie placebo). W innym badaniu oceniającym postać fenterminy o kontrolowanym uwalnianiu 74 dorosłych z chorobą otyłościową i cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej codziennie fenterminę o kontrolowanym uwalnianiu (30 mg) lub placebo [58]. Po 12 tygodniach pacjenci w grupie badawczej stracili znacznie więcej masy ciała (–8,1 w porównaniu z –1,7 kg w grupie placebo).

Wszystkie leki sympatykomimetyczne mogą zwiększać częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi oraz powodować bezsenność, suchość w ustach, zaparcia i nerwowość. W badaniach klinicznych sybutraminy ciśnienie skurczowe i rozkurczowe zwiększało się średnio o 1-3 mmHg (w tym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym blokerem kanału wapniowego z jednoczesnym leczeniem tiazydami lub bez) [59], a tętno zwiększało się o około 4-5 uderzenia na minutę. W innym badaniu dotyczącym działania sybutraminy lub placebo u ponad 10 000 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej sybutramina była związana z wyższym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem (4,1% w porównaniu do 3,2%, współczynnik ryzyka [HR] 1,28, 95% CI 1,04-1,57) i udaru mózgu niezakończonym zgonem (2,6% vs. 1,9%, HR 1,36, 95% 1,04-1,77) [60-63]. Na podstawie tych informacji Europejska Agencja Leków zawiesiła sprzedaż sybutraminy na terenie całej Unii Europejskiej [63, 64]. W 2010 roku FDA i Health Canada również wycofały sybutraminę z rynku [64-66].

5. Wnioski

Wszyscy pacjenci z nadwagą ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) lub z chorobą otyłościową ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) powinni otrzymać poradę zdrowotną dotyczącą diety, stylu życia i korzyści zdrowotnych wynikających z normalizacji masy ciała.

Farmakoterapię należy zalecić każdemu pacjentowi z $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub BMI od 27 do $29,9 \text{ kg/m}^2$ z chorobami współistniejącymi, które nie osiągnęły określonych celów (utrata co najmniej 5% masy ciała w ciągu 6 miesięcy) za pomocą interwencji dotyczących stylu życia. Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna być zindywidualizowana i podjęta po ocenie ryzyka i korzyści wszystkich opcji leczenia.

Wybór odpowiedniej terapii powinien zależeć od chorób współistniejących, preferencji pacjenta, działań niepożądanych oraz możliwości finansowych chorego.

Z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję za leczenie pierwszego rzutu w chorobie otyłościowej uważa się terapię agonistą GLP-1. Rekomendowany jest wybór terapii semaglutydem niż liraglutydem, gdyż podawanie semaglutydu wiąże się z koniecznością podskórnego podania leku raz w tygodniu, a nie raz dziennie. Ponadto semaglutyd wykazuje wyższą skuteczność niż liraglutyd, a także charakteryzuje się mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

Terapia kombinacją bupropion-naltrekson może być rozsądną opcją dla palącej osoby z chorobą otyłościową, która dodatkowo skorzysta z jego działania jako terapii leczenia uzależnienia od nikotyny, jest także opcją terapeutyczną dla chorych nietolerujących terapii agonistami GLP-1. U pacjentów stosujących orlistat należy pamiętać o suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w szczególności witaminy D.

Literatura

1. Khera R., Murad M.H., Chandar A.K., *Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA, 315, 2016, s. 2424.
2. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*, N Engl J Med., 384, 2021, s. 989.
3. Rubino D.M., Greenway F.L., Khalid U., *Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial*, JAMA, 327, 2022, s. 138.
4. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L., *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*, Diabetes Care, 27, 2004, s. 155.
5. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*, Lancet, 389, 2017, s. 1399.
6. Garvey W.T., Ryan D.H., Look M., *Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study*, Am J Clin Nutr., 95, 2012, s. 297.
7. Douketis J.D., Macie C., Thabane L., Williamson D.F., *Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice*, Int J Obes (Lond), 29, 2005, s. 1153.
8. Siebenhofer A., Jeitler K., Horvath K., *Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension*, Cochrane Database Syst Rev., 3, 2016, s. CD007654.
9. Rosenbaum M., Hirsch J., Gallagher D.A., Leibel R.L., *Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight*, Am J Clin Nutr., 88, 2008, s. 906.
10. Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., *Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss*, N Engl J Med., 365, 2011, s. 1597.
11. Leslie W.S., Hankey C.R., Lean M.E., *Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review*, QJM, 100, 2007, s. 395.
12. Ingelfinger J.R., Rosen C.J., *STEP 1 for Effective Weight Control – Another First Step?*, N Engl J Med., 384, 2021, s. 1066.
13. Husain M., Bain S.C., Jeppesen O.K., *Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk*, Diabetes Obes Metab., 22, 2020, s. 442.
14. *WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use*, US Food and Drug Administration (FDA) approved product information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf#page=26 [data dostępu: 11.05.2023].
15. Kelley D.E., Bray G.A., Pi-Sunyer F.X., *Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial*, Diabetes Care., 25, 2002, s. 1033.
16. Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H., *Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, Lancet, 377, 2011, s. 1341.

17. Allison D.B., Gadde K.M., Garvey W.T., *Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP)*, *Obesity* (Silver Spring), 20, 2012, s. 330.
18. Sherman M.M., Ungureanu S., Rey J.A., *Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults*, 41, P T 2016, s. 164.
19. Wadden T.A., Hollander P., Klein S., *Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study*, *Int J Obes (Lond)*, 37, 2013, s. 1443.
20. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., *Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial*, *Lancet*, 397, 2021, s. 971.
21. *2 new drugs for weight loss*, *Med Lett Drugs Ther.*, 54, 2012, s. 69.
22. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K., *Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial*, *JAMA*, 325, 2021, s. 1403.
23. Leblanc E.S., O'Connor E., Whitlock E.P., *Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force*, *Ann Intern Med.*, 155, 2011, s. 434.
24. Rubino D., Abrahamsson N., Davies M., *Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial*, *JAMA*, 325, 2021, s. 1414.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med.*, 375, 2016, s. 1834.
26. *WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use*, US Food and Drug Administration (FDA) approved product information, Revised June 2021, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s0001bl.pdf#page=26 [data dostępu: 11.05.2023].
27. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm> [data dostępu: 11.05.2023].
28. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L., *Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*, *Lancet*, 374, 2009, s. 1606.
29. Astrup A., Carraro R., Finer N., *Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide*, *Int J Obes (Lond)*, 36, 2012, s. 843.
30. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., *Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management*, *N Engl J Med.*, 373, 2015, s. 11.
31. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med.*, 375, 2016, s. 311.
32. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206321s011bl.pdf [data dostępu: 11.05.2023].
33. Miles J.M., Leiter L., Hollander P., *Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin*, *Diabetes Care*, 25, 2002, s. 1123.
34. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B., *Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study*, *Diabetes Care*, 21, 1998, s. 1288.
35. Yancy W.S. Jr, Westman E.C., McDuffie J.R., *A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss*, *Arch Intern Med.*, 170, 2010, s. 136.
36. Tonstad S., Pometta D., Erkelens D.W., *The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia*, *Eur J Clin Pharmacol.*, 46, 1994, s. 405.

37. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M., *Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial*, JAMA, 281, 1999, s. 235.
38. Tonstad S., Pometta D., Erkelens D.W., *The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia*, Eur J Clin Pharmacol., 46, 1994, s. 405.
39. Padwal R., Li S.K., Lau D.C., *Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight*, Cochrane Database Syst Rev., 2004, CD004094.
40. US Food and Drug Administration, *FDA Drug Safety Communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury*, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm> [data dostępu: 11.05.2023].
41. Courtney A.E., O'Rourke D.M., Maxwell A.P., *Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity*, Nephrol Dial Transplant., 22, 2007, s. 621.
42. Singh A., Sarkar S.R., Gaber L.W., Perazella M.A., *Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor*, Am J Kidney Dis., 49, 2007, s. 153.
43. Weir M.A., Beyea M.M., Gomes T., *Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients*, Arch Intern Med., 171, 2011, s. 703.
44. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf [data dostępu: 11.05.2023].
45. Greenway F.L., Whitehouse M.J., Guttadauria M., *Rational design of a combination medication for the treatment of obesity*, Obesity (Silver Spring), 17, 2009, s. 30.
46. Sinnayah P., Wallingford N.M., Evans A.E., Cowley M.A., *Bupropion and naltrexone interact synergistically to decrease food intake in mice*, North American Association for the Study of Obesity annual meeting, October 20, 2007.
47. Greenway F.L., Fujioka K., Plodkowski R.A., *Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, Lancet, 376, 2010, s. 595.
48. Apovian C.M., Aronne L., Rubino D., *A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)*, Obesity (Silver Spring), 21, 2013, s. 935.
49. Wadden T.A., Foreyt J.P., Foster G.D., *Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial*, Obesity (Silver Spring), 19, 2011, s. 110.
50. Caixàs A., Albert L., Capel I., Rigla M., *Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date*, Drug Des Devel Ther., 8, 2014, s. 1419.
51. Greenway F.L., Dunayevich E., Tollefson G., *Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo*, J Clin Endocrinol Metab., 94, 2009, s. 4898.
52. Pi-Sunyer X., Apovian C.M., McElroy S.L., *Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis*, Int J Obes (Lond), 43, 2019, s. 2085.
53. Sharfstein J.M., Psaty B.M., *Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted*, JAMA, 315, 2016, s. 984.
54. Nissen S.E., Wolski K.E., Prcela L., *Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 315, 2016, s. 990.
55. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/200063s015lbl.pdf [data dostępu: 11.05.2023].

56. Bray G.A., Greenway F.L., *Pharmacological treatment of the overweight patient*, *Pharmacol Rev.*, 59, 2007, s. 151.
57. Munro J.F., MacCuish A.C., Wilson E.M., Duncan L.J., *Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity*, *Br Med J.*, 1, 1968, s. 352.
58. Kim K.K., Cho H.J., Kang H.C., *Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people*, *Yonsei Med J.*, 47, 2006, s. 614.
59. Kang J.G., Park C.Y., Kang J.H., *Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity*, *Diabetes Obes Metab.*, 12, 2010, s. 8.
60. Bray G.A., *Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity*, *Ann Intern Med.*, 119, 1993, s. 707.
61. McMahon F.G., Fujioka K., Singh B.N., *Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial*, *Arch Intern Med.*, 160, 2000, s. 2185.
62. Caterson I., Coutinho W., Finer N., *Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period*, *Obesity (Silver Spring)*, 18, 2010, s. 987.
63. US Food and Drug Administration (FDA), *Meridia (sibutramine hydrochloride): Follow-Up to an Early Communication about an Ongoing Safety Review*, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm> [data dostępu: 11.05.2023].
64. European Medicines Agency, *European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine*, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000985.sjsp&jspenabled=true [data dostępu: 11.05.2023].
65. James W.P., Caterson I.D., Coutinho W., *Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects*, *N Engl J Med.*, 363, 2010, s. 905.76.
66. FDA Drug Safety Communication, *FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine)*, http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm#Additional_Information_for_Patients [data dostępu: 11.05.2023].

Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii otyłości – aktualne doniesienia

Streszczenie

Choroba otyłościowa jako schorzenie przewlekłe prowadzi do skrócenia długości życia oraz spadku jego jakości. Zarówno interwencja dietetyczna, psychologiczna, jak i zwiększenie aktywności fizycznej są kluczowe w leczeniu choroby otyłościowej, jednakże osiągnięcie prawidłowej masy ciała bez farmakoterapii może być trudne.

Celem pracy pogładowej jest omówienie aktualnego stanu wiedzy efektywności oraz bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego. Przegląd i podsumowanie badań wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, z cytowaniem aktualnych publikacji z ostatnich 5 lat.

Z uwagi na dobry profil bezpieczeństwa, dobrą tolerancję oraz wysoką skuteczność za leczenie pierwszego rzutu w chorobie otyłościowej uważa się terapię agonistą GLP-1. W szczególności rekomendowane jest leczenie semaglutydem niż liraglutydem, gdyż podawanie semaglutylidu odbywa się raz w tygodniu, a nie raz dziennie; ponadto semaglutylid wykazuje większą skuteczność niż liraglutylid.

W celu osiągnięcia największych korzyści dla chorego leczenie należy dostosować do chorób współistniejących oraz preferencji pacjenta, a także tolerancji leczenia.

Słowa kluczowe: choroba otyłościowa, leczenie, farmakoterapia

Efficacy and safety of obesity pharmacotherapy – current reports

Abstract

The disease of obesity is a chronic disease with shortened life expectancy and decreased quality. Each dietary and psychological intervention connected with increased physical exertion is crucial in obesity treatment, although obtaining proper body weight without pharmacotherapy can be difficult.

The review aims to discuss current knowledge about the effectiveness and safety of obesity pharmacological treatment. Review and summary of research papers in medical databases: PubMed, Medline, EBSCO, and Scopus was performed, citing current publications from the last five years.

Due to the excellent safety profile, good tolerability, and high efficacy, therapy with a GLP-1 agonist is considered the first-line treatment for the disease of obesity. In particular, treatment with semaglutide is recommended over liraglutide, as semaglutide is administered once a week, not once a day, although semaglutide is more effective than liraglutide.

In order to achieve the most significant benefit for the patient, treatment should be tailored to comorbidities and patient preferences, as well as treatment tolerance.

Keywords: the disease of obesity, treatment, pharmacotherapy

Konsekwencje zdrowotne otyłości – przegląd aktualnego stanu wiedzy

1. Wprowadzenie

Śmiertelność i zachorowalność związane z nadwagą lub otyłością są znane medycynie już od ponad 200 lat [1]. Przyczyna otyłości jest złożona i wieloczynnikowa, obejmuje czynniki społeczne, genetyczne, środowiskowe, psychologiczne i endokrynologiczne. Otyłość jest przewlekłą, metaboliczną chorobą ogólnoustrojową, która powstaje w wyniku zaburzeń homeostazy bilansu energetycznego. Szybki wzrost występowania otyłości w Polsce i na świecie wynika głównie ze zmian kulturowych i środowiskowych, wśród których najczęściej wymienia się: siedzący tryb życia, niski poziom aktywności fizycznej, wysokoenergetyczne, przetworzone posiłki, a także zaburzenia odżywiania będące skutkiem m.in. nadmiernego stresu. Te czynniki prowadzą do zmian w obrębie tkanki tłuszczowej – do hiperplazji oraz hipertrofii adipocytów, które należą do komórek posiadających funkcję wydzielniczą hormonalnie czynnych białek – adipocytokin. Hormony te odgrywają ważną rolę w homeostazie energetycznej, metabolizmie węglowodanowym i lipidowym, a także w procesach odpornościowych.

Nadwagę definiuje się jako masę ciała przekraczającą prawidłowy zakres normy. Najczęściej stosowanym parametrem do oceny prawidłowej masy ciała jest wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Jest to współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) określa nadwagę przy wskaźniku BMI od 25 do 29,9 kg/m², otyłość I stopnia jako BMI > 30 kg/m², otyłość II stopnia jako BMI > 35 kg/m² oraz otyłość III stopnia jako BMI > 40 kg/m² (z zastrzeżeniem, że wskaźnik BMI nie jest uniwersalną miarą, w szczególności niewłaściwą dla chociażby sportowców czy kobiet w ciąży). Za otyłość uważa się także stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 25% całkowitej masy ciała u mężczyzn oraz 30% u kobiet.

Otyłość u osób dorosłych wiąże się ze znacznym skróceniem średniej długości życia, szczególnie wśród osób, u których otyłość pojawiła się już w młodym wieku (<40 lat) [2]. Sugeruje się, że stały wzrost średniej długości życia obserwowany w ciągu ostatnich dwóch stuleci może zostać zahamowany lub całkowicie się zakończyć z powodu rosnącego rozpowszechnienia otyłości i jej zdrowotnych konsekwencji [3]. U osób z otyłością, które jednocześnie palą papierosy, obserwuje się znacznie większe skrócenie średniej długości życia w porównaniu z osobami bez otyłości, które palą papierosy, oraz osobami z otyłością, które nie palą [4].

W tym miejscu dokonano przeglądu zagrożeń zdrowotnych związanych z otyłością. Zapobieganie, wczesne wykrycie i leczenie zdrowotnych konsekwencji otyłości są

¹ samuel.stroz@umb.edu.pl, Zakład Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, <https://www.umb.edu.pl/wl/zaklad-immunologii-klinicznej>.

ważnym elementem postępowania z pacjentami otyłymi i przyczyniają się do poprawy jakości oraz długości życia. Przegląd i podsumowanie badań wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, cytując aktualne publikacje z ostatnich 10 lat.

2. Związek pomiędzy otyłością a zwiększoną śmiertelnością

Dowodzono, że wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) rośnie także proporcjonalnie ryzyko śmiertelności, nie tylko z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale także ze wszystkich przyczyn [5]. Profil tej zależności można wyrazić geometrycznie, jako krzywą w kształcie litery J z większą śmiertelnością przy wartościach BMI < 20 kg/m² i >25 kg/m². Ryzyko jest progresywne w wysokim przedziale BMI i szczególnie zauważalne u osób z otyłością olbrzymią [6]. Przyjmuje się, że nadmierna masa ciała przyczyniła się do 4 milionów zgonów na całym świecie w 2015 roku i ponad 320 000 zgonów w Stanach Zjednoczonych w 2014 roku [7].

Przyrost masy ciała w młodym wieku, jak również stabilna otyłość w wieku dorosłym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności [8]. Wśród osób nigdy niepalących, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m²), długość życia od 40. roku życia była statystycznie o 4,2 roku krótsza u mężczyzn z otyłością (BMI ≥ 30,0 kg/m²) i o 3,5 roku krótsza u kobiet z otyłością [9].

W wielu dużych badaniach epidemiologicznych oceniano związek między otyłością a śmiertelnością [6, 10-20]. W metaanalizie 230 badań kohortowych obejmujących ponad 30 milionów osób zarówno otyłość, jak i nadwaga były związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z wszystkich przyczyn [21]. Także nadwaga wydaje się związana ze zwiększoną śmiertelnością w niektórych [12, 17, 22, 23], ale nie we wszystkich [19, 24, 25] badaniach.

W analizie 57 badań prospektywnych (894 000 dorosłych z Europy i Ameryki Północnej obserwowanych przez średnio 8 lat) śmiertelność była najniższa wśród osób z BMI pomiędzy 22,5 a 25 kg/m², przy czym wzrost ogólnej śmiertelności wynosił 30% na każde 5 kg/m² wzrostu BMI [17]. Podobne wyniki zaobserwowano w drugim badaniu [22]. Z przytoczonych badań wynika, że zwiększanie BMI u osób pochodzenia europejskiego ma krzywoliniowy związek ze śmiertelnością. Kształt tej zależności może być inny dla różnych grup etnicznych [26-28]. Inne dowody na to, że nadwaga i otyłość są związane z nadmierną śmiertelnością, pochodzą z metaanalizy 239 badań prospektywnych dotyczących BMI i śmiertelności u 10 625 411 uczestników z Azji, Australii i Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej [5]. Dla 4 populacji łączne ryzyko śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn zwiększało się wraz ze wzrostem kategorii BMI (kg/m²): hazard ratio (HR) 1,07 dla BMI (25,0-27,5), 1,20 dla BMI (27,5-30,0), 1,45 dla BMI (30,0-35,0) i 1,94 dla BMI (35,0-40,0). Najmniejsze ryzyko śmiertelności obserwowano przy BMI 20-22 kg/m² u osób zdrowych, nigdy niepalących o najdłuższym czasie obserwacji (≥20 lat) [21]. Podczas gdy zwiększanie masy ciała nadal ogólnie wiąże się ze wzrostem śmiertelności, zakres BMI związany z najmniejszą śmiertelnością zwiększał się. Wśród trzech kohort duńskich BMI związane z najniższą śmiertelnością z wszystkich przyczyn wzrosło z 23,7 kg/m² w kohorcie z lat 1976-1978 do 27,0 kg/m² w kohorcie z lat 2003-2013 [29].

2.1. Kontrowersje dotyczące związku masy ciała z ryzykiem śmiertelności

Termin „zdrowi metabolicznie” dotyczy pacjentów z otyłością i nadwagą, u których nie występują wyraźne, związane z otyłością nieprawidłowości kardio-metaboliczne (takie jak: nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemia, dyslipidemia, stan przedcukrzycowy, cukrzyca, podwyższone parametry ostrej fazy zapalnej lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby sugerujące stłuszczenie wątroby) [30]. Pomimo braku nieprawidłowości metabolicznych w podgrupie pacjentów z otyłością istnieją dowody na zwiększoną śmiertelność [31]. W zbiorczej analizie 4 badań z 10-letnią obserwacją metabolicznie zdrowe osoby z otyłością miały zwiększone ryzyko śmiertelności w porównaniu z metabolicznie zdrowymi osobami o prawidłowej masie ciała [20]. Jednak u zdrowych metabolicznie osób z nadwagą zwiększone ryzyko śmiertelności nie osiągnęło istotności statystycznej, nawet gdy analiza została ograniczona do badań z co najmniej 10-letnią obserwacją. Tak więc część zmienności szacunków umieralności wśród osób z nadwagą może wynikać z ryzyka proporcjonalnego do nadmiaru masy tłuszczowej; osoby z nadwagą reprezentują spektrum ryzyka, które jest na ogół mniejsze niż osoby z otyłością, przynajmniej w krótkim okresie. Oczywiście jest, że otyłość w różny sposób wpływa na zdrowie metaboliczne i często może wymagać wielu lat, aby wywołać wymierne szkodliwe konsekwencje zdrowotne. Ponadto brak ilościowego wpływu na aktualny stan zdrowia nie gwarantuje braku wpływu na zdrowie psychiczne, społeczne czy ogólne zdrowie fizyczne.

Kolejnym kontrowersyjnym zagadnieniem opisywanym w badaniach naukowych jest tzw. paradoks otyłości. W kilku pracach stwierdzono, że podwyższone BMI może nawet poprawiać przeżywalność u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, głównie zastoinową niewydolnością serca i właśnie to zjawisko nazwano „paradoksem otyłości” [32, 33]. Badania te nie uwzględniały jednak dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie. Masa tkanki tłuszczowej na brzuchu (w porównaniu z masą tkanki tłuszczowej w okolicy pośladków) jest silnym predyktorem choroby metabolicznej i śmiertelności, gdy jest mierzona metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DXA) [34], stosunkiem talii do bioder [35] lub obwodem talii [34]. Wydaje się zatem, że osoby z BMI < 25 kg/m², ale z otyłością typu centralnego mają zwiększone ryzyko śmiertelności i powinny być skierowane do strategii modyfikacji stylu życia.

W przeciwieństwie do wielu badań donoszących, że nadwaga wiąże się z większą śmiertelnością, istnieją dane sugerujące mniejszą śmiertelność osób z BMI w zakresie 25-30 kg/m² [24]. Niemniej jednak zostało to podważone przez duże australijskie badanie obejmujące 246 314 osób, w którym ponownie wykazano najniższą śmiertelność u osób z BMI od 22,5 do 24,99 kg/m², a nie BMI od 25 do 29,99 kg/m² [36]. Paradoks otyłości wymaga dalszej analizy, nie tylko w kontekście oceny składu ciała (zarówno dystrybucji tłuszczu, jak i ilości masy beztłuszczowej), ale także z uwzględnieniem sprawności sercowo-naczyniowej, czasu trwania otyłości, stosowanej diety, farmakoterapii czy stylu życia [37].

Kolejnym kontrowersyjnym zagadnieniem jest potencjalnie zwiększona śmiertelność u osób z niskimi wartościami BMI. W badaniu Prospective Studies Collaboration osoby z BMI poniżej 22,5 kg/m² miały wyższą śmiertelność w porównaniu z osobami z BMI od 22,5 do 25 kg/m² [17]. Nadmierna śmiertelność wynikała głównie z chorób związanych z paleniem tytoniu (oddechowych i nowotworowych). Z kolei w analizie badań

z National Cancer Institute (NCI) Cohort Consortium ryzyko śmiertelności było większe wśród uczestników z BMI poniżej $22,5 \text{ kg/m}^2$ (HR 2,02, 95% CI 1,94-2,11 dla kobiet z BMI od 15 do $18,4 \text{ kg/m}^2$ w porównaniu z $22,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) [22]. Jednak zwiększona śmiertelność wśród osób z BMI poniżej $22,5 \text{ kg/m}^2$ była niższa u osób zdrowych i nigdy niepalących w porównaniu ze wszystkimi uczestnikami badania (HR 1,47 vs. 2,02 i 1,37 vs. 1,98 odpowiednio dla mężczyzn i kobiet z BMI od 15 do $18,4 \text{ kg/m}^2$ w porównaniu z $22,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$). Ponadto związek między niedowagą a zwiększoną śmiertelnością wśród osób zdrowych, które nigdy nie paliły, był słabszy po 15 latach obserwacji niż po pięciu latach obserwacji (HR: 1,21 i 1,73, odpowiednio). W badaniu Asian Cohort Consortium osoby z BMI $< 20,1 \text{ kg/m}^2$ miały większą śmiertelność niż osoby z BMI od $22,6$ do $25,0 \text{ kg/m}^2$ (HR około 1,17) [28]. Gdy analizę ograniczono do osób niepalących, podwyższone ryzyko uległo osłabieniu. Raport z badania National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zdefiniował niedowagę jako BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, wykluczając osoby z chorobową utratą masy ciała [38], co jest również kryterium stosowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Niedowaga była związana z nadmierną śmiertelnością (33 746 nadmiarowych zgonów) zarówno u osób palących, jak i niepalących [38]. Te ustalenia, rozpatrywane łącznie, sugerują, że związek między niskim BMI a zwiększoną śmiertelnością jest prawdopodobnie częściowo artefaktem wcześniej istniejącej choroby i/lub palenia. Uwzględnienie odwrotnej przyczynowości sugeruje zmniejszone ryzyko śmiertelności wśród osób o niskim poziomie BMI [39].

