

NR 2/2021

ISSN 2720-0809

# POSTĘPY NAUK O ZDROWIU



Wyższa  
Szkoła  
Rehabilitacji



NR 2/2021

ISSN 2720-0809

# POSTĘPY NAUK O ZDROWIU



Wyższa  
Szkoła  
Rehabilitacji

# POSTĘPY NAUK O ZDROWIU PÓŁROCZNIK

## RADA NAUKOWA

Dr hab. n. med. Dariusz Białoszewski

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Hagner

Dr hab. n. med. Małgorzata Łukowicz

Prof. nadzw. dr hab. dr h. c. Waław Wierzbieniec

Dr hab. n. biol. Bożena Witek

Prof. Avi Ohry (Izrael)

Dr Béla Merkely (Węgry)

## KOMITET REDAKCYJNY

REDAKTOR NACZELNY – Prof. dr hab. n. med. Jerzy E. Kiwerski – Rektor WSR

Z-CA REDAKTORA NACZELNEGO – dr Iwona Stanisławska

REDAKTOR JĘZYKOWY – dr Barbara Sokołowska

REDAKTOR JĘZYKOWY - mgr Monika Mańkowska

SEKRETARZ – mgr Agnieszka Grudzień

## REDAKTORZY TEMATYCZNI

Prof. dr hab. Hanna Czczot

Dr hab. Andrzej Kański

Dr hab. Marek Łyp

## WYDAWCA

Wyższa Szkoła Rehabilitacji z siedzibą w Warszawie

ul. M. Kasprzaka 49

01-234 Warszawa

tel. 22 535-01-51 lub 22 631-05-75 wew. 5

**e-mail:** [naczelnny@postepynaukozdrowiu.pl](mailto:naczelnny@postepynaukozdrowiu.pl)

[redakcja@postepynaukozdrowiu.pl](mailto:redakcja@postepynaukozdrowiu.pl)

## Skład i łamanie

Elżbieta Giżyńska

[gizynska.elzbieta@gmail.com](mailto:gizynska.elzbieta@gmail.com)

# Spis treści

DOMINIK CHMIEL

Analiza zdarzeń medycznych misji medycznej w Monasao w Republice Środkowoafrykańskiej,  
na podstawie doświadczeń własnych ..... 5

HANNA CZECZOT, JOANNA WITWICKA

Glutation w fizjologii i patologii ..... 19

URSZULA CARLSSON, GRAŻYNA ŚWIDERSKA-KOŁACZ

Dieta a depresja ..... 35

ŁUKASZ STAŚKIEWICZ

Wysiłek w niskiej temperaturze otoczenia ..... 45

GRAŻYNA CICHOSZ, HANNA CZECZOT

Białka – niedoceniany składnik diety ..... 59

Wskazówki dla autorów czasopisma *Postępy Nauk o Zdrowiu* ..... 79



# Analiza zdarzeń medycznych misji medycznej w Monasao w Republice Środkowoafrykańskiej, na podstawie doświadczeń własnych

Medical events analysis of the medical mission in Monasao, Cental African Republic.

DOMINIK CHMIEL

*Wyższa Szkoła Rehabilitacji*

## Streszczenie

Wyjazd na misję medyczną, szczególnie pierwszą (choć nie do końca, bo przecież każda jest inna, w zależności od umiejscowienia i dookreślenia projektu), niesie za sobą ogromne wyzwanie organizacyjne i logistyczne. Analiza pobytu, w odniesieniu do czynności medycznych wykonywanych w jednostce ochrony zdrowia na misji medycznej w Monasao, ma dać cenną, bo przecież praktyczną bazę dla innych medyków przystępujących do podobnych projektów, w trudnych warunkach środowiskowych i organizacyjnych w zakresie szeroko rozumianego zdrowia.

**Słowa kluczowe:** medyk, ratownik medyczny, misja medyczna, medycyna i ratownictwo głuszy, Republika Środkowoafrykańska, Monaso

## Abstract

A trip on a medical mission, especially the first one (though not entirely, because each one is different, depending on the location and specification of the project), brings with it a huge organizational and logistical challenge. The analysis of the stay, in relation to the medical activities performed in the health care unit during the medical mission in Monasao, is to provide a valuable, because practical, basis for other physicians joining similar projects, in difficult environmental and organizational conditions in the field of broadly understood health.

**Key words:** Medic, paramedic, medical mission, medicine and wilderness rescue, Central African Republic, Monaso

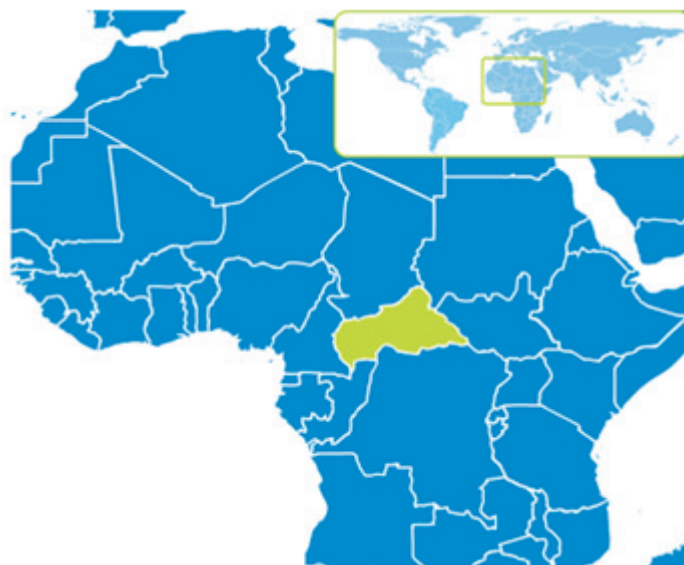
---

## Wstęp

Przygotowując się do pracy na misję medyczną w krajach trzeciego świata, młodzi „lekarze” często zastanawiają się z jakimi sytuacjami klinicznymi będą mieli do czynienia... Przygotowania merytoryczne i logistyczne stanowią istotny problem, szczególnie jeśli chodzi

o kraje odległe, gdzie dostęp do sprzętu, leków oraz pomocy i wsparcia z zewnątrz jest trudny, a czasami wręcz niemożliwy. Ponad wszelką wątpliwość różni się również sposób prowadzenia praktyki, co podyktowane jest miejscowymi warunkami.

Republika Środkowoafrykańska (RŚA, RCA) to państwo położone w środkowej części Afryki,



Rycina 1. Republika Środkowoafrykańska [5]

w dorzeczach rzek Konga i Szari. RŚA graniczy z Kamerunem, Czadem, Sudanem, Sudanem Południowym, Demokratyczną Republiką Kongo i Kongo.

Kraj położony jest na wyżynie Azande, która obniża się na północy w kierunku jeziora Czad, zmieniając się w płaskie, częściowo zabagnione tereny równinne. W rejonie północno-zachodnim wznosi się masyw Yadé, a na północnym wschodzie Bongo. Najniżej położonym punktem w krainie jest rzeka Ubangi (335 m n.p.m.), a najwyższej góra Ngaoui (1420 m n.p.m.). Na południu umiejscowione są wilgotne lasy równikowe zamieszkałe przez wiele gatunków małp (również przez goryle) oraz na północy trawiasta sawanna z krzakami i rzadko rosnącymi drzewami.

Republika Środkowoafrykańska ma trzy różne strefy klimatyczne: tropikalny sawannowy, tropikalny monsunowy, gorący półpustynny. Średnia temperatura waha się od 25–30 stopni Celsjusza. Dystrykt Nola, do którego należy wieś Monasao znajduje się w obszarze klimatu równikowego wilgotnego, gdzie występują na zmianę pory deszczowe i suche, co ma również wpływ na jednostki kliniczne obsługiwane w miejscowym Post de Sante.

Administracyjnie kraj podzielony jest na 14 prefektur: Bamingui-Bangoran (Ndélé),

Basse-Kotto (Mobaye), Haute-Kotto (Bria), Haut-Mbomou (Obo), Kémo (Sibut), Lobaye (Mbaiki), Mambéré-Kadéï (Berbérati), Mbomou (Bangassou), Nana-Mambéré (Bouar), Ombella-Mpoko (Bimbo), Ouaka (Bambari), Ouham (Bossangoa), Ouham-Pendé (Bozoum), Vakaga (Birao), oraz dwie prefektury ekonomiczne i okręg wydzielony w stolicy Bangi.

Populacja kraju zwiększyła się od czasu odzyskania niepodległości niemal pięciokrotnie, choć w rzeczywistości są to dane szacunkowe. Według władz w 2017 populacja liczyła ponad 5,6 mln mieszkańców, ale ze względu na kłopoty z dotarciem i policzeniem populacji, tak naprawdę nikt nie wie jaka jest naprawdę. Na ludność kraju składa się ponad 80 grup etnicznych, każda posługująca się własnym językiem. Do największych grup etnicznych należą: Banda, Gbaja, Sango, Ngbandi (w tym Yakoma), Manja, Fulani i Ngbaka. Największymi miastami są Bangi, Bouar, Bambari oraz Bimbo.

Opieka zdrowotna nad obywatelami pozostawia wiele do życzenia w RŚA. Jest znacznie niedofinansowana, brakuje wykwalifikowanego personelu medycznego (lekarzy, pielęgniarek, ratowników, fizjoterapeutów, farmaceutów), podstawowych leków, dostępu do nowoczesnych technologii medycznych i zabiegów. Brakuje również





Rycina 2. Konsultacja w jedynej klinice rehabilitacji w Bangi, stolicy RŚA (fot. Dominik Chmiel)

instytucji ochrony zdrowia z prawdziwego zdarzenia, na miarę XXI wieku. W stolicy Bangi działa uniwersytet z wydziałem zdrowia, lecz potrzeby kraju co do personelu medycznego są znacznie większe. W ogólnokrajowym systemie ochrony zdrowia funkcjonują placówki: szpitale, ośrodki rehabilitacyjne (jedynie w stolicy), Centre de Sante oraz Post de Sante na terenie całego kraju. Funkcjonują również prywatne placówki, prowadzone głównie przez organizacje religijne i misje, w których pracują często przyuczeni jedynie do zawodu pielęgniarze i pielęgniarki, lekarze tu to absolutna rzadkość, szczególnie w małych miejscowościach czy wsiach.

## Cel pracy

Celem pracy jest analiza przypadków klinicznych wynikających częściowo z istotnych warunków środowiskowych i lokalizacyjnych, tak, aby pokazać jak przygotować się logistycznie i organizacyjnie do podobnych projektów.

## Materiał i metoda

Podczas misji medycznej w Monasao (RŚA) w marcu i kwietniu 2021 roku, zgromadzono materiał analityczny dotyczący działań medycznych podczas pracy w miejscowym Post de Sante. Przedstawiany materiał pokazuje z jakimi przypadkami klinicznymi najczęściej mamy do czynienia w tej części świata. Daje nam to pogląd na niezbędne do tej pracy sprzęt diagnostyczny, zabiegowy, leki oraz inne środki i materiały medyczne, jak również obrazuje kształt praktyki medycznej. Przeanalizowano w tym aspekcie dane medyczne uzyskane przy przyjęciu chorych w określonym czasokresie.

## Problemy medyczne w Republice Środkowoafrykańskiej

Do głównych problemów medycznych Afryki należą:

- niedożywienie ilościowe i jakościowe,
- choroby tropikalne, głównie malaria,



Rycina 3. Konsylium personelu w Post de Sante w Monasao  
(fot. Dominik Chmiel)

- stany zapalne dróg oddechowych,
- choroby odpasożytne,
- porody powikłane,
- stomatologiczne,
- wypadki i urazy (np. postrzały, wypadki motocyklistów),
- toksyczne działanie flory i fauny (np. ukąszenia pająków, skorpionów, węży),
- choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego np. nadciśnienie, zapalenie dróg oddechowych.

Katolicka misja w Monasao, bo dalej będzie o niej mowa, szczególnie w odniesieniu do prowadzonych projektów dotyczących ochrony zdrowia, leży w południowo-zachodniej części Republiki Środkowoafrykańskiej. W części Monasao leży Park Krajobrazowy. Główne plemiona mieszkające w obszarze wsi to Pigmeje, Gbaya, Bororo, Sangha-Sangha. Są też przedstawiciele innych grup etnicznych z różnych stron kraju, którzy osiedlili się tutaj w przeszłości z uwagi na istniejące kopalnie diamentów i złota.

Pigmeje Bayaka to plemię półkoczownicze, żyjące w lesie lub na jego skraju. Tradycyjnie osiedlają się oni w pobliżu wiosek ludności Bantu, co

sprawia, że Pigmeje utrzymują z ludnością Bantu niekorzystne dla nich relacje zależności społecznej i ekonomicznej (głównie chodzi o pracę czy wymianę handlową). Często dochodzi do dyskryminacji i złego traktowania Pigmejów, gdyż Bantu spychają Pigmejów na margines społeczny.

W katolickiej misji Monasao, dzięki ewangelizacji i szeroko rozumianej posłudze misyjnej ludność Bantu nie ma dominującego wpływu na życie Pigmejów, którym dana jest całkowita swoboda w kreowaniu ich własnej rzeczywistości oraz podejmowaniu decyzji dotyczących życia w wiosce, gdyż jest to ich wioska.

W marcu i kwietniu 2021 roku, na zlecenie SMA (Stowarzyszenie Misji Afrykańskich) w Borzęcinie Dużym, we współpracy z Redemptoris Missio, z Poznania, we wsi Monasao, zrealizowano, pod kierownictwem proboszcza, ks. Wojciecha Luli, projekt medyczny, w którym wziąłem udział i przez dwa miesiące pracowałem w miejscowym Post de Sante oraz organizowałem formacje (szkolenia medyczne) dla miejscowego i okolicznego, jedynie przyuczonego personelu medycznego ośrodków ochrony zdrowia.



Rycina 4. W leśnej głuszy z Proboszczem parafii w Monasao, misjonarzem o. Wojciechem Lułą (fot. Dominik Chmiel)



Rycina 5. Podczas wizyty w terenie wśród podopiecznych misji (fot. Dominik Chmiel)



Rycina 6. Z okolicznym personelem po szkoleniu w Monasao  
(fot. Dominik Chmiel)

Zgodnie z założeniami, ratownik medyczny posiada pełne przygotowanie merytoryczne, umiejętności praktyczne i kompetencje do pracy w warunkach przedszpitalnych oraz szpitalnych Systemu Państwowego Ratownictwa Medycznego, zarówno w kraju, jak i poza jego granicami. Kwalifikacje polskich ratowników medycznych oraz pozostałych profesji medycznych, stanowią pokaźny zasób, możliwy do spożytkowania do pracy podczas misji medycznych w Afryce. Zabiega o to wiele fundacji organizujących pomoc medyczną w krajach trzeciego świata. Praca wymaga uzyskania pozwolenia z Ministerstwa Zdrowia, a często praktyka ratownika wychodzi poza ramy postępowania standardów stosowanych w polskim systemie ratownictwa medycznego. Ratownik medyczny w Afryce często wciela się w rolę lekarza, diagnosty, laboranta, położnej czy stomatologa. Zdarza się, iż musi przekroczyć swoje krajowe kompetencje na przykład o stosowanie antybiotykoterapii, leków przeciw parazytom czy chorobom tropikalnym lub zakaźnym, na co jest przyzwolenie w lokalnym systemie ochrony zdrowia, gdzie taki zakres postępowania wykorzystuje miejscowy przyuczony personel do zawodów pielęgniarsza/pielęgniarki. Bez takiego postępowania wielu pacjentów nie miałoby szans na przeżycie. Dlatego istotnym jest właściwe

przygotowanie merytoryczne we własnym zakresie w wyżej wymienionych kierunkach.

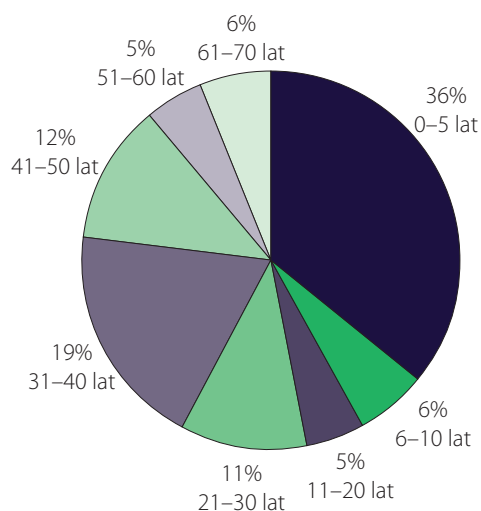
Afryka to obszar świata, gdzie pomoc medyków z Europy jest niezwykle potrzebna. W tamtejszych warunkach potrzeba nie tylko leków, środków medycznych, ale przede wszystkim wykwalifikowanego personelu medycznego oraz instruktorów praktycznej nauki zawodu, gdyż istniejący tam system kształcenia nie spełnia oczekiwań, a system ochrony zdrowia cierpi ogromne niedostatki personelu.

Na bazie własnych doświadczeń uzyskanych podczas misji medycznej w Republice Środkowoafrykańskiej, w Monasao, w 2021 roku, zostały opisane warunki pracy ratownika medycznego w głęsi i totalnej izolacji, bez możliwości wsparcia instytucjonalnego z zewnątrz i konsultacji, zdiagnozowane jednostki kliniczne oraz zastosowane leczenie.

Charakterystyka opisywanych i analizowanych sytuacji klinicznych daje możliwość medikom wybierającym się na misję do projektów medycznych, kompleksowego przygotowania się do pracy. Warto korzystać z doświadczeń innych osób w podobnych projektach, by móc wzbogacić swój warsztat pracy oraz przygotować się najlepiej jak to jest możliwe na najgorsze, co może spotkać nas w warunkach głęsi afrykańskiej.

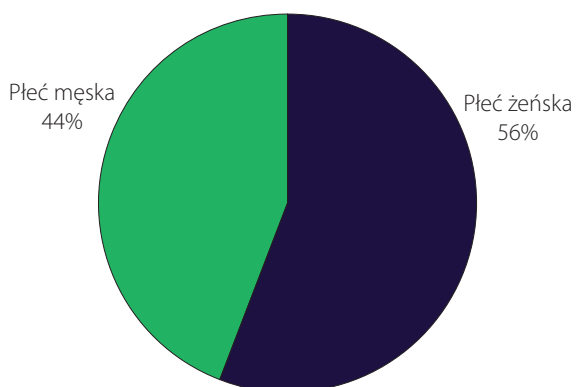
## Analiza zdarzeń medycznych misji medycznej w Monasao w Republice Środkowoafrykańskiej

W okresie prowadzenia badań w RŚA w terminie marzec/kwiecień 2021 przeprowadzono blisko 600 konsultacji medycznych i przebadano tyle samo pacjentów.



Rycina 7. Badani wg wieku – rozkład procentowy

Najczęstszymi pacjentami Post de Sante w Monasao, były dzieci do 5 roku życia (36%), następnie pacjenci w grupie 31–40 lat (19%), oraz 41–50 (12%). Pozostałe grupy wiekowe stanowiły mniejszy odsetek.



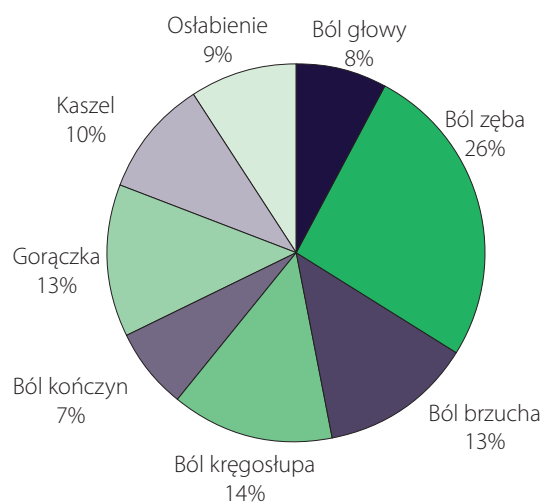
Rycina 8. Badani wg płci – rozkład procentowy

Częściej pacjentami Post de Sante były dziewczynki i kobiety. Płeć żeńska jak widać na powyższym schemacie stanowiła 56%.

## Dolegliwości bólowe

Najczęstszymi dolegliwościami w Monasao były bóle zębów i problemy stomatologiczne, bóle kręgosłupa, gorączka, bóle brzucha, kaszel, ogólne osłabienie i bóle głowy. Ponieważ możliwości diagnostyczne są tam bardzo ograniczone organizacja pomocy i leczenia polega na analizie symptomatologii, przeprowadzeniu wywiadu i badaniu podstawowych parametrów życiowych. Z badań diagnostycznych możliwych do wykonania na miejscu było badanie ciśnienia krwi, saturacji, pomiar glikemii, pomiar hemoglobiny, badanie mikrobiologiczne kału na obecność parazytów, badanie krwi „na krzyżówkę”, badanie ogólne moczu. Na tyle pozwalały możliwości diagnostyczne i techniczne miejscowego gabinetu i laboratorium. W opisywanym okresie przyjęto blisko 600 pacjentów.

Bóle głowy to powszechna dolegliwość, jednak nie należy jej lekceważyć, ponieważ mogą być objawem poważnej choroby. Bóle głowy zlokalizowane w okolicy potylicy mogą na przykład wskazywać na nadciśnienie tętnicze lub migrenę czy odwodnienie.



Rycina 9. Zgłaszane dolegliwości – rozkład procentowy

Ból głowy może wystąpić jako choroba pierwotna lub objaw wtórny do innych zaburzeń. Można wyróżnić co najmniej kilka rodzajów bólu głowy – w zależności od ich lokalizacji lub specyficznych objawów. Zdecydowanie najczęściej pacjenci zgłaszają tzw. napięciowe bóle głowy.

Czynnikami, które mogą powodować bóle głowy są: brak snu, przemęczenie, głód (!), niewygodna pozycja powodująca napięcie mięśni, stres i emocje. Stres inicjuje proces produkcji określonych hormonów, m.in. katecholamin i kortyzolu, pod wpływem których zwiększa się napięcie mięśni, co przyspiesza akcję serca a następnie powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Reakcją obronną organizmu jest wówczas rozszerzanie naczyń krwionośnych, dzięki czemu ciśnienie obniża się i zmniejsza się wtedy zagrożenie np. wylewem. Jednak rozszerzone naczynia często wywołują ból głowy. Po przeprowadzonym wywiadzie i badaniu klinicznym (również neurologicznym), należy zastosować leczenie przyczynowe oraz przeciwbólowe np. paracetam, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy. Ale sięgając po nie za często może dojść do uzależnienia i w konsekwencji do polekowego bólu głowy [1–3].

Ból zęba to powszechna, częsta dolegliwość w Afryce, której nie należy lekceważyć, zwłaszcza jeśli pojawia się coraz częściej, a ból nie obniża się. Należy przede wszystkim rozpoznać jego przyczynę, a często obok leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych jedynym rozwiązaniem w tym przypadku jest ekstrakcja zęba.

Ból zęba jest bardzo dokuczliwą dolegliwością. Nie należy go ignorować. Sam ból można uśmierzyc za pomocą środków przeciwbólowych. Ból zęba może mieć łagodną postać, ale może również mieć niestety ostry charakter. Wówczas pacjent odczuwa duży dyskomfort i nieprzyjemne pulsowanie. Silny ból zęba nie występuje bez powodu i zazwyczaj wskazuje na nieodpowiednią higienę uzębienia oraz długie zaniedbania. Rozwijający się stan zapalny zęba może prowadzić do zainfekowania zatok, a nawet infekcji mięśnia sercowego.

Ból zęba z powodu próchnicy pojawia się, gdy ubytki w zębinie odsłaniają miazgę zęba znajdującą się w środku, która będąc bardzo wrażliwą pod wpływem spożywanych pokarmów i płynów zaczyna boleć. Zaawansowana próchnica może powodować bardzo dotkliwy ból, ponieważ przez

cały czas miazga jest drażniona, aż w końcu dochodzi do jej stanu zapalnego.

Ropień pojawia się przy zapaleniu miazgi, czego następstwem jest wówczas odczuwalny silny ból zęba. Rozprzestrzeniające się zapalenie w zębie może przechodzić na okostną, która pokrywa wszystkie kości m.in. kości szczęki oraz żuchwy. Zapalenie okostnej pojawia się w chorobie dziąseł, a nieleczone powoduje rozkład i obumarcie miazgi zęba. Leczenie zapalenia polega na podawaniu antybiotyków, a następnie leczeniu kanałowym. Jeżeli ząb jest bardzo zniszczony i nie da się go uratować – należy go usunąć.

Problemy stomatologiczne były najczęstszą dolegliwością, z którą zgłaszali się do przychodni pacjenci. Wiedza w zakresie znajomości podstaw stomatologii i prowizorycznego zabezpieczenia pacjenta, jest z punktu widzenia praktyki szalenie ważna. Warto podkreślić, iż to prowizoryczne zaopiekowanie pacjentem w Afryce jest niestety jedyne wdrożeniem bardzo prostych technik dentystrycznych[2, 3].

Bóle brzucha oraz niezbyt żołądka i jelit mogą wskazywać na częste w tym rejonie świata stany zapalne żołądka oraz dur brzuszny. Połączone z wymiotami, biegunką i ogólnym rozbiciem mogą być powodowane przez pasożyty umiejscowione w przewodzie pokarmowym i wymagają leków przeciwpasożytniczych (np. albendazol), leków przeciwskurczowych oraz przeciwbólowych. Objawy towarzyszące jak wymioty i biegunka w tej części świata stwarzają duże ryzyko odwodnienia, gdzie konieczne jest suplementowanie elektrolitów i płynów. Bóle brzucha to trzecia w kolejności dolegliwości pacjentów misji medycznej w Monasao.

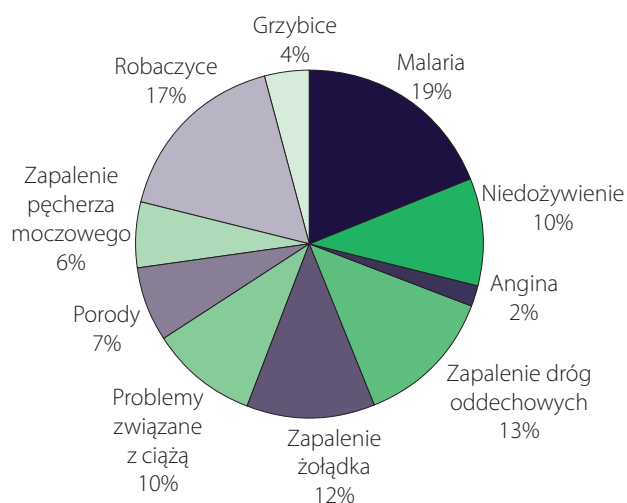
Bóle kręgosłupa, bóle kończyn są najczęściej wynikiem przeciążenia siłowego, ale również są to dolegliwości spowodowane wiekiem, zwyrodnieniami oraz wypadkami[2,3].

W rzeczywistości w Afryce oprócz podaży leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych oraz czasowego odciążenia i unieruchomienia, w zasadzie nie ma możliwości udzielenia innej pomocy, często nie ma nawet możliwości przeprowadzenia dokładniejszej diagnostyki np. zdjęcia RTG. To druga najczęściej występująca dolegliwość z jaką zgłaszała się do Post de Sante miejscowa ludność.

## Najczęstsze infekcje

Gorączka to podwyższenie ciepłoty ciała często spowodowane zakażeniem (wirusowym lub bakteryjnym). W warunkach buszu afrykańskiego tego rodzaju problem medyczny należy traktować jako gorączkę nieznanego pochodzenia i wówczas należy zastosować środki przeciwgorączkowe oraz odpowiednie nawodnienie. Hipertermia może być również powodowana przegrzaniem organizmu, na co wskazują często informacje z wywiadu chorobowego, prowadzonego z pacjentem. W tej sytuacji środki przeciwgorączkowe nie są wskazane, a jedynie najbardziej właściwym postępowaniem jest odpowiednie schładzanie (do temperatury fizjologicznej) oraz nawodnienie.

Kaszel jest powszechnie występującym objawem związanym z zakażeniem dróg oddechowych. Leczenie kaszlu zależy od przyczyny. Na przykład kaszel astmatyczny wymaga odpowiedniej terapii samej choroby podstawowej. W przypadku zakażenia dróg oddechowych (najczęściej wirusowego), pomocne może być zastosowanie leków wykrztuśnych lub przeciwkaszlowych [1–4].



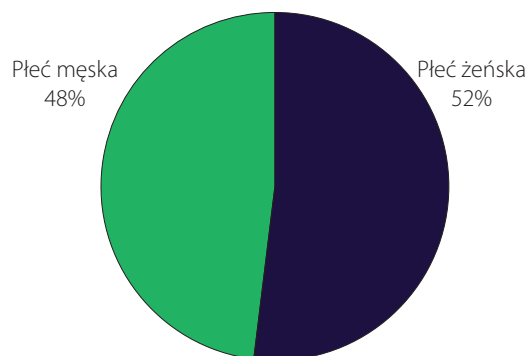
Rycina 10. Diagnozy – rozkład procentowy

Osłabienie organizmu często pojawia się jako skutek przebytej choroby – grypy, anginy czy innych infekcji wirusowych czy bakteryjnych.

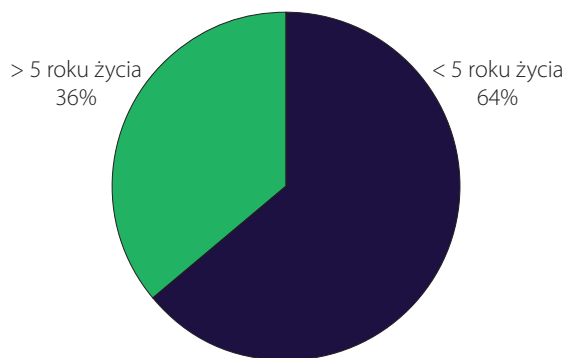
Przyczyną osłabienia może być też niezdiagnozowana alergia pokarmowa bądź nietolerancja pokarmowa, która pojawia się po zjedzeniu danego pokarmu, które są szkodliwe dla organizmu. Osłabienie organizmu w tym wypadku jest reakcją na stan zapalny. Osłabienie pojawia się także jako wynik zatrucia pokarmowego, gdy organizm jest dodatkowo odwodniony i zmęczony biegunką czy wymiotami. W Afryce przyczyną osłabienia mogą być też niedobory witamin i składników mineralnych. Mowa tutaj między innymi o niedoborze witamin z grupy B, kwasu foliowego czy żelaza. Dodatkowo utrata siły mięśniowej pojawia się również, gdy osoba od dłuższego czasu się głodzi. Osłabieniu organizmowi w tym przypadku towarzyszą często bóle i zawroty głowy [2, 3].

## Malaria

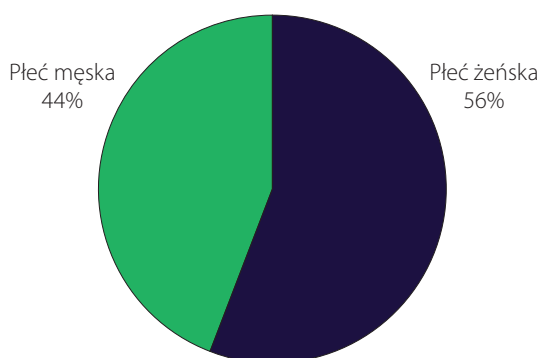
Kolejną jednostką chorobową – specyficzną dla tego rejonu jest malaria. Powodowana jednym z czterech mikroskopijnych pierwotniaków: *plasmodium falciparum*, *p. vivax*, *p. malariae*, *p. ovale*, przenoszonych przez komary. W Afryce problem malarii jest częstą jednostką kliniczną (blisko co piąty pacjent), którą diagnozuje się testami kasetkowymi u każdego pacjenta pojawiającego się w Post de Sante, co ułatwia dalsze leczenie pacjentów. Malarię należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z gorączką i objawami grypopodobnymi. Malaria była najczęstszym problemem medycznym, z którym zgłaszali się pacjenci stanowiącym jednocześnie dodatkowe obciążenie w porze deszczowej.



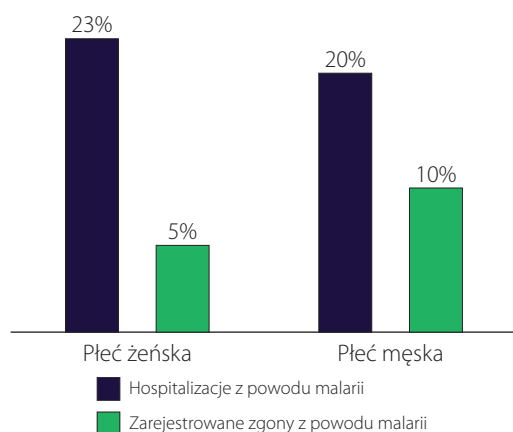
Rycina 11. Malaria wg płci – rozkład procentowy



Rycina 12. Malaria wg wieku – rozkład procentowy



Rycina 13. Hospitalizacje z powodu malarii wg płci – rozkład procentowy



Rycina 14. Hospitalizacje i zgony z powodu malarii wg płci – rozkład procentowy

Tak jak widać na powyższych diagramach, w analizowanym okresie, odnotowano przypadki malarii wśród 52% płci żeńskiej oraz 48 % płci męskiej. Zatem zachorowania na tę jednostkę chorobową odnotowywano nieznacznie częściej u płci żeńskiej niż męskiej. Większą dysproporcję

zauważono natomiast w kontekście wieku. Znacznie częściej pacjentami konsultowanymi i podejrzanymi o zachorowanie na malarię były osoby poniżej 5 roku życia (na 306 konsultacji – 187 osoby). Pozostałe 119 osób, stanowiła grupa pacjentów mających więcej niż 5 lat. O ile konsultacji wśród małych dzieci było mniej, z analizy wynika, że stwierdzonych przypadków w tej grupie wiekowej było więcej. Zdiagnozowano 27 przypadków co stanowiło 64%, w porównaniu do starszych pacjentów (15 przypadków co stanowiło 36%).

Jeżeli chodzi o hospitalizację czy zgony z powodu malarii nie zauważono istotnych różnic wśród badanych grup pacjentów.

Angina to ostre zapalenie migdałków podniebiennych i błony śluzowej gardła, które może być wywołane przez bakterie, wirusy lub grzyby. Daje początkowo objawy podobne do niegroźnych infekcji górnych dróg oddechowych: ból gardła, łamanie w kościach, katar, podwyższona temperatura. Objawy są dość charakterystyczne, a leczenie antybiotykiem to często konieczność.

W przebiegu anginy często występują gorączka i ból gardła, który utrudnia przełykanie nawet przełykanie śliny. Anginie nie zawsze towarzyszy biały nalot na migdałkach (najczęściej tak nie jest). Na początku, gdy angina dopiero zaczyna się rozwijać, podczas badania widoczny jest obrzęk, przekrwienie i rozpulchnienie migdałków podniebiennych oraz otaczających je błon śluzowych.

Anginę najczęściej wywołują paciorkowce, a wtedy przyjmowanie antybiotyku (głównie penicyliny) jest w pełni uzasadnione. Ponadto należy podawać choremu leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz środki miejscowo odkażające w postaci tabletek do ssania bądź roztworów do płukania gardła. Jeżeli węzły chłonne szyi są powiększone i bolą, pomoc mogą ciepłe, suche okłady na szyję. W takich przypadkach uzasadnione jest nawadnianie pacjenta i zalecenie mu leżenia oraz izolację chorego, by ograniczyć zarażanie innych. Najczęściej spotykanym powikłaniem nieleczzonej lub niedoleczonej anginy jest zapalenie ucha środkowego. Objawia się ono silnym, kłującym bólem ucha, czasową utratą słuchu, gromadzeniem się płynu oraz gorączką. Bardzo poważnym powikłaniem



nieleczonej anginy jest ropień okołomigdałkowy[1–4].

