

# MEDYCYNA WE WSPÓŁCZESNYM ŚWIECIE

PRZEGLĄD  
WSPÓŁCZESNYCH  
ZAGADNIENÍ

REDAKCJA  
MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA  
PAWEŁ A. LESZCZYŃSKI  
DAWID KOBYLAŃSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

MEDYCYNA  
WE WSPÓŁCZESNYM ŚWIECIE

PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH ZAGADNIEŃ

REDAKCJA NAUKOWA

MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA  
PAWEŁ A. LESZCZYŃSKI  
DAWID KOBYLAŃSKI



# MEDYCYNA WE WSPÓŁCZESNYM ŚWIECIE

PRZEGLĄD  
WSPÓŁCZESNYCH  
ZAGADNIENÍ

REDAKCJA  
MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA  
PAWEŁ A. LESZCZYŃSKI  
DAWID KOBYLAŃSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

REDAKCJA NAUKOWA

PRZEWODNICZĄCA KOMITETU NAUKOWEGO:

MGR MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA

WICEPRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

PROF. AJP DR HAB. PAWEŁ A. LESZCZYŃSKI

WICEPRZEWODNICZĄCY KOMITETU REDAKCYJNEGO:

DAWID KOBYLAŃSKI

SEKRETARZ KOMITETU REDAKCYJNEGO: RAFAŁ STACHYRA

REDAKCJA TECHNICZNA

MGR INŻ. RAFAŁ MINIERSKI

MGR ANETA JURSKA-GAWRYSIAK

ADRIAN WASILEWSKI

DR DAWID PIETRAS

LEK. MAGDALENA KĘDZIORA

RECENZJA

DR N. MED. IZABELA ZAKROCKA

DR N. MED. JOLANTA SZELIGA-KRÓL

DR N. MED. AGATA MICHALAK

DR INŻ. RAFAŁ ŚPIEWAK

KOREKTA REDAKTORSKA, SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67527-91-0

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2023

# SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA.....	6
WPEŁYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA 3 NA ZAPALENIE, NOWOTWORZENIE I MIKROBIOTĘ JELIT.....	9
WERONIKA WALLACH	
CZYNNIKI WPEŁYWAJĄCE NA ZDOLNOŚCI POZNAWCZE I ROZWÓJ POTOMSTWA WEDŁUG NAJNOWSZYCH BADAŃ.....	20
WERONIKA WALLACH	
WPEŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA CZYNNIKI RYZYKA CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH.....	35
WERONIKA WALLACH	
PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH METOD LECZENIA NAJCZĘSTSZYCH PIERWOTNYCH BÓŁÓW GŁOWY ORAZ PERSPEKTYWY MOŻLIWYCH TERAPII W PRZYSZŁOŚCI.....	49
GABRIELA GRYŁOWSKA	
WITAMINA D W PRAKTYCE KLINICZNEJ - WPEŁYW JEJ NIEDOBORU I SUPLEMENTACJI NA WYSTĘPOWANIE CHOROÓB.....	62
GABRIELA GRYŁOWSKA	

## PRZEDMOWA

Niniejszym przedstawiamy Państwu monografię naukową zatytułowaną *MEDYCYNA WE WSPÓŁCZESNYM ŚWIECIE - PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH ZAGADNIENI*, w której znajdują Państwo pięć autorskich rozdziałów młodych adeptów nauki.

Pierwsze trzy rozdziały monografii otwierają artykuły autorstwa WERONIKI WALLACH. Celem pierwszego artykułu pt. *WPLYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA 3 NA ZAPALENIE, NOWOTWORZENIE I MIKROBIOTĘ JELIT* jest przedstawienie wpływu suplementacji oraz diety bogatej w kwasy tłuszczowe omega-3 na zdrowie człowieka. Omówione zostanie ich znaczenie w kształtowaniu się mikrobioty zasiedlającej ludzkie jelita, rola w procesach zapalnych oraz protekcji przed nowotworzeniem. Przedstawione zostaną procesy jakie zachodzą w komórkach po ich spożyciu oraz tego następstwa. Celem drugiego rozdziału monografii pt. *CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA ZDOLNOŚCI POZNAWCZE I ROZWÓJ POTOMSTWA WEDŁUG NAJNOWSZYCH BADAŃ* jest przedstawienie wniosków płynących z badań i zainteresowanie przyszłych matek tematem profilaktyki zaburzeń neurorozwojowych oraz możliwymi sposobami, które zwiększą zdolności poznawcze dziecka. Natomiast celem trzeciego rozdziału pt. *WPLYW POSTU PRZERYWANEGO NA CZYNNIKI RYZYKA CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH* jest przedstawienie wpływu coraz popularniejszego sposobu żywienia, jakim jest post przerywany, na ciśnienie tętnicze krwi, masę ciała, poziomy lipidów, mikroflorę jelitową, rytm okołodobowy oraz układ endokrynologiczny. Omówione zostanie jego znaczenie w kontekście zapobiegania cukrzycy typu II, nadciśnieniu tętniczemu, otyłości, miażdżycy i incydentom sercowo-naczyniowym. Ta praca umożliwi zapoznanie się z korzyściami, jakie niesie ze sobą post przerywany i zachęci do jego stosowania.

Czwarty artykuł autorstwa GABRIELI GRYLOWSKIEJ pt. PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH METOD LECZENIA NAJCZĘSTSZYCH PIERWOTNYCH BÓLÓW GŁOWY ORAZ PERSPEKTYWY MOŻLIWYCH TERAPII W PRZYSZŁOŚCI obejmuje zagadnienie bólu głowy jako jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na całym świecie. Celem niniejszego artykułu jest omówienie współcześnie stosowanych środków farmakologicznych i innych metod terapii pierwotnych bólów głowy, ze szczególnym uwzględnieniem perspektyw na leczenie w przyszłości.

Celem ostatniego z rozdziałów autorstwa GABRIELI GRYLOWSKIEJ pt. *WITAMINA D W PRAKTYCE KLINICZNEJ - WPŁYW JEJ NIEDOBORU I SUPLEMENTACJI NA WYSTĘPOWANIE CHOROÓB* jest przegląd i omówienie dostępnej literatury dotyczącej znaczenia witaminy D i jej niedoboru w praktyce klinicznej. Artykuł porusza również temat suplementacji witaminy D jak również stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, jakie następne kierunki badań powinny zostać podjęte, aby sprawdzone zostały możliwości jej pomocniczego zastosowania w terapii i prewencji określonych chorób.

W imieniu Komitetu Redakcyjnego niniejszego tomu pragniemy podziękować wszystkim osobom zaangażowanym w proces jego wydania, w tym m.in. wydawnictwu, recenzentom oraz autorom.

#### **REDAKCJA NAUKOWA:**

MGR MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA,  
PROF. AJP DR HAB. PAWEŁ A. LESZCZYŃSKI ,  
DAWID KOBYLAŃSKI





WERONIKA WALLACH  
INTERNISTYCZNE STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE  
PRZY KATEDRZE I KLINICE NEFROLOGII  
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

# WPŁYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA 3 NA ZAPALENIE, NOWOTWORZENIE I MIKROBIOTĘ JELIT

**Streszczenie:** Celem artykułu jest przedstawienie wpływu suplementacji oraz diety bogatej w kwasy tłuszczowe omega-3 na zdrowie człowieka. Omówione zostanie ich znaczenie w kształtowaniu się mikrobioty zasiedlającej ludzkie jelita, rola w procesach zapalnych oraz protekcji przed nowotworzeniem. Przedstawione zostaną procesy jakie zachodzą w komórkach po ich spożyciu oraz tego następstwa. Styl życia a w nim odpowiednia dieta należy do głównych czynników profilaktycznych. Przez zmiany jakie zaszły w przemyśle spożywczym zmienił się stosunek kwasów omega-3 do omega-6, który przyczynił się do zmiany wachlarza chorób znacznej części populacji. Czy niepozorna tabletka lub zwiększona liczba spożywanych tłustych ryb może zapobiec ADHD, depresji, zawałowi serca, nowotworowi?

**Słowa kluczowe:** suplementacja, olej rybi, omega 3, wielonienasycone kwasy tłuszczowe

## 1. WPROWADZENIE

Modyfikacja nawyków żywieniowych doprowadziła do zmiany spożycia kwasów tłuszczowych, przy wyraźnym ograniczeniu spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 i wzroście spożycia kwasów tłuszczowych omega-6, co może być przyczyną różnych zaburzeń. (Gomez i in. 2011 s. 323–329)

Od lat 80-tych do dziś przeprowadzono wiele badań mających na celu określenie wpływu n-3 PUFA na procesy metaboliczne i fizjologiczne, homeostazę żywieniową, stan zdrowia i choroby (Liu i in. 2022). Kwasy tłuszczowe omega-3 inaczej nazywane kwasami tłuszczowymi  $\omega$ -3 (n-3 FAs) lub kwasami tłuszczowymi n-3 są heterogenną grupą kwasów tłuszczowych z podwójnym wiązaniem między trzecim a czwartym atomem węgla od końca metylowego (od  $\omega$ -1 atom węgla). Ich funkcje od dawna budzą zainteresowanie w świecie medycyny. Wyróżniamy wśród nich jednonienasycone kwasy tłuszczowe - MUFA (ang. *monounsaturated fatty acid*) oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe PUFA (ang. *polyunsaturated fatty acid*). Sprzężone kwasy tłuszczowe CFA (ang. *conjugated fatty acids*) to podzbiór PUFA z co najmniej jedną parą sprzężonych wiązań podwójnych, tj. wiązania podwójne nie są oddzielone mostkami metylenowymi, ale jednym wiązaniem pojedynczym. (Cholewski i in. 2018, Nagao i in. 2005 s. 152-157)

Pośród kwasów omega-3 większość badań naukowych dotyczy trzech: kwasu alfa-linolenowego (ALA), kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA). ALA zawiera 18 atomów węgla, podczas gdy EPA zawiera 20 atomów węgla, a DHA zawiera 22 (NIH). Te kwasy tłuszczowe można syntetyzować z prekursora diety i niezbędnego kwasu tłuszczowego ALA, jednak szlak syntezy wymaga kilku reakcji chemicznych wydłużania i desaturacji, także konwersja dwóch form aktywnych u człowieka jest znacząco mniej wydajna niż wchłanianie z pożywienia. W związku z tym zaleca się spożywanie pokarmów bogatych w EPA i DHA, jednak żywność bogata w te kwasy tłuszczowe nie jest rozpowszechniona. (Costantini i in. 2017)

Zarówno człowiek jak i ryby nie są w stanie skutecznie syntetyzować DHA i EPA z ich prekursora ALA. Głównymi źródłami n-3 PUFA (EPA jak i DHA) są algi morskie i fitoplankton, które jedzą ryby morskie, w ten sposób gromadząc je w tłuszczu. Kwasy omega - 3 zawarte są także w orzechach i nasionach. (Liu i in. 2022, Marshall i in. 2022 s. 607–632)

Spożycie DHA i EPA z pożywieniem ma bardzo niewielki udział w całkowitym dziennym spożyciu omega-3 (około 40 mg u dzieci i młodzieży oraz około 90 mg u dorosłych). Przyjmowanie suplementów diety zawierających kwasy omega-3 przyczynia się do uzupełnienia dziennego zapotrzebowania na kwasy omega-3. National Health Interview Survey w ankiecie z 2012 r. wskazało, że 7,8% dorosłych w USA i 1,1% dzieci w USA przyjmuje suplementy zawierające olej rybi, omega-3 i/lub EPA lub DHA. (Lin i in. 2022)

Wpływ PUFA na zapalenie jest wieloczynnikowy tj. produkcja ich metabolitów - oksylipin, regulacja czynników transkrypcyjnych i zmian

epigenetycznych. Profile oksylipin w ustroju są zależne od składu spożywanego kwasów tłuszczowych. Ponadto badania na myszach udowodniły, że stosunek kwasów n-6/n-3 w tkankach wpływa na jej mikrobiom oraz ma ogromny wpływ na choroby przewlekłe, między innymi choroby nowotworowe i zapalne. (Liput i in. 2021)

Omega-3 PUFA oferuje multum korzyści klinicznych, między innymi modulację odporności i działanie przeciwzapalne, ochronę układu sercowo-naczyniowego, przy niewielkiej liczbie łagodnych, nieuciążliwych skutków ubocznych. (Lin i in. 2022)

## 2. ZAPALENIA

Przyczyną uszkodzenia komórek i tkanek jest często reakcja zapalna w wyniku działania patogenów, martwiczo zmienionych komórek lub nieprawidłowych reakcji immunologicznych, takich jak procesy autoimmunologiczne czy alergię. W każdej z tych sytuacji komórki zapalne, w tym neutrofile, makrofagi, limfocyty i inne leukocyty, wydzielają substancje, które mogą oprócz zniszczenia drobnoustrojów, prowadzić do uszkodzenia tkanki gospodarza. (Kumar i in. 2019 s. 53). Zbyt duża ilość sygnałów zapalnych lub upośledzenie szlaków przeciwzapalnych prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, który jest charakterystyczny dla chronicznych zaburzeń zdrowotnych. Wszystkie endogenne bioaktywne lipidy – a przed wszystkim eikozanoidy, wyspecjalizowane mediatory prorozdzielcze lipidów, endokannabinoidy i lizoglicerofosfolipidy – są znacząco zaangażowane w przewlekły stan zapalny, który występuje w chorobach, takich jak zaburzenia autoimmunologiczne i neurodegeneracyjne, nieswoiste zapalenia jelit, rak, cukrzyca, miażdżycę tętnic i astma. (Leuti i in. 2020 s. 133–169)

W zapobieganiu chorobom przewlekłym ma więc znaczenie proporcja n-3/n-6 w diecie. Wiąże się to z przeciwzapalnymi funkcjami kwasu linolowego i długołańcuchowych PUFA n-3 (Liput i in. 2021).

Dowodzono, że kwasy tłuszczowe omega-3 mają przeciwzapalne i przeciwagregacyjne właściwości oraz pomagają w hamowaniu powolnej inaktywacji fizjologicznej. Dowiedzono, że zwiększone spożycie DHA i EPA skutkuje zwiększonym pojawianiem się tych kwasów tłuszczowych w fosfolipidach błon komórek biorących udział w stanie zapalnym. W związku z tym błony komórkowe stają się bardziej płynne, co wpływa na zachowanie paru białek błonowych, w tym na ich agregację w platformy sygnałowe. W rezultacie przekazywanie sygnałów zapalnych w komórkach zapalnych, na przykład

z lipopolisacharydu zostaje osłabione. Wiąże się to ze zmniejszoną aktywnością prozapalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik jądrowy kappa - wzmacniacz łańcucha lekkiego aktywowanych limfocytów B (NF- $\kappa$ B). Takie czynniki transkrypcyjne odpowiadają za regulację ekspresji genów kodujących wiele chemokin, cytokin, cząsteczek adhezyjnych, enzymów zapalnych i proteaz. Tak więc długołańcuchowe PUFA omega-3 mogą wpływać na wiele mediatorów zapalnych, a przez to wykazywać działanie przeciwzapalne. Ponadto zaletą wzrostu poziomu EPA i DHA w błonach komórek zapalnych jest to, że częściowo zastępują one kwas arachidonowy omega-6 PUFA, który jest substratem dla enzymów takich jak lipooksygenaza, cyklooksygenaza i cytochrom P450 wytwarzających eikozanoidy np. leukotrien B<sub>4</sub>, prostaglandyna E<sub>2</sub>, które należą do mediatorów stanu zapalnego. (Troesch i in. 2020) Co więcej, produkty EPA i DHA, które uległy peroksydacji hamują indukowaną indukcję syntazy tlenu azotu NOS (ang. *nitric oxide synthase*) oraz zmniejszają produkcję tlenu azotu w prozapalnych hepatocytach stymulowanych cytokinami. Prowadzenie do zmniejszenia syntezy NO jest uważane za działanie przeciwzapalne (Liput i in. 2021)

W licznych badaniach opisany jest wpływ suplementacji kwasów omega-3 na proces chorobowy. W badaniach u chorych na anemię sierpowatą zaobserwowano, że suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 przez okres 6 miesięcy znacząco obniżyła poziom homocysteiny (marker stanu zapalnego) u wszystkich 43 pacjentów, podczas gdy poziom wysokoczułego białka C-reaktywne był obniżony jedynie u kobiet w wieku 11-16 lat. W innych badaniach u wszystkich przebadanych pacjentów zaobserwowano znaczącą redukcję parametrów stresu oksydacyjnego przy wzroście obrony antyoksydacyjnej (Das i in. 2022, Khan i in. 2022 s. 513–518).

Ponadto suplementacja omega-3 PUFA znacząco obniżyła poziom IL-6 u spożywających 1000 mg oleju rybiego zawierającego > 900 mg kwasu eikozapentaenowego (EPA) dziennie u 27 pacjentów poddawanych hemodializie przez 3 miesiące. (Lin i in. 2022)

PUFA omega-3 są charakteryzują się działaniem przeciwzapalnym, w porównaniu z PUFA omega-6, które związane są z działaniem prozapalnym, ze względu na różne metabolity lipidowe. Co więcej, w badaniach dotyczących ich wpływu na odporność, wykazano, że suplementacja PUFA omega-3 zapewnia wiele korzyści zdrowotnych w walce z wieloma przewlekłymi chorobami zwyrodnieniowymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroby układu krążenia, choroba zapalna jelit, depresja i rak, o czym więcej napisano poniżej. (Costantini i in. 2017)

### 3. MIKROBIOTA

Oszacowano, że mikroflora jelitowa zawiera 150 razy więcej genów niż genom ludzki. Szacuje się, że geny te należą do około 1000 drobnoustrojów, a różnorodność gatunkowa dochodzi do kilkuset na osobnika. Mimo tej zmienności, mikroflora jelitowa u ludzi charakteryzuje się pewnymi podobieństwami. Około 60% bakterii jelitowych należy do rodzaju Firmicutes i Bacteroidetes. Wśród nich Bifidobacterium, Escherichia, Streptococcus, Lactobacillus, Bacteroides, Clostridium i Ruminococcus są najczęściej spotykanymi u dorosłych. Jednak wiele czynników wpływa na skład bakterii pod względem rodzaju i liczebności taksonów, co powoduje, że całkowity profil mikroflory jelitowej jest specyficzny dla gospodarza u ludzi. Czynniki te obejmują wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, styl życia, dietę, stosowanie leków, probiotyków, antybiotyków i funkcje odpornościowe oraz przynależność geograficzna i czynniki środowiskowe. Zależność przyczynowa pomiędzy mikroflorą jelitową a pewnymi stanami patologicznymi jest wciąż niejasna. Nadal nie jest pewne, czy istnieje skład drobnoustrojów podatny na choroby lub czy zmiany w profilu mikroflory jelitowej następują na skutek choroby. Dostarczając składników odżywczych zarówno gospodarzowi, jak i bakteriom, dieta ma niewątpliwie wpływ na skład mikroflory jelitowej. Liczne badania przeprowadzone u dorosłych po suplementacji omega-3 PUFA wykazały pewne zmiany w mikroflorze jelitowej. Omega-3 PUFA mogą wywierać korzystne działanie poprzez zmiany składu mikroflory w danych chorobach i zwiększanie produkcji związków przeciwzapalnych, między innymi krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Istnieją dowody, że wzajemne oddziaływanie między mikrobiomem jelitowym, odpornością i kwasami tłuszczowymi omega-3 pomaga utrzymać integralność ściany jelita i wchodzi w interakcje z komórkami odpornościowymi gospodarza. Utrzymują integralność nabłonka jelitowego, wpływają na stan zapalny jelit, poprzez prekursorzy przeciwzapalnej syntezy eikozanoidów i regulację funkcji ścisłych połączeń. Badania wykazały zdolność PUFA omega-3 do wpływania na oś jelita-mózg, poprzez wpływ na skład mikroflory jelitowej. Zmieniona mikroflora jelitowa, w szczególności redukcja pałeczek kwasu mlekowego i bifidobakterii, uznawanych za prozdrowotne bakterie jelitowe została powiązana z chorobami metabolicznymi, w tym z cukrzycą, otyłością, chorobami układu krążenia, mukowiscydozą, schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego, takimi jak słabość, osteoporoza i dna moczanowa, a także chorobami neurologicznymi (choroba Parkinsona, choroba Alzheimera i stwardnienie rozsiane). Wykazano, że rodzaj tłuszczu w diecie

jest głównym czynnikiem wpływającym na strukturę profilu mikrobioty jelitowej, wpływając na jej różnorodność i skład. Wykazano, że wzrost liczby Enterobacteriaceae w połączeniu ze spadkiem liczby Bifidobacterium prowadzi do powstania endotoksemii, która powoduje przewlekły stan zapalny niskiego stopnia powiązany z niektórymi zaburzeniami, takimi jak przepuszczalność jelit, insulinooporność i depresja. Obecne dowody wskazują, że PUFA omega-3 są w stanie odwrócić ten stan poprzez zwiększenie liczby taksonów Lachnospiraceae i przywrócenie stosunku Bacteroidetes/Firmicutes. Ponadto badania na zwierzętach wykazały zdolność PUFA omega-3 do zwiększania liczby Bifidobacteria hamujących lipopolisacharydy i zmniejszania liczby Enterobacteriaceae wytwarzających LPS, zmniejszając endotoksemię. (Caesar i in. 2015 s. 658–668, Costantini i in. 2017)