2.2. Korelacja pomiędzy BMI a specyficzną przyczyną śmiertelności

Związek między BMI a śmiertelnością specyficzną dla przyczyny został zobrazowany w analizie Prospective Studies Collaboration [17]. W górnym zakresie BMI ($25\text{-}50 \text{ kg/m}^2$) każdy wzrost BMI o 5 kg/m^2 wiązał się z istotnym wzrostem śmiertelności z powodu choroby wieńcowej, udaru mózgu, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek oraz nowotworów (wątroby, nerek, piersi, endometrium, prostaty i jelita grubego). Dla osób z BMI pomiędzy 30 a 35 kg/m^2 mediana przeżycia była skrócona o 2 do 4 lat; dla 40 do 45 kg/m^2 była skrócona o 8 do 10 lat (podobnie jak skutki palenia tytoniu). Utracone lata życia są największe u osób, które rozwijają otyłość w młodszym wieku i żyją z otyłością dłużej [2]. Podobne wyniki odnotowano w odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe, niewydolność serca, udar niedokrwienny i udar krwotoczny) w badaniu Asian Cohort Consortium. W porównaniu z BMI wynoszącym $22,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ uczestnicy badania z Chin, Tajwanu, Singapuru, Japonii i Korei z wyższym BMI wykazywali „efekt dawki” z istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HRs 1,09, 1,27, 1,59, 1,74 i 1,97 dla zakresów BMI odpowiednio $25,0\text{-}27,4$, $27,5\text{-}29,9$, $30,0\text{-}32,4$, $32,5\text{-}34,9$ i $35,0\text{-}50,0 \text{ kg/m}^2$) [40].

Korzystając z danych z NHANES, średnie BMI skorygowane pod względem wieku i płci wzrosło od 1990 do 2000 roku do 2017 do 2018 roku, z 28 do $29,8 \text{ kg/m}^2$ [41]. W tym okresie skorygowana częstość występowania otyłości wzrosła (z 30 do 42%), podobnie jak średnia hemoglobina glikowana (z $5,4$ do $5,7\%$). Wydaje się jednak, że wpływ otyłości na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego zmniejszył się z czasem, ale wydaje się, że jest to związane z wcześniejszą diagnostyką, wczesnym leczeniem i skutecznym zarządzaniem innymi czynnikami ryzyka sercowo-

naczyniowego. Na przykład skorygowane 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe zmniejszyło się w tym okresie z 7,6 do 6,5%, co prawdopodobnie odzwierciedla zmniejszenie rozpowszechnienia palenia tytoniu oraz częstsze stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu i ciśnienie krwi [41].

Poziom sprawności fizycznej jest również ważnym czynnikiem u osób z otyłością. W metaanalizie 10 badań, w porównaniu ze sprawnymi osobami o prawidłowej masie ciała, osoby niesprawne fizycznie miały dwukrotnie większe ryzyko śmiertelności niezależnie od BMI [42]. Ponadto osoby sprawne z nadwagą i otyłością miały podobne ryzyko śmiertelności jak osoby sprawne o prawidłowej masie ciała. Aktywność fizyczna i sprawność sercowo-oddechowa wiążą się z redukcją chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolności serca i choroby wieńcowej [43, 44, 45].

3. Choroby będące konsekwencjami otyłości

Otyłość jest związana ze znacznie zwiększoną chorobowością oraz śmiertelnością [46, 47]. W rzeczywistości otyłość wyprzedziła palenie tytoniu jako pierwsza przyczyna możliwych do uniknięcia chorób i niepełnosprawności [48]. Zidentyfikowano ponad 230 chorób współistniejących i powikłań otyłości, a utrata masy ciała poprawia przebieg większość z nich [49]. Na przykład w badaniu osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych osoby z nadwagą i otyłością miały większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i cukrzycy w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [50]. Ponadto w badaniach Nurses' Health i Health Professionals Studies ryzyko rozwoju choroby przewlekłej (kamicy żółciowej, nadciśnienia tętniczego, choroby serca, raka jelita grubego i udaru mózgu) wzrastało wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI), nawet u osób znajdujących się w górnej połowie zakresu zdrowej masy ciała (BMI 22,0-24,9 kg/m²) [51, 52]. Chociaż dane te sugerują, że idealny byłby wskaźnik BMI < 22,0 kg/m², jest to trudne do osiągnięcia dla wielu osób.

3.1. Cukrzyca typu 2, insulinooporność

Cukrzyca typu 2 jest silnie związana z otyłością. Insulinooporność z towarzyszącą hiperinsulinemią jest charakterystyczna dla otyłości i występuje już przed wystąpieniem samej hiperglikemii. Ponad 80% przypadków cukrzycy typu 2 można przypisać otyłości, która może być również przyczyną wielu zgonów związanych z cukrzycą. Przyrost masy ciała po 18. roku życia u kobiet i po 20. roku życia u mężczyzn również zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Udowodniono, że utrata masy ciała o 5-7% wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 wśród osób ze stanem przedcukrzycowym [53]. Utrata masy ciała o 15% może prowadzić do remisji cukrzycy u prawie połowy osób, które mogą to osiągnąć [54].

3.2. Dyslipidemia

Otyłość wiąże się z szeregiem niekorzystnych zmian w metabolizmie lipidów. Niekorzystne efekty związane z otyłością obejmują podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości i bardzo małej gęstości oraz triglicerydów w surowicy, a także prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu lipoproteinowego o dużej gęstości w surowicy [55].

3.3. Ryzyko sercowo-naczyniowe

Cisnienie tętnicze krwi jest często podwyższone u osób z otyłością. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia jest największe u osób z otyłością typu brzuszego. Utrata masy ciała u osób z otyłością wiąże się ze spadkiem ciśnienia tętniczego [56, 57]. Otyłość wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, niewydolności serca oraz, jak opisano powyżej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i wszystkich przyczyn [56]. Utrata masy ciała (osiągnięta poprzez modyfikację stylu życia, leki lub operację) wiąże się z poprawą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [57]. Otyłość od dawna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej serca. Ryzyko jej wystąpienia u osób z nadwagą i otyłością jest potęgowane przez częste współistnienie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i cukrzyca. W modelach uwzględniających tradycyjne czynniki ryzyka wykazano osłabiony, ale istotny statystycznie związek między otyłością a częstością występowania choroby wieńcowej [58]. Istnieje także istotny związek między otyłością a niewydolnością serca. Przypuszczalnie występuje wiele mechanizmów, przez które otyłość może predysponować do wystąpienia niewydolności serca. Uważa się, że jednym z potencjalnych mechanizmów chorób serca w otyłości jest nadmierne gromadzenie się lipidów w mięśniu sercowym [59, 60].

Osoby z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) są znacznie bardziej narażone na wystąpienie migotania przedsionków niż osoby z prawidłowym BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) [56, 57]. Otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, a ryzyko udaru zmniejsza się przez zmniejszenie masy ciała. Nadmierna masa ciała jest związana także ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [56, 57].

3.4. Choroby nowotworowe

Nadmierna masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu rodzajów nowotworów. Szacuje się, że nadwaga i otyłość były przyczyną 40% wszystkich nowotworów w Stanach Zjednoczonych w 2014 roku [61]. Udowodniono także, że otyłość w dzieciństwie zwiększa ryzyko zachorowania na raka w wieku dorosłym [62]. Ponadto otyłość i nadwaga mogą zwiększać prawdopodobieństwo śmierci z powodu choroby nowotworowej. Mechanizmy przyczyniające się do większej zapadalności i umieralności na nowotwory mogą obejmować zmiany w metabolizmie hormonów płciowych, poziomu insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz poprzez szlaki adipokinowe [63, 64]. Wskaźniki zachorowań na nowotwory związane z nadwagą są wyższe u kobiet niż u mężczyzn [61]. Chociaż siła związku i rodzaje nowotworów różnią się nieco w poszczególnych badaniach, w wielu metaanalizach znaleziono silne dowody wspierające związek między otyłością a nowotworami następujących narządów [65, 66]: endometrium, nerki, żołądka, jelita grubego i odbytnicy, dróg żółciowych, trzustki, przełyku, jajnika, piersi, wątroby, ale także szpiczaka mnogiego i oponiaka.

3.5. Choroby układu mięśniowo-szkieletowego

Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów jest znacznie zwiększona u osób z otyłością i stanowi jedną z głównych składowych kosztów otyłości [67]. Udowodniono także, że ryzyko rozwoju zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej wzrasta wraz z masą ciała oraz z wielkością przyrostu masy ciała w okresie dorosłości.

3.6. Choroby przewodu pokarmowego

Otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby pęcherzyka żółciowego i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. W metaanalizie 17 badań z udziałem 55 670 osób ryzyko wystąpienia choroby pęcherzyka żółciowego wzrastało nawet w granicach prawidłowego BMI [68]. Otyłość wpływa na układ wątrobowo-żółciowy, przede wszystkim powodując kamice żółciową. Utrata masy ciała była również związana z częstością występowania kamicy żółciowej i zapaleniem pęcherzyka żółciowego, zwłaszcza gdy utrata masy ciała jest szybka. Badania wykazały także zależność pomiędzy występowaniem otyłości jest czynnikiem ryzyka chorób związanych z układem pokarmowym, w tym choroby refluksowej przełyku, nadżerkowego zapalenia przełyku, gruczolakoraka przełyku i raka żołądka [69].

3.7. Wpływ na zdrowie reprodukcyjne

U kobiet otyłość jest związana z kilkoma zaburzeniami reprodukcji, wśród nich są: niepłodność, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, rak endometrium, cykle bezowulacyjne, zespół policyklicznych jajników, włókniaki macicy, endometrioza, dysfunkcje seksualne [70]. Ciężarne z otyłością są również narażone na zwiększone ryzyko wielu powikłań matczyńskich i okołoporodowych, a ryzyko to potęguje się wraz ze wzrostem stopnia otyłości matki [70]. U mężczyzn otyłość wiąże się z niepłodnością i jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji.

3.8. Choroby układu moczowego

Otyłość wiąże się z wieloma innymi schorzeniami, o których wiadomo, że powodują upośledzenie czynności nerek, w tym z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i zespołem metabolicznym. Wysokie BMI jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek [71]. Dane z Hypertension Detection and Follow-Up Program oraz Multiphasic Health Testing Services Program sugerują, że otyłość może być niezależnie związana z ryzykiem rozwoju przewlekłej choroby nerek [70, 72, 73]. Natomiast w badaniu Framingham Offspring nie zaobserwowano otyłości jako niezależnego czynnika ryzyka po dostosowaniu do cukrzycy, skurczowego ciśnienia tętniczego, aktualnego statusu palenia tytoniu i poziomu cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości [74]. W badaniu z 2021 roku na podstawie danych National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) z lat 2005-2016 wykazano, że z przewlekłą chorobą nerek związany był zespół metaboliczny, a nie otyłość [75]. Związek między otyłością a przewlekłą chorobą nerek jest złożony i prawdopodobnie dwukierunkowy [76]. U pacjentów z ciężką otyłością opisano częstsze występowanie patologii kłębuszków nerkowych, związanych z białkomoczem. Glomerulopatie związane z otyłością mogą być odwracalne dzięki utracie wagi [77]. Otyłość i przyrost masy ciała w okresie dorosłości wydają się związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kamieni nerkowych [78, 79]. Ponadto u kobiet nadwaga i otyłość są ważnymi czynnikami ryzyka nietrzymania moczu. Otyłość stwarza dodatkowe wyzwania w opiece nad pacjentem dializowanym, w tym trudności w uzyskaniu dostępu naczyniowego, wyższy wskaźnik nieprawidłowego działania cewnika i zapalenia otrzewnej, konieczność dłuższych i/lub częstszych dializ w celu osiągnięcia odpowiedniego klirensu oraz zwiększone powikłania metaboliczne. Ponad 60% pacjentów po przeszczepie nerki ma nadwagę lub otyłość, a otyłość stanowi barierę dla przeszczepu nerki [80].

3.9. Zdrowie psychiczne

Oprócz istotnego wpływu otyłości na częstość występowania zaburzeń psychicznych osoby z otyłością często narażone są na dezaprobatę i piętnowanie z powodu swojej wagi. Stygmat ten jest widoczny m.in. w edukacji, zatrudnieniu, opiece zdrowotnej [81, 82]. Osoby z otyłością są również dyskryminowane przy zatrudnianiu i to w większym stopniu w zawodach wymagających większego wysiłku fizycznego [83, 84]. Częstszą zapadalność na depresję zaobserwowano w związku z ciężką otyłością, szczególnie wśród osób młodszych i kobiet [85]. Ponadto otyłość może być związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju demencji.

3.10. Układ oddechowy

Bezdech senny jest najważniejszym problemem układu oddechowego związanym z otyłością i cukrzycą, przy czym kilka badań potwierdza, że otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju obturacyjnego bezdechu sennego [86, 87]. Modele eksperymentalne, prospektywne badania kohortowe, populacyjne badania kontrolne przypadków oraz metaanaliza sugerują, że pacjenci z podwyższonym BMI są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju astmy [88]. Ryzyko to może być większe w przypadku astmy niealergiczej niż alergicznej. Ponadto istnieje pozorny efekt zależny od dawki, tak, że im większe BMI, tym większe ryzyko astmy [89]. W przebiegu otyłości mogą wystąpić inne zmiany w funkcji płuc, w tym większa szczytkowa objętość płuc związana ze zwiększonym naciskiem brzucha na przeponę, zmniejszona podatność płuc i zwiększona impedancja ściany klatki piersiowej, zaburzenia wentylacyjno-perfuzyjne, zmniejszona siła i wytrzymałość mięśni oddechowych oraz obniżony napęd oddechowy [90].

3.11. Choroby infekcyjne

Otyłość wiąże się ze zwiększoną podatnością na zakażenia, w tym pooperacyjne, szpitalne, układu oddechowego oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich [91-94]. Choć wpływ otyłości na układ odpornościowy nie jest jednoznacznie określony, wydaje się, że jest on niezależny od współistniejących czynników ryzyka (np. cukrzyca) [95, 96]. Osoby z otyłością częściej niż osoby o prawidłowej masie ciała mają powikłania ze strony układu oddechowego w sezonie grypowym i częściej są hospitalizowane z powodu grypy [95-97]. Dane obserwacyjne wiążą otyłość ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu COVID-19 [98-102]. W badaniu obejmującym dwie kohorty (około 2500) pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 w Nowym Jorku otyłość była związana ze zwiększonym ryzykiem intubacji lub zgonu wśród dorosłych w wieku poniżej 65 lat [101]. W badaniu obejmującym prawie 7000 dorosłych z COVID-19 stwierdzono związek w kształcie litery J między BMI a ryzykiem zgonu w 21. dniu [103]. Pacjenci z BMI wynoszącym od 40 do 44 kg/m² i >45 kg/m² mieli zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami z BMI wynoszącym od 18,5 do 24 kg/m² (ryzyko względne [RR] odpowiednio 2,68, 95% CI 1,43-5,04 i 4,18, 95% CI 2,12-8,26). W zbiorczej analizie 75 badań osoby z otyłością miały o 46% większe ryzyko bycia COVID-19 dodatnim, o 113% większe ryzyko hospitalizacji, o 74% większe ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej (ICU) oraz o 48% większą śmiertelność [102].

3.12. Choroby dermatologiczne

Rozstępy u osób otyłych są powszechne i odzwierciedlają napięcie skóry przez powiększające się podskórne pokłady tłuszczu. W związku z otyłością może pojawić się *Acanthosis nigricans*, z pogłębioną pigmentacją w okolicach szyi, pach, knykci i powierzchni zginaczy. Proponowaną przyczyną tej hiperpigmentacji jest utrzymująca się hiperinsulinemia [104].

4. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne otyłości

Otyłość matki jest czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości u potomstwa, a także innych przewlekłych schorzeń, takich jak dyslipidemia, cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze [105, 106]. Mechanizmy są prawdopodobnie wieloczynnikowe.

Leczenie otyłości i schorzeń związanych z otyłością stanowi ogromne obciążenie ekonomiczne [47, 107-112]. Oprócz bezpośrednich wydatków na opiekę zdrowotną istnieją inne koszty, w tym utracona wydajność pracy i niższe dochody gospodarstw domowych; w 2017 roku otyłość kosztowała Stany Zjednoczone szacunkowo 1,4 biliona dolarów [113]. W badaniu Swedish Obesity Study osoby z otyłością trzykrotnie częściej pobierały rentę z tytułu niezdolności do pracy, wykorzystywały dwukrotnie więcej dni chorobowych i miały wyższe roczne koszty leków w porównaniu z osobami bez otyłości [114].

5. Wnioski

Otyłość jest chorobą metaboliczną, obciążoną nadmierną zachorowalnością i śmiertelnością. Uważa się, że wyprzedziła ona palenie tytoniu, jako pierwsza przyczyna możliwych do uniknięcia chorób i niepełnosprawności. Chociaż niedoskonałe, obliczanie wskaźnika masy ciała (BMI) jest powszechnie akceptowane w celu określenia niedowagi, prawidłowej wagi, nadwagi i otyłości. Ogólnie rzecz biorąc, większe BMI wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z wszystkich przyczyn oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Otyłość i zwiększona ilość centralnej tkanki tłuszczowej są związane z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca (w tym chorobą wieńcową, niewydolnością serca, migotaniem przedsionków, udarem mózgu, obturacyjnym bezdechem sennym, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, chorobą nowotworową, chorobą zwyrodnieniową stawów, chorobą dróg żółciowych, refluksem żołądkowo-przełykowym, astmą, przewlekłą chorobą nerek i innymi przewlekłymi schorzeniami. Nawet niewielka utrata masy ciała poprawia przebieg chorób współistniejących. Leczenie schorzeń związanych z otyłością stanowi ogromne obciążenie ekonomiczne. Oprócz bezpośrednich wydatków na opiekę zdrowotną istnieją inne koszty, w tym utrata wydajności pracy i niższe dochody gospodarstw domowych. Podsumowując, otyłość prowadzi do dramatycznych konsekwencji zdrowotnych, ale także socjo-ekonomicznych. Dlatego tak istotne jest promowanie zdrowego stylu życia, zapobieganie otyłości, a także skuteczne jej leczenie oraz współistniejących zdrowotnych konsekwencji nadmiernej masy ciała.

Literatura

1. Bray G.A., *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*, Dorrance, 2007.
2. Grover S.A., Kaouache M., Rempel P., *Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study*, Lancet Diabetes Endocrinol., 3, 2015, s. 114.

3. Olshansky S.J., Passaro D.J., Hershov R.C., *A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century*, N Engl J Med., 352, 2005, s. 1138.
4. Peeters A., Barendregt J.J., Willekens F., *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*, Ann Intern Med., 138, 2003, s. 24.
5. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*, Lancet, 338, 2016, s. 776.
6. McTigue K., Larson J.C., Valoski A., *Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women*, JAMA, 296, 2006, s. 79.
7. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years*, N Engl J Med., 2017, 377, s. 13.
8. Chen C., Ye Y., Zhang Y., *Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study*, BMJ, 367, 2019, s. 15584.
9. Bhaskaran K., Dos-Santos-Silva I., Leon D.A., *Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3-6 million adults in the UK*, Lancet Diabetes Endocrinol., 6, 2018, s. 944.
10. Yan L.L., Daviglius M.L., Liu K., *Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age*, JAMA, 295, 2006, s. 190.
11. Gu D., He J., Duan X., *Body weight and mortality among men and women in China*, JAMA, 295, 2006, s. 776.
12. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old*, N Engl J Med., 355, 2006, s. 763.
13. Jee S.H., Sull J.W., Park J., *Body-mass index and mortality in Korean men and women*, N Engl J Med., 355, 2006, s. 779.
14. Freedman D.M., Ron E., Ballard-Barbash R., *Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort*, Int J Obes (Lond), 30, 2006, s. 822.
15. Price G.M., Uauy R., Breeze E., *Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death*, Am J Clin Nutr., 86, 2006, s. 449.
16. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K., *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe*, N Engl J Med., 359, 2008, s. 2105.
17. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*, Lancet, 373, 2009, s. 1083.
18. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H., *Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity*, JAMA, 298, 2007, s. 2028.
19. Tobias D.K., Pan A, Jackson C.L. et al., *Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes*, N Engl J Med., 370, 2014, s. 233.
20. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R., *Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 159, 2013, s. 758.
21. Aune D., Sen A., Prasad M., *BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants*, BMJ, 353, 2016, s. 2156.
22. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*, N Engl J Med., 363, 2010, s. 2211.
23. Boggs D.A., Rosenberg L., Cozier Y.C., *General and abdominal obesity and risk of death among black women*, N Engl J Med., 365, 2011, s. 901.
24. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I., *Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 309, 2013, s. 71.

25. Costanzo P., Cleland J.G., Pellicori P., *The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study*, *Ann Intern Med.*, 162, 2015, s. 610.
26. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*, *N Engl J Med.*, 341, 1999, s. 1097.
27. Fontaine K.R., McCubrey R., Mehta T., *Body mass index and mortality rate among Hispanic adults: a pooled analysis of multiple epidemiologic data sets*, *Int J Obes (Lond)*, 36, 2012, s. 1121.
28. Zheng W., McLerran D.F., Rolland B., *Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians*, *N Engl J Med.*, 364, 2011, s. 719.
29. Afzal S., Tybjaerg-Hansen A., Jensen G.B., Nordestgaard B.G., *Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013*, *JAMA*, 315, 2016, s. 1989.
30. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*, *Arch Intern Med.*, 168, 2008, s. 1617.
31. Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis K.A., *Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women*, *J Am Coll Cardiol.*, 70, 2017, s. 1429.
32. Lavie C.J., Milani R.V., Artham S.M., *The obesity paradox, weight loss, and coronary disease?*, *Am J Med.*, 122, 2009, s. 1106.
33. Lavie C.J., Sharma A., Alpert M.A., *Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure*, *Prog Cardiovasc Dis.*, 58, 2016, s. 393.
34. Padwal R., Leslie W.D., Lix L.M., Majumdar S.R., *Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study*, *Ann Intern Med.*, 164, 2016, s. 532.
35. Sahakyan K.R., Somers V.K., Rodriguez-Escudero J.P., *Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality*, *Ann Intern Med.*, 163, 2015, s. 827.
36. Joshy G., Korda R.J., Bauman A., *Investigation of methodological factors potentially underlying the apparently paradoxical findings on body mass index and all-cause mortality*, *PLoS One*, 9, 2014, s. 88641.
37. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., *Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?*, *Vasc Health Risk Manag.*, 15, 2019, s. 89.
38. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H., *Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity*, *JAMA*, 293, 2005, s. 1861.
39. Garcia G.R., Coleman N.C., Pond Z.A., Pope C.A., *Shape of BMI-Mortality Risk Associations: Reverse Causality and Heterogeneity in a Representative Cohort of US Adults*, *Obesity (Silver Spring)*, 29, 2021, s. 755.
40. Chen Y., Copeland W.K., Vedanthan R., *Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium*, *BMJ*, 347, 2013, s. 5446.
41. He J., Zhu Z., Bundy J.D., *Trends in Cardiovascular Risk Factors in US Adults by Race and Ethnicity and Socioeconomic Status, 1999-2018*, *JAMA*, 326, 2021, s. 1286.
42. Barry V.W., Baruth M., Beets M.W., *Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis*, *Prog Cardiovasc Dis.*, 56, 2014, s. 382.
43. Lavie C.J., Carbone S., Kachur S., *Effects of Physical Activity, Exercise, and Fitness on Obesity-Related Morbidity and Mortality*, *Curr Sports Med Rep.*, 18, 2019, s. 292.
44. Stevens J., Cai J., Evenson K.R., Thomas R., *Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study*, *Am J Epidemiol.*, 156, 2002, s. 832.

45. Hu F.B., Willett W.C., Li T., *Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women*, N Engl J Med., 351, 2004, s. 2694.
46. Haslam D.W., James W.P., *Obesity*, Lancet, 366, 2005, s. 1197.
47. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., *Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK*, Lancet, 378, 2011, s. 815.
48. Mather M., Scommegna P., *Up to half of US premature deaths are preventable; behavioral factors key*, Population Reference Bureau, 2015, <https://www.prb.org/resources/up-to-half-of-u-s-premature-deaths-are-preventable-behavioral-factors-key/> [data dostępu: 14.05.2023].
49. Rueda-Clausen C.F., Ogunleye A.A., Sharma A.M., *Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance*, Annu Rev Nutr., 35, 2015, s. 475.
50. Nguyen N.T., Magno C.P., Lane K.T., *Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004*, J Am Coll Surg., 207, 2008, s. 928.
51. Field A.E., Coakley E.H., Must A., *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period*, Arch Intern Med., 161, 2001, s. 1581.
52. Willett W.C., Dietz W.H., Colditz G.A., *Guidelines for healthy weight*, N Engl J Med., 341, 1999, s. 427.
53. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*, N Engl J Med., 346, 2002, s. 393.
54. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial*, Lancet, 391, 2018, s. 541.
55. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss*, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 26, 2006, s. 968.
56. Aune D., Sen A., Norat T., *Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies*, Circulation, 133, 2016, s. 639.
57. Klein S., Burke L.E., Bray G.A., *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation*, Circulation, 110, 2004, s. 2952.
58. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D., Kaptoge S., *Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies*, Lancet, 377, 2011, s. 1085.
59. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., *Adiposity of the heart, revisited*, Ann Intern Med., 144, 2006, s. 517.
60. Mizunami M., Tateda H., *Dynamic relationship between the slow potential and spikes in cockroach ocellar neurons*, J Gen Physiol., 91, 1988, s. 703.
61. Steele C.B., Thomas C.C., Henley S.J., *Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity – United States, 2005-2014*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 66, 2017, s. 1052.
62. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J.H., *Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood*, Metabolism, 92, 2019, s. 147.
63. Gallagher E.J., LeRoith D., *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*, Physiol Rev., 95, 2015, s. 727.
64. Scappaticcio L., Maiorino M.I., Bellastella G., *Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer*, Endocrine, 56, 2017, s. 231.
65. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G., *Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature*, BMJ, 356, 2017, s. 477.