Zapalenia dróg oddechowych w Afryce występują dość często, szczególnie w porze deszczowej. Powodowane są bakteriami i wirusami, ale także wdychaniem wszechobecnego dymu ogniska, które stanowi główne źródło światła i ciepła w nocy. Ciemności, w analizowanym okresie w Monasao zapadają już około godziny 18. Gospodarstwa rozlokowane są w bliskiej odległości od siebie.

Zapalenie żołądka powodowane jest często wniknięciem toksyny do układu pokarmowego i w Afryce są częstą przypadłością (tu czwarta w kolejności).

Problemy związane z ciążą, z którymi zgłaszały się pacjentki z Monasao to plamienia, bóle brzucha, zapalenie pęcherza moczowego, nudności i wymioty, czyli te charakterystyczne dla tego okresu[2, 3].

Porody w Afryce najczęściej odbywają się w domu. Kobiety rodzą same. Kiedy jednak pojawiają się problemy szukają pomocy w najbliższych Post lub Centre de Sante. Problem w tych warunkach stanowią tak zwane porody powikłane np. pośladowy, wypadnięcie pępowiny, czy też zadziergnięcie sznurem pępowinowym. Wyżej wymienione problemy są potencjalnym wskazaniem do wykonania histerektomii ratunkowej i pilnej ewakuacji dziecka, co w tych warunkach geograficznych jest bardzo trudne do wykonania.

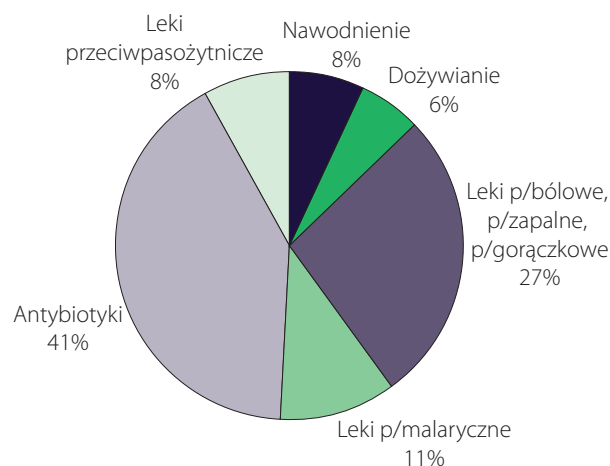
Zapalenie pęcherza moczowego (stanowiącego większość przypadków zakażenia układu moczowego), spotyka się często u dzieci i kobiet. Głównie z powodu krótkiej cewki moczowej. Najczęściej to zakażenia bakteryjne wymagające antybiotykoterapii. Problem dotyczy również mężczyzn w zaawansowanym wieku z cechami wyraźnego zapalenia gruczołu krokowego[2, 3].

## Robaczyce i grzybice

Robaczyce są powszechną przypadłością w Afryce ze względu na spartańskie warunki sanitarno-epidemiologiczne i klimat. Trzy najpopularniejsze choroby odpasożytne, którymi można się zarażać to owsica, glistnica i toksokaroza, ale również

lamblioza i tasiemczyca. Chorobę w warunkach afrykańskich wykrywa się na podstawie objawów charakterystycznych oraz badania mikroskopowego kału na obecność pasożytów. Robaczyce są drugą w kolejności jednostką kliniczną, z którą zgłaszają się Afrykańczycy Monasao w analizowanym okresie[2, 3].

Grzybice lokalizowane były w rejonie jamy ustnej i gardła (głównie u dzieci), pochwy u kobiet oraz skóry. Jest to dostrzegalny problem praktyki w Monasao, jednak plasuje się na dole problemów medycznych, które diagnozowane były w Post de Sante w Monasao.



Rycina 15. Sposób leczenia – rozkład procentowy

## Problem odżywiania i nawodnienia

Niedożywienie i głód to jedne z poważniejszych problemów wpływających na ogólny stan zdrowia ludności Republiki Środkowoafrykańskiej. Dotyczy zarówno dzieci jak i osób dorosłych. W katolickiej misji medycznej od 8 lat prowadzony jest monitoring tego problemu oraz akcja masowego dożywiania. Każdy pacjent Post de Sante jest ważony i mierzony oraz diagnozowany na podstawie siatki centylowej. W przypadku stwierdzenia znacznej niedowagi pacjenci kierowani są do programu dożywiania. Według analizy księgi głównej Post de Sante niedożywienie to piąty w kolejności problem, z powodu którego zgłaszają się chorzy, przy współistniejącym innym problemie medycznym.

Nawodnienie w medycynie głuszy jest bardzo ważnym postępowaniem. Zawsze należy pamiętać, iż odwodnienie może stanowić samą w sobie przyczynę poważnego zachorowania, ale również nasila objawy wielu schorzeń przewlekłych i stanów nabytych takich jak wyczerpania cieplnego, czy udarów [2–3].

Zdarza się, że medycy często pomijają czynnik odwodnienia jako przyczynę stanu chorobowego, a przecież może on doprowadzać do poważnych zaburzeń funkcjonowania i w głuszy jest stanem dość powszechnym.

Głównym preparatem stosowanym w odwodnieniu doustnym, stosowanym w praktyce był preparat SRO (*Sels de Rehydratation Orale*), oraz dożylnie kroplowe wlewy takie jak sól fizjologiczna oraz płyn wieloelektrolitowy.

W organizmie odwodnieniu często towarzyszą również zaburzenia elektrolitowe. Poważnym problemem głuszy jest często niedobór sodu we krwi, który objawia się dodatkowo kurczami mięśni, zaburzeniami świadomości, a te są szczególnie niebezpieczne.

W pokarmach zawarte są, niezbędne dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu, składniki odżywcze takie, jak węglowodany, białka, tłuszcze, minerały i witaminy. Każde z nich zawiera określoną ilość jednostek energetycznych i metabolizuje się w określony sposób. Tłuszcze zawierają największą ilość kalorii. Węglowodany są na drugim miejscu, na końcu są białka.

Zdrowy organizm to magazyn energii 1 200 kcal węglowodanów, 24 000 kcal białka i 135 000 kcal tłuszczów. W warunkach głuszy głównym celem żywienia jest utrzymanie w organizmie odpowiedniego poziomu glikemii, które minimalizują ryzyko wystąpienia katabolizmu i odwodnienia, a tym samym dają możliwość właściwego funkcjonowania. Idealna dieta, przy odpowiedniej ilości wody to tłuszcze i węglowodany. Tłuszcze mają sporo kalorii, a organizm potrzebuje dużo czasu, by je przetworzyć na cukry proste i glukozę, aby wytworzyć energię tak niezbędną do życia [2, 3].

W Afryce poważnym problemem, wpływającym na poziom zdrowia i przebieg chorób, jest głód oraz niedożywienie. Każdy pacjent

przybywający do Post lub Centre de Sante jest badany w kierunku niedożywienia i w sytuacji jego stwierdzenia kierowany do programu doustnego dożywiania zbilansowanymi preparatami.

Leki stosowane w Monasao:

- Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwgorączkowe, stosowane w Post de Sante w Monasao to głównie kwas acetylosalicylowy, paracetamol oraz metamizol.
- Leki przeciwmalaryczne stosowane w praktyce Post de Sante w Monasao to głównie artesunat, artemeter i chlorchinina.
- Antybiotyki jakimi dysponował w analizowanym okresie Poste de Sante w Monasao to penicyliny (ampicylina, amoksycyklina), cefalosporyna (ceftriakson), aminoglikozyd (streptomycyna), tetracyklina (doksycyklina), makrolidy (erytromycyna, azytromycyna).
- Leki przeciw parazytom, dostępne w afrykańskiej głuszy, to głównie albendazol i mebendazol.

Udzielanie pomocy medycznej na odludziu w warunkach głuszy to nie lada wyzwanie. Ocena stanu klinicznego, kwestie związane z bezpieczeństwem, ekstremalnymi warunkami pogodowymi, świadomość konieczności przeprowadzenia ewakuacji, problemy z komunikacją oraz ze znalezieniem odpowiedniego schronienia to istotne kwestie, z którymi musi mierzyć się medyk pracujący w głuszy. Na odludziu nie możemy liczyć na konsultację specjalistyczną, ambulans ratunkowy, ani żadną inną pomoc dostępną na terenach ucywilizowanych, gdzie pacjent zostałby natychmiast przetransportowany do szpitala na specjalistyczne konsultacje i leczenie. W głuszy cała odpowiedzialność za zdrowie i życie chorego ciąży na medyku udzielającym pomocy. Bez specjalistycznego sprzętu diagnostycznego, leków oraz w ekstremalnych warunkach środowiskowych mimo wszystko należy pamiętać o swoim bezpieczeństwie, zespole i pacjenta. Aby podjąć właściwe decyzje terapeutyczne dotyczące opieki nad chorym należy uzyskać rzetelne informacje, które możemy zdobyć podczas oceny stanu zdrowia pacjenta, a to stanowi podstawę dalszego działania.

W trudnych warunkach głuszy sztuką jest określenie priorytetów przetrwania nie tylko dla chorego ale również zespołu medycznego. Ważne jest również określenie „piramidy potrzeb” i zapewnienie ich na tyle na ile jest to możliwe. Do najważniejszych jej elementów należą: możliwość transportu i ewakuacji do miejsca, gdzie udzielenie pomocy jest bezpieczniejsze oraz gdzie możliwości diagnostyczno-terapeutyczne są większe, zadbanie o podstawy związane z fizjologią (nawodnienie, wyżywienie, adekwatne warunki dotyczące utrzymania fizjologicznego ucieplenia), zapewnienie możliwości komunikacyjnych w zespole i poza nim (z pacjentem), schronienie oraz zadbanie o morale i pozytywne nastawienie zespołu i pacjenta w kontekście prowadzonego procesu diagnostyczno-leczniczego. Ważne są również: przygotowanie fizyczne, mentalne i emocjonalne, przygotowanie zaplecza materiałowego i wariantów scenariuszy ratunkowych w sytuacji kryzysowej oraz przygotowanie duchowe. Świadomość, że jest „ktoś”, kto nad nami czuwa jest potężną siłą, która pobudza dar pozytywnego i holistycznego postrzegania bieżącej sytuacji.

W głuszy obowiązują twarde prawa przeżycia..., nie tylko pacjenta ale również narażającego się na liczne niebezpieczeństwa zespołu. Warto wobec tego mieć na uwadze zasadę, że jeśli wpadniemy w panikę możemy być martwi w 3 do 4 sekund, jeśli zabraknie ci tlenu, możesz być martwy w ciągu 3–4 minut, jeśli zabraknie ci schronienia możesz stracić życie w ciągu 3 do 4 godzin, jeśli zabraknie ci wody możesz być martwy w ciągu 3 do 4 dni, jeśli zabraknie ci pożywienia możesz być martwy w ciągu 3 do 4 tygodni, jeśli rozpadnie się zespół możesz być martwy w ciągu 3 do 4 miesięcy lub tygodni, dni, godzin lub minut...

Poważne stany i zachorowania w warunkach afrykańskiej głuszy zdarzają się często. System opieki instytucjonalnej Afryki nie zapewnia nowoczesnej i kompleksowej pomocy, co starają się skompensować wolontariusze misji medycznych z całego świata. Implementacja standardów europejskich, co do diagnostyki oraz postępowania medycznego, nie jest możliwa do wprowadzenia w Afryce, ze względu na istotne ograniczenia dostępu do nowoczesnego sprzętu, wykwalifikowanego personelu czy ośrodków specjalistycznych.

---

## Piśmiennictwo

1. Auerbach PS. Kompas. Poradnik postępowania medycznego w warunkach ekstremalnych. Warszawa: Medipage, 2020.
2. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual. Medicine sans frontieres, 2013.
3. Dane konsultacyjne z Księgi Głównej Post de Sante w Monasao.
4. Ngore Gali Celestin. Des maladies en Afrique. Afriquespoir 2018; 81.
5. Republika Środkowoafrykańska. <http://www.swiatpodroznikow.pl/kraje/147>,dostęp [25.01.2022]



# Glutation w fizjologii i patologii

## Glutathione in physiology and pathology

HANNA CZECZOT, JOANNA WITWICKA

*Wyższa Szkoła Rehabilitacji*

### Streszczenie

Glutation (GSH) jest naturalnym tripeptydem (cysteina, glicyna i kwas glutaminowy) występującym w wysokich stężeniach w tkankach organizmu. Źródłem GSH są produkty żywnościowe zawierające zarówno glutation, jak i jego prekursorowe aminokwasy do jego endogennej syntezy oraz suplementy diety. GSH odgrywa kluczową rolę w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego, utrzymaniu w komórkach równowagi redox, zwiększeniu detoksykacji ksenobiotyków i regulacji układu odpornościowego. GSH jest elementem nieenzymatycznego i enzymatycznego systemu antyoksydacyjnego chroniącego komórki przed oksydacyjnymi uszkodzeniami. Niedobór GSH w organizmie prowadzi do zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w jego komórkach i powoduje w nich stres oksydacyjno/nitrozacyjny, który bezpośrednio lub pośrednio może być czynnikiem ryzyka wystąpienia wielu zaburzeń oraz chorób.

W artykule przedstawiono metabolizm GSH w organizmie i jego implikacje dla zdrowia i chorób spowodowanych jego niedoborem. Pokarm, ale też stosowanie suplementów diety dostarczają GSH i/lub prekursorów do jego endogennej syntezy, co ma kluczowe znaczenie dla rozwoju skutecznych strategii terapeutycznych w celu zapobiegania i leczenia szerokiego spektrum chorób u ludzi, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń neurodegeneracyjnych, dysfunkcji immunologicznych czy nowotworów i innych.

**Słowa kluczowe:** glutation, antyoksydant, funkcje biologiczne, skutki niedoboru

### Abstract

Glutathione (GSH) is a natural tripeptide (cysteine, glycine and glutamic acid) found in high concentrations in the body's tissues. The source of GSH are food products containing both glutathione and its precursor amino acids for its endogenous synthesis, as well as dietary supplements. GSH plays a key role in reducing oxidative stress, maintaining redox balance in cells, increasing xenobiotic detoxification and regulating the immune system. GSH is an element of the non-enzymatic and enzymatic antioxidant system that protects cells against oxidative damage.

GSH deficiency in the body leads to a disturbance of the oxidative-antioxidant balance in its cells and causes oxidative / nitrosative stress in them, which may directly or indirectly be a risk factor for many disorders and diseases.

The article presents the metabolism of GSH in the body and its implications for health and diseases caused by its deficiency. Food, but also the use of dietary supplements, provide GSH and / or precursors for its endogenous synthesis, which is crucial for the development of effective therapeutic strategies to prevent and treat a wide spectrum of human diseases, including cardiovascular complications, neurodegenerative disorders, and dysfunctions. immunological or cancer and others.

**Key words:** glutathione, antioxidant, biological functions, deficiency effects

## Wstęp

Komórki organizmu posiadają systemy umożliwiające im funkcjonowanie w warunkach stresu oksydacyjnego, którego następstwem są oksydacyjne uszkodzenia makrocząstek komórkowych: DNA, białek, lipidów błonowych. W ochronie przed skutkami niszczącego działania czynników utleniających, komórka syntetyzuje różne związki o właściwościach przeciwutleniających i jednym z nich jest glutation (GSH) – niskocząsteczkowy, nieenzymatyczny antyoksydant.

GSH pełni wszechstronne i ważne funkcje biologiczne, których zasadniczą podstawą jest jego zdolność do redukcji, umożliwiającą mu udział w bezpośrednich (nieenzymatycznych) reakcjach z czynnikami utleniającymi, jak i w reakcjach pośrednich (enzymatycznych) – jako kosubstrat antyoksydacyjnych enzymów GSH-zależnych (peroksydazy, S-transferazy i reduktazy glutationowej). Pozwala mu to na istotny udział w unieczynnianiu wolnych rodników oraz innych reaktywnych form tlenu i azotu (RFT, RFN), a także w detoksykacji ksenobiotyków.

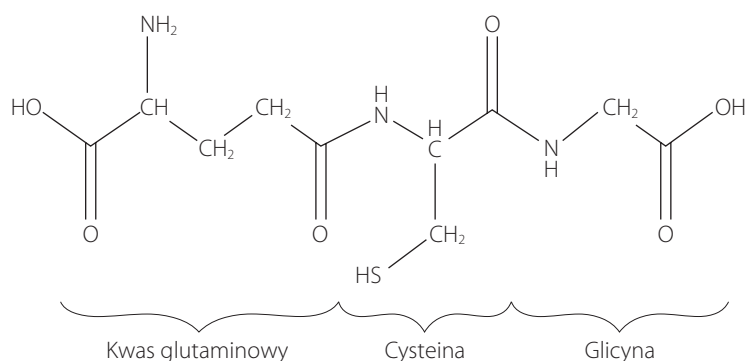
Spośród innych występujących w organizmie związków drobnocząsteczkowych posiadających reaktywną grupę – SH, GSH charakteryzuje się występowaniem w najwyższym stężeniu (1–10mM) i największym potencjałem antyoksydacyjnym w utrzymaniu fizjologicznej równowagi między procesami oksydacyjno – redukcyjnymi, zachodzącymi w środowisku wodnym komórek. GSH odpowiada za utrzymanie w białkach grup tiolowych (–SH) w stanie zredukowanym, pełniąc

funkcję wewnątrzkomórkowego „buforu tiolowego”, odpowiedzialnego za utrzymanie tiolowego potencjału redox.

Odgrywa także ważną rolę w procesie podziału i różnicowania komórek, regulacji metabolizmu i w apoptozie. Ponadto uczestniczy w powstawaniu leukotrienów (LT) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> i E<sub>4</sub>, które są ważnymi regulatorami w wielu schorzeniach, którym towarzyszy stan zapalny i reakcje nadwrażliwości/nadreaktywności (np. astma oskrzelowa). Zapewnienie niezbędnego stężenia GSH w organizmie jest istotne dla zachowania możliwości realizacji jego biologicznych funkcji. Nieprzerwaną dostępność glutationu w organizmie zapewnia włączenie do diety właściwych produktów żywnościowych zasobnych w GSH lub jego aminokwasy prekursorowe, bądź też, poprzez przyjmowanie odpowiednich suplementów, szczególnie w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania. Liczne badania naukowe potwierdzają skuteczność przyjmowania suplementów diety zawierających glutation na wzrost jego stężenia w tkankach organizmu.

## Glutation (GSH) – budowa

Glutation (γ-glutamylcysteinylglycyna), to tripeptyd zbudowany z trzech aminokwasów: glutaminianu (Glu), cysteiny (Cys) i glicyny (Gly). Jest związkiem drobnocząsteczkowym, rozpuszczalnym w wodzie, zaliczanym podobnie jak cysteina, cysteinylglicyna czy homocysteina do tioli. Występuje powszechnie w komórkach roślinnych



Rycina 1. Budowa glutationu

i zwierzęcych, w dwóch formach – zredukowanej (GSH) lub utlenionej jako disulfid glutationu (GSSG) [8, 9, 11, 18, 24, 27, 35, 51].

Cząsteczka glutationu (GSH) posiada dwa istotne funkcyjnie ugrupowania chemiczne: wiązanie  $\gamma$ -glutamylowe i reaktywną grupę tiolową/sulfhydrylową ( $-SH$ ) [34, 53].

Wiązanie  $\gamma$ -glutamylowe to nietypowe wiązanie  $\gamma$ -peptydowe, które wiąże grupę  $\alpha$ -aminową ( $-NH_2$ ), cysteiny z grupą  $\gamma$ -karboksylową ( $-COOH$ ) kwasu glutaminowego – drugą grupą karboksylową glutaminianu (będącą w pozycji  $\gamma$  względem grupy aminowej), zamiast z grupą  $\alpha$ -karboksylową, co ma miejsce w typowym wiązaniu peptydowym [6–9, 34]. To nietypowe wiązanie pomiędzy cysteiną, a kwasem glutaminowym wykazuje oporność na degradację przez wewnątrzkomórkowe peptydazy (aminopeptydazy), tym samym stabilizując stężenie glutationu w komórce [6, 7, 9, 51]. Jedyne enzym, który jest zdolny do hydrolizy tego wiązania to  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza ( $\gamma$ -GT), nazwana glutationazą – enzym błonowy umiejscowiony po zewnętrznej stronie błony komórkowej. Oznacza to, że degradacja glutationu zachodzi na zewnątrz komórki [6–8, 51, 52].

Drugie funkcyjnie ważne ugrupowanie chemiczne w cząsteczce glutationu to reaktywna grupa tiolowa/sulfhydrylowa ( $-SH$ ) o właściwościach redukujących, wbudowana w łańcuch boczny reszty cysteiny [8, 9, 34, 52, 53]. Grupa ( $-SH$ ) warunkuje właściwości redukcyjne GSH, dzięki którym realizuje on swoje główne, biologiczne funkcje – antyoksydacyjne i detoksykacyjne [6–8, 52].

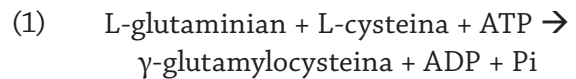
## GSH w organizmie

Biosynteza i degradacja GSH w organizmie jest możliwa dzięki połączonemu działaniu enzymów cyklu  $\gamma$ -glutamylowego Meistersa [6–9, 34, 38, 52].

## Biosynteza GSH

Glutation powstaje z trzech aminokwasów prekursorowych: L- $\alpha$  glutaminianu, L- $\alpha$  cysteiny

i L- $\alpha$  glicyny. Proces jego biosyntezy zachodzi w cytoplazmie komórek w dwóch reakcjach enzymatycznych, przy udziale zależnych od ATP enzymów: syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej ( $\gamma$ -SGC) i syntetazy glutationowej [6–9, 24, 51].



Pierwszą reakcję (1) katalizuje, zależna głównie od cysteiny, syntetaza  $\gamma$ -glutamylcysteinowa ( $\gamma$ -SGC). W reakcji powstaje nietypowe wiązanie  $\gamma$ -glutamylowe pomiędzy grupą aminową cysteiny ( $-NH_2$ ), a grupą  $\gamma$ -karboksylową ( $-COOH$ ) glutaminianu – w rezultacie, z glutaminianu i cysteiny powstaje dwu-aminokwasowa  $\gamma$ -glutamylcysteina. Jest to etap regulujący szybkość syntezy GSH.

Drugą reakcję (2) katalizuje syntetaza glutationowa (SG). W reakcji tej tworzy się wiązanie peptydowe pomiędzy grupą karboksylową ( $-COOH$ ) cysteiny, a grupą aminową ( $-NH_2$ ), glicyny – w rezultacie z  $\gamma$ -glutamylcysteiny i glicyny powstaje zredukowany glutation (GSH). Wydajność syntezy GSH zależy: od dostępności cysteiny, co z kolei zależy od wydajności transportu przez błonę komórkową cysteiny, cystyny i metioniny; aktywności  $\gamma$ -SGC; w wątrobie – od wydajności metabolizmu metioniny, stanowiącej prekursor cysteiny [6–9, 11, 33, 35, 36].

Regulacja aktywności  $\gamma$ -SGC odbywa się na poziomie transkrypcji poprzez indukcję jej ekspresji i poprzez hamowanie przez końcowy produkt reakcji – GSH. Kluczową rolę w procesie ekspresji aktywności  $\gamma$ -SGC odgrywa czynnik transkrypcyjny Nrf2 (ang. *nuclear erythroid 2-related factor*) wiążący się z elementem odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE) jądrowego DNA (szlak Keap1/Nrf2/ARE), co umożliwia syntezę GSH i zwiększa jego poziom wewnątrz komórek. Natomiast GSH jako końcowy produkt reakcji katalizowanej przez  $\gamma$ -SGC hamuje jej aktywność na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co blokuje jego biosyntezę. Nadmiar glutaminianu w komórkach poprzez wzajemne oddziaływanie z miejscem regulatorowym  $\gamma$ -SGC nasila biosyntezę GSH [28].

Zsyntetyzowany w cytoplazmie GSH jest przez zlokalizowane w wewnętrznej błonie mitochondrialnej białkowe nośniki kwasu dikarboksylogowego (ang. *dicarboxylate carrier*) lub  $\alpha$ -ketoglutaranu (ang. *oxoglutarate carrier*) transportowany do mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego, natomiast na drodze transportu pasywnego do jądra. Główna rola GSH w mitochondriach, to obrona tych organelli komórkowych przed skutkami stresu oksydacyjnego. W retikulum endoplazmatycznym GSH pomaga w utrzymaniu środowiska sprzyjającego tworzeniu mostków disiarczkowych niezbędnych przy zwijaniu się nowosyntetyzowanych białek. W jądrze komórkowym GSH jest odpowiedzialny za utrzymanie w stanie zredukowanym reszt –SH białek odpowiedzialnych za naprawę oraz ekspresję DNA [6–9, 11, 35, 36, 51].

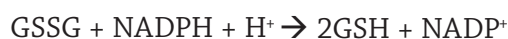
Prekursory do syntezy GSH przedostają się do komórek poprzez dyfuzję ułatwioną lub kotransport z kationami sodowymi. Jest to możliwe dzięki specyficznym transporterom aminokwasów i dipeptydów [6–9,11].

## Induktory biosyntezy GSH

Możliwość biosyntezy GSH zależy od wewnętrzkomórkowej dostępności jego aminokwasów prekursorowych (szczególnie cysteiny) oraz dostępności i aktywności enzymów syntetyzujących (syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej oraz syntetazy glutationu), regulujących wydajność procesu [9, 10, 35]. Stężenie cysteiny, cystyny i glicyny w komórce – zwykle niższe niż glutaminianu i glutaminy, ogranicza wydajność syntezy glutationu [6, 7]. Dostępność cysteiny zależy od szybkości przemian metabolicznych pozwalających na jej uzyskanie z hydrolizy białek pokarmowych, cyklu metioninowego (proces transsulfuracji), redukcji cystyny, czy też z GSH i GSSG obecnych w żółci [9, 35, 52]. Dostępność cysteiny reguluje także sprawność transportu przez błonę komórkową cysteiny, cystyny i metioniny – komórki wątroby najszybciej pobierają cysteinę, wolniej metioninę i najwolniej cystynę [52, 53]. Ponieważ cysteina w organizmie człowieka występuje głównie (ok.

90%) w postaci utlenionej cystyny, to jej dostępność wymaga obecności również zredukowanego kwasu liponowego (dihydroliponianu), który razem z witaminą C i E oraz koenzymem Q10 (ubichinonem) uczestniczy w redukcji cystyny do cysteiny [8, 9, 27 53].

Drugim zasadniczym procesem regulującym stężenie GSH w komórce jest szybkość jego regeneracji z GSSG – w reakcji katalizowanej przez reduktazę glutationową (GR) wykorzystującej NADPH [8, 9, 27]. W reakcji regeneracji GSH z GSSG następuje redukcja GSSG do GSH. Istotą przemian glutationu jest jego ponowne (odwracalne) utlenienie do GSSG i powtórna redukcja [6, 7, 24, 27].



## Inhibitory biosyntezy GSH

Biosynteza glutationu jest regulowana głównie przez aktywność syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej ( $\gamma$ -SGC) i dostępność cysteiny. Proces ten hamuje również na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego GSH. Wysokie stężenie GSH hamuje aktywność syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej – poprzez blokowanie w enzymie przez jego resztę  $\gamma$ -glutamylową miejsce wiążące glutaminian, a resztę cysteiny – miejsce wiążące cysteinę. Aktywność syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej może być też zahamowana przez nadmiar GSSG w komórce, co jest wynikiem jej glutationylacji [8, 52, 53].

Biosyntezę GSH obniża niedobór aminokwasów prekursorowych, niewydajny transport substratów przez błonę komórkową, niski poziom ATP w komórce (enzymy syntezy są ATP-zależne) [52, 53]. Spadek syntezy GSH w wątrobie, która jest głównym jego źródłem w organizmie, obniża poziom GSH we wszystkich tkankach. Również obniżona aktywność  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy skutkuje nieefektywną degradacją GSH, czego konsekwencją jest niedobór cysteiny, niezbędnej do resyntezy GSH [8, 10, 52, 53]. Nadmiar GSH w komórkach hamuje jego syntezę, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego [8, 10, 52, 53].



## Biodegradacja GSH

Biodegradacja GSH zachodzi w procesie zewnątrzkomórkowej hydrolizy z udziałem dwóch enzymów ułożonych w błonie komórkowej po jej zewnętrznej stronie –  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy ( $\gamma$ -GT) i dipeptydazy cysteinyloglicynowej [8, 52].  $\gamma$ -GT jest jedynym enzymem zdolnym do degradacji wiązania  $\gamma$ -glutamylowego, które jest odporne na działanie innych peptydaz [8, 9]. Proces biodegradacji GSH, podobnie jak biosyntezy, przebiega w dwóch reakcjach [51, 52].

- (1) GSH + aminokwas (akceptorowy)  $\rightarrow$   
 $\gamma$ -glutamilo-aminokwas +  
 L-cysteinyloglicyna
- (2) L-cysteinyloglicyna  $\rightarrow$  L-cysteina +  
 L-glicyna

W pierwszej reakcji (1)  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza hydrolizuje wiązanie  $\gamma$ -glutamylowe między grupą  $\gamma$ -karboksylową glutaminianu, a grupą  $\alpha$ -aminową cysteiny. Reszta  $\gamma$ -glutamylowa, uwolniona z cząsteczki GSH, zostaje przeniesiona na aminokwas akceptorowy. W efekcie powstaje aminokwas  $\gamma$ -glutamylowy ( $\gamma$ -Glu-AA) oraz cysteinyloglicyna (Cys-Gly) [6–9, 35, 52].

W drugiej reakcji (2) zewnątrzkomórkowej hydrolizy GSH, dipeptydaza cysteinyloglicynowa, rozszczepia cysteinyloglicynę uwalniając cysteinę oraz glicynę, które wraz z powstałym uprzednio  $\gamma$ -Glu-AA, powracają do komórki. Biodegradacja glutationu uwalniając cysteinę na zewnątrz komórki, umożliwia jej transport pomiędzy narządami [8, 52]. Degradacja GSH jest możliwa dzięki współdziałaniu  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy z  $\gamma$ -glutamylotransferazą. W komórce,  $\gamma$ -glutamylotransferaza, katalizuje reakcję uwolnienia aminokwasu z  $\gamma$ -Glu-AA i przemianę reszty  $\gamma$ -glutamylowej w 5-oksoprolinę. Zależna od ATP 5-oksoprolinaza katalizuje reakcję przekształcenia 5-oksoproliny do glutaminianu. Odzyskane z enzymatycznej hydrolizy glutationu aminokwasy (glutaminian, cysteina, glicyna) mogą zostać wykorzystane do jego ponownej biosyntezy [6–9, 11].

## Dystrybucja GSH w organizmie

W komórkach organizmu glutation występuje przede wszystkim (ok. 99%) w formie zredukowanej (GSH) a około 1% stanowi forma utleniona (GSSG). Większość komórkowego GSH (85–90%) znajduje się w cytoplazmie (stężenie 1–10 mM), a pozostałe ok. 10–15% – w mitochondrium, jądrze komórkowym i retikulum endoplazmatycznym. W mitochondrium, ze względu na pełnione tam funkcje fizjologiczne 30–50% glutationu występuje w formie utlenionej [6–9, 23, 27, 35, 51].

Każda komórka w organizmie człowieka, wykazuje zdolność do syntezy GSH. Jednak podstawowym i najważniejszym miejscem tej syntezy jest wątroba. Jest to możliwe dzięki zdolności hepatocytów do pozyskania w procesie transulfuracji cysteiny z egzogennej metioniny. Nerki, płuca, jelita i inne narządy są głównymi konsumentami pochodzącego z wątroby GSH [11, 24, 27, 32, 35, 51, 52].

Zawartość GSH w hepatocytach wynosi około 4 g, podczas gdy jego całkowita zawartość w komórkach organizmu wynosi około 15 g. Hepatocyty, w porównaniu do komórek innych narządów, wykazują najwyższe stężenie GSH [8, 9, 18, 51, 52].

Z hepatocytów glutation jest wydzielany do krwi i żółci; do żółci – bezpośrednio przez błony kanalików żółciowych, do krwi – przez błony hepatocytów do żyły wrotnej i dalej z krwią – do innych tkanek [9, 35]. Stężenie uwalnianego do krwi, a tym samym – do tkanek i żółci GSH jest regulowane przez hepatocyty, gdzie zachodzi jego synteza [6, 7, 9, 35, 52].

W ośrodkowym układzie nerwowym stężenie GSH waha się od 1–3 mM i znajduje się głównie w komórkach glejowych – astrocytach i w mniejszych ilościach w neuronach, gdzie zachodzi jego synteza. Wyższe stężenie GSH w astrocytach wynika z lepszej dostępności prekursorowych aminokwasów do jego syntezy [6,7, 37].

Komórki organizmu mogą pobierać GSH z krwi, dzięki obecności w błonie komórkowej  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy ( $\gamma$ -glutamylotransferazy). Wysoka aktywność tego enzymu oznacza, efektywne pobieranie GSH z krwi przez:

krwinki czerwone i białe, komórki jelit, nerek, trzustki, płuc, serca i mózgu czy mięśni [6–9, 35].

W warunkach fizjologicznych proporcja stężenia GSH do GSSG w cytoplazmie i mitochondriach wynosi 10:1 [35, 36]. Stężenie GSH poza komórką jest około 4-krotnie niższe niż w komórce [24, 51]. Stężenie GSH w komórkach, zależnie od tkanki waha się od 0,1–10 mM i jest znacznie wyższe niż stężenie innych drobnocząsteczkowych związków tiolowych [6, 7, 51]. W zewnątrzkomórkowych płynach ustrojowych: w osoczu krwi, limfie, żółci – stężenie GSH jest niskie od 1 do 20  $\mu\text{M}$  np. osocze zawiera: ok. 3  $\mu\text{M}$  GSH (i ok. 0,4  $\mu\text{M}$  GSSG), żółć – 1–4  $\mu\text{M}$  [6, 7]. Ponad 98% obecnego we krwi GSH znajduje się w erytrocytach. Stężenie GSH w pełnej krwi odzwierciedla jego zawartość w krwinkach czerwonych [9].

## Czynniki regulujące stężenie GSH w komórkach organizmu

Stężenie GSH w komórkach determinuje jego biosynteza oraz funkcje biologiczne. Regulują to dwa procesy – synteza GSH *de novo* oraz odtworzenie z GSSG jego formy zredukowanej (GSH) [8, 9].

### Funkcje biologiczne GSH

Obecność w strukturze GSH reaktywnej grupy tiolowej (-SH), determinuje jego działanie antyoksydacyjne – zdolność do eliminacji związków utleniających i redukcji wiązań disiarczkowych (-SS-). Sprzyja temu wysokie stężenie GSH w komórkach oraz jego niska wartość biologicznego potencjału redoks (-240 mV).

### GSH – drobnocząsteczkowy antyoksydant

Ten drobnocząsteczkowy, nieenzymatyczny przeciwutleniacz, razem z enzymami antyoksydacyjnymi jest częścią systemu antyoksydacyjnego, chroniącego komórkę przed skutkami stresu oksydacyjnego [6, 7, 9, 25, 26].

GSH jak i inne niskocząsteczkowe, nieenzymatyczne antyoksydanty redukują związki utleniające poprzez bezpośrednie przekazanie/

oddanie im elektronów, co prowadzi do ich neutralizacji/unieczynnienia [6–11, 52]. Są to reakcje nieswoiste, w przeciwieństwie do swoistych reakcji enzymów antyoksydacyjnych, a zatem uniwersalne i zasięg ich możliwości redukcyjnych obejmuje wiele związków utleniających obecnych w środowisku komórki. W reakcjach nieenzymatycznych GSH reaguje bezpośrednio z wolnymi rodnikami:  $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{ONOO}\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}\cdot$ , tlenem singletowym. Potencjał redox GSH umożliwia mu również reakcje z utlenionymi innymi, nietiolowymi antyoksydantami (askorbinianem, witaminą E), co ma duże znaczenie przy ich regeneracji [6, 7, 17, 29].