Diety bogate w kwasy omega-3 przyczyniają się do wzrostu liczby bakterii produkujących krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe SCFA (ang. *short-chain fatty acids*) takie jak octany, propioniany i maślane. SCFA prawdopodobnie działają poprzez dwa różne mechanizmy: 1) bezpośrednio działając na enterocyty, poprzez utrzymywanie integralności bariery jelitowej lub 2) pośrednio, regulując odpowiedź zapalną i immunologiczną, homeostazę lipidów i glukozy, ciśnienie krwi oraz pobór i wykorzystanie energii. Opisano, że 2-miesięczna kuracja kapsułkami lub napojami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFA) zwiększyła liczebność bakterii należących do rodzaju Lachnospira, Roseburia, Lactobacillus i Bifidobacterium wytwarzających SCFA. Inne badanie wykazało po 2 tygodniach diety bogatej w kwasy omega-3 znaczny wzrost bakterii Eubacterium, Roseburia, Anaerostipes, Coprococcus, Subdoligranulum i Pseudo Butyrivibrio produkujących maślan. Inne badania także wykazały ten związek i zasugerowały potencjalną korzystną rolę tego rodzaju diety w CMD. Sugeruje to, że omega-3 w diecie wpływa na skład mikroflory jelitowej, a jej korzyści w przypadku chorób układu krążenia mogą odbywać się pośrednio poprzez produkty fermentacji jelitowej. Zasugerowano także, że obserwowane upośledzenie produkcji SCFA w związku z dysbiozą może zaburzać homeostazę metaboliczną, a przez to mieć wpływ na choroby metaboliczne. (Nogal i in. 2017)

#### 4. NOWOTWORZENIE

Do najlepiej poznanych lipidów o działaniu przeciwrakotwórczym należą kwas dokozaheksaenowy i kwas eikozapentaenowy. (Abdul i in. 2022). Jak pokazują badania *in vitro*, modele raka na zwierzętach i badania

epidemiologiczne, że te dwie grupy PUFA mają różny wpływ na wzrost komórek, proliferację i progresję zmian nowotworowych. Macierzyste komórki nowotworowe charakteryzują się zmianą metabolizmu lipidów. Wyniki badań *in vitro* i na zwierzętach donoszą, że PUFA mogą mieć właściwości przeciwnowotworowe. Suplementacja PUFA n-3 dostarczyła pewnych dowodów na zmniejszenie ryzyka rozwoju różnych nowotworów w tym raka piersi, raka jelita grubego, białaczki czerniaka i raka prostaty. PUFA n-3 działają przeciwwzapalnie, zwiększają liczbę enzymów antyoksydacyjnych, stymulują apoptozę, hamują przerzuty i proliferację guza. PUFA n-6 natomiast działają prokarcynogenne poprzez zwiększoną liczbę eikozanoidów. Co więcej, dowiedziono, że białko wiążące kwasy tłuszczowe FABP (ang. *fatty acid-binding protein*) ułatwia transport kwasów tłuszczowych oraz reguluje reakcje lipidowe zachodzące w tkankach, uczestnicząc w ich homeostazie oraz w patogenezie choroby. Naskórkowy FABP jest czynnikiem przeciwnowotworowym, który uaktywnia interferon  $\beta$  w makrofagach zaangażowanych w nowotworzenie. Ponadto tłuszczowo-makrofagowy FABP indukowany PUFA n-3 przyczynia się poprzez reaktywne indywidua chemiczne ROS (ang. *reactive oxygen species*) do śmierci pronowotworowych makrofagów. Opisano także antyproliferacyjne i proapoptotyczne działanie EPA i DHA *in vitro* na liniach komórkowych raka jelita grubego. Podawanie do komórek EPA, DHA oraz oleju z kryla bogatym w te kwasy tłuszczowe doprowadziło do wzrostu produkcji ROS we wszystkich czterech liniach komórkowych w wyniku zmian w potencjale mitochondrialnym a także do procesów proapoptotycznych poprzez wzrost ekspresji kaspazy-3 i kaspazy-9. Wyniki badań dowiodły, że DHA znacząco indukował apoptozę poprzez hamowanie Bcl-2, jak również aktywację kaspazy-9 w komórkach raka żołądka SGC 7901. Związane to było z proapoptotyczną ekspresją miRNA: miR-15b i miR-16, która uległa zwiększeniu. Także *in vivo* suplementacja DHA istotnie zmniejszała wzrost guzów z przeszczepionymi komórkami SGC7901. (Liput i in. 2021)

W badaniach na pediatrycznych pacjentach podkreślono profilaktyczne i lecznicze działanie PUFA - 3, przypominając o ich przeciwwzapalnym działaniu, bezpośrednim hamowaniu karcynogenezy i ekspansji guza, przy zmniejszeniu ryzyka powikłań wtórnych. Hamują angiogenezę poprzez hamowanie cyklooksygenazy-2, co powoduje spadek podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów bFGF (ang. *basic fibroblast growth factor*) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). Także pacjenci poddani chemioterapii mogą odnosić korzyści ze spożywania DHA, który zmniejsza jej toksyczność i może przyczyniać się do regeneracji



neuronów. (Podpeskar i in. 2021) Dowody wskazują, że PUFA  $\omega$ -3 mogą być w przyszłości alternatywą terapeutyczną w neuroonkologii, ponieważ (1) mogą z łatwością przekraczać barierę krew-mózg w przeciwieństwie do niektórych leków chemioterapeutycznych, (2) w różnych częściach mózgu ulegają one różnej ekspresji (3) stanowią fundamentalną część rozwoju OUN (4) wpływają na funkcjonowania OUN. Ponadto wykazano w kilku badaniach dotyczących różnych typów raka mózgu, przede wszystkim glijaka, że obecność  $\omega$ -3 PUFA i ich metabolitów doprowadza do zmniejszenia: guza, proliferacji, angiogenezy i przerzutów. Tymczasem PUFA  $\omega$ -6/ i ich metabolity prowadzą do wzrostu powyższych procesów pronowotworowych. (Montecillo i in. 2020)

## PODSUMOWANIE

Liczne badania na temat kwasów omega 3 dowiodły, że spożywanie ich przyczynia się do polepszenia stanu zdrowia. Zarówno poprzez wpływ na mikrobiotę, jak i bezpośrednio poprzez działanie przeciwzapalne jak i przeciwnowotworowe. Wszystkie endogenne bioaktywne lipidy – a przed wszystkim eikozanoidy i lizoglicerofosfolipidy mają udział w przewlekłym stanie zapalnym. Przewlekły stan zapalny występuje w wielu chorobach, takich jak zaburzenia autoimmunologiczne i neurodegeneracyjne, nieswoiste zapalenia jelit, rak, cukrzyca, miażdżycza tętnic i astma. W zapobieganiu chorobom przewlekłym ma więc znaczenie proporcja n-3/n-6 w diecie. Wiąże się to z przeciwzapalnymi funkcjami długołańcuchowych PUFA n-3. Zmieniona mikroflora jelitowa została powiązana z chorobami metabolicznymi, w tym cukrzycą, otyłością, chorobami układu krążenia, mukowiscydozą, schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego, takimi jak słabość, osteoporoza i dna moczanna, a także chorobami neurologicznymi. Obserwowane upośledzenie produkcji SCFA w związku z dysbiozą może zaburzać homeostazę metaboliczną. Poprzez to może mieć wpływ na choroby metaboliczne przez utrzymywanie integralności bariery jelitowej lub regulacje odpowiedzi zapalnej i immunologicznej, homeostazę lipidów i glukozy, ciśnienie tętnicze krwi oraz wykorzystywanie energii przez organizm. Ponadto suplementacja PUFA n-3 może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka rozwoju różnych nowotworów w tym między innymi raka piersi i raka prostaty. Zwiększenie ilości przyjmowanych kwasów omega-3 PUFA oferuje liczne benefity, między innymi modulację odporności wraz z działaniem przeciwzapalnym, ochronę układu sercowo-naczyniowego przy niewielkiej liczbie łagodnych i nieuciążliwych skutków

ubocznych. Zalecana dotychczas dawka około 500-600 mg n-3 PUFA nie jest jednak spersonalizowana dla poszczególnych pacjentów. Jednak, dzięki licznym badaniom, prowadzonym aktualnie może uda się ustalić w jaki sposób zapobiegać i leczyć poprzez suplementację PUFA -3 oraz zmiany w stosunkach omega 3/omega 6 w diecie.

## BIBLIOGRAFIA

- Abdul Rashid, K., Ibrahim, K., Wong, J. H. D., & Mohd Ramli, N.  
2022 *Lipid Alterations in Glioma: A Systematic Review*, "Metabolites", 12(12), 1280.
- Caesar, R.; Tremaroli, V.; Kovatcheva-Datchary, P.; Cani, P.D.; Bäckhed, F.  
2015 *Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling*, "Cell Metabolism", 22.
- Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A  
2022 *Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids*, "Nutrients", Nov 4 10(11):1662.
- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N.  
2017 *Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota*, "International Journal of Molecular Sciences", 18(12), 2645.
- Das, G., Tantengco, O. A. G., Tundis, R., Robles, J. A. H., Loizzo, M. R., Shin, H. S., & Patra, J. K.  
2022 *Glucosinolates and Omega-3 Fatty Acids from Mustard Seeds: Phytochemistry and Pharmacology*, "Plants", 11(17), 2290.
- Gao, Z., Zhang, D., Yan, X., Shi, H., & Xian, X.  
2022 *Effects of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Frontiers in Cardiovascular Medicine", 9, 904250.
- Gómez Candela, C., Bermejo López, L. M., & Loria Kohen, V.  
2011 *Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations*, "Nutrición Hospitalaria", 26(2).
- Leuti, A., Fazio, D., Fava, M., Piccoli, A., Oddi, S., & Maccarrone, M.  
2020 *Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases* „Advanced Drug Delivery Reviews”, 159.

- Lin, Y. L., Wang, C. L., Liu, K. L., Yeh, C. N., & Chiang, T. I.  
 2022 Omega-3 Fatty Acids Improve Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus and Inflammation, “Medicina”, 58(6), 796.
- Liput, K. P., Lepczyński, A., Ogłuszka, M., Nawrocka, A., Poławska, E., Grzesiak, A., Ślaska, B., Pareek, C. S., Czarnik, U., & Pierzchała, M.  
 2021 *Effects of Dietary n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Inflammation and Cancerogenesis*, “International Journal of Molecular Sciences”, 22(13), 6965.
- Liu, Y., Ren, X., Fan, C., Wu, W., Zhang, W., & Wang, Y.  
 2022 *Health Benefits, Food Applications, and Sustainability of Microalgae-Derived N-3 PUFA*, “Foods”, 11(13), 1883
- Khan, S. A., Damanhour, G. A., Ahmed, T. J., Halawani, S. H., Ali, A., Makki, A., & Khan, S. A.  
 2022 *Omega 3 fatty acids - Potential modulators for oxidative stress and inflammation in the management of sickle cell disease*, “Jornal de pediatria”, 98(5). Kumar Vinay C. Jon. Aster Abul K. Abbas “Robbins Patologia” Elsevier 2019.
- Marshall, N. E., Abrams, B., Barbour, L. A., Catalano, P., Christian, P., Friedman, J. E., Hay, W. W., Jr, Hernandez, T. L., Krebs, N. F., Oken, E., Purnell, J. Q., Roberts, J. M., Soltani, H., Wallace, J., & Thornburg, K. L.  
 2022 *The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences*, “American Journal of Obstetrics and Gynecology”, 226(5).
- Montecillo-Aguado, M., Tirado-Rodriguez, B., Tong, Z., Vega, O. M., Morales-Martínez, M., Abkenari, S., Pedraza-Chaverri, J., & Huerta-Yepez, S.  
 2020 *Importance of the Role of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Progression of Brain Cancer*, “Brain Sciences”, 10(6), 381.
- Nagao K, Yanagita T.  
 2005 *Conjugated fatty acids in food and their health benefits*, “Journal of Bioscience and Bioengineering”, vol. 100,2.
- Podpeskar, A., Crazzolar, R., Kropshofer, G., Hetzer, B., Meister, B., Müller, T., & Salvador, C..  
 2021 *Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Pediatric Cancer*, “Nutrients”, 13(6), 1800.

- Raad, T., Griffin, A., George, E. S., Larkin, L., Fraser, A., Kennedy, N., & Tierney, A. C.  
 2021 *Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review*, "Nutrients", 13(10), 3506.
- Troesch, B., Eggersdorfer, M., Laviano, A., Rolland, Y., Smith, A. D., Warnke, I., Weimann, A., & Calder, P. C.  
 2020 *Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition*, "Nutrients", 12(9), 2555.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>  
 (data dostępu: 5.04.2023).

## EFFECTS OF OMEGA 3 FATTY ACIDS ON INFLAMMATION, TUMOURIGENESIS AND GUT MICROBIOTA

**Abstracts:** The aim of this article is to present the effects of supplementation and a diet rich in omega-3 fatty acids on human health. Their importance in the formation of the microbiota inhabiting the human gut, their role in inflammatory processes and their protection against tumours will be discussed. The processes that occur in cells after their consumption and the consequences of this will be presented. Lifestyle, including a proper diet, is one of the main preventive factors. Changes in the food industry have altered the ratio of omega-3 to omega-6 fatty acids, which has contributed to changing the disease spectrum of a large proportion of the population. Can an inconspicuous pill or increased intake of oily fish prevent ADHD, depression, heart attack, cancer?

**Keywords:** supplementation, fish oil, omega 3, polyunsaturated fatty acids

WERONIKA WALLACH  
INTERNISTYCZNE STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE  
PRZY KATEDRZE I KLINICE NEFROLOGII  
UNIwersytet Medyczny w Lublinie

# CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZDOLNOŚCI POZNAWCZE I ROZWÓJ POTOMSTWA WEDŁUG NAJNOWSZYCH BADAŃ

**Streszczenie:** Ostatnio opublikowano badania dotyczące wpływu mikrobiomu jelit, stężenia ferrytyny i glukozy we krwi, nadciśnienia tętniczego, masy matki, stosowanych używek, zanieczyszczenia środowiska, aktywności fizycznej oraz ilorazu inteligencji ojca na inteligencję, zdolności poznawcze i neurorozwoj potomstwa. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wniosków płynących z badań i zainteresowanie przyszłych matek tematem profilaktyki zaburzeń neurorozwojowych oraz możliwymi sposobami, które zwiększą zdolności poznawcze dziecka.

**Słowa kluczowe:** potomstwo, neurorozwoj, zdolności poznawcze, rozród

## 1. WPROWADZENIE

Embriogeneza dzieli się na okres przedimplantacyjny, okres zarodkowy i okres płodowy. Jest to proces niezwykle wrażliwy na różnorodne czynniki zewnętrzne, takie jak leki, używki czy drobnoustroje. Linie rozwojowe działają w sposób sekwencyjny i niezależny od siebie, ale nadal wchodzą ze sobą w interakcje. Rozwoj człowieka jest gamą zmian fizycznych, poznawczych i psychospołecznych towarzyszącą przez całe okres życia (Khan i in. 2023).

Wyniki neurorozwoju zależą między innymi od wpływu środowiska na okres prenatalny. Rozwój mózgu to cały szereg przewidzianych w czasie i przestrzeni zdarzeń, na które może wpływać ekspozycja na niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne. Badania donoszą, że rozwój mózgu może być przede wszystkim podatny na dietę matki, stres i infekcje podczas ciąży (Fitzgerald i in. 2020). To czas, od którego zależy poziom intelektualny dziecka, inteligencja czyli intelektualna siła ludzi, na którą składają się złożone zdolności poznawcze, samoświadomość oraz wysoki poziom motywacji (Tirri i in. 2011 s. 1-15). Inteligencja łączy także proces poznawczy, czyli proces zapamiętywania opisów rzeczy i wykorzystywanie go w zachowaniach występujących w przyszłości. Umożliwia rozumienie i rozumowanie, zdolności rozpoznawania wzorców, wprowadzania innowacji, planowania, uczenie się, tworzenie koncepcji, rozwiązywanie problemów i używanie języka do komunikowania się, umożliwia doświadczanie i myślenie. (Colom i in. 2010 s. 489–501) Ostatnio opublikowano nowe badania dotyczące wpływu mikrobiomu jelit, poziomu ferrytyny i glukozy we krwi, nadciśnienia tętniczego, masy matki, używek, rodzaju zanieczyszczenia środowiska, aktywności fizyczne oraz ilorazu inteligencji ojca na inteligencję, zdolności poznawcze i neurorozwój potomstwa.

## 2. MIKROBIOTA JELIT MATKI

Badania opisują większe znaczenie prenatalnego mikrobiomu jelitowego matki w porównaniu z mikrobiomem jelitowym dzieci dla rozwoju neurologicznego w pierwszym roku życia. Może to być polem do interwencji terapeutycznych w celu zapobiegania zaburzeniom neurorozwojowym u dzieci. Potrzebne są jednak dalsze badania wykorzystujące całe sekwencjonowanie metagenomiczne oraz systematyczne eksperymenty w celu zrozumienia wpływu prenatalnego mikrobiomu jelitowego na rozwój neurologiczny. (Sun i in. 2023)

## 3. POZIOM FERRYTYNY

Żelazo odgrywa kluczową rolę w rozwoju mózgu. Wykazano, że wysoki poziom ferrytyny we krwi matki w czasie ciąży prowadził do mniejszej objętości mózgu i gorszych zdolności poznawczych dzieci, natomiast niski poziom ferrytyny na to nie wpływał. (Sammallahti i in. 2022 s. 425–434)

## 4. POZIOM GLUKOZY

Zarówno hipoglikemia jak i hiperglikemia, na którą narażone jest dziecko w łonie matki, może wiązać się poważnymi konsekwencjami. Przy ograniczonej podaży glukozy dochodzi do hipoglikemii matki, a przez to do hipoglikemii płodu i hipoinsulinizmu, co niesie ze sobą długoterminowe skutki. Niewydolność wzrastania wewnątrzmacicznego wiąże się z wyższą śmiertelnością noworodków oraz z deficytami poznawczymi (Rosenn i in. 2000 s. 29–34). Uznaje się, że długotrwała i ciężka hipoglikemia może mieć poważne konsekwencje, jednak leczona hipoglikemia okołoporodowa nie niesie znaczącego ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych (Järvinen i in. 2022). Można obawiać się, że narastająca w populacji nadwaga i otyłość u dzieci w przyszłości przerodzi się w większą liczbę matek z zespołem metabolicznym, charakteryzującym się insulinoopornością i cukrzycą typu 2 w wieku dorosłym. (Nold i in. 2004). Niekontrolowana cukrzyca matki w czasie ciąży prowadzi do zaburzeń neurologicznych u potomstwa w dzieciństwie i w okresie dojrzewania. Dowiedziano, że hiperglikemia prenatalna wiąże się z względnie łagodnym upośledzeniem pamięci u dziecka (Järvinen i in. 2022). W innym badaniu ponad trzydziestu dzieci w wieku 7-9-letnich, których matki były chore na cukrzycę odnotowano, że wskaźnik pamięci roboczej był niższy niż w grupie kontrolnej (Bolaños i in. 2015 s. 1616-1624). W grupie ponad dwustu dzieci matek chorych na cukrzycę w wieku od 13 do 19 lat łączny wynik złożony z dwóch skal Oceny Intelktualnej Reynoldsa był niższy niż w grupie kontrolnej (Bytoft i in. 2016 s. 1356-1363). Co ciekawe, narażenie na hiperglikemię w czasie ciąży nie rzutowało na pamięć u przebadanych dorosłych już dzieci. Jednak w badaniu tym nie było grupy kontrolnej. (Järvinen i in. 2022)

## 5. MASA MATKI

Po przeanalizowaniu wskaźnika masy ciała matki BMI (ang. *body mass index*) przed ciążą i przyrostu masy ciała w trakcie ciąży GWG (ang. *gestational weight gain*) u 1685 matek określono wpływ tych parametrów na rozwój poznawczy dzieci. Funkcje poznawcze dzieci badano za pomocą *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*. U matek z niedowagą przed ciążą odpowiedni GWG obniżał ryzyko VSI (ang. *visual space index*), ale nadmierny GWG był związany z niskim FSIQ (ang. *full-scale intelligence quotient*) dzieci. Kobiety z nadwagą lub otyłością przed ciążą częściej uzyskiwały nadmierny GWG. Gdy kobiety miały nadmierny GWG, nadwaga przed ciążą

była związana z niskim wskaźnikiem przetwarzania mowy PSI (ang. *processing speed index*) u dzieci, a otyłość przed ciążą była związana ze słabym wskaźnik rozumienia werbalnego VCI (ang. *verbal comprehension index*) u dzieci. U kobiet z nadmiernym GWG, BMI matki przed ciążą wykazało zależność z funkcjami poznawczymi dzieci w kształcie krzywej U. Ponadto odpowiedni GWG u kobiet z niedowagą przed ciążą był korzystny dla funkcji poznawczych dzieci (Hao i in. 2022). Co więcej, dowiedziono, że matki otyłe przed ciążą, szczególnie jeśli w czasie ciąży przybrały powyżej 18,14 kg rodziły dzieci z niskim ilorazem inteligencji IQ (ang. *intelligence quotient*) (Huang, L 2014 s. 783–792).