66. Fang X., Wei J., He X., *Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies*, Int J Cancer, 143, 2018, s. 1595.
67. Kulkarni K., Karssiens T., Kumar V., Pandit H., *Obesity and osteoarthritis*, Maturitas, 89, 2016, s. 22.
68. Aune D., Norat T., Vatten L.J., *Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease*, Eur J Epidemiol., 30, 2015, s. 1009.
69. Chang P., Friedenberg F., *Obesity and GERD*, Gastroenterol Clin North Am., 43, 2014, s. 161.
70. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C., *Body mass index and risk for end-stage renal disease*, Ann Intern Med., 144, 2006, s. 21.
71. Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C., *World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic*, J Nephrol., 30, 2017, s. 1.
72. Kramer H., Luke A., Bidani A., *Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program*, Am J Kidney Dis., 46, 2005, s. 587.
73. Ferris M., Hogan S.L., Chin H., *Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study*, Clin J Am Soc Nephrol., 2, 2007, s. 1207.
74. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., *Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study*, Am J Kidney Dis., 52, 2008, s. 39.
75. Ciardullo S., Ballabeni C., Trevisan R., Perseghin G., *Metabolic Syndrome, and Not Obesity, Is Associated with Chronic Kidney Disease*, Am J Nephrol., 52, 2021, s. 666.
76. Lakkis J.I., Weir M.R., *Obesity and Kidney Disease*, Prog Cardiovasc Dis 2018, 61, s. 157.
77. Shen W.W., Chen H.M., Chen H., *Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria*, Clin J Am Soc Nephrol., 5, 2010, s. 1401.
78. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C., *Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones*, JAMA, 293, 2005, s. 455.
79. Kim S., Chang Y., Yun K.E., *Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes and risk of renal stone: a cohort study*, Int J Obes (Lond), 43, 2019, s. 852.
80. Diwan T.S., Cuffy M.C., Linares-Cervantes I., Govil A., *Impact of obesity on dialysis and transplant and its management*, Semin Dial., 33, 2020, s. 279.
81. Puhl R.M., Himmelstein M.S., Pearl R.L., *Weight stigma as a psychosocial contributor to obesity*, Am Psychol., 72, 2020, s. 274.
82. Dutton G.R., Lewis T.T., Durant N., *Perceived weight discrimination in the CARDIA study: differences by race, sex, and weight status*, Obesity (Silver Spring), 22, 2014 s. 530.
83. Flint S.W., Čadek M., Codreanu S.C., *Obesity Discrimination in the Recruitment Process: „You're Not Hired!”*, Front Psychol., 7, 2016, s. 647.
84. Ul-Haq Z., Mackay D.F., Fenwick E., Pell J.P., *Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36*, Obesity (Silver Spring), 21, 2013, s. E322.
85. Dixon J.B., Dixon M.E., O'Brien P.E., *Depression in association with severe obesity: changes with weight loss*, Arch Intern Med., 163, 2003, s. 2058.
86. Grewal G., Joshi G.P., *Obesity and Obstructive Sleep Apnea in the Ambulatory Patient*, Anesthesiol Clin., 37, 2019, s. 215.
87. Drager L.F., Togeiro S.M., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G., *Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome*, J Am Coll Cardiol., 62, 2013, s. 569.
88. Peters U., Dixon A.E., Forno E., *Obesity and asthma*, J Allergy Clin Immunol., 141, 2018, s. 1169.
89. Koebnick C., Fischer H., Daley M.F., *Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma*, Allergy Asthma Clin Immunol., 12, 2016, s. 50.

90. Muzumdar H., Rao M., *Pulmonary dysfunction and sleep apnea in morbid obesity*, *Pediatr Endocrinol Rev.*, 3 Suppl 4, 2006, s. 579.
91. Falagas M.E., Kompoti M., *Obesity and infection*, *Lancet Infect Dis.*, 6, 2006, s. 438.
92. Tsai A.G., Wadden T.A., *In the clinic: obesity*, *Ann Intern Med.*, 159, 2013, s. ITC3.
93. Farmakiotis D., *Obesity and serious infections*, *Ann Intern Med.*, 159, 2013, s. 859.
94. Power K., Davies M.M., Hargest R., *A case-control study of risk factors for wound infection in a colorectal unit*, *Ann R Coll Surg Engl*, 96, 2014, s. 37.
95. Kwong J.C., Campitelli M.A., Rosella L.C., *Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study*, *Clin Infect Dis.*, 53, 2011, s. 413.
96. Karki S., Muscatello D.J., Banks E., *Association between body mass index and laboratory-confirmed influenza in middle aged and older adults: a prospective cohort study*, *Int J Obes (Lond)*, 42, 2018, s. 1480.
97. Almond M.H., Edwards M.R., Barclay W.S., Johnston S.L., *Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection*, *Thorax*, 68, 2013, s. 684.
98. Lighter J., Phillips M., Hochman S., *Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission*, *Clin Infect Dis.*, 71, 2020, s. 896.
99. Caussy C., Pattou F., Wallet F., Simon C., *High prevalence of obesity among adult inpatients with severe COVID-19 in initial and validation population; a cross sectional French study*, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2020.
100. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., *High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation*, *Obesity (Silver Spring)*, 28, 2020, s. 1195.
101. Anderson M.R., Geleris J., Anderson D.R., *Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study*, *Ann Intern Med.*, 173, 2020, s. 782.
102. Popkin B.M., Du S., Green W.D., *Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships*, *Obes. Rev.*, 21, 2020, s. e13128.
103. Tartof S.Y., Qian L., Hong V., *Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization*, *Ann Intern Med.*, 173, 2020, s. 773.
104. Maitra S.K., Rowland Payne C.M., *The obesity syndrome and acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans is a common cosmetic problem providing epidemiological clues to the obesity syndrome, the insulin-resistance syndrome, the thrifty metabolism, dyslipidaemia, hypertension and diabetes mellitus type II*, *J Cosmet Dermatol.*, 3, 2004, s. 202.
105. Reynolds R.M., *Excess maternal weight gain during pregnancy is associated with overweight/obesity in offspring at age 16 years, but maternal pre-pregnancy obesity has a greater effect*, *Evid Based Nurs.*, 16, 2013, s. 43.
106. Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A., *Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years*, *BMJ*, 347, 2013, s. f4539.
107. Finkelstein E.A., Trogdon J.G., Brown D.S., *The lifetime medical cost burden of overweight and obesity: implications for obesity prevention*, *Obesity (Silver Spring)*, 16, 2008, s. 1843.
108. Wang T.J., Parise H., Levy D., *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation*, *JAMA*, 292, 2004, s. 2471.
109. Quesenberry C.P. Jr, Caan B., Jacobson A., *Obesity, health services use, and health care costs among members of a health maintenance organization*, *Arch Intern Med.*, 158, 1998, s. 466.

110. Daviglius M.L., Liu K., Yan L.L., *Relation of body mass index in young adulthood and middle age to Medicare expenditures in older age*, JAMA, 292, 2004, s. 2743.
111. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*, World Health Organ Tech Rep Ser., 894:i, 2000.
112. Tremmel M., Gerdtham U.G., Nilsson P.M., Saha S., *Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review*, Int J Environ Res Public Health, 14, 2017.
113. Waters H., DeVol R., *Weighing down America: The health and economic impact of obesity*, Milken Institute 2016.
114. Narbro K., Agren G., Jonsson E., *Pharmaceutical costs in obese individuals: comparison with a randomly selected population sample and long-term changes after conventional and surgical treatment: the SOS intervention study*, Arch Intern Med., 162, 2002, s. 2061.

Konsekwencje zdrowotne otyłości – przegląd aktualnego stanu wiedzy

Streszczenie

Otyłość jest chorobą metaboliczną, charakteryzującą się nadmiernym lub nieprawidłowym gromadzeniem się tłuszczu lub tkanki tłuszczowej w organizmie, które upośledza funkcjonowanie organizmu oraz wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworów, chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy typu 2, zaburzeń endokrynnych, ale także gastroenterologicznych czy neurologicznych.

Obserwujemy obecnie epidemię zdrowia publicznego; według danych GUS w Polsce z problemem nadmiernej masy ciała zmagają się 62% mężczyzn i 46% kobiet, zaś co piąty Polak jest otyły.

Celem pracy pogładowej jest omówienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych otyłości oraz nadwagi u dzieci i osób dorosłych.

Przegląd i podsumowanie badań wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, cytując aktualne publikacje z ostatnich 10 lat.

Otyłość jest chorobą złożoną i ma wieloczynnikową etiologię. Jest drugą po paleniu najczęstszą przyczyną zgonów, którym można zapobiec. Istotne jest, aby skutecznie diagnozować i leczyć powikłania u pacjentów z nadmierną masą ciała. Otyłość wymaga wielokierunkowych strategii leczenia i może wymagać leczenia przez całe życie.

Słowa kluczowe: otyłość, powikłania, konsekwencje, chorobowość, śmiertelność

Health consequences of obesity – a review of the current state of knowledge

Abstract

Obesity is a metabolic disease characterized by excessive or abnormal accumulation of fat or adipose tissue in the body, which impairs the body's functioning and is associated with the risk of developing cancer, cardiovascular diseases, diabetes, endocrine, and gastroenterological or neurological disorders.

We are currently observing a public health epidemic; According to the data of the GUS in Poland, 62% of men and 46% of women struggle with the problem of excessive body weight, and every fifth Pole is obese.

The review aims to discuss the current knowledge regarding the adverse health consequences of obesity and overweight in children and adults.

The review and summary of the studies were based on scientific papers available in medical databases, i.e. PubMed, Medline, EBSCO and Scopus, citing current publications from the last ten years.

Obesity is a complex disease with a multifactorial aetiology. It is the second leading cause of preventable death after smoking. It is essential to effectively diagnose and treat complications in patients with excessive body weight. Obesity requires multi-pronged treatment strategies and may require lifelong treatment.

Keywords: obesity, complications, consequences, prevalence, mortality

Czy badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 ma sens – przegląd badań

1. Wprowadzenie

Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn wczesnych zachorowań i zgonów na całym świecie. Cukrzyca typu 2 stanowi chorobę ponad 90% pacjentów z cukrzycą i dotyka setek milionów ludzi na całym świecie.

Wysokie wartości glikemii w cukrzycy powodują zaburzenia funkcji, a także niewydolność różnych narządów, co w konsekwencji prowadzi do trwałego uszkodzenia wzroku, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Pacjenci z nierozpoznaną cukrzycą typu 2 charakteryzują się także istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, choroby wieńcowej i chorób naczyń obwodowych. Istnieje również większe ryzyko rozwinięcia się dyslipidemii, otyłości i nadciśnienia tętniczego. Ponieważ wczesne rozpoznanie i bezzwłoczne rozpoczęcie leczenia może powstrzymać rozwój cukrzycy i jej powikłań, wydaje się, że wskazane jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2.

W tym artykule zostały omówione dowody i zalecenia związane z badaniami przesiewowymi bezobjawowych pacjentów w kierunku cukrzycy typu 2. Z analizy wykluczono badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 1, kobiet w ciąży w kierunku cukrzycy ciążowej oraz ocenę pacjentów z oznakami i objawami cukrzycy (polidypsja, poliuria, niewyraźne widzenie, parestezje lub niewyjaśniona utrata masy ciała).

Przegląd i podsumowanie badań wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, cytując aktualne publikacje z ostatnich 10 lat.

2. Uzasadnienie przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2

Następujące 5 kryteriów określa optymalne warunki przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku dowolnego zaburzenia [1]. Przeprowadzanie badań przesiewowych u osób bezobjawowych jest uzasadnione, jeśli spełnionych jest 7 warunków:

1. Choroba stanowi poważny problem kliniczny i jest obciążeniem dla społeczeństwa.
2. Znana jest naturalna historia choroby.
3. W przebiegu choroby istnieje możliwe do rozpoznania stadium przedkliniczne (bezobjawowe), w czasie którego można zdiagnozować chorobę.
4. Dostępne są wiarygodne i możliwe do zaakceptowania badania, za pomocą których można wykryć przedkliniczne stadium choroby.
5. Zastosowanie leczenia po wczesnym wykryciu choroby przynosi lepsze efekty niż wówczas, gdy terapia się opóźnia.

¹ samuel.stroz@umb.edu.pl, Zakład Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, <https://www.umb.edu.pl/wl/zaklad-immunologii-klinicznej>.

6. Koszty wykrywania i leczenia przypadków choroby są możliwe do zaakceptowania i zrównoważone w stosunku do całości wydatków związanych z opieką zdrowotną, dostępne są udogodnienia i środki leczenia nowo wykrytych przypadków.
7. Badania przesiewowe będą procesem długofalowym, a nie jedynie jednorazowym przedsięwzięciem.

Chociaż nie ustalono jednoznacznie, że badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 i wcześniejsza interwencja poprawiają długoterminowe wyniki, wydaje się, że cukrzyca typu 2 spełnia większość z tych wymagań. Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn zwiększonej zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, a także przedwczesnych zgonów na całym świecie. Jej globalne rozpowszechnienie stale rośnie. Udowodniono, że istnieje stosunkowo długi okres bezobjawowy, w którym utrzymuje się hiperglikemia [2-4]. Dostępnych jest wiele prostych i niedrogich testów przesiewowych, w tym oznaczenie hemoglobiny glikowanej, stężenia glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Chociaż poszczególne rekomendacje różnych towarzystw różnią się co do tego, który z nich jest optymalnym testem przesiewowym, każdy z nich może być użyteczny w kierunku wykrywania bezobjawowych przypadków cukrzycy [5, 6].

Leczenie hiperglikemii zmniejsza progresję mikroangiopatii, w tym retinopatii, nefropatii i neuropatii. W badaniu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wykazano, że intensywna kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby mikronaczyniowej i spowalnia jej progresję [7]. W badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wykazano, że poprawa kontroli glikemii, w miarę upływu czasu, ma podobny wpływ na progresję mikronaczyniową u pacjentów z cukrzycą typu 2 [8]. Następnie wczesne rozpoznanie cukrzycy umożliwia wczesne interwencje mające na celu zapobieganie chorobie lub ograniczenie choroby sercowo-naczyniowej, takie jak stosowanie statyn przy niższych progach stężenia lipidów i niższych celach kontroli ciśnienia tętniczego niż u pacjentów bez cukrzycy, preferencyjnie stosując inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny. Występuje także stadium przedkliniczne – stan przedcukrzycowy. Odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia może zapobiec lub opóźnić wystąpienie cukrzycy. Odpowiednimi interwencjami w tym wypadku jest poradnictwo dotyczące zmian stylu życia, dietetyczne, zachęcanie do redukcji masy ciała, a także farmakoterapia metforminą oraz innymi lekami zmniejszającą ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u osób z grupy wysokiego ryzyka [9, 10].

3. Ocena ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2

Identyfikacja czynników ryzyka cukrzycy może pomóc w ukierunkowaniu określonych grup na badania przesiewowe. Większość dostępnych narzędzi oceny ryzyka obejmuje proste kwestionariusze dotyczące ważnych czynników ryzyka cukrzycy (takich jak: wiek, masa ciała, występowanie cukrzycy w rodzinie, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, aktywność fizyczna). Każdemu czynnikowi ryzyka przypisywany jest wynik, a całkowity wynik służy do identyfikacji osób, u których należy wykonać badania laboratoryjne. W zależności od przyjętego punktu odcięcia czułość i swoistość przewidywania cukrzycy wynosi odpowiednio około 80 i 70% [11-15]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oraz American Diabetes Association udostępniają krótkie, internetowe testy ryzyka oparte na samodzielnie zgłaszanych informacjach demograficznych i klinicznych, które dostarczają informacji na temat ryzyka wystąpienia cukrzycy [16, 17].

4. Rodzaje testów screeningowych

Testy, które mogą być stosowane do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2, obejmują stężenie glukozy w osoczu na czczo, hemoglobiny glikowanej lub stężenie glukozy w osoczu podczas doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT). Pomiar glukozy w moczu nie jest zalecany w badaniach przesiewowych, ze względu na jego niską swoistość w wykrywaniu cukrzycy typu 2 [18]. Ponadto, ponieważ glukozuria może być wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych [19], u pacjentów z glukozurią należy wykonać oznaczenie glukozy na czczo lub OGTT celem potwierdzenia rozpoznania cukrzycy. Czulość i swoistość glukozy w osoczu na czczo i hemoglobiny glikowanej jako testów przesiewowych różni się w zależności od badanej populacji i prognozy przyjętego do zdefiniowania cukrzycy [20].

Zaletą oznaczenia stężenia glukozy jest jej niski koszt. Jednakże testy oznaczenia glukozy podlegają zmienności dobowej i mają znacznie większą zmienność niż oznaczenie hemoglobiny glikowanej (A1C). Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na wyniki badania glukozy (czas trwania postu, niedawny wysiłek fizyczny, ostry stres). Glikoliza jest również ważnym problemem, prowadzącym do błędów laboratoryjnych, ponieważ stężenie glukozy zmniejsza się, jeśli próbki nie będą prawidłowo przechowywane i szybko przetwarzane [21].

Hemoglobina glikowana (HbA1C; A1C) służy do szacowania wartości glukozy w czasie. Mierzy ona glukozę związaną z hemoglobiną w czerwonych krwinkach. Średnia długość życia czerwonych krwinek wynosi około 120 dni, co pozwala na stopniowe gromadzenie glukozy przez około trzy miesiące. Stosując standard referencyjny OGTT, odnotowano swoistość i czulość A1C $\geq 6,5\%$ odpowiednio na poziomie 79% i 44% [22]. Chociaż umiarkowana swoistość A1C może być postrzegana jako problem dla testu przesiewowego, obecność retinopatii cukrzycowej lepiej korelowała z A1C $\geq 6,5\%$ niż ze stężeniem glukozy w osoczu. Oznaczenie A1C ma kilka zalet w porównaniu z badaniem glukozy, w tym większą wygodę dla pacjenta (ponieważ do badania A1C nie jest wymagane specjalne przygotowanie lub czas), oraz silną korelację poziomu A1C z retinopatią i innymi powikłaniami. Na wynik badania nie ma również wpływu ostatnie spożycie posiłku lub pora dnia, a badanie jest bardziej standaryzowane w różnych laboratoriach [21]. Wadą badania jest większy koszt oznaczenia A1C niż badanie glukozy. Ponadto A1C może być trudny do zinterpretowania, gdy obrót czerwonych krwinek może być indywidualnie różny. Na przykład A1C może być fałszywie niski u osób z szybkim obrotem czerwonych krwinek, co może mieć miejsce u pacjentów leczonych z powodu niedoboru żelaza, witaminy B₁₂ lub folianów, u pacjentów leczonych erytropoetyną oraz u pacjentów z przewlekłą hemolizą (np. talasemią). Jeżeli oznaczenie A1C jest niedostępne lub niemożliwe do zinterpretowania, do rozpoznania cukrzycy można zastosować badanie stężenia glukozy (glukoza w osoczu na czczo lub dwugodzinny OGTT).

W przebiegu naturalnym cukrzycy często występuje bezobjawowe, łagodne podwyższenie glikemii, które jednak powoduje przynajmniej niewielki wzrost ryzyka powikłań końcowych. Ponieważ uważa się, że hiperglikemia ma wykładniczy i skumulowany w czasie wpływ na ryzyko wystąpienia końcowych powikłań mikronaczyniowych, większość powikłań końcowych występuje u pacjentów z hiperglikemią w późnym wieku i z długotrwałym wywiadem cukrzycy. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus zdefiniował kategorie stanu zdrowia (norma, stan

przedcukrzycowy lub zwiększone ryzyko cukrzycy oraz cukrzyca) na podstawie wyników stężenia glukozy w osoczu na czczo, A1C lub dwugodzinnego OGTT (obciążenie 75 g glukozy) [5, 6]. Prawidłowo glukoza w osoczu na czczo u zdrowych powinna wynosić <100 mg/dl (5,6 mmol/l), przy czym okres postu definiuje się jako brak przyjmowania kalorii przez co najmniej 8 godzin. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) określana jest jako wartość glukozy w dwugodzinnym oznaczeniu OGTT w osoczu po obciążeniu 75 g glukozy pomiędzy 140 a 199 mg/dl (7,8 do 11,0 mmol/L). Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) to wartość glukozy w osoczu na czczo od 100 do 125 mg/dl (5,6 do 6,9 mmol/l). Prawidłowe wartości hemoglobiny A1C wahają się od 5,7 do 6,4% (38,8 do 46,4 mmol/mol). Rozpoznanie cukrzycy można ustalić na podstawie któregośkolwiek z następujących kryteriów, jednakże kryteria te są nieco odmienne dla wszystkich towarzystw diabetologicznych [6]: oznaczenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), A1C $\geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol), dwugodzinne stężenie glukozy w osoczu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) podczas OGTT, przygodne stężenie glukozy w osoczu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), jeśli występują objawy kliniczne cukrzycy.

W przypadku braku jednoznacznej objawowej hiperglikemii rozpoznanie cukrzycy należy potwierdzić poprzez powtórzenie pomiaru, powtarzając ten sam lub inny test w celu potwierdzenia. Jeżeli jednak dostępne są dwa różne testy (np. glukoza na czczo i A1C), które są zgodne w rozpoznaniu cukrzycy, dodatkowe badania nie są potrzebne [23]. Jeśli dwa różne testy są rozbieżne, należy powtórzyć test, który jest diagnostyczny dla cukrzycy, aby potwierdzić rozpoznanie [24].

5. Skuteczność screeningu

Randomizowane badania nie wykazały, by badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 poprawiały ważne wyniki zdrowotne (np. powikłania mikronaczyniowe, choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelność). W przeglądzie systematycznym z 2015 roku obejmującym dwa badania z randomizacją oceniające badania przesiewowe w kierunku cukrzycy nie znaleziono dowodów, że screening poprawił śmiertelność po 10 latach obserwacji [25]. W największym badaniu z randomizacją (n = 15 408 pacjentów) oceniano badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem (na podstawie wieku, płci, wskaźnika masy ciała [BMI], wywiadu rodzinnego i palenia tytoniu, stosowania leków glikokortykosteroidowych i przeciwnadciśnieniowych) w 33 praktykach ogólnych w Wielkiej Brytanii [26]. Pacjentów przydzielono losowo do trzech grup badania przesiewowego, po którym prowadzono intensywne leczenie wieloczynnikowe (ukierunkowane na kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego i lipidów) u osób, u których rozpoznano cukrzycę; badania przesiewowego, po którym prowadzono rutynową opiekę nad chorymi na cukrzycę; oraz grupy kontrolnej bez badań przesiewowych. Po medianie obserwacji wynoszącej 9,6 roku nie stwierdzono różnicy w ogólnej śmiertelności. Nie stwierdzono również różnic w śmiertelności związanej z cukrzycą, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelności z powodu nowotworów ani innych przyczyn zgonów. Nie przedstawiono danych dotyczących długoterminowych powikłań mikronaczyniowych (np. retinopatii, choroby nerek) oraz zdarzeń związanych z chorobą wieńcową. Ograniczenia tego badania obejmują małą ogólną częstość występowania nowo rozpoznanej cukrzycy (3% populacji objętej badaniem) oraz brak danych dotyczących wyników u pacjentów z cukrzycą

wykrytą w badaniu przesiewowym w porównaniu z pacjentami, u których cukrzycę rozpoznano w ramach rutynowej opieki klinicznej.

Oznaczenie A1C jest szczególnie przydatne w badaniach przesiewowych, gdy pacjenci nie są na czczo. Jednoczesne zlecenie A1C z glukozą na czczo jest skuteczne i może ułatwić rozpoznanie cukrzycy bez konieczności drugiej wizyty pacjenta [23].

6. Modele efektywności kosztowej

Analizy efektywności kosztowej sugerują, że badania przesiewowe w kierunku cukrzycy u osób starszych są efektywne kosztowo [27, 28]. Modele te opierają się na dowodach epidemiologicznych dotyczących wpływu odpowiedniej intensyfikacji leczenia glikemii, dyslipidemii i ciśnienia tętniczego na wyniki leczenia na podstawie rozpoznania cukrzycy uzyskanego w wyniku badań przesiewowych. Korzyści z wczesnego wykrywania dla wszystkich strategii przesiewowych obejmowały zmniejszenie częstości występowania zawału serca i powikłań mikronaczyniowych oraz zwiększenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wieku powyżej 50 lat. Najbardziej opłacalne były strategie, w których rozpoczynano badania przesiewowe między 30. a 45. rokiem życia, a badania powtarzano co 3 do 5 lat.

W innych analizach opłacalności badania przesiewowe skierowane do osób z nadciśnieniem tętniczym były bardziej opłacalne niż powszechne badania przesiewowe [29], a badania przesiewowe w kierunku upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) i nierozpoznanej cukrzycy typu 2, po których następowała interwencja (dotycząca stylu życia lub farmakologiczna), były bardziej opłacalne niż brak badań przesiewowych [30]. W jednym z modeli najbardziej opłacalną strategią było ukierunkowane badanie przesiewowe w wieku od 55 do 75 lat [29]. Na przykład koszt jednego QALY dla ukierunkowanych badań przesiewowych w wieku 55 lat, w porównaniu z brakiem badań, oszacowano na 34 375 USD. Mieści się to w ogólnie przyjętym progu QALY wynoszącym od 50 000 do 100 000 USD dla interwencji przesiewowej. Podobnie jak w przypadku wszystkich strategii badań przesiewowych, zasadnicze znaczenie w rozważaniach nad efektywnością kosztową ma odpowiedniość i jakość opieki nad osobami, u których rozpoznano chorobę.

7. Zalecenia dotyczące badania przesiewowego przez grupy ekspertów

Dwa podejścia do badań przesiewowych, które są zwykle zalecane, to albo badanie całej populacji powyżej pewnego wieku, albo ukierunkowane badania przesiewowe skierowane do osób zidentyfikowanych jako „wysokie ryzyko” na podstawie wielu czynników ryzyka.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) zaleca przeprowadzanie badań w kierunku cukrzycy lub stanu przedcukrzycowego u osób dorosłych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 25 kg/m² (lub ≥ 23 kg/m² u Azjatów), u których występuje jeden lub więcej dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy, a także u osób z cukrzycą ciążową lub zakażonych wirusem HIV [6]. U wszystkich pozostałych dorosłych ADA zaleca rozpoczęcie badań w wieku 35 lat. Osoby ze stanem przedcukrzycowym (A1C $\geq 5,7\%$ [39 mmol/mol], upośledzoną tolerancją glukozy lub upośledzonym stężeniem glukozy na czczo) powinny być corocznie badane w kierunku cukrzycy. ADA zaleca stosowanie A1C, oznaczenie glukozy w osoczu na czczo lub wykonanie dwugodzinnego doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT). Jeśli

wynik testu przesiewowego jest dodatni, należy potwierdzić cukrzycę zgodnie z kryteriami ADA. Jeśli wynik testu przesiewowego jest ujemny, uzasadnione jest powtarzanie badania co 3 lata.