Ponieważ w komórkach organizmu stężenie GSH jest wyższe w porównaniu do innych, niskocząsteczkowych związków tiolowych (cysteina, homocysteina) wykazujących również właściwości redukujące jest on najważniejszym wewnątrzkomórkowym buforem potencjału redox [6, 7, 52].

### Antyoksydacyjne enzymy GSH – zależne

GSH działa w komórkach, nie tylko jako drobnocząsteczkowy antyoksydant, który wchodzi w bezpośrednie reakcje z utleniaczami, ale jest też składnikiem enzymatycznego systemu antyoksydacyjnego [6–11, 52, 53]. Bierze udział w reakcjach katalizowanych przez enzymy GSH-zależne, do których zaliczamy: peroksydazy i S-transferazy glutationowe oraz reduktazę glutationową. Enzymy GSH-zależne oraz dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza wraz z wieloma nieenzymatycznymi antyoksydantami drobnocząsteczkowymi (wit. A, C, E, koenzym Q10 i inne) tworzą system chroniący komórki przed skutkami niszczącego działania wolnych rodników i reaktywnych form tlenu oraz azotu [6–11, 20, 35, 52].

Peroksydazy glutationowe (GPx) redukują nadtlenuki nieorganiczne ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) i nadtlenuki organiczne (ROOH) utleniając przy tym, zredukowany glutation [7, 10, 11, 20, 27, 35]. W reakcjach tych, wolne grupy –SH glutationu oddają atomy wodoru, potrzebne peroksydazie glutationowej, do redukcji nadtlenuku wodoru  $\text{H}_2\text{O}_2$  (do wody) i redukcji nadtlenuku organicznego (do alkoholu) z utlenieniem GSH do GSSG [6–10, 20].

GPx występuje w 4 izoformach, zależnie od występowania w tkankach i struktury podjednostek są to: peroksydaza cytozolowa (cGPx), osoczowa (pGPx), żołądkowo-jelitowa (gi-GPx) i wodoronadtlenków lipidowych (ph-GPx) [6, 7, 26, 35].

Powstały w reakcji katalizowanej przez GPx GSSG zostaje zredukowany do GSH przez NADPH-zależną reduktazę glutationową (GR). Reduktaza glutationowa (GR) redukuje GSSG do GSH, kosztem utlenienia NADPH. GR wykorzystując NADPH+H<sup>+</sup> redukuje mostek disiarczkowy (-S-S-) w GSSG, uwalniając 2 cząsteczki GSH [10, 14, 20, 35, 52].

Powstający, głównie w szlaku pentozofosforanowym NADPH, stanowiąc źródło wodoru do redukcji GSSG utrzymuje razem z GR, odpowiednie stężenie GSH w komórce. Zatem szybkość syntezy NADPH wpływa na szybkość regeneracji GSH z GSSG [14, 35].



Reakcje katalizowane przez GPx nie zużywają GSH – jest on cyklicznie regenerowany. GR odnawia zasoby GSH, przenosząc elektrony z NADPH na GSSG, dzięki czemu około 99% glutationu w komórce ma formę zredukowaną [35, 36]. Spadek poziomu GSH w komórkach o 80–90%, prowadzi do wzrostu stężenia GSSG, co powoduje obniżenie aktywności peroksydaz glutationowych, dla których GSH jest kosubstratem oraz wysycenie reduktazy glutationowej [35]. GSH reaguje również z różnymi strukturalnie endogennymi i egzogennymi związkami elektrofilowymi (np. leukotrieny, ksenobiotyki, w tym leki). Reakcje sprzęgania GSH z tymi związkami katalizują S-transferazy glutationowe (GST). Koniugacja ksenobiotyku z GSH znosi, całkowicie lub częściowo, jego właściwości toksyczne, a powstające koniugaty GSH są usuwane z organizmu. Niestety koniugacja ksenobiotyków z GSH nieodwracalnie zmniejsza jego wewnątrzkomórkowy poziom [6, 51–53].

Leukotrieny syntetyzowane z kwasu arachidonowego są endogennymi S-koniugatami

glutationu (LTC<sub>4</sub>), cysteinyloglicyny (LTD<sub>4</sub>) i cysteiny (LTE<sub>4</sub>). Ich synteza jest nasiloną szczególnie, w stanach zapalnych, które towarzyszą większości schorzeń. Są to związki biologicznie aktywne, które biorą udział w kurczliwości mięśni gładkich, w zwiększaniu przepuszczalności naczyń krwionośnych, czy aktywacji leukocytów. Mechanizm skurczowego działania leukotrienów w astmie oskrzelowej polega na bezpośrednim oddziaływaniu na mięśnie gładkie oskrzeli [1, 8, 9, 20, 40, 52].

Stres oksydacyjny w komórce aktywuje szlak Keap1/Nrf2/ARE, który indukuje ekspresję genów enzymów zaangażowanych w metabolizm GSH, w tym  $\gamma$ -SGC, GSx, GPx i GST. Pozwala to przywrócić homeostazę komórkową redox [1, 31, 54].

### GSH – bufor tiolowy w układzie oksydacyjno – redukcyjnym GSH/GSSG

GSH funkcjonuje jako swoisty, wewnątrzkomórkowy bufor tiolowy, który umożliwia zachowanie odpowiedniego stanu oksydacyjno-redukcyjnego w komórkach organizmu. Jego miarą jest stosunek stężeń formy zredukowanej do utlenionej glutationu: GSH/GSSG, oznaczony symbolem R [8, 11, 27, 30]. Wartość współczynnika R jest zmienna. W warunkach fizjologicznych w hepatocytach, współczynnik R wynosi 300–400, podczas głodu – około 150, a podczas silnego stresu oksydacyjnego następuje spadek R do 2 [11, 30]. Wynika to z przewagi czynników utleniających nad redukującymi, które obniżając szybkość przemiany GSSG w GSH, powodują wzrost stężenia GSSG w komórce i spadek współczynnika R do wartości 1–10 [21, 25]. Wysoki stosunek stężeń GSH/GSSG, za który odpowiada tempo przemiany GSSG w GSH, zapewnia komórce wydolność redukującą, która chroni ją przed czynnikami utleniającymi [52].

Proces przemiany GSH w GSSG i ponownie w GSH, czyli tioli w disiarczki i odwrotnie, zapewnia utrzymanie potencjału redukcyjnego komórki (przewagi tioli nad disiarczkami), a glutation, regulując ten potencjał, służy i działa w nim jako bufor tiolowy. Zdolność GSH do ciągłej przemiany w stan utleniony i zredukowany jest miarą jego aktywności przeciwutleniającej [27, 52, 53].

## GSH – reduktor grup tiolowych

W stresie oksydacyjnym, największym zagrożeniem dla komórki jest nieodwracalne utlenienie grup –SH cysteiny w białkach do kwasu hydroksylsulfenowego (SOH), sulfinowego (SO<sub>2</sub>H), kwasów sulfonowych (SO<sub>3</sub>H) lub utworzenie wiązań/mostków dwusiarczkowych/disulfidowych (S-S) [8, 11, 44, 52, 53].

W niektórych białkach grupy tiolowe –SH regulują ich funkcje, aktywność biologiczną i lokalizację w komórce. Nadmiar wiązań S-S w białkach powstających w procesie tiolacji może prowadzić do wadliwego fałdowania niektórych białek i/lub ich agregacji oraz utraty aktywności biologicznej [8, 9, 12, 13, 15, 44].

Stres oksydacyjny (nasiloną produkcją RFT, RFN) sprzyja podwyższaniu potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórki, w wyniku czego grupy tiolowe (-SH) cysteiny w białkach mogą ulegać odwracalnym modyfikacjom potranslacyjnym, wśród których szczególną rolę odgrywają S-glutationylacje. Modyfikacje te mogą zmieniać funkcje białek zawierających cysteiny w centrach aktywnych lub w miejscach regulatorowych, które odpowiedzialne są nie tylko za metabolizm białek, ale także kwasów nukleinowych oraz za przemiany energetyczne (enzymy glikolizy, cyklu Krebsa) w komórkach organizmu [12, 13, 44].

S-glutationylacja polega na utworzeniu mieszanych mostków disulfidowych między grupami tiolowymi białek a GSH (białko-S-S-glutation). Jest to jeden ze sposobów odwracalnej, kowalencyjnej modyfikacji białek o znaczeniu regulacyjnym i antyoksydacyjnym. W warunkach fizjologicznych S-glutationylacja odgrywa funkcje regulatorowe i sygnalizacyjne: reguluje aktywność białek związanych ze szlakami sygnalizacji komórkowej, homeostazę jonów wapnia oraz aktywność kanałów jonowych w komórkach oraz uczestniczy w utrzymaniu równowagi redox. Ponadto chroni enzymy glikolityczne przed nieodwracalnymi uszkodzeniami oraz reguluje proces fałdowania białka [12, 13, 15, 44, 47].

Natomiast w warunkach stresu oksydacyjnego S-glutationylacja ochrania białka przed nieodwracalnymi zmianami oksydacyjnymi, nawet kosztem okresowego zmniejszenia ich aktywności

biologicznej wynikających np. ze zmian konformacyjnych [30, 44]. Antyoksydacyjne działanie S-glutationylacji polega na ochronie grup –SH przed nieodwracalnym utlenianiem, a tym samym przed nieodwracalną utratą biologicznej aktywności. Skuteczność funkcji regulacyjnej i antyoksydacyjnej S-glutationylacji zależy od szybkiego przywracania grup tiolowych białek do postaci zredukowanej w procesie S-deglutationylacji. Z kolei szybkość S-deglutationylacji zależy od aktywności dwóch enzymów regulujących homeostazę tiolowo-disiarczkową w komórkach: glutaredoksyny (GRX) i tioredoksyny (TRX) [8, 12, 13, 25].

W warunkach fizjologicznych S-glutationylacji ulega około 1% wszystkich białek komórkowych. Poziom ten wzrasta w stresie oksydacyjnym przy nasilonej syntezie RFT i RFA. S-glutationylacji ulegają zarówno białka komórkowe (np. kinazy białkowe, czynniki transkrypcyjne AP-1 i NF-κB, białka opiekuńcze i inne) jak i białka pozakomórkowe np. hemoglobina, krystalina w soczewkach [12, 13].

Reakcja redukcji, którą przeprowadza glutation (GSH) i sam się w niej jednocześnie utlenia (GSSG), polega na dwuelektronowym odwodowaniu grup tiolowych GSH. GSH oddając dwa atomy wodoru (reakcja wymaga dwóch cząsteczek GSH), przechodzi tym samym w formę utlenioną (GSSG). Elektrony pochodzące z utlenienia GSH, zostają przyłączone przez związek utleniający (rodnik lub inną cząsteczkę utlenioną), powodując jego redukcję, czyli deaktywację [9, 27, 30, 44, 52]. Powstały w tych reakcjach GSSG, w warunkach niskiego stężenia czynników utleniających, zostaje enzymatycznie ponownie zredukowany do GSH (reakcja z udziałem reduktazy glutationowej). Jednak silny stres oksydacyjny, powodując spadek potencjału redukcyjnego komórki, ogranicza redukcję GSSG, więc jego stężenie wzrasta i środowisko wewnątrzkomórkowe staje się toksyczne [25].

W warunkach fizjologicznych, GSH skutecznie zapobiega skutkom reakcji utleniania grup –SH. Grupa –SH glutationu przeprowadza redukcję mostków disiarczkowych (wiązań disiarczkowych między grupami –SH w tej samej cząsteczce tiolu lub między grupami –SH różnych tioli) do

wolnych grup –SH, utrzymując je w ten sposób w stanie zredukowanym. [11, 44]. Reakcja ta ma istotne znaczenie w utrzymaniu grup –SH w tiolach, do których należą białka oraz niebiałkowe drobnocząsteczkowe związki w stanie zredukowanym, gdyż nieodwracalne utlenienie grup –SH białek do kwasów sulfinowych i sulfonowych, prowadzi do utraty ich biologicznych funkcji [8, 11, 44, 52, 53].

W ostatnich latach wykazano nowe funkcje biologiczne GSH w organizmie, dotyczące jego udziału w metabolizmie tlenu azotu (NO), transdukcji sygnału, ekspresji genów, apoptozie [4, 23, 46, 49].

## Konsekwencje niedoboru GSH w komórce

Spadek stężenia GSH w komórce prowadzi do nasilenia reakcji utleniających i niewydolnej obrony przed oksydacyjnymi uszkodzeniami białek, lipidów w błonach komórkowych oraz w jądrowym i mitochondrialnym DNA [5, 27, 51]. Utlenienie lipidów i grup tiolowych białek występujących w błonach komórkowych, prowadzi do ich dezintegracji i wzrostu przepuszczalności dla jonów, białek, a także, do pogorszenia ich właściwości fizyko-chemicznych, zaburzenia w transporcie przez błonowy i w przewodzeniu sygnałów [27, 51].

Niedobór GSH w komórkach to bezpośrednie zagrożenie funkcjonowania mitochondriów, które nie mają enzymów uczestniczących w syntezie GSH; spadek poziomu GSH w cytoplazmie komórek powoduje jego obniżenie w mitochondriach [35, 36, 52, 53]. Utlenione grupy tiolowe białek w błonie mitochondrialnej, prowadzą do zaburzenia aktywności łańcucha oddechowego poprzez spadek wydolności procesu fosforylacji oksydacyjnej na skutek napływu nadmiaru jonów wapnia przez uszkodzoną błonę mitochondrium i w rezultacie – do spadku wytwarzania energii. Brak odpowiedniej ilości ATP, ogranicza przemiany komórkowe i może doprowadzić nawet do śmierci komórki [9, 27, 36, 51–53].

GSH jest niezbędny w zachowaniu prawidłowej struktury erytrocytów i utrzymaniu hemoglobiny w stanie zredukowanym, zdolnym

do przyłączenia cząsteczki tlenu przez Hb-Fe<sup>2+</sup>. Oksydacyjna destrukcja błonowych lipidów i białek w erytrocytach prowadzi do uszkodzenia ich cytoszkieletu i spadku przeżywalności. Natomiast utlenienie grup –SH w białkach komórkowych, to zniesienie ich biologicznych funkcji. Z kolei utlenienie zasad azotowych w mitochondrialnym i jądrowym DNA skutkuje powstaniem w nich licznych mutacji, co prowadzi do transformacji nowotworowej [9, 11, 51].

Spadek stężenia GSH może wynikać z jego bezpośredniego zużycia w reakcjach z czynnikami utleniającymi i wykorzystania przez enzymy zależne od GSH, konsekwencją czego jest wzrost stężenia GSSG w komórce [10, 27, 35, 36, 52, 53]. Niedobór GSH w komórkach prowadzi, zarówno do obniżenia bezpośredniej (nieenzymatycznej) redukcji związków prooksydacyjnych oraz zahamowania aktywności enzymów GSH-zależnych. Silny stres oksydacyjny, a także nitrozacyjny bardzo szybko wyczerpuje zapasy komórkowego GSH [26, 27, 52, 53].

Niedobór GSH w komórkach organizmu manifestuje się głównie zwiększoną ich podatnością na stres oksydacyjny, którego negatywne skutki działania są przyczyną wielu stanów chorobowych. Ponieważ GSH odgrywa również ważną rolę w procesie różnicowania, proliferacji i apoptozie komórek, to zaburzenia jego homeostazy będą sprzyjać powstawaniu i rozwojowi wielu chorób [5, 11, 50, 51, 54].

## Niedobór GSH a stany patologiczne

Wyniki wielu badań jednoznacznie wskazują, że niedobór GSH w organizmie indukuje w jego komórkach stres oksydacyjno/nitrozacyjny, który odgrywa kluczową rolę w procesie starzenia się oraz w rozwoju i przebiegu wielu chorób. Do chorób związanych z niedoborem GSH należą:

- przewlekłe choroby związane z wiekiem (zaćma, zwyrodnienie płamki żółtej, jaskra, upośledzenie słuchu)
- zaburzenia neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne – SLA, stwardnienie rozsiane)

- choroby immunologiczne (HIV, choroba autoimmunologiczna i inne)
- choroby płuc (astma, POCHP, ostry zespół zaburzeń oddychania)
- choroby sercowo-naczyniowe (zawał, udar mózgowy, nadciśnienie)
- choroby wątroby
- cukrzyca
- mukowiscydoza
- infekcje bakteryjne i wirusowe
- wiele innych [1–3, 5, 19, 37, 42, 45, 50, 51, 54].

## GSH w diecie

Źródłem glutationu w organizmie człowieka są produkty żywnościowe – zawierają zarówno GSH,

jak i jego aminokwasy prekursorowe, endogenna synteza z pokarmowych substratów oraz preparaty farmaceutyczne – suplementy diety [9, 11].

Najwięcej GSH jest w mięsach. Stosunkowo dużo GSH jest w niektórych świeżych warzywach i owocach. Wśród warzyw najwięcej glutationu zawierają szparagi (świeże, gotowane) – ok. 28 mg/100g oraz szpinak (świeże liście) – ok. 10 mg / 100g. Z owoców, sporą ilość GSH zawiera awokado – ok. 28 mg / 100g. Natomiast w zbożach i produktach mlecznych jest go najmniej lub nie występuje wcale [9, 11].

Zawartość GSH w pokarmie zależy od rodzaju produktu spożywczego oraz sposobu jego przygotowania. Produkty świeże i mrożone posiadają porównywalną zawartość GSH, to ich przetwarzanie – obróbka termiczna i konserwowanie

Tabela 1. Zawartość GSH w wybranych składnikach diety [9]

Produkt spożywczy	Stężenie GSH w mg/100g	GSH w mg/średnia porcja
<b>Warzywa</b>		
Szparagi (świeże, gotowane)	28,3 ± 5,4	26,3
Marchew (surowa)	7,9 ± 1,5	5,4
(świeża, gotowana)	5,8 ± 1,5	4,3
(z puszki, pasteryzowana)	0,0	0,0
Ziemniaki (świeże, gotowane)	13,6 ± 2,5	12,7
<b>Owoce i soki</b>		
Awocado	28 ± 5,5	8,4
Jabłka (świeże)	4,2 ± 0,1	7,9
Sok jabłkowy (butelkowany)	3,3 ± 0,5	0,0
Sok pomarańczowy (liofilizowany)	7,3 ± 0,8	10,6
<b>Mięsa</b>		
Szynka (gotowana)	23,3 ± 6,5	13,0
Kurczak (smażony)	13,1 ± 2,8	13,4
Wołowina (mielona, smażona)	17,5 ± 0,8	14,9
Bekon (smażony)	5,0 ± 0,7	0,8
<b>Zboża, ziarna zbóż, rośliny strączkowe</b>		
Masło orzechowe	2,4 ± 0,5	0,4
Chleb (pszenny)	1,2 ± 0,1	0,6
Ryż	1,6 ± 0,1	2,1
Fasola (puszkowana, pasteryzowana)	0,6 ± 0,1	0,9
<b>Nabiał</b>		
Mleko	0,0	0,0
Ser żółty	0,0	0,0

(wydłużenie przydatności do spożycia) – powodują znaczną lub całkowitą utratę GSH, co istotnie ogranicza jego biodostępność [9, 11].

W produktach spożywczych poza GSH mogą występować prekursorowe aminokwasy (przede wszystkim metionina i cysteina) do jego endogennej syntezy. Są one w spożywanej diecie powszechne, a przez to bardziej dostępne [9]. Najwyższą ich zawartość ma mięso, jaja i mleko (Tabela 2).

Tabela 2. Zawartość metioniny i cysteiny w wybranych składnikach diety [9]

Produkt spożywczy	Cysteina i metionina w mg/g białka
Wołowina	40
Kurczak, jaja	57
Mleko krowie	33
Mleko ludzkie	42
Mleko owcze	32
Mleko kozie	35

Spożycie glutationu i jego aminokwasów składowych z dietą ma istotne znaczenie w dostarczeniu substratów do jego endogennej syntezy i w zapewnieniu odpowiedniego stężenia GSH w komórkach [9].

Pomimo, że w produktach spożywczych jest niewiele GSH i aminokwasów prekursorowych, to ich regularne spożycie z dietą wpływa na wzrost jego zawartości w organizmie. Można dodatkowo jeszcze zwiększyć jego zasoby w organizmie stosując suplementację preparatami zawierającymi w swoim składzie GSH lub prekursorowe aminokwasy [9].

## Suplementacja GSH w profilaktyce i terapii

Niedobór GSH w organizmie, oznacza zwiększoną wrażliwość komórki na stres oksydacyjny a wynikające z niego uszkodzenia są związane z wieloma stanami chorobowymi. Biorąc pod uwagę wiele różnych funkcji biologicznych gluta-

tionu, trudno jednoznacznie przypisać mu bezpośrednią przyczynę w patogenezie danej choroby, niemniej mechanizm inicjacji i rozwoju wielu chorób pozostaje w związku z obniżonym stężeniem GSH i potencjałem redox w komórce. Odnowianie zasobów komórkowych GSH jest konieczne dla zachowania zdolności komórki do skutecznej ochrony przed uszkadzającymi ją czynnikami utleniającymi i w efekcie – stanami patologicznymi [5, 8, 19, 27, 37, 42, 45, 50, 51, 54].

Aktualny stan wiedzy wskazuje, że istnieją potencjalne możliwości wykorzystania egzogenego glutationu, do zwiększenia jego stężenia w komórkach organizmu [8, 22, 41, 43]. Bezpieczne i wydajne podniesienie poziomu komórkowego GSH poprzez jego bezpośrednie dostarczenie w aktywnej, zredukowanej formie, to możliwość uniezależnienia od endogennej syntezy związanej z dostępnością substratów i zdolnością organizmu do wykorzystania ich w syntezie glutationu [8, 30].

Farmakologiczne zwiększenie stężenia glutationu w komórce może być istotnym elementem profilaktyki i terapii, szczególnie w patogenezie chorób związanych ze spadkiem jego poziomu w komórce [8, 16, 39, 41, 48, 51–53].

Jednak przejście GSH z przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez błonę komórkową do wnętrza komórki wymaga przemian, które ograniczają jego wykorzystanie w egzogennej postaci. Transport przez błonę komórkową egzogenego GSH oznacza najpierw jego degradację na poszczególne aminokwasy w przewodzie pokarmowym, z których dopiero we wnętrzu komórki zostanie ponownie *de novo* zsyntetyzowany. Ograniczenia w bezpośrednim wykorzystaniu spożywanego egzogenego GSH przez komórki organizmu przyniosło rozwiązanie tego problemu przez spożywanie jego prekursorów lub analogów [8, 27, 41, 51–53].

Bezpieczne i wydajne podniesienie poziomu komórkowego GSH poprzez stosowanie diety i suplementacji preparatami zawierającymi w swoim składzie GSH daje możliwość uniezależnienia od endogennej syntezy GSH związanej z dostępnością substratów i zdolnością organizmu do wykorzystania ich w syntezie glutationu, która maleje wraz z wiekiem i w wielu chorobach,

a zwłaszcza w zaburzeniach czynności wątroby, kluczowego narządu syntezy GSH [8, 27, 41, 51].

W profilaktyce i terapii wielu chorób opracowanie strategii żywieniowych wywołujących wzrost stężenia GSH w tkankach organizmu ma istotne znaczenie dla jego prawidłowego funkcjonowania. GSH podawany doustnie jest słabo wchłaniany w przewodzie pokarmowym i jego biodostępność jest niska. W celu zwiększenia biodostępności GSH prowadzone są intensywne badania dotyczące jego stosowania w formie dożylniej, domięśniowej, dooskrzelowej (inhalacyjnej) czy donosowej z zastosowaniem nowoczesnych technologii. Zwiększenie stężenia GSH w tkankach jest również możliwe dzięki zastosowaniu suplementacji prekursorami glutationu (np. N-acetylocysteina, sól sodowa GSH) [8].

Nadal jednak nie ma ostatecznego rozstrzygnięcia, co do najlepszego sposobu/systemu dostarczania GSH do organizmu. Podanie dożylne, podjęzykowe i liposomalne egzogenego GSH pozwala ominąć jego rozpad podczas trawienia w układzie pokarmowym, co ma miejsce przy doustnej suplementacji.

W badaniach wykazano, że suplementacja GSH preparatami farmaceutycznymi w postaci doustnej jest dobrze tolerowana i nie wywołuje skutków ubocznych. Suplementacja GSH w formie podjęzykowej wykazuje szybką biodostępność. Natomiast postać donosowa preparatów z GSH zwiększa jego wychwyty w mózgu, a liposomalna (nieдоступna dla enzymów hydrolitycznych) – dostarcza do komórki nienaruszoną cząsteczkę GSH [39, 41, 43, 48, 55]. Suplementy GSH tego typu są nieinwazyjne, wygodne i proste w użyciu (samodzielna aplikacja). Biodostępność egzogenego GSH w formie liposomalnej, a także podjęzykowej, jest zdecydowanie lepsza niż doustna forma suplementów GSH [48].

Natomiast forma dożylna suplementów GSH – zapobiega jego potencjalnym stratom w przewodzie pokarmowym, ale może wiązać się z ograniczeniem w powszechnym dostępie [39].

Badania wykorzystujące model choroby Parkinsona wykazały, że liposomalny GSH ma 100-krotnie większy potencjał niż nieliposomalny GSH w dostarczaniu GSH w neuronach, co zapewnia pełną ochronę tym komórkom [39, 55].

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na możliwość wykorzystania suplementacji egzogenym GSH, w celu podniesienia jego poziomu w tkankach w profilaktyce i terapii procesów chorobowych związanych z jego niskim stężeniem [8, 39, 41, 43, 48]. W świetle wyników wielu badań naukowych, suplementacja GSH wydaje się być istotną strategią podnoszenia jego poziomu w tkankach, gdyż przewaga korzyści jest nieprzeceniona wobec braku skutków ubocznych i przeciwwskazań [8, 27, 41, 50].

Niestety, obecnie brak jest jeszcze wyczerpującej wiedzy naukowej, która mogłaby pozwolić na ustalenie jednolitych zaleceń dotyczących realizacji zapotrzebowania organizmu na glutation i profilaktycznych dawek jego pobrania w różnych grupach wiekowych.

## Podsumowanie

Ze względu na funkcje biologiczne jakie pełni GSH, istotne jest utrzymanie takiego jego stężenia w komórkach i płynach ustrojowych, które zapewni prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka.

Realizacja zapotrzebowania organizmu na GSH jest możliwa zarówno poprzez spożywanie odpowiednich produktów żywnościowych jak i stosowanie dobrej jakości suplementów. W obu przypadkach realizacji zapotrzebowania organizmu na GSH – dostarczania z dietą lub w formie suplementów – ważna jest dostępność zarówno enzymów jak i kofaktorów koniecznych do syntezy GSH z aminokwasów prekursorowych pozyskanych z diety lub z suplementów; przejście glutationu przez przewód pokarmowy w zredukowanej, aktywnej biologicznie formie; sprawność mechanizmów transportujących GSH do docelowych komórek oraz wystarczająca ilość ATP do wszystkich koniecznych przemian biochemicznych.

Na podstawie analizy zawartości GSH w wybranych produktach żywnościowych można stwierdzić, że świeże i nieprzetworzone produkty pokarmowe (głównie mięso, szparagi, awokado) są umiarkowanym, ale wystarczającym źródłem GSH pod warunkiem ich regularnego spożycia.



Bardziej powszechnym i obfitszym źródłem GSH w diecie (mięso, jaja, mleko) są jego prekursorzy – metionina i cysteina wykorzystywane do jego endogennej syntezy.

Uzupełnianie diety w glutation umożliwia zastosowanie suplementacji. W Polsce dostępna jest spora liczba suplementów zawierających w swoim składzie glutation, które można stosować zarówno w profilaktyce jak i terapii wielu chorób cywilizacyjnych. Możliwość wyboru spośród wielu rodzajów produktów zawierających

w swoim składzie GSH i/lub prekursorów do jego endogennej syntezy pozwala na ich dopasowanie do indywidualnych potrzeb i preferencji sposobu użycia.

Suplementacja jako alternatywne źródło GSH daje możliwość wzrostu jego stężenia bez uzależnienia go od dostępności aminokwasów prekursorowych z diety, niezbędnych do syntezy endogennej glutationu, zwłaszcza w procesach chorobowych, w których wychwyty substratów i synteza mogą być ograniczone.

## Piśmiennictwo

1. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis* 2018; 7 (1): 8.
2. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (10): 21021–21044.
3. Augustyniak A, Skrzydlewska E. Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Post Hig Med Dośw* 2004; 58: 194–201.
4. Aw TY. Cellular redox: a modulator of intestinal epithelial cell proliferation. *News Physiol Sci* 2003; 18: 201–204.
5. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem* 2009; 390 (3): 191–214.
6. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2013.
7. Bartosz G. Metabolizm glutationu. *Post Bioch* 1993; 39 (1): 32–38.
8. Bilka A, Kryczyk A, Włodek L. Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Post Hig Med Dośw* 2007; 61: 438–453.
9. Bukowska B. Glutation: biosynteza, czynniki indukujące oraz stężenie w wybranych jednostkach chorobowych. *Med Pr* 2004; 55 (6): 501–509.
10. Czajka A. Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu. *Now Lek* 2006; 75 (6): 582–586.
11. Czczot H. Antyoksydacyjne działanie glutationu. *Farm Pol* 2003; 59 Supl: 4–9.
12. Dalle-Donne I, Milzani A, Gagliano N, Colombo R, Giustarini D, Rossi R. Molecular mechanisms and potential clinical significance of S-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 445–473.
13. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo G, Giustarini D, Milzani A. Protein S-glutathionylation: a regulatory device from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2009; 34: 85–96.
14. Derejczyk J. Reakcje wolnorodnikowe i antyoksydanty. *Post Nauk Med* 1999; XII (4): 3–14.
15. Di Simplicio P, Franconi F, Frosali S, Giuseppe D. Thiolation and nitrosation of cysteines in biological fluids and cells. *Amino Acids* 2003; 25: 323–339.
16. Exner R, Wessner B, Manhart N, Roth E. Therapeutic potential of glutathione. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (14): 610–616.
17. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872–879.
18. Fitzpatrick AM, Jones DP, Brown LA S. Glutathione Redox Control of Asthma: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17 (2): 375–408.
19. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113 (4–5): 234–258.
20. Gałęcka E, Jacewicz R, Mrowicka M, Florkowski A, Gałęcki P. Enzymy antyoksydacyjne – budowa, właściwości, funkcje. *Pol Merk Lek* 2008; 25 (147): 266–268.

21. Griffith OW. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (9–10): 922–935.
22. Guilford FT. Commentary to “Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione”. *Europ J Nutr* 2015; 54 (5): 859–860.
23. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol* 2002; 348: 93–112.
24. Kamińska A, Kumański K. Alkohol a glutation. *Kosmos* 2012; 61 (1): 105–120.
25. Karolczak K, Olas B, Kołodziejczyk J. Rola tioli w aktywacji płytek krwi. *Post Biol Komórki* 2009; 36 (1): 101–120.
26. Karpińska A, Gromadzka G. Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne – znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Post Hig Med Dośw* 2013; 67: 43–53.
27. Karwicka E. Rola glutationu w oporności wielolekowej nowotworów. *Post Biol Komórki* 2010; 37 (2): 323–341.
28. Kumar SM, Dey A. Regulation of Glutathione in Health and Disease with Special Emphasis Chronic Alcoholism and Hyperglycaemia Mediated Liver Injury: A Brief Perspective. *Springer Sci Rev* 2014; 2: 1–13.
29. Lei XG. In vivo antioxidant role of glutathione peroxidase: evidence from knockout mice. *Methods Enzymol* 2002; 347: 213–225.
30. Lenartowicz E, Włodarczyk J, Dębska G. Regulacja stopnia oksydoredukcji grup tiolowych w komórkach zwierzęcych. *Post Bioch* 1996; 42 (2): 154–161.
31. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Curr Top Cell Regul* 2002; 36: 95–116.
32. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3143–3153.
33. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J* 1999; 13: 1169–1183.
34. Lutz W. Przemiana glutationu i transport aminokwasów. Cykl  $\gamma$ -glutamylowy. *Post Bioch* 1976; 22 (3): 387–400.
35. Łukaszewicz-Hussain A. Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. *Med Pr* 2003; 54 (5): 473–479.
36. Łukaszewicz-Hussain A. Uszkodzenie komórki – rola mitochondriów. *Post Bioch* 2003; 49 (4): 250–256.
37. Martin HL, Teismann P. Glutathione – a review on its role and significance in Parkinson’s disease. *FASEB J* 2009; 23: 3263–3272.
38. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal: applications in research and therapy. *Pharmacol Ther* 1991; 51:155–194.
39. Mischley LK, Lau RC, Shankland EG, Wilbur TK, Padowski JM. Phase II b Study of Intranasal Glutathione in Parkinson’s Disease. *J Parkinsons Dis* 2017; 7 (2): 289–299.
40. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genom* 2004; 1: 460–464.
41. Park EY, Shimura N, Konishi T, Sauchi Y, Wada S, Aoi W, Nakamura Y, Sato K. Increase in the protein-bound form of glutathione in human blood after the oral administration of glutathione. *J Agric Food Chem* 2014; 62 (26): 6183–6189.
42. Pizzorno J. Glutathione! *Integr Med* 2014; 13: 8–12.
43. Richie JrJP, Nichenametla S, Neidig W, Calcagnotto A, Haley JS, Schell TD, Muscat JE. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Europ J Nutr* 2015; 54: 251–263.
44. Rodacka A, Gerszon J, Puchała M. Biologiczne znaczenie oksydacyjnych modyfikacji reszt cysteinowych w białkach na przykładzie dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego. *Post Hig Med Dośw* 2014; 68: 280–290.
45. Saharan S, Mandal PK. The emerging role of glutathione in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 40 (3): 519–529.
46. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Curr Top Cell Regul* 2000; 36: 1–30.
47. Shenton D, Grant CM. Protein S-thiolation targets glycolysis and protein synthesis in response to oxidative stress in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J* 2003; 374: 513–519.

48. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS, Schell TD, Richie JP. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 105–111.
49. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 145–155.
50. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, Marinari UM, Domenicotti C. Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev* 2013; Article ID: 972913.
51. Winiarska K, Drożak J. Glutation w terapii. *Post Hig Med Dośw* 2002; 56 (4): 521–536.
52. Włodek L. Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2003.
53. Włodek L, Iciek M. S-tiolacja białek jako mechanizm antyoksydacyjny i regulacyjny. *Post Bioch* 2003; 49 (2): 77–84.
54. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489–492.
55. Zeevalk GD, Bernard LP, Guilford FT. Liposomal-glutathione provides maintenance of intracellular glutathione and neuroprotection in mesencephalic neuronal cells. *Neurochem Res* 2010; 35 (10): 1575–1587.



# Dieta a depresja

## Diet and depression

URSZULA CARLSSON, GRAŻYNA ŚWIDERSKA-KOŁACZ

*Wyższa Szkoła Rehabilitacji*

### Streszczenie

Depresja, to rosnący problem zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży, a wybuch pandemii Covid-19 jeszcze bardziej ten problem uwidocznił. Bardzo ważne jest szukanie prostych i dostępnych sposobów zapobiegania depresji oraz rozumienie, jakie czynniki sprzyjają jej rozwojowi. Zdrowa, codzienna dieta może spełnić bardzo istotną rolę w zachowaniu higieny psychicznej człowieka zwłaszcza, kiedy będzie pojmowana nie jako zestaw posiłków do codziennej konsumpcji, ale bardziej jako koncepcja żywieniowa człowieka w oparciu o jego uwarunkowania genetyczne, środowiskowe i zdrowotne. Zbyt wiele czynników oraz składników diety oddziałuje na centralny układ nerwowy choćby poprzez istnienie osi mózgowo-jelitowej. Badania naukowe potwierdzają, że ważną rolę w zapobieganiu chorobom cywilizacyjnym oraz w zachowaniu zdrowia psychicznego odgrywają składniki diety.

