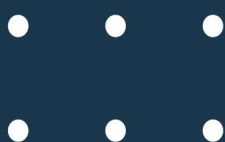
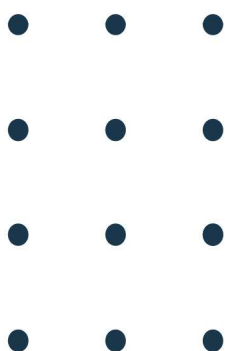




UCZELNIA PAŃSTWOWA
im. Jana Grodka w Sanoku

ZESZYTY NAUKOWE PWSZ Nr 19



Sanok 2025

Zeszyty Naukowe PWSZ

Nr 19



Redaktor naczelny

prof. zw. dr hab. n. med. i n. o zdr. Elżbieta Cipora

Kolegium redakcyjne

prof. zw. dr hab. n. med. Irena Dorota Karwat

prof. zw. dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska

prof. zw. dr hab. n. med. i n. o zdr. Katarzyna Sygit

prof. Oleh Lyubinetz M.D., PhD

dr hab. n. med. i n. o zdr. Wojciech Roczniak

dr n. o zdr. Izabela Gąska

dr n. o zdr. Krzysztof Jakubowski

dr n. o zdr. Magdalena Konieczny

dr n. o zdr. Aneta Mielnik

dr n. hum. Ewa Poźniak

dr n. med. Grażyna Rogala-Pawelczyk

dr n. o zdr. Jolanta Sawicka

Sekretarz

mgr Anna Futyma

Korekta językowa (polski)

mgr Ewa Indyk

Korekta językowa (angielski)

dr Mateusz Niemiec

mgr Marcin Wrona

mgr Michał Żuk

Korekta techniczna

mgr Anna Futyma

Projekt okładki

mgr Wojciech Pajestka

Publikacja recenzowana. Lista Recenzentów oraz recenzje znajdują się u Wydawcy.

Skład i łamanie

ISSN 1732-3975

eISSN 2956-5219

Za poprawność merytoryczną artykułów, bibliografii oraz jakość rycin i tabel odpowiadają Autorzy.
Publikacja, ani żaden jej fragment, nie mogą być przedrukowane bez pisemnej zgody Autora i Wydawcy.

©Copyright by

Uczelnia Państwowa im. Jana Grodka w Sanoku

ul. Mickiewicza 21, 38-500 Sanok

Sanok 2025

Druk

Spis treści

Praca pogładowa

Nowoczesne zastosowania terapii stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych..... 4

Jan Kajetan Bindas, Marika Jerzak, Jakub Hamouta, Marika Kulczycka

Praca pogładowa

Lipoproteina (a) jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych 16

Alicja Góral, Krystian Żuk, Michał Czachajda, Kamila Duszyńska, Karol Dolepski

Praca pogładowa

Wpływ pandemii COVID-19 na przedwczesne dojrzewanie płciowe u dzieci (PD) – Analiza czynników ryzyka i mechanizmów 28

Anna Gryc, Monika Grudzień, Aleksandra Nowińska, Jakub Rafał Lipiec, Kamil Nieroda, Wojciech Homa

Praca pogładowa

Effects of Metformin, Flozins, and Incretin Drugs on the Kidneys..... 37

Monika Kamińska, Magdalena Matlakiewicz, Aleksandra Kozioł, Marta Malicka, Klaudia Chruściel, Natalia Dąbrowska, Aleksandra Spyra, Katarzyna Moczyróg

Praca pogładowa

Jak mikrobiota jelitowa wpływa na zdrowie: klucz do zrozumienia wybranych chorób 47

Piotr Mól, Julia Dołęga, Aleksandra Owczarska, Hubert Dacył, Michał Pasiut, Martyna Laskowska, Barbara Lew

Praca pogładowa

Zaburzenia psychiczne u kobiet z endometriozą - epidemiologia, czynniki ryzyka i wzajemne powiązania 64

Helena Udziela-Gil, Michał Olkowski, Szymon Gruszka, Maria Morawska, Karolina Bryła, Anna Wolff

Praca pogładowa

Postępy w leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym bezdechu sennego 75

Krystian Żuk, Alicja Góral, Kamila Duszyńska, Karol Dolepski, Michał Czachajda

Nowoczesne zastosowania terapii stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych

Modern applications of continous positive airway pressure therapy

Jan Kajetan Bindas^{1,A-F}, Marika Jerzak^{2,B-D}, Jakub Hamouta^{1,B-D}, Marika Kulczycka^{2,B-D}

¹Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

²Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Jan Kajetan Bindas -  0009-0003-6346-6676

Marika Jerzak -  0009-0008-0536-1979

Jakub Hamouta -  0009-0003-6368-223X

Marika Kulczycka -  0009-0007-3452-2164

Streszczenie

Wstęp. Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) jest funkcją wspomagania wentylacji w drogach oddechowych. Jest stosowana głównie w przypadkach obturacyjnego bezdechu sennego, zapalenia oskrzelików oraz zespołu zaburzeń oddychania.

Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat terapii CPAP, mechanizmów działania oraz zastosowania tej terapii w leczeniu różnych chorób.

Metody przeglądu. Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 2018-2024 przy użyciu bazy: PubMed. Wykorzystano wyszukiwanie następujących fraz: „CPAP”, „ventilation”, „OSA”, „broncholitis”, „PEEP”, „preterm infants”.

Opis stanu wiedzy. Głównym założeniem tej funkcji wentylacji jest podtrzymanie odpowiedniej pojemności czynnościowej płuc poprzez stałe podawanie mieszaniny oddechowej o określonym przepływie, co w konsekwencji wspomaga wymianę gazową, zapobiegając bezdechom oraz zmniejszając uszkodzenia płuc. Przy używaniu trybu CPAP wykorzystuje się wąsy tlenowe, bądź maskę nosową, w niektórych przypadkach tlen podaje się przez hełm, a ciśnienie podawane pacjentowi mierzy się w centymetrach słupa wody (cmH₂O). CPAP jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów. CPAP zwiększa średnicę znacznej większości dróg oddechowych, również tych położonych obwodowo, co skutkuje zwiększeniem czynnościowej pojemności zalegającej, dlatego wykorzystywany jest m.in. w ZZO, OSA, infekcji COVID-19, POChP.

Wnioski. Obecnie prowadzonych jest wiele badań naukowych na temat wykorzystywania terapii CPAP w coraz większej ilości chorób, gdyż jest to metoda nieinwazyjna, łatwa w obsłudze, tańsza od metod inwazyjnych wentylacji. Posiada pewne ograniczenia, które próbuje się rozwiązywać nowatorskimi metodami zmiennych przepływów czy ciśnień, jednak te metody są obecnie w fazie testów na zwierzętach oraz przedklinicznych. Badania te powinny

pozwolić lepiej zrozumieć fizjologię działania CPAP i przyczynić się do poprawy funkcjonowania pacjentów na terapiach stałym dodatnim ciśnieniem dróg oddechowych.

Słowa kluczowe: wentylacja, wcześniaki, CPAP, OSA, broncholitis.

Abstract

Introduction. Continuous positive airway pressure (CPAP) is a function of supporting ventilation in the respiratory airways. It is mainly used in cases of obstructive sleep apnea, bronchiolitis and respiratory distress syndrome.

Objective. The aim of the work was to present the current state of knowledge about CPAP therapy, its mechanisms and to collect the information on applications in the treatment of various conditions.

Review methods. Review of literature was done from years 2018-2024 based on the PubMed database. The following search term were used: „CPAP”, „ventilation”, „OSA”, „broncholitis”, „PEEP”, „preterm infants”.

Abbreviated description of the state of knowledge. The main assumption of CPAP is to maintain an appropriate functional lung capacity by constantly supplying a respiratory mixture with a specific flow, which supports gas exchange, preventing apneas and reducing lung damage. When using the CPAP mode, nasal prongs, nasal masks or helmets are used, and the pressure administered to the patient is measured in centimeters of water column. CPAP increases the diameter of the vast majority of airways, including those located peripherally, which results in an increase in functional residual capacity, which is why it is used in OSA, COVID-19 infection, COPD.

Conclusions. Studies are being conducted on the use of CPAP therapy in an increasing number of diseases, because it is a non-invasive, easy-to-use, cheaper method of ventilation. It has certain limitations, which are being tried to be solved by innovative methods of variable flows or pressures. These studies allow a better understanding of the physiology of CPAP action and contribute to the improvement of the functioning of patients.

Keywords: ventilation, preterm infants, CPAP, OSA, broncholitis.

Wstęp

Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP) jest funkcją wspomagania wentylacji w drogach oddechowych. Jest stosowana głównie do przypadków obturacyjnego bezdechu sennego (*Obstructive Sleep Apnoea* – OSA), niewydolności oddechowej, w tym pourodzeniowej, oraz w opiece przedszpitalnej m.in. u chorych z astmą oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) [10,19]. Głównym założeniem tej funkcji wentylacji jest podtrzymanie odpowiedniej pojemności czynnościowej płuc poprzez stałe podawanie mieszaniny oddechowej o określonym przepływie, co w konsekwencji wspomaga wymianę gazową, zapobiegając bezdechom oraz zmniejszając uszkodzenia płuc [23]. Przy używaniu trybu CPAP wykorzystuje się wazy tlenowe, bądź maskę nosową, w niektórych przypadkach tlen podaje się przez hełm, a ciśnienie podawane pacjentowi mierzy się w centymetrach słupa wody (cmH₂O) [23]. Hełm pozwala nam stosować wyższe wartości dodatniego ciśnienia końcowydechowego (*Positive end-expiratory pressure* - PEEP), gdyż pacjenci zwykle lepiej go tolerują i ogranicza on ryzyko nieszczelności [19].