US Preventive Services Task Force – 2021 wytyczne US Preventive Services Task Force (USPSTF) zalecają badania przesiewowe w kierunku nieprawidłowego stężenia glukozy w ramach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u dorosłych w wieku od 35 do 70 lat, którzy mają nadwagę lub otyłość [31]. USPSTF sugeruje wykonywanie badań przesiewowych co 3 lata na podstawie ograniczonych dowodów.

Kanadyjska Grupa Zadaniowa ds. Profilaktycznej Opieki Zdrowotnej (CTFPHC, *Canadian Task Force on Preventive Health Care*) zaleca stosowanie walidowanego kalkulatora ryzyka w celu identyfikacji osób z wysokim ryzykiem cukrzycy [32]. Zalecają oni, aby nie wykonywać rutynowo badań przesiewowych u osób z niskim lub umiarkowanym ryzykiem wystąpienia cukrzycy oraz aby badania przesiewowe u osób ze zwiększonym ryzykiem wykonywać za pomocą wskaźnika A1C, który należy powtarzać co 3 do 5 lat u osób z wysokim ryzykiem oraz co roku u osób z bardzo wysokim ryzykiem.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) w Stanach Zjednoczonych sugeruje przeprowadzanie badań przesiewowych z użyciem glukozy na czczo, OGTT, testu A1C lub losowego badania stężenia glukozy u osób w wieku 45 lat lub starszych oraz u osób, u których występują czynniki ryzyka, w tym nadwaga, krewny pierwszego stopnia z cukrzycą, grupa etniczna wysokiego ryzyka, cukrzyca ciążowa w wywiadzie lub siedzący tryb życia [33].

National Institute for Health and Care Excellence – w Wielkiej Brytanii wytyczne zaktualizowane w 2017 roku zalecają ocenę ryzyka za pomocą kwestionariusza samooceny lub narzędzia do oceny ryzyka cukrzycy u osób dorosłych w wieku 40 lat i starszych, osób dorosłych w wieku 25 lat i starszych z grup etnicznych wysokiego ryzyka lub osób z chorobami współistniejącymi, takimi jak otyłość, nadciśnienie tętnicze lub choroby układu sercowo-naczyniowego [34]. Osobom tym należy zaproponować badanie stężenia glukozy w osoczu na czczo lub A1C oraz przedstawić program zmiany stylu życia oparty na wynikach badania. Częstość zalecanej ponownej oceny wynosi od co najmniej raz w roku dla osób z grupy wysokiego ryzyka do co najmniej raz na 5 lat dla osób z grupy niskiego ryzyka.

8. Wnioski

Dotychczas przeprowadzone badania nie wykazały istotnej korzyści w postaci wyników długoterminowych u pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu w kierunku cukrzycy typu 2. Pomimo to wiele towarzystw naukowych rekomenduje badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 dla grup dorosłych z obecnością czynników ryzyka. Wykorzystywanymi do screeningu testami może być oznaczenie glukozy na czczo, oznaczenie hemoglobiny glikowanej lub OGGT. Wytyczne sugerują ponowne badanie w odstępach 3-letnich, gdy wartość glukozy w osoczu na czczo wynosi <100 mg/dl ($5,6$ mmol/L) lub A1C $<5,7\%$. Niezwykle istotne jest wczesne wykrycie cukrzycy, gdyż niezdiagnozowana może prowadzić do groźnych powikłań. Należy pamiętać, że zdiagnozowanie stanu przedcukrzycowego umożliwia wczesną interwencję farmakologiczną oraz dotyczącą stylu życia, która można znacząco opóźnić rozwój cukrzycy albo mu zapobiec. Ponadto ważnym zagadnieniem jest także prewencja rozwoju

cukrzycy typu 2 – dlatego warto zachęcać pacjentów z czynnikami ryzyka do zmiany stylu życia, zwiększenia aktywności fizycznej, a także do wdrożenia skutecznych metod farmakologicznego leczeniaotyłości.

Literatura

1. Wilson J.M., Junger G., *Principles and Practice of Screening for Disease*, Geneva, World Health Organization, 1968.
2. Pirart J., *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)*, *Diabete Metab.*, 3, 1977, s. 97.
3. Pirart J., *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (2nd part) (author's transl)*, *Diabete Metab.*, 3, 1977, s. 173.
4. Pirart J., *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)*, *Diabete Metab.*, 3, 1977, s. 245.
5. International Expert Committee, *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*, *Diabetes Care*, 32, 2009, s. 1327.
6. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*, *Diabetes Care*, 46, 2023, s. S19.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*, *N Engl J Med.*, 329, 1993, s. 977.
8. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet*, 352, 1998, s. 837.
9. Schellenberg E.S., Dryden D.M., Vandermeer B., *Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, *Ann Intern Med.*, 159, 2013, s. 543.
10. Perreault L., Pan Q., Mather K.J., *Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, *Lancet*, 379, 2012, s. 2243.
11. Herman W.H., Smith P.J., Thompson T.J., *A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes*, *Diabetes Care*, 18, 1995, s. 382.
12. Lindström J., Tuomilehto J., *The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk*, *Diabetes Care*, 26, 2003, s. 725.
13. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A., *A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study*, *Diabetes Care*, 27, 2004, s. 727.
14. Heikes K.E., Eddy D.M., Arondekar B., Schlessinger L., *Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes*, *Diabetes Care*, 31, 2008, s. 1040.
15. Bang H., Edwards A.M., Bomback A.S., *Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk*, *Ann Intern Med.*, 151, 2009, s. 775.
16. American Diabetes Association, *Our 60-second type 2 diabetes risk test*, <https://www.diabetes.org/risk-test> [data dostępu: 15.05.2023].
17. Centers for Disease Control and Prevention, *Prediabetes risk test*, <https://www.cdc.gov/diabetes/risktest/index.html> [data dostępu: 15.05.2023].
18. Andersson D.K., Lundblad E., Svärdsudd K., *A model for early diagnosis of type 2 diabetes mellitus in primary health care*, *Diabet Med.*, 10, 1993, s. 167.

19. Calado J., Loeffler J., Sakallioglu O., *Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting*, *Kidney Int.*, 69, 2006, s. 852.
20. Blunt B.A., Barrett-Connor E., Wingard D.L., *Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study*, *Diabetes Care*, 14, 1991, s. 989.
21. Sacks D.B., *A1C versus glucose testing: a comparison*, *Diabetes Care*, 34, 2011, s. 518.
22. Kramer C.K., Araneta MR, Barrett-Connor E., *A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study*, *Diabetes Care*, 33, 2010, s. 101.
23. Selvin E., Wang D., Matsushita K., *Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study*, *Ann Intern Med.*, 169, 2018, s. 156.
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*, *Diabetes Care*, 45, 2022, s. 17.
25. Selph S., Dana T., Blazina I., *Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*, *Ann Intern Med.*, 162, 2015, s. 765.
26. Simmons R.K., Echouffo-Tcheugui J.B., Sharp S.J., *Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial*, *Lancet*, 380, 2012, s. 1741.
27. Kahn R., Alperin P., Eddy D., *Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis*, *Lancet*, 375, 2010, s. 1365.
28. Hoerger T.J., Hicks K.A., Sorensen S.W., *Cost-effectiveness of screening for pre-diabetes among overweight and obese U.S. adults*, *Diabetes Care*, 30, 2007, s. 2874.
29. Hoerger T.J., Harris R., Hicks K.A., *Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis*, *Ann Intern Med.*, 140, 2004, s. 689.
30. Gillies C.L., Lambert P.C., Abrams K.R., *Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis*, *BMJ*, 336, 2008, s. 1180.
31. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/screening-for-prediabetes-and-type-2-diabetes#fullrecommendationstart> [data dostępu: 15.05.2023].
32. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Pottie K., Jaramillo A., *Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults*, *CMAJ*, 184, 2012, s. 1687.
33. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/risk-factors.html> [data dostępu: 15.05.2023].
34. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/chapter/Recommendations> [data dostępu: 15.05.2023].

Czy badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 ma sens – przegląd badań

Streszczenie

Cukrzyca jest jedną z najczęstszych diagnoz stawianych przez lekarzy pierwszego kontaktu, a niezrozpoznana lub źle kontrolowana może prowadzić do groźnych powikłań, w tym: ślepoty, niewydolności nerek czy chorób układu sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzanie badań przesiewowych u osób bezobjawowych w kierunku cukrzycy typu 2 spełnia wiele warunków przeprowadzenia tego typu postępowania: jest to choroba stanowiąca poważny problem kliniczny oraz duże obciążenie społeczno-ekonomiczne, znana jest historia naturalna, istnieje możliwość wykrycia jej stadium bezobjawowego oraz są dostępne testy umożliwiające diagnozę w jej przedklinicznym stadium. Celem pracy poglądowej jest przegląd aktualnych badań dotyczących zasadności wykonywania skreeningu w kierunku cukrzycy typu 2. Przegląd i podsumowanie wyników wykonano na podstawie prac naukowych dostępnych w bazach medycznych, tj.: PubMed, Medline, EBSCO oraz Scopus, cytując aktualne publikacje z ostatnich 10 lat.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej korzyści w postaci wyników długoterminowych u pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu w kierunku cukrzycy typu 2. Jednakże wytyczne amerykańskich, kanadyjskich oraz brytyjskich towarzystw naukowych zalecają wykonywanie skreeningu u osób z dużymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby.

Słowa kluczowe: cukrzyca, badanie, przesiewowe, screening

Does screening for type 2 diabetes make sense – a review of studies

Abstract

Diabetes is one of the most common diagnoses made by general practitioners and, if undiagnosed or poorly controlled, can lead to dangerous complications, including blindness, kidney failure and cardiovascular disease.

Screening asymptomatic people for type 2 diabetes fulfils many of the conditions for this type of management – it is a disease of major clinical concern and a major socioeconomic burden, its natural history is known, it is possible to detect its asymptomatic stage and tests are available to diagnose it in its preclinical stage.

The aim of this review paper is to review the current research on the validity of screening for type 2 diabetes mellitus. The review and summary of the results were performed on the basis of scientific papers available in medical databases, viz: PubMed, Medline, EBSCO and Scopus, citing current publications from the last 10 years.

The analysis did not show a significant benefit in terms of long-term outcomes in patients screened for type 2 diabetes. However, guidelines from the US, Canadian and UK scientific societies recommend screening in people with high risk factors for developing the disease.

Keywords: diabetes, test, screening

Rola i znaczenie stowarzyszeń i ośrodków w życiu chorych na stwardnienie rozsiane

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM) to przewlekła choroba charakteryzującą się demielinizacją i neurodegeneracją ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przyczyny i mechanizmy rozwoju SM nie są jednoznacznie poznane, jednak potwierdzono, iż interakcje genetyczne i środowiskowe odgrywają istotną rolę w przywołanym procesie. Ponadto niski poziom witaminy D w surowicy, palenie tytoniu, otyłość dziecięca i infekcja wirusem *Epsteina-Barr* są potencjalnymi czynnikami ryzyka [1]. Objawy SM są zróżnicowane i zależą od zaawansowania choroby oraz uszkodzeń w OUN. Charakterystyczne dla SM są zaburzenia: widzenia, czucia, mowy, połykania, koordynacji ruchowej, oddawania moczu i kału, a także zmęczenie, osłabienie, problemy poznawcze i emocjonalne [2]. Leczenie SM zakłada holistyczne podejście do pacjenta, mające na celu złagodzenie objawów, opóźnienie postępu choroby i poprawę jakości życia pacjentów. Farmakoterapia oparta jest na lekach modyfikujących przebieg choroby, tzw. *Disease-Modifying Therapies* (DMTs), przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, zmniejszających spastyczność mięśni. Równocześnie bardzo ważna jest rehabilitacja, terapia zajęciowa oraz terapia poznawcza. W kompleksowym postępowaniu zalecana jest dieta niskoglikemiczna bogata w kwasy tłuszczowe omega-3 i witaminę D [3, 4].

W celu rozpoczęcia leczenia wielu chorych zgłasza się do instytucji systemu zdrowotnego, którego zadaniem jest realizacja świadczeń i usług profilaktyczno-leczniczych oraz rehabilitacyjnych, aby zabezpieczyć i poprawić stan zdrowia pacjenta. Polski system opieki zdrowotnej oparty jest na modelu ubezpieczeniowym i składają się na niego nie tylko ludzie, ale i instytucje, których głównym celem jest zapewnienie wszystkim pacjentom opieki medycznej [5]. W skład modelu ubezpieczeniowego wchodzi świadczeniobiorcy (pacjenci), instytucje ubezpieczające (NFZ), organy kontroli i nadzoru, Ministerstwo Zdrowia wraz z działającymi przy nim konsultantami krajowymi oraz świadczeniodawcy i podmioty lecznicze zdolne do prowadzenia działalności jako przedsiębiorcy, SPZOZ, instytuty badawcze, jednostki budżetowe, praktyki lekarskie,

¹ akowalczyk@365.sum.edu.pl, dr n. med., Zakład Fizjoterapii, Katedra Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² ewelina.michalczewska94@gmail.com, mgr, Absolwentka kierunku Fizjoterapia, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ dszydłak@365.sum.edu.pl, dr n. med., Zakład fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s80384@365.sum.edu.pl, SKN przy Zakładzie Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii WNoZK Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ sandrarak2200@gmail.com, SKN przy Zakładzie Balneoklimatologii i Odnowy Biologicznej Katedry Fizjoterapii WNoZK Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁶ inowakowska@365.sum.edu.pl, dr n. o zdr., Zakład Balneoklimatologii i Odnowy Biologicznej, Katedra Fizjoterapii, WNoZK, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

położnicze i pielęgniarskie oraz apteki. Obecnie najpowszechniejszą koncepcją systemu opieki zdrowotnej jest koncepcja tzw. trójkąta, która wyróżnia trzy strony systemu: pacjentów, lekarzy oraz płatnika trzeciej strony dysponującego środkami publicznymi. Dzięki wzajemnej relacji między tymi składowymi finalnym efektem jest polepszenie stanu zdrowia pacjenta lub jego wyleczenie oraz poprawa samopoczucia i zadowolenie [5, 6].

Podjęcie decyzji o leczeniu związane jest również z wyborem instytucji, w której pacjent zostanie poddany szczegółowej diagnostyce i leczeniu zarówno medycznemu, farmakologicznemu, jak i fizjoterapeutycznemu. W tym zakresie chorzy mają do wyboru nie tylko POZ, ale również różne stowarzyszenia i ośrodki. Stowarzyszenie jest to organizacja społeczna, która nie jest nastawiona na zysk. Głównym celem stowarzyszenia jest m.in. niesienie pomocy pod względem integracji chorych, przeciwdziałanie marginalizacji, reprezentowanie ich w życiu publicznym, ale przede wszystkim świadczenie usług medycznych i rehabilitacyjnych. Każde stowarzyszenie ma swój własny statut, który określa jego cele oraz sposoby ich realizacji. Większość stowarzyszeń osób chorych SM skupia się na pomocy pacjentom pod względem reprezentowania ich w życiu publicznym, zapewnienia im stałego dostępu do leków i odpowiedniego sprzętu rehabilitacyjnego, ale również bierze udział w organizowaniu wielu form działalności kulturalnej oraz artystycznej zarówno swoich podopiecznych, jak i ich opiekunów oraz przyjaciół. Stowarzyszenia podejmują również działania edukacyjne na rzecz m.in. czasopism oraz wydawnictw, które są dostępne dla podopiecznych, a także zwiększają dostępność pomocy dydaktycznych dla zainteresowanych. W stowarzyszeniu można otrzymać również pomoc w zakresie rozwiązywania problemów socjalno-bytowych. Jest to możliwe dzięki porozumieniu z instytucjami, które działają w sferze pomocy społecznej oraz wielu innych ważnych i koniecznych pomocy, które określone są w statucie danego stowarzyszenia [7].

Wśród stowarzyszeń chorych na SM, które zostały wpisane do rejestru stowarzyszeń, znajduje się Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR). Jest to organizacja pozarządowa, która swoją działalność rozpoczęła w 1990 roku, a od maja 2004 roku ma status organizacji pożytku publicznego. W Polsce znajduje się 28 oddziałów PTSR, które zrzeszają około 6000 członków. Znajdują się one m.in. w Brzegu (Brzeskie stowarzyszenie chorych na SM BS-SM), Bydgoszczy, Białymstoku, Gliwicach (stowarzyszenie SON), Inowrocławiu, Katowicach, Kielcach, Krotoszynie, Lublińcu, Łomży, Mielcu, Ostrołęce, Pile, Płocku, Rybniku, Sierpcu, Słupsku, Suwałkach, Tychach czy Zielonej Górze. Wszelkie powinności towarzystwa szczegółowo opisane są w statucie zatwierdzonym głosowaniem Nadzwyczajnego Walnego Zgromadzenia Delegatów z dnia 22 kwietnia 2017 roku. Opisane zostały w nim m.in. cele i środki działania towarzystwa, prawa i obowiązki jego członków, struktura organizacyjna oraz władze stowarzyszenia. Zdarza się również, że do stowarzyszeń należą ośrodki zajmujące się kompleksowo leczeniem swoich podopiecznych. W internecie jest wiele stron, które oferują pomoc pacjentom w poszukiwaniu odpowiedniego ośrodka, który podjąłby się leczenia ich choroby w całej Polsce.

2. Założenia i cel badania

Celem pracy jest ocena znaczenia i roli stowarzyszeń i ośrodków w chorobie osób ze stwardnieniem rozsianym. Podjęto również próbę odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

1. W jakich zakresach (edukacyjnym, prawnym, socjalnym, rehabilitacyjnym, psychologicznym, kontaktu społecznego) chorzy na stwardnienie rozsiane otrzymują pomoc i czy jest ona wystarczająca?
2. Czy wstąpienie do stowarzyszenia lub ośrodka wpłynęło na poprawę jakości życia i samopoczucia chorego?
3. Czy stowarzyszenia i ośrodki są ważnymi instytucjami w życiu chorych na stwardnienie rozsiane?

3. Materiał i metodologia badań

Badanie przeprowadzono od listopada 2020 roku do kwietnia 2021 roku w formie anonimowej ankiety na portalach internetowych zrzeczających chorych na SM.

3.1. Materiał badany

Badaniami objęto 50 osób, w tym 32 (64%) kobiety i 18 (36%) mężczyzn. Średnia wieku badanych wynosiła 44,56 roku \pm 13,93 roku, a średnia wzrostu – 169,5 cm \pm 9,04 cm. Spośród chorych 30 (60%) mieszka w mieście i jest aktywna zawodowo w pełnym wymiarze godzinowym. W badanej grupie określono również charakter pracy. Stwierdzono, że 18 (36%) osób pracuje umysłowo, a 12 (24%) z nich wykonuje pracę fizyczną. Wykształcenie podstawowe ma 1 (2%) osoba, zawodowe – 10 (20%) osób, średnie – 21 (42%), wyższe – 18 (36%) badanych. W związku małżeńskim pozostaje 31 (62%) ankietowanych, natomiast 13 (26%) jest stanu wolnego. W badanej grupie odnotowano, że 3 (6%) osoby są po rozwodzie i 3 (6%) osoby będące wdowami i wdowcami. Charakterystykę grupy badanej pod kątem chorobowym przedstawiają tabele 1-3.

Tabela 1. Wiek, w którym zdiagnozowano u badanych stwardnienie rozsiane

Wiek diagnozy	Liczebność (n = 50)	Procent (%)
do 20 lat	8	16
od 21 do 30 lat	15	30
od 31 do 40 lat	18	36
powyżej 40 lat	9	18
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 2. Zdiagnozowana postać stwardnienia rozsianego w badanej grupie

Jaką postać stwardnienia rozsianego zdiagnozowano u Pani/Pana?	Liczebność (n = 50)	Procent (%)
Nie wiem	5	10
Pierwotnie postępującą	2	4
Pierwotnie postępującą z rzutami	3	6

Rzutowo-remisyjną	35	70
Wtórnie postępującą	5	10
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Występowanie bólu w badanej grupie

Czy odczuwa Pani/Pan ból?	Liczebność (n = 50)	Procent (%)
Nie / bardzo słaby	19	38
Tak, ale słaby	13	26
Tak, umiarkowany	9	18
Tak, duży	6	12
Tak, bardzo duży	3	6
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Na pytanie, czy chorzy systematycznie przyjmują leki, większość ankietowanych 36 (74%) osób odpowiedziała twierdząco, a tylko 13 (26%) respondentów nie zażywa regularnie leków. 30 (60%) pacjentów było w okresie remisji choroby, a tylko 2 (4%) osoby w okresie rzutu. W badanej grupie było 35 (70%) osób jeszcze w pełni samodzielnych, niekorzystających z zaopatrzenia medycznego. Z kolei ze sprzętów medycznych, tj. laski czy wózka inwalidzkiego, korzysta 14 (28%) osób. Zaledwie jedna (2%) z nich przyznała, że jest osobą leżącą.

3.2. Narzędzie badawcze

Narzędziem badawczym był autorski kwestionariusz ankiety składający się z 25 pytań zarówno otwartych, jak i zamkniętych, które zostały podzielone na trzy części. Część pierwsza składała się z pytań metryczkowych, mających na celu charakterystykę grupy badanej pod kątem cech społeczno-demograficznych. W części drugiej zadano pytania dotyczące SM. Składało się na nią 13 pytań, w tym jedno otwarte, które nie było obowiązkowe. Pozostałe pytania miały charakter pytań jednokrotnego wyboru. W tej części kwestionariusza starano się uzyskać informacje dotyczące charakterystyki choroby, jej postaci, roku zdiagnozowania, przyjmowania leków, samopoczucia, bólu, sprawności fizycznej i sytuacji zawodowej. Ostatnia część dotyczyła oceny jakości życia i pomocy uzyskanej przez chorych w różnych instytucjach (ośrodkach/stowarzyszeniach).

Kryteria włączające do badań: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane, przynależność do przynajmniej jednego stowarzyszenia lub ośrodka chorych na stwardnienie rozsiane, poprawne wypełnienie ankiety.

Kryteria wyłączające z badań: brak odpowiedzi na wszystkie pytania w ankiecie.
Narzędzia analizy statystycznej

Do analizy zebranych danych zostały wykorzystane elementy statystyki opisowej. Obliczenia zostały wykonane w programie PQStat (wersja 1.6.8). Na potrzeby analizy przyjęto wynik $p < 0,05$ jako zależność istotną pod względem statystycznym.

Zależności pomiędzy zmiennymi przeprowadzono z wykorzystaniem następujących testów:

1. Test chi-kwadrat Pearsona dla tabel $R \times C$.
2. Test Fishera dla tabel $R \times C$ (stosowany w przypadku, gdy nie są spełnione założenia dotyczące minimalnych liczebności oczekiwanych, kiedy niemożliwe jest użycie testu chi-kwadrat Pearsona dla tabel $R \times C$).
3. Test chi-kwadrat z poprawką Yatesa dla tabel 2×2 (stosowany do weryfikowania zależności między dwiema dychotomicznymi zmiennymi).

4. Wyniki

4.1. Analiza statystyki opisowej związanej z oceną poziomu otrzymanej pomocy w różnych aspektach życia chorych na SM świadczonej przez instytucje do tego powołane

W odpowiedzi na pytania dotyczące pomocy otrzymanej w wybranych stowarzyszeniach i ośrodkach uzyskano następujące wyniki.

Połowa respondentów 25 (50%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała pomoc w zakresie edukacyjnym. Odpowiedzi przeczącej udzieliło również 25 (50%) osób.

Podobne wyniki uzyskano w odpowiedzi na pytanie o otrzymanie pomocy pod względem rehabilitacyjnym, gdzie odpowiedzi twierdzącej udzieliło 24 (48%) respondentów, a 26 (52%) osób twierdziło, że nie uzyskała takiej pomocy.

Zupełnie inaczej prezentują się wyniki pod względem pomocy prawnej oraz socjalnej pacjentów, gdyż w obu przypadkach po 41 (82%) ankietowanych twierdzi, że nie uzyskało potrzebnej pomocy, a do uzyskania pomocy przyznało się zaledwie 9 (18%) respondentów.

Pod względem pomocy psychologicznej 28 (56%) ankietowanych twierdzi, że przebywając w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane, nie otrzymało pomocy w zakresie psychologicznym. Dwudziestu dwóch (44%) uczestników badania potwierdza jej otrzymanie.

Na pytanie o pomoc w zakresie kontaktu społecznego 27 (54%) ankietowanych twierdzi, że nie zostało zaangażowanych w tym względzie, a 23 (46%) osoby otrzymały tego rodzaju pomoc.

Najwięcej ankietowanych – 14 (28%) osób – przyznało, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich sferę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do zapewnienia opieki prawnej i socjalnej. Najmniej respondowanych – 2 (4%) osoby – odpowiedziało, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 4).

Tabela 4. Stopień otrzymanej opieki prawnej i socjalnej respondentowanych

W jakim stopniu wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło na Pani/Pana strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową? Zapewnienie opieki prawnej i socjalnej	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	9	18
Słabo	7	14
Przeciętnie	6	12
Dobrze	14	28
Bardzo dobrze	2	4
Nie korzystałam/korzystałem	12	24
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Wśród uczestników ankiety 15 (30%) osób twierdzi, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich strefę psychiczną, fizyczną oraz społeczno-zawodową odnośnie do promowania i wspierania aktywności fizycznej. Zdaniem 4 (8%) osób miało to słaby wpływ (tab. 5).

Tabela 5. Stopień otrzymanej pomocy względem promowania i wspierania aktywności fizycznej

W jakim stopniu wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło na Pani/Pana strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową? Promowanie i wspieranie aktywności fizycznej	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	11	22
Słabo	4	8
Przeciętnie	11	22
Dobrze	15	30
Bardzo dobrze	7	14
Nie korzystałam/korzystałem	2	4
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Według 14 (28%) respondentów wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do udzielania wsparcia psychicznego. Według 6 (12%) ankietowanych miało to przeciętny słaby wpływ (tab. 6).