## 6. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE CIĘŻARNYCH

Nadciśnieniowe zaburzenia ciąży dotyczą od 7% do 10% ciężarnych na całym świecie. Niosą one zwiększone ryzyko śmierci matki i/lub płodu. W kohortowym badaniu wykazano, że długotrwałe nadciśnienie tętnicze ciężarnych wiązało się z opóźnieniem rozwoju mowy u przebadanych dzieci w wieku 2 lat, ale stwierdzono, że długoterminowe wyniki neurorozwojowe u potomstwa nie były powiązane (Palatnik i in. 2022 s. 921–929). Inne kohortowe badania także nie potwierdziły zależności między nadciśnieniem tętniczym ciężarnych a upośledzonym rozwojem neurologicznym u potomstwa. (Seidman i in. 1991 s. 1009–1014)

## 7. UŻYWKI

Udowodniono, że zarówno czynne jak i bierne palenie przez matkę oraz spożywanie alkoholu w ilościach niewielkich lub umiarkowanych w czasie ciąży jest uznawane za poważny problem z punktu widzenia klinicznego oraz zdrowia publicznego, ponieważ niosą one ze sobą skutki rozwojowe lub behawioralne u potomstwa. Jak wykazują badania przeglądowe picie alkoholu czy palenie tytoniu, może wpływać zależnie od czynnika, czasu trwania i dawki na rozwój neurologiczny dzieci od lekkich zmian w funkcji mózgu do upośledzenia umysłowego i niepełnosprawności (Polańska i in. 2015 s. 419–443).

### 7.1 Alkohol

Wyniki badań dotyczące wpływu małego lub umiarkowanego spożycia alkoholu nie są w pełni jasne, ale część z nich sugeruje, że picie alkoholu



w czasie ciąży może niekorzystnie wpływać na IQ, pamięć, sprawność werbalną lub wzrokową, wyniki skal zdolności abstrakcyjno-wizualnych oraz na zdrowie psychiczne dzieci (Polańska i in. 2015 s. 419–443). W zależności od dawki, czasu i warunków narażenia, wrażliwości zarówno matki jak i potomstwa, etanol wzmacnia migrację komórek nerwowych, co może skutkować problemami behawioralnymi w dzieciństwie. Alkohol również zmienia produkcję hormonów neuroendokrynych, które mogą zaburzać wzrost mózgu. (Pratt i in. 1984 s. 1–7) Opisano, że umiarkowany lub wysoki poziom konsumpcji alkoholu przed ciążą był związany z niższymi standardowymi wynikami słownymi testu *Kaufman Brief Intelligence Test* oraz złożonymi wynikami testów IQ u 5-latków. Natomiast umiarkowane picie alkoholu w pierwszym trymestrze wiązało się z niższymi wynikami *Child Behaviour Checklist* u 2 - latków. Konieczne wydaje się być zbadanie wpływu alkoholu na późną ciążę. (Maher i in. 2022 s. 197–203)

## 7.2. Papierosy

Ostatnie badania wskazują na zależność między narażeniem na dym tytoniowy, wynikający z czynnego i biernego palenia przez matkę w czasie ciąży, a rozwojem psychomotorycznym dzieci. Nikotyna stymuluje neurony cholinergiczne, wpływając na neurogenezę i synaptogenezę. (Clifford i in. 2012 s. 560–570) Dym tytoniowy ponadto wiąże się zmianami w transporcie aminokwasów, syntezie białek i aktywności enzymów, które mogą niekorzystnie wpływać na rozwijający się mózg. Co więcej, zawarty w dymie ołów może uszkadzać rosnący płód (Polańska i in. 2015 s. 419–443). Opisano ponadto, że dym środowiskowy, na które dziecko narażone jest prenatalnie może być przyczyną różnych zaburzeń zachowania i rozwoju układu nerwowego, zmniejszonych zdolności intelektualnych, umiejętności językowych, słuchowych oraz osiągnięć w nauce, skutkować nadpobudliwością i zmniejszoną koncentracją uwagi. (Eskenazi i in. 1999 s. 991–1000)

## 8. ZANIECZYSZCZENIA

### 8.1. Powietrze

Zanieczyszczenie powietrza uważa się za jedno z wielkich zagrożeń dla zdrowia na całym świecie. Płody i niemowlęta są bardziej podatne na działanie toksyn środowiskowych w porównaniu z dorosłymi. Udokumentowano,

że narażenie matki na zanieczyszczenie powietrza prowadzi do wielu niepożądanych skutków porodowych i może mieć konsekwencje zdrowotne rzutujące na całe życie dziecka. Należy zrozumieć w jaki sposób ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza w życiu wewnątrzmacicznym wpływa na rozwój mózgu i ewentualne dysfunkcje neurologiczne, w tym zdolności poznawcze i zachowanie. Dowiedziono, że płody męskie są bardziej niż kobiece podatne na zanieczyszczenia powietrza w okresie płodowym (Yi i in. 2022). Liczba badań dotycząca wpływu ekspozycji prenatalnej na zanieczyszczenie powietrza na inteligencję i zdolności poznawcze dziecka jest niewielka. W jednym z badań wywnioskowano, że prenatalna ekspozycja w pierwszym trymestrze ciąży na PM<sub>2,5</sub> i kilka jego głównych składników może zakłócać rozwój poznawczy u dzieci w wieku 6 lat, szczególnie u chłopców. Jednak dłuższy czas karmienia piersią i większa aktywność fizyczna są w stanie złagodzić szkodliwe następstwa ekspozycji prenatalnej na aerozole atmosferyczne (pył zawieszony) o średnicy nie większej niż 2,5 µm PM<sub>2,5</sub> na funkcje poznawcze u dzieci (Sun i in. 2023). Dowiedziono jednak, że prenatalna ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza nie wpływała na niższe IQ i na zdrowie psychiczne u młodzieży (Kusters i in. 2022). Co ciekawe, jedno z badań sprawdzało wpływ obniżenia zanieczyszczenia powietrza pyłem zawieszonym PM na zdolności poznawcze 4 latków. Naukowcy przebadali 475 dzieci (242 osób w grupie interwencyjnej, których matki podczas ciąży używały przenośny filtr powietrza HEPA oraz 233 osób w grupie kontrolnej) i zaobserwowali średni wynik ilorazu inteligencji w pełnej skali FSIQ (ang. *full-scale intelligence quotient*) u dzieci z grupy interwencyjnej o 2,5 punkta wyższy niż dzieci z grupy kontrolnej. Wywnioskowali więc, że zmniejszenie zanieczyszczenia powietrza PM w czasie ciąży może zwiększyć sprawność poznawczą w dzieciństwie. (Ulziikhuu i in. 2022)

## 8.2. Zawartość fluoru w środowisku oraz funkcja tarczycy

Fluor, to niezbędny pierwiastek, który wzmacnia zęby, kości oraz obniża ryzyko rozwoju próchnicy zębów. Badania w ostatnich latach wykazały niekorzystny wpływ prenatalnej i wczesnodziecięcej ekspozycji środowiskowej na fluor na rozwijający się mózg. Nie można jednak określić bezspornie, że to właśnie fluor odpowiada za nieprawidłowy rozwój neurologiczny, ponieważ gleba oraz wody gruntowe mogą być zanieczyszczone dodatkowo różnymi innymi pierwiastkami neurotoksycznymi między innymi ołowiem lub arsenem (Griebel i in. 2023 s. 317–338). Opisano, że ekspozycja środowiskowa na fluor na początkowym etapie życia była związana z niższym

IQ wśród dzieci zamieszkałych na terenach o wysokim poziomie naturalnie występującego fluoru w wodzie pitnej (Goodman i in. 2022). Nieodpowiedni poziom jodu u matek z niedoczynnością tarczycy wiąże się z poważnymi problemami zdrowotnym dla potomstwa takimi jak upośledzenie umysłowe czy kretynizm, gdyż hormony tarczycy są niezbędne dla prawidłowego rozwoju układu nerwowego, w tym rozwoju poznawczego i IQ u dziecka. Zaburzenia poziomu hormonów macicznych zaburzą więc wczesne mechanizmy rozwojowe (Pande i in. 2023). Jod jest niezbędny dla prawidłowej funkcji tarczycy, a poprzez to dla wzrostu i rozwoju. Badania również sugerują, że nadmierna suplementacja jodu może niekorzystnie wpływać na rozwój neurologiczny dziecka poprzez między innymi indukcję efektu Wolffa-Chaikoffa. (Griebel i in. 2023 s. 317–338) Ponadto, nadmierny poziom jodu jest również związany z wpływem na funkcje tarczycy matki, w tym ze zwiększonym ryzykiem subklinicznej niedoczynności tarczycy i izolowanej niedoczynności tarczycy, wpływając na rozwój mózgowia dziecka. Autorzy badania sugerują więc, by suplementacja jodem była oparta o stężenie jodu w moczu UIC (ang. *urinary iodine concentrations*) i nie przekraczało 250 µg/l w regionach z dużą zawartością jodu (Shi i in. 2015 s. 1630–1638). Częstszym problemem jest jednak niedobór jodu podczas ciąży. Udowodniono, że poziom jodu w czasie ciąży regulował wpływ środowiskowej ekspozycji na fluor matki na IQ chłopców w wieku 3–4 lat. Badania przedkliniczne wskazują, że jod i fluor mogą oddziaływać w niekorzystny sposób, wpływając na rozwój neurologiczny. W jednym dużym badaniu powiązано środowiskową ekspozycję na fluor i jod z wysokimi poziomami tyreotropiny u osób z niską ekspozycją na jod (Griebel i in. 2023 s. 317–338). W innych badaniach na zwierzętach opisano zależność, że niski poziom jodu u matki wraz ze środowiskową ekspozycją na fluor ma większy negatywny wpływ na pamięć potomstwa i proces uczenia się niż każde z nich osobno. Badania na 366 parach matka-niemowlę narażonych na substancje środowiskowe zawierające fluor, dowiodły, że ze wzrostem fluororku w moczu matki spadał wynik FSIQ u chłopców i był tym bardziej niższy im niższy był poziom jodu u matki, co sugeruje, że optymalne spożycie jodu przez matkę w czasie ciąży może obniżyć neurotoksyczność fluoru u chłopców (Goodman i in. 2022).

### 8.3. FTALANY

Ftalany są substancjami zaburzającymi gospodarkę hormonalną, zawartymi w wielu produktach konsumenckich takich jak kosmetyki, tworzywa

sztuczne, opakowania do żywności i wyroby medyczne, jako polepszacze właściwości mechanicznych, takich jak przezroczystość, elastyczność, trwałość i długowieczność polichlorku winylu. Badania sugerują niekorzystny związek między ekspozycją na ftalany a rozwojem poznawczym. W jednym badaniu stwierdzono odwrotną zależność między IQ a stężeniami ftalanów w moczu w okresie prenatalnym u dzieci w wieku 7 lat w danej populacji o niskim poziomie ekspozycji. Uważa się, że niebezpieczna dla rozwoju neurologicznego dziecka może być ekspozycja na ftalany zarówno w okresie prenatalnym, jak i we wczesnym dzieciństwie. Jednak trzeba brać pod uwagę skutki narażenia na inne substancje, z jakim badane osoby miały styczność oraz zastosować długoterminową obserwację, by wnioski uznać za wiarygodne. Zarówno badania epidemiologiczne na populacjach ludzkich, jak i modele zwierzęce dowodzą, że substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną EDC (ang. *endocrine-disrupting chemicals*) przyczyniają się do spadku zdolności poznawczych i problemów neurorozwojowych (Caporossi i in. 2022). Opisano, że narażenie na EDC (w tym ftalany) wiąże się z zaburzeniami o podłożu zarówno genetycznym jak i środowiskowym takimi jak zaburzenia ze spektrum autyzmu ASD (ang. *autism spectrum disorder*) i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*). Tego rodzaju neurotoksyczność może zaburzać funkcje mózgu w bardziej łagodny i podstępny sposób, będąc przyczyną deficytów poznawczych, które dotyczą znacznie większą część dzieci, co jest określane jako „chemiczny drenaż mózgow”. Wydatki jakie niesie ze sobą narażenie na EDC w Europie na deficyty neurobehawioralne i choroby, oszacowano na ponad 150 miliardów euro rocznie. Uwzględnione zostały tu np. koszty leczenia ponoszone przez rodziny pacjentów oraz koszty społeczne tj. spadek produktywności u chorego (Bellanger i in. 2015 s. 1256–1266).

## 9. AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Od dawna wiadomo, że ćwiczenia fizyczne mają pozytywne działanie na funkcje poznawcze. Podczas wysiłku dochodzi do wzrostu wysycenia hemoglobiny tlenem i wzrostu angiogenezy w mózgu. Hipokamp ma ogromne znaczenie w uczeniu się i zapamiętywaniu. Wykazano, że niektóre ćwiczenia zwiększają pracę neuronów w hipokampie. Zauważono również, że wraz z wysiłkiem fizycznym stężenie neuroprzekaźników, takich jak norepinefryna, acetylocholina, serotonina i kwas gamma-aminomasłowy zwiększa się w mózgu i wpływa korzystnie na obszary hipokampu odpowiedzialne za pamięć. Poza

tym wzrasta we krwi płodu stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego, insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Znaczenie ćwiczeń matczynych na zwiększanie innych czynników neurotroficznycych i rozwój hipokampa wewnątrzmacicznego jest wielospektralne. W jednym z badań odnotowano wzrost neuronów w zakręcie zębatym dorosłych szceniąt, których matki ćwiczyły w czasie ciąży, co dowodzi, że wysiłek fizyczny przyczynia się także do plastyczności hipokampa potomstwa w okresie dorosłym. (Dayi i in. 2012) Wykazano, że leptyna pozytywnie wpływa na uczenie się i pamięć za pośrednictwem receptorów w hipokampie (Shioda i in. 1998 s. 41–44). Przypuszcza się, że plastyczność synaps jest regulowana przez poziom leptyny i jej receptory u szczurów, co więcej zauważono, że bezpośrednie wstrzyknięcie leptyny do hipokampa wiąże się ze zwiększoną wydajnością uczenia się i zapamiętywania (Brun i in. 2002 s. 2243-2246). Poprzez zwiększanie ilości glutaminergicznycych receptorów, leptyna przyczynia się do konwersji długotrwałego wzmocnienia synaptycznego do pamięci przestrzennej w regionie CA1 hipokampa. Wiadomo, że neurony CA1 w hipokampie pobierają informacje z kory śródwdechowej lub podpola CA3 i przyczyniają się do długoterminowego wzmocnienia hipokampa, a poprzez to wpływają na proces uczenia się. Dowiedziono, że ćwiczenia aerobowe matek wiążą się ze wzrostem liczby neuronów w obszarach hipokampa CA1 i CA3 potomstwa w okresie dorosłości oraz powodują wzrost ekspresji receptora leptyny w hipokampie. W badaniach wykazano, że postnatalna neurogeneza hipokampa jest skorelowana ze zdolnością uczenia się i pojemnością pamięci. (Dayi i in. 2012)

## 10. IQ OJCA

Niski IQ ojca może być związany ze zwiększonym ryzykiem niepełnosprawności intelektualnej u potomstwa (Gardner i in. 2020 s. 410–421). Dalsze badania są niezbędne w celu wytłumaczenia tego zjawiska i czynnikó w z nim związanych.

## PODSUMOWANIE

Rola zdrowia matki, w momencie kształtowania się dziecka w jej łonie jest kluczowa dla rozwoju mózgu i zdolności poznawczych. Jest to czas największej wrażliwości na dietę matki, stres i infekcje podczas ciąży. Od niego zależy intelektualna siła ludzkości. W badaniach z ostatnich lat dowiedziono,

że optymalny i zrównoważony mikrobiom jelit, odpowiedni poziom ferrytyny i glukozy oraz parametry ciśnienia tętniczego i masy ciała matki wydają się być bardzo znaczące w procesie rozwijania się potomka. Także czynniki zewnętrzne jak narażenie na używki i zanieczyszczenia środowiska mają kluczowy wpływ na rozwój mózgu. Prenatalny mikrobiom jelitowy matki, a nie dziecka odgrywa rolę w rozwoju neurologicznym. Podwyższony poziom ferrytyny u matki w czasie ciąży może wiązać się ze zmniejszeniem objętości mózgu i obniżeniu zdolności poznawczych dziecka. Hiperglikemia prenatalna może wiązać się ze względnie łagodnym upośledzeniem pamięci u dziecka. Także duże znaczenie ma otyłość matki przed ciążą, szczególnie jeśli w czasie ciąży przybierze na wadze ponad 18,14 kg, może się to wiązać z urodzeniem dziecka z niższym IQ. Dym środowiskowy, na które dziecko może być narażone prenatalnie, przyczynia się do różnych zaburzeń zachowania i rozwoju układu nerwowego oraz zmniejszonych zdolności intelektualnych. Ekspozycja środowiskowa na fluor na początkowym etapie życia jest związana z niższym IQ. Zmniejszenie zanieczyszczenia powietrza PM w czasie ciąży może być równoznaczne ze wzrostem zdolności poznawczej w dzieciństwie. Niebezpieczna dla rozwoju neurologicznego dziecka oraz wpływająca na rozwój ASD i ADHD może być ekspozycja na ftalany zarówno w okresie prenatalnym, jak i we wczesnym dzieciństwie. Pewne ćwiczenia fizyczne matek w ciąży zwiększają liczbę i pracę neuronów w hipokampie dzieci. Brakuje jednak badań, które jeszcze dokładniej opiszą mechanizmy w jakich powyższe czynniki przyczyniają się do regulacji IQ, zdolności poznawczych i neurorozwoju.

## BIBLIOGRAFIA

- Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R. T., & Trasande, L.  
2015 *Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union.* „The Journal of clinical endocrinology and metabolism,” 100(4).
- Bolaños L, Matute E, Ramírez-Dueñas M de L, Zarabozo D.  
2015 *Neuropsychological impairment in school-aged children born to mothers with gestational diabetes,* “Journal of Child Neurology”.
- Brun VH, Otnass MK, Molden S, Steffenach HA, Witter MP, Moser MB, Moser EI.  
2002 *Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry,* “Science”, Jun 21;296(5576).

- Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, Jensen RB, Mathiesen ER, Beck-Nielsen H, Gravholt CH, Jensen DM, Clausen TD, Mortensen EL, Damm P.  
 2016 *Long-term Cognitive Implications of Intrauterine Hyperglycemia in Adolescent Offspring of Women With Type 1 Diabetes (the EPI-COM Study)*, “Diabetes Care”, Aug;39(8).
- Caporossi, L., & Marino, M.  
 2022 *Phthalate Exposure: From Quantification to Risk Assessment*, “Toxics”, 10 (6) 330.
- Clifford A, Lang L, Chen R.  
 2012 *Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: A literature review.*, “Neurotoxicology and Teratology”, 34(6).
- Colom, R., Karama, S., Jung, R. E., & Haier, R. J.  
 2010 *Human intelligence and brain networks.*, “Dialogues in Clinical Neuroscience”, 12(4).
- Dayi, A., Agilkaya, S., Ozbal, S., Cetin, F., Aksu, I., Gencoglu, C., Cingoz, S., Pekcetin, C., Tugyan, K., Kayatekin, B. M., & Uysal, N.  
 2012 *Maternal aerobic exercise during pregnancy can increase spatial learning by affecting leptin expression on offspring's early and late period in life depending on gender*, “The Scientific World Journal”, 2012, 429803.
- Eskenazi, B., & Castorina, R.  
 1999 *Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children*, “Environmental Health Perspectives”, 107(12).
- Fitzgerald, E., Hor, K., & Drake, A. J.  
 2020 *Maternal influences on fetal brain development: The role of nutrition, infection and stress, and the potential for intergenerational consequences*, “Early Human Development”, 150, 105190.
- Gardner, R.M.; Dalman, C.; Rai, D.; Lee, B.K.; Karlsson, H.  
 2020 *The Association of Paternal IQ With Autism Spectrum Disorders and Its Comorbidities: A Population-Based Cohort Study*. “Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry”, 9.

- Goodman, C. V., Hall, M., Green, R., Chevrier, J., Ayotte, P., Martinez-Mier, E. A., McGuckin, T., Krzeczkowski, J., Flora, D., Hornung, R., Lanphear, B., & Till, C.
- 2022 *Iodine Status Modifies the Association between Fluoride Exposure in Pregnancy and Preschool Boys' Intelligence*, "Nutrients", 14(14), 2920.
- Griebel-Thompson, A. K., Sands, S., Chollet-Hinton, L., Christifano, D., Sullivan, D. K., Hull, H., & Carlson, S. E.
- 2023 *A Scoping Review of Iodine and Fluoride in Pregnancy in Relation to Maternal Thyroid Function and Offspring Neurodevelopment*, "Advances in Nutrition", 14(2).
- Hao, X., Lu, J., Yan, S., Tao, F., & Huang, K.
- 2022 *Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain and Children's Cognitive Development: A Birth Cohort Study*, "Nutrients", 14(21), 4613.
- Huang, L., Yu, X., Keim, S., Li, L., Zhang, L., Zhang, J.
- 2014 *Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project*, "International Journal of Epidemiology", 3.
- Järvinen, I., Launes, J., Lipsanen, J., Virta, M., Vanninen, R., Lehto, E., Schiavone, N., Tuulio-Henriksson, A., & Hokkanen, L.
- 2022 *No Clinically Relevant Memory Effects in Perinatal Hyperglycemia and Hypoglycemia: A 40-Year Follow-Up of a Small Cohort*. „Frontiers in Public Health”, 10, 858210.
- Khan, I., & Leventhal, B. L.
- 2023 *Developmental Delay*, "StatPearls Publishing", Jan 22.
- Kusters, M. S. W., Essers, E., Muetzel, R., Ambrós, A., Tiemeier, H., & Guxens, M.
- 2022 *Air pollution exposure during pregnancy and childhood, cognitive function, and emotional and behavioral problems in adolescent*, „Environmental research”, 214(Pt 2), 113891.



- Maher, G. M., Khashan, A. S., O'Byrne, L., Flanagan, S., Mortimer, R. M., Kiely, M., O'B Hourihane, J., Kenny, L. C., Murray, D., & McCarthy, F. P.  
 2022 *Periconceptual and prenatal alcohol consumption and neurodevelopment at age two and five years* „European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology”, 274.
- Nold, J. L., & Georgieff, M. K.  
 2004 *Infants of diabetic mother*, „Pediatric clinics of North America”, 51(3),619–viii.
- Palatnik, A., Mele, L., Casey, B. M., Varner, M. W., Sorokin, Y., Reddy, U. M., Wapner, R Thorp, J. M., Jr, Saade, G. R., Tita, A. T. N., Rouse, D. J., Sibai, B., Costantine, M. M., Mercer, B. M., Tolosa, J. E., Caritis, S. N., & Eunice Kennedy Shriver  
 2021 *Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring*. „American Journal of Perinatology”, 39(9).
- Pande, A., & Anjankar, A.  
 2023 *A Narrative Review on the Effect of Maternal Hypothyroidism on Fetal Development*, “Cureus”, 15(2), e34824.
- Polańska, K., Jurewicz, J., & Hanke, W.  
 2015 *Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment - A review of epidemiological studies*. „International Journal of Occupational Medicine and Environmental health”, 28(3).
- Pratt O. E.  
 1984 *Introduction: what do we know of the mechanisms of alcohol damage in utero?*. „Ciba Foundation Symposium”, 105.
- Rosenn, B. M., & Miodovnik, M.  
 2000 *Glycemic control in the diabetic pregnancy: is tighter always better?*, “The Journal of maternal-fetal medicine”, 9(1).
- Sammallahti, S., Tiemeier, H., Reiss, I. K. M., Muckenthaler, M. U., El Marroun, H., & Vermeulen, M.  
 2022 *Maternal early-pregnancy ferritin and offspring neurodevelopment: A prospective cohort study from gestation to school age.*, “Paediatric and perinatal epidemiology”, 36(3).

- Shi, X., Han, C., Li, C., Mao, J., Wang, W., Xie, X., Li, C., Xu, B., Meng, T., Du, J., Zhang, S., Gao, Z., Zhang, X., Fan, C., Shan, Z., & Teng, W.
- 2015 *Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China.*, „The Journal of clinical endocrinology and metabolism”, 100(4).
- Shioda S, Funahashi H, Nakajo S, Yada T, Maruta O, Nakai Y.
- 1998 *Immunohistochemical localization of leptin receptor in the rat brain.* „Neuroscience Letters”243(1–3).
- Seidman D.S., Laor A., Gale R., Stevenson D.K., Mashiach S., Danon Y.L.
- 1991 *Pre-eclampsia and offspring's blood pressure, cognitive ability and physical development at 17-years-of-age.*, “British journal of obstetrics and gynaecology”, 98(10).
- Sun, Z., Lee-Sarwar, K., Kelly, R. S., Lasky-Su, J. A., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Liu, Y. Y.
- 2023 *Revealing the importance of prenatal gut microbiome in offspring neurodevelopment in humans*, “EBioMedicine”, 90, 104491.
- Sun, X., Liu, C., Ji, H., Li, W., Miao, M., Yuan, W., Yuan, Z., Liang, H., & Kan, H.
- 2023 *Prenatal exposure to ambient PM<sub>2.5</sub> and its chemical constituents and child intelligence quotient at 6 years of age*, „Ecotoxicology and environmental safety”, 255, 114813.
- Tirri K. Nokelainen P.
- 2011 *Measuring Multiple Intelligences and Moral Sensitivities in Education*, Sense Publishers.
- Ulziikhuu, B., Gombojav, E., Banzrai, C., Batsukh, S., Enkhtuya, E., Boldbatar, B., Bellinger, D. C., Lanphear, B. P., McCandless, L. C., Tamana, S. K., & Allen, R. W.
- 2022 *Portable HEPA Filter Air Cleaner Use during Pregnancy and Children's Cognitive Performance at Four Years of Age: The UGAAR Randomized Controlled Trial*, ”Environmental Health Perspectives”, 130(6), 67006.

Yi, C., Wang, Q., Qu, Y., Niu, J., Oliver, B. G., & Chen, H.

2022 In-utero exposure to air pollution and early-life neural development and cognition. „Ecotoxicology and Environmental Safety”, 238, 113589.

## FACTORS AFFECTING COGNITIVE ABILITY AND OFFSPRING DEVELOPMENT ACCORDING TO RECENT RESEARCH

**Abstract:** Recent studies on the influence of the gut microbiome, ferritin and blood glucose levels, hypertension, maternal weight, stimulants used, environmental pollution, physical activity and the father's intelligence quotient on the intelligence, cognitive ability and neurodevelopment of the offspring. The aim of this paper is to present the findings of the research and to interest expectant mothers in the topic of prevention of neurodevelopmental disorders and in possible ways that will enhance their child's cognitive abilities.

**Keywords:** offspring, neurodevelopment, cognitive abilities, reproduction

# WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA CZYNNIKI RYZYKA CHORÓB CYWILIZACYJNYCH

**Streszczenie:** Celem artykułu jest przedstawienie wpływu coraz popularniejszego sposobu żywienia, jakim jest post przerywany, na ciśnienie tętnicze krwi, masę ciała, poziomy lipidów, mikroflorę jelitową, rytm okołodobowy oraz układ endokrynologiczny. Omówione zostanie jego znaczenie w kontekście zapobiegania cukrzycy typu II, nadciśnieniu tętniczemu, otyłości, miażdżycy i incydentom sercowo-naczyniowym. Jeśli ludzkość nie stawi czoła pułapce nadmiernej konsumpcji, liczba pacjentów z powyższymi chorobami prawdopodobnie będzie wzrastać. Ta praca umożliwi zapoznanie się z korzyściami, jakie niesie ze sobą post przerywany i zachęci do jego stosowania.

**Słowa kluczowe:** post, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, karmienie ograniczone czasowo

## 1. WPROWADZENIE

Do XX wieku ludzie umierali głównie z powodu chorób zakaźnych takich jak gruźlica, ospa, grypa, dyfteryt, zapalenie płuc, infekcje układu pokarmowego, którym trudno było indywidualnie zapobiegać. Natomiast choroby będące najczęstszą przyczyną zgonu w obecnym stuleciu wynikają głównie ze stylu życia w tym ze sposobu odżywiania. (Shaw-Taylor i in. 2020)

Szacuje się, że w 2019 roku 32% wszystkich zgonów na świecie stanowiły choroby układu krążenia. Najczęstszą przyczyną było gromadzenie się złogów tłuszczu na wewnętrznych ścianach naczyń krwionośnych, które zaopatrują

serce lub mózg. Przeanalizowanie modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka niezbędne jest do zapobieganiu chorobom układu krążenia. Palenie tytoniu, niezdrowa dieta, otyłość, brak aktywności fizycznej i szkodliwe spożywanie alkoholu należy usunąć ze swojego stylu życia, by zwiększyć swoje szanse na przeżycie starości w dobrym stanie zdrowia (WHO).

Post przerywany IF (ang. *intermittent fasting*) staje się coraz popularniejszy, jako skuteczna odpowiedź na epidemię otyłości, poprzez między innymi korzystny wpływ na redukcję masy ciała (Malinowski i in. 2019).

Post od dawien dawna zalecany był dla rozwoju duchowego i promocji zdrowia. Nasi przodkowie zbieracze i łowcy byli przyzwyczajeni do braku pożywienia przez większość czasu, zanim pojawiła się cywilizacja rolnicza. Jako praktyka religijna rozwinął się wśród różnych ludzi i religii w każdym zakątku świata. W Starym Testamencie był przedstawiany jako potężna modlitwa, która może przygotować na boskie objawienia. Post w Europie rozkwitł w średniowieczu, w nurcie ascezy w duchu pokuty i samouniżania się, by odnaleźć komunię z Bogiem. Według zapisów historycznych w Chinach, jeden lub dwa posiłki dziennie były normalnością wśród zwykłych ludzi, trzy posiłki dziennie były podawane tylko na stołach rodzin królewskich. W ciągu ostatnich tysiącleci u ludzkości nie zaszło wiele zmian w materiale genetycznym, natomiast nastąpił znaczny rozwój społeczno-ekonomiczny, a w wyniku tego przejście do siedzącego trybu życia w obecności jedzenia dostępnego w każdej ilości o każdej porze dnia i nocy. Taka postawa często prowadzi do zmian metabolicznych, wśród których należy wymienić insulinooporność i znaczne odkładanie się tłuszczu trzewnego. Nasz odziedziczony „oszczędny genotyp”, nie jest przystosowany do współczesnego stylu życia. Stał się „genotypem podatności” na dysregulację metaboliczną i otyłość, a w związku z tym zaowocował wzrostem liczby pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2, dyslipidemią, nadciśnieniem, chorobami sercowo-naczyniowymi i onkologicznymi. (Dandan i in. 2020 s. 597-602, Hwangbo i in. 2020, Kerndt i in. 1982 s. 379-399)

## 2. ZASADY POSTU PRZERYWANEGO

Polega na przyjmowaniu dziennej podaży kalorii z zastosowaniem rygoru czasowego. Posiłki są spożywane tylko w ściśle określonym czasie w ciągu dnia lub tygodnia. Istnieją dwa główne warianty diety IF. Najpopularniejszym jest karmienie ograniczone czasowo. Może być stosowany w trzech odmianach: 16/8, 18/6 i 20/4. Np. 16:8 polega na 16-godzinnym poście,

a następnie 8-godzinnym oknie żywieniowym. Inny wariant obejmuje 24-godzinny okres jedzenia przeplatany 24-godzinnym okresem jedzenia 400–600 kcal/dobę, powtarzany 2 lub 3 razy w tygodniu. Istnieją dwa systemy, 5:2 albo 4:3. W systemie 5:2 stosuje się regularną dietę przez 5 dni, a ograniczenie kaloryczne przez pozostałe 2 dni. Dowiedziono, że przestrzeganie ograniczeń kalorycznych długoterminowo jest trudniejsze, podczas gdy przestrzeganie IF wydaje się być bardziej obiecujące. Zarówno dieta ograniczająca kalorie, jak i post przerywany mogą skutkować ogólnie podobnym zmniejszeniem spożycia kalorii, a przez to spadkiem masy ciała. Nie jest to jednak najistotniejszą wartością postu przerywanego, co będzie próbował udowodnić ten artykuł. (Dong i in. 2020 s. 901-907, Malinowski i in. 2019)

### 3. FIZJOLOGIA POSTU PRZERYWANEGO

Każdy rodzaj IF pozwala na okres wystarczająco długi do wystąpienia stanu na czczo. Ograniczenie pokarmu uruchamia pełną fizjologię postu po 16–18 godzinach od zaprzestania jedzenia (Malinowski i in. 2019).

Wczesna głódówka charakteryzuje się wysokim tempem glukoneogenezy z aminokwasami jako głównymi substratami. W miarę trwania postu postępuje ketoza w wyniku utleniania kwasów tłuszczowych. Ketony zaczynają zastępować glukozę jako główne źródło energii w ośrodkowym układzie nerwowym, a to zmniejsza potrzebę glukoneogenezy i oszczędza katabolizm białek (Kerndt i in. 1982 s. 379-399).

Opisano, że podczas postu przerywanego spada: temperatura ciała, zapalenie, wydatek energetyczny, metabolizm lipidów, ryzyko chorób układu krążenia, sygnalizacja IIS, sygnalizacja JNK, stres oksydacyjny, ciśnienie krwi, stężenie: insuliny na czczo, glukozy, cholesterolu LDL, interleukiny 6, białko C-reaktywne, adiponektyny i leptyny. (Hwangbo i in. 2020, Li i in. 2017 s. 672-685, Patterson i in. 2017 s. 371-393).

Podczas stosowania postu przerywanego wzrasta natomiast: odnowa komórek macierzystych, przekształcanie tkanki tłuszczowej białej w brunatną, sygnalizacja mTOR, kaskada AMPK, zjawisko autofagii, insulinowrażliwość, naprawa DNA, ekspresja obrony antyoksydacyjnej i przed stresem metabolicznym, kontrola jakości białek, biogeneza mitochondriów oraz poziom: sirtuin, ciał ketonowych, cholesterolu HDL, interferonu gamma. Następuje poza tym inaktywacja TNF-alfa, aktywacja czynnika transkrypcyjnego FOXO, poprawa systemu zegara okołodobowego oraz zjawisko proteostazy. Powyższe procesy zostaną wytłumaczone w kolejnych rozdziałach pracy. (Bronwen i in. 2006

s. 332–353, Estrada-de León i in. 2021 s. 1347-1354, Hwangbo in. 2020, Lee 2006 s. 1552–1557, Li in. 2017 s. 672-685, Patterson in. 2017 s. 371-393)

#### 4. WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA CIŚNIENIE KRWI

Nadciśnienie tętnicze często obserwowane jest we współczesnym świecie. W Stanach Zjednoczonych dotyczy 86 milionów dorosłych. Jest jednym z czynników ryzyka udaru mózgu, chorób układu krążenia i przewlekłej choroby nerek. Definiuje się je jako występowanie skurczowego ciśnienia krwi w wysokości 140 mmHg i więcej lub rozkurczowego ciśnienia krwi 90 mmHg lub więcej (Malinowski i in. 2019).

Wykazano obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi przy IF. Badanie mężczyzn ze stanem przedcukrzycowym wykazało obniżenie skurczowego ciśnienia krwi o  $11 \pm 4$  mm Hg i rozkurczowego o  $10 \pm 4$  mm Hg po 5 tygodniach postu trwającego 18 godzin. Podobnie, prospektywne badanie obserwacyjne 82 muzułmanów, którzy obchodzili Ramadan, miesięczne święto religijne obejmujące post w ciągu dnia, wykazało 3-punktowe obniżenie skurczowego ciśnienia krwi. Jednym z wyjaśnień tego jest zwiększenie napięcia przywspółczulnego i zmniejszenie napięcia współczulnego. Dowiedziono, analizując moc tętna i wartości ciśnienia tętniczego szczurów poddanych okresowej głodówce, niższe napięcie współczulne, a analizując częstotliwość widma zmienności rytmu serca, wyższe napięcie przywspółczulne. Co ważne, wraz ze wzrostem aktywności nerwu błędnego zmniejsza się poziom cytokin zapalnych takich jak: TNF-alfa, interleukiny-1b, interleukiny-6 i interleukiny-8, które są zaangażowane w patogenezę miażdżycy (Dong i in. 2020 s. 901-907).

Ponadto udowodniono, że dieta IF nieco stymuluje wytwarzanie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*). Dowiedziono, że BDNF podwyższa aktywność układu przywspółczulnego oraz zwiększa syntezę i uwalnianie acetylocholino przez neurony cholinergiczne, jakim jest między innymi nerw błędny, a przez to zmniejsza częstość akcji serca. Poza tym acetylocholina rozszerza naczynia krwionośne, a w związku z tym obniża ciśnienia krwi (Malinowski i in. 2019). Podsumowując, IF ma zdolność obniżania ciśnienia krwi, a tym sposobem może obniżyć śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

## 5. WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA LIPIDY WE KRWI

Oprócz działania na ciśnienie krwi, IF ma pozytywny wpływ na wartości lipidów. W badaniu z udziałem 60 dorosłych osób z BMI > 25, grupa, która była poddana 75% ograniczeniu kalorii co drugi dzień, po 12 tygodniach wykazała zmniejszenie LDL o  $10 \pm 4\%$  i zmniejszenie trójglicerydów o  $17 \pm 5\%$ . Kolejnym dowodem jest fakt, że muzułmanie po Ramadanie obejmującym post w ciągu dnia, mieli lepsze poziomy HDL, LDL, trójglicerydów i lipoprotein o bardzo małej gęstości (Dong i in. 2020 s. 901-907).