**Słowa kluczowe:** dieta, depresja, mikrobiota, zdrowie psychiczne

### Abstract

Depression seems to be an increasing problem particularly among children and adolescents which has become increasingly visible during the present time of Covid-19 pandemic. It seems therefore important to search for easy and available concepts for prevention of depression as well as getting a better understanding about which factors might trigger its development. Healthy diet might be playing a crucial role in maintaining mental hygiene, especially when understood not as a set of meals for daily consumption but rather as a nutritional concept based on genetic, environmental and health determinants. There are too many factors and components of the diet that are affecting the human central nervous system, particularly through the existence of the gut-brain axis, where information is being passed constantly, and in both directions, transferred via the nervous, metabolic, hormonal and immune pathways, to be ignored or omitted as an important factor in both the diagnosis as well as prevention of depression especially in children and adolescents. Scientific research sheds new light on the understanding of diet. It confirms the role diet plays in preventing lifestyle diseases and in maintaining mental health. New data is also emerging on the important role the elements and components of diet play on the human body.

**Key words:** diet, depression, microbiota, mental health

---

## Wstęp

W Polsce choruje na depresję, jako chorobę główną lub współistniejącą, ponad 630 tysięcy osób, którym corocznie udzielane są świadczenia medyczne.

Liczba ta utrzymywała się na prawie niezmiennym poziomie na przełomie lat 2013–2018, natomiast liczba osób realizujących recepty na refundowane przez NFZ leki przeciw-depresyjne wzrosła o 35% i wyniosła 1,28 mln w 2018 roku [6].

Niepokojący wydaje się fakt, że wzrost ten dotyczy szczególnie osób poniżej 18 roku życia, dla których realizowane były te recepty i wyniósł 113%, z 16 tys. osób w 2013 roku do 34 tys. w roku 2018. Dane dotyczące 2019 roku wskazują, że recepty na leki przeciwdepresyjne zarówno te refundowane, jak i nierefundowane, zrealizowało 3,8 mln Polaków [6].

Specjaliści są zgodni, że mimo ciągłych badań naukowych patogeneza depresji nie do końca jest wyjaśniona. Czynniki biologiczne, psychospołeczne oraz rozwojowe, które ściśle związane są ze stylem życia, środowiskiem czy przeżyciami z dzieciństwa mogą wpłynąć na pojawienie się depresji. Uznaje się również, że depresja może być przyczyną chorób, jak również istnienie chorób może przyczyniać się do rozwoju depresji [23].

Analizując stan zdrowia populacji Polski według Raportu „State of Health in the EU”, 24% wszystkich zgonów w kraju wynika z błędów żywieniowych – zbyt niskiego spożycia owoców i warzyw, a wysokiego soli i cukru [30].

Zdrowotne skutki niewłaściwego sposobu odżywiania przyczyniają się do rozwoju chorób, takich jak: otyłość, cukrzyca typu 2, wysokie ciśnienie tętnicze, nowotwory, udar mózgu i choroby niedokrwienne serca. Niewłaściwe odżywianie ma również negatywne skutki społeczne. Osoby otyłe w wyniku zaburzenia odżywiania często prezentują brak akceptacji siebie oraz niższe poczucie własnej wartości, objawy pokrywające się z ogólnie przyjętymi objawami depresji. Analiza diety jest istotnym elementem wczesnej diagnozy stanów depresyjnych jak również możliwości ich zapobiegania [2, 25].

## Zaburzenia mikrobioty (flory jelitowej)

Jednym z istotnych szczepów bakterii, które występują w układzie trawiennym człowieka to *Lactobacillus plantarum*. Długotrwały stres lub przyjmowanie antybiotyków bardzo skutecznie ograniczają ilość tej bakterii, co negatywnie wpływa na stan zdrowia. Bakteria ta ma wpływ na syntezę kwasu foliowego, witaminy B12 oraz B2, które mają swój udział w poprawnym funkcjonowaniu układu nerwowego. Podawanie

*Lactobacillus plantarum* PS128 myszom, znacząco redukowało ich zachowania lękowe, ospałość jak również zwiększało poziomy dopaminy i serotoniny w prążkowie mózgu [22]. Pierwsze przeprowadzone badania z udziałem dzieci są bardzo obiecujące. Grupie chłopców ze spektrum autyzmu w wieku 7–15 lat przez okres 4 tygodni podawano *Lactobacillus plantarum* PS128. Już po 28 dniach, zwłaszcza w grupie dzieci młodszych 7–12 lat w porównaniu z grupą placebo, zachowania (bunt, opór, brak zaangażowania) znacząco się poprawiły [21].

W badaniu PREDICT, bardzo dużo uwagi poświęcono mikrobiocie jelitowej. Wyselekcjonowano „15 dobrych” i „15 złych” bakterii jelitowych odpowiedzialnych za najczęściej występujące choroby metaboliczne. Rezultaty badań wykazały, że mikrobiota jelitowa nie jest jedynie zależna od genetyki, ale od konkretnych pokarmów oraz rodzajów diet jakie stosujemy [29]. Liczne szczepy bakterii *Prevotella copri* oraz obecność *Blastocystis* w jelitach miały np. wpływ na zachowanie prawidłowego poziomu glukozy we krwi po spożyciu posiłku. Stan i skład mikrobioty jelitowej w dużej mierze rzutują na wyniki kardiologiczne, metaboliczne oraz stany zapalne organizmu [3].

Mikroorganizmy zasiedlające jelita wpływają również na równowagę energetyczną organizmu i wspomagają biotransformację związków chemicznych niezbędnych do jego funkcjonowania. Mikrobiota, dzięki metabolicznym umiejętnościom przekształca złożone składniki pokarmowe, takie jak błonnik rozpuszczalny (pektyna) i nierozpuszczalny (celuloza) w proste cukry, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe SFCA *short-chain fatty acids* (octan, propionian, maślan) i inne łatwo przyswajalne substancje. W taki sposób może dostarczać nawet 10% energii z pożywienia głównie w postaci SFCA [27].

Ilość i rodzaj mikroorganizmów ma znaczenie dla zdrowia psychicznego człowieka. Analizy stanu mikrobioty jelitowej osób z depresją wykazują obfitość bakterii *Paraprevotella*, natomiast bardzo ograniczone są kolonie *Clostridiales*, *Clostridia* oraz *Firmicutes* [19]. Bakterią niejako najbardziej „poszkodowaną” u osób z depresją wydaje się być bakteria *Firmicutes*. Jej ilość jest

wyjątkowo ograniczona. Wydaje się to o tyle istotne, że deficyt tej bakterii będzie miał odzwierciedlenie w poziomie SFCA, które to pobudzają namnażanie prawidłowych komórek nabłonka błony śluzowej jelita, a także hamują proliferację komórek zmienionych np. nowotworowo. Wynikiem takiej sytuacji może być rozwój stanów zapalnych i w dalszym efekcie pogłębienie się depresji [15].

## Dieta jako inicjator przewlekłych stanów zapalnych

Rozwijające się stany zapalne w organizmie człowieka są jedną z przyczyn zgonów. Ścieżki biochemiczne takich procesów, jak stres oksydacyjny, proces transkrypcji, powstawanie cytokin prozapalnych, czy działanie układu współczulnego mogą być modulowane przez składniki diety.

Badania behawioralne potwierdzają również zależność odwrotną. Sytuacje stresujące oraz stany depresyjne mogą poprzez te same procesy wpływać również na powstawanie stanów zapalnych. Badania wykazały również, że stres wpływa na wybory żywieniowe. Pod wpływem stresu sięgamy po mniej zdrowe posiłki, a dodatkowo reakcje metaboliczne tych posiłków pod wpływem stresu będą również nasilone. Rodzaj wybranej diety może zatem wpływać na nastrój oraz na reakcje prozapalne w odpowiedzi na stresory.

Istotną rolę spełnia również nerw błędny, który jest ściśle powiązany z osią mózgowo-jelitową, ponieważ unerwia tkanki biorące udział w procesie trawienia i wchłaniania oraz metabolizmie składników odżywczych. Jego aktywacja może wpływać na powstawanie stanów zapalnych. Depresja i stres mają bowiem negatywny wpływ na aktywację nerwu błędnego [16].

Przeciwpalne znaczenie mają zatem składniki diety oraz sposób i okoliczności, w jakich je spożywamy, co również potwierdziło badanie PREDICT. Celuloza jest nierozpuszczalnym błonnikiem i rzadko myślimy o nim w aspekcie diety. Wykazuje ona natomiast działanie przeciwzapalne ograniczające między innymi, aktywację leukocytów u myszy chorych na zespół jelita

drażliwego [4]. Celuloza, choć jest nierozpuszczalna, to wydaje się być wyjątkowo istotna dla stanu mikrobioty jelitowej, odpowiedzi immunologicznej oraz ekspresji genów organizmu. Stan mikrobioty myszy z ograniczeniem pokarmów zawierających celulozę charakteryzuje się brakiem dywersyfikacji mikrobiomu, który jest budowany przez cały okres życia w wyniku spożywania zróżnicowanej diety. Taki mikrobiom będzie, zwłaszcza ubogi w szczep bakterii *Alistipes*, która jest odpowiedzialna za rozkład celulozy i wyposażona w enzym do jej degradacji. Brak celulozy zmienia zatem metabolizm drobnoustrojów w układzie pokarmowym myszy, wypacza odpowiedź immunologiczną jelit na stan zapalny, a komórki nabłonka jelitowego wykazują zwiększoną wrażliwość na stany wrzodziejące jelit [9].

Niewielkie zmiany w codziennej diecie mogą przyczynić się do poprawy perystaltyki jelit oraz mogą dostarczać „pożywienie” mikroorganizmom jelitowym. Według USDA (*United States Department of Agriculture*) spożycie jednego dużego pieczonego ziemniaka ze skórą, dostarcza prawie dwa razy więcej błonnika pokarmowego niż porcja ziemniaków ugotowanych bez skóry [22].

## Niedobory witaminy B12 (kobalaminy) w dietach eliminacyjnych

Szacuje się, że liczba osób dotkniętych chorobą otępienną będzie podwajać się co 20 lat, aż osiągnie 81 milionów w roku 2040. Zanim jednak dojdzie do choroby otępiennej i najczęstszej jej formy, czyli choroby Alzheimera, należałoby wykluczać czynniki, które niewątpliwie mogą do niej prowadzić. Jednym z takich czynników, jest niedobór witaminy B12. Deficyt tej witaminy, która jest kofaktorem w syntezie np. serotoniny, objawia się zmniejszeniem funkcji poznawczych, zwłaszcza u osób starszych [35].

Kobalamina bierze udział w ważnych przemianach biochemicznych, które przez jej niedobory mogą być zaburzone. Może to skutkować nagromadzeniem się homocysteiny, kwasu

metylomalonowego, czy upośledzeniem syntezy DNA. Wysoki poziom homocysteiny występuje w takich schorzeniach, jak miażdżyca, otępienie naczyńopochodne, czy choroba Alzheimera. W badaniach autopsyjnych zauważono zależność pomiędzy zanikiem mózgu a niedoborem witaminy B12 i nadmiernym poziomem homocysteiny [35]. W badanych grupach dzieci i dorosłych ze zdiagnozowaną depresją (89 osób), zauważono obniżone poziomy witaminy B12 i witaminy D oraz wyjątkowo wysoki poziom homocysteiny [7].

Popularyzacja diet wegetariańskich lub wegańskich, niesie ze sobą zmiany metaboliczne wśród dzieci i młodzieży. Diety te bowiem opierają się często na eliminacji składników odżywczych ze względów ekologicznych czy etycznych. Prowadzenie takich diet, powinno być pod nadzorem lub w konsultacji ze specjalistami, ponieważ zawsze będzie występowała konieczność suplementacji witaminy B12, witaminy D jak również żelaza czy cynku.

Pracownicy naukowci Uniwersytetu w Helsinkach podjęli się zbadania wpływu diety wegańskiej na zmiany metaboliczne wśród dzieci przedszkolnych do 6 roku życia. Finlandia jest idealnym miejscem do tego typu badań, ponieważ 75% dzieci uczęszcza do placówek przedszkolnych, w których bezpłatnie spożywają odżywczo zbilansowane posiłki [14]. Analizując wyniki, duże różnice zaobserwowano w poziomach witaminy A oraz witaminy D, które były znacząco niskie. Niepokojący był bardzo wysoki poziom kwasu foliowego u 80% dzieci. Kwas foliowy jest istotny dla rozwoju układu nerwowego, ale jego poziom powinien być powiązany z poziomem witaminy B12. Zbyt niski poziom witaminy B12 i zbyt wysoki poziom kwasu foliowego może mieć wpływ na zdrowie neurokognitywne. Wszystkie dzieci będące na diecie wegańskiej, były suplementowane witaminą B12 i jej poziom nie odbiegał znacząco od poziomów u dzieci będących na diecie podstawowej [14].

Gdyby suplementacji nie było, można się spodziewać niedoborów witaminy B12. Potwierdza to badanie przeprowadzone przez Uniwersytet Medyczny w Szczecinie na populacji Polski, w celu

porównania poszczególnych diet wegetariańskich z tradycyjną dietą polską. Poziom witaminy B12 wśród wegan był najniższy. W podsumowaniu badania stwierdzono, że długotrwałe stosowanie diety wegańskiej z dużym ograniczeniem produktów bogatych w witaminę B12, takich jak mięso, ryby, owoce morza, sery, podroby oraz jaja może mieć negatywny wpływ na zdrowie. Źle skomponowana dieta wegan, bez odpowiedniej suplementacji oraz monitorowania parametrów metabolicznych może mieć wpływ na rozwój między innymi depresji [17].

## Wpływ serotoniny i tryptofanu na rozwój mózgu

Od ponad 60-ciu lat prowadzone są badania nad rolą serotoniny, a dokładnie receptorów serotoninowych 5-HT zarówno w rozwoju mózgu jak i chorób mózgu. Serotonina we wczesnym okresie rozwoju działa jako czynnik wzrostu i rozwoju mózgu regulując rozwój własnych i pokrewnych układów nerwowych. W tej roli rozwojowej reguluje różnorodne procesy jak np. podział komórek czy mielinizacja włókien nerwowych, aby następnie przejąć rolę neuroprzekaźnika w dojrzałym mózgu. Odpowiada wtedy za funkcje poznawcze, uwagę, emocje, nastrój, ból, sen czy pobudzenie oraz funkcjonowanie kluczowych systemów reakcji na stres jak np. system podwzgórze-przysadka-nadnercza [6].

Prekursorem serotoniny jest tryptofan. Aminokwas egzogeny, czyli dostarczany organizmowi wyłącznie w formie pożywienia, który wchodzi w skład białek pokarmowych. Ograniczanie białka w diecie, poprzez wyłączenie z diety mięsa, ryb, nabiału, jaj lub produktów zbożowych, będzie przyczyną niewystarczającej syntezy serotoniny. Zaburzone będą wtedy procesy kontroli pamięci, apetytu, czy zachowań impulsywnych. Stężenie serotoniny w mózgu jest regulowane ilością tryptofanu znajdującego się w osoczu. Badania wśród studentów wykazały, że spożycie wysokobiałkowego posiłku na początku dnia wpływa na syntezę serotoniny na cały dzień. Osoby z obniżonym nastrojem powinny



wzbogacać zatem dietę o produkty będące naturalnym źródłem tryptofanu takie jak: jaja, nabiał, ryby, mięso, orzechy, nasiona dyni, lnu czy słonecznika. Ocenia się, że 95% serotoniny znajduje się w przewodzie pokarmowym a dokładnie w jelitach [8].

## Oś mózgowo-jelitowa w aspekcie mikrobioty

Oś mózgowo-jelitowa jest drogą komunikacji mikroorganizmów jelitowych z ośrodkowym układem nerwowym. Wszelkie zmiany w różnorodności jak i liczebności mikrobioty mają wpływ na funkcjonowanie układu pokarmowego, reakcję układu immunologicznego i procesy zapalne oraz wywierają wpływ na systemy zachodzące w mózgu. Modulacja mikrobioty poprzez właściwe składniki diety oraz suplementację probiotyczną może być wyjątkowo ważna w zwalczaniu depresji, również jako metoda leczenia zaburzeń opornych na farmakoterapię [32].

U osób ze schizofrenią, spektrum autyzmu czy stanami lękowymi obserwuje się zmiany we florze jelitowej oraz śluzówce jelit. Terapie probiotyczne to obiecująca alternatywa zarówno prewencji jak i terapii zaburzeń behawioralnych. Stany depresyjne wydają się być skorelowane z poziomem neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego. Zaledwie 2-tygodniowa suplementacja *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175 u zestresowanych myszy wykazała wzmożoną ekspresję neurotroficznego czynnika w hipokampie, znacząco poprawiając ich umiejętności kognitywne związane z nauką i zapamiętywaniem [34].

Ocenia się, że w nadchodzących latach więcej uwagi poświęconej będzie zarówno badaniom jak i wykorzystaniu tej zależności. Powstanie aplikacji mobilnych czy urządzeń sensorycznych do monitorowania stanu mikrobioty, to już niedaleka przyszłość [34].

Pojęcie osi mózgowo-jelitowej to już stały element rozważań nad zdrowiem psychicznym człowieka. Badania na zwierzętach potwierdzają znaczenie osi nie tylko dla zachowania homeostazy

żołądkowo-jelitowej, ale też właśnie dla zapewnienia funkcji kognitywnych a zwłaszcza uczucia motywacji w aspekcie depresji [12].

## Znaczenie kwasów Omega-3 w prewencji depresji

Kwas Omega-3 EPA jest kwasem tłuszczowym niezbędnym do komunikacji komórek mózgowych. Jest odpowiedzialny za strukturę i budowę neuronów oraz innych komórek. Najpowszechniej występującym kwasem w mózgu jest DHA. Pierwotnym kwasem tłuszczowym, z którego oba te kwasy powstały jest kwas alfa-linolenowy ALA (*alpha-linolenic acid*) i obok kwasu linolowego jest jedynym niezbędnym składnikiem pożywienia, który musi być dostarczany w diecie. Stąd nazwa NNKT (niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe).

ALA jest składnikiem niektórych zielonych warzyw i nasion, ale proces jego wykorzystania przez organizm celem przetworzenia go w kwas EPA i DHA jest bardzo mało efektywny. Tłuste ryby oraz owoce morza dostarczają kwasów Omega-3 bezpośrednio do organizmu omijając tzw. blok enzymatyczny. Jest to istotne, ponieważ aktywność enzymu D6D, który jest odpowiedzialny za przemianę ALA w EPA i DHA może być upośledzona. Występuje to przy wysokim spożyciu kofeiny, alkoholu, cukru, nasyconych kwasów tłuszczowych. W wyniku niedoboru kluczowych witamin oraz w związku z występowaniem infekcji wirusowych oraz cukrzycy.

DHA i EPA są kluczowe dla przebiegu procesów mózgowych, ponieważ mają wpływ na płynność błon komórkowych, czynność enzymów błony i syntezę eikozanoidów. Funkcje te są niezbędne dla rozwoju układu nerwowego u dzieci jak również dla utrzymania właściwego funkcjonowania centralnego układu nerwowego [33].

Deficyt kwasu DHA może powodować zaburzenia stabilności błony komórkowej w neuronach, co będzie miało wpływ na funkcje receptorów, poziom neuroprzebieżników: serotoniny, norepinefryny i dopaminy oraz ich metabolizm. Taki stan ma znaczenie dla rozwoju zaburzeń

nastroju oraz poznawczych występujących w depresji [11].

## Otyłość i depresja

W ostatnich latach obserwuje się wzrost występowania zarówno depresji jak i otyłości. Badania wskazują również na związek pomiędzy otyłością a objawami depresji.

Znane są psychologiczne skutki otyłości, takie jak: brak akceptacji własnego wyglądu czy niska samoocena. Obniżenie nastroju czy przewlekły stres są związane ze zmianami zachowań żywieniowych. Kompulsywne jedzenie, pocieszanie się jedzeniem stanowią bezpośrednią przyczynę rozwoju otyłości. Z badań wynika również, że otyłość i depresja są ze sobą powiązane, choć klinicznie traktuje się je jako oddzielne choroby. Uznaje się je również za choroby poligeniczne i heterogeniczne, czyli częściowo obciążone genetycznie i częściowo środowiskowo. W obu chorobach obserwuje się zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Znaczenie w tym procesie ma stężenie kortyzolu. Kortyzol ma swój udział bowiem w gromadzeniu się tkanki tłuszczowej [26].

W opracowaniach naukowych pojawia się również koncepcja „zajadania stresu” oparta na nagrodzie, gdzie kortyzol wpływa na spożywanie pokarmów o większej wartości energetycznej. Stres oraz smaczne jedzenie stymulują uwalnianie endogennych opioidów, co obniża aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i osłabia odpowiedź na stres. Powtórna stymulacja szlaku nagrody przez następny stres inicjuje też proces ponownie, co może prowadzić do neurobiologicznej adaptacji i w efekcie do kompulsywnego objadania [1].

Zarówno w otyłości jak i depresji obserwuje się zaburzenia wydzielania neuroprzekaźników jak np. serotoniny. W obrazie klinicznym obu chorób występują zmiany apetytu, zaburzenia zachowań żywieniowych oraz zmiany aktywności fizycznej.

Do niedawna, trudno było jednoznacznie stwierdzić, która z chorób jest przyczyną a która jest skutkiem i bardzo istotny wydawał się być

indywidualny wywiad z pacjentem i właściwa diagnoza [26].

Badanie przeprowadzone w Szwecji przyczyniło się do innego spojrzenia na to zagadnienie. Celem badania było wyjaśnienie, czy otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka stanów lękowych i depresji wśród znacznej grupy dzieci i młodzieży. W eksperymencie uczestniczyły wszystkie dzieci zarejestrowane w Szwedzkim rejestrze leczenia otyłości w wieku 6–17 lat na przełomie lat 2005–2015. Na podstawie wyników stwierdzono, że w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia otyłości u 95% badanych wystąpiła depresja bądź stany lękowe [18].

## Cukrzyca typu 2 i depresja

Coraz częściej obserwuje się występowanie cukrzycy typu 2 wśród dzieci i młodzieży, zwłaszcza w wyniku występowania otyłości oraz sedatywnego trybu życia. Cechą charakterystyczną tego schorzenia jest insulinooporność, czyli stopniowy wzrost produkcji insuliny przez trzustkę, celem uzyskania właściwego stężenia glukozy we krwi. W wyniku utrzymywania się takiego stanu, trzustka po jakimś czasie nie radzi sobie już z odpowiednią produkcją insuliny, co wiąże się z powstaniem chronicznej hiperglikemii.

W USA szacuje się, że u 50% chorych na cukrzycę typu 2 dojdzie do rozwoju co najmniej jednego powikłania, zanim choroba zostanie rozpoznana. Często będą to choroby autoimmunologiczne, zaburzenia psychospołeczne lub zaburzenia nastroju. Depresja pojawi się u 12–18% dzieci i młodzieży ze zdiagnozowaną cukrzycą, ale jedynie połowa z nich zostanie zdiagnozowana przed osiągnięciem pełnoletniości. Mimo rosnącego ryzyka rozwoju depresji u chorych na cukrzycę, wiele dzieci i młodzieży nie jest szybko diagnozowana nawet przy pojawiających się już objawach.

Powiązanie tych dwóch chorób jest bardzo istotne, ponieważ np. brak dbania o kontrolę własnego metabolizmu w wyniku zaburzeń depresyjnych, będzie skutkowało gorszymi wynikami w leczeniu cukrzycy. Stres i niektóre charakterystyczne objawy okresu pokwitania jak zmęczenie,

irytacja czy wchodzenie w konflikty z rodzicami nie muszą, ale mogą być sygnałami potencjalnego rozwoju depresji. W porę zaobserwowane objawy w połączeniu z diagnostyką kliniczną mogą jej skutecznie zapobiegać [24].

## Zalecenia dietetyczne w prewencji depresji

Poszukując nowych metod leczenia i zapobiegania depresji, naukowcom udało się wyselekcjonować 5 głównych rekomendacji żywieniowych, które w znacznym stopniu mają wpływ na prewencję zaburzeń depresyjnych. Sugeruje się: (1) tradycyjną dietę Śródziemnomorską, choć wspomina się również diety Japońską i Norweską, również z naciskiem na „tradycyjne”; (2) konsumpcję owoców i warzyw, produktów pełnoziarnistych, orzechów i nasion; (3) włączanie pożywienia bogatego w kwasy tłuszczowe Omega-3; (4) unikanie żywności przetworzonej i ubogiej w składniki odżywcze; (5) unikanie żywności typu „fast food”, przemysłowych wyrobów cukierniczych, bogatych w cukier i tłuszcze trans oraz słodczy ogólnie [28].

Dla stworzenia właściwych warunków mikrobiocie jelitowej i umożliwieniu jej odpowiedniego namnażania się najważniejszymi czynnikami zdają się być jakość oraz różnorodność pokarmów, które spożywamy. Istotnym elementem jest również indywidualny plan diety. Czynniki genetyczne, środowiskowe oraz zdrowotne oddziałują na reakcję organizmu oraz możliwość wykorzystania makroskładników i mikroskładników zawartych w diecie. Komponując dietę powinno się pamiętać o takich produktach jak: owoce, warzywa, zwłaszcza te intensywnie kolorowe i ciemno-zielone, rośliny strączkowe, ziarna zbóż, nasiona, orzechy, ale również ryby, owoce morza, jaja, jogurt bez dodatku cukru, ciemna/gorzka czekolada z zawartością kakao min 70%, natomiast mięso powinno być spożywane, ale umiarkowanie [29].

Sposób, miejsce i otoczenie spożywania posiłków ma również znaczenie. Badania wskazują, że wydzielanie insuliny jest stymulowane przez psychiczne oczekiwanie na posiłek, a następnie trwa

nadal podczas trawienia i wchłaniania pokarmu do krwioobiegu. Insulina może dostać się do mózgu i oddziaływać z określonymi receptorami w konkretnych obszarach mózgu takich jak np. hipokamp. Planowanie i spożywanie posiłku może modulować procesy poznawcze na dwóch poziomach. Poprzez oś mózgowo-jelitową oraz uwalnianie peptydów jelitowych do krwioobiegu. Jelita wpływają więc na mechanizmy molekularne, które determinują zdolność do nabywania wspomnień i kontrolują emocje a także funkcje kognitywne [1].

W Holandii przeprowadzono ważne badania HELIUS na grupie prawie 5000 osób w wieku 18–70 lat. Badano wpływ diety HS (*high-sugar*) z wysoką zawartością cukru oraz HF (*high-saturated-fat*) i wysoką zawartością tłuszczów nasyconych. Koncentrowano się zwłaszcza na wyrobach czekoladowych, czerwonym mięsie, produktach przetworzonych z dodatkiem cukrów (glukozy, fruktozy, cukru), tłustym nabiale, maśle, produktach smażonych, sosach na bazie śmietany, dosładzanych sokach i sokach ogólnie. Dieta oparta na HSHF jest związana z występowaniem wzmożonych symptomów depresji. Uzyskane wyniki wskazują, że nie należy przyglądać się wyłącznie poszczególnym składnikom odżywczym, ale traktować dietę jako koncepcję, gdzie jedne składniki wchodzi w interakcje z drugimi i wszystkie one razem mają wpływ na występowanie np. depresji [31].

## Podsumowanie

Światowa Organizacja Zdrowia WHO określiła potrzebę i koncepcję promocji zdrowia psychicznego [10, 13].

Każda osoba jest wyjątkowa pod względem genetycznym, potrzeb fizycznych, uwarunkowań środowiskowych i metabolicznych oraz stylu życia. Badania naukowe wykazują potrzebę zindywidualizowanego planowania żywienia w oparciu o wszystkie aspekty życia jednostki.

Szczególnie negatywne znaczenie dla higieny psychicznej człowieka ma żywność przetworzona, bogata w tłuszcze nasycone i cukry proste, ponieważ wpływają one na stan mikrobioty

jelitowej i w efekcie działanie osi mózgowo-jelitowej. Należy również zwracać uwagę na niebezpieczeństwa diet eliminacyjnych, które prowadzone bez nadzoru specjalistów mogą pozbawiać

organizm istotnych mikro i makro-elementów, zwłaszcza tych odpowiedzialnych za rozwój i funkcjonowanie centralnego układu nerwowego.

---

## Piśmiennictwo

1. Adam T, Epel E. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007; 91(4): 449–458.
2. Adamska E, Ostrowska L. Nutrigenetyka i nutrigenomika a leczenie otyłości i chorób towarzyszących. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010; 1(3): 15.
3. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, Nguyen LH, Piccinno G, Drew DA, Leeming E, Gibson R, Le Roy C, Al Khatib H, Francis L, Mazidi M, Mompeo O, Valles-Colomer M, Tett A, Beghini F, Dubois L, Bazzani D, Maltez Thomas A, Mirzayi Ch, Khleborodova A, Oh S, Hine R, Bonnett ChJ, Capdevila J, Danzanvilliers S, Giordano F, Geistlinger L, Waldron L, Davies R, Hadjigeorgiou G, Wolf J, Ordovás JM, Gardner Ch, Franks PW, Chan AT, Huttenhower C, Spector TD, Segata N. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med* 2021; 27(2): 321–332.
4. Azuma K, Osaki T, Ifuku S, Saimoto H, Morimoto M, Takashima O, TsukaT, Imagawa T, Okamoto Y, Minami S. Anti-inflammatory effects of cellulose nanofiber made from pear in inflammatory bowel disease model. *Bioact Carbohydr Diet Fibre* 2014; 1(3): 1–10.
5. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander T F. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience* 2017; 342: 212–231.
6. Depresja. NFZ o zdrowiu. [https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_depresja](https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_depresja) [dostęp 29.04.2022.]
7. Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health* 2020; 25(4): 249–255.
8. Fichna J, Sienkiewicz M. [red]. *Psychika a dietetyka – nierozzerwalne połączenie*. Łódź: Wydawnictwo Eletive; 2019.
9. Fischer F, Romero R, Hellhund A, Linne U, Bertrams W, Pinkenburg O, Eldin H. S, Binder K, Jacob R, Walker A, Stecher B, Basic M, Luu M, Rozubeh M, Heintz-Buschart A, Visekruna A, Steinhoff U. Dietary cellulose induces anti-inflammatory immunity and transcriptional programs via maturation of the intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2020; 12(1): 1–17.
10. Gil A, Ruiz-Lopez MD, Fernandez-Gonzalez M, Martinez de Victoria E. The FINUT healthy lifestyles guide: Beyond the food pyramid. *Adv Nutr* 2014; 5(3): 358S–367S.
11. Gómez-Pinilla F. Brain foods: The effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(7): 568–578.
12. Gulas E, Wyśiadecki G, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O, Polgaj M. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr Pol* 2018; 52(6): 1023–1039.
13. Herrman H, Saxena S, Moodie R. (eds). *Promoting Mental Health: Concepts, Emerging Evidence, Practice: A Report the World Health Organization*. Genewa: WHO; 2005. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/51372/retrieve> [dostęp 29.01.2022].
14. Hovinen T, Korkalo L, freese R, Skaffari E, Isohanii P, Niemi M, Nevalainem J, Gylling H, Zamboni N, Erkkola M, Suomalainem A. Vegan diet in young children remodels metabolism and challenges the statuses of essential nutrients. *EMBO Mol Med* 2021; 13(2): e13492.
15. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, Li G, Yuan Y, Wang J, Zhang Y, Zhao L, Zhang M, Kang Y, Liang Y. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 3329–3337.
16. Kiecolt-Glaser JK. Stress, food, and inflammation: Psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom Med* 2010; 72(4): 365–369.

17. Kowalska K, Brodowski J, Pokorska-Niewiada K, Szczuko M. The change in the content of nutrients in diets eliminating products of animal origin in comparison to a regular diet from the area of middle-eastern Europe. *Nutrients* 2020; 12(10): 2986.
18. Lindberg L, Hagman E, Danielsson P, Marcus C, Persson M. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: A nationwide study in Sweden. *BMC Med* 2020; 18(1): 30.
19. Liśkiewicz P, Kaczmarczyk M, Misiak B, Wroński M, Bąba-Kubiś, Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Bieńkowski P, Misera A, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Konopka A, Łoniewski I, Samochowicz J. Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 106: 110076.
20. Liu WH, Liu W-H, Chuang H-L, Huang Y-T, Wu Ch-Ch, Chou G-T, Wang S, Tsai Y-Ch. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behav Brain Res* 2016; 298(Pt B): 202–209.
21. Liu YW, Liong MT, Chung Y-Ch E, Huang H-Y, Peng W-S, Cheng Y-F, Lin Y-S, Wu Y-y, Tsa Y-Ch. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2019; 11(4): 820.
22. Maciąg M, Kamil M. (red). Właściwości prozdrowotne roślin i ich metabolitów wtórnych. Lublin: Wydawnictwo Naukowe Tygiel; 2018: 83.
23. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 2016; 321: 138–162.
24. Monaghan M, Singh C, Streisand R, Cogen FR. Screening and identification of children and adolescents at risk for depression during a diabetes clinic visit. *Diabetes Spectrum* 2010; 23(1): 25–31.
25. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. *BMJ* 2018; 361: k2392.
26. Olszanecka-Glinianowicz M. Depresja – przyczyna czy skutek otyłości? *Endokrynol Otyłość* 2008; 4(2): 78–85.
27. Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka EK. Human Microbiome Project – Mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post Mikrob* 2012; 51(4): 243–256.
28. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional Neuroscience* 2017; 20(3): 161–171.
29. Spector T, Asnicar F, Berry S, Valdes A, Franks P, Wolf J, Hadjigeorgiou G, Le Roy C, Leeming E, Drew D, Nguyen L, Mazidi M, Chan A, Segata N. Microbiome Signatures of Nutrients, Foods and Dietary Patterns: Potential for Personalized Nutrition from The PREDICT 1 Study. *Current Developments in Nutrition* 2020; 4 (Suppl 2): 1597.
30. State of Health in the EU The Country Health Profile 2019 [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/state-of-health-in-the-eu\\_25227041?page=3](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/state-of-health-in-the-eu_25227041?page=3) [dostęp 29.01.2022].
31. Vermeulen E, Stronks K, Snijder MB, Schene AH, Lok A, de Vries JH, Visser M, Brouwer IA, Nicolaou M. A combined high-sugar and high-saturated-fat dietary pattern is associated with more depressive symptoms in a multi-ethnic population: The HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting) Study. *Public Health Nutr* 2017; 20(13): 2374–2382.
32. Wardziukiewicz W, Stachowska E. Wpływ mikrobioty jelitowej i jej modyfikacji na samopoczucie pacjentów z depresją. *Post Hig* 2020; 74: 314–321.
33. Wilczyńska A. Fatty acids in treatment and prevention of depression. *Psychiatr Pol* 2013; 47(4): 657–666.
34. Yu D, Gao X-R, Peng L, Ge J-F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon* 2020; 3; 6(6):e04097
35. Zboch M, Gwizdak-Siwkowska B, Serafin J, Śmigórski K, Tyfel P, Leszek J. Niedobór witaminy B12 jako czynnik rozwoju procesu otyłości. *Med Rodz* 2010; 1: 14–19.