Tabela 6. Stopień otrzymanej pomocy pod względem udzielenia wsparcia psychicznego

Udzielenie wsparcia psychicznego	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	11	22
Słabo	6	12
Przeciętnie	11	22
Dobrze	14	28
Bardzo dobrze	6	12
Nie korzystałam/em	2	4
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Zdaniem 8 (16%) ankietowanych wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze lub bardzo dobrze na ich sferę psychiczną, fizyczną oraz społeczno-zawodową odnośnie do reprezentowania interesów chorych przed sądami administracyjnymi. Zaledwie 2 (4%) uczestników badania twierdzi, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 7).

Tabela 7. Jakość pomocy pod względem reprezentowania interesów chorych przed sądami administracyjnymi

Reprezentowanie interesów chorych przed sądami administracyjnymi	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	5	10
Słabo	3	6
Przeciętnie	7	14
Dobrze	8	16
Bardzo dobrze	2	4
Nie korzystałam/korzystałem	25	50
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Wśród ankietowanych 8 (16%) osób uważa, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich sferę psychiczną, fizyczną oraz społeczno-zawodową odnośnie do pomocy w podejmowaniu zatrudnienia lub podnoszenia kwalifikacji zawodowych. Zaledwie jedna osoba (2%) jest zdania, że miało to bardzo słaby wpływ (tab. 8).

Tabela 8. Stopień pomocy pod względem podejmowania zatrudnienia lub podnoszenia kwalifikacji zawodowych

Pomoc w podejmowaniu zatrudnienia lub podnoszenia kwalifikacji zawodowych	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	1	2
Słabo	3	6
Przeciętnie	5	10
Dobrze	8	16
Bardzo dobrze	2	4
Nie korzystałam/korzystałem	31	62
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Wśród ankietowanych 11 (22%) uczestników badania wskazuje, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło przeciętnie na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do świadczenia pomocy w zakresie edukacyjnym. Natomiast 7 (14%) ankietowanych twierdzi, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 9).

Tabela 9. Świadczenie pomocy w zakresie edukacyjnym

Świadczenie pomocy w zakresie edukacyjnym	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	9	18
Słabo	8	16
Przeciętnie	11	22
Dobrze	10	20
Bardzo dobrze	7	14
Nie korzystałam/korzystałem	5	10
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Wśród respondentów 11 (22%) osób przyznaje, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło przeciętnie na ich strefę psychiczną, fizyczną oraz społeczno-zawodową odnośnie do organizowania zjazdów, kongresów, wykładów itp. Najmniej ankietowanych – 5 (10%) osób – jest zdania, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 10).

Tabela 10. Ocena respondentów pod względem organizowania zjazdów, kongresów, wykładów przez ośrodek/stowarzyszenie

Organizowanie zjazdów, kongresów, wykładów itp.	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	12	24
Słabo	9	18
Przeciętnie	11	22
Dobrze	10	20
Bardzo dobrze	5	10
Nie korzystałam/korzystałem	3	6
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Według 14 (28%) ankietowanych wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do zapewnienia pomocy fizjoterapeutycznej. Sześcioro (12%) respondentów uważa, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 11).

Tabela 11. Ocena respondentów pod względem zapewnienia pomocy fizjoterapeutycznej przez ośrodek/stowarzyszenie

Zapewnienie pomocy fizjoterapeutycznej	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	11	22
Słabo	8	16
Przeciętnie	9	18
Dobrze	14	28
Bardzo dobrze	6	12
Nie korzystałam/korzystałem	2	4
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Zdaniem 14 (28%) ankietowanych wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do świadczenia pomocy w zakresie rehabilitacyjnym. Natomiast po 6 (12%) respondentów wskazuje, że miało to przeciętny lub słaby wpływ (tab. 12).

Tabela 12. Ocena respondentów pod względem pomocy w zakresie rehabilitacyjnym przez ośrodek/stowarzyszenie

Świadczenie pomocy w zakresie rehabilitacyjnym	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	13	26
Słabo	6	12
Przeciętnie	6	12
Dobrze	14	28
Bardzo dobrze	8	16
Nie korzystałam/korzystałem	3	6
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Wśród uczestników badania 10 (20%) osób wyraża opinię, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło bardzo słabo na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do organizowania zbiórek środków finansowych na potrzeby leczenia. Według 4 (8%) ankietowanych miało to bardzo dobry wpływ (tab. 13).

Tabela 13. Ocena respondentów pod względem organizowania zbiórek środków finansowych na potrzeby leczenia

Organizowanie zbiórek środków finansowych na potrzeby leczenia	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	10	20
Słabo	8	16
Przeciętnie	9	18
Dobrze	6	12
Bardzo dobrze	4	8
Nie korzystałam/korzystałem	13	26
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Najwięcej ankietowanych – 6 (12%) osób – twierdzi, że wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło dobrze lub bardzo dobrze na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do organizowania spotkań, imprez kulturowych, rekreacyjnych itp. Natomiast 4 (8%) ankietowanych uważa, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 14).

Tabela 14. Ocena respondentów pod względem organizowania spotkań, imprez kulturowych, rekreacyjnych itp.

Organizowanie spotkań, imprez kulturowych, rekreacyjnych itp.	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	9	18
Słabo	8	16
Przeciętnie	12	24
Dobrze	8	16
Bardzo dobrze	4	8
Nie korzystałam/korzystałem	9	18
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Zdaniem 12 (24%) ankietowanych wstąpienie do ośrodka/stowarzyszenia wpłynęło przeciętnie, słabo lub bardzo słabo na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową odnośnie do świadczenia pomocy rodzinie i osobom opiekującym się chorym. Troje (6%) respondentów wskazuje, że miało to bardzo dobry wpływ (tab. 15).

Tabela 15. Ocena respondentów pod względem świadczenia pomocy rodzinie i osobom opiekującym się chorym

Świadczenie pomocy rodzinie i osobom opiekującym się chorym	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo słabo	12	24
Słabo	12	24
Przeciętnie	12	24
Dobrze	7	14
Bardzo dobrze	3	6
Nie korzystałam/korzystałem	4	8
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

4.2. Analiza statystyki opisowej związana z samopoczuciem i samoocena jakości życia

Respondenci zostali zapytani o samopoczucie. Ocenili je na skali od 1 (najgorsze samopoczucie) do 5 (najlepsze samopoczucie). Najwięcej ankietowanych – 23 (46%) badanych – oceniło swoje samopoczucie na poziomie 4. Najmniej, bo 2 (4%) uczestników badania, wskazało na oceny najniższe (1 lub 2). W związku z powyższym podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy wstąpienie do stowarzyszenia lub ośrodka

miało wpływ na samopoczucie chorego. Najwięcej osób odpowiedziało, że ich samopoczucie nie zmieniło się wcale (48%), niewiele mniej chorych odpowiedziało, że ich samopoczucie zmieniło się na lepsze (46%), jednak znaleźli się też tacy, którzy twierdzą, że ich stan emocjonalny się pogorszył (6%). Zdecydowana większość uczestników badania (44, 88,0%) sądzi, że instytucje, takie jak stowarzyszenie i ośrodki chorych na stwardnienie są potrzebne chorym. Odmiennego zdania był zaledwie 1 (2%) badany. 5 osób (10%) wstrzymało się od wyrażenia opinii na ten temat. Ankietowanych zapytano również o samoocenę jakości życia: 18 (36%) respondentów wskazuje, że poziom jakości ich życia jest przeciętny, a 1 (2%) osoba – bardzo zły. Szczegółową analizę omawianej zmiennej przedstawia tabela 16.

Tabela 16. Ocena respondentów na temat jakości ich życia

Jak ocenia Pani/Pan swój poziom jakości życia?	Liczność (n = 50)	Procent (%)
Bardzo dobra	12	24
Bardzo zła	1	2
Dobra	17	34
Przeciętna	18	36
Zła	2	4
Ogółem	50	100

Źródło: opracowanie własne.

Zdaniem większości ankietowanych (32, 64%) ich jakość życia uległa zmianie w związku z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. Przeciwną opinię wyraża 18 (36%) respondentów.

4.3. Analiza statystyczna zależności między wybranymi zmiennymi

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a ich opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności ($p > 0,05$) pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich wiekiem. Zdaniem ponad połowy ankietowanych (57,9%) w wieku do 39 lat ich samopoczucie po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka zmieniło się na lepsze. Z kolei 42,1% osób z tej grupy uważa, że ich samopoczucie pozostało bez zmian. Odsetki te w pozostałych grupach nieco się różniły i wynosiły odpowiednio 36,4% i 54,6%, wśród respondentów pomiędzy 40. a 49. rokiem życia, a 40,0% i 50,0% wśród badanych w wieku powyżej 49 lat (tab. 17).

Tabela 17. Wyniki zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich wiekiem

Czy Pani/Pana samopoczucie zmieniło się po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka?	Wiek						Ogółem	Wynik testu Fishera
	powyżej 49 lat		od 40 do 49 lat		do 39 lat			
	n	%	n	%	n	%	n	
Tak, na lepsze	8	40,0	4	36,4	11	57,9	23	p = 0,533
Tak, na gorsze	2	10,0	1	9,1	0	0,0	3	
Nie, nie zmieniło się	10	50,0	6	54,6	8	42,1	24	
Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy płcią pacjentów a ich opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych.

Również nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$) występującej pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich płcią. Wśród kobiet 46,9% przyznaje, że ich samopoczucie po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka zmieniło się na lepsze. Natomiast 9,4% osób z tej grupy twierdzi, że zmieniło się ono na gorsze, a 43,9% wskazuje, że nie zmieniło się. Odsetki te w gronie mężczyzn niewiele się różniły i wynosiły odpowiednio 44,4%, 0,0% i 55,6% (tab. 18).

Tabela 18. Wyniki zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia /ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich płcią

Czy Pani/a samopoczucie zmieniło się po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka?	Wiek				Ogółem	Wynik testu Fishera
	Mężczyzna		Kobieta			
	n	%	n	%	n	
Tak, na lepsze	8	44,4	15	46,9	23	p = 0,529
Tak, na gorsze	0	0,0	3	9,4	3	
Nie, nie zmieniło się	10	55,6	14	43,8	24	
Ogółem	18	100,0	32	100,0	50	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wykształceniem pacjentów a ich opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych.

Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$) dotyczącej zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich wykształceniem: 50,0% uczestników badania posiadających wykształcenie zawodowe oraz 47,6% absolwentów szkoły średniej jest zdania, że ich samopoczucie po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka zmieniło się na lepsze bądź nie uległo zmianie. Odsetki te w grupie badanych z wyższą edukacją nieco się różniły i wynosiły odpowiednio 38,9% i 50,0% (tab. 19).

Tabela 19. Wyniki zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich wykształceniem

Czy Pani/Pana samopoczucie zmieniło się po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka?	Wykształcenie						Ogółem n	Wynik testu Fishera
	Średnie		Zawodowe		Wyższe			
	n	%	n	%	n	%		
Tak, na lepsze	10	47,6	5	50,0	7	38,9	22	p = 0,895
Tak, na gorsze	1	4,8	0	0,0	2	11,1	3	
Nie, nie zmieniło się	10	47,6	5	50,0	9	50,0	24	
Ogółem	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy stanem cywilnym pacjentów a ich opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych.

Nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie ($p > 0,05$). Według ponad połowy respondentów (51,6%) będących w związku małżeńskim ich samopoczucie po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka zmieniło się na lepsze. Odsetek ten w grupie osób będących poza związkiem małżeńskim był niższy i wyniósł 36,8%. Natomiast 3,2% i 45,2% osób z pierwszej grupy przyznaje, że zmieniło się ono na gorsze lub nie zmieniło się. Odsetki te w drugiej badanej grupie były wyższe i wynosiły kolejno 10,5% i 52,6% (tab. 20).

Tabela 20. Wyniki zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a ich stanem cywilnym

Czy Pani/Pana samopoczucie zmieniło się po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka?	Stan cywilny				Ogółem n	Wynik testu Fishera
	W związku małżeńskim		Poza związkiem małżeńskim			
	n	%	n	%		
Tak, na lepsze	16	51,6	7	36,8	23	p = 0,432
Tak, na gorsze	1	3,2	2	10,5	3	

Nie, nie zmieniła się	14	45,2	10	52,6	24	
Ogółem	31	100,0	19	100,0	50	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wiekiem, w jakim u pacjentów zdiagnozowano chorobę, a ich opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$): 50,0% badanych, u których zdiagnozowano stwardnienie rozsiane w wieku do 20 lat oraz 44,4% uczestników badania, którzy mieli powyżej 40 lat, kiedy choroba ta została u nich wykryta, twierdzi, że ich samopoczucie po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka zmieniło się na lepsze lub pozostało bez zmian. Odsetki te pozostałych grupach były nieco odmienne i wynosiły odpowiednio 26,7% i 66,7% w drugiej grupie oraz 61,1% i 33,3% w trzeciej grupie (tab. 21).

Tabela 21. Wynik zależności pomiędzy opinią na temat wpływu wstąpienia do stowarzyszenia/ośrodka na samopoczucie osób badanych a wiekiem, w jakim u nich zdiagnozowano chorobę

Czy Pani/Pana samopoczucie zmieniło się po wstąpieniu do stowarzyszenia/ośrodka?	Wiek diagnozy								Ogółem	Wynik testu Fishera
	powyżej 40 lat		od 31 do 40 lat		do 21 do 30 lat		do 20 lat			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
Tak, na lepsze	4	44,4	11	61,1	4	26,7	4	50,0	23	p = 0,460
Tak, na gorsze	1	11,1	1	5,6	1	6,7	0	0,0	3	
Nie, nie zmieniło się	4	44,4	6	33,3	10	66,7	4	50,0	24	
Ogółem	9	100,0	18	100,0	15	100,0	8	100,0	50	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a źródłem wiedzy na temat oferty stowarzyszenia/ośrodka.

Uzyskano wynik testu istotny statystycznie ($p < 0,05$). Rozkład wyników we wszystkich grupach był zróżnicowany. Większość ankietowanych (63,2%) mających do 39 lat wskazuje, że wstąpienie do stowarzyszenia polecił im lekarz prowadzący. Z kolei 36,8% badanych z tej grupy przeczytało o nim w internecie/gazecie. Wśród respondentów mieszczących się w przedziale wiekowym od 40 do 49 lat 45,5% i 36,4% przyznaje, że wstąpienie do stowarzyszenia zarekomendował im lekarz prowadzący bądź przyjaciele, rodzina, 9,1% osób z tej grupy przeczytało o stowarzyszeniu w internecie/gazecie lub usłyszało o nim w telewizji/radiu. Kolejno 30,0% i 25,0% uczestników badania powyżej

49. roku życia twierdzi, że wstąpienie do stowarzyszenia polecili im przyjaciele/rodzina bądź lekarz prowadzący. Natomiast 40,0% i 5,0% badanych z tej grupy przeczytało o stowarzyszeniu w internecie/gazecie lub usłyszało o nim w telewizji/radiu (tab. 22).

Tabela 22. Wyniki zależności pomiędzy wiekiem osób badanych a źródłem wiedzy na temat oferty stowarzyszenia/ośrodka

Kto polecił Pani/Panu wstąpienie do stowarzyszenia?	Wiek						Ogółem	Wynik testu Fischera
	powyżej 49 lat		od 40 do 49 lat		do 39 lat			
	n	%	n	%	n	%	N	
Usłyszałam/usłyszałem o stowarzyszeniu w telewizji/radiu	1	5,0	1	9,1	0	0,0	2	p = 0,008
Przyjaciele/rodzina	6	30,0	4	36,4	0	0,0	10	
Przeczytałam/przeczytałem o stowarzyszeniu w internecie/gazecie	8	40,0	1	9,1	7	36,8	16	
Lekarz prowadzący	3	25,0	5	45,5	12	63,2	22	
Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wykształceniem pacjentów a źródłem wiedzy na temat oferty stowarzyszenia/ośrodka.

Nie stwierdzono wyniku istotnego statystycznie ($p > 0,05$). Kolejno 38,9% i 33,3% uczestników badania posiadających wykształcenie wyższe twierdzi, że wstąpienie do stowarzyszenia polecił im lekarz prowadzący lub przyjaciele/rodzina. Odsetki te w pozostałych grupach różniły się i wynosiły odpowiednio 50,0% i 30,0% wśród absolwentów szkoły zawodowej oraz 42,9% i 4,8% wśród ankietowanych po szkole średniej. W pierwszej grupie 22,2% i 5,6% ankietowanych wskazuje, że przeczytało o stowarzyszeniu w internecie/gazecie bądź usłyszało o nim przy okazji oglądania telewizji lub słuchania radia. Odsetki te wynosiły 20,0% i 0,0% w drugiej grupie oraz 47,6% i 4,8% w trzeciej grupie (tab. 23).

Tabela 23. Wyniki zależności pomiędzy wykształceniem osób badanych a źródłem wiedzy na temat oferty stowarzyszenia/ośrodka

Kto polecił Pani/Panu wstąpienie do stowarzyszenia?	Wykształcenie						Ogółem	Wynik testu Fischera
	Średnie		Wyższe		do 39 lat			
	n	%	n	%	n	%	N	
Usłyszałam/usłyszałem o stowarzyszeniu w telewizji/radiu	1	4,8	0	0,0	1	5,6	2	p = 0,186
Przyjaciele/rodzina	1	4,8	3	30,0	6	33,3	10	
Przeczytałam/przeczytałem o stowarzyszeniu w internecie/gazecie	10	47,6	2	20,0	4	22,2	16	
Lekarz prowadzący	9	42,90	5	50,0	7	38,9	21	
Ogółem	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	

n – liczebność; p – istotność

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy płcią pacjentów a deklarowanym przez nich poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). Ponad połowa mężczyzn (55,6%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymało pomoc w zakresie edukacyjnym. Odsetek ten w gronie kobiet był nieco niższy i wyniósł 46,9%.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). W związku z tym pomiędzy zmiennymi nie występuje zależność o charakterze istotnym statystycznie. Większość mężczyzn (88,9%) oraz kobiet (78,1%) twierdzi, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskało pomocy w zakresie prawnym.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). W związku z tym pomiędzy zmiennymi nie występuje zależność o charakterze istotnym statystycznie. Większość mężczyzn (77,8%) oraz kobiet (84,4%) wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie doczekało się pomocy w zakresie socjalnym.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). W związku z tym pomiędzy zmiennymi nie występuje zależność o charakterze istotnym statystycznie. Ponad połowa mężczyzn (55,6%) i połowa kobiet (50,0%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie otrzymało pomocy w zakresie rehabilitacyjnym.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). W związku z tym pomiędzy zmiennymi nie występuje zależność o charakterze istotnym statystycznie. Większość mężczyzn (66,7%) twierdzi, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskało pomocy w zakresie psychologicznym. Odsetek ten w grupie kobiet wyniósł 50,0%.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). W związku z tym pomiędzy zmiennymi nie występuje zależność o charakterze istotnym statystycznie. Większość mężczyzn (61,1%) wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie doczekało się pomocy w zakresie kontaktu społecznego. Odsetek ten w grupie kobiet wyniósł 50,0% (tab. 24).

Tabela 24. Wyniki zależności pomiędzy deklarowanym przez osoby badane poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach a ich płcią

		Płeć				Ogółem	Wynik testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa
		Mężczyzna		Kobieta			
		n	%	n	%	n	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie edukacyjnym?	Tak	10	55,6	15	46,9	25	$\chi^2 = 0,087$
	Nie	8	44,4	17	53,1	25	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100,0	50	p = 0,768
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie prawnym?	Tak	2	11,1	7	21,9	9	$\chi^2 = 0,322$
	Nie	16	88,9	25	78,1	41	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100,0	50	p = 0,570
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie socjalnym?	Tak	4	22,2	5	15,6	9	$\chi^2 = 0,040$
	Nie	14	77,8	27	84,4	41	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100,0	50	p = 0,842
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie rehabilitacyjnym?	Tak	8	44,4	16	50,0	24	$\chi^2 = 0,007$
	Nie	10	55,6	16	50,0	26	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100,0	50,0	p = 0,934
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie psychologicznym?	Tak	6	33,3	16	50,0	22	$\chi^2 = 0,710$
	Nie	12	66,7	16	50,0	28	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100,0	50	p = 0,399

Rola i znaczenie stowarzyszeń i ośrodków w życiu chorych na stwardnienie rozsiane

Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie kontaktu społecznego?	Tak	7	38,9	16	50,0	23	$\chi^2 = 0,213$
	Nie	11	61,1	16	50,0	27	df = 1
	Ogółem	18	100,0	32	100	50	p = 0,645

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy poziomem wykształcenia pacjentów a deklarowanym przez nich poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach.

Wynik testu nie jest istotny statystycznie ($p > 0,05$). Wśród ankietowanych z wykształceniem zawodowym większość (60,0%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymało pomoc w zakresie edukacyjnym. Odsetek ten w pozostałych grupach był niższy (50,0% wśród badanych, którzy ukończyli studia wyższe, oraz 42,9% wśród osób po szkole średniej).

Większość uczestników badania z wszystkich grup twierdzi, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskało pomocy w zakresie prawnym (81,0% absolwentów szkoły średniej, 90,0% osób po szkole zawodowej oraz 77,8% badanych posiadających wykształcenie wyższe).

Zdecydowana większość respondentów (90,5%) po szkole średniej wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie doczekała się pomocy w zakresie socjalnym. Odsetek ten w pozostałych grupach był niższy (70,0% wśród osób, które ukończyły szkołę zawodową oraz 77,8% wśród osób z wyższą edukacją).

Ponad połowa badanych (52,4%) posiadających wykształcenie średnie i połowa uczestników badania z wykształceniem zawodowym (50,0%) oraz wyższym (50,0%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie otrzymało pomocy w zakresie rehabilitacyjnym.

Większość absolwentów szkoły średniej (61,9%) twierdzi, że podczas pobytu w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskało pomocy w zakresie psychologicznym. Odsetek ten w pozostałych grupach był nieco niższy (50,0% wśród ankietowanych, którzy ukończyli szkołę zawodową oraz 55,6% wśród respondentów posiadających wyższe wykształcenie).

W jednym przypadku, dotyczącym kontaktu społecznego, uzyskano wynik testu istotny statystycznie ($p < 0,05$). Oznacza to, że stwierdzono występowanie zależności pomiędzy zmiennymi. Większość uczestników badania posiadających wykształcenie średnie (71,4%) lub zawodowe (60,0%) wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie doczekała się pomocy w tym zakresie. Odsetek ten w grupie badanych, którzy ukończyli studia wyższe, był niższy i wyniósł 27,8% (tab. 25).

Tabela 25. Wyniki zależności pomiędzy deklarowanym przez osoby badane poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach a ich poziomem wykształcenia

		Wykształcenie						Ogół em	Wynik testu Fishera
		Średnie		Zawodowe		Wyższe			
		n	%	n	%	n	%	n	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie edukacyjnym?	Tak	9	42,9	6	60,0	9	50,0	24	p = 0,659
	Nie	12	57,1	4	40,0	9	50,0	25	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie prawnym?	Tak	4	19,1	1	10,0	4	22,2	9	p = 0,893
	Nie	17	81,0	9	90,0	14	77,8	40	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie socjalnym?	Tak	2	9,5	3	30,0	4	22,2	9	p = 0,314
	Nie	19	90,5	7	70,0	14	77,8	40	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie rehabilitacyjnym?	Tak	10	47,6	5	50,0	9	50,0	24	p = 1,000
	Nie	11	52,4	5	50,0	9	50,0	25	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie psychologicznym?	Tak	8	38,1	5	50,0	8	44,4	21	p = 0,021
	Nie	13	61,9	5	50,0	10	55,6	28	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie kontaktu społecznego?	Tak	6	28,6	4	40,0	13	72,2	23	p = 0,021
	Nie	15	71,4	6	60,0	5	27,8	26	
	Ogół em	21	100,0	10	100,0	18	100,0	49	

Źródło: opracowanie własne.

Weryfikacja wyżej postawionej hipotezy pozwala na jej częściowe zatwierdzenie.

Hipoteza: Występuje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a deklarowanym przez nich poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach.

Wyniki testu nie są istotne statystycznie ($p > 0,05$). Większość ankietowanych (63,2%) mających do 39 lat przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała pomoc w zakresie edukacyjnym. Odsetek ten w pozostałych grupach był niższy (36,4% wśród respondentów pomiędzy 39. a 49. rokiem życia oraz 45,0% wśród badanych w wieku powyżej 49 lat).

Zdecydowana większość uczestników badania z wszystkich grup wiekowych twierdzi, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskała pomocy w zakresie prawnym (89,5% badanych w wieku do 39 lat, 72,7% osób mieszczących się w przedziale wiekowym od 39 do 49 lat oraz 80,0% ankietowanych powyżej 49. roku życia).

Zdecydowana większość respondentów (79,0%) mających do 39 lat wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie doczekała się pomocy w zakresie socjalnym. Odsetek ten w pozostałych grupach był zbliżony (81,8% wśród osób pomiędzy 39. a 49. rokiem życia oraz 85,0% wśród osób w wieku powyżej 49 lat).

Ponad połowa badanych w wieku od 39 do 49 lat (54,6%) oraz powyżej 49 lat (55,0%) przyznaje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie otrzymała pomocy w zakresie rehabilitacyjnym. Odsetek ten w gronie uczestników badania mających do 39 lat był niewiele niższy i wyniósł 47,4%. Większość ankietowanych w wieku do 39 lat (68,4%) oraz od 39 do 49 lat (54,6%) twierdzi, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane nie uzyskała pomocy w zakresie psychologicznym. Odsetek ten w trzeciej grupie wiekowej był nieco niższy i wyniósł 45,0%.

Kolejno 54,6% uczestników badania pomiędzy 39. a 49. rokiem życia oraz 50,0% respondentów mających powyżej 49 lat wskazuje, że w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane uzyskało pomoc w zakresie kontaktu społecznego. Odsetek ten w grupie badanych w wieku do 39 lat był niższy i wyniósł 36,8% (tab. 26).