CPAP jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, w szczególności noworodki, ze względu na to, że preferują one oddychanie przez nos [23]. Najczęstszymi opisywanymi powikłaniami w literaturze są uszkodzenia tkanek nosa, które obejmują od niewielkiego obrzęku po martwicę. Porównując ten typ wentylacji z metodami inwazyjnymi, jest on więc dużo bezpieczniejszy dla pacjentów [12]. CPAP zwiększa średnicę znacznej większości dróg oddechowych, również tych położonych obwodowo, co skutkuje zwiększeniem czynnościowej pojemności zalegającej (*Functional Residual Capacity of lungs – FRC*). Dzięki temu wymiana gazowa w płucach zachodzi wydajniej, ze względu na zmniejszenie stosunku wentylacji do perfuzji (*Ventilation perfusion mismatch [V/Q]*) [12].

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania CPAP, mechanizmów działania oraz zastosowania tej terapii w leczeniu różnych chorób.

Metody przeglądu

Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 2018-2024 dostępnego w bazie PubMed. Z analizy wyłączono opisy przypadków, a wzięto pod uwagę wytyczne, metaanalizy oraz badania przekrojowe. W celu wyszukania piśmiennictwa użyto słów – kluczy: „CPAP”, „CPAP ventilation”, „broncholitis CPAP”, „OSA treatment”, „physiology of CPAP”, „CPAP COVID-19”.

Opis stanu wiedzy

Broncholitis i wcześniaki. Zapalenie oskrzelików jest najczęstszą infekcją, głównie wirusową, dróg oddechowych u dzieci poniżej 2 roku życia [5]. Jest to również częsty powód przyjmowania noworodków i niemowląt do hospitalizacji. Diagnozę zapalenia oskrzelików stawia się nawet u 10% niemowląt w pierwszym roku ich życia, natomiast 2-5% z nich wymaga hospitalizacji, a 1-2,7% wymaga intensywnej terapii, mimo że zwykle jest to niegroźna, samo ograniczająca się choroba [5]. Leczenie wspomagające, polegające na: podaży płynów, leków przeciwgorączkowych oraz podaż nawilżonych gazów oddechowych przy hipoksji, jest postępowaniem z wyboru. Ze względu na stan zapalny i współistniejącą komponentę obturacyjną obwodowych dróg oddechowych, nasiloną podczas wydechu, badania wykazały, iż CPAP może pomóc zapalone drogi oddechowe utrzymać otwarte, powodując zwiększenie FRC [5]. W zapaleniu oskrzelików zwiększenie szerokości i objętości dróg oddechowych położonych dystalnie powoduje wypuszczanie powietrza z uwięzionych przez ciśnienie płuc [13]. Początek historii CPAP w ZZO jest praca z 1968 r., która wykazała, że wyciągnięcie rurki intubacyjnej spowodowało powrót oksygenacji, zwiększenie hiperkapnii oraz powrót głużenia u wcześniaka, które zanikły i pogorszyły się po wprowadzeniu rurki intubacyjnej. To doprowadziło do kolejnej pracy w 1971, która wykazała spadek śmiertelności i poprawę natlenienia u wcześniaków z ZZO, u których zastosowano CPAP. Bardziej współcześnie metaanalizy oraz randomizowane badania kliniczne wykazały przewagę nCPAP (CPAP przez kaniule nosowe) nad rurką intubacyjną z podawaniem surfaktantu, zmniejszając tym samym śmiertelność i odsetek występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej. Dlatego obecnie CPAP podawany przez kaniule nosowe jest najczęściej stosowaną metodą u noworodków urodzonych przedwcześnie, niosąca za sobą wiele korzyści m.in. wygodę pacjentów czy lepsze wyniki

leczenia [23]. Dlatego też obecnie coraz częściej wspomaganie oddechowe u przedwcześnie urodzonych noworodków jest prowadzone metodami nieinwazyjnymi, jak CPAP, niż standardową intubacją i inwazyjną wentylacją mechaniczną. Inne metody nieinwazyjne, jak np. przerywana wentylacja dodatnimi ciśnieniami (intermittent positive pressure ventilation – IPPV) są nieskuteczne ze względu, że u płodów oraz noworodków podczas bezdechu, krtąń się zapada i nie są w stanie wentylować płuc. Wobec tego uwagę zwrócono na stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP), które jest w stanie udrożnić zapadniętą krtąń skutecznie wentylować płuca. Mimo częstego stosowania, nadal nie mamy danych naukowych, w jaki sposób powinniśmy stosować CPAP w sali porodowej. Przyjmuje się jako standard ciśnienia na poziomie 4-8 cm H₂O, jednakże są to dane wyciągnięte ze strategii postępowania w oddziałach intensywnej terapii dzieci, nadal brak jednak badań potwierdzających skuteczność tych poziomów ciśnienia przy urodzeniach [15,16]. Aby skuteczniej stosować CPAP w terapiach wcześniaków, należy zrozumieć fizjologię noworodków przy urodzeniu. Podczas ciąży płód ma niski płucny przepływ krwi (pulmonary blood flow – PBF) oraz jego drogi oddechowe są wypełnione płynem. W trakcie porodu przepływ krwi w płucach się zwiększa z powodu potrzeby usunięcia zalegającego płynu i umożliwienia wymiany gazowej w płucach. Następuje spadek oporu płucnego naczyniowego (Pulmonary vascular resistance – PVR), dzięki napowietrzeniu płuc i wzrost PBF. Jest to o tyle istotne, że PBF musi zastąpić wstępne obciążenia lewej komory, aby utrzymać rzut serca, po zaciśnięciu pępowiny. Zwiększając, przy pomocy CPAP, gradient ciśnienia między pęcherzykami płucnymi, a ciśnieniem śródopłucnowym, pomagamy noworodkom upowietrzyć płuca, gdyż to głównie gradient tych ciśnień zwany ciśnieniem przepłucnym generuje napęd wdechowy u noworodków. W teorii opór powietrza w płucach jest początkowo wysoki, ze względu na większą lepkość płynu w płucach, przez co ciśnienia stosowane w CPAP powinny być wyższe, aby pokonywać ten opór. Następnie wraz ze stopniowym upowietrzaniem płuca, opór będzie spadał, a zatem wymagane poziomy ciśnienia w CPAP również mogłyby być zmniejszane. W teorii więc metoda stosowania CPAP z początkowymi wysokimi ciśnieniami, stopniowo zmniejszanymi, mogłaby wspomagać fizjologicznie występujące zmiany ciśnień w płucach wcześniaków. Na początku wspomagałby upowietrzanie płuc, aby następnie zapobiegał ponownemu wniknięciu płynu i zapadaniu się pęcherzyków płucnych. Nazwano to podejście jako PB-CPAP (Physiological-Based CPAP) i było testowane jedynie w warunkach przedklinicznych [16]. W tymże badaniu, początkowo zastosowano ciśnienie 15cmH₂O na przedwcześnie urodzonych owcach i królikach i wykazano lepsze upowietrzenie płuc, większą stabilność układu sercowo-naczyniowego oraz lepsze wspomaganie samodzielnego oddychania w porównaniu do standardowo używanych 5-8cmH₂O. Podczas zmniejszania ciśnienia zaobserwowano zwiększoną potrzebę na tlen w mieszaninie oddechowej, jednak upowietrzenie płuc oraz częstość oddechów była skutecznie utrzymywana podczas zmniejszania ciśnienia do poziomu 8cmH₂O. Nie udało się wykazać wzrostu saturacji podczas PB-CPAP, choć zwiększało tętno oraz skracało czas stosowania IPPV. Podsumowując, autorzy uznali że to podejście może mieć pewne zalety, jednak w obecnej formie jest zbyt skomplikowane, aby wprowadzać je do praktyki klinicznej [16]. Możliwymi powikłaniami takiej strategii, które zaobserwowano u dorosłych, wcześniaków oraz zwierząt ze względu na stosowane początkowe wysokie ciśnienia, są: nadmierne rozprężenie płuc, odma opłucnowa, zmniejszenie rzutu serca i PBF, a także podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne [15]. Również

wpływ wysokich ciśnień w CPAP na rozciąganie płuc oraz dróg oddechowych u wcześniaków pozostaje nieznany. W warunkach laboratoryjnych wykazano, że siła jaką niewątpliwie jest mechaniczne rozciąganie przez wzrost ciśnienia, może zaburzać działanie, strukturę tkanek i powodować zapalenie tkanki płucnej oraz dróg oddechowych. Badania kliniczne skupiły się na badaniu częstości zgonów oraz ryzyku dysplazji oskrzelowo-płucnej, niewiele jest dotyczących CPAP i jego wpływu na funkcję oraz strukturę tkanki płucnej. Ostatnie doniesienia mówią o zwiększonej obturacji w drogach oddechowych u dzieci, których stosowano CPAP [8]. W badaniu Pediatric Research Macfarlane P. et al. Z 2021 r. porównano wpływ CPAP i hiperoksji na reaktywność nabłonka i mięśni gładkich dróg oddechowych u myszy. Wykazano, że gdy osobno stosuje się te czynniki powodują one nadreaktywność i stan zapalny mięśni gładkich i nabłonka, natomiast gdy stosowano je jednocześnie, nie dochodziło do zwiększonej reaktywności dróg oddechowych u myszy, co tłumaczono normalizacją proliferacji mięśni gładkich i nabłonka do wartości podobnych u myszy, których nie stosowano, żadnych terapii. Wyniki te sugerują, że połączony CPAP z hiperoksją zwiększają kurczliwość mięśniówki gładkiej przez różne, nakładające się na siebie mechanizmy. Wykazano, że ekspozycja na hiperoksję płuc noworodków zwiększa w nich aktywność mechanizmów prozapalnych, co najprawdopodobniej przyczynia się do miększych uszkodzeń płuc u wcześniaków. Wcześniejsze badania pokazały spadek naciekania makrofagów po hiperoksji z równoczesnym stosowaniem CPAP [14].