## 6. WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA MASĘ CIAŁA

Początkowo utrata masy ciała jest szybka, średnio 0,9 kg dziennie w pierwszym tygodniu, zwalniając do 0,3 kg dziennie w trzecim tygodniu. Wczesna szybka utrata masy ciała wynika przede wszystkim z ujemnego bilansu sodowego (Kerndt i in. 1982 s. 379-399). IF już po 6-8 godzinach wprowadza w stan ketogeniczny, czyli przejście z magazynowania do wykorzystywania tłuszczu. Potwierdza to wzrost poziomu  $\beta$ -hydroksymaślanu. Zmiana głównego źródła energii z glukozy na kwasy tłuszczowe i ketony nazywana jest przerywanym przełączaniem metabolicznym i przyczynia się do poprawy masy ciała i lipidów. Poza tym przetwarzanie ketonów wymaga większej energii, co dodatkowo jest korzystne energetycznie. Ponadto, IF wydaje się być mniej szkodliwym niż dieta ketogeniczna, która wiąże się z dużym spożyciem tłuszczu pochodzenia zwierzęcego, a wraz z nim N-tlenku trimetyloaminy, substancji powiązanej z podwyższaniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowym. Wyniki porównujące IF do stosowania restrykcji kalorycznych prezentują się następująco. Kobiety z nadwagą, jak i otyłe przed menopauzą, przydzielono do grupy z IF lub ograniczeniem kalorii na okres 6 miesięcy. Odnotowano porównywalne wyniki, przy czym grupa stosująca IF straciła średnio 6,4 kg, a grupa poddana ograniczeniu kalorii straciła średnio 5,6 kilograma. W 27 badaniach, łącznie na 944 uczestnikach IF skutkowało utratą masy ciała w zakresie od 0,8% do 13% wyjściowej wagi. Spadek masy ciała był niezależny od zmian w dziennym spożyciu kalorii. W 16 badaniach trwających od 14 do 84 dni odnotowano zmniejszenie się BMI średnio o 4,3%, a obwód talii obniżył się od 3 cm do 8 cm w badaniach trwających dłużej niż 28 dni (Welton 2020 s. 117-125).

Wydaje się, że praktyczna długość postu do zmiany masy ciała wynosi 16 godzin. W jednym z badań łącznie 120 uczestników było w stanie utrzymać



minimalny dzienny post przez około 16 godzin (Anton i in. 2019). Wykazano, że poziom głodu nie zmienił się w stosunku do okresu przed postem lub nawet zmniejszył się, a uczucie sytości zwiększyło się (Coutinho i in. 2018 s. 815-823, Klempel i in. 2013, Kroeger i in. 2018 s. 5–10). Dodatkowo odkryto, że utrata masy ciała podwoiła się, gdy do IF dodano ćwiczenia (Bhutani i in. 2013 s. 1370–1379). W innym badaniu IF w połączeniu z ograniczeniem kalorii do 30% mniej niż obliczone zapotrzebowanie na energię doprowadził do większej utraty masy ciała w porównaniu ze stosowaniem samego IF w bezpośrednim porównaniu 88 uczestników w ciągu 8 tygodni (Hutchinson i in. 2019 s. 50-58). Kolejne badanie porównujące IF z ograniczeniem kalorii przeprowadzono wśród 244 dorosłych z otyłością, którzy osiągnęli średnią utratę wagi 4,97 kg w ciągu 52 tygodni w porównaniu ze średnią utratą masy ciała 6,65 kg z dietami o ograniczonej kaloryczności (Headland i in. 2005 s. 2028–2036). Potwierdzono, że główna część traconych kilogramów podczas IF to tkanka tłuszczowa (Bhutani i in. 2013 s. 1370–1379). W jednym z badań obliczono, że aż 79% utraty wagi było spowodowane utratą tkanki tłuszczowej (Harvie i in. 2011 s. 714–727). Niektórzy muzułmanie podczas Ramadanu postują często przez około 14 godzin dziennie przez miesiąc, co umożliwia zbadanie skutków postu. 8 badań podczas Ramadanu dotyczyło 856 otyłych dorosłych, straty wagi wahały się od 0,1 kg do 1,8 kg. (Welton i in. 2020 s. 117-125)

Co więcej, wykazano, że IF prowadzi do brązowienia białej tkanki tłuszczowej i zmniejsza otyłość poprzez kształtowanie flory jelitowej. Udowodniono, że post ograniczony czasowo obniżył liczebność kilku drobnoustrojów prowadzących do choroby otyłościowej, a zwiększył udział bakterii podejrzewanych o chroniące przed otyłością właściwości (Dandan i in. 2020 s. 597-602).

## 7. WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA FLORĘ JELITOWĄ

Zdrowa mikroflora jelitowa jest niezbędna do utrzymania homeostazy metabolicznej a przez to zdrowia gospodarza. Cykliczne zmiany flory jelitowej w wyniku zmian rytmu karmienia/poszczenia przyczyniają się do różnorodności i funkcjonalności flory. Korzyści płynące z IF nie są łatwe do wytłumaczenia, gdyż reprezentują złożone interakcje między mikrobiomem jelitowym, rytmicznym trawieniem pokarmu i zegarem okołodobowym. Potwierdzono, że ogólna homeostaza ustroju może być chronicznie zaburzona

z przyczyn różnic w mikrobiomie jelitowym i częstym sięganiu po pożywienie. Natomiast rytmiczne karmienia lub post prowadzą do solidności zegara dobowego. Ponadto udowodniono, że gryzonie wolne od drobnoustrojów lub zubożone w mikroflorę mają zmniejszoną podatność na otyłość i zespół metaboliczny wywołany dietą (Bäckhed i in. 2007 s. 979-984, Dandan i in. 2020 s. 597-602).

Flora jelitowa prawdopodobnie wchodzi w interakcje z genami zegara gospodarza i reguluje rytm dobowy ustroju. Na przykład *Enterobacter aerogenes* zawiera własny zegar okołodobowy, który może poprzez melatoninę wydzielaną do jelita synchronizować się z gospodarzem. Wykazano, że na okołodobową ekspresję genów w jelicie i wątrobie mogą wpływać między innymi nieskoniugowane kwasy żółciowe produkowane przez drobnoustroje. Wykazano, że poantybiotykowe zubożenie mikroflory u myszy przyczyniło się do stanu przedcukrzycowego ze wzrostem poziomu glukozy, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Porównano profile transkryptów 42 receptorów jądrowych w jelicie krętym i okrężnicy myszy kontrolnych (A) i myszy ze zubożoną poantybiotykową mikroflorą (B). Po leczeniu antybiotykami transkrypty PPAR $\alpha$ , RevErb $\alpha$  i CAR wzrosły, a transkrypty PPAR $\beta$ , ER $\beta$  i ROR $\alpha$  zmniejszyły się. Pamiętając, że ROR $\alpha$  i RevErb $\alpha$  należą do mechanizmu zegara, zbadano ekspresję składników zegara w komórkach jelit (B) i odkryto, że rdzeń zegara został zmieniony, tak że transkrypty Bmal1 i Cry1 obniżyły się, podczas gdy transkrypty Per1 i Per2 podwyższyły się. Zaobserwowano nadprodukcję kortykosteronu w komórkach jelita krętego (B), co wpływa na rozregulowanie homeostazy glukozy i lipidów. Zazwyczaj okołodobowa synteza kortykosteronu jest kofazowa i niezależnie regulowana, a występuje zarówno w komórkach jelita krętego i w nadnerczach. RevErb $\alpha$  i ROR $\alpha$  odpowiadają za rytmiczność komórek jelita poprzez indukcję okołodobowej ekspresji receptorów Toll-podobnych, rozpoznających komensalne produkty bakteryjne i stąd pośredniczą w sygnalizacji mikroflory, która kontroluje syntezę kortykosteronu poprzez kontrolowanie ekspresji PPAR $\alpha$ , biorącego udział w syntezie kortykosteronu. W jelicie krętym (B) ten mechanizm nie występuje. Podsumowując, stosowanie IF poprzez poprawę stanu flory jelitowej prowadzi do poprawy poziomu kortyzonu, glukozy, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, będącymi czynnikami ryzyka chorób cywilizacyjnych obecnego stulecia (Dandan i in. 2020 s. 979-984, Mukherji i in. 2013 s.812–827).

## 8. WPŁYW POSTU PRZERYWANEGO NA RYTM OKOŁODOBOWY

Rytm okołodobowy to 24-godzinne procesy fizjologiczne regulowane u człowieka w dwojaki sposób: centralnie przez światło poprzez jądro nadskrzyżowaniowe oraz obwodowo przez białka zegarowe zawarte w prawie każdej komórce ciała. Rytmu u ssaków są podtrzymywane przez sprzężenie zwrotne transkrypcja-translacja. W tym bioprocesie aktywatory transkrypcji CLOCK, NPAS2 i BMAL1 wiążą się z genami Cry1, Cry2, Per1 i Per2, kierując ich transkrypcją. Po wzroście poziomów białka PER i CRY transkrypcja CLOCK/NPAS2/BMAL1 jest hamowana. Później biodegradacja PER i CRY zamyka tę pętlę. Chociaż oscylator okołodobowy jest dla komórki autonomiczny, środowiskowo poprzez zmiany światło/ciemność, karmienie/post, wilgotność i temperatura ma na niego duży wpływ. Rytm okołodobowy powoduje przystosowanie organizmu do warunków naturalnych, przy czym zakłócenie go ma szerokie działania niepożądane, w tym zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów prowadzące do przyrostu masy ciała. Przykład interakcji środowisko-środowisko wewnętrzne pokazano, gdy mysz jet-lag doświadczyła utraty rytmu mikroflory jelitowej, co wywołało przyrost masy ciała i nietolerancję glukozy. Wykorzystano analizę taksonomiczną mikroflory kałowej myszy typu dzikiego karmionych normalną karmą co 6 godzin, aby wykazać, że dzienne wahania mikroflory jelitowej były znaczące w ponad 15% wszystkich operacyjnych jednostek taksonomicznych bakterii. Aby przetestować korelację zegara dobowego żywiciela i rytmiczności mikroflory jelitowej, naukowcy udowodnili, że fluktuacje flory były prawie całkowicie wytłumione u myszy Per1/2<sup>-/-</sup> (model z niedoborem rytmu dobowego). Ponadto stworzono model jet-lag u myszy typu dzikiego, poddając w wyprzedzeniu myszy 8-godzinny cykl światła przez 3 dni, a następnie powracając do rutynowego cyklu światło-ciemność przez kolejne 3 dni. W tym modelu związanym ze zmianą strefy czasowej zaobserwowano nieregularny wzorzec przyjmowania pokarmu, a także utratę rytmu dobowego w mikrośrodowisku jelitowym, które przypominało myszy Per1/2<sup>-/-</sup>. Wreszcie, aby zweryfikować rolę mikroflory jelitowej w zwiększonej podatności na choroby metaboliczne wywołane przez środowisko, przeprowadzono przeszczep kału z próbek ludzkich poddanych jet-lagowi myszom wolnym od zarazków. Grupy kontrolne obejmowały próbki od ludzi przed wystąpieniem jetlag, a także po wyzdrowieniu z jet-lag. W rezultacie myszy wolne od zarazków, skolonizowane mikroflorą pochodzącą od osobników z opóźnieniem czasowym, wykazywały znaczny

przyrost masy ciała i wyższe stężenie glukozy we krwi po doustnej prowokacji glukozą (Dandan i in. 2020 s. s. 979-984, Kim i in. 2021 s. 745-756, Thaiss i in. 2014 s. 514-529).

Podsumowując, zegar okołodobowy reguluje dzienny metabolizm w odpowiedzi na potrzeby komórkowe i dostępność składników odżywczych. Można zauważyć, że regulacja transkrypcyjna i posttranskrypcyjna większości znanych efektorów takich jak GH/IGF-1, FOXO, TOR, AMPK, sirtuiny i NRF2, podlega bezpośredniej lub pośredniej kontroli zegara okołodobowego i może wpływać na zwiększanie bądź zmniejszanie szans na pojawienia się czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych. (Hwangbo i in. 2020)

## 9. ZAGROŻENIA WYNIKAJĄCE Z POSTU PRZERYWANEGO

### 9.1. Komu post przerywany nie jest zalecany

Postu przerywanego nie powinny stosować kobiety w ciąży, dzieci ani osoby wykonujące ciężką pracę fizyczną. Poza tym wnioski z badań nad 3273 osobami w wieku 64 lat lub starszych przekonują, że przedłużony nocny post wiąże się ze zwiększonym ryzykiem upośledzenia funkcji kończyn dolnych, zaburzeniami równowagi i trudności ze wstawaniem z krzesła, zwłaszcza wśród osób o niskim poziomie aktywności fizycznej. Należy więc ocenić czy ewentualne działania niepożądane nie przewyższą korzyści płynących z IF u starszych pacjentów. Dodatkowo badanie ACCORD potwierdziło wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w obecności hipoglikemii u pacjentów z reaktywną hipoglikemią bez względu na wiek, także nie jest on im rekomendowany. (Estrada-deLeón i in. 2021, Malinowski i in. 2019) Konieczne byłoby skonsultowanie dawek lewotyroksyny z lekarzem na czas postu u osób z zaburzoną funkcją tarczycy. (Akasheh i in. 2020 s. 340-343)

### 9.2. Działania niepożądane wynikające z postu przerywanego

Kilkunastogodzinne okresy postu z początku mogą przynosić duże problemy związane ze złym nastrojem, zmęczeniem czy zawrotami głowy. Jest to jednak tymczasowe, ponieważ organizm wymaga czasu, aby przystosować się do używania zamiast glukozy ketonów. Oprócz tego zaobserwowano powikłania na czczo takie jak niedociśnienie ortostatyczne, dnę moczanową, kamicę nerkową i zaburzenia rytmu serca. Niesie on ryzyko

incydentów sercowo-naczyniowych, arytmii i udaru mózgu u starszych pacjentów. Poza tym wahania stężenia glukozy prowadzą do niestabilności organizmu, co może przyczynić się do zwiększonej liczby upadków i złamań przy osteoporozie. Może także dojść do cukrzycowej kwasicy ketonowej, zwłaszcza w okresie postu ze względu na niedobór insuliny spowodowany niskim spożyciem pokarmu. (Kerndt i in. 1982 s. 379-399, Malinowski i in.2019). Prowadzi to do wzrostu poziomu octoetanu i beta-hydroksymaślanu, a za tym do zaburzeń ogólnoustrojowych, które mogą doprowadzić do śmierci. (Dhatariya i in. 2019, Gibb i in. 2016 s. 2082–2087).

## PODSUMOWANIE

Udowodniono, że IF poprawia stan zdrowia. W tym zmniejsza masę ciała, insulinooporność, nadciśnienie, dyslipidemię i otyłość. Zapobiega chorobom neurodegeneracyjnym, cukrzycy typu II, chorobom układu krążenia oraz łagodzi zależną od wieku niewydolność serca, poprawiając tętno i zwiększając dystans spaceru. Redukcja tkanki tłuszczowej i masy ciała wspomaga funkcjonalność układu sercowo-naczyniowego, zmniejsza ryzyko występowania zawału mięśnia sercowego i wiąże się z poprawą wyników po incydencie sercowo-naczyniowym. Potrzebne są dalsze badania, aby zyskać holistyczne zrozumienie tego wysoce obiecującego planu molekularnego jakim jest post przerywany. Dzięki temu ewentualna terapia postem przerywanym będzie mogła być dopasowana do konkretnej jednostki chorobowej. Takie badania będą pomocne także w opracowaniu interwencji farmakologicznych, które naśladowałyby procesy prozdrowotne i modyfikujące chorobę. Będą one korzystne dla osób, które nie będą w stanie stosować postu przerywanego.

## BIBLIOGRAFIA

- Akashah, R. T., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Gabel, K., Hoddy, K. K., Kalam, F., Cienfuegos, S., & Varady, K. A  
2020 *Weight loss efficacy of alternate day fasting versus daily calorie restriction in subjects with subclinical hypothyroidism: a secondary analysis* „Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme” vol. 45,3.
- Anton, S. D., Lee, S. A., Donahoo, W. T., McLaren, C., Manini, T., Leuwenburgh, C., Pahor, M.  
2019 *The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study* „Nutrients”, 11(7), 1500.

- Bäckhed, F, Manchester, J.K. Semenkovich, C.F., Gordon J.I  
 2007 *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice* „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 104.
- Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA.  
 2013 *Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans* „Obesity Silver Spring”; 21(7).
- Bronwen M., Mattson M.P., Maudsley S.  
 2006 *Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging.* „Ageing Research Reviews” 5.
- Cienfuegos S, Corapi S, Gabel K, Ezpeleta M, Kalam F, Lin S, Pavlou V, Varady KA.  
 2022 *Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials.* „Nutrients” Jun 3;14(11): 2343.
- Coutinho, S. R., Halset, E. H., Gåsbakk, S., Rehfeld, J. F., Kulseng, B., Tru-  
 by, H., & Martins, C.  
 2018 *Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial.* “Clinical nutrition”, 37(3).
- Dandan Hu, Zhibo Xie, Yuqian Ye, Suhad Bahijri, Minshan Chen.  
 2020 *The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota* „Hepatobiliary Surgery and Nutrition” vol. 9,5.
- Dhatariya K. K.  
 2019 *Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults.* „Diabetes research and clinical practice”, 155, 107797.
- Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, Taub PR, Sperling LS.  
 2020 *Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern?* „The American Journal of Medicine” Aug;133(8).
- Estrada-deLeón DB, Struijk EA., Caballero FF, Sotos Prieto M, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E.  
 2021 *Prolonged nightly fasting and lower-extremity functioning in community-dwelling older adults.* „The British Journal of Nutrition” Nov 14;126(9).

- Gibb, F. W., Teoh, W. L., Graham, J., & Lockman, K. A.  
 2016 *Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis.* „Diabetologia”, 59(10).
- Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., Cuzick, J., Jebb, S. A., Martin, B., Cutler, R. G., Son, T. G., Maudsley, S., Carlson, O. D., Egan, J. M., Flyvbjerg, A., & Howell, A.  
 2011 *The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women.* „International Journal of Bbesity”, 35(5).
- Headland, M. L., Clifton, P. M., & Keogh, J. B.  
 2019 *Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults* „International Journal of Obesity”, 43(10).
- Hutchison, A. T., Liu, B., Wood, R. E., Vincent, A. D., Thompson, C. H., O'Callaghan, N. J., Wittert, G. A., & Heilbronn, L. K.  
 2019 *Effects of intermittent versus continuous energy intakes on insulin sensitivity and metabolic risk in women with overweight* „Obesity Silver Spring” 27(1).
- Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, Min KJ.  
 2020 *Mechanisms of Lifespan Regulation by Calorie Restriction and Intermittent Fasting in Model Organisms,* „Nutrients”, Apr 24;12(4):1194.
- Lee, J., Kim, S. J., Son, T. G., Chan, S. L., & Mattson.  
 2006 *Interferon-gamma is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity.* „Journal of neuroscience research, 83(8).
- Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, Patel D, Ma Y, Brocker CN, Yan T, Krausz KW, Xiang R, GavriloVA O, Patterson AD, Gonzalez FJ.  
 2017 *Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota* „Cell Metabolism” Oct 3;26(4).e4.
- Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA.  
 1982 *Fasting: the history, pathophysiology and complications.* „The Western journal of medicine” 137(5).

- Klempel MC, Kroeger CM, Norkeviciute E, Goslawski M, Phillips SA, Varady KA.  
 2013 *Benefit of a low-fat over high-fat diet on vascular health during alternate day fasting* "Nutrition & Diabetes", 3:e71.
- Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Klempel, M. C., Barnosky, A., Bhutani, S., Gabel, K., & Varady, K. A.  
 2018 *Eating behavior traits of successful weight losers during 12 months of alternate-fasting: an exploratory analysis of a randomized controlled trial* „Nutrition and Health” 24(1) Jan 22.
- Kim BH, Joo Y, Kim MS, Choe HK, Tong Q, Kwon O.  
 2021 *Effects of Intermittent Fasting on the Circulating Levels and Circadian Rhythms of Hormones*. „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” Aug; 36(4).
- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osińska K, Wiciński M.  
 2019 *Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview*. „Nutrients” Mar 20;11(3):673.
- Mukherji, A., Kobiita, A., Ye, T., & Chambon, P.  
 2013 *Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs* „Cell”, 153(4).
- Patterson RE, Sears DD.  
 2017 *Metabolic Effects of Intermittent Fasting*. „The Annual Review of Nutrition” Aug 21;37.
- Shaw-Taylor L.  
 2020 *An introduction to the history of infectious diseases, epidemics and the early phases of the long-run decline in mortality*. „The Economic History Review” Aug;73(3),E1-E19.
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., Abramson, L., Katz, M. N., Korem, T., Zmora, N., Kuperman, Y., Biton, I., Gilad, S., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E.  
 2014 *Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis*. „Cell” 159.



Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, Kelly L. 2020 *Intermittent fasting and weight loss: Systematic review*. „Canadian Family Physician” Feb;66(2).

**Strony internetowe**

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (data dostępu 21.12.2022).

## EFFECT OF INTERMITTENT FASTING ON RISK FACTORS FOR LIFESTYLE DISEASES

**Abstract:** The aim of this article is to present the effects of the increasingly popular dietary pattern of intermittent fasting on blood pressure, body weight, lipid levels, gut microflora, circadian rhythm and the endocrine system. Its importance in the prevention of type II diabetes, hypertension, obesity, atherosclerosis and cardiovascular incidents will be discussed. If humanity does not face the trap of over-consumption, the number of patients with the above diseases is likely to increase. This work will provide insight into the benefits of intermittent fasting and encourage its use.

**Keywords:** fasting, diabetes, hypertension, time-limited feeding

# PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH METOD LECZENIA NAJCZĘSTSZYCH PIERWOTNYCH BÓLÓW GŁOWY ORAZ PERSPEKTYWY MOŻLIWYCH TERAPII W PRZYSZŁOŚCI

**Streszczenie:** Ból głowy jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na całym świecie. W zdecydowanej większości przypadków występuje w postaci pierwotnej. W znaczący sposób wpływa na jakość życia, wydajność w pracy i szkole, a także funkcjonowanie w społeczeństwie oraz zdrowie psychiczne pacjenta. Do najczęstszych pierwotnych bólów głowy możemy zaliczyć migrenę (z aurą lub bez), napięciowy ból głowy, a także klastrkowy ból głowy. Obecnie na rynku dostępna jest szeroka gama farmaceutyków mających zastosowanie w leczeniu pierwotnych bólów głowy. Mimo to, wciąż istnieje konieczność dopracowywania obecnie stosowanych metod terapii, a także poszukiwania nowych, o lepszym profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Istotne jest, aby dostępne leczenie umożliwiło poprawę jakości życia chorych, którzy nie reagują lub nie tolerują powszechnie znanych metod terapii. Celem niniejszego artykułu jest omówienie współcześnie stosowanych środków farmakologicznych i innych metod terapii pierwotnych bólów głowy, ze szczególnym uwzględnieniem perspektyw na leczenie w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** ból głowy, leczenie, migrena, napięciowy ból głowy, klastrkowy ból głowy

## WPROWADZENIE

Ból głowy stanowi najczęstszy objaw neurologiczny u dorosłych. Jest on jedną z najważniejszych przyczyn niepełnosprawności na całym świecie.

Pierwotny ból głowy nie ma znanej przyczyny organicznej, natomiast wtórny jest wynikiem innego zaburzenia - często infekcji, choroby naczyniowej lub urazu. To właśnie pierwotne bóle głowy stanowią najczęstszy rodzaj bólów głowy. Do głównych pierwotnych bólów głowy zaliczamy: migrenę (z aurą lub bez), ból głowy typu napięciowego, a także klasterowy ból głowy lub inne trójdzielno-autonomiczne bóle głowy. Pierwsze trzy wymienione jednostki stanowią blisko 98% wszystkich bólów głowy. Pozostałe typy pierwotnych bólów głowy, mimo że na ogół występują rzadziej, mogą być bardziej powszechne u osób ze skłonnością do migrenowych bólów głowy. Pierwotne bóle głowy są również częstym problemem wśród pacjentów pediatrycznych - według przeprowadzonych badań, wśród dzieci i młodzieży łączna częstość występowania pierwotnego bólu głowy wyniosła 62% badanych, przy czym 38% osób stanowiły kobiety, a 27% mężczyźni. W przypadku pierwotnych bólów głowy, bardzo ważna jest ich diagnostyka różnicowa z przyczynami wtórnymi, które mogą zagrażać życiu (Ahmed 2012, s. 124–132; Jamieson 2017, s. 1021-1030; Rizzoli i Mullally 2018, s. 17-24; Onofri i in. 2023, s. 8). Celem niniejszego artykułu jest omówienie współcześnie stosowanych środków farmakologicznych i innych metod terapii pierwotnych bólów głowy, ze szczególnym uwzględnieniem perspektyw na leczenie w przyszłości.

## MIGRENA

Migrena charakteryzuje się występowaniem epizodów jednostronnego bólu głowy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ze współistniejącymi nudnościami, a także nadwrażliwością na światło i dźwięk. Może przebiegać w postaci z aurą lub - co ma miejsce częściej - bez aury. Jest ona schorzeniem znacznie rozpowszechnionym. Według badań, dotyka ona około 12% populacji - do 17% kobiet i 6% mężczyzn rocznie. Pośród dzieci częściej cierpią na nią dziewczęta niż chłopcy. Często występuje ona rodzinnie, a komponent genetyczny ma duże znaczenie - ryzyko migreny jest trzykrotnie większe wśród osób, które mają chorych krewnych w porównaniu do tych, których krewni nie chorują (Pescador Ruschel i De Jesus 2020). Patogeneza migreny wciąż nie jest w pełni zrozumiała. Dawniej uznawano, że wynika ona wyłącznie z zaburzenia naczyń krwionośnych, jednak obecne dane sugerują, że jej patogeneza dotyczy zarówno elementów obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Dużą rolę odgrywa tu układ trójdzielno-naczyniowy wraz z korą mózgu. (Pietrobon i Moskowitz 2013, s. 365-391; Pescador Ruschel i De Jesus 2020). Leczenie migreny epizodycznej ma na celu

przerywanie napadów migreny, a także - w przypadku pacjentów z częstymi atakami - ich profilaktykę. W leczeniu doraźnym napadów migreny o łagodnym nasileniu zalecane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ) oraz acetaminofen. Według przeprowadzonych badań, skuteczne dawki tych leków wynoszą odpowiednio: kwas acetylosalicylowy 500-1000 mg, ibuprofen 200-800 mg, diklofenak 50-100 mg, a acetaminofen 500-1000 mg. W praktyce klinicznej stosowana jest również kombinacja leków zawierająca acetaminofen, kwas acetylosalicylowy i kofeinę (połączenie to w odpowiednich dawkach zdaje się być bardziej skuteczne w przerywaniu napadu migreny niż 50 mg sumatryptanu). Do pozostałych leków pierwszego rzutu wykorzystywanych do przerywania napadu migreny należą: sól sodowa metamizolu, kwas tolfenamowy i ergotamina. Pacjentom z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami zaleca się przyjmowanie leków przeciwwymiotnych, np. metoklopramidu. Tryptany to inna grupa leków przeciwmigrenowych, których działanie opiera się na selektywnym wiązaniu się z receptorami serotoninowymi 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>. Są one zalecane u pacjentów z migreną, która słabo reaguje na NLPZ, lub u których są one przeciwwskazane (Hepp i in. 2015, s. 478-488; Stępień i in. 2021, s. 33-51; Nicolas i Nicolas 2020). W ostatnich latach pojawiły się nowe grupy leków - ditany oraz gepanty. Leki z pierwszej z wymienionych grup opierają się na agonizmie wobec receptora serotoninowego 5HT<sub>1F</sub> i są stosowane do przerywania ataku migreny. Do grupy tej należy lasmiditan. Dzięki temu, że nie działa on na znajdujące się w naczyniach krwionośnych mózgu receptory 5-HT<sub>1B/1D</sub>, nie powoduje charakterystycznego dla tryptanów zwężenia naczyń. Zbiorcze dane z badań III fazy nie wykazały obaw o jego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe. Wykazano, że lasmiditan jest także skuteczny w leczeniu objawów towarzyszących migrenie, jak nudności, wymioty i fotofobia. Gepanty są antagonistami receptora CGRP stworzonymi w celu leczenia przerywającego napad migreny. Aprobatę Agencji Żywności i Leków (FDA) uzyskały ubrogepant oraz rimegepant. Zdaje się, że nie mają one wpływu na wywoływanie bólu głowy z nadużywania leków, co stanowi ich istotną zaletę oraz daje nadzieję na stosowanie ich w leczeniu tego powikłania. Istnieją dane sugerujące, że w przyszłości istotną rolę w terapii ostrej migreny mogą stanowić receptory kwasu glutaminowego. W tym celu należałoby jednak ograniczyć ich profil działań niepożądanych. (Berger i in. 2020, s. 163-188; Puleda i in. 2023, s. 3654-3666). W przypadku leczenia zapobiegawczego, najczęściej stosuje się leki z grupy antagonistów receptora beta-adrenergicznego (propranolol, metoprolol), blokujące kanał wapniowy (flunaryzyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy,

topiramat), a także przeciwdepresyjne (amitryptylina) (Stępień i in. 2021, s. 33-51; Hepp i in. 2015, s. 478-488). W profilaktyce migreny przewlekłej możliwe jest zastosowanie zastrzyków toksyny botulinowej A. Choć jest to bezpieczny i skuteczny lek, ważna jest odpowiednia kwalifikacja pacjentów, a także prawidłowa iniekcja (Boczarska-Jedynaki Sławek 2017, s. 189–198). W profilaktyce napadów migreny na szczególną uwagę zasługują leki hamujące działanie peptydu związanego z genem kalcytoniny. Te leki, należąc do przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP, stanowią innowacyjną klasę leków, które mają spełniać zapotrzebowanie na bardziej skuteczną i lepiej tolerowaną terapię profilaktyczną migreny. Należą do nich erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab. Charakteryzują się one dobrą i szybką odpowiedzią pacjentów na leczenie, pozytywnym profilem bezpieczeństwa, a ich dodatkową zaletą jest długi czas działania po zaprzestaniu przyjmowania oraz niski potencjał interakcji lekowych ze względu na brak metabolizmu wątrobowego i klirensu nerkowego (Aditya i Rattan 2023, s. 11–18). Wykazano skuteczność rimegepantu przyjmowanego codziennie w prewencji migreny, przy jego tolerancji zbliżonej do placebo oraz bez poważnych, niespodziewanych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania. Z kolei atogepant podawany raz na dobę, doustnie, okazał się zmniejszać liczbę dni z migreną w okresie 12 tygodni, przy czym zaparcia i nudności zostały odnotowane jako działania niepożądane tej terapii (Croop i in. 2021, s. 51-60; Ailani i in. 2021, s. 695-706). Przeprowadzono badania, które wykazały skuteczność terapii łączonej toksyną botulinową A wraz z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP, redukując częstość migrenowych bólów głowy u aż nawet do 58,8% pacjentów (Scuteri i in. 2022, s. 529). Neuromodulacja to proces, w którym wykorzystuje się bodziec elektryczny lub magnetyczny w celu modulacji ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Zatwierdzone przez FDA urządzenia stosowane w neuromodulacji działają na układ nerwowy poprzez nieinwazyjną przezskórną stymulację nerwu błędnego, jednopulsową przezczaszkową stymulację magnetyczną, przezskórną neurostymulację nadoczodołową, a także nieinwazyjne wielokanałowe systemy neuromodulacji mózgu. Neuromodulacja jest wartą uwagi metodą terapeutyczną w migrenie. Stwarza ona możliwość leczenia pacjentów po niepowodzeniu powszechnie stosowanych terapii, a także tych, u których nie występuje tolerancja częstych działań niepożądanych (Puleda i Goadsby 2017, s. 685-691; Tiwari i Agrawal 2022).

## NAPIĘCIOWY BÓL GŁOWY

Napięciowy ból głowy jest najczęstszą formą pierwotnego bólu głowy. Jego istotą jest ból głowy o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, pojawiający się po obu stronach, którego nasilenie nie jest zwiększane pod wpływem aktywności fizycznej. Zwykle ma on charakter uciskający lub napinający. Występuje w postaci nawracających epizodów trwających od kilku minut do tygodni (Chowdhury 2012, s. 83–88; Ashina i in. 2021, s. 24; Zhai i in. 2021). Patomechanizm bólu głowy o typie napięciowym nie jest do końca poznany. Obecnie uważa się, że w jego patogenezie duże znaczenie mają punkty spustowe. Są to obszary, w których naciśnięcie lub rozciąganie może powodować ból w określonych miejscach ciała. Rezultatem jest nagromadzenie mediatorów chemicznych, m.in. bradykininy, a także obniżenie progu bólu. Skutkiem tego bodziec o niższej sile może wywołać ból. Zdaje się, że w patogenezie chronicznego napięciowego bólu głowy dominuje jednak mechanizm sensytyzacji ośrodkowej (Shah i Hameed 2020; Zhai i in. 2021). W przerywaniu epizodów napięciowego bólu głowy podstawę leczenia stanowią niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ). Wykazano, że spośród NSLPZ, najwyższą skuteczność w ostrym leczeniu napięciowego bólu głowy wykazały ibuprofen oraz ketoprofen. Naproksen i diklofenak mają niższą skuteczność, lecz też są one wykorzystywane w praktyce klinicznej. Wyniki metaanaliz sugerują, że w przerywaniu epizodu napięciowego bólu głowy najlepsze wyniki uzyskały ibuprofen w dawce 400 mg oraz acetaminofen (paracetamol) w dawce 1000 mg, prawdopodobnie ze względu na efekt synergistyczny, dzięki któremu efektywność obu tych leków razem jest wyższa niż leki te zastosowane osobno. W leczeniu napięciowego bólu głowy szczególnie istotna jest dawka leku, gdyż, dla przykładu, kwas acetylosalicylowy w dawce 500 mg nie wykazał różnic w skuteczności w porównaniu z placebo. Istnieją dowody sugerujące, że kofeina w połączeniu z ASA, acetaminofenem lub ibuprofenem może zwiększać ich skuteczność w leczeniu ostrego napięciowego bólu głowy. W monoterapii jest ona jednak nieskuteczna. Opioidy mogą zwiększać ryzyko bólu głowy z nadużywania leków oraz nieprawidłowego ich stosowania, dlatego nie są one zalecane w przerywaniu epizodu napięciowego bólu głowy (Shah i Hameed 2020; Ashina i in. 2021, s. 24). Leczenie zapobiegawcze napięciowego bólu głowy powinno zostać rozważone tylko w przypadku pacjentów z częstymi bólami głowy lub takich, u których leczenie przerywające epizod jest nieskuteczne. Amitryptylina jest lekiem I rzutu w leczeniu profilaktycznym napięciowego bólu głowy. Jest ona dobrą opcją terapeutyczną także u pacjentów,

k którzy cierpią dodatkowo na migrenę, gdyż wykazuje skuteczność wobec obu tych typów bólu głowy. W jednym z badań mirtazapina wykazała się podobną skutecznością do amitryptyliny, zaś w drugim, gdzie porównywano ją do placebo, osiągnęła nad nim znaczną przewagę. Wartość dowodów na skuteczność wenlafaksyny jest niska. Do innych leków, stosowanych w dalszym rzucie, należą klomipramina, maprotylina oraz mianseryna. Wyniki jednej metaanalizy dostarczyły ograniczonych dowodów dotyczących zasadności wykorzystania SSRI oraz wenlafaksyny w profilaktyce bólu głowy o typie napięciowym (Holroyd i in. 2003, s. 999-1004; Loder i Rizzoli 2008, s. 88-92; Ashina i in. 2021, s. 24). Przeprowadzono metaanalizę, która wykazała, że toksyna botulinowa A może mieć zastosowanie w leczeniu przewlekłego bólu głowy o typie napięciowym. W ocenionych badaniach jej zastosowanie wiązało się ze zmniejszeniem natężenia, częstotliwości, dziennego czasu trwania bólu głowy, a także z ograniczeniem ilości przyjmowanych przez pacjenta leków przeciwbólowych. Konieczne są jednak dalsze, wysokojakościowe badania, aby jednoznacznie potwierdzić te wnioski (Dhanasekara i in. 2023). Istnieją dane naukowe o ogólnej niskiej lub bardzo niskiej jakości, sugerujące skuteczność i bezpieczeństwo akupunktury jako metody profilaktyki bólu głowy o typie napięciowym. W celu weryfikacji tych informacji konieczne są dalsze, wysokojakościowe badania (Tao i in. 2023, s. 3402-3412).

### **Klasterowy ból głowy**

Klasterowy ból głowy należy do pierwotnych bólów głowy i charakteryzuje się silnym, ściśle jednostronnym bólem z towarzyszącymi objawami autonomicznymi - na przykład łzawieniem - po tej samej stronie. Ataki trwają od 15 do 180 minut i charakteryzuje je regularna nawrotowość przeplatana okresami całkowitej remisji (May 2005, s. 843-855; Nesbitt i Goadsby 2012; May i in. 2018). Patofizjologia klasterowego bólu głowy jest złożona, jednak obecnie uważa się, że istotną rolę w patomechanizmie odgrywa nieprawidłowa aktywność podwzgórza, układu trójdzielno-naczyniowego, a także autonomicznego układu nerwowego. Zaobserwowane zostały również zaburzenia w określonych szlakach sygnałowych wewnątrz- i międzykomórkowych. Upatruje się także podłoża genetycznego omawianego problemu, ze wskazaniem na gen PER3, oreksynę-B oraz gen receptora PACAP. W celu dogłębnego poznania wszystkich przypuszczalnych szlaków genetycznych, konieczne są dalsze badania. W leczeniu przerywającym napad klasterowego bólu głowy stosuje się czysty tlen, na który reaguje przynajmniej 66% pacjentów i nie wiąże się

z ryzykiem działań niepożądanych czy niebezpieczeństwem stosowania. Inną, skuteczną opcją terapeutyczną są tryptany. Zwykle stosuje się podskórnie sumatryptan (jednorazowa dawka - 6 mg) lub zolmitryptan w postaci aerozolu do nosa. Czas, po którym leki doustne zaczynają działać, często jest dłuższy niż atak klasterowego bólu głowy, dlatego nie są one w tym przypadku zalecane. Przeprowadzono badanie, w którym wykazano, że oktretotyd charakteryzował się niższą skutecznością w leczeniu niż sumatryptan podany podskórnie. Mógłby on jednak stanowić realny zamiennik dla tlenu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, gdyż stosowanie tryptanów jest u nich przeciwwskazane. Wykazano, że dihydroergotamina w aerozolu zmniejszała intensywność napadów klasterowego bólu głowy. Ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych, ergotamina nie jest często stosowana. (Hoffmann i May 2018, s. 75-83; Brandt i in. 2020, s. 171-184; Kandel i Mandiga 2020). Wykazano, że lidokaina może być kolejną opcją terapeutyczną w leczeniu ostrego klasterowego bólu głowy (Marmura i in. 2009, s. 286-291; May i in. 2023; Mullins i in. 2023). W przypadku klasterowego bólu głowy wykorzystuje się także tzw. leczenie przejściowe. Jest ono stosowane na początku klasteru i ma na celu zmniejszenie częstotliwości napadów, poprawiając funkcjonowanie pacjenta do czasu, gdy leki zapobiegawcze zaczną działać. W leczeniu przejściowym może być stosowany prednizolon przyjmowany w wysokich dawkach. Jego dokładny mechanizm działania w tej jednostce chorobowej nie jest poznany. Zalecane jest krótkotrwałe jego stosowanie, zaczynając od wysokiej dawki i stopniowo ją redukując. Blokada nerwu potylicznego większego poprzez wstrzyknięcie steroidu w obręb nerwu potylicznego większego jest znaną od wielu lat metodą terapii, która na ogół jest dobrze tolerowana i powoduje jedynie miejscowe skutki uboczne. Do innych leków, które mogą działać w terapii przejściowej, należą frowatryptan oraz dihydroergotamina (Kingston i Dodick 2018, s. 9-15; Brandt i in. 2020, s. 171-184). Większość pacjentów wymaga również terapii zapobiegawczej, która optymalnie powinna być włączona w tym samym czasie, co leczenie przejściowe. Według przeprowadzonych badań naukowych, najskuteczniejszym lekiem jest werapamil, a w następnej kolejności lit. Werapamil zazwyczaj jest dobrze tolerowany, choć może powodować zaparcia i obrzęki, a rzadko - ciężkie reakcje skórne. Wadą tego leku jest jego działanie na przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Wykazano, że nieprawidłowości w EKG występowały u 19% pacjentów leczonych werapamilem z powodu klasterowego bólu głowy. Większość z tych odchyśleń dotyczyła wydłużonych odstępów PQ lub bloków prawej odnogi pęczka Hisa. Lit stwarza ryzyko pojawienia się większej liczby bardziej



niebezpiecznych działań niepożądanych niż werapamil, mimo że w badaniu porównawczym skuteczność obu tych leków była na podobnym poziomie. Terapia litem wiąże się z koniecznością kontrolowania funkcji nerek oraz tarczycy, a także stężenia litu w osoczu. Istnieją badania naukowe sugerujące, że innymi lekami, które mogą mieć zastosowanie w leczeniu klasterowego bólu głowy, są topiramata, kwas walproinowy, gabapentyna oraz melatonina. Badaniami w kierunku możliwości zastosowania w leczeniu objęte zostały leki takie jak ketamina, pasyreotyd oraz toksyna botulinowa A. Pierwszy z wymienionych wykazał skuteczność terapii, jednak w badaniu, które nie było kontrolowane placebo. Ponadto, wątpliwości budzi wysoki potencjał uzależniający ketaminy (Becker 2013, s. 1191-1196; Diener i May 2022, s. 33-42).