# Wysiłek w niskiej temperaturze otoczenia

## Physical activity in low temperature

ŁUKASZ STAŚKIEWICZ

*Wyższa Szkoła Rehabilitacji*

### Streszczenie

Temperatura zewnętrzna ma wpływ na organizm ludzki podczas wysiłku. Podczas ekspozycji organizmu zarówno na ciepło jak i na zimno w ciele człowieka zachodzi wiele termoregulacyjnych mechanizmów, które mają na celu zmaksymalizowanie szans na przeżycie danego organizmu poprzez zwiększenie jego wydajności w danej temperaturze środowiska zewnętrznego. Okazuje się, że niesamowite adaptacje fizjologiczne umożliwiają wysiłek w każdej szerokości geograficznej na naszej planecie, a ekspozycja na niską temperaturę otoczenia niesie za sobą korzyści zdrowotne.

**Słowa kluczowe:** niskie temperatury, wysiłek fizyczny, homeostaza, termoregulacja

### Abstract

The external temperature has always had a great influence on the human body during exercise. During the exposure of the body to both heat and cold, many thermoregulatory mechanisms occur in the human body, which are aimed at maximizing the chances of survival of a given organism by increasing its efficiency at a given temperature of the external environment. It turns out that amazing physiological adaptations make it possible to exercise at any latitude on our planet, and exposure to low ambient temperatures has health benefits.

**Key words:** cold temperatures, physical activity, homeostasis, thermoregulation

---

## Wstęp

Homeostaza to zdolność organizmu do utrzymania równowagi biologicznej, pomimo ciągle zmieniającego się środowiska zewnętrznego. Jednym z podstawowych mechanizmów homeostatycznych organizmu jest termoregulacja. Jej głównym zadaniem jest utrzymanie stałej temperatury ciała pomimo zmieniającej się temperatury środowiska zewnętrznego [11].

Organizmy homeotermiczne, aby przeżyć muszą utrzymywać względnie stałą temperaturę ciała. Jeśli zmiany temperatury przekraczają prawidłową o 4°C to może dojść do uszkodzenia

struktury komórkowej, zaburzeń aktywności enzymów oraz wszystkich innych zależnych od temperatury procesów chemicznych zachodzących w organizmie. Podczas zaburzeń homeostazy termicznej najbardziej narażony jest mózg, a utrzymujące się podwyższenie temperatury powyżej 41,5°C grozi jego nieodwracalnym uszkodzeniem.

Temperatura warstw powierzchniowych ciała od struktur położonych głębiej jest często różna ze względu na bezpośredni kontakt skóry ze światem zewnętrznym. Między pojedynczymi tkankami organizmu różnica temperatur może wynosić nawet 20°C, jednak za fizjologicznie prawidłową uważa

się 4°C. Temperaturę przewyższającą 37°C ma mózg i wątroba, a u noworodków brunatna tkanka tłuszczowa. Najbardziej stała temperatura panuje w prawej komorze serca. Organizm potrafi sam wygenerować ciepło na przykład podczas ruchu. Inną sytuacją, w której ciało potrafi wytworzyć ciepło endogenne jest niska temperatura otoczenia. Ciepło egzogenne natomiast może być pozyskiwane w wyniku przyjmowania gorących pokarmów i płynów, wdychania ciepłego powietrza.

Bardzo istotną rolę w utrzymaniu homeostazy termicznej pełni skóra. Jest to najbardziej zewnętrzna tkanka organizmu, która pełni dużo ważnych dla życia funkcji. Do jej głównych zadań należy odbieranie bodźców ze świata zewnętrznego takich jak: dotyk, ból, ciepło, zimno, wchłanianie niektórych substancji, izolowanie środowiska wewnętrznego od zewnętrznego oraz termoregulacja ustroju. W zimnie, zewnętrzne tkanki ciała pełnią funkcję termoizolatora i zapobiegają utracie ciepła [71].

Główną rolę w wyżej wymienionych mechanizmach odgrywa przepływ krwi. Kiedy przepływ krwi w zewnętrznych warstwach ciała zwiększa się, to wzrasta temperatura danego obszaru i zwiększają się możliwości usuwania ciepła. Podczas gdy przepływ krwi zmniejsza się, to temperatura danego obszaru maleje i poprawiają się właściwości termoizolacyjne. Na temperaturę ciała może wpływać rytm dobowy, cykl menstruacyjny oraz starzenie się. Duże odstępstwa termiczne od normy choćby o kilka stopni mogą być ogromnym wyzwaniem dla mechanizmów termoregulacyjnych i zakończyć się śmiercią. Jeśli temperatura ciała przekroczy 42°C, cytotoxyczność występuje z denaturacją białka i upośledzoną syntezą DNA, co prowadzi do niewydolności narządów i upośledzenia neuronów. Temperatura ciała spadnie poniżej 27°C (ciężka hipotermia), to powiązane ze sobą zmiany nerwowo-mięśniowe, sercowo-naczyniowe, hematologiczne oraz oddechowe równie dobrze mogą skutkować śmiercią organizmu [68].

Organizm produkuje swoje własne ciepło i może regulować temperaturę własnego ciała. Wymiana ciepła zawsze zachodzi w dół gradientu termicznego poprzez procesy promieniowania, przewodzenia i/lub konwekcji. Zazwyczaj to

człowiek ma wyższą temperaturę niż jego otoczenie, więc wymiana ciepła zachodzi z kierunku ciała do otoczenia [51,56].

Według Flouris oraz Senay konwekcja to przenoszenie ciepła do poruszającego się gazu lub cieczy. Kiedy ciało jest ciepłe, cząsteczki powietrza, które mają kontakt z ciałem, zostaną ogrzane, zmniejszając ich gęstość, co powoduje, że cząsteczki unoszą się i zostają zastąpione chłodniejszym powietrzem. Konwekcyjna wymiana ciepła jest zwiększana przez ruch ciała w powietrzu lub wodzie lub ruch powietrza lub wody po skórze. Kiedy magazynowanie ciepła wynosi 0, to ciało jest termicznie zbalansowane [24, 57].

Temperatura wnętrza ciała odzwierciedla temperaturę w tkankach głębokich ciała, narządach, które mają wysoki poziom podstawowego metabolizmu. Na temperaturę zewnętrznej powłoki ciała wpływa przepływ krwi przez skórę, który rośnie wraz ze wzrostem temperatury wnętrza ciała, oraz wzrostem temperatury środowiska zewnętrznego. Zazwyczaj mierzy się ją na stopach i dłoniach. Stosunek powierzchni do masy tych miejsc jest wysoki i ważny dla przenoszenia energii cieplnej. Z dużym stosunkiem powierzchni do masy dłoń będzie się ochładzać szybciej niż tułów, który ma mniejszy stosunek powierzchni do masy [60]. Gisolfi oraz Wenger twierdzą, że temperatura powłoki jest zazwyczaj o 4°C niższa niż temperatura wnętrza ciała [26].

Taylor i wsp. uważają, że temperatura ciała jest generalnie wyższa niż temperatura jego otoczenia więc wymiana ciepła występuje głównie w kierunku z ciała do otoczenia. Podczas stresu wywołanego zimną temperaturą przepływ krwi jest zmniejszony w wyniku wazokonstrykcji, co prowadzi do obniżenia temperatury powierzchniowej warstwy ciała. Gradient termiczny pomiędzy temperaturą wnętrza ciała, a temperaturą skóry może być bardzo użytecznym wyznacznikiem stanu termicznego ustroju. Zwiększony gradient pomiędzy warstwą głęboką, a obwodowymi częściami ciała występuje w stanach wstrząsu, a wielkość gradientu pomaga rozróżnić sercowo-naczyniowe i oddechowe przyczyny duszności [62].

Hammel i wsp. opisali podwzgórze jako główny ośrodek koordynujący i integrujący



procesy termoregulacyjne. Dowody wskazują na to, że najbardziej zaangażowany w termoregulację jest obszar przedwzrokowy przedni podwzgórza. Informacja w podwzgórzu pochodzi zarówno z termoreceptorów obwodowych jak i centralnych. Ostatnie eksperymenty w wielu laboratoriach pokazały substraty neuronowe kontrolujące temperaturę. Zarówno termoreceptory obwodowe, jak i centralne mają dwa podtypy: reagujące na zimno i reagujące na ciepło. Termoreceptory obwodowe znajdują się w skórze, gdzie receptorów zimnych jest więcej niż receptorów ciepłych. Ciepłe termoreceptory centralne, zlokalizowane w podwzgórzu, rdzeniu kręgowym, trzewiach i żyłach wielkich, są liczniejsze niż termoreceptory zimne [29]. Według Boulant wpływ aktywacji termoreceptorów ośrodkowych jest najbardziej znaczący z punktu widzenia temperatury głębokiej ciała i wydaje się, że aktywacja termoreceptorów ciepłych powoduje zahamowanie receptorów zimnych [8].

Blatties twierdzi, że skóra odgrywa bardzo ważną rolę w procesach termoregulacyjnych. W odpowiedzi na zwiększoną lub zmniejszoną temperaturę otoczenia lub wnętrza ciała przepływ krwi przez skórę jest odpowiednio modyfikowany przez współczulne procesy: wazodylatację i wazokonstrykcję. Organizm pozbywa się ciepła, gdy krew znajduje się blisko powierzchni skóry. Jest to możliwe dzięki wazodylatacji [5]. Lee i wsp. opisują autonomiczny układ nerwowy jako ważny dla utrzymania homeostazy termicznej, ponieważ kontroluje przepływ krwi przez skórę. Skóra owłosiona jest unerwiona przez noradrenergiczne nerwy zwężające naczynia krwionośne i cholinergiczne nerwy rozszerzające naczynia krwionośne, a skóra nieowłosiona występująca na stopach, dłoniach i ustach jest unerwiona tylko przez włókna adrenergiczne zwężające naczynia. Gdy temperatura jest w normie występuje podstawowy poziom napięcia zwężającego naczynia. W przypadku skóry gładkiej, główną odpowiedzią na ciepło jest zwiększenie przepływu krwi przez skórę poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych, co jest spowodowane zmniejszeniem się współczulnej aktywności włókien nerwowych. Obecność licznych zespołów tętniczo-żylnych w skórze gładkiej może w danych obszarach skóry

wprowadzać duże zmiany w przepływie krwi [41]. Kiedy temperatura środowiska zewnętrznego jest wyższa niż temperatura ciała, to zespolenia tętniczo-żylne otwierają się i krew płynie bezpośrednio z tętnic do żył omijając tętniczki i kapilary o wysokiej oporności. W przypadku skóry owłosionej, jeśli konwekcyjna utrata ciepła wynikająca z rozluźnienia napięcia zwężającego naczynia jest niewystarczająca do schłodzenia wnętrza ciała, wówczas dalszy wzrost przepływu krwi przez skórę może nastąpić przez aktywne rozszerzenie naczyń, co dodatkowo zwiększa utratę ciepła przez konwekcję [6].

Mechanizmy utrzymywania homeostazy termicznej mają ograniczone możliwości, ale termoregulacja behawioralna jest nieograniczona. Dlatego człowiek poddany skrajnym temperaturom podejmuje działania, które mają na celu wyrównanie temperatury [9, 42].

Nedergaard i wsp. oraz Saito i wsp. definiują brązową tkankę tłuszczową (BAT) jako wyspecjalizowaną w procesie termogenezy bez drżenia, w której metabolizm oksydacyjny jest oddzielony od produkcji ATP i w tym procesie zużywana jest energia. BAT ma bardzo duży potencjał termoregulacyjny, ponieważ znacznie zwiększa metabolizm. Współczulny układ nerwowy w odpowiedzi na sygnały z obwodowych i centralnych termoreceptorów może stymulować termogenezę brązowej tkanki tłuszczowej [52]. Sakurada i wsp. oraz Van Beaumont i wsp. uważają, że aktywność współczulnego układu nerwowego jest zwiększona podczas zimna, podobnie jak termogeneza bez drżenia [55, 69].

## Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie zmian zachodzących w organizmie pod wpływem niskich temperatur i w czasie wysiłku fizycznego.

## Fizjologiczna reakcja na zimno

Veicsteinas i wsp. twierdzą, że spadek temperatury obwodowej, głównie temperatury skóry i wnętrza ciała, wywołuje podstawowe reakcje termoregu-

lacyjne na zimno, zwane również reakcjami termoeffektorowymi. Aferentne sygnały ze skóry są wykrywane w obszarze przedwzrokowym przedniego podwzgórza, z którego powstają sygnały eferentne powodujące skurcz naczyń skórnych i/lub termogeneza drżenia. Po ekspozycji na zimno początkowa reakcja fizjologiczna ma charakter obwodowy – zwężenie naczyń krwionośnych skóry i zmniejszenie przepływu krwi przez skórę. Ciepło jest tracone z odsłoniętej powierzchni ciała szybciej niż jest wymieniane; dlatego temperatura skóry spada. Skurcz naczyń zaczyna się, gdy temperatura skóry spada poniżej około 35°C. Staje się maksymalny, gdy temperatura skóry wynosi 3°C lub mniej. W ten sposób reakcja zwężająca naczyń krwionośnych pomaga podczas ekspozycji na zimno opóźnić utratę ciepła i chronić temperaturę wnętrza ciała, ale kosztem spadku temperatury tkanek obwodowych [70].

Według Brown i wsp. istnieją trzy główne sposoby, w jakich dochodzi do zwężenia naczyń. Pierwszym z nich jest reakcja odruchowa, spowodowana chłodzeniem całego ciała lub gdy jeden obszar ciała zostaje schłodzony, powodując odruchowe zwężenie innych obszarów. Wyznaczono aferentne i eferentne ścieżki neuronowe dla odruchowego zwężenia naczyń. Ekspozycja na zimno na skórze wyzwala neuronową ścieżkę sygnalizacyjną, która przechodzi przez róg grzbietowy rdzenia kręgowego do bocznego jądra ramiennego i następnie do obszaru przedwzrokowego podwzgórza, z sygnałami eferentnymi przemieszcza się z mózgu przez międzyprzysrodkowo-boczną kolumnę komórkową do rdzenia kręgowego i do nerwów współczulnych unerwiających naczyń krwionośnych skóry [14].

Charkoudian uważa, że norepinefryna jest głównym neuroprzekaźnikiem odpowiedzialnym za ~60% odruchowego zwężenia naczyń krwionośnych skóry wywołanego zimnem, podczas gdy neuropeptyd Y odpowiada za ~20–30%. Zwężenie naczyń spowodowane jest również miejscowym ochłodzeniem naczyń krwionośnych skóry [16]. We wczesnej reakcji miejscowego chłodzenia (pierwsze 10 minut bez odruchowego chłodzenia występującego z innych obszarów), skurcz naczyń jest głównie pośredniczony przez norepinefrynę i receptor  $\alpha_2$ -adrenergiczny [2, 64].

Brajkovic i wsp. stwierdzili, że na tych obszarach, kolejna reakcja naczynioruchowa, rozszerzająca naczyń wywołana zimnem (CIVD), moduluje skutki zwężenia naczyń. CIVD jest okresową fluktuacją przepływu krwi i temperatury skóry po początkowym spadku tych zmiennych podczas ekspozycji na zimno. Podobnie, wywołane zimnem rozszerzenie naczyń w przedramieniu wydaje się odzwierciedlać rozszerzenie naczyń krwionośnych mięśni, jak również naczyń krwionośnych skóry. Początkowo uważano, że jest to tylko lokalny efekt ochłodzenia, dowody sugerują, że mechanizm centralnego układu nerwowego pośredniczy w CIVD [10]. Zdaniem Lewis reakcje CIVD są wyraźne, gdy temperatura wnętrza ciała i temperatura skóry jest wysoka (stan hipertermii) i stłumione, gdy powyżej wspomniane temperatury są niskie (stan hipotermii), w porównaniu z normotermią [44].

Frank twierdzi, że ekspozycja na zimno powoduje również zwiększoną metaboliczną produkcję ciepła u ludzi, co może pomóc zrównoważyć utratę ciepła. U ludzi większość termogenezy indukowanej przez zimno jest przypisywana aktywności skurczowej mięśni szkieletowych. Człowiek inicjuje termogenezę poprzez dobrowolną modyfikację zachowania, czyli zwiększenie aktywności fizycznej (np. ćwiczenia, zwiększenie wiercenia się) lub drząc. Dreszcze, które składają się z mimowolnych powtarzających się rytmicznych skurczów mięśni, podczas których większość wydatkowanej energii metabolicznej jest uwalniana w postaci ciepła. Mogą rozpocząć się natychmiast lub po kilku minutach ekspozycji na zimno i są inicjowane obniżeniem temperatury skóry. Obniżenie się temperatury wnętrza ciała stanowi największy bodziec do dreszczy, przy czym stosunek wkładu  $T_{core}/T_{skin}$  do dreszczy wynosi 3,6:1. Drżenie staje się maksymalne przy temperaturze wewnętrznej ~34–35°C i ustaje przy ~31°C. Dreszcze zwykle zaczynają się w mięśniach tułowia, a następnie rozprzestrzeniają się na kończyny. Intensywność i ich zakres, różni się w zależności od nasilenia stresu związanego z zimnem (np. wystawienie na działanie powietrza lub wody, zmiana temperatury wewnętrznej) [25]. Castellani i wsp. uważają, że wraz ze wzrostem intensywności dreszczy

i zaangażowaniem większej liczby mięśni, tempo metabolizmu całego ciała wzrasta, zwykle osiągając około 200–250W. Podczas narażenia spoczynkowego na zimne powietrze, często przekracza 350W. W czasie zanurzenia w wodzie o temperaturze 12°C zarejestrowano drżący metabolizm aż do 763W [15].

Gagge i Gonzalez twierdzą, że największa zmienność między osobnikami w ich reakcjach termoregulacyjnych i zdolności do utrzymania normalnej temperatury ciała podczas ekspozycji na zimno, wynika z antropometrii i różnic w składzie ciała. Duże osobniki tracą więcej ciepła podczas zimna niż mniejsze osobniki, ponieważ mają większą powierzchnię ciała. Wszystkie tkanki ciała zapewniają odporność termiczną na przewodzenie ciepła z wnętrza ciała [28]. Według Ducharme i wsp. u osób w stanie spoczynku tkanka mięśniowa zapewnia znaczący wkład w całkowitą izolację organizmu. Jednak podczas ćwiczeń lub innych aktywności fizycznych, które przyczyniają się do zwiększonej ilości krwi przepływającej przez mięśnie ułatwione jest konwekcyjne przenoszenie ciepła z wnętrza ciała na jego powierzchnię. Tłuszcz ma najwyższą oporność cieplną ze wszystkich rodzajów tkanek w organizmie. Dlatego osoby z wysokim poziomem podskórnej tkanki tłuszczowej są zabezpieczone przed utratą ciepła i późniejszymi spadkami temperatury wewnętrznej, a spadek temperatury wewnętrznej podczas ekspozycji na zimno jest odwrotnie proporcjonalny do grubości tłuszczu podskórnego. Temperatura skóry spada bardziej wraz ze wzrostem grubości podskórnej tkanki tłuszczowej [19]. Toner i McArdle twierdzą, że niższa temperatura skóry obniża gradient termiczny między skórą, a środowiskiem zewnętrznym, a ponieważ tempo utraty ciepła ciała zależy od wielkości tego gradientu, niższa temperatura skóry skutecznie obniża utratę ciepła w całym ciele i łagodzi spadek temperatury wnętrza ciała [68].

Tipton i wsp. uważają, że różnice związane z płcią w reakcjach termoregulacyjnych i równowadze termicznej podczas ekspozycji całego ciała na zimno można prawie całkowicie przypisać cechom antropometrycznym i składowi ciała. Próg rozpoczęcia drżenia jest podobny u mężczyzn i kobiet. Na przykład,

u mężczyzn i kobiet o równej całkowitej masie ciała, pola powierzchni są podobne, ale kobiety mają zazwyczaj większą zawartość tłuszczu, co poprawia izolację. Jednak u kobiet i mężczyzn o równoważnej grubości podskórnej tkanki tłuszczowej kobiety mają większą powierzchnię, ale mniejszą całkowitą masę ciała (i niższą całkowitą ciepłotę ciała) niż mężczyźni. Podczas gdy izolacja jest równoważna, całkowita utrata ciepła w czasie spoczynkowego narażenia na zimno byłaby większa u kobiet. Kompensacja jest możliwa, gdy strumień ciepła jest niski, ale mniejsza beztłuszczowa masa ciała kobiet ogranicza ich maksymalną zdolność do reakcji termogenicznej [66,67]. Reakcje peryferyjne na ekspozycję na zimno są różne u kobiet i mężczyzn. Zaobserwowano, że kobiety mają niższą temperaturę skóry palców i ukrwienie skóry w porównaniu do mężczyzn. Wyniki te korelują z obserwacjami klinicznymi, które wykazują, że kobiety mają częstsze występowanie zjawiska Raynauda. Reakcje termoeffektora na zimno różnią się w cyklu menstruacyjnym kobiety. W fazie lutealnej wrażliwość odpowiedzi w postaci dreszczy jest niższa w porównaniu z fazą folikularną, tj. średnia zależność między temperaturą ciała, a wytwarzaniem ciepła metabolicznego jest osłabiona. Istnieją różnice w temperaturze skóry palców i przepływie krwi przez skórę po ochłodzeniu palców w obrębie cyklu menstruacyjnego, z najniższymi wartościami obserwowanymi w środkowej fazie lutealnej w porównaniu z okresem przedowulacyjnym. Glickman-Weiss uważa, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych wpływa również na termoregulacyjne reakcje efektorowe na ekspozycję na zimno [27]. Charkoudian oraz Johnson stwierdzili, że zwężenie naczyń krwionośnych skóry wystąpiło przy wyższej temperaturze głębokiej podczas wysokiego stężenia hormonów w fazie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, w porównaniu z fazą niskiego poziomu hormonów. Zmiana w poziomie hormonów reprodukcyjnych wpływa również na neuroprzekazniki, które modulują odruchowe zwężenie naczyń. Jednak ten nieadrenergiczny składnik był nieobecny w fazie niskiej reprodukcji stosowania antykoncepcji. Chociaż nigdy nie zostało to

udowodnione, prawdopodobnie tym nieadrenergicznym współprzekaznikiem współczulnym jest neuropeptyd Y(NPY) [16].

DeGroot i Kenney twierdzą, że osoby w wieku powyżej 60 lat mogą być mniej odporne na zimno niż osoby młodsze, ze względu na mniejszą zdolność do zwężania naczyń i zachowanie ciepła w porównaniu do ich młodszych odpowiedników [18].

Thompson i wsp. uważają, że miejscowe zwężenie naczyń wywołane ochłodzeniem tętnic skórnych poprzez kinazę alfa-adrenergiczną i Rho/Rho, zmienia się wraz z wiekiem. W porównaniu u osób młodszych następuje przejście od odpowiedzi adrenergicznej (NE) do mechanizmu nieadrenergicznego, tj. kinazy Rho [63]. Ohnaka T. i wsp. uważają, że starsi ludzie mają również obniżoną wrażliwość termiczną na zimno. W eksperymencie, w którym badani mają kontrolę nad regulacją termostatu w miarę wahań temperatury otoczenia, starsze osoby ponownie regulowały termostat dopiero, gdy temperatura powietrza spadała do niższych poziomów. Wydaje się, że wraz ze starzeniem się zmniejsza się próg temperatury wnętrza ciała dla wystąpienia dreszczy i zwężenia naczyń krwionośnych skóry. Łącznie wszystkie zmiany związane z wiekiem mogą zwiększać podatność na hipotermię u starszych osób. Dzieci, w porównaniu z dorosłymi, mają zazwyczaj wyższy stosunek powierzchni ciała do masy i mniejszą ilość podskórnej tkanki tłuszczowej, a to prowadzi do znacznych spadków temperatury ciała podczas pływania w zimnej wodzie (20°C, 68°F). 11–12-letni chłopcy, mieli podobną ilość podskórnej tkanki tłuszczowej, jak dorośli mężczyźni (19–34 lata), a temperatura głęboka była taka sama w środowisku zewnętrznym o temperaturze 5°C zarówno w spoczynku, jak i podczas ćwiczeń, ale mechanizm do osiągnięcia tego był inny. Chłopcy wykazywali bardziej wyraźne zwężenie naczyń krwionośnych i silniejszą odpowiedź metaboliczną w porównaniu z mężczyznami. Podczas stresu związanego z zimnem dziewczęta przed miesiączką nie utrzymują temperatury głębokiej ciała w takim stopniu, jak dziewczęta podczas cyklu miesięczkowego, ze względu na zmniejszoną odpowiedź zwężającą naczynia krwionośne [53].

## Adaptacje do długotrwałej ekspozycji na zimno

Według Young ludzie przewlekłe narażeni na zimno albo przedłużone lub przerywane, powtarzające się okresy ekspozycji na zimno, ulegają adaptacji w reakcjach fizjologicznych na zimno w porównaniu z odpowiedziami wykazywanymi podczas ostrej lub początkowej ekspozycji na zimno. Przewlekła ekspozycja na ciepło wywołuje u ludzi dość jednolity wzorzec fizjologicznych adaptacji, które zapewniają wyraźną termoregulację korzystną w zakresie ochrony przed urazami/chorobami cieplnymi i konserwacji fizycznych zdolności wydolnościowych. Natomiast w zależności od specyfiki doświadczanych warunków i stopnia zakłócania bilansu cieplnego, chroniczna ekspozycja na zimno może wytworzyć trzy różne wzorce adaptacji fizjologicznych: habituacji, adaptacji metabolicznych, oraz korekt izolacyjnych. Te trzy wzory różnią się znacznie, zarówno jakościowo pod względem specyficznego charakteru opracowanych adaptacji fizjologicznych, jak i ilościowo pod względem korzyści termoregulacyjnych wynikających z tych dostosowań. Mając na uwadze, przewlekły stres cieplny obejmujący zazwyczaj podniesienie temperatury całego ciała, a wynikające z tego adaptacje zwykle wpływające na reakcję całego ciała, ekspozycja na zimno może obejmować chłodzenie bardzo ograniczonych obszarów ciała (np. palców lub nosa), podczas gdy pozostała część ciała (tj. powierzchnia skóry i głęboki rdzeń ciała) są chronione przed stresem środowiskowym i nie doświadczają chłodzenia. Lokalne lub regionalne dostosowania w reakcjach fizjologicznych mogą zachodzić szybciej przy chronicznej ekspozycji na zimno niż przy chronicznej ekspozycji na ciepło [71].

Andersen i wsp. twierdzą, że najczęściej obserwowanym wzorcem termoregulacyjnym w odpowiedzi na powtarzające się na zimno jest przyzwyczajenie. W miarę rozwoju tego wzorca fizjologiczne reakcje na zimno stają się mniej wyraźne niż w stanie nieaklimatyzowanym. Rdzenni mieszkańcy obszarów okołobiegunowych, tacy jak Eskimosi oraz Saamowie reagują na narażenie całego ciała na zimno w taki

sam sposób, jak osoby pochodzące z klimatu umiarkowanego, czyli metaboliczna produkcja ciepła wzrasta poprzez pojawienie się dreszczy, a temperatura skóry i obwodowa utrata ciepła spada z powodu zwężenia naczyń obwodowych [3]. Elsner i wsp. twierdzą, że powtarzające się miejscowe narażenie na zimno może wywołać habituację odpowiedzi zwężającej naczynia całego ciała [22].

Według Armstrong i Thomas adaptacje genetyczne mogą ewentualnie wyjaśniać różnice w dreszczach i reakcjach zwężających naczynia krwionośne w wyniku niskiej temperatury otoczenia, obserwowane u ludności rdzennej okołobiegunowej i z umiarkowanych warunków. Podłużne badania aklimatyzacji wykazały, że habituację można również wywołać w różnym stopniu u osób z regionów o klimacie umiarkowanym, które doświadczają powtarzających się, przerywanych okresów ekspozycji na zimno [4]. Według Marino i wsp. zróżnicowanie stopnia habituacji zbudowane na podstawie ekspozycji na zimno wydaje się być związane z nasileniem stresu. Sugeruje, że fizjologicznie za rozwój habituacji odpowiedzialne są mechanizmy, a nie adaptacje genetyczne. Podczas badań aklimatyzacji uczestników do dość krótkiego wystawienia na zimno, wykazano, że skutki przyzwyczajenia są zwykle ograniczone do: dreszczy, natomiast przy dłuższym czasie ekspozycji i/lub dłuższych okresach aklimatyzacji, widoczne jest wyraźniejsze przyzwyczajenie się zarówno do reakcji drżenia, jak i zwężania naczyń krwionośnych na zimno [48]. Te zmniejszenie reakcji drżenia i zwężania naczyń krwionośnych, które rozwijają się wraz z przyzwyczajeniem do bodźca/stresora, czy to spowodowane życiem w zimnym klimacie, czy też aklimatyzacją do powtarzającej się, okresowej ekspozycji na zimno, może być wystarczająco wyraźne, aby umożliwić większy spadek temperatury wnętrza ciała podczas ekspozycji na zimno niż w przypadku osób nieprzyzwyczajonych [1]. Harinath K. i wsp. zaznacza, że zwiększona sprawność fizyczna może również osłabiać reakcję zwężania naczyń, o tym świadczy wyższa ogólna średnia temperatura skóry i kończyn. Specyficzny mechanizm fizjologiczny leżący u podstaw zmniejszenia dreszczy i reakcji

zwężania naczyń krwionośnych na zimno nie jest jasno określony [30].

## Wysiętek w zimnej wodzie

W krajach nordyckich popularne jest pływanie w zimnej wodzie. Do niedawna sport ten był praktykowany przez małą liczbę ludzi, obecnie pływanie w zimnej wodzie (<5°C) stało się oddzielną konkurencją. Pływanie w zimnej wodzie praktykuje się podczas zimowej pory roku lub całorocznie w zimniejszych lub polarnych regionach [61, 62].

Mila-Kierzenkowska i wsp. przedstawia, że w niektórych północnych krajach takich jak: Finlandia, Polska, Rosja, Norwegia, Szwecja, Dania, Estonia, Litwa, Łotwa i Czechy pływanie w zimnej wodzie jest regularnie praktykowane podczas zimy [49]. Badana jest adaptacja do zimna, zmiany w metabolizmie lipidów, dostosowania wartości hematologicznych, wpływ na układ odpornościowy oraz hormony lub aspekty termoregulacji [40].

Kolettis i wsp. opisują pływanie w zimnej wodzie jako wyjątkową formę. Z reguły pływanie w zimnej wodzie odbywa się w środowisku, w którym panują ujemne temperatury niezależnie od pory roku, np. na biegunie północnym lub południowym. Pływanie w zimnej wodzie jest szczególnie praktykowane przez sportowców ekstremalnych, przy czym Lynne Cox i Lewis Gordon Pugh są uważani za jednych z najbardziej znanych pływaków lodowych na świecie. Lynne Cox z powodzeniem ukończyła wiele przepraw m.in. przez kanał Santa Catalina w Kalifornii, kanał La Manche z Anglii do Francji. W 1987 roku przepłynęła Cieśninę Beringa z wyspy Małej Diomedey na Alasce na Wyspę Wielkiej Diomedey przy temperaturze wody ~4°C. W 2002 roku pływała w wodach Antarktyki przez ok. 25 min, przemierzając ok. 1,7 km. Lewis Gordon Pugh pierwszą próbę przepłynięcia dużej odległości w wodzie jak najbliżej geograficznego bieguna północnego podjął w lipcu 2007 roku. Udało mu się przepłynąć dystans 1 km przez 18:50 min w wodzie o temperaturze -1,7°C na biegunie północnym. 22 maja 2010 r. Pugh jako pierwszy przepłynął jezioro Pumori. Po dwutygodniowej

wspinacze do bazy Mount Everest udało mu się przepłynąć dystans 1 km w zimnej wodzie o temperaturze 2°C w czasie 22:51 min. W 2005 roku Pugh ustanowił rekord dla najbardziej wysuniętego na północ toru pływackiego, jakim kiedykolwiek pływał, kiedy okrążył Verenkenhuken, najbardziej wysunięty na północ przylądek wyspy Spitsbergen. Pięć miesięcy później pobił rekord Lynne Cox w zakresie najbardziej wysuniętego na południe kursu, kiedy okrążył wyspę Petermanna na Antarktydzie [36, 37].

Siems i wsp. wykazali u pływaków zimowych, że intensywna, krótkotrwała ekspozycja całego ciała na zimno wywoływała stres oksydacyjny. W porównaniu z grupą kontrolną, wyjściowe stężenie ważnych składników systemu obrony antyoksydacyjnej było wyższe u pływaków zimowych [58, 59]. Kiedy pływanie w zimnej wodzie jest praktykowane przez osoby o dobrym stanie zdrowia w trybie regularnym, stopniowanym, przynosi pewne korzyści zdrowotne. Z drugiej strony istnieje ryzyko zgonu w przypadku nieznamości lub nieodpowiedniej adaptacji, z powodu początkowej neurogennej reakcji na szok zimny lub z powodu postępującego spadku wydajności pływania lub postępującej hipotermii [36, 48].

Według Manolis osoby z oczywistymi lub jeszcze nierozpoznanymi patologiami sercowo-naczyniowymi mogą być bardziej podatne na działania niepożądane, ponieważ powodują arytmie i ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe, które mogą stanowić znaczne zagrożenie dla zdrowia. Dlatego zalecana jest strategia krok po kroku, zarówno w celu rozpoczęcia, jak i budowania i rozwijania tej działalności, z jednej strony, aby promować i utrzymywać aklimatyzację, chronić przed możliwym ryzykiem narażenia na zimną wodę i ewentualnie wykorzystać obiecujące korzyści zdrowotne [47]. Kąpiele morskie osiągnęły popularność pod koniec XVIII wieku, kiedy opracowano strój kąpielowy i rzekomą „maszynę kąpielową”. Doprowadziło to do gwałtownego rozwoju kurortów nadmorskich, które zachwalały korzyści zdrowotne płynące z kąpeli w morzu. Chociaż istnieje ryzyko związane z pływaniem pod lodem, badania naukowe dowodzą korzyści zdrowotnych pływania w zimnej wodzie. Opisano różne aspekty, takie

jak wpływ na układ sercowo-naczyniowy, aspekty psychologiczne i immunologiczne [23, 67].

## Korzystny wpływ zimnej wody na organizm

Hermanussen i wsp. twierdzą, że na stres związany z zimnem reagują również hormony, takie jak katecholaminy, insulina, hormon tyreotropowy (TSH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH) i kortyzol [31]. Pływanie zimą jako forma treningu wytrzymałościowego może poprawić przystosowanie się do stresu. W badaniach terenowych z udziałem 34 pływaków zimnowodnych w średnim wieku (48–68 lat) określono różne wartości metabolizmu lipidów na początku (październik), w środku (styczeń) i po sezonie (kwiecień). Nastąpił spadek trójglicerydów między styczniem a kwietniem, niższe stężenie homocysteiny (wysokie poziomy są związane z wczesnym rozwojem choroby serca) między październikiem a styczniem oraz między październikiem a kwietniem. Spadek homocysteiny był wyraźniejszy u kobiet niż u mężczyzn [6]. Według Dulac i wsp. zmiany te wynikały z faktu, że pływacy byli aktywni [21]. Chęcińska-Maciejewska i wsp. oraz Knechtle i wsp. są zdania, że pływanie w zimnej wodzie ma pozytywny wpływ na metabolizm insuliny [17, 35].

Huttunen i wsp. uważają, że pływanie w zimnej wodzie wpływa również na ACTH i katecholaminy. Stwierdzono, że jeśli pływacy uczestniczyli w zimowym pływaniu trzy razy w tygodniu w wodzie o temperaturze 0–3°C przez 12 tygodni, nastąpił wzrost ACTH i kortyzolu oraz noradrenaliny. Zanurzenia w wodzie wynosiły 20 s tygodniowo przez 3 miesiące zimowe w wodzie o temperaturze 0–2°C. Uważa się, że wzrost noradrenaliny może prowadzić do zmniejszenia odczuwania bólu [32]. Natomiast Leppäluoto J. zauważył, że regularne trzymiesięczne zimowe pływanie skutkowało spadkiem stężenia katecholamin mierzonych bezpośrednio po zanurzeniu. Wynioskowano, że adaptacja poprzez nawykowe narażenie na chłód zimowego pływania osłabia odpowiedź fizjologiczną i hamuje wzrost katecholamin [43].