Inną strategią testowaną obecnie na zwierzętach z dysplazją oskrzelowo-płucną, narażonych przez to na hiperoksję, jest intermittent CPAP, który wykazuje korzystne efekty zarówno na budowę strukturalną i funkcjonalną płuca. Intermittent CPAP ograniczał negatywne konsekwencje hiperoksji na płuca, jednakże spowodowane już uszkodzenia pęcherzyków płucnych przez hiperoksję były nieodwracalne [8]. Niestety mamy nadal za mało danych naukowych, aby opracować najbardziej optymalną strategię w tej terapii [15]. CPAP posiada również zastosowanie w stopniowym odłączaniu pacjentów od wentylacji mechanicznej, dlatego odgrywa znaczną rolę podczas leczenia zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) u wcześniaków [12]. WHO rekomenduje CPAP podawany donosowo jako postępowanie z wyboru, w krajach słabo- i średnio-rozwiniętych, dla noworodków z ZZO, ponieważ gdy wprowadzono ten tryb wentylacji i stał się szeroko dostępny śmiertelność u wcześniaków w tych krajach spadła o 66% [4]. The American Academy of Pediatrics (AAP) również rekomenduje stosowanie CPAP-u, podawanego donosowo u wszystkich wcześniaków. Inne organizacje wskazują również na zastosowanie tego trybu u pacjentów transportowanych, jako nieinwazyjne oraz proste w obsłudze [4]. Niestety wykazano, że tryb CPAP może być mniej efektywne u noworodków z niską masą ciążową i urodzeniową. Tłumaczy się to gorzej rozwiniętym układem oddechowym oraz bardziej elastyczną ścianą klatki piersiowej [12].

Mechanizm działania CPAP. Najłatwiej wytłumaczyć mechanizm działania trybu wentylacji CPAP w przypadku pacjenta z OSA poprzez odruch Heringa-Breuera. Polega on na rozciąganiu tkanki płucnej podczas wdechu, co powoduje pobudzenie obecnych w niej mechanoreceptorów (*Slow Adapting receptors* – SAR). Następnie informacja jest przekazywana nerwem błędnym do neuronów wdechowych rdzenia przedłużonego. Dochodzi do skrócenia wdechu i inicjowania wydechu co prowadzi do zmniejszenia objętości płuc i hamowania pobudzenia mechanoreceptorów. Neurony wdechowe powracają do aktywności i następuje wdech [12]. Innym mechanizmem działającym korzystnie u pacjentów z

obturacyjnym bezdechem sennym jest redukcja sprężenia zwrotnego odruchów klatki piersiowej podczas fazy snu Rapid Eye Movement – REM oraz regulacja oddychania podczas okresów oddechów prawidłowych, poprzez stabilizację ścian klatki piersiowej [12]. W kolejnym badaniu zbadano natomiast, u pacjentów z OSA, wpływ objętości płuc na mechanikę dróg oddechowych podczas fazy snu non-REM i wyniki jednoznacznie wskazywały, że gdy objętość płuc jest zwiększona, ustawienia CPAP wymagane do zapobiegania ograniczenia przepływu powietrza w górnych drogach oddechowych są zdecydowanie mniejsze. Gdy zaś objętość płuc była zmniejszona, ustawienia musiały być znacznie zwiększane, działając niekorzystnie dla pacjenta [11].

Ten tryb wentylacji usztywnia również ścianę gardła, poprawiając w ten sposób drożność dróg oddechowych, co redukuje komponent obturacyjny u pacjentów z OSA [12]. Zauważono również poprawę natlenienia u pacjentów przy pomocy CPAP, w porównaniu do standardowo podawanego tlenu, u osób ze średnim i ciężkim ostrą niewydolnością oddechową. CPAP sprawił, że mniej pacjentów musiało zostać zaintubowanych, gdyż zapobiegał rozwinięciu się u tych pacjentów ostrego uszkodzenia płuc [2].

OSA. Wykazano, że CPAP, uznawany jako złoty standard w leczeniu OSA [1,7,18] powodował również: zmniejszenie zmęczenia i senności w ciągu dnia, spadek wypadków samochodowych z ich udziałem, poprawiał ciśnienie tętnicze u pacjentów, zapobiegał napadom migotania przedsionków oraz poprawiał ich jakość życia związaną ze snem [1,7]. Również poprawia koncentrację uwagi oraz przyspiesza przetwarzanie informacji, co przekłada się na zmniejszenie upośledzenia funkcji poznawczych u pacjentów z OSA [24]. Badania jednak nie są jednoznaczne co do wpływu terapii CPAP na poprawę funkcji poznawczych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów poudarowych, ponieważ aż 1/3 z nich ma zaburzenia funkcji poznawczych, a u pacjentów z OSA po udarze mieli oni obserwowane większe zaburzenia funkcji wykonawczych, koncentracji uwagi oraz percepcji wizualnej. Kilka z badań wykazało poprawę funkcji poznawczych, jednakże tylko niektórych aspektów tych funkcji tj.: uwagi, funkcji wykonawczych i wykonywania obliczeń, natomiast nie poprawiały: pamięci, funkcji językowych, czujności i orientacji [24]. W wyżej przytaczanej metaanalizie wnioski wyciągnięto następujące: w ogóle badanej populacji nie stwierdza się poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z OSA po terapii CPAP. Gdy przeanalizujemy jednak subpopulację pacjentów, u których włączono leczenie w ciągu pierwszych dwóch tygodni od udaru, można zauważyć istotną statystycznie poprawę funkcji poznawczych. Natomiast analizując subpopulację pacjentów, u których włączono leczenie po 2 tygodniach od udaru, nie stwierdza się poprawy funkcji kognitywnych. Te wyniki pozwalają nam domniemywać, że istotny jest czas rozpoczęcia leczenia (im szybciej, tym lepsze efekty leczenia trybem CPAP) u pacjentów poudarowych z OSA i terapia CPAP mogłaby być na trwale wdrożonym leczeniem podczas rehabilitacji poudarowych pacjentów [17,24]. Żeby potwierdzić tę wyniki, potrzebne jednak jest więcej badań w tym temacie [17]. Inne badanie porównujące wartości ciśnienia przed i po terapią CPAP potwierdziło doniesienia na temat poprawy średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, ogólnie oraz w ciągu dnia i nocy, jednak różnice nie były istotne statystycznie, mimo iż różnice były zauważalnie zwiększone szczególnie w ciągu nocy po terapii CPAP. Jedynie różnica w rozkurczowym ciśnieniu tętniczym w ciągu nocy osiągnęła istotność statystyczną [6]. Można z tego wyciągnąć wniosek, że efektywność terapii CPAP w poprawie ciśnienia tętniczego u chorych z OSA jest zwiększona w ciągu nocy, co wykazała również