Tabela 26. Wyniki zależności pomiędzy deklarowanym przez osoby badane poczuciem otrzymania wsparcia w różnych wymiarach a ich wiekiem

		Wiek						Ogółem	Wynik testu Fishera
		powyżej 49 lat		od 40 do 49 lat		do 39 lat			
		n	%	n	%	n	%	n	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie edukacyjnym?	Tak	9	45,0	4	36,4	12	63,2	25	p = 0,338
	Nie	11	55,0	7	63,6	7	36,8	25	
	Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	

Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie prawnym?	Tak	4	20,0	3	27,3	2	10,5	9	p = 0,462
	Nie	16	80,0	8	72,7	17	89,5	41	
	Ogółem	20	100,0	10	100,0	19	100,0	50	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie socjalnym?	Tak	3	15,0	2	18,2	4	21,1	9	p = 0,897
	Nie	17	85,0	9	81,8	15	79,0	41	
	Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50?	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie rehabilitacyjnym?	Tak	9	45,0	5	45,5	10	52,6	24	p = 0,935
	Nie	11	55,0	6	54,6	9	47,4	26	
	Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie psychologicznym?	Tak	11	55,0	5	45,5	6	31,6	22	p = 0,386
	Nie	9	45,0	6	54,6	13	68,4	28	
	Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	
Czy w stowarzyszeniu/ośrodku osób chorych na stwardnienie rozsiane otrzymała/otrzymał Pani/Pan pomoc w zakresie kontaktu społecznego?	Tak	10	50,0	6	54,6	7	36,8	23	p = 0,621
	Nie	10	50,0	5	45,5	12	63,2	27	
	Ogółem	20	100,0	11	100,0	19	100,0	50	

Źródło: opracowanie własne.

Hipoteza: Wpływ wstąpienia przez osoby badane do stowarzyszenia/ośrodka na ich strefę psychiczną, fizyczną i społeczno-zawodową zróżnicowany był w zależności od płci.

Analiza miała na celu sprawdzenie, czy oceny poszczególnych aspektów wpływu przystąpienia do ośrodka/stowarzyszenia na życie osób badanych uzależnione były od płci. Oceny dokonywane były na skali od 1 (bardzo słaba ocena) do 5 (bardzo dobra ocena). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem testu U Manna-Whitney'a. Poniżej zaprezentowano uzyskane wyniki (tab. 27, rys. 1, rys. 2).

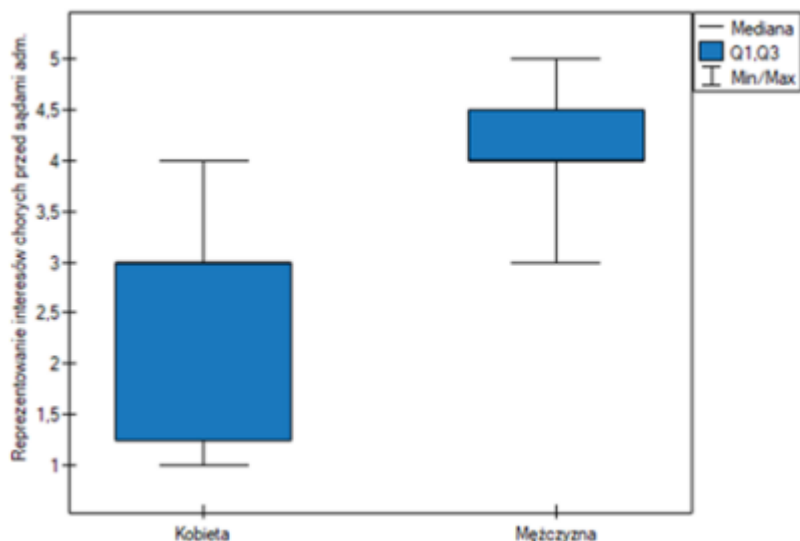
Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące zapewnienia opieki prawnej i socjalnej ($U = 192$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 4. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 3$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie

wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki różniły się nieznacznie – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od Me = 4.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące promowania i wspierania aktywności fizycznej ($U = 292$; $p > 0,05$). Wśród kobiet oraz mężczyzn wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w obydwu grupach wynosiła Me = 3, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące udzielania wsparcia psychicznego ($U = 291,5$; $p > 0,05$). Wśród kobiet oraz mężczyzn wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w obydwu grupach wynosiła Me = 3, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu.

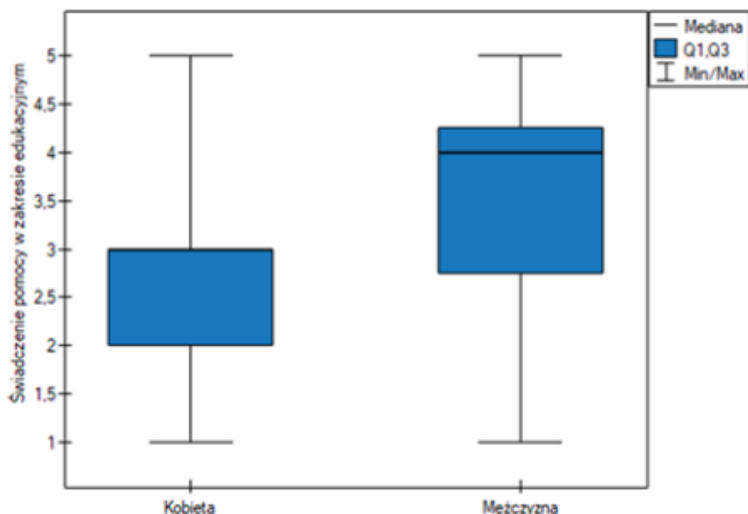
Pomiędzy kobietami a mężczyznami występują istotne statystycznie różnice dotyczące reprezentowania interesów chorych przed sądami administracyjnymi ($U = 111$; $p < 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 4. Mediana w tej grupie wynosiła Me = 3, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn odnotowano wyższe wyniki – ograniczone były wartościami Min = 3 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od Me = 4 (rys. 1).



Rysunek 1. Różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczące reprezentowania interesów chorych przed sądami administracyjnymi. Źródło: opracowanie własne

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące pomocy w podejmowaniu zatrudnienia lub podnoszenia kwalifikacji zawodowych ($U = 54$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 2 do Maks = 4. Mediana w tej grupie wynosiła Me = 3, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki były nieco wyższe – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od Me = 4.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami występują istotne statystycznie różnice dotyczące świadczenia pomocy w zakresie edukacyjnym ($U = 316$; $p < 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 3$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn odnotowano wyższe wyniki – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 4$ (rys. 2).



Rysunek 2. Różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczące świadczenia pomocy w zakresie edukacyjnym. Źródło: opracowanie własne

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące organizowania zjazdów, kongresów, wykładów itp. ($U = 331$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 2$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki nieco się różniły – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 3,5$.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące zapewnienia pomocy fizjoterapeutycznej ($U = 315,5$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 3$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki były zbliżone – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 3,5$.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące świadczenia pomocy w zakresie rehabilitacyjnym ($U = 295,5$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 3$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki były porównywalne – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 4$.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące organizowania zbiorów środków finansowych na potrzeby leczenia ($U = 177,5$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 2$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki różniły się nieznacznie – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 3$.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące organizowania spotkań, imprez kulturowych, rekreacyjnych itp. ($U = 243$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 2,5$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki nieco się różniły – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 3$.

Pomiędzy kobietami a mężczyznami nie występują istotne statystycznie różnice dotyczące świadczenia pomocy rodzinie i osobom opiekującym się chorym ($U = 279$; $p > 0,05$). Wśród kobiet wyniki zawierały się w przedziale od Min = 1 do Maks = 5. Mediana w tej grupie wynosiła $Me = 2$, co oznacza, że co najmniej połowa badanych osiągnęła wynik nie wyższy od tego poziomu. Wśród mężczyzn wyniki niewiele się różniły – ograniczone były wartościami Min = 1 oraz Maks = 5; u połowy badanych były nie wyższe od $Me = 3$ (tab. 27).

Tabela 27. Oceny poszczególnych aspektów wpływu przystąpienia do ośrodka/stowarzyszenia na życie osób badanych w zależności od płci

Analizowane zmienne	Kobieta					Mężczyzna					Wyniki testu	
	Me	M	SD	Min	Max	Me	M	SD	Min	Max	U	p
Zapewnienie opieki prawnej i socjalnej	3	2,68	1,22	1	4	4	3,08	1,50	1	5	192,0	359
Promowanie i wspieranie aktywności fizycznej	3	2,97	1,35	1	5	3	3,24	1,48	1	5	292,0	0,538
Udzielenie wsparcia psychicznego	3	2,87	1,34	1	5	4	3,12	1,45	1	5	291,5	0,546
Reprezentowanie interesów chorych przed sądami administracyjnymi	3	2,50	1,15	1	4	4	4,14	0,69	3	5	111,0	0,002
Pomoc w podejmowaniu zatrudnienia lub podnoszenia kwalifikacji zawodowych	3	3,22	0,83	2	4	4	3,50	1,27	1	5	54,0	0,473

Świadczenie pomocy w zakresie edukacyjnym	3	2,6 6	1,2 9	1	5	4	3,50	1,3 7	1	5	316,0	0,042
Organizowanie zjazdów, kongresów, wykładów itp.	2	2,4 5	1,2 6	1	5	3,5	3,25	1,3 9	1	5	331,0	0,057
Zapewnienie pomocy fizjoterapeutycznej	3	2,7 7	1,3 0	1	5	3,5	3,17	1,5 0	1	5	315,5	0,329
Świadczenie pomocy w zakresie rehabilitacyjnym	3	2,8 0	1,4 9	1	5	4	3,24	1,5 2	1	5	295,5	1,365
Organizowanie zbiorów środków finansowych na potrzeby leczenia	2	2,2 5	1,2 7	1	5	3	2,79	1,4 8	1	5	177,5	1,612
Organizowanie spotkań, imprez kulturowych, rekreacyjnych itp.	2,5	2,5 8	1,2 8	1	5	3	3,0	1,2 7	1	5	243,0	0,299
Świadczenie pomocy rodzinie i osobom opiekującym się chorym	2	2,3 8	1,1 2	1	5	3	27,1	1,4 0	1	5	279,0	0,457

M – średnia; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Maks – wartość maksymalna; Me – mediana; U – statystyka testu; p – istotność
Źródło: opracowanie własne.

5. Omówienie wyników i dyskusja

Mimo iż choroba SM została dobrze poznana, wciąż jest chorobą nieuleczalną i nie została wskazana jej jednoznaczna przyczyna, co niewątpliwie wpływa na ogólne poczucie dobrostanu pacjentów [1, 8]. Jednak istnieje wiele instytucji, które specjalizują się w leczeniu i pomocy, nie tylko chorującym na SM, ale także ich rodzinom. Z uwagi na niewielką liczbę badań o wpływie stowarzyszeń i ośrodków na życie chorych z SM trudno jest porównać wyniki własnych badań z wynikami innych autorów.

Wśród hipotez postawionych w badaniu własnym stwierdzono brak występowania istotnych statystycznie różnic między badanymi. Odnotowano natomiast zależność między wiekiem pacjentów a źródłem, z którego pacjenci czerpali wiedzę na temat stowarzyszenia lub ośrodka, które zostały im polecone. Okazało się, że zanotowano istotną statystycznie różnicę, która dotyczyła świadczenia pomocy w zakresie edukacyjnym oraz reprezentowania interesów chorych przed sądami administracyjnymi. Wśród ankietowanych kobiet i mężczyzn okazało się, że zdecydowanie częściej pomoc edukacyjną na poziomie dostatecznym uznawały kobiety, natomiast mężczyźni ocenili swój dostęp do wiedzy w tym zakresie na poziomie dobrym. W przypadku reprezentowania chorych przed sądami administracyjnymi przez różne instytucje wyniki wyglądają podobnie. W trakcie przeprowadzenia badania kobiety oceniły swój dostęp do pomocy przed sądami administracyjnymi na dostatecznym poziomie, a większość mężczyzn uważa, iż zaspokojono ich potrzebę pomocy w tym zakresie na poziomie dobrym. Za pomocą badania nie udało się jednoznacznie określić, czy placówki, w których leczą się pa-

cjenci chorzy na SM, zaspokajają ich potrzeby w zadowalającym stopniu. Większość badanych twierdziła, że otrzymana pomoc nie spełniła ich oczekiwań, była niewystarczająca lub nie została im udzielona wcale. Opinie różniły się między pacjentami, ponieważ ich opinia dotyczyła różnych ośrodków, z różnych części kraju, a chorzy reprezentowali sobą różne stany emocjonalne oraz poziom aktywności fizycznej. Co ciekawe, mimo iż zdania na temat pomocy w zakresach edukacyjnym, prawnym, socjalnym, psychologicznym, rehabilitacyjnym czy w formie kontaktu społecznego są podzielone, to aż 88% badanych potwierdziło, iż instytucje takie jak stowarzyszenie i ośrodki są potrzebne zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom. Kilkoro z uczestników przedstawiło w sposób opisowy (pytanie nieobowiązkowe) swoją opinię na temat zakresu pomocy i wsparcia danej instytucji. Wśród odpowiedzi nielicznych respondentów znalazły się opinie pochlebne, które opisują zadowolenie z wszczętego leczenia farmakologicznego, otrzymania fachowej miesięcznej kuracji, świadomości kontrolowania stanu zdrowia przez specjalistów oraz ogólnego kontaktu z ludźmi, którzy mają te same doświadczenia, mogący służyć radą, wsparciem czy wiedzą. Jednak z drugiej strony część pacjentów odebrała wstąpienie do stowarzyszenia jako jedno z gorszych doświadczeń w czasie zmagania się z chorobą. Część respondentów zauważyła brak wsparcia specjalistów, chłodne traktowanie personelu medycznego, a widok młodych ludzi wyniszczonych chorobą skutkował drastycznym zderzeniem z rzeczywistością i obawą przed przyszłością.

W świetle przeprowadzonych badań nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wstąpienie do stowarzyszenia lub ośrodka chorych na stwardnienie rozsiane miało pozytywny lub negatywny wpływ na samopoczucie chorego. Zdania na ten temat są podzielone, co ma związek zarówno z doborem instytucji, do której przynależy chory, jak i jego ogólnym stanem emocjonalnym i psychicznym. W związku z przebiegiem SM często zdarzają się epizody pogorszenia pamięci lub depresja, w związku z czym pacjenci często mają trudności z radzeniem sobie ze stresem i zgłaszają znaczne ograniczenia stosunków społecznych, a tym samym częściej czują się zranieni i pokrzywdzeni [9]. W przebiegu prowadzenia badań dotyczących roli i znaczenia stowarzyszeń i ośrodków wśród chorych na stwardnienie rozsiane, można potwierdzić hipotezę dotyczącą słuszności istnienia takich instytucji, co potwierdzają badania przeprowadzone na respondentach niniejszego badania. Poziom opieki i zapewnienia wsparcia pacjentom różni się między instytucjami i jest inaczej odbierany przez podopiecznych. Za pomocą przeprowadzonego badania można jednoznacznie określić, że wstąpienie do stowarzyszenia czy ośrodka w zdecydowanej większości ma wpływ na samopoczucie pacjenta, jednak ma on charakter zarówno pozytywny, jak i negatywny. Wciąż jest bardzo mało badań, które skupiają się na odczuciach pacjenta i sposobie odbierania przez nich pomocy, jakiej udzielają instytucje, takie jak stowarzyszenia czy ośrodki. Istnieją badania, których wyniki sugerują różną opinię chorych. Badania pacjentów onkologicznych przeprowadzone przez Bębenka i Sędziaka potwierdzają znaczącą rolę ośrodków leczących pacjentów onkologicznych, jednak nie biorą pod uwagę odczuć pacjenta, a są oparte na wynikach terapii [10]. Wnioski te potwierdzają badania Sarzała, które potwierdzają, że różnego rodzaju instytucje, w tym np. stowarzyszenia, są swego rodzaju podstawą i warunkiem funkcjonowania w społeczeństwie [11].

Podsumowując, z powodu małej ilości badań na temat odczuć pacjentów w stosunku do opieki medycznej w danym zakresie nie można jednoznacznie stwierdzić, jak znacząca jest rola i wpływ stowarzyszeń i ośrodków na ogólny dobrostan pacjentów chorych na SM oraz jakie czynniki mają wpływ na opinię pacjentów o miejscu ich leczenia.

6. Wnioski

W grupie badanych chorzy deklarowali, że zostali zadbanii pod względem edukacyjnym, prawnym, socjalnym, rehabilitacyjnym, psychologicznym i kontaktu społecznego z różnym powodzeniem. W zależności od placówki świadczenie usług w danym zakresie jest różne. Jednak najczęściej pacjenci twierdzili, że otrzymana pomoc nie była wystarczająca lub nie udzielono jej wcale. Nie można jednoznacznie określić, czy wstąpienie do ośrodka lub stowarzyszenia wpłynęło na samoocenę, jakość życia chorego i jego samopoczucie. Odpowiedzi pacjentów są podzielone i zależne od wybranej placówki, zaangażowania oraz stanu emocjonalnego i funkcjonalnego.

Ośrodki i stowarzyszenia zajmujące się szeroko rozumianą opieką nad pacjentami z SM oraz ich rodzinami są istotnymi instytucjami, które mają wpływ na przebieg choroby i jakość życia pacjentów.

Literatura

1. Kamińska J., Koper O.M., Piechal K., Kemona H., *Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne; Multiple sclerosis – etiology and diagnostic potential*, Postepy Hig Med Dosw (online), 71, 2017, s. 551-563.
2. Kozubski W., Liberski P.P., *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*, t. 2, wyd. 2, rozszerzone i uaktualnione, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
3. Kouchaki E., Afarini M., Abolhassani J., Mirhosseini N., Bahmani F., Masoud S.A., Asemi Z., *High-dose ω-3 Fatty Acid Plus Vitamin D3 Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial*, The Journal of Nutrition, 148, 2018, s. 1380-1386.
4. Travers B.S., Tsang B.K., Barton J.L., *Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis*, Aust J Gen Pract. 51(4), 2022, s. 199-206, doi: 10.31128/AJGP-07-21-6103.
5. Nowakowska E., *Morfologia więzi relacyjnych w instytucjach służby zdrowia*, Studia i Prace Wydziału Nauk Ekonomicznych i Zarządzania nr 39, t. 2, Uniwersytet Ekonomiczny w Krakowie, Kraków 2015.
6. Kowalska-Musiał M., *Modele APIM w kształtowaniu relacji usługowej*, [w:] Rudawska I., Soboń M. (red.), *Przedsiębiorstwo i klient w gospodarce opartej na usługach*, Difin, Warszawa 2009.
7. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 9 stycznia 2020 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podstawowej opiece zdrowotnej (Dz. U. 2020 poz. 172).
8. Szczeklik A. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
9. Tallner A., Waschbisch A., Hentschke C., Pfeifer K., Mäurer M., *Mental health in Multiple Sclerosis patients without limitation of physical function: The role of physical activity*, Int J Mol Sci., 16(7), 2015, s. 14901-14911.
10. Bębenek M., Sędziak T., Kapturkiewicz B., Błaszczuk J., *Znaczenie Regionalnych Ośrodków Onkologicznych w Polsce jako jednostek referencyjnych w poprawie rokowania chorych na nowotwory – przykład Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu*, Nowotwory Journal of Oncology, 61(4), 2011, s. 349354.
11. Sarzała D., *Rola stowarzyszeń i organizacji pozarządowych, we współczesnym społeczeństwie obywatelskim*, t. 9, nr 9, 2012, s. 249-262.

Rola i znaczenie stowarzyszeń i ośrodków w życiu chorych na stwardnienie rozsiane

Streszczenie

Dla chorych z diagnozą SM kluczowym elementem terapii jest szeroko pojęta rehabilitacja oraz leczenie farmakologiczne. W trosce o zdrowie i jakość życia pacjentów możliwe jest podjęcie leczenia chorych w ośrodkach i stowarzyszeniach, które specjalizują się w terapii SM.

Określenie roli i znaczenia stowarzyszeń i ośrodków w życiu chorych na stwardnienie rozsiane.

Badanie zostało przeprowadzone między listopadem 2020 roku a kwietniem

2021 roku na respondentach, u których zdiagnozowano stwardnienie rozsiane. Badaniami objęto

50 osób między 18. a 75. rokiem życia. Jako narzędzie badawcze posłużył autorski kwestionariusz ankiety, rozpowszechniony drogą elektroniczną, dzięki umieszczeniu ankiety na portalach społecznościowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano różnice między kobietami i mężczyznami a otrzymaniem przez nich określonej pomocy w ośrodkach i stowarzyszeniach. Badania potwierdzają, że ośrodki i stowarzyszenia mają duże znaczenie w życiu chorych, a odczucia w związku z pomocą, jaką otrzymują, jest zależna od wybranej placówki, zaangażowania pacjenta oraz jego stanu emocjonalnego.

Chorzy deklarowali, że zostali zaopiekowani pod względem edukacyjnym, prawnym, socjalnym, rehabilitacyjnym, psychologicznym i kontaktu społecznego z różnym powodzeniem. Jednak pacjenci twierdzą, że otrzymana pomoc była niewystarczająca lub nie udzielono jej wcale. Nie można jednoznacznie określić, czy wstąpienie do ośrodka lub stowarzyszenia wpłynęło na życie chorego. Chorzy rzadko otrzymują pomoc w interesujących ich zakresach, a wpływ wstąpienia do stowarzyszenia lub ośrodka na samopoczucie chorego jest różny i osobniczo zmienny. Wyniki wskazują, że stowarzyszenia czy ośrodki są ważną częścią życia chorych oraz ich rodzin.

Słowa kluczowe: uraz rdzenia kręgowego, jakość życia, fundacja aktywnej rehabilitacji

Role and Importance of Associations and Centers in the Lives of Patients with Multiple Sclerosis

Abstract

For patients diagnosed with multiple sclerosis (MS), comprehensive rehabilitation and pharmacological treatment are crucial elements of therapy. In order to ensure the health and quality of life of patients, it is possible to provide treatment in centers and associations specializing in MS therapy.

To determine the role and importance of associations and centers in the lives of patients with multiple sclerosis.

The study was conducted between November 2020 and April 2021 on respondents diagnosed with multiple sclerosis. The study included 50 individuals aged between 18 and 75 years. The research tool used was a custom questionnaire distributed electronically through social media platforms.

The conducted research revealed differences between men and women regarding the assistance they received from centers and associations. The findings confirm that centers and associations play a significant role in the lives of patients, and the perceived help they receive depends on the chosen facility, the patient's engagement, and their emotional state.

Patients reported receiving varying degrees of care in terms of education, legal support, social assistance, rehabilitation, psychological support, and social interaction. However, patients stated that the help they received was insufficient or nonexistent. It is difficult to determine definitively whether joining a center or association has an impact on the patients' lives. Patients rarely receive assistance in the areas that interest them, and the influence of joining an association or center on the patients' well-being is individual and subject to change. The results indicate that associations and centers are an important part of the lives of patients and their families.

Keywords: spinal cord injury, quality of life, Active Rehabilitation Foundation

Wykorzystanie Ashwagandha (*Withania somnifera*) we wspomaganiu leczenia chorób cywilizacyjnych

1. Wstęp

Withania somnifera (L.) Dunal (WS) jest znaną od wieków rośliną leczniczą szeroko stosowaną w tradycyjnej medycynie indyjskiej (*Ajurweda*). Została opisana w wielu księgach staroindyjskich, według których ma dobroczynny wpływ na ciało i umysł człowieka. Przypisywano jej działanie poprawiające siłę, vitalność, wspomagające płodność oraz zapewniające długowieczność [1].

WS nazywana jest również Ashwagandha. Nazwa ta pochodzi od zapachu korzenia przypominającego koński mocz (sansk. *ashwa* „koń”, *gandha* „zapach”). Należy do rodziny psiankowatych (łac. *Solanaceae*). Występuje powszechnie w suchym klimacie na terenach południowo-wschodniej Azji, w krajach basenu Morza Śródziemnego, Afryce południowej i środkowej, na wyspach Kanaryjskich oraz w Australii [1].

WS jest małym wieloletnim krzewem, który pozostaje zielony przez cały rok. Osiąga wielkość od 30 do 150 cm. Ma naprzemiennie ułożone owalne liście, o długości 5-10 cm. Kwiaty są małe, zielone, natomiast powstające z nich owoce są koloru czerwonego i mają średnicę 5-8 mm. Korzenie rośliny są proste, mięsiste i bulwiaste [2]. Roślina w całości pokryta jest przez srebrzystoszare trichosomy (czyli włoski). Te wyspecjalizowane struktury umożliwiają jej przechowywanie i wydzielanie substancji wykorzystywanych w lecznictwie. Większe ilości trichosomów występują na wschodzących liściach w porównaniu do tych młodych i dojrzałych [3].

Celem pracy było określenie działania terapeutycznego WS na podstawie dostępnych badań naukowych oraz uporządkowanie opublikowanych danych. Literatura została zebrana za pomocą baz danych PubMed i Google Scholar przeszukiwanych według słów kluczowych: „Ashwagandha” i „*Withania somnifera*” oraz przeglądu literatury wyszukanych artykułów. Z analizy wyłączyliśmy badania, w których WS była stosowana razem z innymi ziołami, ponieważ trudno określić, w jakim stopniu za działanie terapeutyczne odpowiada sama Ashwagandha.

2. Substancje bioaktywne *Withania somnifera*

W ostatnim czasie wzrasta zainteresowanie *Withania somnifera* ze względu na jej rozległe korzyści farmakologiczne. Trwają intensywne badania metabolitów wtórnych zawartych w roślinie. Najlepiej poznаныmi i zidentyfikowanymi substancjami bioak-

¹ aniakoziorzebska@wp.pl Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

³ Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

tywnymi WS są alkaloidy, laktony steroidowe (witanolidy) i saponiny. Do tej pory wyizolowano i poznano struktury 12 alkaloidów, 35 witanolidów oraz kilka sitoindozydów [1].

Do grupy alkaloidów zaliczamy m.in.: witaninę, somniferynę, somninę, somniferynę, witananinę, pseudowitaninę, tropinę, pseudotropinę, cholinę, kuskohigrynę, izopeletięrynę i anaferynę. Witanina jest głównym alkaloidem i stanowi 38% składu wszystkich alkaloidów zawartych w roślinie. Laktony steroidowe obejmują pochodne ergostanu, do których należą m.in.: witaferyna A (WA), witanolidy A-Y, wita-dominiferyna A, wita-somidienon, witanon [4]. Ponadto ekstrakt z korzenia i liści zawiera również flawonoidy, glikozydy, saponiny, fenole, białka i węglowodany [5]. Matsuda i współpracownicy [6] wyizolowali i poznali struktury siedmiu nowych glikozydów witanozydowych, mianowicie witanozydy I-VII, w których aglikonem są laktony steroidowe [6]. Saponiny posiadające dodatkową grupę acylową to sitoindozydy VII i VIII, a witanolidy z C-27 związanym z glukozą to sitoindozydy XI i X [7].