Huttunen i wsp. twierdzą, że pływanie w lodowatej wodzie ma pozytywny wpływ na psychiczną sferę człowieka, a nawet może działać antydepresyjnie. Regularne pływanie zimą prowadziło do poprawy ogólnego samopoczucia pływaków, którzy cierpieli na reumatyzm, fibromialgię lub astmę. Opisano przypadek 24-letniej kobiety z objawami ciężkiej depresji i lęku. Pacjentka była leczona od 17 roku życia, a objawy nie ustępowały po konwencjonalnych terapiach, w tym fluoksetynie lub citalopramie. Po urodzeniu córki chciała być wolna od leków i objawów. W tym celu została opracowana nowatorska interwencja składająca się z cotygodniowego programu obejmującego pływanie w zimnej wodzie. Spowodowało to natychmiastową poprawę nastroju po każdym pływaniu oraz trwałe i stopniowe zmniejszenie objawów depresji. Interwencja ostatecznie doprowadziła do ograniczenia stosowania leków, a następnie do ich odstawienia [32]. Jak twierdzi Bottley oraz Lindeman i wsp., ze względu na wzrost katecholamin, pływanie w zimnej wodzie może być formą leczenia depresji, ponieważ aktywuje współczulny układ nerwowy oraz zwiększa stężenie noradrenaliny i  $\beta$ -endorfin [7,45].

Brenke uważa, że istnieje coraz więcej dowodów na to, że osoby zażywające zimnych kąpeli są bardziej odporne na choroby i infekcje [13]. Według Lombardi i wsp. częstość występowania chorób zakaźnych górnych dróg oddechowych jest o 40% mniejsza u pływaków zimowych w porównaniu z grupą kontrolną [46]. Krótkotrwały stres fizjologiczny, przygotowuje układ odpornościowy do walki z infekcjami. Badanie wpływu pływania w zimnej wodzie na funkcjonowanie układu odpornościowego (zwłaszcza leukocytów i immunoglobulin) przyniosło sprzeczne wyniki. Wynika to prawdopodobnie z większości badań dotyczących osób i protokołów badań nieznanymi osobami, które biorą krótką kąpiel w lodowatej wodzie, praktykują dłuższe statyczne pływanie w zimnej wodzie (pozostają w zimnej wodzie bez ruchu) i – pływacy dystansowi, którzy trenowali przez 8 godzin (dynamiczne pływanie w zimnej wodzie) byli bardzo różni [20, 34, 39, 59].

W badaniu Jansky i wsp., reakcje układu odpornościowego na statyczne pływanie w zimnej wodzie były testowane przez uczestników

początkowo zanurzonych w zimnej wodzie, a następnie powtarzających pływanie w zimnej wodzie trzy razy w tygodniu przez sześć tygodni. Osoby biorące udział w eksperymencie regularnie pływały zimą co najmniej raz w tygodniu, przez 2 do 10 minut, w naturalnej temperaturze wody (6,8°C do 2,0°C). Zaobserwowano, że dostosowanie zmienia zarówno liczbę leukocytów w spoczynku, jak i ich reakcję na statyczne pływanie w zimnej wodzie. Zmiany te były jednak niewielkie i o niepewnym znaczeniu, a powtarzane pływanie w zimnej wodzie nie zmieniało odpowiedzi immunoglobulin [33]. Ponadto Brazaitis i wsp. badali reakcję na okresowe zanurzanie w zimnej wodzie. Stres związany z zimnem wywołano przez okresowe zanurzanie w wodzie o temperaturze 14°C. Zaobserwowano, że uczestnicy wykazali różne szybkości chłodzenia temperatury wnętrza ciała. W szczególności osoby, które ochładzały się wolniej, wykazywały oznaki leukocytozy. Wydaje się, że na reakcje na statyczne pływanie w zimnej wodzie duży wpływ ma protokół badania i uczestnicy. Różnicę w leukocytozie między osobami, które ochładzały się szybko lub wolno, można potencjalnie przypisać temu, że osoby ochładzające się wolniej były zanurzane łącznie przez 120 minut, podczas gdy osoby ochładzające się szybciej były zanurzane średnio przez 96 minut [12]. Jansky i wsp. nie stwierdzili wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych po 60 minutach w wodzie o temperaturze 14°C [33], podczas gdy Brazaitis i wsp. wykazali wzrost o 55% po łącznie 120 min w zimnej wodzie o temperaturze 14°C z okresowym dogrzewaniem. W ciągu ~1 minuty od opuszczenia kąpeli, ochotnika osuszono ręcznikiem i zmierzono temperaturę [12].

## Podsumowanie i wnioski

Ciało człowieka ma zdolności adaptacyjne i jest w stanie się zaaklimatyzować do niemal każdych warunków.

Istnieje ryzyko zgonu w przypadku nieprawidłowej adaptacji do zimna, z powodu początkowej neurogennej reakcji na szok zimny lub z powodu postępującego spadku wydajności pływania lub

postępującej hipotermii. Osoby z dysfunkcjami układu sercowo-naczyniowego lub jeszcze nierozpoznanymi patologiami układu krążenia mogą być bardziej podatne na działania niepożądane, które

są zagrożeniem dla zdrowia i życia. Ekspozycja na niską temperaturę otoczenia niesie za sobą wiele korzyści zdrowotnych od poprawy funkcjonowania układu odpornościowego po leczenie depresji.

## Piśmiennictwo

- Adams T, Heberling EJ. Human physiological responses to a standardized cold stress as modified by physical fitness. *J Appl Physiol* 1958; 13(2): 226–230.
- Almeida CM, Hew-Butler T, Soriano RN, Rao S, Wang W, Wang J, Tamayo N, Oliveira DL, Nucci TB, Aryal P, Garami A, Bautista D, Gavva NR, Romanovsky AA. Pharmacological blockade of the cold receptor TRPM8 attenuates autonomic and behavioral cold defenses and decreases deep body temperature. *J Neurosci* 2012; 32(6): 2086–2099.
- Andersen KL, Hart JS, Hammel TH, Sabeen HB. Metabolic and thermal response of Eskimos during muscular exertion in the cold. *J Appl Physiol* 1963; 18(3): 613–618.
- Armstrong DW, Thomas JR. Alterations in resting oxygen consumption in women exposed to 10 days of cold air. *FASEB J* 1991; 5(4): A393–A393.
- Blatties CM. Methods of body temperature measurement. In: Blatties CM. (ed). *Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation*, Singapore: World Scientific Publishing Co; 1998: 273–281.
- Bongers C, Daanen HA, Bogerd CP, Hopman MT, Eijssvogels TM. Validity, reliability, and inertia of four different temperature capsule systems. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50(1): 169–175.
- Bottley KR. Winter wild swimming as individual and corporate spiritual practice. *Pract Theol* 2019; 12(3): 343–344.
- Boulant JA. Hypothalamic neurons regulating body temperature. In: Fregly MJ, Blatties CM. (ed). In: *Handbook of Physiology: Environmental Physiology*. New York: Oxford Press; 1996: 105–125.
- Bradley E, Law A, Bell D, Johnson CD. Effects of varying impulse number on cotransmitter contributions to sympathetic vasoconstriction in rat tail artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(6): H2007–2014.
- Brajkovic D, Ducharme MB, Frim J. Influence of localized auxiliary heating on hand comfort during cold exposure. *J Appl Physiol* 1998; 85(6): 2054–2065.
- Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature* 2004; 432(7015): 345–352.
- Brazaitis M, Eimantas N, Daniuseviciute L, Mickeviciene D, Steponaviciute R, Skurvydas A. Two strategies for response to 14°C cold-water immersion: is there a difference in the response of motor, cognitive, immune and stress markers? *PLoS One* 2014; 9(9): e109020.
- Brenke R. Winter swimming — an extreme form of body hardening. *Therapeutikon* 1990; 4: 466–472.
- Brown CM, Sanya EO, Hilz MJ. Effect of cold face stimulation on cerebral blood flow in humans. *Brain Res Bull* 2003; 61(1): 81–86.
- Castellani JW, Young AJ, Ducharme MB, Giesbrecht GG, Glickman E, Sallis RE. Prevention of cold injuries during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 2012–2029.
- Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 2010; 109(4): 1221–1228.
- Checińska-Maciejewska Z, Miller-Kasprzak E, Checińska A, Korek E, Gibas-Dorna M, Adamczak-Ratajczak A, Bogdanski P, Krauss H. Gender-related effect of cold water swimming on the seasonal changes in lipid profile, ApoB/ApoA-I ratio, and homocysteine concentration in cold water swimmers. *J Physiol Pharmacol* 2017; 68(6): 887–896.
- Degroot DW, Kenney WL. Impaired defense of core temperature in aged humans during mild cold stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): R103–108.
- Ducharme MB, VanHelder WP, Radomski MR. Cyclic intramuscular temperature fluctuations in the human forearm during cold-water immersion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 63(3–4): 188–193.



20. Dugué B, Leppänen, E. Adaptation related to cytokines in man: effects of regular swimming in ice-cold water. *Clin Physiol* 2000; 20(2): 114–121.
21. Dulac S, Quirion A, DeCarufel D, LeBlanc J, Jobin M, Côte J, Brisson GR, Lavoie JM, Diamond P. Metabolic and hormonal responses to long-distance swimming in cold water. *Int J Sports Med* 1987; 8(5): 352–356.
22. Elsner RW, Andersen KL, Hermansen L. Thermal and metabolic responses of Arctic Indians to moderate cold exposure at the end of winter. *J Appl Physiol* 1960; 15: 659–661.
23. Fainer DC, Martin CG, Ivy AC. Resuscitation of dogs from fresh water drowning. *J Appl Physiol* 1951; 3(7): 417–426.
24. Flouris AD, Schlader ZJ. Human behavioral thermoregulation during exercise in the heat. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (suppl 1): 52–64.
25. Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* 1999; 86(5): 1588–1593.
26. Gisolfi CV, Wenger CB. Temperature regulation during exercise: old concepts, new ideas. *Exerc Sport Sci Rev* 1984; 12: 339–372.
27. Glickman-Weiss EL, Cheatham C, Caine N, Blegen M, Marcinkiewicz J, Mittleman KD. The influence of gender and menstrual phase on thermosensitivity during cold water immersion. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71(7): 715–722.
28. Gonzalez RR, Pandolf KB, Gagge AP. Heat acclimation and decline in sweating during humidity transients. *J Appl Physiol* 1974; 36(4): 419–425.
29. Hammel HT, Jackson DC, Stolwijk JA, Hardy JD, Stromme SB. Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set point. *J Appl Physiol* 1963; 18: 1146–1154.
30. Harinath K, Malhotra AS, Pal K, Prasad R, Kumar R, Sawhney RC. Autonomic nervous system and adrenal response to cold in man at Antarctica. *Wilderness Environ Med* 2005; 16(2): 81–91.
31. Hermanussen M, Jensen F, Hirsch N, Friedel K, Kröger B, Lang R, Just S, Ulmer J, Schaff M, Ahnert P, Heyne K, Zeisel HJ. Acute and chronic effects of winter swimming on LH, FSH, prolactin, growth hormone, TSH, cortisol, serum glucose and insulin. *Arctic Med Res* 1995; 54(1): 45–51.
32. Huttunen P, Kokko L, Ylijukuri, V. Winter swimming improves general well-being. *Int J Circumpolar Health* 2004; 63(2): 140–144.
33. Janský L, Pospíšilová D, Honzová S, Ulicný B, Srámek P, Zeman V, Kamínková J. Immune system of cold-exposed and cold-adapted humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 72(5–6): 445–450.
34. Johnson DG, Hayward JS, Jacobs TP, Collis ML, Eckerson JD, Williams RH. Plasma norepinephrine responses of man in cold water. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977; 43(2): 216–220.
35. Knechtle B, Stjepanovic M, Knechtle C, Rosemann T, Sousa CV, Nikolaidis PT. Physiological responses to swimming repetitive “Ice Miles”. *J Strength Cond Res* 2021; 35(2): 487–494.
36. Kolettis TM, Kolettis MT. Winter swimming: healthy or hazardous? Evidence and hypotheses. *Med Hypotheses* 2003; 61(5–6): 654–656.
37. Kuhnle U, Lewicka S, Fuller PJ. Endocrine disorders of sodium regulation. Role of adrenal steroids in genetic defects causing sodium loss or sodium retention. *Horm Res* 2004; 61(2): 68–83.
38. Kukkonen-Harjula K, Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65(3): 195–205.
39. LaVoy EC, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness Environ Med* 2011; 22(4): 343–351.
40. Leard SE, Freis ED. Changes in the volume of the plasma, interstitial and intracellular fluid spaces during hydration and dehydration in normal and edematous subjects. *Am J Med* 1949; 7: 647–654.
41. Lee SM, Williams WJ, Fortney Schneider SM. Core temperature measurement during supine exercise: esophageal, rectal, and intestinal temperatures. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 939–945.
42. Lemaire R. Considérations physiologiques sur la climatisation en milieu désertique. In: *Journées d'Inf Med Soc Sahariennes: Maison de l'UNESCO*, 9, 10, 11 avril 1959. Paris: Phuzza AMG, 1960: 101–112.
43. Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P, Oksa J, Smolander, J, Dugué B, Mikkelsen M. Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, beta-endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(2): 145–153.
44. Lewis T. Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 1930; 15: 177–208.

45. Lindeman S, Hirvonen J, Joukamaa M. Neurotic psychopathology and alexithymia among winter swimmers and controls—A prospective study. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61(2): 123–130.
46. Lombardi G, Ricci C, Banf G. Effect of winter swimming on haematological parameters. *Biochem Med* 2011; 21(1): 71–78.
47. Manolis AS, Manolis SA, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki N, Melita H. Winter Swimming: Body Hardening and Cardiorespiratory Protection Via Sustainable Acclimation. *Curr Sports Med Rep* 2019; 18(11): 401–415.
48. Marino F, Sockler JM, Fry JM. Thermoregulatory, metabolic and sympathoadrenal responses to repeated brief exposure to cold. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(7): 537–545.
49. Mila-Kierzenkowska C, Woźniak A, Szpinda M, Boraczyński T, Woźniak B, Rajewski P, Sutkowy P. Effects of thermal stress on the activity of selected lysosomal enzymes in blood of experienced and novice winter swimmers. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(8): 635–641.
50. Morimoto T. Thermoregulation and body fluids: role of blood volume and central venous pressure. *Jpn J Physiol* 1990; 40(2): 165–179.
51. National Oceanic and Atmospheric Administration. Global Climate Report-Annual 2020. <https://www.noaa.gov/access/monitoring/monthly-report/global/202013>. [dostęp 22.04.2022].
52. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444–E452.
53. Ohnaka T, Tochiara Y, Tsuzuki K, Nagai Y, Tokuda T, Kawashima Y. Preferred temperature of the elderly after cold and heat exposures determined by individual self-selection of air temperature. *J Therm Biol* 1993; 18: 349–353.
54. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58(7): 1526–1531.
55. Sakurada S, Hales JR. A role for gastrointestinal endotoxins in enhancement of heat tolerance by physical fitness. *J Appl Physiol* 1998; 84(1): 207–214.
56. Sazzini M, Schiavo G, De Fanti S, Martelli PL, Casadio R, Luiselli D. Searching for signatures of cold adaptations in modern and archaic humans: hints from the brown adipose tissue genes. *Heredity* 2014; 113: 259–267.
57. Senay LC, Mitchell D, Wyndham CH. Acclimatization in a hot, humid environment: body fluid adjustments. *J Appl Physiol* 1976; 40(5): 786–796.
58. Siems WG, van Kuijk FJ, Maass R, Brenke R. Uric acid and glutathione levels during short-term whole body cold exposure. *Free Radic Biol Med* 1994; 16(3): 299–305.
59. Siems WG, Brenke R, Sommerburg O, Grune T. Improved antioxidative protection in winter swimmers. *QJM* 1999; 92(4): 193–198.
60. Takamata A, Yoshida T, Nishida N, Morimoto T. Relationship of osmotic inhibition in thermoregulatory responses and sweat sodium concentration in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 280: R623–R629.
61. Taylor NA, Tipton MJ, Kenny GP. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol* 2014; 46: 72–101.
62. Taylor NA, Cotter JD. Heat adaptation: guidelines for the optimization of human performance. *Int Sport Med J* 2006; 7(1): 33–57.
63. Thompson CS, Holowatz AL, Kenney WL. Attenuated noradrenergic sensitivity during local cooling in aged human skin. *J Physiol* 2005; 564(Pt1): 313–319.
64. Thompson-Torgerson C, Holowatz AL, Kenney WL. Altered mechanisms of thermoregulatory vasoconstriction in aged human skin. *Exerc Sport Sci Rev* 2008; 36(3): 122–127.
65. Tipton MJ, Wakabayashi H, Barwood M, Eglin C. Habituation of the metabolic and ventilatory responses to cold-water immersion in humans. *J Therm Biol* 2013; 38(1): 24–31.
66. Tipton MJ, Collier N, Massey H, Corbett J, Harper M. Cold water immersion: Kill or cure? *Exp Physiol* 2017; 102(11): 1335–1355.
67. Tipton MJ, Wooler A. *The Science of Beach Lifeguarding*. UK, London: CRC Press, Taylor & Francis, 2016.

68. Toner MM, McArdle WD. Human thermoregulatory responses to acute cold stress with special reference to water immersion. In: Fregly MJ, Blatteis CM. (ed), *Handbook of Physiology: Environmental Physiology*. New York: Oxford Press; 1996: 379–418.
69. Van Beaumont W, Bullard RW. Sweating: its rapid response to muscular work. *Science* 1963; 141(3581): 643–646.
70. Veicsteinas A, Ferretti G, Rennie DW. Superficial shell insulation in resting and exercising men in cold water. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 52(6): 1557–1564.
71. Young AJ. Homeostatic responses to prolonged cold exposure: human cold acclimatization. *Compr Physiol* 2011; 14: 419–438.



# Białka – niedoceniany składnik diety

## Proteins – an underestimated component of the diet

GRAŻYNA CICHOSZ<sup>1</sup>, HANNA CZECZOT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>2</sup>Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie

### Streszczenie

W organizmie człowieka białka stanowią elementy strukturalne komórek; pełnią również funkcje katalityczne, regulacyjne, transportowe i obronne. Ponadto, regulują ekspresję genów, uczestniczą w skurczu mięśni, detoksykacji ksenobiotyków, wywierają korzystny wpływ na metabolizm. Białka są substratami w syntezie wielu hormonów i bioaktywnych związków, np. hemu, glutationu, fosfokreatyny, puryn, zasad azotowych. Zapotrzebowanie organizmu na białko zależne jest od wieku, płci, masy ciała, stanu zdrowia, aktywności fizycznej. Stopień wykorzystania białek diety zależy od ich wartości biologicznej tj. zawartości i proporcji aminokwasów egzogennych, ale też od czynników determinujących strawność i przyswajalność. Optymalna synteza białek endogennych zależna jest przede wszystkim od wartości żywieniowej białek, w mniejszym stopniu od ilości białka w diecie.

Zalecane spożycie białka nie uwzględnia syntezy, metabolizmu i funkcji biologicznych białek w organizmie człowieka; jest znacznie zaniżone w porównaniu z rzeczywistym zapotrzebowaniem. Tymczasem niedobory w diecie pełnowartościowych białek prowadzą do obniżonej odporności (ryzyko infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych), pogorszenia profilu metabolicznego (dyslipidemia, hiperglikemia), dysfunkcji sercowo-naczyniowych, wysokiego ryzyka chorób nowotworowych i neurologicznych.

Odpowiednia podaż w diecie białek zwierzęcych, o największej wartości biologicznej i najlepszej strawności jest warunkiem prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu oraz utrzymania dobrego stanu zdrowia. Stąd konieczność popularyzacji wiedzy oraz promocji działań prozdrowotnych w zakresie spożycia w diecie odpowiedniej ilości białek o najwyższej wartości odżywczej i biologicznej.

**Słowa kluczowe:** białko, zalecane spożycie, aminokwasy

### Abstract

In the human body, proteins are the structural elements of cells; they also have catalytic, regulatory, transport and immunological functions. In addition, they regulate gene expression, participate in muscle contraction, detoxify xenobiotics, and have a beneficial effect on metabolism. Proteins are substrates in the synthesis of many hormones and bioactive compounds, e.g. heme, glutathione, phosphocreatine, purines, nitrogen bases. The recommended dietary allowance for protein depends on age, sex, body weight, health, and physical activity. The degree of utilization of dietary proteins depends on their biological value, i.e. the content and proportion of exogenous amino acids, but also on the factors determining digestibility and bioavailability. The optimal synthesis of endogenous proteins depends primarily on the biological value of the proteins, and to a lesser extent on the amount of protein in the diet.

The recommended protein intake does not take into account the synthesis, metabolism and biological functions of proteins in the human body; is significantly understated compared to actual demand. Meanwhile, deficiencies in the diet of wholesome proteins lead to reduced immunity (risk of bacterial, viral and fungal

infections), worsening of the metabolic profile (dyslipidemia, hyperglycemia), cardiovascular dysfunctions, and high risk of neoplastic and neurological diseases.

Adequate dietary supply of animal proteins, which are characterized by the highest biological value and the best digestibility/susceptibility to digestive enzymes, is a condition for proper growth and development of the organism and maintaining good health. Hence the need to popularize knowledge and promote health-promoting activities in the field of dietary consumption of an appropriate amount of proteins with the highest nutritional and biological value.

**Key words:** protein, recommended dietary allowance, amino acids

---

## Wstęp

Odpowiednia podaż pełnowartościowych białek w diecie zapewnia, nie tylko prawidłowy wzrost i rozwój organizmu, ale także optymalną odpowiedź immunologiczną oraz sprawność intelektualną. Niedobory pełnowartościowego białka zwierzęcego są równoznaczne z deficytem biodostępnego żelaza i cynku, witaminy B12 oraz wielu innych bioaktywnych składników. W konsekwencji dochodzi do pogorszenia profilu metabolicznego (dyslipidemia, hiperglikemia), dysfunkcji sercowo-naczyniowych, wysokiego ryzyka chorób zakaźnych, nowotworowych, neurologicznych.

Mimo to, a może właśnie dlatego najcenniejsze – w detoksykacji i regulacji metabolizmu a także w profilaktyce zdrowia – aminokwasy siarkowe i rozgałęzione oraz białka pochodzenia zwierzęcego, które są ich najlepszym źródłem, są dyskredytowane. Czyżby w trosce o zdrowie publiczne?

## Znaczenie białek w funkcjonowaniu organizmu

Białka stanowią elementy strukturalne wszystkich komórek, pełnią funkcje: katalityczne, regulacyjne, transportowe i obronne. Uczestniczą w detoksykacji, regulacji równowagi kwasowo-zasadowej i utrzymaniu prawidłowego bilansu wodnego w organizmie. Umożliwiają transport różnych substancji, również lipofilnych

(cholesterol, kwasy tłuszczowe, witaminy A, D, E, K) przez błony komórkowe. W płynach ustrojowych transportują tlen (hemoglobina), jony metali (transferyna, ceruloplazmina), hormony steroidowe, substancje odżywcze, leki. Jako przeciwciała i inne składniki układu immunologicznego, białka chronią organizm przed działaniem wirusów, bakterii, pasożytów, ksenobiotyków oraz alergenów pokarmowych [97].

Aminokwasy, które powstają podczas trawienia białek w przewodzie pokarmowym, wykorzystywane są do syntezy *de novo* białek endogennych, a także hormonów tkankowych, neuroprzekaźników (melatonina, serotonina, histamina, dopamina, adrenalina i noradrenalina, kwas  $\gamma$ -aminomasłowy – GABA) oraz aktywnych peptydów, wspomagających prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Stopień wykorzystania białek diety do syntezy endogennych białek ustrojowych zależy od ich wartości odżywczej, tj. zawartości i wzajemnych proporcji aminokwasów egzogennych oraz od czynników determinujących strawność [96].

Szczególnie istotne w regulacji metabolizmu są aminokwasy siarkowe, które działają antyoksydacyjnie, przeciwzapalnie, detoksykacyjnie, regulują pracę układu krwionośnego i nerwowego [62]. Metionina jest niezbędna do syntezy katecholamin, karnityny, DNA, RNA. Natomiast cysteina wchodzi w skład keratyny (skóra, włosy, paznokcie). Dla prawidłowego funkcjonowania organizmu istotne są również pozostałe aminokwasy, zwłaszcza rozgałęzione – BCAA (z *ang.* Branched-Chain Amino Acid) [17].

## Dlaczego zmniejszono zalecane spożycie białka?

Wartość kaloryczna diety jest odwrotnie proporcjonalna do podaży białka i tłuszczu, które działają sycąco. W połowie lat 80. ub. stulecia wypromowano wysokowęglowodanową dietę *light*, która miała zapobiegać otyłości. Spożycie białka ograniczono do mniej niż 15%, a tłuszczu poniżej 30% wartości energetycznej.

W rzeczywistości dieta *light* wpłynęła na gwałtowny wzrost zachorowalności na otyłość i cukrzycę typu 2, nie tylko w USA.

W Globalnej Strategii Walki z Otyłością i Cukrzycą, ogłoszonej przez WHO w 2004 r., kwestię ilości oraz jakości białka w diecie pominięto. Fakt ten jest co najmniej zastanawiający. Czyżby autorzy tej strategii traktowali białka jako przyczynę otyłości? Całkowicie zgodny z Globalną Strategią WHO sposób znakowania żywności wartością odżywczą zaproponowano w Dyrektywie Komisji 2008/100/WE z dnia 28 października 2008. W obu dokumentach uwzględniono referencyjne wartości spożycia energii tj. tłuszczu, w tym kwasów tłuszczowych nasyconych, jedno- i wielonienasyconych oraz węglowodanów i cukrów [23,95]. Przy czym referencyjne wartości spożycia węglowodanów i cukrów znacznie zawyżono, w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Natomiast zawartość białka – najważniejszego składnika diety – została całkowicie pominięta (sic!). Dopiero po interwencjach środowisk naukowych, zawartość białka uwzględniono w sposobie znakowania żywności wartością odżywczą. Zalecane dzienne spożycie zmniejszono jednak z 1–1,5 do zaledwie 0,8 g białka/kg masy ciała (10–15% energii) [24,94].

Podkreślić należy, że zgodne z zaleceniami niskie spożycie, przy równoważnych ilościach białka zwierzęcego i roślinnego, nie pokrywa zapotrzebowania na aminokwasy egzogenne EAA (z *ang.* Essential Amino Acid). Niedobory EAA ograniczają możliwości regeneracji oraz detoksykacji tkanek i narządów, wpływają na osłabienie układu odpornościowego i nerwowego.

W dodatku niedobory białka są równoznaczne z niedoborami związków mineralnych, pierwiastków śladowych i witamin.

W badaniach Forslung i in. [1999] wykazano, że przy spożyciu 1 g białka/kg m. c. dziennie u zdrowych dorosłych, aktywnych fizycznie, bilans azotu jest ujemny [28]. Nawet niewielki niedobór białka wywołuje behawioralne i metaboliczne adaptacje (reaktywna hipoglikemia, hiperfagia), które skutkują zwiększonym spożyciem energii (promują dodatni bilans energetyczny), co zwiększa ryzyko otyłości oraz innych zaburzeń metabolicznych [69].

## Krytycznie o zalecanym spożyciu białka

Normy na białko zostały ustalone na poziomach średniego zapotrzebowania – EAR (z *ang.* – Estimated Average Requirement) oraz zalecanego spożycia – RDA (z *ang.* Recommended Dietary Allowance). Na podstawie wyników metaanaliz, dotyczących bilansu azotu (N) w organizmie, wyliczono, że zapotrzebowanie dorosłego zdrowego człowieka wynosi 105 mg N/kg m. c./dobę. Taką ilość azotu dostarczyć może 0,66 g wysokiej jakości białka i tę ilość EFSA zaakceptowała na poziomie średniego zapotrzebowania – EAR. Dane te dotyczą białka o wartości odżywczej według wskaźnika PD-CAAS (z *ang.* Protein Digestibility – Corrected Amino Acid Score) równego 1, wyliczonego dla średniej zwyczajowej diety w Europie. Na podstawie EAR, po uwzględnieniu współczynników zmienności, ustalono zapotrzebowanie na azot jako równe 133 mg N/kg m. c./dobę, co w przeliczeniu na białko wynosi 0,83 g białka wysokiej jakości na kg m. c./dobę [23,24,29, 38].

Zgodnie z badaniami Instytutu Żywności i Żywienia, przeciętna dieta w Polsce odbiegała od wskaźników białka wzorcowego, pod względem wartości odżywczej. Z tego powodu polskie normy dla białka są wyższe od ilości wymienionych w normach EFSA, gdyż wyliczono je po zastosowaniu wskaźnika wartości odżywczej białka PD-CAAS dla białka średniej krajowej racji

pokarmowej. Na tej podstawie, jako poziom średniego zapotrzebowania – EAR – przyjęto białko racji pokarmowej krajowej w ilości 0,73 g/kg m. c./dobę (dla mężczyzn i kobiet  $\geq$  19. roku życia), a za poziom zalecanego spożycia – RDA – 0,90 g/kg m. c./dobę [38].

Zgodnie z definicją, referencyjne zakresy spożycia (RDA) pokrywają zapotrzebowanie na składniki odżywcze 97,5% populacji. W wartości referencyjnej uwzględnione jest średnie zapotrzebowanie, zwiększone o współczynnik zmienności. W ten sposób zminimalizowane jest ryzyko wystąpienia objawów niedoboru składników odżywczych i związanych z tym zaburzeń metabolicznych. W odniesieniu do typowych wzorców żywieniowych w krajach rozwiniętych, referencyjne spożycie białka powinno dostarczyć wszystkich niezbędnych aminokwasów w wystarczających ilościach, niezależnie od wartości biologicznej różnych białek spożywanych indywidualnie [71].

Referencyjne/zalecane spożycie białka (RDA) na poziomie 0,8 g/kg m.c./dobę, opracowano na podstawie wyników badań (z lat 80. i 90.), realizowanych w nielicznych grupach osób, zwłaszcza  $>70$  roku życia, u których metoda bilansu azotu nie doszacowuje rzeczywistego zapotrzebowania na białko. Opracowane przez EFSA w roku 2013 populacyjne zakresy spożycia – DRVs (z *ang.* Dietary Reference Values), aktualizowane w 2019 roku, są całkowicie zgodne z powyższymi założeniami. Tak więc, od opublikowania w roku 2007 referencyjne zalecenia dotyczące dziennego spożycia białka, proponowane przez WHO i EFSA, nigdy nie były aktualizowane [29].

Wiarygodność naukowa zalecanego spożycia (RDA) zależy od rzetelności oceny średnich wymagań. Główne zastrzeżenia w związku z zalecanym spożyciem białka dotyczą stosowanej metodologii [25,29,49,71,96]. Bilans azotowy (bilans N) zakłada, że u zdrowych dorosłych osób (przy braku akumulacji azotu w organizmie) spożycie azotu z żywnością powinno być równe jego wydalaniu. W całodobowej ilości moczu i kału, pobranego od badanych osób, oznaczane są różne formy azotu: mocznik, amoniak, azotyny, azotany, aminokwasy (AA) i inne substancje azotowe. U zdrowych dorosłych osób utrata azotu

w moczu i kale jest stała i wynosi odpowiednio 36 i 10 mg/kg m. c. dziennie [30]. Natomiast straty azotu przez skórę, pot, włosy, paznokcie i oddychanie, wynoszą 8 mg/kg m. c. dziennie [102]. Badania bilansu azotowego muszą być prowadzone w warunkach klinicznych, stąd ocena zapotrzebowania na białko jest krótkotrwała, w dodatku dotyczy nielicznych osób. Tymczasem zdrowotne konsekwencje niedoboru bądź nadmiaru białka w diecie wymagają oceny długoterminowej [29,49,96].

Wynikające z bilansu azotowego, referencyjne/zalecane spożycie białka, jest drastycznie zaniżone (o 30–50%) w porównaniu z rzeczywistym zapotrzebowaniem organizmu. Wykazano to w ocenie zapotrzebowania na białko (w różnych grupach wiekowych) z wykorzystaniem metody wskaźnikowego utleniania aminokwasów (IAAO) [25].

Podkreślić należy, że zarówno w wyliczeniach wartości odżywczej dla średniej zwyczajowej diety w Europie, jak też krajowej racji pokarmowej uwzględniono białka wysokiej jakości. Przyjęto założenie, że ograniczenia w dostępności niezbędnych aminokwasów raczej nie występują. Mimo to zalecano równoważne spożycie białek zwierzęcych i roślinnych. A przecież wiadomo, że białka roślinne nie zawierają kompletu aminokwasów egzogennych, w dodatku ich trawienie jest utrudnione ze względu na obecność wielu składników antyżywnościowych.

Ponadto, konsekwencją wysokowydajnych technologii przetwórstwa żywności, w których zamiast białek stosowane są hydrokoloidy (wielocukry wiążące wodę) oraz substytucja pełnowartościowych białek zwierzęcych – roślinnymi, jest ok. 2-krotny spadek zawartości białka, w uznawanych za wysokobiałkowe produktach spożywczych.

Z powyższych względów przy równoważnym spożyciu białek zwierzęcych i roślinnych referencyjne/zalecane spożycie białka nie dostarcza wszystkich niezbędnych aminokwasów w wystarczających ilościach, dlatego wiarygodność naukowa RDA jest wątpliwa. Tym bardziej, że w porównaniu z rzeczywistym zapotrzebowaniem organizmu, wynikające z bilansu azotowego, zalecane spożycie jest znacznie zaniżone [25].



## Zalecane spożycie białka nie uwzględnia potrzeb metabolicznych

Rzeczywiste zapotrzebowanie na aminokwasy egzogenne (EAA) może być 2 a nawet 3-krotnie większe, niż wynika z bilansu azotowego. W różnych wersjach zaleceń dietetycznych uwzględniane są wyłącznie EAA, które stanowią tylko 8–27% dziennego zapotrzebowania. Tymczasem AA, konieczne do syntezy białka w organizmie, zużywane są w znacznie większych ilościach niż EAA [96]. Zalecane spożycie białka pokarmowego nie uwzględnia syntezy, metabolizmu i funkcji biologicznych białek w organizmie człowieka. Skutkiem niskiego spożycia białka może być ograniczona endogenna synteza białka, nie tylko w mięśniach szkieletowych [34, 93, 101].

W badaniach wykazano ujemny bilans azotowy przy dziennym spożyciu białka w ilości 1 g/kg m. c. u zdrowych dorosłych, aktywnych fizycznie [28]. Korzystny bilans białka w organizmie zapewniała konsumpcja kilku posiłków, dostarczających 2,5 g białka/kg m. c./dzień. Głównym rezerwuarem AA w organizmie są mięśnie szkieletowe, które wraz z wiekiem ulegają osłabieniu pod względem masy oraz siły fizycznej. Po 14 tygodniach stosowania diety z zalecaną ilością białka (0,8 g/kg m. c./dzień) u starszych osób stwierdzono spadek masy mięśni szkieletowych [14]. Zwiększenie spożycia białka (o 25–35% powyżej zalecanego) poprawiło anabolizm białek mięśniowych i zmniejszyło postępującą utratę masy mięśniowej u seniorów [15;35].