metaanaliza ośmiu badań klinicznych na ponad 600 pacjentach. Tłumaczy się ten efekt aktywacją układu współczulnego, który w większym stopniu jest aktywowany u pacjentów z OSA w nocy i głównym powodem tego jest właśnie stosowanie terapii CPAP [6]. Kolejne badanie przeprowadzone przez Rossiego et al. pokazało wydłużenie skorygowanego odstępu QT (corrected QT interval – $QT_c = QT/\sqrt{RR}$) u pacjentów używających CPAP, chorych na OSA. Wydłużenie QT_c okazywało się większe w stosunku do wartości początkowych, gdy pacjenci zaprzestawali terapii CPAP na dwa tygodnie w porównaniu do pacjentów kontynuujących tę terapię [6]. Głównym problemem, bo aż występującym u 47% pacjentów [1,21], u których wymiarczykowano nastawienia urządzenia, jest to że rezygnują oni z terapii w ciągu 3 lat od rozpoczęcia stosowania [1,7]. Pojawiają się dane, mówiące o nawet 70% pacjentów przestrzegających terapii CPAP, które znacząco kontrastują z wynikami z poprzednich okresów, jednakże te wyniki są spowodowane wprowadzeniem w 2008r. przez US Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) polityki, zgodnie z którą długoterminowe pokrycie kosztów CPAP jest odmawiane, jeśli pacjenci nie spełnią progu przestrzegania wynoszącego ≥ 4 godzin użytkowania przez 70% nocy w ciągu kolejnych 30 dni w ciągu pierwszych 90 dni. Polityka ta została następnie przyjęta przez większość prywatnych amerykańskich ubezpieczycieli [20]. Brak dostosowania się do zaleceń jest znanym problemem, szczególnie w przypadkach bardzo długiego korzystania z CPAP. Obecnie uznaje się, że już miliony pacjentów przerwały terapię CPAP po pierwszym zastosowaniu. Wskazuje się różne przyczyny tego zjawiska tj. obecność chorób współistniejących, trudności z obsługą urządzenia, intymne relacje oraz obciążenie psychiczne jak i fizyczne objawami. Te czynniki mogą się również zmieniać przez cały czas trwania terapii i nawet pojedyncza rezygnacja, nie wyklucza pozytywnych efektów kontynuowania terapii w późniejszym okresie [21]. Dlatego tak ważna jest w tym przypadku edukacja pacjenta z OSA wraz z jego dokładną obserwacją, aby uzyskać satysfakcjonujące wyniki leczenia trybem CPAP [1]. Jest to istotne, gdyż ilość osób zajmujących się leczeniem zaburzeń snu jest niewystarczająca, natomiast na świecie występuje coraz więcej chorych z OSA. Co ciekawe, osobami przerywającymi stosowanie CPAP po wznowieniu terapii, były osoby chorujące na cukrzycę, młodszy chorzy oraz kobiety [21]. Może to być spowodowane, że na kobiety nakładana jest większa presja społeczna, co do ich wyglądu. Zaburza to ich wgląd w chorobę i wpływa na podejmowanie decyzji o porzuceniu leczenia, ze względu, że leczenie może być postrzegane za nieatrakcyjne. Te zjawisko zostało zidentyfikowane jako bariera dla kobiet w przestrzeganiu terapii CPAP [20]. Innym występującym częściej u kobiet wyzwaniem jest klaustrofobia [20]. Powodem dla którego kobiety leczą się mniej efektywnie jest różnica w występowaniu objawów, u kobiet częściej występuje bezsenność oraz zmęczenie i są to objawy, które są mniej wrażliwe na terapię CPAP, co sprawia, że ich oczekiwania co do poprawy stanu zdrowia się nie sprawdzają i rezygnują z terapii. Ewidentne są również zmiany w patofizjologii OSA zależne od płci. U kobiet występuje niższe nasilenie choroby wg wskaźnika bezdechu/spłyconego oddechu (apnea-hypopnea index – AHI), ale również więcej ograniczeń przepływu powietrza, które nie spełniają standardowych kryteriów AHI czy wskaźnika bezdechu (apnea index – AI). Te różnice mogą utrudniać ustawienie optymalnych ciśnień CPAP, aby znormalizować u pacjentki oddychanie w ciągu nocy oraz zapobiegać zapadaniu się górnych dróg oddechowych [20]. Odwrotnie patrząc, bardziej skłonni do kontynuacji leczenia byli: ludzie starsi, mężczyźni, z chorobami współistniejącymi tj. nadciśnienie tętnicze. Tłumaczy się ten efekt, że pacjenci chorzy na więcej

chorób są bardziej świadomi ryzyka powikłań, co motywuje ich do przestrzegania i dostosowywania się do leczenia. Jednak, żeby ustalić dokładne przyczyny tego zjawiska potrzeba więcej badań [21]. Natomiast osoby, którym CPAP zalecił pulmonolog, w porównaniu do lekarza rodzinnego, oraz osoby które miały ubezpieczenie rolnicze, w porównaniu do normalnego ubezpieczenia zdrowotnego, rzadziej przerywały terapię. Podejrzewa się, że osoby z terenów wiejskich mają bardziej ograniczony dostęp do ochrony zdrowia, co skutkuje większym dostosowaniem się do zaleceń wznowienia terapii. Zauważono również korelację między statusem socjo-ekonomicznym a dostosowaniem się do zaleceń, mianowicie osoby z mniejszym średnim dochodem i osoby z mniejszości etnicznych, w mniejszym stopniu dostosowywały się do terapii. U osób kontynuujących terapię zauważono również obniżenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 38%, niż u osób które ponownie przerwały terapię [21]. Najnowsze badania, na dużej populacji, wskazują na bardziej zrównoważony rozkład płci u osób, których rozpoczęto terapię CPAP. Kontrastuje to do wyników sprzed 20, 30 lat, co pokazuje, że edukacja lekarzy oraz uświadamianie ich o istnieniu OSA u kobiet są skuteczne [20]. Dodatkowo udowodniono, że terapia CPAP jest skuteczniejsza, im dłużej jest stosowana [24] oraz pacjenci, którzy przerywają terapię CPAP mają istotnie większe ryzyko śmierci z jakichkolwiek powodów od tych co kontynuują leczenie [21]. W badaniach zauważono również pozytywny wpływ terapii miofunkcjonalnej, która polega na wykonywaniu ćwiczeń logopedycznych aktywujących mięśnie twarzy w celu wypracowania właściwej koordynacji funkcji aparatu mięśniowo-szkieletowego, jako funkcja przystosowawcza do leczenia CPAP. Poprawiała ona u tych pacjentów jakość snu, zmniejszała chrapanie i co najważniejsze pacjenci dzięki temu rzadziej rezygnowali z wentylacji CPAP [9]. Również objętość płuc ma istotne znaczenie w ograniczeniu zapadalności górnych dróg oddechowych, mianowicie im większa objętość tym niższe ciśnienia CPAP są potrzebne i sugeruje się, że może być to jeden z mechanizmów, dzięki którym CPAP jest tak efektywny w terapii OSA [11]. Minimalne kryterium ustalone przez Medicare to nocne stosowanie przez minimum 4h w 70% nocy, wtedy nadal widzimy pozytywne efekty z korzystania z terapii, jednakże najlepsze efekty uzyskują pacjenci stosujący terapię przez 100% nocy oraz cały czas trwania snu, co pokazują szczególnie dane dotyczące senności w ciągu dnia, które korelują z czasem stosowania wentylacji [7]. Istotnym elementem dotyczącym zastosowania CPAP-u w OSA jest również debata na temat ustawień ciśnienia w urządzeniach, a mianowicie czy lepszy jest system automatycznego ustawienia ciśnień w CPAP-ie czy może stałe ciśnienie wymiarczkowane przez lekarza specjalistę. Niektóre badania wykazały, że stałe ciśnienia w większym stopniu redukowały ryzyko sercowo-naczyniowe oraz pacjenci zachowywali lepszą funkcję nerek podczas obserwacji leczenia, niż ustawienia automatyczne. Nie miały natomiast wpływu na nieszczelności w maskach/kaniulach [7]. Obecnie prowadzone jest badanie randomizowane na temat aktywacji współczulnego układu nerwowego przez oba typy tego trybu wentylacji [7]. W badaniu Sleep Science Migueis et al. z 2022 r. podsumowano wiedzę nt. stosowania terapii CPAP w leczeniu OSA u kobiet w ciąży. Badania ewidentnie wskazywały na znaczący spadek ciśnienia tętniczego po wprowadzeniu wentylacji OSA w porównaniu do grupy kontrolnej oraz tych samych osób przed CPAP. Inne w grupie kontrolnej wskazywało zapotrzebowanie na zwiększone dawki leków przeciwnadciśnieniowych w porównaniu u osób z CPAP, u których udało się utrzymać te same dawki leków przez cały okres ciąży. Badanie z 2007r. nie wskazało natomiast istotnych różnic ciśnienia tętniczego w ciąży u osób z przewlekłym nadciśnieniem

tętnicznym przy jednoczesnym stosowaniu leków nadciśnieniowych i terapii CPAP. Również 24-godzinny pomiar ciśnienia między 34-36 tygodniem ciąży przy jednoczesnym stosowaniu CPAP, wskazał fizjologiczny spadek nocny ciśnienia tętniczego w całej badanej populacji, co jest istotne ze względu na ryzyko u osób w ciąży stanu przedrzucawkowego. Jedno z badań przeanalizowało ryzyko sercowo-naczyniowe u 15 nieródek (kontrola) oraz 24 kobiet z ciężkim stanem przedrzucawkowym przydzielonych do dwóch oddzielnych grup: poddane terapii CPAP oraz bez tej terapii. Te randomizowane badanie kontrolne wykazało zmniejszony rzut serca, czas wyrzutu oraz zmniejszoną objętość wyrzutową, przy jednoczesnym wzroście tętna oraz obwodowego oporu naczyniowego, u pacjentów nie stosujących terapii CPAP w porównaniu do tych, u których ją zastosowano [18]. Żadne z badań wziętych pod uwagę w tej metaanalizie nie wykazało skutków ubocznych stosowania CPAP u pacjentek w ciąży oraz płodów. Jest to bezpieczna, przynosząca wiele pozytywnych skutków terapia dla pacjentów z OSA. Poprawia funkcje sercowo-naczyniowe, obniża ciśnienie krwi, poprawia poziomy cukrów u osób z cukrzycą, zmniejsza poziomy markerów stanu zapalnego, poprawia jakość snu i życia oraz zmniejsza śmiertelność. Jak do tej pory pojawiło się jedynie 8 badań pochyłających się nad problemem pacjentek w ciąży z obturacyjnym bezdechem sennym, mimo że ryzyko wystąpienia OSA w ciąży wzrasta ze względu, na ucisk i zaburzone funkcjonowanie dolnych dróg oddechowych, obrzęku górnych dróg oddechowych oraz podwyższonego poziomu estrogeny. Co więcej, ryzyko OSA wg badań rośnie podczas ciąży szczególnie podczas trzeciego trymestru. Potrzeba znacznie więcej badań w tym temacie, aby poszerzyć wiedzę na temat ciężarnych pacjentek z terapią CPAP [18].