## PODSUMOWANIE

Pierwotne bóle głowy stanowią najczęstszy rodzaj bólów głowy. Ból głowy, zwłaszcza w formie przewlekłej, wywiera ogromny wpływ na jakość życia pacjenta. W zależności od typu i charakteru bólu, może przyczyniać się do zwiększenia częstości nieobecności oraz zmniejszonej produktywności w pracy czy w szkole, problemów z funkcjonowaniem w społeczeństwie, a także współwystępowania zaburzeń zdrowia psychicznego. Spośród pierwotnych bólów głowy najczęściej występują migrena, ból głowy typu napięciowego, a także klasterowy ból głowy (Abu Bakar i in. 2015, s. 67-91). Z tego powodu, bardzo ważne jest dopracowywanie obecnie wykorzystywanych metod terapii, a także poszukiwanie nowych, o lepszym profilu skuteczności i bezpieczeństwa - tak, aby sprostać potrzebom jak największej liczby pacjentów. W przypadku migreny epizodycznej, w celu przerwania ataku stosowane są NSLPZ, ale też metamizol, kwas tolfenamowy i ergotamina, metoklopramid oraz tryptany. Obiecującymi, nowymi lekami w terapii migreny są ditany oraz gepanty. W leczeniu zapobiegawczym zastosowanie znalazły antagoniści receptora beta-adrenergicznego (propranolol, metoprolol), leki blokujące kanał wapniowy (flunaryzyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata), leki przeciwdepresyjne (amitryptylina), toksyna botulinowa A, rimegepant i atogepant, a także neuromodulacja. Innowacyjną klasę leków stanowią przeciwciała monoklonalne anti-CGRP. W leczeniu przerywającym napad napięciowego bólu głowy stosuje się NSLPZ, zaś w leczeniu zapobiegającym głównym lekiem jest amitryptylina. Przeprowadzono badanie, w którym mirtazapina wykazała się podobną skutecznością do amitryptyliny. W dalszej kolejności rozważane są klomipramina, maprotylina

oraz mianseryna. Wartość dowodów na skuteczność SSRI oraz wenlafaksyny jest niska. W przypadku udowodnienia zasadności stosowania toksyny botulinowej A oraz akupunktury, konieczne są dalsze badania. Leczenie klastrowego bólu głowy jest podzielone na trzy części. Składa się na nie leczenie doraźne, przejściowe, a także zapobiegawcze. W pierwszym z nich zastosowanie znalazły tlen i tryptany. Przedstawiono, że właściwości przerywające napad wykazały też oktreotydy, lidokaina oraz dihydroergotamina. Efektywność w leczeniu przejściowym wykazały prednizolon, blokada nerwu potylicznego większego, frowatryptan oraz dihydroergotamina. W leczeniu zapobiegającym, według badań, najlepsze wyniki uzyskano dzięki terapii werapamilem, a następnie litem. Prowadzone są badania mające na celu sprawdzenie właściwości potencjalnych nowych leków oraz poszerzenie możliwych opcji terapeutycznych.

## BIBLIOGRAFIA

- Abu Bakar N., Tanprawate S., Lambru G., Torkamani M., Jahanshahi M., Matharu M.  
2015 *Quality of life in primary headache disorders: A review*, Cephalalgia, 36(1)
- Aditya S., Rattan A.  
2023 *Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapy: A narrative review*, Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences, 11(1)
- Ahmed F.  
2012 *Headache disorders: Differentiating and Managing the Common Subtypes*, British Journal of Pain, 6(3)
- Ailani J., Lipton R.B., Goadsby P.J., Guo H., Miceli R., Severt L., Finnegan M., Trugman J.M.  
2021 *Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine*, New England Journal of Medicine, 385(8)
- Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J., Yamani N., Wang S.-J., Messina R., Ashina H., Buse D.C., Pozo-Rosich P., Jensen R.H., Diener H.-C., Lipton R.B.  
2021 *Tension-type headache*, Nature Reviews Disease Primers, 7(1)
- Becker W.J.  
2013 *Cluster Headache: Conventional Pharmacological Management*, Headache: The Journal of Head and Face Pain, 53(7)

- Berger A.A., Winnick A., Popovsky D., Kaneb A., Berardino K., Kaye A.M., Cornett E.M., Kaye A.D., Viswanath O., Urits I.  
2020 *Lasmiditan for the Treatment of Migraines With or Without Aura in Adults*. *Psychopharmacology bulletin*, 50(4 Suppl 1)
- Boczarska-Jedynak M., Sławek J.  
2017 *Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A*, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 13(4)
- Brandt R.B., Doesborg P.G.G., Haan J., Ferrari M.D., Fronczek R.  
2020 *Pharmacotherapy for Cluster Headache*. *CNS Drugs*, 34(2)
- Chowdhury D.  
2012 *Tension type headache*, *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(5)
- Croop R., Lipton R.B., Kudrow D., Stock D.A., Kamen L., Conway C.M., Stock E.G., Coric V., Goadsby P.J.  
2021 *Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, *The Lancet*, 397(10268)
- Dhanasekara C.S., Payberah D., Chyu J.Y., Shen C.-L., Kahathuduwa C.N.  
2023 *The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis*, *Cephalalgia*, 43(3)
- Diener H.C., May A.  
2022 *Drug Treatment of Cluster Headache*, *Drugs*, 82(1)
- Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F., Gillard P., Hansen R.N., Devine E.B.  
2015 *Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine*, *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 35(6)
- Hoffmann J., May A.  
2018 *Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache*, *The Lancet Neurology*, 17(1)
- Holroyd K.A., Labus J.S., O'Donnell F.J., Cordingley G.E.  
2003 *Treating Chronic Tension-type Headache Not Responding to Amitriptyline Hydrochloride With Paroxetine Hydrochloride: A Pilot Evaluation*, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 43(9)

- Jamieson D.G.  
 2017 *Headache*. [online] ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128093245020186> [Accessed 5 Aug. 2023].
- Kandel S.A., Mandiga P.  
 2020 *Cluster Headache*. [online] PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544241/> [Accessed 5 Aug. 2023].
- Kingston W., Dodick D.  
 2018 *Treatment of cluster headache*, Annals of Indian Academy of Neurology, 21(5)
- Loder E., Rizzoli P.  
 2008 *Tension-type headache*. BMJ, 336(7635)
- Marmura M., Rosen N., Abbas M., Silberstein S.  
 2009 *Intravenous Lidocaine in the Treatment of Refractory Headache: A Retrospective Case Series*, Headache: The Journal of Head and Face Pain, 49(2)
- May A.  
 2005 *Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management*, The Lancet, 366
- May A., Evers S., Goadsby P.J., Leone M., Manzoni G.C., Pascual J., Carvalho V., Romoli M., Aleksovska K., Pozo-Rosich P., Jensen R.H.  
 2023 *European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache*, European Journal of Neurology, 00:1-25
- May A., Schwedt T.J., Magis D., Pozo-Rosich P., Evers S., Wang S.-J.  
 2018 *Cluster headache*, Nature Reviews Disease Primers, 4(1)
- Mullins C.F., Fuccaro M., Pang D., Liu M., Andreou A., Lambru G.  
 2023 *A Single Infusion of Intravenous Lidocaine for Primary Headaches and Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Analysis*, Frontiers in Neurology, 14
- Nesbitt A.D., Goadsby P.J.  
 2012 *Cluster headache*, BMJ, 344
- Nicolas S, Nicolas D.  
 2020 *Triptans*, StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), PMID: 32119394

- Onofri A., Pensato U., Rosignoli C., Wells-Gatnik W., Stanyer E., Ornello R., Chen H.Z., De Santis F., Torrente A., Mikulenska P., Monte G., Marschollek K., Waliszewska-Prosół M., Wiels W., Boucherie D.M., Onan D., Farham F., Al-Hassany L., Sacco, S.  
2023 *Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*, *The Journal of Headache and Pain*, 24(1)
- Pescador Ruschel M.A., De Jesus O.  
2020 *Migraine Headache*. [online] PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/> [Accessed 5 Aug. 2023].
- Pietrobon D., Moskowitz M.A.  
2013 *Pathophysiology of Migraine*, *Annual Review of Physiology*, 75(1)
- Puledda F., Goadsby P.J.  
2017 *An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine*, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(4)
- Puledda F., Silva E.M., Suwanlaong K., Goadsby P.J.  
2023 *Migraine: from pathophysiology to treatment*, *Journal of Neurology*, 270
- Rizzoli P., Mullally W.J.  
2018 *Headache*. *The American Journal of Medicine*, 131(1)
- Scuteri D., Tonin P., Nicotera P., Vulnera M., Altieri G.C., Tarsitano A., Bagetta G., Corasaniti M.T.  
2022 *Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and Onabotulinumtoxin A Combined Trial in Chronic Migraine*, *Toxins*, 14(8)
- Shah N., Hameed S.  
2020 *Muscle Contraction Tension Headache*. [online] PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562274/> [Accessed 5 Aug. 2023].
- Stępień A., Kozubski W., Roźniecki J.J., Domitrz I.  
2021 *Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society*, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 55(1)

Tao Q.-F., Wang X.-Y., Feng S.-J., Xiao X.-Y., Shi Y.-Z., Xie C.-R., Zheng H.  
2023 *Efficacy of acupuncture for tension-type headache prophylaxis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis*, Journal of Neurology, 270(7)

Tiwari V., Agrawal S.  
2022 *Migraine and Neuromodulation: A Literature Review*, Cureus, 14(11)

Zhai X., Zhang S., Li C., Liu F., Huo Q.  
2021 *Complementary and alternative therapies for tension-type headache*, Medicine, 100(16)

## AN OVERVIEW OF CURRENT TREATMENTS FOR THE MOST COMMON PRIMARY HEADACHES AND PROSPECTS FOR POSSIBLE FUTURE THERAPIES

**Abstract:** Headache is one of the leading causes of disability worldwide. In addition to ingredients of a standard nature. In assessing the quality of the impact on the quality of life, performance at work and school, as well as functioning in society and the patient's health. Any headache mechanism can cause migraine (with or without aura), tension headache, and cluster headache. Currently, there is a wide range of pharmaceuticals available on the market. Nevertheless, there is still work to be done on the current method of treatment, as well as the search for new ones with a better improvement and safety profile. It is important that the available treatment can improve the quality of life of patients who do not work or do not tolerate the emergence of a treatment method. The aim of the article is to discuss the treatment of pharmacological agents and other methods of headache treatment, due to the consideration of the prospects for treatment in the future.

**Key words:** headache, treatment, migraine, tension headache, cluster headache

GABRIELA GRYŁOWSKA  
KOLEGIUM NAUK MEDYCZNYCH  
UNIwersytetu Rzeszowskiego

# WITAMINA D W PRAKTYCE KLINICZNEJ - WPŁYW JEJ NIEDOBORU I SUPLEMENTACJI NA WYSTĘPOWANIE CHOROÓB

**Streszczenie:** Szacuje się, że niedostateczny poziom witaminy D dotyczy prawie 50% ludności na świecie. Do czynników przyczyniających się do tego zjawiska zaliczyć można nieodpowiedni styl życia i dietę, a także niedostateczną ekspozycję na światło słoneczne. Niedobór witaminy D przyczynia się do występowania licznych zaburzeń układów i narządów. Został on powiązany z patologiami w obrębie: układu kostno-szkieletowego, sercowo-naczyniowego i nerwowego, funkcji odpornościowych organizmu, stanu psychicznego, snu, ciąży i porodu, a także występowaniem nowotworów, astmy oraz cukrzycy typu 1 i 2. Celem niniejszej pracy jest przegląd i omówienie dostępnej literatury dotyczącej znaczenia witaminy D i jej niedoboru w praktyce klinicznej. Artykuł porusza również temat suplementacji witaminy D oraz stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, jakie następne kierunki badań powinny zostać podjęte, aby sprawdzone zostały możliwości jej pomocniczego zastosowania w terapii i prewencji określonych chorób.

**Słowa kluczowe:** witamina D, niedobór, choroby, suplementacja

## WPROWADZENIE

Witamina D, znana także jako kalcyferol, to grupa witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, powszechnie znana ze swojej roli w utrzymaniu homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jej dwie główne formy to witamina D<sub>2</sub> - ergokalcyferol oraz D<sub>3</sub> - cholekalcyferol. Ergokalcyferol pozyskiwany

jest z roślin, zwłaszcza grzybów i drożdży, natomiast cholekalcyferol może być syntetyzowany w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego, a także pozyskiwany z diety. Strukturalnie obie formy różnią się od siebie tym, że witamina D<sub>2</sub> posiada podwójne wiązanie między C<sub>22</sub> i C<sub>23</sub> oraz grupę metylową przy C<sub>24</sub>. Zarówno ergokalcyferol, jak i cholekalcyferol potrzebują dwóch reakcji hydroksylacji, aby stały się aktywne. Wykazano, że obydwie postacie wykazują podobną siłę działania w leczeniu krzywicy z niedoboru witaminy D (Ross, Taylor i Yaktine 2011; Balachandar i in. 2021, s. 3328). Witamina D i jej metabolity należą do hormonów steroidowych oraz prekursorów hormonów. W skórze pod wpływem promieniowania UV 7-dehydrocholesterol będący prowitaminą D ulega przekształceniu do prewitaminy D. Następnie, w wyniku izomeryzacji ulega ona przemianie do cholekalcyferolu. Aby witamina D mogła zadziałać w organizmie, musi najpierw zostać aktywowana. Pierwszy etap odbywa się w wątrobie, gdzie jest konwertowana do 25(OH)D<sub>3</sub> przez 25-hydroksylazę. W nerkach zachodzi druga hydroksylacja witaminy D. W jej efekcie powstaje aktywny hormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ta aktywna postać stymuluje absorpcję wapnia w jelitach. Gdyby nie witamina D, jedynie 10-15% wapnia z diety oraz 60% fosforu byłoby wchłaniane w organizmie (Nair i Maseeh 2012, s. 118-126; Pike i Christakos 2017, s. 815-843; Khammissa i in. 2018).

Celem niniejszej pracy jest przegląd i omówienie dostępnej literatury dotyczącej znaczenia witaminy D i jej niedoboru w praktyce klinicznej. Artykuł porusza również temat suplementacji witaminy D oraz stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, jakie następne kierunki badań powinny zostać podjęte, aby sprawdzone zostały możliwości jej pomocniczego zastosowania w terapii i prewencji określonych chorób.

## PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMINY D

Szacuje się, że prawie 50% populacji na całym świecie ma niedostateczny poziom witaminy D. Do czynników przyczyniających się do hipowitaminozy D zalicza się przede wszystkim styl życia, dieta i czynniki środowiskowe. Głównym źródłem witaminy D jest ekspozycja na światło słoneczne, dlatego jej zbyt mała ilość skutkuje zmniejszoną produkcją witaminy D przez skórę. Szacuje się, że skórna synteza witaminy D odpowiada za 80-100% zapotrzebowania organizmu. Stosowanie kremów z filtrem na skórę o protekcji równej 30 zmniejsza syntezę witaminy D o ponad 95%. Dodatkowo osoby o naturalnie ciemnej karnacji wymagają od trzech do pięciu razy dłuższego



wystawiania się na działanie promieni słonecznych, aby wytworzyć taką samą ilość witaminy D, co osoba o jasnym kolorze skóry. Wytwarzanie witaminy D zależy również od warunków pogodowych, pory roku oraz szerokości geograficznej. Wykazano, że u osób starszych skórna synteza witaminy D jest mniej efektywna niż u młodszych dorosłych. Innymi źródłami witaminy D są dieta, gdzie występuje ona naturalnie lub jako dodatek do żywności, a także suplementy diety. Średnie dzienne spożycie witaminy D w krajach europejskich i USA jest niższe niż zalecane. Udowodniono, że zdecydowana większość społeczeństw Ameryki Północnej i Europy ma niewystarczające spożycie tej witaminy. Dzielne spożycie witaminy D na zalecanym poziomie nie jest proste, ponieważ niewiele produktów spożywczych jest jej bogatym źródłem. Za takie uznaje się wiele, choć nie wszystkie ryby (5–25 µg/100 g), grzyby (21,1–58,7 µg/100 g), chrobotek reniferowy (87 µg/100 g) oraz oleje z wątroby ryb (250 µg/100 g). Inne źródła dietetyczne to ser, wątroba wołowa i jaja (1,3–2,9 µg/100 g), ciemna czekolada (4 µg/100 g), a także żywność wzbogacona (mleko, jogurt, tłuszcze do smarowania, sok pomarańczowy, płatki śniadaniowe, napoje roślinne). Wykazano, że niektóre leki, np. przeciwdrgawkowe oraz stosowane w leczeniu AIDS, mogą przyczyniać się do niedoboru witaminy D z powodu nasilenia katabolizmu 25(OH)D and 1,25(OH)2D (Nair i Maseeh 2012, s. 118-126; Cashman 2019, s. 14–29; Benedik 2021, s. 118-125). U osób cierpiących na otyłość, z BMI ≥ 30, pewna ilość witaminy D3 pochodząca z diety lub skóry odkładana jest w przedziałach tkanki tłuszczowej. Powoduje to zmniejszenie jej biodostępności u tych osób, skutkiem czego są one bardziej narażone na jej niedobór (Wortsman i in. 2000, s. 690–693). Niedobór witaminy D jest również związany z innymi chorobami. Wykazano, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mają wyjątkowo wysoki wskaźnik ciężkiego niedoboru witaminy D. Jest on dodatkowo pogłębiany przez upośledzone przekształcanie 25-(OH) witaminy D do aktywnej 1,25-dihydroksywitaminy D (Williams, Malatesta i Norris 2009). Pacjenci z zespołem złego wchłaniania tłuszczu, bariatryczni, z zespołem nerczycowym, chorobami ziarniniakowymi, niektórymi chłoniakami, pierwotną nadczynnością przytarczyc również są szczególnie narażone na niedostateczną ilość witaminy D w organizmie (Holick i in. 2011, s. 1911-1930).