WS wykazuje zmienność składu fitochemicznego w zależności od występowania geograficznego. Wyróżniono trzy chemotypy WS ustalone na podstawie różnic w składzie witanolidów [1]. Najlepiej poznanym witanolidem jest WA. Zawartość WA w liściach jest znacząco wyższa niż w korzeniu. Ilość WA w liściach różni się między poszczególnymi odmianami WS i może wynosić od około 0,2% do prawie 0,4% [8, 9].

3. Zastosowanie *Withania somnifera* w leczeniu niektórych chorób cywilizacyjnych – przegląd badań

Choroby cywilizacyjne to przypadłość XXI wieku. Początkowo sądzono, że dotyczą one wyłącznie osób dorosłych i w podeszłym wieku, jednak od pewnego czasu obserwuje się wzrost zachorowań także u dzieci i młodzieży. Głównym czynnikiem wywołującym je jest styl życia. Życie w chronicznym stresie, spożywanie wysoko przetworzonych potraw bogatych w tłuszcze i cukry, palenie papierosów, picie alkoholu, a dodatkowo bardzo mało ruchu powoduje zaburzenie homeostazy organizmu i doprowadza do wystąpienia wielu schorzeń. Coraz większy nacisk wywierany jest na zmianę tego stanu rzeczy i wypracowywanie u ludzi właściwych, wpływających pozytywnie na zdrowie nawyków. Według WHO (ang. *World Health Organization*) w Europie za 86% zgonów odpowiadają właśnie choroby cywilizacyjne, jak: choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia neuropsychiatryczne, nowotwory, choroby układu pokarmowego, choroby układu oddechowego, choroby układu mięśniowo-szkieletowego, cukrzyca, otyłość [10].

3.1. Działanie przeciwlękowe

Ashwagandha tradycyjnie stosowana była, aby łagodzić stres i poprawić samopoczucie człowieka. W 2012 roku przeprowadzono badania na grupie 64 osób z nasilonym stresem w wywiadzie [11]. Obejmowały one pomiar poziomu kortyzolu w surowicy i ocenę wyników standardowych kwestionariuszy oceny stresu. Grupie leczonej podawano przez 60 dni ekstrakt z korzenia Ashwagandha KSM-66. Ekstrakt ten otrzymywany jest metodą unikalnej „zielonej chemii”, bez użycia syntetycznych rozpuszczalników, w którym zawartość witanolidów wynosi co najmniej 5%. Wykazano znaczące obniżenie parametrów we wszystkich skalach oceny stresu w dniu 60. w porównaniu z grupą kontrolną. Poziomy kortyzolu w surowicy były znacząco obniżone w grupie otrzymującej WS w porównaniu z grupą placebo [11].

W 2019 roku zespół Lopresti i wsp. [12] przeprowadzili badanie na 60 osobach deklarujących się jako osoby wysoko zestresowane. Przez 60 dni grupa badana przyjmowała 240 mg wodno-etanolowego ekstraktu z Ashwagandha Shoden®, który zawierał minimum 35% glikozydów witanolidowych, natomiast grupa kontrolna – placebo. Wyniki oceniono za pomocą Skali Oceny Lęku Hamiltona (HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*), Skali Depresji, Lęku i Stresu – 21 (DASS-21, *Depression, Anxiety and Stress Scale – 21*) oraz zmian hormonalnych, tj. poziomy kortyzolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*) i testosteronu. W porównaniu z placebo suplementacja WS była związana ze statystycznie istotną redukcją poziomu lęku w HAM-A oraz obniżeniem porannego stężenia kortyzolu i DHEA-S. Poziom testosteronu istotnie wzrósł z czasem u mężczyzn w porównaniu z grupą placebo, zaś u kobiet nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian [12].

WS pomaga także osobom z bezsennością, gdyż uspakaja i wycisza organizm, pomagając w zaśnięciu. Kolejne badanie przeprowadzono na 150 uczestnikach z nieregulującym snem nocnym [13]. Grupa badana przyjmowała 120 mg standaryzowanego ekstraktu z Ashwagandha (ekstrakt Shoden®) zawierającego 21 mg glikozydów witanolidowych, raz dziennie przez sześć tygodni. Wyniki opracowano na podstawie kwestionariusza RSQ (*Restorative Sleep Questionnaire*) w wersji tygodniowej oraz skali oceny jakości życia Światowej Organizacji Zdrowia WHOQOL (*World Health Organization Quality of Life-Bref*). Stwierdzono wzrost jakości snu o 72% w grupie leczonej WS, w porównaniu z 29% w grupie placebo. Na podstawie danych z oceny jakości snu grupa leczona wykazała znaczną poprawę wydajności snu, całkowitego czasu snu i latencji snu oraz wybudzenia po zaśnięciu w porównaniu z placebo. Przyjmowanie Ashwagandha wpłynęło również pozytywnie na poprawę oceny jakości życia w grupie badanej [13].

3.2. Działanie neuroprotektcyjne

Już tysiące lat temu zauważono, że Ashwagandha ma zbawienny wpływ na choroby układu nerwowego. Obecnie przeprowadzono wiele badań przedklinicznych potwierdzających jej neuroprotektyjny charakter w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych [14-6].

Parakash i współpracownicy w 2014 roku [14] podjęli próbę wyjaśnienia neuroochronnego działania WS na układ nerwowy myszy. W badaniu tym użyli herbicydu (Parakwat) i fungicydu (Maneb), które selektywnie indukowały apoptozę neuronów dopaminergicznych w szlaku nigrostrialnym, imitując w ten sposób powstanie choroby Parkinsona (PD) u myszy. Doprowadziło to do znacznego zmniejszenia motoryki, wzrostu liczby aktywowanych astrocytów, degeneracji neuronów dopaminergicznych oraz nasilonego stresu oksydacyjnego w neuronach. W badaniu tym sprawdzano przeciwapoptotyczne działanie alkoholowego ekstraktu z WS (zawierającego głównie WA, witanolid A i witanolid B) w dawce 100 mg/kg masy ciała. Zmierzone ekspresję białka przeciwapoptotycznego Bcl-2 (*B-cell leukemia/lymphoma 2*) i proapoptotycznego białka Bax (*Bcl-2-associated X protein*) w regionie istoty czarnej mózgu oraz potencjału antyoksydacyjnego na podstawie stężenia indukowanej formy syntazy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) oraz GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), czyli markera prozapalnego w aktywowanych astrocytach. Myszy z PD po podaniu ekstraktu WS chętniej utrzymywały aktywność ruchową na kołowrotku, co może świadczyć o poprawie ich kondycji i koordynacji ruchowej. Zaobserwowano u nich również wzrost

ekspresji Bcl-2 i poziomu dopaminy, a ekspresja Bax i iNOS oraz zawartość GFAP znacznie się zmniejszyła [14].

Gupta i Kaur w badaniu z 2019 roku [15] na szczurzym modelu *in vivo* i mysich komórkach mikrogleju i neuronów *in vitro* wyjaśnili neuroprotektoryjne działanie WS przeciwko neurodegeneracji związanej ze stanem zapalnym i upośledzeniem funkcji poznawczych. Szczurom podano dootrzewnowo lipopolisacharyd *E. coli* (LPS, *lipopolysaccharide*) i obserwowano u nich zaburzenia behawioralne oraz ogólnoustrojowy stan zapalny. Podawanie 140 mg/kg/dzień wodnego ekstraktu z liści WS (zawierający głównie WA i witanon) zapobiegło zapaleniu nerwów wywołanemu przez LPS oraz neurodegeneracji. Zauważono poprawę: funkcji poznawczych, pamięci roboczej i uczenia się oraz koordynacji ruchowej [15].

Neuroprotektoryjne działanie wykazano również w linii komórkowej ludzkiego nerwiaka niedojrzałego SH-SY5Y [16]. Komórki SH-SY5Y traktowano 6-hydroksydopaminą (6-OHDA, *6-hydroxydopamine*) przed podaniem lub po podaniu ekstraktu z WS zawierającego głównie witanolidy, jako składniki aktywne (ekstrakt z WS KSM-66). 6-OHDA indukuje uszkodzenie neuronów, gromadząc się w cytozolu i przechodząc szybkie autoutlenianie. Sprzyja to szybkiemu tworzeniu się wolnych rodników składających się głównie z nadtlenku wodoru. 6-OHDA gromadzi się również w mitochondriach, hamując w ten sposób aktywność łańcucha transportu elektronów. Wykazano, że 6-OHDA przy stężeniu 100 μ M indukowało 50% przeżycie komórek po 24 godzinach oraz zmniejszało produkcję ATP (adenozyno-5'-trifosforan) o około 20%. Komórki po podaniu ekstraktu z KSM-66 wykazywały większą przeżywalność. Żywotność komórek wzrosła zarówno w grupach, w których WS była podawana przed aplikacją 6-OHDA, jak i w grupach, gdzie WS była podawana po dodaniu 6-OHDA do hodowli. Powyższe wyniki sugerują, że KSM-66 ma zarówno działanie ochronne, jak i terapeutyczne w komórkach narażonych na stres oksydacyjny. Badania aktywności enzymów antyoksydacyjnych wykazały, że podanie KSM-66 znacznie zwiększyło aktywność peroksydazy oraz poziom komórkowego ATP w porównaniu z komórkami kontrolnymi [16].

3.3. Działanie kardioprotekcyjne

Zawał mięśnia sercowego jest zabójczą chorobą „numer jeden” w wielu częściach świata. Stale rosnące ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wymaga stosowania leków chroniących układ krążenia.

W badaniu klinicznym Tiwari i wsp. [17] 50 zdrowych dorosłych ochotników podzielili na dwie grupy. Pierwsza otrzymywała placebo, druga – 300 mg ekstraktu z korzenia WS przez 8 tygodni dwa razy dziennie. W badaniu użyto kapsułki KSM-66, czyli ekstraktu z korzenia Ashwagandha, który jest wytwarzany metodą „zielonej chemii”, bez użycia chemicznych rozpuszczalników. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ekstraktu z korzenia Ashwagandha w zwiększaniu wytrzymałości krążeniowo-oddechowej u zdrowych dorosłych sportowców. Wytrzymałość krążeniowo-oddechową oceniano, mierząc maksymalną wydolność tlenową (VO_{2max}). Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę wyników VO_{2max} w grupie przyjmującej Ashwagandha w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo zaobserwowano wyższy poziom markerów antyoksydacyjnych w grupie przyjmującej WS. Dane uzyskane w badaniu sugerują, że ekstrakt z korzenia WS może z powodzeniem zwiększać wydolność krążeniowo-oddechową i wytrzymałość fizyczną zdrowych, wysportowanych dorosłych [17].

Mohanty i współpracownicy w badaniu z 2004 roku [18] badali skuteczności wodno-alkoholowego ekstraktu z korzenia WS w eksperymentalnym modelu martwicy mięśnia sercowego wywołanej izoprenalina u samców szczurów rasy *Wisitar albinos*. Izoprenalina to syntetyczna katecholamina, która działa kardi toksycznie na mięsień sercowy. Zbadano wpływ WS na kilka parametrów molekularnych, biochemicznych, czynnościowych i histopatologicznych. Zwierzętom z grupy WS podawano przez 30 dni ekstrakt z WS (w dawkach 25, 50 i 100 mg/kg). Parametry hemodynamiczne rejestrowano w 31. dniu, następnie zwierzęta uśmiercano. Zaobserwowano istotny wpływ na parametry antyoksydacyjne. Szczury po prowokacji izoprenalina odznaczały się znacznym spadkiem glutationu w mięśniu sercowym, natomiast podawanie zwierzętom WS w dawce co najmniej 50 mg/kg przywracał poziom glutationu do wartości wyjściowej, jak w mięśniu sercowym bez obciążenia izoprenalina. Stwierdzono, że traktowanie ekstraktem z WS (25, 50 i 100 mg/kg) znacznie zwiększyło ilość endogennych enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, *Superoxide Dismutase*) i peroksydazy glutationowej (GPX, *glutathione peroxidase*). Aktywność katalazy w mięśniu sercowym nie była znacząco zmieniona we wszystkich trzech grupach leczonych WS w porównaniu z kontrolą izoprenaliny [18].

Stwierdzono również, że markery peroksydacji lipidów błon kardiomiocytów były znacznie podwyższone w grupie kontrolnej z izoprenalina. Podanie WS (25, 50 i 100 mg/kg) znacznie hamowało peroksydację lipidów i zachowywało integralność błony. Leczenie WS w niniejszym badaniu nie poprawiło znacząco zapisów ciśnienia krwi w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą izoprenalina. Niemniej jednak zaobserwowano znaczną poprawę częstości akcji serca po WS 25, 50 i 100 mg/kg oraz obniżenie ciśnienia końcoworozkurczowego lewej komory w porównaniu z grupą traktowaną izoprenalina. W badaniu histopatologicznym uwidoczono, że leczenie WS (50 i 100 mg/kg) znacząco zapobiegało martwicy mięśni, na co wskazuje znaczne zmniejszenie naciekania komórek zapalnych, zmian wakuolowych oraz obrzęków w porównaniu z grupą kontrolną z izoprenalina. Wyniki powyższych badań wskazują na kardioprotekcyjne działanie WS [18].

Podwyższony poziom cholesterolu i triglicerydów w osoczu uznano za czynniki sprawcze w patogenezie miażdżycy i choroby wieńcowej serca. Visavadiya i wsp. [19] w badaniu na samcach szczurów albinosów z hipercholesterolemią wykazali pozytywne działanie WS w obniżaniu poziomu cholesterolu oraz potwierdzili jej właściwości antyoksydacyjne. W badaniu zwierzętom podano 0,75 i 1,5 g/szczura/dzień sproszkowanego korzenia WS. Zauważono u nich znaczny spadek stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów, natomiast wzrost cholesterolu HDL (*High Density Lipoprotein*), reduktazy hydroksymetyloglutarynowej (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA*) i znaczny spadek peroksydacji lipidów. Wyniki sugerują, że obniżanie poziomu cholesterolu przez WS może zachodzić dzięki zwiększonej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu LDL (*Low Density Lipoprotein*) i eliminacji cholesterolu z organizmu z kałem [19].

W kolejnym badaniu Zhang i wsp. [20] podawali pokarm wysokocholesterolowy w celu wywołania miażdżycy tętnic u samców szczurów rasy *Sprague-Dawley*. Następnie szczurom w grupie badanej podano WA w dawce 10 mg/kg masy ciała, a w grupie kontrolnej – lowostatyny. Dieta bogata w cholesterol zwiększyła zawartość lipidów w osoczu, poziom mediatorów stanu zapalnego, cytokiny i peroksydację lipidów. Efekt działania WA był porównywalny z lowostatyną stosowaną w grupie kontrolnej i osta-

tecznie zauważono obniżenie wartości dla wyżej wymienionych związków w osoczu. Obserwowano również zmniejszenie ilości tłuszczu wątrobowego i blaszki miażdżycowej w aorcie [20].

3.4. Działanie przeciwcukrzycowe

Otyłość i nadwaga występują szczególnie często w krajach rozwiniętych z powodu nadmiernej podaży energii w diecie, co jest także czynnikiem predysponującym do wystąpienia zespołu metabolicznego [21, 22]. Insulinooporność jest kluczowym czynnikiem patofizjologicznym wielu chorób metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2, i jest definiowana jako stan zmniejszonej odpowiedzi tkanek na fizjologiczne poziomy insuliny. Leki syntetyczne stosuje się w celu zmniejszenia skutków chorób, ale niestety ich stosowanie wiąże się z szeregiem skutków ubocznych oraz obniżeniem działania terapeutycznego podczas długotrwałego stosowania [21].

Nayak i wsp. [22] przeprowadzili badanie kliniczne na 60 pacjentach z cukrzycą typu 2. Do badania włączono pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo pomiędzy 120 mg/dl a 180 mg/dl, poziomem glukozy po posiłku poniżej 240 mg/dl, wartością hemoglobiny glikowanej (HbA1C, *Hemoglobin A1C*) powyżej 7% oraz znacznym poziomem stresu DDS ≥ 3 (*Diabetes Distress Scal*). Stres ma negatywny wpływ na kontrolę glikemii. Pacjenci przez cały okres badania przyjmowali doustne leki hipoglikemizujące. Połowa z pacjentów otrzymała kapsułki żelatynowe zawierające 300 mg ekstraktu z korzenia WS na bazie oleju z orzeszków ziemnych, natomiast druga połowa – placebo. Badanie trwało 12 tygodni. W pierwszej fazie pacjenci przyjmowali WS przez 6 tygodni, a następnie byli obserwowani przez kolejne 6 tygodni. Uzyskane dane pokazały, że przyjmowanie WS przez 6 tygodni znacznie obniżyło wynik DDS u pacjentów w grupie badanej w porównaniu do placebo. Poziom glukozy na czczo i glukozy po posiłku obniżył się w grupie badanej i placebo, jednak w grupie przyjmującej ekstrakt z WS spadek był bardziej znaczący. Tak samo poziom HbA1C obniżył się w obu grupach, jednak w grupie badanej obserwowano wyraźniejszy spadek. Prawdopodobnie obniżony poziom stresu i właściwości przeciwcukrzycowe WS ułatwiły kontrolę cukrzycy u pacjentów [22].

Samadi Noshari i wsp. [23] w badaniu wywołali u szczurów *Wisitar* insulinooporność przez nadmierną podaż fruktozy w diecie. Dieta ta doprowadziła do nietolerancji glukozy, hiperinsulinemii i utraty fizjologicznej wrażliwości na insulinę. Połowa ze szczurów otrzymujących fruktozę dodatkowo otrzymywała sproszkowany korzeń WS w dawce 62,5 mg/g standardowej diety. Badacze wykazali pozytywny wpływ działania WS w obniżaniu poziomu glukozy, insuliny i mediatorów zapalnych: interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α , *Tumor Necrosis Factor- α*). WS może być przydatna w zmniejszaniu powikłań różnego rodzaju uszkodzeń tkanek obserwowanych w cukrzycy. Terapia medycyną naturalną zawierającą wyciąg z Ashwagadha może być ważną strategią terapeutyczną spowalniającą postęp cukrzycy i zapobiegającą powikłaniom cukrzycowym [23].

W innym badaniu na komórkowym modelu cukrzycy Gorelick i wsp. [24] podjęli próbę wyjaśnienia przeciwcukrzycowego działania WS. Wykorzystali modele wychwyty glukozy w komórkach mięśni szkieletowych, w adipocytach oraz wytwarzania insuliny przez komórki wysp beta trzustki. W badaniu zastosowano ekstrakty metanolowe z liofilizowanych liści i z korzenia WS w zakresie stężeni od 1 do 500 $\mu\text{g/ml}$. Zarówno

ekstrakt z liści, jak i ekstrakt z korzenia powodowały zwiększony wychwyt glukozy w miotubulach i adipocytach, jednak ekstrakt z liści był bardziej efektywny i powodował wyższy wychwyt glukozy. Ekstrakt z liści powodował również zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki wysp beta trzustki. Ekstrakt z korzenia nie wywoływał tego efektu. Wydzielanie insuliny po podaniu glukozy do wysp beta trzustki nie zwiększało się pod podaniem ekstraktów niezależnie od zastosowanego stężenia. Kolejnym krokiem badania było wyizolowanie witanolidów z WS i potwierdzenie ich działania przeciwcukrzycowego na podstawie ich wpływu na wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych. Wyizolowano następujące witanolidy: witaferyna A, witanon, witanolid A, witanolid B i witanozyd IV, zostały przebadane pod kątem działania przeciwcukrzycowego. Jedyнным witanolidem, który w sposób znaczący zwiększał wychwyt glukozy, była WA. Działanie było zależnym od dawki, stężenie 10 μM zwiększało wychwyt glukozy w miotubulach o 54% w porównaniu z kontrolą. Powyższe sugeruje, że to witaferyna A w głównej mierze jest odpowiedzialna ze działanie przeciwcukrzycowe WS [24].

3.5. Działanie przeciwnowotworowe

W literaturze opisano wiele przykładów działania przeciwnowotworowego WS. Stale rosnąca w populacji liczba nowotworów zmusza naukowców do poszukiwania nowych leków i strategii terapeutycznych, które będą skuteczne, a nie będą niosły za sobą zbyt wielu poważnych skutków ubocznych. WS działa przeciwnowotworowo m.in. przez zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz indukcję apoptozy. Za to działanie odpowiada głównie WA [25, 26].

Pierwsze doniesienia o działaniu antyproliferacyjnym zostały ustalone przez zespół Devi i wsp. [27] na przykładzie myszy, którym przeszczepiono komórki guza mięsaka S-180. Zwierzętom podawano alkoholowy ekstrakt z korzenia WS w stężeniach od 200 do 1000 mg/kg masy ciała przez 15 dni. Zauważono regresję guza już po podaniu dawki 400 mg/kg masy ciała [27].

WS ma ochronny potencjał przed powstaniem nowotworu. Manoharan i wsp. [28] w badaniach na chomikach syryjskich potwierdzili protekcyjny wpływ WA w powstaniu nowotworu. Zwierzętom podano 7,12-dimetylobenz[*a*]antracen (DMBA) w celu wywołania kancerogenezy w jamie ustnej. Chomiki, które otrzymały DMBA, w 100% wytworzyły guzy, natomiast te, którym podano DMBA+WA (WA w dawce 20 mg/kg masy ciała), nie wytworzyły guzów w ogóle [28].

W kolejnych badaniach Hahm i wsp. [29] na modelu transgenicznych myszy MMTV-neu z rakiem sutka udowodnili, że WA ma działanie przeciwnowotworowe. Zwierzętom 3 razy w tygodniu, przez 28 tygodni podawano WA dootrzewnowo w dawce 100 μg . W grupie leczonej WA, w porównaniu z kontrolną, wielkość guza była o 50% mniejsza. Średnia powierzchnia raka inwazyjnego była mniejsza o 95,14% w grupie WA w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te wskazują, że podawanie WA spowodowało zahamowanie progresji guza sutka w mysim modelu MMTV-neu bez żadnych oznak toksyczności związanej z leczeniem. Częstość występowania przerzutów do płuc była mniejsza o 72,80% w grupie WA w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia liczba komórek TUNEL-dodatnich (terminalne komórki apoptotyczne, w których pośredniczy transferaza dezoksyurydino-5'-trifosforanowa, *terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*) na pole w guzach myszy z grupy WA była wyższa 2,14 raza

w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo udowodniono, że podawanie WA nie wpływało istotnie *in vivo* na zahamowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych w guzie [29].

Wykazano, że apoptoza indukowana przez WA obejmuje hamowanie kompleksu III mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Prowadzi to do nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i ostatecznej śmierci komórki. Aktywność kompleksu III w guzach myszy z grupy WA była niższa o 36,79% niż w guzach myszy z grupy kontrolnej [29].

Zmierzono również poziom 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHdG, *8-hydroxy-2-deoxyguanosine*), czyli produktu uszkodzonego oksydacyjnie DNA przez rodniki hydroksylowe. Wyższe poziomy 8-OHdG stwierdzono w guzie myszy po podaniu WA w porównaniu z myszami kontrolnymi, co dodatkowo potwierdza udział mechanizmu apoptozy zależnego od ROS [29].

Komórki nowotworowe wykorzystują głównie glukozę do produkcji energii ze szlaku glikolitycznego, uwalniając przy tym kwas mlekowy. W osoczu i tkankach nowotworowych myszy z grupy leczonej WA stwierdzono zmniejszenie wykorzystania glukozy, obniżenie glikolizy i półproduktów cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA, *Tricarboxylic Acid Cycle*) w porównaniu z kontrolną [29].

W innym badaniu [30] wykazano chemoprewencyjny wpływ WA na spontaniczną i indukowaną chemicznie kancerogenezę w jelitach u myszy. Pierwszym modelem badania były transgeniczne myszy z polipowością gruczolakowatą jelit (APC^{Min/+}). Myszy rozwijały gruczolaki w wyniku inaktywacji genu supresorowego APC, o którym wiadomo, że jest związany z patogenezą większości nowotworów okrężnicy u ludzi. Grupa badana otrzymywała WA 4 mg/kg masy ciała przez zgłębnik doustny 5 dni w tygodniu przez 12 tygodni. W drugim modelu myszom indukowano chemicznie rakotwórczość jelit siarczanem sodowym azoksymetanu/dekstranu (AOM/DSS). Grupie badanej 5 dni w tygodniu przez 10 tygodni podawano WA: 3 mg/kg masy ciała. Nowotwór wywołany przez AOM/DSS naśladuje ludzką kancerogenezę okrężnicy [30].

U myszy kontrolnych APC^{Min/+} rozwinęło się około 90 polipów w jelicie po 12 tygodniach. Myszy po podaniu WA w ilości 4 mg/kg masy ciała wykazały jednak znaczną redukcję całkowitej liczby polipów w porównaniu z myszami kontrolnymi. Polipy > 3 mm były niewykrywalne w jelicie czczym, jelicie krętym oraz okrężnicy myszy leczonych WA. Nie doszło również do kancerogenezy w jelicie czczym i okrężnicy w grupie otrzymującej WA [30].

W drugim modelu mysim podanie WA znacznie zmniejszyło liczbę guzów, częstość i rozmiar uszkodzeń oraz znamiennej redukcję guza o wielkości 2-3 mm, ale nie częstość występowania guza. Zwierzęta z AOM/DSS wykazywały dysplazję dużego stopnia, gruczolaki okrężnicy i zapalenie tkanek. Podawanie WA zmniejszyło wszystkie patologiczne zmiany u myszy [30].