SARS-CoV-2. Duże badanie przeprowadzone zostało we Włoszech na temat hełmów z trybem wentylacji CPAP, w którym prezentowano wyniki badania ostrej niewydolności oddechowej podczas pandemii COVID-19. Stosowano je, gdy standardowa tlenoterapia zawodziła, w ustawieniach początkowych: stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (Fraction of Inspired Oxygen - FiO_2) –mediana: 50% [50-90%], PEEP - mediana 5 [5-10cmH₂O] [3]. Takie ustawienia powodowały znaczny wzrost wskaźnika oksygenacji, czyli ilorazu ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej (Partial Pressure of Oxygen in arteria blond – PaO_2) i FiO_2 [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$] z poziomu 100 do 200mmHg [3]. Po sukcesach ze wzrostem wskaźnika oksygenacji w początkowych dniach, w pierwszym tygodniu utrzymywał się on na względnie stałych, nadal zbyt niskich poziomach – mediana 202 [128-284mmHg]. Obserwowano również wyższe poziomy CRP (C-reactive proteins, marker stanu zapalnego), u pacjentów których nie zastosowano hełmów oraz terapii CPAP-em, podnoszących wskaźnik oksygenacji. Hełmy CPAP, biorąc pod uwagę całą badaną populację, były stosowane przez 6 [3-9 dni], z medianą PEEP 10 [7-10cmH₂O] oraz FiO_2 65 [50-90%]. Hełm był utrzymywany przez zmienną ilość godzin w ciągu dnia: w pierwszych dwóch dniach stosowano go przez średnio 21h/dziennie, od trzeciego do piątego dnia przez średnio 19h/dziennie. W trakcie przerw od leczenia pacjentom dozwolone było pić i jeść. Niestety u 48% pacjentów terapia hełmem oraz CPAP-em była nieskuteczna, w większości przypadków było to u pacjentów u których została podjęta decyzja o terapii daremnej [3]. Wnioskiem płynącym z tego badania było, iż pomimo istotnych zaburzeń wymiany gazowej terapia CPAP przy użyciu hełmów była skuteczna przez kilka dni (około tygodnia) i co istotne wykonalna bez potrzeby przyjmowania pacjenta do oddziałów intensywnej terapii, które były w tamtym okresie przepełnione. W badaniu oceniano pośrednio niewydolność oddechową na podstawie częstości oddechów i zaobserwowano zmniejszenie

niewydolności oddechowej oraz zwiększenia oksygenacji. W sposób bezpośredni zapobiegło to intubacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii u około 70% pacjentów w pełni przeleczonych trybem wentylacji CPAP [3]. Stwierdzono też, iż terapia CPAP jest skutecznym ratunkiem dla niewielkiej, jednak znaczącej części pacjentów z tzw. decyzjami do not intubate (DNI).

Wnioski

1. Terapia stałym dodatnim ciśnieniem dróg oddechowych jest złotym standardem w leczeniu OSA oraz preferowaną metodą dla leczenia zespołu zaburzeń oddychania i zapobiegania dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków.
2. W sytuacjach kryzysowych m.in.: pandemii CPAP umożliwia odciążenie personelu oddziałów intensywnej terapii, poprzez stosowanie terapii w innych oddziałach. Obsługa interfejsu maszyn jest bardziej przystępna do przyswojenia i terapia wykazuje pozytywne efekty jako metoda nieinwazyjna w poprawie oksygenacji i zmniejszenia niewydolności oddechowej u pacjentów z wirusem SARS-CoV-2
3. Zastosowanie terapii CPAP jest stosunkowo bezpieczne dla pacjentów, jednakże należy prowadzić badania w celu rozwoju nowych technologii w tej dziedzinie m.in. stworzenie standardów używania CPAP na sali porodowej, stosowanie zmiennociśnieniowych systemów u noworodków i analizować ryzyka z nimi związane. Jest to ogromna szansa dla pacjentów, aby poprawić ich standard życia oraz zapobiec niepożądanym działaniom
4. Intensywna edukacja pacjentów i klinicystów zajmujących się terapią snu i terapii CPAP, widać pewien progres w podporządkowaniu się terapii i nie porzucaniu jej. Należy prowadzić więcej badań dotyczących przyczyn porzucania terapii oraz zwiększać świadomość pacjentów, co do społecznych i socjo-ekonomicznych oddziaływań terapii.

Piśmiennictwo

1. Bordias-Martinez J., Salord N., Fontanilles E. et al. Telemedicine home CPAP titration and follow-up in the COVID-19 scenario. *ERJ Open Research* 2022; 8(4):00084-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2022>.
2. Chiappero C., Mattei A., Guidelli L. et al. Prone positioning during CPAP therapy in SARS-CoV-2 pneumonia: a concise clinical review. In *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2024; 18:1-13. <https://doi.org/10.1177/17534666231219630>.
3. Coppadoro A., Benini A., Fruscio R. et al. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Critical Care* 2021; 25(80):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03502-y>.
4. Dundek M.L., Ng E.K., Brazil A.M. et al. Evaluation of a Bubble CPAP System for Low Resource Settings. *Respiratory Care* 2021; 66(10):1572–1581. <https://doi.org/10.4187/respcare.08948>.
5. Fernandes N.D., Chung E., Salt M.D. et al. Measured CPAP in a Noninvasive Pediatric Airway and Lung Model. *Respiratory Care* 2021; 66(1):87–94. <https://doi.org/10.4187/respcare.07864>.

6. Frišćić, T., Vidović, D., Alfirević, I. et al. Impact of CPAP Therapy on the Autonomic Nervous System. *Biomedicines* 2023; 11(12):3210. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123210>.
7. Gambino F., Zammuto M.M., Virzi A. et al. Treatment options in obstructive sleep apnea. *Internal and Emergency Medicine* 2022; 17:971–978. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02983-1>.
8. Gie A.G., Salaets T., Vignero J. et al. Intermittent CPAP limits hyperoxia-induced lung damage in a rabbit model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318(5):976–987. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00465.2019>.
9. Gruenberg E., Cooper J., Zamora T. et al. Beyond CPAP: modifying upper airway output for the treatment of OSA. *Frontiers in Neurology* 2023; 14:1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1202271>.
10. Guy E.F.S., Knopp J.L., Gilbertson O. et al. CPAP pressure and flow data at 2 positive pressure levels and multiple controlled breathing rates from a trial of 30 adults. *BMC Research Notes* 2022; 15(257):1-3. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06133-w>.
11. Heinzer R.C., Stanchina M.L., Malhotra A. et al. Lung Volume and Continuous Positive Airway Pressure Requirements in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172(1):114-117. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-552OC>.
12. Ho J.J., Zakarija-Grkovic I., Lok J.W. et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) for apnoea of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; 7:CD013660 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013660.pub2>.
13. Jat K.R., Dsouza J.M., Mathew J.L. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; 4:CD010473. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010473.pub4>.
14. MacFarlane P.M., Mayer C.A., Jafri A. et al. CPAP protects against hyperoxia-induced increase in airway reactivity in neonatal mice. *Pediatric Research* 2021; 90(1):52–57. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01212-9>.
15. Martherus T., Crossley K.J., Rodgers K.A. et al. High-CPAP Does Not Impede Cardiovascular Changes at Birth in Preterm Sheep. *Frontiers in Pediatrics* 2021; 8:584138. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.584138>.
16. Martherus T., Kuypers K.L.A.M., Böhringer S. et al. Feasibility and Effect of Physiological-Based CPAP in Preterm Infants at Birth. *Frontiers in Pediatrics* 2021; 9: 777614. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.777614>.
17. Mercer E., Sherfey E., Ogbu C. et al. Effects of CPAP on Language Recovery in Post-Stroke Aphasia: A Review of Recent Literature. *Brain Sciences* 2022; 12(3):379. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030379>.
18. Migueis D.P., Urel A., dos Santos C. et al. The cardiovascular, metabolic, fetal and neonatal effects of CPAP use in pregnant women: a systematic review. *Sleep Sci.* 2022; 15(Special 1):264-277. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20210024>.
19. Oliver C., Li H., Biswas B. et al. A systematic review on adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnoea (OSA) in individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease dementia. *Sleep Medicine Reviews*; 73:101869. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101869>

20. Patel S.R., Bakker J.P., Stitt C.J. et al. Age and Sex Disparities in Adherence to CPAP. *Chest*. 2021; 159(1):382-389. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.017>.
21. Pépin J-L., Tamisier R., Benjafield A.V. et al. CPAP resumption after a first termination and impact on all-cause mortality in France. *European Respiratory Journal* 2024; 63:2301171. <https://doi.org/10.1183/13993003.01171-2023>.
22. Polin R.A., Sahni R. A physiological approach to applying CPAP in the preterm infant. *The Anatomical Record*. 2025; 308:1040-1050. <https://doi.org/10.1002/ar.25227>.
23. Subramaniam P., Ho J.J., Davis P.G. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 10:CD001243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001243.pub4>.
24. Yang Y., Wu W., Huang H. et al. Effect of CPAP on cognitive function in stroke patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2023; 13:e060166. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060166>.