## WITAMINA D W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Zakres całkowitego stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy poniżej 20 ng/mL jest uznawany za niedobór, mieszczący się w granicach 20-30

ng/mL za suboptymalny, natomiast 30-50 ng/mL jest przyjmowany jako prawidłowy. Ciężki niedobór witaminy D przy jej stężeniu poniżej 12 ng/ml dramatycznie zwiększa ryzyko śmiertelności, infekcji i wielu innych chorób. W profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D pierwszym wyborem jest cholekalcyferol (witamina D3), natomiast drugiem - kalcyfediol (Amrein i in. 2020, s. 1-16; Płudowski i in. 2023, s. 695). W celu zbadania wpływu suplementacji witaminy D3 na śmiertelność z powodu raka, naukowcy przeprowadzili przegląd systematyczny oraz metaanalizę randomizowanych badań kontrolnych oraz danych poszczególnych pacjentów. Główna metaanaliza 14 badań klinicznych z randomizacją wykazała statystycznie nieistotne zmniejszenie śmiertelności z powodu raka o 6%. Jednakże, analiza podgrup dostarczyła wniosku, że witamina D3 podawana codziennie, w przeciwieństwie do suplementacji bolusem, pozwalała na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka o 12%. Co więcej, osoby w wieku 70 lat i starsze, a także ludzie, którzy rozpoczęli przyjmowanie witaminy D przed rozpoznaniem raka, odnosili największe korzyści z codziennej suplementacji witaminy D3 (Kuznia i in. 2023). Badania kliniczne wykazały, że niedobór 25(OH)D był związany z rakiem piersi o wyższym stopniu złośliwości i niewykazującym ekspresji receptorów estrogenowych. W innych badaniach naukowcy potwierdzili, że kobiety z poziomem 25(OH)D w surowicy w najwyższym kwartylu mają mniejsze ryzyko, a także stopień zaawansowania raka piersi (Seraphin i in. 2023). Zdaje się, że zwiększenie ekspozycji na światło słoneczne może być skuteczniejszym sposobem zapobiegania raka piersi niż stosowna dieta i suplementy z witaminą D. Niemniej jednak potrzebne są dalsze, zaktualizowane badania, aby potwierdzić tę zależność (Hossain i in. 2019, s. 170-184). Na podstawie dostępnych badań kohortowych, naukowcy zbadali związek poziomów 25-OH-D z ryzykiem raka wątrobowokomórkowego. Według nich, może istnieć odwrotna zależność między poziomem witaminy D w surowicy a ryzykiem raka wątroby. Osoby z najwyższym stężeniem witaminy D w surowicy miały o 47% niższe ryzyko raka wątroby w porównaniu z osobami z najniższym stężeniem (Zhang i in. 2021, s. 1-9). Niedawne badania wykazały, że 1,25(OH)2D poprawiało skuteczność cisplatyny wobec linii komórkowych raka pęcherza moczowego T24 oraz ECV-304 w porównaniu do prawidłowych komórek śródbłónka HUVEC. Zastosowanie terapii skojarzonej zwiększyło odpowiedzi apoptotyczne. Badanie to sugeruje, że cisplatyna mogłaby być stosowana w niższych dawkach w połączeniu z witaminą D. Zdaniem badaczy mogłoby to poprawić efektywność oraz zredukować możliwe działania niepożądane (Seraphin i in. 2023). Znaczenie witaminy D

w przypadku raka tarczycy jest kontrowersyjne. Istnieją zarówno badania sugerujące ochronną funkcję podwyższonego poziomu witaminy D w surowicy, jak i wskazujące na brak odwrotnej zależności między poziomem witaminy D a występowaniem raka tarczycy (Palanca, Ampudia-Blasco i Real 2022, s. 2593). Badania wykazały, że niedobory witaminy D wpływają na zmniejszoną immunomodulację stanu zapalnego oraz syntezę serotoniny, co może przyczyniać się do rozwoju depresji, a nawet występowania prób samobójczych. Oznacza to, że potencjalnie mogą istnieć korzyści z suplementacji witaminy D w zmniejszaniu objawów depresji oraz ryzyka prób samobójczych. Konieczne są jednak dalsze badania dostarczające informacji na temat optymalnej suplementacji lub naturalnego pozyskiwania witaminy D (Somoza-Moncada i in. 2023, s. 1765). Co więcej, zdaje się, że witamina D może być kluczowym regulatorem osi jelita-mózg, działającym poprzez modulację mikroflory jelitowej i łagodzącym objawy depresji i lęku (Renteria, Nguyen i Gar Yee Koh 2023). Przeprowadzono metaanalizę, która dostarczyła wniosków, że niedobór witaminy D jest związany ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń snu w populacji. Witamina D na poziomie  $< 20$  ng/ml może zwiększać to ryzyko. Badania sugerują korzystną rolę suplementacji witaminy D w poprawie jakości snu (Gao i in. 2018, s. 1395; Abboud 2022, s. 1076). Przeprowadzono badania, które wykazały, że niedobór witaminy D u kobiet ciężarnych może powodować cukrzycę ciążową, nadciśnienie ciążowe, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, konieczność zakończenia ciąży cięciem cesarskim, przedwczesny poród oraz samoistne poronienie. Istnieją dane sugerujące, że suplementacja witaminy D może zapobiegać wystąpieniu stanu przedrzucawkowego oraz rozwojowi nadciśnienia tętniczego w ciąży. Zbyt niskie stężenia witaminy D mogą poważnie wpływać na wzrost i rozwój kości płodu. Dzieci matek, które w czasie ciąży wykazywały niedobór witaminy D, mogą ponadto cierpieć z powodu niskiego wzrostu, zaburzeń funkcji poznawczych, a także problemów z nauką (Chen, Chen i Xu 2021). Kolejnym zagrażającym zdrowiu powikłaniem niedoboru witaminy D jest cukrzyca typu 2. Wykazano, że hipowitaminoza D jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia w przyszłości cukrzycy typu 2 u osób starszych (Lucato i in. 2017, s. 8-15). Na podstawie przeglądu danych z 13 artykułów, naukowcy wykazali, że niedobór witaminy D wpływał również na rozwój cukrzycy typu 1. Suplementacja wywierała obiecujący efekt zmniejszający stężenie hemoglobiny glikowanej u pacjentów z cukrzycą typu 1, jednak nie miała istotnego wpływu na częstość występowania lub lepszą kontrolę cukrzycy typu 2 (Abugoukh i in. 2022). Powszechnie wiadomo, że witamina D zwiększa wchłanianie wapnia

i mineralizację kości, pozytywnie wpływa na funkcje mięśni i jest kluczowym elementem odpowiadającym za zdrowie układu mięśniowo-szkieletowego (Wintermeyer i in. 2016, s. 319). Zbyt niskie stężenie witaminy D w surowicy skutkuje spadkiem wchłaniania wapnia, w efekcie czego następuje niski poziom zjonizowanego wapnia we krwi, a w odpowiedzi na to ma miejsce zwiększone uwalnianie parathormonu z przytarczyc. Hormon ten powoduje resorpcję szkieletu, utratę masy kostnej lub osteomalację (Wolff, Jones i Hansen 2008, s. 580–588). Przeprowadzono badanie, które doniosło, że wysoki poziom witaminy D w surowicy chronił przed ryzykiem złamania szyjki kości udowej u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat z osteoporozą w porównaniu z niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy. Poziomy 25(OH)D w surowicy nie były skorelowane z całkowitym ryzykiem złamania (Wang i in. 2020, s. 81). Wpływ na układ odpornościowy jest jednym z najlepiej dotychczas poznanych pozaszkieletowych działań witaminy D. 1,25-D, poprzez pobudzanie autofagii, może odgrywać istotną rolę w zwalczaniu patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak *M. tuberculosis* oraz infekcji wirusowych (Bishop i in. 2020). Witamina D moduluje układ swoistej odpowiedzi immunologicznej, bezpośrednio wpływając na aktywację limfocytów T, a także na fenotyp i funkcję komórek prezentujących antygen (APC) - szczególnie komórek dendrytycznych (DC) (Kamen i Tangpricha 2010, s. 441–450). Przeprowadzono badanie na modelu zwierzęcym, które wykazało przeciwzapalne i przeciwutleniające właściwości witaminy D w ośrodkach obwodowych i centralnych. Witamina ta zmniejszała objętość obrzęku, liczbę komórek PMN, ekspresję TNF-alfa w obrzękniętych łapach myszy, ekspresję iNOS i COX-2 w niektórych obszarach mózgu, a także wpłynął na zahamowanie degranulacji aktywowanych neutrofilii (Almeida Moreira Leal i in. 2020). Istnieją dowody świadczące o tym, że witamina D może łagodzić neurodegenerację. Dzieje się to dzięki regulacji odpowiednich cząsteczek i szlaków sygnałowych, wliczając w to homeostazę  $Ca^{2+}$ , zmniejszanie stresu oksydacyjnego i hamowanie stanu zapalnego, a także hamowanie tworzenia i agregacji patogennego białka. Niektóre badania, choć nie wszystkie, potwierdzają pozytywny wpływ suplementacji witaminy D na choroby neurodegeneracyjne. Sprzeczne wyniki owych badań mogą wynikać ze stosowania odmiennych dawek witaminy D przez różny czas. Przeprowadzono badanie, które wykazało o 62% niższe ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane u osób rasy białej z najwyższymi poziomami witaminy D w porównaniu do osób z najniższymi. Dane uzyskane dzięki modelom zwierzęcym sugerują możliwy wpływ witaminy D na hamowanie rozwoju, łagodzenie objawów oraz prewencję autoimmunologicznego zapalenia

mózgu i rdzenia (Wang, Li i Meng 2023). Dane dotyczące wpływu witaminy D na chorobę Alzheimera są niejednoznaczne. W ubiegłym roku pojawiło się badanie, które sugerowało obniżony poziom witaminy D jako skutek, a nie przyczynę choroby Alzheimera. Ponadto, naukowcy dotarli do wniosku, że osoby starsze bez demencji, które przyjmowały suplementy witaminy D<sub>3</sub> przez ponad 146 dni w roku, były o 1,8 razy bardziej narażone na rozwój demencji niż osoby nie przyjmujące suplementów. Analogicznie, osoby z demencją przyjmujące dodatkowo witaminę D<sub>3</sub> przez ten sam okres, miały zwiększone ryzyko o 2,17 zgonu niż grupa, która nie stosowała wspomagających dawek witaminy D<sub>3</sub> (Lai i in. 2022). Uważa się, że witamina D reguluje ciśnienie krwi poprzez działanie na komórki śródbłonna i mięśni gładkich, a jej niedobór jest związany z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i podwyższoną śmiertelnością. Przeprowadzone zostały randomizowane kontrolowane badania, które jednak nie potwierdziły korzyści z suplementacji witaminy D w przypadku chorób sercowo-naczyniowych. W związku z tym, na chwilę obecną naukowcy zalecają dietę i aktywny styl życia jako sposoby na zachowanie prawidłowego poziomu tej witaminy i zdrowia w zakresie układu sercowo-naczyniowego (de la Guía-Galipienso i in. 2021, s. 2946–2957). Według dużego badania obejmującego grupę dorosłych Brytyjczyków, niedobór witaminy D był związany z większym prawdopodobieństwem występowania astmy oraz bieżących świszczących oddechów (Zhu i in. 2022). Niektóre badania wyraziły pogląd, że niedobór witaminy D jest przyczyną światowej epidemii astmy. Z drugiej strony jednak, suplementy witaminy D zostały uznane za winowajców epidemii astmy w innych badaniach (Ali i Nanji 2017). W kolejnym badaniu wykazano, że w epizodach zaostrzenia choroby u pacjentów z astmą występował niski poziom witaminy D. Nie potwierdzono jednak dowodów na pozytywny wpływ suplementacji witaminy D na zmniejszenie zaostrzeń astmy wśród pacjentów pediatrycznych. Naukowcy doszli jednak do wniosku, że wśród dorosłych suplementacja witaminy D może prowadzić do statystycznie istotnego zmniejszenia częstości zaostrzeń u chorych na astmę z niskim poziomem witaminy D (Ogeyingbo i in. 2021).

## PODSUMOWANIE

Witamina D obejmuje grupę witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, która najlepiej znana jest ze swojego wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz proces przebudowy kości. Naturalnie może być pozyskiwana wraz z pożywieniem lub syntetyzowana przez skórę. Niedobór tej witaminy

jest powszechny na całym świecie, co przyczynia się do występowania licznych związanych z nim zaburzeń układów i narządów. Deficyt witaminy D w organizmie został powiązany z patologiami w obrębie: układu kostno-szkieletowego, sercowo-naczyniowego i nerwowego, funkcji odpornościowych organizmu, stanu psychicznego, snu, ciąży i porodu, a także występowaniem nowotworów, astmy oraz cukrzycy typu 1 i 2. Rola witaminy D oraz jej suplementacji wciąż jest intensywnie badana, gdyż nie wszystkie dotychczas przeprowadzone badania dostarczają jednoznacznych wniosków. Różnice w wynikach w niektórych przypadkach mogą być skutkiem m.in. zastosowania różnych dawek witaminy D w odmiennych odstępach czasowych, wybranej metodologii oraz rodzaju badań naukowych. Na przykład, witamina D3 podawana codziennie, w przeciwieństwie do suplementacji bolusem, pozwalała na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka o 12%. Ponadto, niektóre badania wskazywały na potencjalne różnice w znaczeniu klinicznym witaminy D w zależności od jej źródła. Wykazano istotne dowody na związek niedoboru witaminy D z występowaniem raka piersi, jednak argumenty za wpływem witaminy D pochodzącej z diety lub suplementów na jego pojawienie się nie były tak wiarygodne. Naukowcy zasugerowali, że ekspozycja na światło słoneczne mogłaby skuteczniej działać zapobiegawczo w przypadku raka piersi, jednak konieczna jest według nich zaktualizowana metaanaliza na podstawie bardziej istotnych badań, aby potwierdzić te wnioski. Ze względu na obecne kontrowersje i pewne niewiadome, konieczne są również dalsze, pogłębione badania na temat tego, czy witamina D mogłaby znaleźć zastosowanie wspomagające w prewencji i leczeniu określonych typów nowotworów.

## BIBLIOGRAFIA

Abboud M.

2022 *Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies*, *Nutrients*, 14(5)

Abugoukh T.M., Al Sharaby A., Elshaikh A.O., Joda M., Madni A., Ahmed I., Abdalla R.S., Ahmed K., Elazrag S.E., Abdelrahman N.

2022 *Does Vitamin D Have a Role in Diabetes?*, *Cureus*, 14(10)

Ali N.S., Nanji K.

2017 *A Review on the Role of Vitamin D in Asthma*, *Cureus*, 9(5)

- Almeida Moreira Leal L.K., Lima L.A., Alexandre de Aquino P.E., Costa de Sousa J.A., Jataí Gadelha C.V., Felício Calou I.B., Pereira Lopes M.J., Viana Lima F.A., Tavares Neves K.R., Matos de Andrade G., Socorro de Barros Viana G.
- 2020 Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects, *European Journal of Pharmacology*, 879, p.173099, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173099>
- Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O.
- 2020 *Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide*, *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11)
- Balachandar R., Pullakhandam R., Kulkarni B., Sachdev H.S.
- 2021 *Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in Improving Vitamin D Status: Systematic Review and Meta-Analysis*, *Nutrients*, 13(10)
- Benedik E.
- 2021 *Sources of vitamin D for humans*, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 92(2)
- Bishop E., Ismailova A., Dimeloe S.K., Hewison M., White J.H.
- 2020 *Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory*, *JBMR Plus*, 5(1)
- Cashman K.D.
- 2019 *Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing*, *Calcified Tissue International*, 106(1)
- Chen B., Chen Y., Xu Y.
- 2021 *Vitamin D deficiency in pregnant women: Influenced by multiple risk factors and increase the risks of spontaneous abortion and small-for-gestational age*, *Medicine*, 100(41)
- de la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C.J., Sanchez-Gomar F., Pareja-Galeano H.
- 2021 *Vitamin D and cardiovascular health*, *Clinical Nutrition*, 40(5)
- Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q.
- 2018 *The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Nutrients*, 10(10)

- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.  
2011 *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*, The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 96(7)
- Hossain S., Beydoun M.A., Beydoun H.A., Chen X., Zonderman A.B., Wood R.J.  
2019 *Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies*, Clinical nutrition ESPEN, 30
- Kamen D.L., Tangpricha V.  
2010 *Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity*, Journal of Molecular Medicine, 88(5)
- Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L.  
2018 *The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health*, BioMed Research International, 2018, pp.1–9. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
- Kuznia S., Zhu A., Akutsu T., Buring J.E., Camargo Jr C.A., Cook N.R., Chen L.-J., Cheng T.-Y.D., Hantunen S., Lee I.-M., Manson J.E., Neale R.E., Scragg R., Shadyab A.H., Sha S., Sluyter J., Tuomainen T.-P., Urashima M., Virtanen J.K., Voutilainen A.  
2023 *Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials*, Ageing Research Reviews, 87, p.101923
- Lai R., Hsu C., Yu B., Lo Y., Hsu Y., Chen M., Juang J.  
2022 *Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: Animal model and human cohort studies*, Aging Cell, 21(8)
- Lucato P., Solmi M., Maggi S., Bertocco A., Bano G., Trevisan C., Manzato E., Sergi G., Schofield P., Kouidrat Y., Veronese N., Stubbs B.  
2017 *Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis*, Maturitas, 100
- Nair R., Maseeh A.  
2012 *Vitamin D: The 'sunshine' vitamin*, Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 3(2)



- Ogeyingbo O.D., Ahmed R., Gyawali M., Venkatesan N., Bhandari R., Bolerloo R.A., Kareem R., Elshaikh A.O.  
2021 *The Relationship Between Vitamin D and Asthma Exacerbation*, *Cureus*, 13(8)
- Palanca A., Ampudia-Blasco F.J., Real J.T.  
2022 *The Controversial Role of Vitamin D in Thyroid Cancer Prevention*, *Nutrients*, 14(13)
- Pike J.W., Christakos S.  
2017 *Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone*, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4)
- Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Sieroszewski P., Peregud-Pogorzelski J., Lauterbach R., Targowski T., Lewiński A., Spaczyński R., Wielgoś M., Pinkas J., Jackowska T., Helwich E., Mazur A., Ruchała M., Zygmunt A., Szalecki M., Bossowski A.  
2023 *Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland*, *Nutrients*, 15(3)
- Renteria K., Nguyen H.T., Gar Yee Koh  
2023 *The role of vitamin D in depression and anxiety disorders: a review of the literature*, *Nutritional Neuroscience*, doi:<https://doi.org/10.1080/1028415x.2023.2186318>
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L.  
2011 *Overview of Vitamin D*, [online], *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, 3, Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>. [Accessed 20 Aug. 2023]
- Seraphin G., Rieger S., Hewison M., Capobianco E., Lisse T.S.  
2023 *The impact of vitamin D on cancer: A mini review*, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 231
- Somoza-Moncada M.M., Turrubiates-Hernández F.J., Muñoz-Valle J.F., Gutiérrez-Brito J.A., Díaz-Pérez S.A., Aguayo-Arelis A., Hernández-Bello J.  
2023 *Vitamin D in Depression: A Potential Bioactive Agent to Reduce Suicide and Suicide Attempt Risk*, *Nutrients*, 15(7)

- Wang N., Chen Y., Ji J., Chang J., Yu S., Yu B.  
2020 *The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis*, Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 15(1)
- Wang W., Li Y., Meng X.  
2023 *Vitamin D and neurodegenerative diseases*, Heliyon, 9(1)
- Williams S., Malatesta K., Norris K.  
2009 *Vitamin D and chronic kidney disease*, Ethnicity & disease, 19(4 Suppl 5)
- Wintermeyer E., Ihle C., Ehnert S., Stöckle U., Ochs G., de Zwart P., Flesch I., Bahrs C., Nussler A.  
2016 *Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System*, Nutrients, 8(6)
- Wolff A.E., Jones A.N., Hansen K.E.  
2008 *Vitamin D and musculoskeletal health*, Nature Clinical Practice Rheumatology, 4(11)
- Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.  
2000 *Decreased bioavailability of vitamin D in obesity*, The American Journal of Clinical Nutrition, 72(3)
- Zhang Y., Jiang X., Li X., Gäman M.-A., Kord-Varkaneh H., Rahmani J., Salehi-Sahlabadi A., Day A.S., Xu Y.  
2021 *Serum Vitamin D Levels and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies*, Nutrition and Cancer, 73(8)
- Zhu Y., Jing D., Liang H., Li D., Chang Q., Shen M., Pan P., Liu H., Zhang Y.  
2022 *Vitamin D status and asthma, lung function, and hospitalization among British adults*, Frontiers in Nutrition, 9, doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.954768>

## VITAMIN D IN CLINICAL PRACTICE - THE IMPACT OF ITS DEFICIENCY AND SUPPLEMENTATION ON THE PREVALENCE OF DISEASES

**Abstract:** It is estimated that nearly 50% of the world's population has vitamin D insufficiency. Factors contributing to this phenomenon include an unhealthy lifestyle and diet, as well as insufficient exposure to sunlight. Vitamin D deficiency contributes to the occurrence of numerous system and organ disorders. It has been associated with pathologies in the following areas: skeletal, cardiovascular and nervous system, immune function, mental state, sleep, pregnancy and childbirth, as well as the occurrence of cancer, asthma and type 1 and type 2 diabetes. The aim of this paper is to review the available literature on the importance of vitamin D and its deficiency in clinical practice. The article also discusses the topic of vitamin D supplementation and is an attempt to answer the question of what further research directions should be undertaken to check the possibilities of its auxiliary use in the therapy and prevention of certain diseases.

**Key words:** vitamin D, deficiency, diseases, supplementation

ISBN 978-83-67527-91-0