W Wielkiej Brytanii, gdzie zalecane spożycie białka wynosi 0,75 g/kg m. c./dzień, populacja osób starszych nie spożywa wystarczających jego ilości. Powyższe zalecenia realizowało poniżej 50% badanych; mniej niż 15% osób uczestniczących w badaniach realizowało zalecenia ESPEN (1,2 g białka/kg m. c./dzień) i tylko jeden uczestnik zjadał po 25 g białka w 3 posiłkach [58].

W randomizowanym badaniu, z udziałem 29 mężczyzn w wieku >70 lat, wykazano, że spożywanie przez 10 tygodni diety dostarczającej 1,6 w porównaniu z 0,8 g białka/kg m. c./dzień

zwiększało beztłuszczową masę ciała i poprawiało siłę nóg [56]. Rezultaty badań dowodzą, że mięśnie szkieletowe u osób starszych nie są pozbawione zdolności do syntezy białek mięśniowych – MPS (z *ang.* muscle protein synthesis), w odpowiedzi na spożycie białka, są jednak mniej wydajne. Z tego powodu, aby maksymalnie stymulować MPS, konieczne jest wyższe spożycie białka [57,66,84]. Przy takim samym spożyciu tempo syntezy mięśni szkieletowych (u zdrowych osób dorosłych) jest wyższe o 25%, gdy spożycie białka jest równomiernie rozłożone na 3 posiłki, w porównaniu z sytuacją, gdy większość białka jest spożywana podczas wieczornego posiłku [51].

Z powyższych badań wynika, że potrzeby funkcjonalne organizmu znacznie wykraczają poza syntezę białek i zapewnienie równowagi azotowej. Zgodne z zalecaniami niskie spożycie białka nie uwzględnia ani fizjologicznego zapotrzebowania na EAA w tkankach (nie tylko mięśni szkieletowych), ani endogennej syntezy i funkcji białek, ani znaczenia AA w metabolizmie, w tym homeostazie antyoksydacyjnej. Kryterium rzeczywistego zapotrzebowania na białko i AA powinny być potrzeby funkcjonalne organizmu (masa i siła mięśni szkieletowych, odporność na choroby zakaźne, przeżycie i wzrost płodu), a nie bilans azotu [99].

## Konieczna weryfikacja zalecanego spożycia białka

Na podstawie przedmiotowej literatury z bazy PubMed (DA-CH Protein Working Group), w ośmiu z 21 badań (lata 2000–2007) wykazano wyraźny wpływ podaży białka na syntezę białek mięśniowych u młodszych i starszych osób. Eksperymentalne testy metaboliczne wykazały, że osoby starsze wymagają większych ilości aminokwasów do maksymalnej syntezy białek mięśniowych. Przy wyższym spożyciu białka obserwowano lepsze parametry funkcjonalne w zakresie siły i mobilności mięśni szkieletowych. W kilkuletnim okresie obserwacji stwierdzono mniejszą utratę określonych parametrów czynnościowych mięśni (np. siły uchwytu).

Wyniki dwóch prospektywnych badań kohortowych potwierdziły mniejsze ryzyko osłabienia fizycznego u osób starszych przy wyższym (1,2 vs 1g/kg m. c./dzień) spożyciu białka w okresie około 3 lat [71].

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, zaproponowano zwiększenie zalecanego spożycia białka z 0,8 do 1,0 g/kg m. c./dzień zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn powyżej 65 roku życia [71]. Jest to zgodne z wynikami opracowań Grupy Badawczej PROT-AGE [6], Europejskiego Towarzystwa Żywności Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) [20] oraz Europejskiego Towarzystwa Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy i Choroby Zwyrrodnieniowej Stawów – ESCEO (z ang. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) [72] zalecających spożycie białka w ilości 1,0–1,2 g/kg m. c./dzień u osób w wieku > 65 lat lub młodszych (>50 lat) w celu zachowania dobrego stanu zdrowia i sprawności fizycznej.

Ponadto, w badaniach PROT-AGE oraz ESPEN wykazano wyraźny wzrost zapotrzebowania na białko u osób z ostrymi lub przewlekłymi chorobami (1,2–1,5 g białka/kg m. c.) oraz ciężkimi chorobami, urazami bądź niedożywieniem (2,0 g białka / kg / m. c.) [6,20]. Instytut Żywności i Żywnienia zaleca codzienne spożycie białka w ilości 1,0 g/kg m. c. dla osób w wieku > 65; 1,2–1,5 g/kg m. c. przy zdiagnozowanych schorzeniach oraz do 2,2 g/kg m. c. przy sarkopenii i niedożywieniu białkowym [58]. Stosując metodę wskaźnikowego utleniania aminokwasów (IAAO) wykazano, że zapotrzebowanie na białko zdrowych kobiet w ciąży jest znacznie wyższe niż aktualne zalecenia, tj. 1,2 g/kg m. c./dzień [80]

Z licznych badań wynika, że ze względu na parametry metaboliczne oraz czynnościowe, spożycie białka powyżej zalecanej ilości jest korzystne, zwłaszcza dla dorosłych >50 lat oraz kobiet w ciąży. Mimo licznych dowodów naukowych, proponowane przez WHO i EFSA, referencyjne spożycie białka na poziomie zaledwie 0,8 g/kg m. c./dzień nie zostało zmienione [24,94].

## Dieta wysokobiałkowa bezpieczna dla zdrowia

Na podstawie bilansu azotowego oszacowano, że zdrowi dorośli tolerują spożycie nawet 3,5 g białka/ kg m. c. dziennie, tj. 280 g dla osoby o masie 80 kg. Wyniki licznych badań wskazują na dopuszczalne maksymalne codzienne spożycie białka w ilości 2 do 2,5 g/kg m. c.. Dla osoby o masie ciała 80 kg, stosującej dietę 2900 kcal, odpowiada to spożyciu 160 do 200 g białka dziennie (25% energii z białka) [10].

Metabolizm białka w organizmie człowieka podlega ścisłej kontroli. Nadmiar AA (z wyjątkiem amidu kwasu glutaminowego/glutaminy w mięśniach szkieletowych) ulega utlenieniu do CO<sub>2</sub>, wody i mocznika. Przy zbyt niskim spożyciu białka utlenianie AA jest ograniczone; AA są preferencyjnie kierowane na szlak syntezy. Niedobór konkretnego EAA (aminokwas ograniczający) zmniejsza wykorzystanie do endogennej syntezy białek wszystkich pozostałych AA, które są degradowane w sposób specyficzny dla tkanki. Zatem optymalna synteza białek endogennych (przy minimalnym utlenianiu AA), zależna jest przede wszystkim od jego wartości żywieniowej tj. zawartości EAA, w mniejszym stopniu od ilości białka w diecie [98].

Wysokie spożycie białka (> 2 g/kg m. c. dziennie dla dorosłych) zwiększa „ładunek azotu” w przewodzie pokarmowym, wątrobie i nerkach. Przekroczenie bezpiecznych górnych limitów spożycia białka powoduje dyskomfort jelit (nudności, biegunka, odwodnienie) oraz zaburzenia metaboliczne (hiperamionokwasemia, hiperamonemia, hiperinsulinemia). Wynika to z ograniczonych zdolności wątroby, jelit i nerek do detoksykacji amoniaku [11].

Problemy zdrowotne, związane z nadmiarem białka w diecie, ulegają zaostrzeniu przy zbyt niskim spożyciu węglowodanów. Jest to konsekwencją dodatkowych obciążeń wątroby i nerek w związku z produkcją dużych ilości glukozy z AA, niezależnie od usuwania nadmiernej ilości amoniaku i mocznika. Glukoza jest niezbędną do zaspokojenia potrzeb energetycznych mózgu,

erytrocytów, rdzenia nerki i komórek siatkówki, a także do produkcji NADPH, wspomagającego liczne reakcje biochemiczne [74].

Większość badań nie potwierdza zaburzeń czynności jelit, wątroby, nerek oraz układu krążenia u zdrowych ludzi, przy spożyciu białka w ilości  $\leq 2$  g/kg m. c./dzień [68]. W obecności argininy, w wątrobie amoniak jest przekształcany w mocznik. Ponadto, nerki usuwając  $H^+$ , łączą go z pochodzącym z glutaminy  $NH_3$  w celu wytworzenia  $NH_4^+$ , wydalanego z moczem. NO rozszerzając naczynia krwionośne, zwiększa przepływ krwi i szybkość przesączania kłębuszkowego. U zdrowych dorosłych osób spożycie białka w ilości 1,6 g/kg m. c./dzień przez 6 miesięcy skutkowało niewielkim wzrostem współczynnika przesączania kłębuszkowego o 5% oraz masy nerek o 2,5%. Maksymalną wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego obserwowano przy spożyciu białka w ilości 2 g/kg m. c./dzień [12]. U osób dorosłych z nadwagą/otyłością oraz cukrzycą typu 2, stosowanie diety zawierającej 90–120 g białka, nie wpływało na czynność nerek, w porównaniu z osobami spożywającymi 55–70 g białka dziennie [39].

Twierdzenia o rzekomo szkodliwych skutkach zdrowotnych diety wysokobiałkowej np. na rozwój dysfunkcji nerek czy upośledzenie zdrowia kości – nie są poparte badaniami klinicznymi [13]. Jedynie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek wysokie spożycie białka powoduje pogorszenie stanu zdrowia [84]. Co ważniejsze, zwiększona podaż białka w diecie jest pozytywnie skorelowana ze zdrowiem kości [13]. Dlatego wytyczne ESCEO zalecają spożycie co najmniej 1,0 – 1,2 g/kg m. c./dzień w celu zapobiegania osteopenii i osteoporozie [72]. Spożycie białka w ilości do 2 g/kg m. c./dzień jest bezpieczne dla zdrowych dorosłych, a także seniorów [5].

## Optymalne dla zdrowia spożycie białka

W przypadku osób dorosłych aktywnych fizycznie, stosowanie diety wysokobiałkowej (2,5 g białka/kg m.c./dzień) nie jest szkodliwe.

Potwierdza to stan zdrowia sportowców, którzy często przekraczają to spożycie nawet 2-krotnie. Natomiast w przypadku osób o niskiej aktywności fizycznej stosowanie diety wysokobiałkowej jest mało prawdopodobne. Przy masie ciała 70 kg należałoby codziennie spożywać 875 g wysokobiałkowych produktów spożywczych, o średniej zawartości białka ok. 20%.

Realizacja zapotrzebowania na białko zależna jest nie tylko od jego ilości ale także jakości, determinowanej składem aminokwasowym, strawnością i biodostępnością. Największą wartością odżywczą, spośród wszystkich białek w diecie człowieka, charakteryzują się białka serwatkowe. Ich anaboliczne właściwości wynikają z wysokiej zawartości leucyny, argininy, lizyny oraz AA siarkowych (metionina i cysteina). Ponadto, w jelicie cienkim pojedyncze AA są szybciej uwalniane z białek serwatki (białko trawione w ciągu 1 godziny) niż z kazeiny (białko trawione powoli), aby wspierać syntezę białek mięśniowych bezpośrednio po wysiłku.

W przypadku zdrowych i dorosłych osób, w warunkach spoczynku i po wysiłku, spożycie 17,5 do 40 g białka zwierzęcego (w postaci białek serwatkowych, odtłuszczonego mleka lub wołowiny) stymulowało syntezę białek mięśni szkieletowych w znacznie większym stopniu niż równoważna ilość białka sojowego [88]. Natomiast długotrwały wegetarianizm skutkowało zmniejszeniem masy mięśniowo-szkieletowej u starszych kobiet w porównaniu ze stosowaniem diety tradycyjnej (18,2 vs 22,6 kg beztłuszczowej masy ciała). Jednak odpowiednie spożycie pełnowartościowego białka zwierzęcego, np. mięsa o dużej zawartości składników odżywczych, może odwrócić konsekwencje niedoborów białka u osób dorosłych w wieku  $\geq 51$  lat. Jest to niezwykle istotne dla utrzymania masy mięśniowo-szkieletowej, a tym samym poprawy zdrowia i kondycji seniorów [50].

Porównując sposób żywienia się członków różnych plemion tzw. myśliwych-zbieraczy wykazano, że w większości diet (73%) dominują produkty zwierzęce (56–65% energii). Wartość energetyczna tych diet pochodzi w 27% z białka, w 29% z tłuszczu i tylko w 31% z węglowodanów.

Zakładając, że codzienne spożycie energii przez myśliwych-zbieraczy wynosi 2000 kcal, to białko będzie w nim stanowiło 135 g, tłuszcz – 64 g, a węglowodany – 155 g (proporcje 1:0,5:1,1) [31]. Podkreślić należy, że prowadzący pierwotny tryb życia myśliwi – zbieracze są całkowicie wolni od chorób cywilizacyjnych, w odróżnieniu od społeczeństw krajów rozwiniętych.

## Jak dyskredytowane są białka pochodzenia zwierzęcego?

Białka są niezastąpionym, ale też najdroższym składnikiem diety. Od ponad 20 lat, w różnych ośrodkach naukowych, podejmowane są próby wykazania zalet białek roślinnych, zwłaszcza sojowego, przy jednoczesnej dyskredytacji białek pochodzenia zwierzęcego.

### Rzekomo insulintropowe działanie białek zwierzęcych

Metaanaliza 11 badań kohortowych (dane PubMed i Embase) wykazała, że wysokie spożycie białka, zwłaszcza zwierzęcego, może zwiększać ryzyko cukrzycy typu 2; zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Natomiast duże spożycie białek roślinnych zmniejszało to ryzyko, ale tylko u kobiet. Porównując wpływ różnych produktów wysokobiałkowych wykazano, że mięso czerwone (nieprzetworzone i przetworzone) zwiększa ryzyko, podczas gdy soja, nabiał i produkty mleczne zmniejszają ryzyko cukrzycy typu 2 [27]. W badaniach EPIC (z ang. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) wykazano, że wysokie spożycie białka ogółem oraz zwierzęcego wiązało się z umiarkowanie podwyższonym ryzykiem cukrzycy typu 2 w dużej grupie dorosłych Europejczyków. Z tego powodu kwestionowana jest celowość stosowania diet izoenergetycznych bogatych w białka pochodzenia zwierzęcego [87].

Podobne rezultaty uzyskano w ramach prospektywnego badania KUOPIO, w którym badano wpływ różnych białek na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u 2332 fińskich mężczyzn w wieku 42 – 60 lat. Średnie spożycie białka

wyniosło 15,7 % energii, w tym 69,8% ze źródeł zwierzęcych. Podczas obserwacji (średnio 19 lat) zidentyfikowano 432 przypadki cukrzycy typu 2. Wykazano, że zwiększone spożycie produktów roślinnych oraz jaj skutkowało zmniejszonym ryzykiem cukrzycy. W badaniach modelowych wykazano, że zastąpienie 1% energii z węglowodanów energią z białka zwiększało ryzyko cukrzycy o 5%. Jednak przy zwiększonym spożyciu błonnika zależność ta malała. Natomiast zastąpienie 1% energii z białka zwierzęcego energią z białka roślinnego skutkowało zmniejszeniem ryzyka cukrzycy typu 2 o 18%, również po skorygowaniu o BMI [91]. Autorzy powyższych badań zastrzegali jednak, że uzyskane wyniki mogą nie być porównywalne z dietami wysokobiałkowymi (>20% energii z białka). Poza tym, nie mogą być uogólniane na kobiety i inne grupy wiekowe, a zwłaszcza inne populacje ze względu na fakt, że przemiany metaboliczne zależne są nie tylko od białka, ale od wszystkich składników diety [91].

W projekcie PREVIEW uwzględniono prospektywne analizy z 4 badań populacyjnych (z Europy i Kanady), obejmujące >75 000 osób. Wiek badanych wynosił 38–52 lata, odsetek osób z nadwagą i otyłością wahał się od 48 do 54%, spożycie energii z białka wynosiło 14,9 do 17,4 %. W jednym z uwzględnionych w projekcie badań (NQPlus) spożycie białka roślinnego i zwierzęcego było prawie zrównoważone (średnio 34,4 w porównaniu z 40,2 g/d), w pozostałych przeważało białko zwierzęce. Z porównania badań populacyjnych wynika, że wyższe spożycie białka wiąże się z mniejszym ryzykiem stanu przedcukrzycowego oraz cukrzycy typu 2. Jednak po dodatkowej korekcie, w której uwzględniono BMI, zależność powyższa nie była jednoznaczna. Dowodzi to, że w interpretacji związku między spożyciem białka a zachorowalnością na cukrzycę typu 2 kluczową rolę odgrywa BMI uczestników badań [76].

Rola białek i aminokwasów pokarmowych w homeostazie glukozy jest złożona i obejmuje wiele mechanizmów regulacyjnych. Diety bogate w białko znacznie zwiększają wydatek energetyczny poprzez podniesienie termogenezy poposiłkowej i spoczynkowego tempa metabolizmu;

podczas odchudzania łagodzą spadek spoczynkowego wydatku energetycznego. Co prawda, wyższe spożycie białka zwiększa zapotrzebowanie na insulinę, stanowi to jednak ryzyko wyłącznie dla osób z zespołem metabolicznym i/lub otyłych [44]. W badaniach Sluik i wsp. [2019] wykazano, że proporcjonalnie do spożycia białka (g/kg m. c./dzień) ryzyko cukrzycy typu 2 malało. Jednocześnie we wszystkich kohortach wyższe spożycie białka korelowało z niższą masą ciała i BMI [76].

Niewątpliwie głównym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 jest otyłość. Białka pochodzące z różnych źródeł, o zróżnicowanym składzie peptydowym i aminokwasowym, mogą wywoływać odmienny wpływ na metabolizm glukozy i insuliny. Najważniejszą przyczyną rozbieżności rezultatów różnych badań są jednak uwarunkowania metaboliczne uczestniczących w nich osób [44,76,91]. Uzyskane wyniki badań nie uprawniają do przypisywania białkom zwierzęcym działania insulinotropowego. Tym samym nie wskazują na konieczność ich eliminacji z diety w celu zmniejszenia ryzyka otyłości oraz cukrzycy typu 2.

### **Czerwone mięso – rzekoma przyczyna nowotworów i chorób kardiometabolicznych**

W amerykańskim projekcie Continuous Update Project wykazano, że czerwone mięso zwiększa ryzyko raka jelita grubego – o 17% przy regularnej konsumpcji 100 g nieprzetworzonej wołowiny dziennie i o 18% przy konsumpcji 50 g mięsa przetworzonego [16]. Jednak z metaanalizy 34 badań prospektywnych (w tym 25 niezależnych) wynika, że dostępne dane epidemiologiczne nie są wystarczające, aby wykazać jednoznacznie pozytywny związek między spożyciem czerwonego mięsa a rakiem jelita grubego [2]. Od połowy lat 90. ub. stulecia w hodowli zwierząt rzeźnych w USA stosowane są hormony m.in. syntetyczny estradiol, o udokumentowanym działaniu kancerogennym [79]. Dlatego też rzekomo rakotwórcze właściwości czerwonego mięsa nie znalazły potwierdzenia w żadnym z 27 niezależnych prospektywnych badań kohortowych, zrealizowanych poza USA [3]. Większość naukow-

ców kwestionuje związek przyczynowy między konsumpcją czerwonego mięsa a ryzykiem raka okrężnicy i jelita grubego [7,8,43,64,85].

Podkreślić należy, że wpływ spożycia czerwonego mięsa na zachorowalność zależy od stopnia jego przetworzenia. Z badań japońskich wynika, że skutkiem częstej konsumpcji przetworzonego czerwonego mięsa, było zwiększone ryzyko zachorowania na raka okrężnicy, ale tylko u kobiet. Podobnej zależności nie zaobserwowano w związku ze spożyciem mięsa drobiowego. Na tej podstawie autorzy badań twierdzą, że spożycie wołowiny, wieprzowiny oraz przetworzonego czerwonego mięsa może być związane z wyższym ryzykiem raka okrężnicy [37].

Z metaanalizy wynika, że spożycie czerwonego mięsa (100g dziennie) oraz przetworzonego czerwonego mięsa (50g dziennie) zwiększa ryzyko raka żołądka. Natomiast konsumpcja białego mięsa była ujemnie skorelowana z ryzykiem raka żołądka [40]. Metaanaliza z 12 badań kliniczno-kontrolnych i 3 badań kohortowych nie wykazała związku między zachorowalnością na nowotwory nerek a spożyciem czerwonego lub przetworzonego mięsa [1]. Natomiast w przypadku dużego spożycia podrobów wzrastało ryzyko raka pęcherza [21].

W dyskredytacji produktów zwierzęcych wykorzystywany jest argument o rzekomym wpływie spożycia mięsa na zwiększone ryzyko raka piersi. W badaniu kliniczno-kontrolnym z udziałem 250 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem piersi wykazano, że związek między spożyciem mięsa a rakiem piersi jest niespójny. Spożycie mięsa czerwonego (nieprzetworzonego), białego i grillowanego nie było istotnie związane z ryzykiem choroby. Natomiast spożycie przetworzonego mięsa tylko 1–2 razy w tygodniu wiązało się z 2,7-krotnym wzrostem ryzyka raka piersi [59]. W badaniach Lo i in., [2020] uczestniczyło 42 012 kobiet, w okresie obserwacji (średnio 7,6 lat) rozpoznano 1536 przypadków raka piersi. Nie wykazano żadnych zależności między spożyciem czerwonego mięsa, technikami obróbki kulinarnej, szacunkowym poziomem amin heterocyklicznych i żelaza hemowego a ryzykiem raka piersi. Z mniejszym ryzykiem raka piersi korelowało duże spożycie drobiu [48].

W metaanalizie z 46 badań kohortowych (baza PubMed) wykazano, że nie ma żadnego związku ze spożyciem drobiu, jaj, orzechów i mleka pełnego a ryzykiem raka piersi. Wyższe spożycie czerwonego mięsa może być czynnikiem raka piersi, podczas gdy wysokie spożycie produktów sojowych i mleka chudego może to ryzyko zmniejszać [100]. U kobiet po menopauzie (193 742 osoby w tym 9305 przypadków raka piersi) spożycie czerwonego mięsa było dodatkowo związane z ryzykiem nowotworu. Wykazano dodatnią korelację między spożyciem żelaza hemowego oraz azotynów, ale tylko przy konsumpcji przetworzonego czerwonego mięsa [36].

Z metaanalizy 9 dużych badań kohortowych wynika, że wysokie spożycie przetworzonego czerwonego mięsa wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca – CHD (z ang. Coronary Heart Disease), cukrzycy typu 2, niektórych nowotworów. Przetworzona żywność jest źródłem dużych ilości soli, azotynów, żelaza hemowego, wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych oraz amin heterocyklicznych. Dlatego nie wykazano związku między zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością a spożyciem nieprzetworzonego czerwonego mięsa [73].

W zależności od stopnia przetworzenia, wpływ spożycia czerwonego mięsa na chorobę wieńcową – CHD i cukrzycę typu 2 jest zróżnicowany. Na podstawie 17 prospektywnych badań kohortowych i 3 badań kliniczno-kontrolnych (1 218 380 osób, w tym 23 889 przypadków CHD, 2280 udarów i 10797 przypadków cukrzycy) wykazano, że spożycie czerwonego mięsa nie było związane z CHD (n-4 badania) lub cukrzycą (n-5 badań). W przeciwieństwie do tego, spożycie przetworzonego mięsa (50g dziennie) skutkowało większym o 42% ryzykiem CHD (n-5 badań) oraz większym o 19% ryzykiem cukrzycy (n-7 badań). Spożycie mięsa przetworzonego nie było jednak związane z ryzykiem udaru mózgu (n-3 badania) [53]. Przetworzone czerwone mięso nie jest korzystne dla zdrowia kardiometaabolicznego, przede wszystkim z powodu wyższej (o ok. 400%) zawartości chlorku sodu, w porównaniu z mięsem nieprzetworzonym. Natomiast zawartość

żelaza hemowego i cholesterolu egzogenego okazała się mniej istotna [52].

Do niedawna za główną przyczynę chorób sercowo-naczyniowych uznawano wysoki poziom cholesterolu. Co prawda nigdy nie przedstawiono wiarygodnych dowodów naukowych na związek cholesterolu egzogenego (pokarmowego) z zachorowalnością na miażdżycę. Jednak hipercholesterolową teorię wykorzystano do dyskredytacji, stabilnych oksydacyjnie, tłuszczów zwierzęcych [77]. Aktualnie ryzyko chorób kardiometaabolicznych kojarzone są z aminokwasami siarkowymi oraz żelazem hemowym.

Podkreślić należy, że w większości badań, przy konsumpcji nieprzetworzonego czerwonego mięsa, nie wykazano żadnego związku między żelazem hemowym a chorobą niedokrwinną serca – CHD. Taki związek wykazano wyłącznie przy konsumpcji mięsa przetworzonego, mimo iż zawiera ono znacznie mniej (ok. 2-krotnie) żelaza hemowego w porównaniu z mięsem nieprzetworzonym. Niższa zawartość żelaza hemowego w mięsie przetworzonym jest skutkiem, stosowanego powszechnie, dodatku hydrokoloidów oraz substytucji mięsa białkami sojowymi. Istnienie korelacji między spożyciem przetworzonego mięsa a zachorowalnością na CHD, nie jest dowodem na to, że przyczyną CHD są aminokwasy siarkowe i żelazo hemowe.

Jedną z głównych przyczyn CHD jest hiperhomocysteinemia, jako skutek niedoborów witamin B6, B9 i B12. Niezależnie od tego, niedobory SAA (wynikające m.in. z denaturacji białek w procesach technologicznych), prowadzą do osłabionej obrony antyoksydacyjnej mitochondriów. Tym samym nie ma naukowych podstaw do twierdzenia jakoby aminokwasy siarkowe oraz żelazo hemowe zwiększały ryzyko choroby niedokrwiennej serca [41].

### **Rzekomo szkodliwe aminokwasy rozgałęzione**

Przedmiotem dyskredytacji są aminokwasy rozgałęzione – BCAA (z ang. Branched-Chain Amino Acid), tj. leucyna, izoleucyna i walina. Zdeponowane w mięśniach szkieletowych BCAA umożliwiają zwiększoną proliferację limfocy-

tów, zwiększając ekspresję genów zaangażowanych w obronę przeciwutleniającą. Dzięki temu zmniejszają stres oksydacyjny w mięśniach szkieletowych, co skutkuje osłabioną odpowiedzią zapalną [17].

U osób otyłych, z zespołem metabolicznym, stwierdzono podwyższone poziomy BCAA we krwi i powiązano to z ryzykiem cukrzycy typu 2. W badaniach na gryzoniach żywionych dietą zachodnią (wysokowęglowodanową), suplementacja BCAA rzekomo promowała otyłość i cukrzycę, co skutkowało krótszym czasem życia [60]. Jednak w innych badaniach, nie wykazano wpływu diety z ograniczeniem BCAA w 50 lub 80%, na długość życia myszy [78].

W opracowaniach epidemiologicznych wykazano, że wysoki poziom izoleucyny we krwi korelował ze zwiększoną śmiertelnością. W przeciwieństwie do tego, poziomy leucyny i waliny były związane ze zmniejszoną śmiertelnością ludzi. Wyjaśnieniem powyższych rozbieżności może być fakt, że poszczególne BCAA mają odmienny wpływ na sygnalizację i metabolizm w komórkach organizmu. Leucyna jest silnym aktywatorem mTORC1, w odróżnieniu od izoleucyny i waliny, które są mniej aktywne [19].

W różnych badaniach BCAA są kojarzone z chorobami wieku starczego, m.in. z chorobą Alzheimera (AD). Wykazano, że – indukowane przez cukrzycę – zaburzenia metabolizmu BCAA mogą intensyfikować patogenezę AD poprzez zwiększenie poziomu BCAA w mózgu oraz aktywację mTORC1 [45]. Sugeruje się również, że BCAA mają krytyczne znaczenie w chorobach nowotworowych. Wykazano, że przeprogramowany u chorych na raka metabolizm BCAA zwiększa progresję nowotworu [26,32,46].

Na podstawie powyższych badań wyciągnięto błędne wnioski, jakoby zmniejszone spożycie BCAA promowało zdrowie i wydłużyło życie. W rzeczywistości rola aminokwasów rozgałęzionych w diecie zachodniej, wzbogaconej w BCAA, nie jest jednoznaczna. Przecież wiadomo, że wysokowęglowodanowa dieta zachodnia promuje otyłość oraz insulinooporność. Dlaczego charakterystyczne dla osób otyłych (z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą) metaboliczne zaburzenia, wynikające

z nadmiaru węglowodanów i cukrów oraz obecności sztucznych izomerów *trans* w diecie, przypisano BCAA? Czyżby chodziło o dyskredytację białek pochodzenia zwierzęcego, które są najlepszym ich źródłem?

Zaprzeczeniem tezy o wydłużaniu życia poprzez ograniczone spożycie BCAA są badania innych autorów. W badaniach Newmire i wsp. [2019] wykazano, że podwyższony poziom BCAA nie jest markerem procesu starzenia się u osób z prawidłowym BMI. Oceniając poprawę zdrowia metabolicznego, w zależności od poziomu BCAA oraz progresywnego treningu oporowego – RET (*z ang.* Resistance Exercise Training), wykazano, że niezależnie od wieku (młodzi: 18–28 lat,  $n=8$ ; średni wiek: 45–55 lat,  $n=9$ ; starsi: 65–75 lat,  $n=15$ ; BMI: 23–28 kg/m<sup>2</sup>) RET wywoływał wzrost BCAA w osoczu ( $p<0,05$ ). Ponadto wykazano dodatnie korelacje między poziomem BCAA (na czczo) a beztłuszczową masą ciała ( $p = 0,007$ ) i przyrostem siły mięśni ( $p = 0,001$ ) [61].

Jednoczesne spożycie białek serwatkowych i węglowodanów zwiększa uwalnianie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i glukozozależnego peptydu insulintropowego (GIP), które sprzyjają wydzielaniu insuliny. Podjęto próbę wykazania czy hiperglikemia jest konsekwencją rzekomo insulintropowych właściwości białek serwatkowych czy węglowodanów. W badaniach uczestniczyło 12 osób dorosłych (wiek  $27,4 \pm 2$  lata; BMI  $26,3 \pm 2$  kg / m<sup>2</sup>), u których oceniono poziom glukozy, insuliny, glukagonu, GIP i GLP-1 w osoczu przed i po spożyciu białek serwatkowych, bez albo z dodatkiem napoju energetyzującego. Wykazano, że ani L-izoleucyna, ani L-leucyna nie ma wpływu na GLP-1 i GIP oraz hiperglikemię, którą stwierdzano u badanych dopiero po wypiciu napoju energetyzującego. Tym samym udowodniono, że insulintropowe działanie wykazywał wysokowęglowodanowy napój energetyzujący, a nie białka serwatkowe [82].

Co ważniejsze, z powyższego wynika, że w badaniach nad wpływem białka na insulinooporność oraz ryzyko cukrzycy typu 2 zaburzenia metaboliczne, indukowane przez nadmiar cukrów prostych i węglowodanów, mogą być przypisywane białkom – stąd wątpliwa wiarygodność takich opracowań.

Bezasadność teorii o rzekomo szkodliwym działaniu BCAA potwierdzają prospektywne badania kliniczne, w których wykazano odwrotną zależność między poziomami BCAA, a zachorowalnością na chorobę Alzheimera (AD) i demencję. Zmniejszone poziomy BCAA były związane z większym ryzykiem zachorowalności na AD [86]. Suplementacja BCAA poprawiała odzyskiwanie funkcji poznawczych u pacjentów z ciężkim urazowym uszkodzeniem mózgu [4]. Wykazano również, że suplementacja BCAA wydłuża czas przeżycia, zmniejsza powikłania i odsetek nawrotów u pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego [63,75].

### Rzekomo szkodliwe aminokwasy siarkowe

Aminokwasy siarkowe – SAA (z ang. Sulfur Amino Acid) są dyskredytowane, mimo iż w organizmie człowieka pełnią bardzo istotne funkcje: regulują stan redoks i zdolność do detoksykacji ksenobiotyków, łagodzą stres oksydacyjny i chronią komórki przed uszkodzeniem. Niezależnie od tego są niezbędne w endogennej syntezie glutationu (działanie antyoksydacyjne i detoksykacyjne), kreatyny i L-karnityny (regulacja metabolizmu), tauryny i noradrenaliny (neuroprzekazniki) oraz metalotioneiny (detoksykacja) [97].

Aminokwasy siarkowe (SAA) bardzo często traktowane są jako rzekoma przyczyna hiperhomocysteinemii. Zagrożenie hiperhomocysteinemią w ogóle nie powinno dotyczyć wegetarian, ze względu na niskie spożycie SAA. Tymczasem największy odsetek osób z hiperhomocysteinemią oraz 5-krotnie większe ryzyko udaru mózgu stwierdza się wśród wegetarian. Rzeczywistą przyczyną hiperhomocysteinemii nie są SAA ale zaburzenia metaboliczne wynikające z niedoboru witamin B6, B9 i B12 [41]. W badaniach [NHANES III] wykazano, że mniejsze spożycie SAA chroni przed rozwojem chorób kardiometabolicznych, które są konsekwencją hiperhomocysteinemii. W związku z powyższym metioninę i cysteinę uznano za najbardziej toksyczne aminokwasy (sic!), zwiększające ryzyko chorób przewlekłych [22]. Dziwnym trafem (czy tylko przez przypadek?) w badaniach w ogóle nie uwzględniono poziomu witamin B6, B9 i B12. Witaminy te są

niezbędne w przekształcaniu homocysteiny do metioniny, która przekształcana jest do cysteiny, wykorzystywanej w wątrobie do syntezy glutationu (GSH), – związku o działaniu antyoksydacyjnym i detoksykacyjnym [41].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że dieta z ograniczeniem metioniny (MR) działa korzystnie na metabolizm oraz długość życia. U gryzoni karmionych dietą MR stwierdzono obniżony poziom IGF-1, kluczowego efektora szlaku sygnałowego hormonu wzrostu, który jest regulatorem długości życia [54]. Poza tym, u gryzoni karmionych dietą MR stwierdzono mniejszą masę ciała, prawidłową homeostazę glukozy (obniżone stężenie glukozy i insuliny), zwiększoną insulinowrażliwość oraz zmniejszony poziom triglicerydów w osoczu i wątrobie [65]. Korzystne efekty metaboliczne, w szczególności zwiększone utlenianie tłuszczów, zaobserwowano również w badaniu klinicznym u otyłych ludzi, stosujących dietę MR [70]. Jednak efektem diety MR była indukcja stresu oksydacyjnego w wątrobie, spowodowana wyczerpaniem zapasów glutationu [92]. Dieta MR może powodować wiele innych efektów, jak obniżenie S-adenozylometioniny (SAM), która aktywuje mTORC1 i jest kluczowym substratem dla metylotransferaz. Tym samym dieta MR ma istotny wpływ na metylację histonów i ekspresję genów [33]. W łagodzeniu skutków stresu oksydacyjnego, poprzez promowanie powstawania siarkowodoru (H<sub>2</sub>S), który reguluje stabilność wielu związków, istotną rolę odgrywa proces transsulfuracji. Z powyższych względów stosowanie diety z ograniczoną ilością metioniny w dłuższej perspektywie nie jest korzystne dla zdrowia [18].

Krytyczne w stosunku do pełnowartościowej żywności pochodzenia zwierzęcego teorie są popularyzowane mimo, iż z naukowego punktu widzenia są całkowicie bezpodstawne. Zastanawiający jest fakt, dlaczego wyniki badań są przyjmowane bezkrytycznie jako prawdziwe, zwłaszcza przez środowiska medyczne? Czy sponsorowane badania można traktować jako niezależne i obiektywne? Warto więc zastanowić się dlaczego składniki diety, które od wieków służyły zdrowiu człowieka, nagle okazują się szkodliwe; czyim interesom szkodzą?