Lipoproteina (a) jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases

Alicja Góral^{1,A-F}, Krystian Żuk^{2,B,D,F}, Michał Czachajda^{1,B-C,F}, Kamila Duszyńska^{1,B,E-F}, Karol Dolepski^{1,C,E-F}

¹Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Kliniczny Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Alicja Góral -  0009-0009-7203-1379

Krystian Żuk -  0009-0003-9752-6112

Michał Czachajda -  0009-0009-7129-6180

Kamila Duszyńska -  0009-0006-6764-9033

Karol Dolepski -  0009-0003-2199-7268

Streszczenie

Wstęp. Lipoproteina(a) jest cząsteczką podobną do LDL związaną dodatkowo z apolipoproteina(a). Jej podwyższone stężenie stanowi dziedziczny czynnik ryzyka miażdżycy, zawału serca, udaru mózgu i zwapnienia zastawki aortalnej. Ponieważ jej poziom jest głównie uwarunkowany genetycznie, tradycyjne terapie farmakologiczne nie wpływają na jego obniżenie. Obecnie trwają badania nad nowymi lekami, które mogą skutecznie zmniejszać stężenie Lp(a) i ryzyko sercowo-naczyniowe.

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat Lp(a) i jej roli w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Metody przeglądu. Przegląd literatury obejmował badania z lat 2017-2024, wyszukiwane w bazach PubMed i Google Scholar.

Opis stanu wiedzy. Lp(a) przypomina lipoproteinę LDL, ale zawiera dodatkowo apolipoproteinę(a), co zwiększa jej właściwości prozapalne, proaterogenne i prozakrzepowe. Osoby z wyższymi stężeniami Lp(a) są bardziej narażone na incydenty sercowo-naczyniowe. Dotychczasowe badania potwierdziły korelację wysokiego poziomu Lp(a) z rozwojem miażdżycy oraz stenozą zastawki aortalnej. Pomiar zaleca się przynajmniej raz w życiu u każdego dorosłego człowieka. Czynniki pozagenetyczne również mogą wpływać na stężenie Lp(a), choć genetyka odgrywa kluczową rolę. Obecnie trwają badania nad nowymi lekami takimi jak antysensowne oligonukleotydy czy siRNA, które mogą skutecznie obniżać stężenia Lp(a) i tym samym zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wnioski. Choroby układu krążenia stanowią poważne wyzwanie dla lekarzy. Istotne jest poznanie mechanizmów działania Lp(a), ujednolicenie metod jej pomiaru, a także

przeprowadzenie większej liczby eksperymentów na bardziej zróżnicowanych grupach badawczych. Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (EAS) podkreśla potrzebę kontynuowania badań nad Lp(a) jako obiecującym celem terapeutycznym w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, choroby sercowo-naczyniowe, lipoproteina (a).

Abstract

Introduction. Lipoprotein(a) is a molecule similar to LDL, additionally linked with apolipoprotein(a). Its high concentration represents a hereditary risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and aortic valve calcification. Since its level is primarily genetically determined, traditional pharmacological therapies do not reduce it. Currently, research is underway on new drugs that may effectively lower Lp(a) levels and cardiovascular risk.

Objective. The aim of this paper is to review the current state of knowledge about Lp(a) and its role in the development of cardiovascular diseases.

Review methods. The literature review included studies from 2017 to 2024, searched in the PubMed and Google Scholar databases.

Abbreviated description of the state of knowledge. Lp(a) resembles LDL but contains an additional apolipoprotein(a), which increases its pro-inflammatory, pro-atherogenic and pro-thrombotic properties. Individuals with higher Lp(a) levels are at a greater risk of cardiovascular events. Previous studies have confirmed the correlation between high Lp(a) levels and the development of atherosclerosis and aortic valve stenosis. It is recommended to measure Lp(a) at least once in every adult's lifetime. While non-genetic factors can also influence Lp(a) levels, genetics plays a key role. Research is ongoing into new drugs like antisense oligonucleotides and siRNA, which can effectively lower Lp(a) levels and thereby reduce cardiovascular risk.

Conclusions. Cardiovascular diseases pose a significant challenge for physicians. It is essential to understand the mechanisms of Lp(a), standardize its measurement methods and conduct more experiments on larger and more diverse study groups. The European Atherosclerosis Society (EAS) emphasizes the need to continue research on Lp(a) as a promising therapeutic target in reducing cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiovascular risk, lipoprotein (a).

Wstęp

Lipoproteina(a) jest cząsteczką podobną do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), lecz dodatkowo związaną z apolipoproteiną(a). Jej podwyższone poziomy są niezależnym, dziedzicznym czynnikiem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Działa poprzez indukcję zapalenia naczyń, zmiany miażdżycowe i prozakrzepowość [17]. Wysokie stężenie Lp(a) w osoczu zostało powiązane z wyższym ryzykiem chorób takich jak miażdżycy, zawał serca, udar mózgu czy zwapnienie zastawki aortalnej. Znaczenie Lp(a) jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest szczególnie istotne, ponieważ tradycyjne interwencje farmakologiczne nie wpływają na jej poziom, a stężenie Lp(a) jest w dużej mierze zdeterminowane genetycznie. Aktualnie skuteczne terapie obniżające stężenie Lp(a) nie są jeszcze szeroko dostępne. Trwają badania nad nowymi lekami, które wykazują obiecujący

wpływ na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych poprzez zmniejszenie stężenia Lp(a) w osoczu [2,9].

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat markera chorób sercowo-naczyniowych, jakim jest lipoproteina (a) oraz omówienie jej roli w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a także możliwości terapeutycznych w przypadku jej podwyższonych poziomów. Artykuł ten miał na celu podkreślenie znaczenia Lp(a) jako niezależnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, omówienie metod diagnostycznych i kryteriów interpretacji wyników, a także zaprezentowanie nowatorskich podejść terapeutycznych, takich jak inhibitory PCSK9 czy eksperymentalne terapie oparte na technologii RNA, które mogą zrewolucjonizować leczenie osób z wysokimi stężeniami Lp(a).

Metody przeglądu

Przegląd był przeprowadzony za pomocą ogólnodostępnych baz danych PubMed i Google Scholar z użyciem kombinacji słów kluczowych: „lipoprotein (a)”, „cardiovascular risk”, „cardiovascular diseases”, generując 6696 rekordów w bazie PubMed oraz 273 300 rekordów w bazie Google Scholar. Ostatecznie wyselekcjonowano 37 źródeł, z których stworzono niniejszy artykuł. Kryteria włączenia obejmowały artykuły recenzowane, badania kliniczne i metaanalizy opublikowane w latach 2017-2024, aby zapewnić aktualność danych. Dla zachowania jednolitości interpretacji w przeglądzie uwzględniono publikacje jedynie w języku angielskim i polskim. Wykluczono prace niepodlegające recenzji naukowej, a także streszczenia konferencji. W procesie selekcji brano pod uwagę publikacje dotyczące roli lipoproteiny(a) w chorobach sercowo-naczyniowych w kontekście osób dorosłych oraz potencjalnych strategii terapeutycznych. Wykluczono te, które nie odnosiły się bezpośrednio do tematu lub poruszały kwestie dotyczące populacji dzieci. Taka analiza umożliwiła sformułowanie wiarygodnych wniosków, dzięki zwróceniu uwagi na wysoką jakość metodologiczną wybranych badań.

Opis stanu wiedzy

Miażdżycą to przewlekła choroba tętnic, która charakteryzuje się postępującym zwiększeniem liczby komórek zapalnych i lipidów gromadzących się w ścianie naczyń krwionośnych, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ich średnicy. W przypadku pęknięcia blaszki miażdżycowej może dojść do powstania zakrzepu zamykającego światło tętnicy, co prowadzi do niedokrwienia zaopatrywanego przez nią obszaru [8]. Zdarzenia sercowo-naczyniowe, których podłożem w większości przypadków są zmiany miażdżycowe, w dużym stopniu zależą od modyfikowalnych czynników stylu życia, takich jak otyłość, dieta, palenie papierosów, czy siedzący tryb życia. Znamienny wpływ mają także parametry lipidowe tj. podwyższony poziom lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz trójglicerydów (TG), a także obniżony poziom lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) [13,29].

Okazuje się jednak, że niski poziom tzw. „złego cholesterolu” LDL, może iść razem w parze z wysokim poziomem lipoproteiny (a). A więc można powiedzieć, że lipoproteina (a) [Lp(a)] jest niezależnym dziedzicznym czynnikiem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-

naczyniowej. Jest ona cząsteczką podobną do cholesterolu LDL i również składa się z hydrofobowego rdzenia lipidowego, który zawiera estry cholesterolu i triacyloglicerole oraz z zewnętrznej polarnej powłoki, która zawiera fosfolipidy, wolny cholesterol i białka – konkretnie apolipoproteinę B-100. Jej cechą odróżniającą jest dodatkowa charakterystyczna glikoproteina - apolipoproteina(a) [apo(a)] syntetyzowana w wątrobie [3,13,26].

Poziom Lp(a) jest całkowicie uwarunkowany genetycznie, a stężenia Lp(a) w osoczu są kontrolowane głównie przez gen LPA kodujący apo(a) [19]. Wykazano, że polimorfizm wielkości cząsteczki Lp(a) spowodowany jest różną liczbą powtórzeń kringle-IV typu 2 w obrębie genu LPA. Istnieje odwrotna korelacja między wielkością izoformy apo(a) a stężeniem Lp(a). Osoby z małymi izoformami mają 4-5 razy wyższe stężenia Lp(a) w porównaniu z tymi, którzy są nosicielami tylko dużych izoform. Istotnym badaniem jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w szerszym regionie genu LPA. Dwa SNP, mianowicie rs10455872 i rs3798220, wykazały istotny związek z wysokimi stężeniami Lp(a). Są one łatwe do genotypowania w laboratorium na dużą skalę u wielu osób, dlatego stały się ważnym narzędziem do badania powiązań genu LPA z różnymi stanami chorobowymi [9].