Zaobserwowano, że poziomy ekspresji mRNA mediatorów zapalnych takich jak: IL-6, TNF- α i COX-2 (*selective cyclooxygenase 2 inhibitors*) były znacząco obniżone w polipach gruczolakowych oraz guzach myszy APC^{Min/+} i AOM/DSS karmionych WA w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Wykazano antyproliferacyjny wpływ WA na spontaniczne i indukowane chemicznie nowotwory jelitowe. Zbadano poziom ekspresji m.in. pAKT (AKT, *Akt-kinase/protein kinase B*) i czynnika transkrypcyjnego p65, które były znacznie obniżone w guzach i polipach w grupach leczonych WA.

pAKT to fosforylowana forma kinazy białkowej B, która jest zaangażowana w mechanizmy przeżycia komórek, a czynnik transkrypcyjny p65, jest jednym z inhibitorów apoptozy. Wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych Ki67 był znacznie obniżony w guzach po podaniu WA [30].

W innym badaniu Suman i współpracownicy [31] potwierdzili działanie przeciwnowotworowe WA w raku prostaty. Badanie przeprowadzono na transgenicznym myszom z gruczolakorakiem prostaty (TRAMP). Przeprowadzono dwa różne eksperymenty. W pierwszym sprawdzono, czy WA opóźnia progresję nowotworu. Podawano WA w stężeniu 3 lub 5 g/kg masy ciała od 6. do 44. tygodnia. Masa narządów moczowo-płciowych wynosiła w grupie kontrolnej 4,23 g, a w grupie badanej 3,15 g, co sugeruje hamowanie obciążenia nowotworem przez leczenie WA. W drugim zestawie eksperymentu podawano WA w dawce 3 mg/kg po wystąpieniu nowotworu, czyli od około 12. tygodnia do 34. tygodnia życia zwierząt. Narządy moczowo-płciowe ważyły 3,75 g u myszy kontrolnych i 1,05 g u leczonych myszy. Podawanie WA zapobiegało rozwojowi gruczolakoraka, a wszystkie myszy wykazywały łagodne zmiany do 29. tygodnia. Obserwowano również obniżenie ekspresji pAKT w guzach myszy leczonych WA, co wspomagało indukcję funkcji proapoptotycznych w komórkach raka prostaty w obu modelach eksperymentalnych. Autorzy sugerują, że AKT może być celem działania WA [31].

Tabela 1. Podsumowanie działania WS na podstawie badań klinicznych i przedklinicznych

Działanie	Badania	Dawka WS	Zmiana parametrów po podaniu WS
Działanie przeciwłękowe	Badanie kliniczne na ludziach z nasilonym stresem	300 mg ekstrakt z korzenia WS KSM-66	· spadek poziomu kortyzolu
	Badanie kliniczne na ludziach z nasilonym stresem	240 mg ekstraktu z WS (Shoden®)	· spadek poziomu kortyzolu i DHEA-s · wzrost poziomu testosteronu u mężczyzn · spadek poziomu lęku
	Badanie kliniczne na ludziach z nieregenerującym snem nocnym	120 mg ekstraktu z WS (Shoden®)	· poprawa jakości snu
Działanie neuroprotekcyjne	Badanie przedkliniczne na myszach z apoptozą neuronów dopaminergicznych indukowanych herbicydem i fungicydem	100 mg/kg masy ciała alkoholowego ekstraktu z WS (zawierającego głównie WA, witanolid A i witanolid B)	· poprawa kondycji · poprawa koordynacji · wzrost ekspresji Bcl-2 · spadek ekspresji Bax i iNOS · spadek ilości GFAP
	Badanie przedkliniczne na szczurach i komórkach mikrogleju i neuronach z neurodegeneracją związaną ze stanem zapalnym wywołanym podaniem LPS	140 mg/kg/dzień wodnego ekstraktu z liści WS (zawierający głównie WA i witanon)	· łagodzenie zapalenia nerwów i neurodegenerację · hamowanie apoptozy neuronów · wspomaganie pamięci roboczej i funkcji uczenia się · wspomaganie koordynacji ruchowej

	Badanie przedkliniczne na modelu stresu oksydacyjnego na linii komórkowej ludzkiego nerwiaka niedojrzałego	Ekstrakt z WS w zakresie stężeń od 0,25 do 1 mg/ml zawierający głównie witanolidy	<ul style="list-style-type: none"> · wzrost aktywności GPX · wzrost poziomu komórkowego ATP · zwiększenie żywotności komórek
Działanie kardioprotekcyjne	Badanie kliniczne na zdrowych wysportowanych ludziach	300 mg ekstrakt z korzenia WS KSM-66	<ul style="list-style-type: none"> · poprawa wyniku VO_{2max} · zwiększenie stężenia markerów antyoksydacyjnych · poprawa wydolności krążeniowo-oddechowej
	Badanie przedkliniczne na szczurach z martwicą mięśnia sercowego wywołaną izoprenalina	Wodno-alkoholowy ekstrakt z korzenia WS w dawkach w 25, 50 i 100 mg/kg masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> · wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych: GPX i SOD · hamowanie peroksydacji lipidów błon kardiomiocytów · zmniejszenie nacieku zapalnego i martwicy mięśnia sercowego · spadek do wartości prawidłowych aktywność LDH i CPK
	Badanie przedkliniczne na szczurach z hipercholesterolemią	0,75 i 1,5 g/szczura/dzień sproszkowanego korzenia WS	<ul style="list-style-type: none"> · spadek stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów · wzrost stężenia cholesterolu HDL i aktywności reduktazy HMG-CoA · spadek peroksydacji lipidów
	Badanie przedkliniczne na szczurach z miażdżycą tętnic indukowaną hipercholesterolemią	WA w dawce 10 mg/kg masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> · wzrost stężenia cholesterolu HDL · spadek stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów · zmniejszenie produktów stresu oksydacyjnego przez redukcję ROS i RNS · zmniejszenie stężenie mediatorów stanu zapalnego (zmniejszenie aktywności enzymu COX, oraz stężenia cytokin zapalnych IL-6 i TNF-α) · regulacja procesu apoptozy na drodze PI3K/Akt (zmniejszenie aktywności kaspazy-3 i -9, oraz białek Bax i Bim) · zmniejszenie patologicznych zmian w wątrobie i tętnicach · spadek peroksydacji lipidów · zmniejszenie stężenia CRP i leukocytów

Działanie przeciwcukrzycowe	Badanie kliniczne na ludziach wysoko zestresowanych z cukrzycą typu 2	300 mg ekstraktu z korzenia WS	<ul style="list-style-type: none"> · spadek stężenia glukozy na czczo i po posiłku · spadek poziomu HbA1C · spadek stężenia cholesterolu całkowitego · spadek poziomu stresu i poprawa jakości życia
	Badanie przedkliniczne na szczurach z insulinopornością	Sproszkowana WS 62,5 mg/g standardowej diety	<ul style="list-style-type: none"> · obniżenie stężenia glukozy · obniżenie stężenia insuliny · obniżenie stężenia mediatorów stanu zapalnego TNF-α i IL-6
	Badanie przedkliniczne na liniach komórkowych (mięśni szkieletowych, adipocytów i wysp beta trzustki)	Metanolowy ekstrakt z liści i korzenia WS w zakresie stężeń od 1 do 500 μ g/ml. oraz wyizolowane witanolidy	<ul style="list-style-type: none"> · zwiększenie wychwytu glukozy w komórkach mięśni szkieletowych i adipocytach · zwiększenie wydzielania insuliny przez wyspy beta trzustki
Działanie przeciwnowotworowe	Badanie przedkliniczne na myszach z przeszczepionymi komórkami guza mięsaka	Alkoholowy ekstrakt z korzenia WS w dawkach od 200 do 1000 mg/kg masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> · działanie antyproliferacyjne
	Badanie przedkliniczne na chomikach z indukowaną kancerogenezą	WA 20 mg/kg masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> · zahamowanie kancerogenezy
	Badanie przedkliniczne na transgenicznym myszach z rakiem sutka	100 μ g WA dootrzewnowo	<ul style="list-style-type: none"> · zmniejszenie wielkości guza · zmniejszenie częstości przerzutów do płuc · indukcja apoptozy przez hamowanie kompleksu III mitochondrialnego łańcucha oddechowego i ROS · zmniejszenie wykorzystania glukozy, obniżenie glikolizy i produktów cyklu kwasu trikarboksylowego w osoczu i tkankach guza
	Badanie przedkliniczne na myszach ze spontaniczną i indukowaną chemicznie kancerogenezą jelit	WA w dawce 4 i 3 mg/kg masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> · redukcja całkowitej liczmy polipów · zmniejszenie mnogości guzów, częstotliwości i rozmiaru uszkodzeń · zmniejszenie patologicznych zmian w jelitach · obniżenie ekspresji mediatorów zapalnych: IL-6,

			TNF- α i COX-2
			· obniżenie ekspresji pAKT i p65, które są odpowiedzialne za przeżycie komórki
	Badanie przedkliniczne na transgenicznym myszom z spontanicznym gruczolakorakiem prostaty	WA w dawce 3 lub 5 g/kg masy ciała	· zmniejszenie masy narządów moczowo-płciowych · zapobieganie rozwojowi gruczolakoraka · indukcja apoptozy przez obniżenie ekspresji pAKT w guzach

Źródło: opracowanie własne na podstawie [11-31]. Wykaz skrótów użytych w tabeli: Bim – białko proapoptotyczne z rodziny białek Bcl-2, COX – cyklooksygenaza, CPK – kinaza fosfokreatynowa, CRP – białko C-reaktywne, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, PI3K/Akt – ścieżka sygnałowa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej AKT, RNS – reaktywne formy azotu, TCA – cykl kwasu trikarboksylowego.

4. Wnioski

Badania kliniczne w większości potwierdzają skuteczność WS w łagodzeniu stresu u ludzi, poprawie zasypiania, polepszeniu jakości snu oraz znaczną redukcję poziomu kortyzolu (tab. 1). Przytoczone badania wykazały, że WS pozytywnie wpływało na poprawę wydolności krążeniowo-oddechowej u sportowców. U chorych z cukrzycą typu 2 i znacznym poziomem stresu zaobserwowano obniżenie glikemii, łatwiejsze kontrolowanie choroby, spadek poziomu lęku i poprawę jakości życia.

Raporty z badań przedklinicznych pokazują potencjalną wartość terapeutyczną w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. W badaniach tych zaobserwowano, że pomimo uszkodzenia neuronów dopaminergicznych podanie ekstraktu z WS podnosiło poziom dopaminy oraz poprawiało koordynację ruchową. Podanie WS skutkowało przywróceniem funkcji mitochondriów, spadkiem poziomu markerów: apoptozy, stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego.

Badania przedkliniczne *Ashwagandha* potwierdzają działanie kardioprotekcyjne. Wykazano, że WS znacznie zwiększało aktywność enzymów antyoksydacyjnych, przez co działało ochronnie na uszkodzenia oksydacyjne komórek. Podanie WS zabezpieczało przed peroksydacją lipidów błonowych w komórkach mięśnia sercowego, zapewniając integralność błony oraz znacznie zmniejszało naciekanie komórek zapalnych. Wykazano nadto, że WS obniżało również poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zapobiegało tworzeniu się blaszki miażdżycowej, a jej działanie jest porównywalne do szeroko stosowanych w dzisiejszych czasach statyn.

Badania na zwierzętach z insulinoopornością potwierdzają działanie przeciw cukrzycowe WS przez obniżenie poziomu glukozy, insuliny i mediatorów stanu zapalnego. WS zapobiegało również powikłaniom cukrzycowym. Udowodniono na modelu komórkowym, że WA wpływało na zwiększenie wychwytu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych.

Raporty z badań przedklinicznych potwierdzają działanie WA w zapobieganiu lub spowalnianiu rozwoju raka wywodzącego się z różnych tkanek/narządów, m.in. z jamy ustnej, skóry, sutka, jelit i prostaty. WA jest potencjalnym środkiem przeciwnowotworowym, immunomodulującym i chemoprewencyjnym. Działa przez modelowanie cyto-

toksyczności w komórkach nowotworowych, powodując gromadzenie wewnątrzkomórkowo ROS. Dodatkowo hamuje: niekontrolowaną proliferację (powoduje obniżenie pAKT i p65), stan zapalny (obniżenie ekspresji mediatorów zapalnych IL-6 i TNF- α oraz COX-2) oraz przeżycie komórek nowotworowych (wpływa na równowagę Bcl-2/Bax).

Spośród wszystkich substancji bioaktywnych wydaje się, że największy potencjał terapeutyczny posiada WA. Badania kliniczne przedstawione w niniejszej pracy potwierdzają bezpieczeństwo stosowania ekstraktów z WS, ponieważ w żadnym z badań nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. Nadmienić jednakże należy, że większość badań klinicznych i przedklinicznych prowadzonych była na stosunkowo małej grupie badanej. Potwierdzenie skuteczności preparatów z WS wymaga więc zaprojektowania dużego, randomizowanego badania z użyciem standaryzowanych preparatów.

Literatura

1. Mukherjee P.K., Banerjee S., Biswas S., Das B., Kar A., Katiyar C.K., *Withania somnifera (L.) Dunal – Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda*, *Jurnal of Ethnopharmacology*, Vol. 264, 2021, e. 113157.
2. Gaurav N., Kumar A., Tyagi M., Kumar D., Chauhan U., Singh A., *MORPHOLOGY OF WITHANIA SOMNIFERA (Distribution, Morphology, Phytosociology of Withania somnifera L. Dunal)*, *International Jurnal of Current Science Reaserch*, Vol. 1, 2015, s. 164-173.
3. Munien, P., Naidoo, Y., Naidoo G., *Micromorphology, histochemistry and ultrastructure of the foliar trichomes of Withania somnifera (L.) Dunal (Solanaceae)*, *Planta*, Vol. 242, 2015, s. 1107-1122.
4. Kalra R., Kaushik N., *Withania somnifera (Linn.) Dunal: a review of chemical and pharmacological diversity*, Springer: *Phytochemistry Reviews*, 2017, Volume 16(6), s. 1-35.
5. Saidulu Ch., Venkateshwar C., Gangadhar Rao S., *Preliminary Phytochemical Studies Of Medicinal Plant Drug: Withania Somnifera Linn*, *Biolife*, Volume 2(1), 2014, s. 306-312.
6. Matsuda H., Murakami T., Kishi A., Yoshikawa M., Structures of withanosides I, II, III, IV, V, VI, and VII, new withanolide glycosides, from the roots of Indian *Withania somnifera* DUNAL. and inhibitory activity for tachyphylaxis to clonidine in isolated guinea-pig ileum, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 9(6), 2001, s. 1499-1507.
7. John J., *Therapeutic Potential of Withania somnifera: A Report on Phytopharmacological Properties*, *Internatiolan Jurnal od Pharmaceutical Sciences and Research*, 2014, Volume 5(6), 2014, s. 2131-2148.
8. Kiriwardane A.S., Dharmadasa R.M., Samarasinghe K., *Distribution of withaferin A, an anticancer potential agent, in different parts of two varieties of Withania somnifera (L.) Dunal. grown in Sri Lanka, Pakistan*, *Journal of Biological Sciences*, Vol. 16(3), 2013, s. 141-144.
9. Ganzera M., Choudhary M.I., Khan I.A., *Quantitative HPLC analysis of withanolides in Withania somnifera*, *Fitoterapia*, Vol. 74(1-2), 2003, s. 68-76.
10. Gierczyński J., *Impact of the costs of civilization diseases on the health policy in European Union countries and in Poland. Wpływ kosztów chorób cywilizacyjnych na politykę zdrowotną w krajach Unii Europejskiej i w Polsce*, *Journal of Health Policy, Insurance and Management*, Vol. 10, 2012, s. 93-113.
11. Chandrasekhar K., Kapoor J., Anishetty S., *A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults*, *Indian Journal of Psychological Medicine*, Vol. 34(3), 2012, s. 255-262.

12. Lopresti A.L., Smith S.J., Malvi H., Kodgule R., *An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (Withania somnifera) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*, *Medicine (Baltimore)*, Volume 98(37), 2019, e. 17186.
13. Deshpande A., Irani N., Balkrishnan R., Benny I.R., *A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (Withania somnifera) extract on sleep quality in healthy adults*, *Sleep Medicine*, Vol. 72, 2020, s. 28-36.
14. Prakash, J., Chouhan S., Yadav S.K., Westfall S., Rai S.N., Singh S.P., *Withania somnifera Alleviates Parkinsonian Phenotypes by Inhibiting Apoptotic Pathways in Dopaminergic Neurons*, *Neurochemical Research*, Vol. 39, 2014, s. 2527-2536.
15. Gupta M., Kaur G., *Withania somnifera (L.) Dunal ameliorates neurodegeneration and cognitive impairments associated with systemic inflammation*, *BMC Complementary Alternative Medicine*, Vol. 19(1), 2019, e. 217.
16. Wongtrakul J., Thongtan T., Kumrapich B., Saisawang C., Ketterman A.J., *Neuroprotective effects of Withania somnifera in the SH-SY5Y Parkinson cell model*, *Heliyon*, Vol. 7(10), 2021, el. 08172.
17. Tiwari S., Gupta S.K., Pathak A.K., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effect of Ashwagandha (Withania somnifera dunal.) root extract in improving cardiorespiratory endurance and recovery in healthy athletic adults*, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 272, 2021, e. 113929.
18. Mohanty I., Arya D.S., Dinda A., Talwar K.K., Joshi S., Gupta S.K., *Mechanisms of cardioprotective effect of Withania somnifera in experimentally induced myocardial infarction*, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 94(4), Apr, 2004, s. 184-190.
19. Visavadiya N.P., Narasimhacharya A.V., *Hypocholesteremic and antioxidant effects of Withania somnifera (Dunal) in hypercholesteremic rats*, *Phytomedicine*, Vol. 14(2-3), 2007, s. 136-142.
20. Zhang L., Shi Y., Yan M., Zhang G., *Modulatory action of withaferin-A on oxidative damage through regulation of inflammatory mediators and apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in high cholesterol-induced atherosclerosis in experimental rats*, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, Vol. 36(10), 2022, e. 23154.
21. Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S., *Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies*, *Diabetes & Metabolism Journal*, Vol. 46(1), 2022, s. 15-37.
22. Nayak S., Nayak S., Panda B.K., Das S., *A Clinical Study on Management of Stress in Type-2 Diabetes Mellitus (Madhumeha) with Ashwagandha (Withania Somnifera)*, *AYUSHDHARA*, Vol. 2(6), 2015, s. 413-417.
23. Samadi Noshahr Z., Shahraki M.R., Ahmadvand H., Nourabadi D., Nakhaei A., *Protective effects of Withania somnifera root on inflammatory markers and insulin resistance in fructose-fed rats*, *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, 3(2), 2015, s. 62-67.
24. Gorelick J., Rosenberg R., Smotrich A., Hanuš L., Bernstein N., *Hypoglycemic activity of withanolides and elicited Withania somnifera*, *Phytochemistry*, Vol. 116, 2015, s. 283-289.
25. Mehta V., Chander H., Munshi A., *Mechanismsof Anti-Tumor Activity of Withania somnifera (Ashwagandha)*, *Nutrition and Cancer*, 2021(6), 2020, s. 914-926.
26. Das T.P., Suman S., Alatas H., Ankem M.K., Damodaran C., *Inhibition of AKT promotes FOXO3a-dependent apoptosis in prostate cancer*, *Cell Death & Disease*, Vol. 7(2), 2016, e. 2111.
27. Devi P.U., Sharada A., Solomon F., Kamath M.S., *In vivo growth inhibitory effect of Withania somnifera (Ashwagandha) on a transplantable mouse tumor, Sarcoma 180*, *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol. 30(3), 1992, s. 69-172.
28. Manoharan S., Panjamurthy K., Menon V.P., Balakrishnan S., Alias L.M., *Protective effect of Withaferin-A on tumour formation in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced*

- oral carcinogenesis in hamsters, *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol. 47, 2009, s. 16-23.
29. Hahm E.R., Lee J., Kim S.H., Sehwat A., Arlotti J.A., Shiva S.S., Bhargava R., Singh S.V., *Metabolic alterations in mammary cancer prevention by withaferin A in a clinically relevant mouse model*, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 105(15), 2013, s. 1111-1122.
30. Chandrasekaran B., Pal D., Kolluru V., Tyagi A., Baby B., Dahiya N.R., Youssef K., Alatassi H., Ankem M.K., Sharma A.K., Damodaran C., *The chemopreventive effect of withaferin A on spontaneous and inflammation-associated colon carcinogenesis models*, *Carcinogenesis*, Vol. 39(12), 2018, s. 1537-1547.
31. Suman S., Das T.P., Moselhy J., Pal D., Kolluru V., Alatassi H., Ankem M.K., Damodaran C., *Oral administration of withaferin A inhibits carcinogenesis of prostate in TRAMP model*, *Oncotarget*, Vol. 7(33), 2016, s. 53751-53761.

Wykorzystanie Ashwagandha (*Withania somnifera*) we wspomaganiu leczenia chorób cywilizacyjnych

Streszczenie

Withania somnifera (WS) jest znanym od blisko 3000 lat i szeroko stosowanym indyjskim ziołem. W tradycyjnej medycynie znana była jako roślina poprawiająca zdrowie i vitalność. Współcześnie społeczeństwo bardzo chętnie sięga po preparaty roślinne we wspomaganiu leczenia swoich dolegliwości. W przeglądzie skoncentrowano się na chorobach, które najczęściej dotyczą nasze społeczeństwo. Dokonano przeglądu działania ekstraktów z WS i jej substancji bioaktywnych, głównie witaferyny A. W artykule skupiono się na recenzowanych artykułach badawczych potwierdzających działanie przeciwłkowe, neuroprotektyjne, kardioprotekcyjne, przeciwnowotworowe oraz przeciwcukrzycowe WS. Powszechnie badania przeprowadzono na ludziach, modelach zwierzęcych i liniach komórkowych. WS wykazuje znaczne obniżenie poziomu lęku oraz poprawę jakości snu wśród ludzi. W modelach zwierzęcych w chorobach neurodegeneracyjnych zaobserwowano znaczną poprawę kondycji i koordynacji ruchowej, poprawę pamięci roboczej oraz zmniejszenie uszkodzeń neuronów wywołanych stresem oksydacyjnym. Podanie WS również istotnie poprawiało parametry antyoksydacyjne w uszkodzonym mięśniu sercowym u szczurów. U ludzi zaobserwowano poprawę wydolności krążeniowo-oddechowej, wzrost poziomu enzymów antyoksydacyjnych oraz ogólną poprawę jakości życia. WA obniżała również poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów porównywalnie do szeroko stosowanych w dzisiejszych czasach statyn. Badania wykazały, że WS obniża poziom glukozy, insuliny oraz ilość mediatorów zapalnych u szczurów z insulinoopornością. U ludzi z cukrzycą typu 2 badania również wykazały lepszą kontrolę glikemii i obniżenie poziomu stresu po przyjmowaniu ekstraktu z WS. W walce z nowotworami zauważono, że WA ma właściwości antyproliferacyjne. W badaniach na zwierzętach wykazano potencjał ochronny przed wytworzeniem guzów oraz zmniejszenie wielkości powstałych guzów dzięki indukcji apoptozy zależnej od reaktywnych form tlenu. W guzach po podaniu WA zaobserwowano obniżenie ekspresji mediatorów zapalnych (IL-6 i TNF- α oraz COX-2). Ashwagandha ma ogromny potencjał terapeutyczny, ale wymaga jeszcze wielu badań naukowych w celu opracowania bezpiecznych strategii leczenia, a także wystandaryzowanej uprawy.

Słowa kluczowe: cukrzyca, nowotwory, stan zapalny, stres oksydacyjny, zawał mięśnia sercowego

The use of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in supporting the treatment of civilization diseases

Abstract

Withania somnifera (WS) is known for nearly 3000 years and widely used Indian herb. In traditional medicine, it was known as a plant that improves health and vitality. Nowadays, society is very eager to use plant preparations to support the treatment of their ailments. The review focuses on the diseases that most often affect our society. The manuscript reviewed the effects of WS extracts and its bioactive substances, mainly withaferin A. The article focuses on peer-reviewed research articles confirming the anxiolytic, neuroprotective, cardioprotective, anti-cancer and anti-diabetic effects of WS. These experiments were conducted in human, animal and cell models. WS shows a significant reduction in the level of anxiety and an improvement in the quality of sleep among humans. In animal models of neurodegenerative diseases,

a significant improvement in fitness and motor coordination, improvement in working memory and reduction of neuronal damage caused by oxidative stress have been observed. Administration of WS also significantly improved antioxidant parameters in damaged myocardium in rats. In humans, an improvement in cardiorespiratory fitness, an increase in the level of antioxidant enzymes and an overall improvement in the quality of life have been observed. WA also lowered total cholesterol and triglycerides comparable to the now widely used statins. Researches have shown that WS reduces the level of glucose, insulin and the amount of inflammatory mediators in rats with insulin resistance. In people with type 2 diabetes, studies also have shown better glycemic control and reduced stress levels after taking WS extract. In the fight against cancer, WA has been noted to have anti-proliferative properties. Animal studies have demonstrated a protective potential against tumor formation and reduced tumor size by inducing reactive oxygen species-dependent apoptosis. In tumors, after administration of WA, a decrease in the expression of inflammatory mediators (IL-6, TNF- α and COX-2) was observed. Ashwagandha has great therapeutic potential, but still requires much research to develop safe treatment strategies and standardized cultivation.

Keywords: cancer, diabetes, inflammation, myocardial infarction, oxidative stress

Indeks Autorów

Artykiewicz K.	76
Babeshko O.	142
Błachowiak S.	101, 266
Bojanowska M.	128, 181
Darowski J.	101
Ejdys M.	51
Gniadzik W.	155
Hołyńska-Iwan I.	101, 266
Iwański M.	21, 66
Janczewska M.	76
Jezierski Z.	7
Kaczmarek K.	101, 266
Korzan K.	237
Kowalczyk A.	237
Kwiatkowska A.	170
Latocha M.	114
Lis M.	170
Markuszewski L.	7
Michalewska E.	237
Miłuch T.	170
Nowakowska I.	237
Płonka-Czerw J.	114
Puz P.	42
Rak S.	237
Rotter P.	93
Sawonik S.	28
Skrzypek A.	128, 181
Sokołowska A.	21, 66
Stróż S.	197, 213, 228
Styczeń A.	76
Szydłak D.	237
Tarasiewicz A.	101, 266
Topyła-Putowska W.	76
Wieczorek J.	51
Wysokińska-Polańczyk K.	76
Wysokiński A.	28, 76
Zawiślak J.	76