## Zamiast pełnowartościowych białek syntetyczne peptydy ?

Prozdrowotne właściwości białek mleka i powstających z nich peptydów są dobrze znane. Mimo to mleko i produkty mleczarskie są dyskredytowane, a jednocześnie w kilku ośrodkach naukowych realizowane są badania nad syntezą biologicznie aktywnych peptydów, identycznych z naturalnymi.

Podjęto próbę skonstruowania peptydów o aktywności antyoksydacyjnej porównywalnej z naturalnymi peptydami, obecnymi w fermentowanych produktach mleczarskich. Badano peptydy: ARHPHPLSFM (A-11-M), AVYPYQR (A-7-R), NPVYVPR (N-6-R) i KVLPVPEK (K-8-K), z sekwencjami identycznymi do tych obecnych w białkach mleka. Syntetyczne peptydy wykazały umiarkowaną aktywność zmiatania wolnych rodników w testach ABTS i crocin (A-7-R i N-6-R) oraz zdolność do hamowania peroksydacji lipidów w komórkach Caco-2 (N-6-R i K-8-K). Wszystkie syntetyczne peptydy, w szczególności K-8-K, aktywowały system Keap1-Nrf2, umożliwiając translokację czynnika transkrypcyjnego Nrf2 z cytosolu do jądra. Aktywacja ta powodowała nadekspresję enzymów przeciwutleniających (Trx1, TrxR1, GR, NQO1 i SOD1). Modelowanie molekularne wykazało, że peptyd K-8-K jest w stanie hamować interakcję Nrf2 z Keap1. Wykazano, że przeciwutleniające działanie badanych syntetycznych peptydów w komórkach wynika głównie z aktywacji szlaku sygnałowego Keap1-Nrf2 [83].

Wykazany w wielu badaniach prozdrowotny potencjał peptydów, powstających z laktoferyny [47,67,81], był powodem realizacji badań, których celem było skonstruowanie syntetycznych peptydów o porównywalnej aktywności przeciwmikrobiologicznej. Syntetyczne peptydy (liniowe, dimeryczne, tetrameryczne i cykliczne), o sekwencji laktoferricyny i motywu RWQWR scharakteryzowano przy użyciu RP-HPLC, spektrometrii mas MALDI-TOF i dichroizmu kołowego. Syntetyczna laktoferricyna wykazywała działanie przeciwbakteryjne wobec *E. coli* ATCC 11775 i *S. enteritidis* ATCC 13076. Najwyższą

aktywność przeciwbakteryjną wykazywał syntetyczny dimeryczny peptyd (RRWQWR)<sub>2</sub>K-Ahx [90].

Laktoferycyna B (LfcinB) zawiera motyw RRWQWR, który posłużył do zaprojektowania dimerycznych i tetramerycznych peptydów, o działaniu cytotoksycznym przeciwko liniom komórkowym raka piersi MDA-MB-468 i MDA-MB-231. Działanie cytotoksyczne syntetycznych peptydów było szybkie i zależne od stężenia. Cząsteczka tetrameryczna, zawierająca motyw RRWQWR, wykazywała optymalne działanie cytotoksyczne przy stężeniu 22 μM. Ponadto zaprojektowane peptydy wykazywały aktywność przeciwbakteryjną przeciwko *E. coli* (ATCC 11775 i 25922) [89].

Badania dotyczące syntezy peptydów o wysokiej aktywności biologicznej, zwłaszcza przeciwnowotworowej, należy uznać za unikatową strategię uzyskiwania preparatów terapeutycznych [55]. Synteza peptydów, możliwa dzięki różnym modyfikacjom, ma na celu wydłużenie okresu półtrwania, zwiększenie biodostępności oraz efektywności działania. Niewątpliwie biologicznie aktywne peptydy są lepszą alternatywą niż leki uzyskiwane na drodze syntezy chemicznej.

Skoro biologicznie aktywne peptydy, otrzymywane wskutek modyfikacji białek mleka, wykazują tak duży i wszechstronny potencjał prozdrowotnego działania, to dlaczego mleko i produkty mleczarskie są dyskredytowane? Jaki jest sens eliminacji białek mleka z diety?

## Dlaczego antynowotworowy potencjał laktoferyny nie jest wykorzystywany?

Laktoferyna (bLF) wykazuje multipotencjalne (antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne, przeciw-wirusowe, przeciwzapalne, antymiażdżycowe i antynowotworowe) właściwości, potwierdzone w kilkudziesięciu opracowaniach naukowych [9,42,47,67]. Poprzez wiązanie żelaza w tkankach i płynach fizjologicznych bLF zmniejsza powstawanie uszkodzeń wywoływanych przez wolne rodniki, zmniejsza biodostępność żelaza dla patogenów i komórek rakowych. Zwiększając

ekspresję receptorów powierzchniowych, bLF ułatwia identyfikację komórek nowotworowych przez układ immunologiczny. Jej cytotoksyczne działanie na komórki raka okrężnicy, sutka, czerniaka, włókniako-mięsaka oraz blokowanie proliferacji komórek raka płuc wykazano w badaniach zarówno *in vitro* oraz *in vivo*. W komórkach przerzutowych raka prostaty i kostniakomięsaka (osteosarcoma) bLF hamuje angiogenezę. Jednocześnie wysycona żelazem holoLF jest silnym naturalnym adiuwantem zdolnym do zwiększenia aktywności chemioterapeutyków [81].

Wiadomo, że standardowej chemio- i radioterapii towarzyszą skutki uboczne. Wynika to z braku selektywności w działaniu na komórki normalne i nowotworowe, przy jednoczesnym osłabieniu układu immunologicznego gospodarza. Laktoferyna i powstające z niej peptydy działają selektywnie, indukują apoptozę wyłącznie komórek nowotworowych. Niewątpliwie bLF oraz peptyd LfcinB stanowią szansę terapeutyczną dla chorych na nowotwory [42,67]. Poza tym bLF działa neuroprotekcynnie w chorobie Parkinsona, jest skuteczna w leczeniu wrzodów żołądka (eliminacja *H. pylori*), co wykazano w kilku badaniach klinicznych [9,47]. Mimo unikalnych prozdrowotnych właściwości, wykazanych w licznych badaniach naukowych, bLF nie jest stosowana, ani w eliminacji *H. pylori*, ani w leczeniu choroby Parkinsona, ani we wspomaganiu terapii antynowotworowej, u walczących o życie pacjentów. Fakt ten jest co najmniej zastanawiający, a wątpliwości nieuniknione. Dlaczego wyjątkowy prozdrowotny potencjał bLF w ogóle nie jest wykorzystywany? Czy wynika to tylko z braku wiedzy? A może dlatego, że białka izolowanego z serwatki nie można opatentować?

## Podsumowanie

Właściwe spożycie białek z codzienną dietą jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Niedobory białka ograniczają możliwości wzrostu, regeneracji i detoksykacji organizmu. Powodują różnego rodzaju niedożywienie, które skutkuje obniżeniem masy mięśniowej oraz

zaburzeniami funkcji serca, wątroby, jelit, układu nerwowego.

Referencyjne/zalecane dzienne spożycie białka powinno służyć promocji zdrowia. Niestety w porównaniu z rzeczywistym zapotrzebowaniem organizmu jest ono znacznie zaniżone. Mimo, iż standardem w realizacji badań naukowych jest stosowanie dwóch różnych metod (w celu uwiarygodnienia wyników), ustalając poziomy średniego zapotrzebowania – EAR zastosowano tylko jedną, w dodatku mało dokładną, metodę bilansu azotu.

Zgodnie z definicją referencyjne zakresy spożycia powinny pokrywać zapotrzebowanie na składniki odżywcze 97,5% populacji. Tymczasem, proponowane przez WHO i EFSA, referencyjne spożycie białka (RDA) w ilości 0,8g/kg m.c./dobę nie pokrywa zapotrzebowania na aminokwasy egzogenne. Stąd wątpliwości: z jakich powodów w 2007 roku zalecane spożycie białka zmniejszono z 1–1,5 do zaledwie 0,8 g/kg masy ciała (10–15% energii)? Dlaczego aminokwasy rozgałęzione (BCAA) oraz siarkowe (SAA), które w organizmie człowieka pełnią szczególnie istotne funkcje, są przedmiotem bezpodstawnej krytyki? W czym interesie leży dyskredytacja pełnowartościowej żywności pochodzenia zwierzęcego? Czy powyższe ma cokolwiek wspólnego z promocją zdrowia?

Niedobory pełnowartościowego białka w diecie skutkują osłabieniem odpowiedzi immunologicznej oraz sprawności intelektualnej. Od podaży aminokwasów egzogennych zależna jest: inhibicja syntezy cytokin prozapalnych, stymulacja fagocytarnej aktywności granulocytów i makrofagów, aktywność antywirusowa i antyoksydacyjna, regulacja syntezy NO, a przede wszystkim stymulacja proliferacji limfocytów, które wytwarzają różne przeciwciała. Białka trawione są do peptydów, aminokwasów oraz amin biogennych, pełniących funkcje neuroprzekazników, które poprawiają zdolności percepcyjne. Dlatego dieta bogata w białko stymuluje aktywność mózgu: wzmacnia czujność, refleks, zdolność koncentracji i zapamiętywania. Wszystkie aminokwasy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania centralnego układu nerwowego obecne są w białkach pochodzenia zwierzęcego.

Próby dyskredytacji BCAA i SAA oraz – będących najlepszym ich źródłem – białek zwierzęcych nie mają nic wspólnego z profilaktyką zdrowia. Zalecane niskie spożycie białka, a zwłaszcza ograniczone spożycie białek zwierzęcych, nie

wpływie na poprawę kondycji zdrowotnej ludności, a wręcz przeciwnie. Mimo to kwestia zdrowotnych konsekwencji długotrwałych niedoborów białka w diecie człowieka jest całkowicie ignorowana.

## Piśmiennictwo

- Alexander DD, Cushing CA. Quantitative assessment of red meat or processed meat consumption and kidney cancer. *Cancer Detect Prev* 2009; 32(5–6): 340–351.
- Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20(4): 293–307.
- Alexander DD, Weed DL, Miller P E, Mohamed M A. Red meat and colorectal cancer: a quantitative update on the state of the epidemiologic science. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(6): 521–543.
- Aquilani R, Iadarola P, Contardi A, Boselli M, Verri M, Pastoris O, Boschi F, Arcidiaco P, Viglio S. Branched-chain amino acids enhance the cognitive recovery of patients with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(9): 1729–1735.
- Aragon A, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, VanDusseldorp T, Taylor L, Earnest CP, Arciero PJ, Wilborn C, Kalman DS, Stout JR, Willoughby DS, Campell B, Arent SM, Bannock L, Smith-Ryan AE, Antonio J. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. *J Int Soc Sports Nutr* 2017; 14(16): 1–19.
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Philips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(8): 542–559.
- Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, Anderson GI, Assaf AR, Bassford T, Bowen D, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Harrigan RC, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Kotchen JM, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lewis CE, Manson JE, Margolis KL, Mossavar-Rahmani Y, Ockene J, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Whitlock E. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama* 2006; 295(6): 643–654.
- Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, Le N, Chan AT, Willet WC, Ogino S, Giovannucci EL, Wu K. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PloS One* 2015; 10(8): e0135959.
- Bielecka M, Cichosz G, Czczot H. Antioxidant, antimicrobial and anticarcinogenic activities of bovine milk proteins and their hydrolysates—a review. *Int Dairy J* 2021; 127: 105208.
- Bilsborough S, Mann N. A review of issues of dietary protein intake in humans. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006; 16(2): 129–152.
- Blachier F, Mariotti F, Huneau JF, Tomé D. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino acids* 2007; 33(4): 547–562.
- Brändle E, Sieberth HG, Hautmann RE. Effect of chronic dietary protein intake on the renal function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(11): 734–740.
- Calvez J, Poupin N, Chesneau C, Lassale C, Tome D. Protein intake, calcium balance and health consequences. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(3): 281–295.
- Campbell WW, Trappe TA, Jozsi AC, Kruskall LJ, Wolfe RR, Evans WJ. Dietary protein adequacy and lower body versus whole body resistive training in older humans. *J Physiol* 2002; 542(Pt 2): 631–642.

15. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(6): M373–M380.
16. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS One* 2011; 6(6): e20456.
17. Cruzat VF, Krause M, Newsholme P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2014; 11(1): 61.
18. Das A, Huang GX, Bonkowski MS, Longchamp A, Li C, Schultz MB, Kim LE, Osborne B, Joshi S, Lu Y, Trevino-Villarreal JH, Kang M-J, Hung T-T, Lee B, Williams EO, Igarashi M, Mitchell JR, Wu LE, Turner N, Arany Z, Guarente L, Sinclair DA. Impairment of an endothelial NAD<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>S signaling network is a reversible cause of vascular aging. *Cell* 2018; 173(1): 74–89e20.
19. Deelen J, Kettunen J, Fischer K, van der Spek A, Trompet S, Kastenmüller G, Boyd A, Zierer J, van den Akker EB, Ala-Korpela MA, Amin N, Demirkan A, Ghanbari M, Van Heemst D, Arfan Ikram M, Van Klinken JB, Mooijaart SP, Peters A, Salomaa V, Sattar N, Spector TD, Tiemeier H, Verhoeven A, Waldenberger M, Würtz P, Smith GD, Metspalu A, Perola M, Menni C, Geleijnse JM, Drenos F, Beekman M, Jukema JW, van Duijn CM, Slagboom, PE. A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3346.
20. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, Cedreholm T, Cruz-Jentoft A, Krznaric Z, Nair KS, Singer P, Teata D, Tipton D, Tipton K, Calder PC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33(6): 929–936.
21. Dianatinasab M, Wesselius A, de Loeij T, Salehi-Abargouei A, Yu EY, Fararouei M, Brinkman M, van den Brandt P, White E, Weiderpass E, Le Calvez-Kelm F, Gunter MJ, Huybrechts I, Liedberg F, Skeie G, Tjonneland A, Riboli E, Zeegers MP. The association between meat and fish consumption and bladder cancer risk: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2021; 36: 781–792.
22. Dong Z, Gao X, Chinchilli VM, Sinha R, Muscat J, Winkels RM, Richie Jr JP. Association of sulfur amino acid consumption with cardiometabolic risk factors: Cross-sectional findings from NHANES III. *EClinicalMedicine* 2020; 19: 100248.
23. Dyrektywa Komisji 2008/100/WE z dnia 28 października 2008 r. zmieniająca dyrektywę Rady 90/496/EWG w sprawie oznaczania wartości odżywczej środków spożywczych w odniesieniu do zalecanego dziennego spożycia, współczynników przeliczeniowych energii oraz definicji <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=celex:32008L0100> [dostęp 05.06.2022]
24. EFSA 2012 European Food Safety Authority, Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal* 2012; 10(2): 2557.
25. Elango R, Humayun MA, Ball RO, Pencharz PB. Evidence that protein requirements have been significantly underestimated. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(1): 52–57.
26. Ericksen RE, Lim SL, McDonnell E, Shuen WH, Vadiveloo M, White PJ, Ding Z, Kwok R, Lee P, Radda GK, Toh HCh, Hirschey MD, Han W. Loss of BCAA catabolism during carcinogenesis enhances mTORC1 activity and promotes tumor development and progression. *Cell Metab* 2019; 29(5): 1151–1165.
27. Fan M, Li Y, Wang C, Mao Z, Zhou W, Zhang L, Yang X, Cui S, Li L. Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 2019; 11(11): 2783.
28. Forslund AH, El-Khoury AE, Olsson RM, Sjödin AM, Hambraeus L, Young VR. Effect of protein intake and physical activity on 24-h pattern and rate of macronutrient utilization. *Am J Physiol* 1999; 276(5): E964–E976.
29. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner KH. Dietary protein, muscle and physical function in the very old. *Nutrients* 2018; 10(7): 935.
30. Fuller MF, Garlick PJ. Human amino acid requirements: can the controversy be resolved? *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 217–241.
31. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4): 734–741.

32. Hattori A, Tsunoda M, Konuma T, Kobayashi M, Nagy T, Glushka J, Tayyari F, McSkimming D, Kannan N, Tojo A, Edison AS, Ito T. Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukaemia. *Nature* 2017; 545(7655): 500–504.
33. Haws SA, Yu D, Ye C, Wille CK, Nguyen LC, Krautkramer KA, Tomasiewicz JL, Yang SE, Miller BR, Liu WH, Igorashi K, Shridharan R, Tu BT, Cryns VL, Lamming DW, Denu JM. Methyl-metabolite depletion elicits adaptive responses to support heterochromatin stability and epigenetic persistence. *Mol cell* 2020; 78(2): 210–223.
34. Hou Y, Yin Y, Wu G. Dietary essentiality of “nutritionally non-essential amino acids” for animals and humans. *Exp Biol Med* 2015; 240(8): 997–1007.
35. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB, Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition Health ABC Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(1): 150–155.
36. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2016; 138(7): 1609–1618.
37. Islam Z, Akter S, Kashino I, Mizoue T, Sawada N, Mori N, Yamagiwa Y, Tsugane S, Naito M, Tamakoshi A, Wada K, Nagata Ch, Sugawara Y, Tsuji Y, Tsuji I, Matsuo K, Ito H, Lin Y, Kitamura Y, Sadakane A, Tanaka K, Shimazu T, Inoue M. and for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Meat subtypes and colorectal cancer risk: A pooled analysis of 6 cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 2019; 110(11): 3603–3614.
38. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, Charzewska J. (red.). Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie pp. 68–437. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny: 2020. [https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/12/Normy\\_zywienia\\_2020web-1.pdf](https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/12/Normy_zywienia_2020web-1.pdf) [dostęp 05.06.2022]
39. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(2): 494–501.
40. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee JK, Keum N, Park SM. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose–response meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11(4): 826.
41. Kłósiewicz-Latoszek L, Ostrowska A.: Dieta, homocysteina, choroby sercowo-naczyniowe. *Brom Chem Toksykol* 2000; 4: 381–387.
42. Koza T, Iinuma G, Ohashi Y, Saito Y, Akasu T, Saito D, Alexander DB, Iigo M, Kakizoe T, Tsuda H. Effect of orally administered bovine lactoferrin on the growth of adenomatous colorectal polyps in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res* 2009; 2(11): 975–983.
43. Lanza E, Schatzkin A, Daston C, Corle D, Freedman L, Ballard-Barbash R, Cann B, Lance P, Marshall J, Iber F, Shike M, Weissfeld J, Slattery M, Paskett E, Mateski D, Albert P, PPT Study Group. Implementation of a 4-y, high-fiber, high-fruit-and-vegetable, low-fat dietary intervention: results of dietary changes in the Polyp Prevention Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(3): 387–401.
44. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A, Wycherley TP, Westerterp-Plantenga MS, Luscombe-Marsh ND, Woods SC, Mattes RD. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(6): 1320S–1329S.
45. Li H, Ye D, Xie W, Hua F, Yang Y, Wu J, Gu A, Ren Y, Mao K. Defect of branched-chain amino acid metabolism promotes the development of Alzheimer’s disease by targeting the mTOR signaling. *Biosci Rep* 2018; 38(4): BSR20180127.
46. Li JT, Yin M, Wang D, Wang J, Lei MZ, Zhang Y, Liu Y, Zhang L, Zou SW, Hu LP, Zhang ZG, Wang YP, Wen WY, Lu HJ, Chen ZJ, Su D, Lei QY. BCAT2-mediated BCAA catabolism is critical for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cell Biol* 2020; 22(2): 167–174.
47. Liu H, Wu H, Zhu N, Xu Z, Wang Y, Qu Y, Wang J. Lactoferrin protects against iron dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine MPTP-induced Parkinson’s disease in mice. *J Neurochem* 2020; 152(3): 397–415.
48. Lo JJ, Park YM, Sinha R, Sandler DP. Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *Int J Cancer* 2020; 146(8): 2156–2165.

49. Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, Corfe BM, Green MA, Watson AW, Williams EA, Stevenson EJ, Penson S, Johnstone AM. Protein for Life: Review of Optimal Protein Intake, Sustainable Dietary Sources and the Effect on Appetite in Ageing Adults. *Nutrients* 2018; 10(3): 360.
50. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(10): 661–672.
51. Mamerow MM, Mettler JA, English KL, Casperson SL, Arentson-Lantz E, Sheffield-Moore M, Layman DK, Paddon-Jones D. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J Nutr* 2014; 144(6): 876–880.
52. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes—an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(6): 515–524.
53. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121(2): 2271–2283.
54. Miller RA, Buehner G, Chang Y, Harper JM, Sigler R, Smith-Wheelock M. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell* 2005; 4(3): 119–125.
55. Minkiewicz P, Iwaniak A, Darewicz M. BIOPEP-UWM Database of Bioactive Peptides: Current Opportunities. *Int J Mol Sci* 2019; 20(23): 5978.
56. Mitchell SM, Milan AM, Mitchell CJ, Gillies NA, D’Souza RF, Zeng N, Ramzan F, Sharma P, Knowles SO, Roy NC, Sjödin A, Wagner KH, Zeisel SH, Cameron-Smith D. Protein Intake at Twice the RDA in Older Men Increases Circulatory Concentrations of the Microbiome Metabolite Trimethylamine-N-Oxide (TMAO). *Nutrients* 2019; 11(9): 2207.
57. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, Phillips SM. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(1): 57–62.
58. Morris S, Cater JD, Green MA, Johnstone AM, Brunstrom JM, Stevenson EJ, Corfe BM. Inadequacy of protein intake in older UK adults. *Geriatrics* 2020; 51: 6.
59. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Psaltopoulou T, Malamos N, Linos A, Panagiotakos DB. Meat consumption and breast cancer: a case-control study in women. *Meat Sci* 2015; 100: 195–201.
60. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9(4): 311–326.
61. Newmire DE, Rivas E, Deemer SE, Willoughby DS, Ben-Ezra V. The Impact of a Large Bolus Dose of l-leucine and l-isoleucine on Enteroendocrine and Pancreatic Hormones, and Glycemia in Healthy, Inactive Adults. *Nutrients* 2019; 11(11): 2650.
62. Nimni ME, Han B, Cordoba F. Are we getting enough sulfur in our diet?. *Nutri Metab* 2007; 41: 1–12.
63. Nojiri S, Fujiwara K, Shinkai N, Iio E, Joh T. Effects of branched-chain amino acid supplementation after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Nutr* 2017; 33: 20–27.
64. Ollberding NJ, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L. Meat consumption, heterocyclic amines and colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2012; 1317: E1125–E1133.
65. Orgeron ML, Stone KP, Wanders D, Cortez CC, Van NT, Gettys TW. The impact of dietary methionine restriction on biomarkers of metabolic health. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 121: 351–376.
66. Paddon-Jones D, Campbell WW, Jacques PF, Kritchevsky SB, Moore LL, Rodriguez NR, Van Loon LJ. Protein and healthy aging *Am J Clin Nutr* 2015; 101(6): 1339S–1345S.
67. Pan WR, Chen PW, Chen YL, Hsu HC, Lin CC, Chen WJ. Bovine lactoferricin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS by inhibition of autophagy at a late stage. *J Dairy Sci* 2013; 96(12): 7511–7520.
68. Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutri Res* 2013; 571: 21245.
69. Pezeshki A, Zapata RC, Singh A, Yee NJ, Chelikani PK. Low protein diets produce divergent effects on energy balance. *Sci Rep* 2016; 6: 25145.

70. Plaisance EP, Greenway FL, Boudreau A, Hill KL, Johnson WD, Krajcik RA, Perrone CE, Orentreich N, Cefalu WT, Gettys TW. Dietary methionine restriction increases fat oxidation in obese adults with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): E836–E840.
71. Richter M, Baerlocher K, Bauer JM, Elmadfa I, Heseker H, Leschik-Bonnet E, Stangl G, Volkert D, Stehle P. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Ann Nutr Metab* 2019; 74(3): 242–250.
72. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014; 79(1): 122–132.
73. Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? *Proc Nutr Soc* 2016; 75(3): 233–241.
74. Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, Schünemann HJ. Effects of higher-versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(7): 780–788.
75. Shiozawa S, Usui T, Kuhara K, Tsuchiya A, Miyauchi T, Kono T, Asaka S, Yamaguchi K, Yokomizo H, Shimakawa T, Yoshimatsu K, Katsube T, Naritaka Y. Impact of Branched-Chain Amino Acid-Enriched Nutrient on liver Cirrhosis with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B: A Prospective Study. *J Nippon Med Sch* 2016; 83(6): 248–256.
76. Sluik D, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Mikkilä V, Poppitt SD, Silvestre MP, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C, Raben A, Feskens EJM. Protein intake and the incidence of pre-diabetes and diabetes in 4 population-based studies: the PREVIEW project. *Am J Clin Nutr* 2019; 109(5): 1310–1318.
77. Soliman GA. Dietary cholesterol and the lack of evidence in cardiovascular disease. *Nutrients* 2018; 10(6): 780.
78. Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, Wahl D, Clark X, Bagley E, Gregoriou GC, Senior AM, Wang QP, Brandon AE, Perks R, O’Sullivan J, Koay YC, Bell-Anderson K, Kebede M, Yau B, Atkinson C, Svineng G, Dodgson T, Wali JA, Piper MDW, Juricic P, Partridge L, Rose AJ, Raubenheimer D, Cooney GJ, Le Couteur DG, Simpson SJ. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control. *Nat Metab* 2019; 1(5): 532–545.
79. Stephany RW. Hormonal growth promoting agents in food producing animals. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 195: 355–367.
80. Stephens TV, Payne M, Ball RO, Pencharz PB, Elango R. Protein requirements of healthy pregnant women during early and late gestation are higher than current recommendations. *J Nutr* 2015; 145(1): 73–78.
81. Teixeira FJ, Santos HO, Howell SL, Pimentel GD. Whey protein in cancer therapy: a narrative review. *Pharmacol Res* 2019; 144: 245–256.
82. Tian S, Xu Q, Jiang R, Han T, Sun C, Na L. Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients* 2017; 9(9): 982.
83. Tonolo F, Folda A, Cesaro L, Scalcon V, Marin O, Ferro S, Bindoli A, Rigobello MP. Milk-derived bioactive peptides exhibit antioxidant activity through the Keap1-Nrf2 signaling pathway. *J Funct Foods* 2020; 64: 103696.
84. Traylor DA, Gorissen SH, Phillips SM. Perspective: protein requirements and optimal intakes in aging: are we ready to recommend more than the recommended daily allowance? *Adv Nutr* 2018; 9(3): 171–182.
85. Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Exp Biol Med* 2017; 242(8): 813–839.
86. Tynkkynen J, Chouraki V, van der Lee SJ, HERNESNIEMI J, Yang Q, Li S, Beiser A, Larson MG, Sääksjärvi K, Shipley MJ, Singh-Manoux A, Gerszten RE, Wang TJ, Havulinna AS, Würtz P, Fischer K, Demirkan A, Ikram MA, Amin N, Lehtimäki T, Kähönen M, Perola M, Metspalu A, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Vasana RS, Kivimäki M, van Duijn CM, Seshadri S, Salomaa V. Association of branched-chain amino acids and other circulating metabolites with risk of incident dementia and Alzheimer’s disease: A prospective study in eight cohorts. *Alzheimers Dement* 2018; 14(6): 723–733.
87. Van Nielen M, Feskens EJ, Mensink M, Sluijs I, Molina E, Amiano P, Ardanaz E, Balkau B, Beulens JW, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Franks PW, Halkjaer J, Huerta JM, Katzke V, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Kühn T, Menéndez VV, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Rolandsson O, Romieu I, Sacerdote C, Sánchez MJ, Schulze MB, Spijkerman AM, Tjønneland A, Tumino R, van der A DL, Würtz AM,

- Zamora-Ros R, Langenberg C, Sharp SJ, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1854–1862.
88. Van Vliet S, Burd NA, van Loon LJ. The skeletal muscle anabolic response to plant-versus animal-based protein consumption. *J Nutr* 2015; 145(9): 1981–1991.
89. Vargas Casanova Y, Rodriguez Guerra JA, Umana Perez YA, Leal Castro AL, Almanzar Reina G, Garcia Castaneda JE, Rivera Monroy ZJ. Antibacterial synthetic peptides derived from bovine lactoferricin exhibit cytotoxic effect against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Molecules* 2017; 22(10): 1641.
90. Vega SC, Martínez DA, Chalá MDS, Vargas HA, Rosas JE. Design, synthesis and evaluation of branched RRWQWR-based peptides as antibacterial agents against clinically relevant gram-positive and gram-negative pathogens. *Front Microbiol* 2018; 9: 329.
91. Virtanen HE, Koskinen TT, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen TP, Kokko P, Virtanen JK. Intake of different dietary proteins and risk of type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr* 2017; 117(6): 882–893.
92. Wanders D, Stone KP, Forney LA, Cortez CC, Dille KN, Simon J, Xu M, Hotard EC, Nikonorova IA, Pettit AP, Anthony TG, Gettys TW. Role of GCN2-independent signaling through a noncanonical PERK/NRF2 pathway in the physiological responses to dietary methionine restriction. *Diabetes* 2016; 65(6): 1499–1510.
93. Wang W, Dai Z, Wu Z, Lin G, Jia S, Hu S, Dahanayaka S, Wu G. Glycine is a nutritionally essential amino acid for maximal growth of milk-fed young pigs. *Amino Acids* 2014; 46(8): 2037–2045.
94. WHO/ FAO/ UNU 2007 World Health Organization/ Food and Agriculture Organization/ United Nations University, Protein and amino acid requirements in human nutrition; Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation Technical Report Series No 935. WHO, Geneva 2007.
95. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/51078/retrieve>. [dostęp 04.06.2022].
96. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct* 2016; 7(3):1251–1265.
97. Wu G. Amino acids: biochemistry and nutrition. Boca Raton: CRC Press; 2021.
98. Wu G, Bazer FW, Cross HR. Land-based production of animal protein: impacts, efficiency and sustainability. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1328: 18–28.
99. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Baze FW, Rhoads MJ. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3(1): 59–66.
100. Wu J, Zeng R, Huang J, Li X, Zhang J, Ho JCM, Zheng Y. 2016. Dietary protein sources and incidence of breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrients* 2016; 8(11): 730.
101. Yao K, Fang J, Yin YL, Feng ZM, Tang ZR, Wu G. Tryptophan metabolism in animals: important roles in nutrition and health. *Front Biosci Schol Ed* 2011; 3(1): 286–297.
102. Young VR, Borgonha S. Nitrogen and amino acid requirements: the Massachusetts Institute of Technology amino acid requirement pattern. *J Nutr* 2000; 130(7): 1841S–1849S.



# Wskazówki dla autorów czasopisma

## Postępy Nauk o Zdrowiu

---

Redakcja czasopisma publikuje artykuły eksperymentalnych prac badawczych, kazuistyczne i przeglądowe informujące o stanie wiedzy dotyczącej biologicznych, medycznych i farmakologicznych podstaw rehabilitacji zdrowotnej, diety i ratownictwa medycznego adresowane do pracowników nauki, nauczycieli szkół średnich i wyższych, absolwentów szkół wyższych i studentów. Artykuły powinny być napisane językiem naukowym a jednocześnie zrozumiałym dla nie-specjalistów w danej dziedzinie.

Czasopismo ukazuje się dwa razy w roku kalendarzowym.

### Recenzje

Wszystkie zgłaszane do druku teksty podlegają recenzji dokonywanych przez dwóch niezależnych recenzentów. Zarówno autorzy jak i recenzenci nie znają swoich tożsamości. Każda recenzja kończy się jednoznacznym stwierdzeniem co do odrzucenia lub dopuszczenia do publikacji. W przypadku zastrzeżeń recenzentów autorzy dokonują poprawek i odpowiadają pisemnie na recenzję. Jeżeli publikacja jest pozytywnie oceniona przez dwóch recenzentów jest przesyłana do korekty językowej.

Redakcja zastrzega sobie prawo do czynienia ewentualnych uwag pozamerytorycznych, które uważa za słuszne w związku z otrzymywanymi tekstami i do uzgodnienia ostatecznych danych z autorami tekstów.

### Wskazówki techniczne

Strona tytułowa powinna zawierać pełen tytuł w języku polskim i angielskim, stopień

naukowy, imię i nazwisko autora lub autorów, nazwę i adres ich miejsca pracy, miejsce zamieszkania, numer telefonu i adres poczty elektronicznej.

Do każdego artykułu należy dołączyć streszczenie (max 250 wyrazów) oraz słowa kluczowe (1–3 słowa) w języku polskim i angielskim.

- Artykuły należy nadesłać drogą elektroniczną za potwierdzeniem odbioru na [redakcja@postepynaukozdrowiu.pl](mailto:redakcja@postepynaukozdrowiu.pl) w formacie \*.doc lub \*.rtf.
- Zgodnie z zaleceniami MNiSW redakcja powinna być poinformowana stosownym oświadczeniem, że praca nie była publikowana i nie jest złożona w żadnym innym wydawnictwie, o wkładzie każdego z autorów i źródłach finansowania.
- Wszystkie rysunki i zdjęcia zamieszczone w dokumencie powinny zostać przesłane jako osobne pliki: format JPG, TIFF, PNG, rozdzielczość 300 dpi. Wymiary tabel i rycin (wyłącznie w odcieniach szarości) nie mogą przekraczać wymiarów 12,4 cm szerokości i 19,26 cm wysokość. Tabele i ryciny powinny być umieszczone w formie elektronicznej.
- Tabele i ryciny powinny być opatrzone tytułem i ponumerowane cyframi arabskimi.
- Artykuły, które nie będą miały formy zgodnej z powyższymi wytycznymi, nie będą przyjmowane do wydawnictwa.
- Zgodnie z opinią Ministerstwa przypadki „ghostwriting” i „guest authorship” będą uznawane za przejaw nierzetelności naukowej, a wykryte przypadki tego rodzaju będą eliminowane.
- Autor powinien podpisać oświadczenie, że praca nie była nigdzie wcześniej publikowana i nie została złożona do druku w innej redakcji.

- Tekst artykułu nie powinien przekraczać 20 stron standardowego tekstu komputerowego łącznie z bibliografią (1800 znaków na stronie, 30 wierszy \* 60 znaków) w formacie A4 pisany w jednej kolumnie.
- Na pierwszej stronie przed tekstem formalnym w lewym górnym rogu winno być umieszczone imię i nazwisko autora lub autorów i afiliacja
- Tytuł artykułu: czcionka 14 Times New Roman, wyśrodkowany i pogrubiony (tytuł powinien być przedstawiony w języku polskim i angielskim)
- Cały artykuł czcionka – Times New Roman 12
- Akapit 1,5 wiersza
- Marginesy: lewy 3,5 cm, a pozostałe 2,5 cm.

Do każdego artykułu powinna być dołączona bibliografia (wykaz cytowanej literatury wg załączonego układu).

## Bibliografia

W tekście powinien być umieszczony w nawiasie kwadratowym numer przypisu, a na końcu artykułu bibliografia uporządkowana alfabetycznie.

Skróty czasopism powinny być stosowane wg Index Medicus.

Artykuł:

Smith J, Politz K, Deval V. The influence of vitamin a on growth of animals. J of Biol Chem 2006; 178: 45–74.

Starczewski M. Parakajakarstwo – nowysport na igrzyskach paraolimpijskich. Post Rehab 2013; 1: 63–68.

Książka:

Witek B, Kołtąj A. Zmienność jako zjawisko biologiczne. Kielce: Wydawnictwo Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach; 2014.

Rozdział w książce:

Kowalski M. Spina bifida. W: Kiwerski J. [red.] Schorzenia i urazy kręgosłupa. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1997. s. 23–48.

Wskazówki są zgodne z jednolitymi wymaganiami dotyczącymi prac złożonych do druku w czasopismach biomedycznych, opracowanych przez Komitet Wydawców Czasopism Biomedycznych [www.acponline.org/journals/resource/unifreqr.htm](http://www.acponline.org/journals/resource/unifreqr.htm).