Czynniki niezwiązane z genetyką również mogą modulować stężenie Lp(a). Po osiągnięciu przez człowieka wieku 2 lat geny odpowiedzialne za syntezę Lp(a) zwykle osiągają już pełną ekspresję, a w wieku około 5 lat osiągają ostateczne stężenie takie jak u dorosłych [32]. Zaobserwowano, że estrogeny wykazują hamujący wpływ na poziom Lp(a). W trakcie ciąży natomiast dochodzi do nawet 2x wzrostu jej stężenia. Mężczyźni z niższym poziomem testosteronu wykazują wyższy poziom Lp(a) i są bardziej narażeni na ryzyko sercowo-naczyniowe z tym związane. Wykazano również, że hormon wzrostu działa stymulująco na Lp(a). Hormony tarczycy w różny sposób wpływają na jej stężenie – nadczynność tarczycy sama w sobie obniża stężenie Lp(a), natomiast terapia tyreostatykami lub jodem radioaktywnym może wpłynąć na jej wzrost. Z drugiej strony niedoczynność tarczycy wpływa na wzrost stężenia lipoproteiny (a), ale terapia substytucyjna przyczynia się do jej obniżenia. Czynność nerek ze względu na ich udział w katabolizmie Lp(a) ma również istotny wpływ na jej poziom. W chorobach nerek dochodzi do jej wzrostu prawdopodobnie na skutek zwiększonej wątrobowej syntezy Lp(a) wywołanej utratą białka w zespole nerczycowym lub dializami otrzewnowymi. Po przeszczepie nerki poziom Lp(a) ulega normalizacji. Produkcja lipoproteiny (a) zachodzi w wątrobie, a więc zaburzenia czynności wątroby mogą istotnie obniżać jej poziomy. Ostre stany zapalne, w tym posocznica czy rozległe oparzenia, zwiększają stężenie Lp(a). Ponadto stwierdzono bezpośrednią korelację między stężeniem Lp(a) w osoczu a niektórymi białkami zapalnymi, takimi jak IL-6, dlatego terapia tocilizumabem (inhibitor IL-6) prowadzi do spadku stężenia Lp(a). Styl życia, nieznacznie, ale również może wpłynąć na poziom Lp(a). Wykazano, że dieta niskowęglowodanowa lub wysokotłuszczowa może obniżyć jej poziomy nawet o 10-15%. Aktywność fizyczna wywiera na nią znikomy wpływ [11,33].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi szczególnie ważne jest oznaczanie Lp(a) co najmniej raz w życiu u każdego dorosłego człowieka, aby skutecznie zidentyfikować osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. U młodszych osób pomiar ten jest zalecany w przypadku obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych bez możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka [11]. Oznaczanie Lp(a) jest trudne ze względu na niedociągnięcia obecnych testów immunologicznych. Większość z nich zawiera przeciwciała poliklonalne, które rozpoznają różne epitopy, przez co są wrażliwe

na zmienność wielkości izoformy apo(a). Testy te mierzą liczbę domen kringle i z tego względu zaniżają lub zawyżają poziomy Lp(a) w zależności od obecności małych lub dużych izoform. Kwestie te można dopracować, stosując znormalizowaną kalibrację i wyrażając poziomy Lp(a) jako stężenie cząsteczek apo(a) [7]. Wartością referencyjną lipoproteiny (a) w osoczu jest <30 mg/dl (75 nmol/l). W kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego przyjmuje się następujące wartości odcięcia:

- 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l) – umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe,
- >50 mg/dl (125 nmol/l) – duże ryzyko sercowo-naczyniowe [14].

Stężenia Lp(a) mieszczą się w zakresie od <0,1 mg/dl do ponad 300 mg/dl, wykazując w ten sposób nawet 1000-krotny zakres stężeń pomiędzy poszczególnymi osobnikami [10]. Rasa również wpływa na poziom Lp(a) - najwyższe stężenia występują u osób pochodzenia afrykańskiego [25].

Chociaż dokładna fizjologiczna funkcja lipoproteiny(a) jest nadal owiana tajemnicą, ostatnie badania wykazały, że odgrywa ona zasadniczą rolę w rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej i stenozy zastawki aortalnej, ze względu na swoje właściwości prozapalne, proaterogenne i prozakrzepowe:

- wzrost stężenia utlenionych fosfolipidów (OxPL),
- wzrost tworzenia komórek piankowatych,
- wzrost zapalenia ściany tętnic (wzrost IL-8, chemotaksja monocytów),
- wzrost dysfunkcji śródbłónki naczyniowej,
- wzrost proliferacji komórek mięśni gładkich,
- hamowanie aktywacji plazminogenu,
- obniżona degradacja fibryny,
- wzrost aktywacji szlaku czynnika tkankowego,
- wzmożona odpowiedź płytek krwi [4,10,23,31].

Korelacja podwyższonego stężenia Lp(a) ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi jest szczególnie wyraźna w przypadku zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu czy niewydolności serca. Lp(a) przyspiesza procesy miażdżycowe, co prowadzi do zwężenia tętnic wieńcowych. Zmodyfikowane przez Lp(a) cząsteczki LDL oraz obecność apolipoproteiny(a) nasilają odkładanie się cholesterolu i tworzenie blaszki miażdżycowej, co z kolei sprzyja jej pękaniu. Ponadto, Lp(a) ma działanie prozakrzepowe, co dodatkowo zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic wieńcowych. Wszystkie te mechanizmy mogą prowadzić do okluzji naczyń, co jest bezpośrednią przyczyną zawału serca, dlatego pomiar poziomu lipoproteiny (a) może potencjalnie poprawić stratyfikację ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową [35]. Lp(a) może przyczyniać się także do powstawania blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych i mózgowych, co prowadzi do ograniczenia przepływu krwi w mózgu i zwiększa ryzyko udaru niedokrwienego [12]. Lipoproteina (a) ma też swój udział w rozwoju niewydolności serca, szczególnie w kontekście wcześniej występujących epizodów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał. Procesy miażdżycowe, które promuje Lp(a), prowadzą do przewlekłego niedokrwienia mięśnia sercowego, co z czasem skutkuje upośledzeniem jego funkcji skurczowej i rozwojem niewydolności serca [27]. Wpływ Lp(a) na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w 2021 przez Patel i wsp. Zauważono, że wśród poddanych obserwacji 460 506 osób w średnim wieku, stężenia

lipoproteiny(a) przepowiadały incydenty związane z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową z zachowanym liniowym gradientem ryzyka w całym rozkładzie. W ciągu obserwacji wynoszącej ok. 11 lat, zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło u 22 401 (4,9%) uczestników badania [24]. Podczas gdy Lp(a) wydaje się odgrywać zasadniczą rolę w zakrzepicy tętniczej ze względu na jej homologię z plazminogenem, jej związek z zaburzeniami zakrzepowymi, takimi jak żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest nieznaczący ze względu na inne podłoże patofizjologiczne leżące u podstaw tych stanów. Badania obserwacyjne wykazały, że ryzyko ŻChZZ jest tylko nieznacznie zwiększone u osób z bardzo wysokim poziomem Lp(a) powyżej 95. percentyla [11,32]. Lipoproteina(a) jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji zwężenia zastawki aortalnej. Wszystkie mechanizmy prowadzące do rozwoju stenozy nie są do końca poznane. Uważa się, że ze względu na swą zbliżoną do LDL strukturę, prowadzi do powstania prozapalnych form LDL, które odkładają się w ścianie naczynia. Dodatkowo glikoproteina apo(a) sprawia, że Lp(a) jest jeszcze bardziej aterogenna niż sam LDL. Nasila aterotrombozę poprzez mediatory zapalenia, którymi są utlenione fosfolipidy (OxPL), obecność miejsc wiążących lizynę, działanie antyfibrynolityczne poprzez konkurowanie z plazminogenem, co prowadzi do hamowania aktywacji plazminy niezbędnej w rozpuszczaniu skrzepów fibryny, a także gromadzenie się w miejscach drobnych urazów zastawki aortalnej, co zwiększa odkładanie się tam cholesterolu i ewentualnych skrzeplin [31]. Pacjenci z podwyższonym poziomem Lp(a) mogą doświadczać szybszej progresji wapnienia zastawki aortalnej, co zaobserwowano w ostatnich metaanalizach z 2022 i 2023 roku. Kontrola stężenia Lp(a) mogłaby potencjalnie hamować rozwój stenozy aortalnej [15,22].

Niestety, wciąż nie ma specyficznego leczenia obniżającego stężenie Lp(a). Pomimo korzystnego wpływu na profil lipidowy, dieta niskotłuszczowa oraz aktywność fizyczna mają jedynie niewielki wpływ na poziom Lp(a). Wpływ standardowej terapii statynami na stężenie lipoproteiny(a) jest znikomy, a niektóre źródła podają, że wręcz nieznacznie podwyższają jej poziom. Niacyna, choć po części skuteczna, nie jest zalecana ze względu na ryzyko działań niepożądanych. Aktualnie klinicznie dostępną i najskuteczniejszą interwencją zmniejszającą stężenie Lp(a) jest afereza lipoprotein [11,23]. W nowym świetle zostały postawione leki takie jak inhibitory PCSK-9. Badanie przeprowadzone przez Bittner i wsp. obejmowało 18,924 pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Pacjenci byli od 1 do 12 miesięcy po incydencie wieńcowym i leczeni intensywną terapią statynami. Zostali oni losowo przydzieleni do grupy otrzymującej alirokumab (inhibitor PCSK9) lub placebo. Pacjenci byli obserwowani przez medianę okresu wynoszącą 2,8 roku. Leczenie alirokumabem obniżyło poziom lipoproteiny(a), a także ryzyko MACE (Major Adverse Cardiovascular Events - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe). Można zatem wywnioskować, że redukcja poziomu Lp(a) odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. Do podobnych wniosków doszli O'Donoghue i wsp. w swoim badaniu, w którym oceniali związek między stężeniem lipoproteiny(a), inhibicją PCSK9 tym razem przez ewolokumab, a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Ewolokumab znacząco obniżył poziom Lp(a), a pacjenci z wyższym początkowym poziomem Lp(a) odnieśli jeszcze większe korzyści w postaci redukcji ryzyka incydentów wieńcowych [19]. Dotychczas stosowane nieswoiste terapie farmakologiczne obniżające poziom Lp(a) obejmują (Tabela 1):

1. Statyny – powszechnie stosowane w leczeniu hipercholesterolemii, jednak mają minimalny wpływ na poziom Lp(a). Statyny głównie obniżają poziom LDL, co zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, ale nie adresują bezpośrednio ryzyka związanego z Lp(a) [6].
2. Niacyna – obniża poziom Lp(a), choć jej stosowanie jest ograniczone ze względu na niekorzystne efekty uboczne, takie jak uderzenia gorąca, bóle brzucha, hepatotoksyczność. Obniża Lp(a) o 20–30%, jednak nie jest zalecana ze względu na brak wystarczających dowodów na długoterminowe korzyści w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [33].
3. Alirokumab i ewolokumab – inhibitory PCSK9, które są stosowane głównie w celu obniżania poziomów LDL, ale wykazują również wpływ na redukcję Lp(a). Badania wskazują na możliwość obniżenia poziomu Lp(a) o około 20–30% [6].
4. Inkisiran – inhibitor małego interferującego RNA (siRNA), który działa na poziomie wątroby, zmniejszając produkcję PCSK9. Wpływa na obniżenie poziomów LDL, ale jego efekt na Lp(a) nie jest jeszcze dokładnie poznany. Trwają badania nad jego potencjalnym wpływem na Lp(a) [5].
5. Mipomersen – antysensowny oligonukleotyd, który obniża poziom apolipoproteiny B, co prowadzi do zmniejszenia poziomów lipoprotein zawierających apo-B, takich jak LDL i czy właśnie Lp(a). Mipomersen wykazuje umiarkowaną skuteczność w obniżaniu Lp(a), jednak jego stosowanie jest ograniczone przez działania niepożądane takie jak hepatotoksyczność, obrzęk naczynioruchowy czy miejscowe reakcje skórne [32].
6. Afereza lipoprotein – to mechaniczne usuwanie Lp(a) z krwi, które może być stosowane u pacjentów z bardzo wysokimi poziomami Lp(a), a zwłaszcza u tych z nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi mimo intensywnej terapii farmakologicznej. Jest to kosztowna i czasochłonna procedura, ale wykazuje dużą skuteczność w obniżaniu Lp(a) [34].

Tabela 1. Nieswoiste terapie farmakologiczne obniżające poziom Lp (a)

Nieswoiste terapie		
Lek/Interwencja terapeutyczna	Mechanizm działania	Poziom redukcji Lp(a)
Statyny	Inhibitor reduktazy HMG-CoA	kontrowersyjny
Niacyna	Inhibitor syntezy triglicerydów	20%
Alirokumab	Przeciwciało anti-PCSK9	23.5%
Ewolokumab	Przeciwciało anti-PCSK9	29.5%
Inkisiran	siRNA obniżające produkcję PCSK9	25.6%
Mipomersen	Redukcja syntezy apoB	21-50%
Afereza lipoprotein	Procedura wymiany osocza, podczas której usuwane zostają LDL, VLDL, cząsteczki zawierające apoB [w tym Lp(a)]	>50%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [16,23,28,33]

Leki eksperymentalne stanowią przyszłościowe podejście w leczeniu pacjentów z wysokim poziomem Lp(a), jednak wiele z tych terapii znajduje się w fazie badań klinicznych, co oznacza, że ich pełne działanie, długoterminowe skutki oraz bezpieczeństwo nadal wymagają dalszej oceny [30]. W badaniu przeprowadzonym przez O'Donoghue wzięło udział 281 pacjentów z ustaloną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a) (ponad 150 nmol/L). Uczestnicy byli leczeni statynami, ezetimibem lub inhibitorami PCSK9. Celem badania była ocena skuteczności olpasiranu (siRNA) w obniżaniu poziomu lipoproteiny(a) w dawkach zależnych od częstotliwości podawania, a także ocena bezpieczeństwa tej terapii. Wnioski z tego badania były następujące - olpasiran znacząco i w sposób zależny od dawki obniżał poziom lipoproteiny(a) w porównaniu z placebo, natomiast najczęstszym działaniem niepożądanym tego leku były reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia (głównie ból). Konieczne były jednak dalsze, dłuższe badania, aby ocenić wpływ tej terapii na wyniki sercowo-naczyniowe [21]. Z tego powodu O'Donoghue i wsp. zaprojektowali kolejne badanie, gdzie grupą reprezentatywną jest 281 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową oraz stężeniem lipoproteiny(a) > 150 nmol/L, a celem badania jest ocena wpływu różnych dawek olpasiranu podawanych co 12 lub 24 tygodnie w porównaniu do placebo na procentową zmianę poziomu Lp(a) po 36 tygodniach. Wyniki tego eksperymentu zostaną wykorzystane do ustalenia optymalnego dawkowania olpasiranu i dalszych projektów badań dotyczących wyników sercowo-naczyniowych [20]. W badaniu przeprowadzonym przez Yeang i wsp. wzięli udział pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową oraz podwyższonym poziomem lipoproteiny(a). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do 5 grup, które otrzymywały miesięczne dawki 20-80 mg pelacarsenu lub placebo. Celem badania była ocena wpływu pelacarsenu na bezpośrednio mierzoną zawartość cholesterolu w lipoproteinie(a) [Lp(a)-C] oraz na poziom cholesterolu LDL skorygowany o jego zawartość Lp(a)-C (LDL-Ccorr). Pelacarsen znacząco obniżył poziom Lp(a)-C, jednocześnie wpływając w sposób neutralny lub łagodnie redukujący na LDL-Ccorr. W kontekście podwyższonego poziomu Lp(a), LDL-Ccorr dostarczał bardziej precyzyjnych wyników w porównaniu do tradycyjnych metod pomiaru [36]. Innym przyszłościowym lekiem jest lepodisiran, na temat którego przeprowadzono badanie - objęło ono 48 dorosłych bez chorób sercowo-naczyniowych, ale z podwyższonym poziomem lipoproteiny(a) w surowicy. Celem była ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz wpływu lepodisiranu na stężenie lipoproteiny(a) po podaniu pojedynczej dawki. Lepodisiran był dobrze tolerowany, działał szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10,5 godzin i stając się niewykrywalnym po 48 godzinach. Wykazał skuteczność w obniżaniu poziomu lipoproteiny(a) w sposób zależny od dawki i miał długotrwałe działanie. Efekty tego eksperymentu zachęcają do dalszych badań nad lepodisiranem w kontekście leczenia chorób sercowo-naczyniowych związanych z Lp(a) [18]. Podsumowując, swoiste terapie farmakologiczne obniżające poziom Lp(a) obejmują (Tabela 2):

1. Pelacarsen – antysensowny oligonukleotyd skierowany przeciwko apolipoproteinie(a), który w badaniach klinicznych wykazał obniżenie Lp(a) o 80%. Pelacarsen jest obecnie jednym z najbardziej obiecujących leków do terapii pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym związanym z Lp(a).
2. Olpasiran – kolejny eksperymentalny antysensowny oligonukleotyd, który celuje w apolipoproteinę(a). W badaniach wykazano, że może skutecznie obniżać poziomy

Lp(a), co czyni go potencjalnym narzędziem terapeutycznym dla pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

3. SLN360 – jest to lek oparty na technologii siRNA, który celuje w gen kodujący apolipoproteinę(a). Wstępne wyniki badań sugerują, że SLN360 może skutecznie obniżać poziomy Lp(a), ale potrzebne są dalsze badania kliniczne w celu oceny jego długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.
4. Lepodisiran – również należy do grupy leków opartych na siRNA i jest w fazie badań klinicznych. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy apolipoproteiny(a), co prowadzi do obniżenia poziomów Lp(a) [23,33].

Tabela 2. Swoiste terapie farmakologiczne obniżające Lp (a)

Swoiste terapie (w fazie eksperymentalnej badań klinicznych)		
Lek/Interwencja terapeutyczna	Mechanizm działania	Poziom redukcji Lp(a)
Pelacarsen	Antysensowny oligonukleotyd hamujący apo(a)	Ok. 80%
Olpasiran	siRNA hamujące apo(a)	94-98%
SLN360	siRNA hamujące apo(a)	98%
Lepodisiran (LY3819469)	siRNA hamujące apo(a)	Nieznany

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [16,23,28,33]

Wnioski

Choroby układu krążenia, będące główną przyczyną zgonów na świecie, stanowią duże wyzwanie dla medycyny. W badaniach nad lipoproteiną(a) pojawiło się kilka istotnych odkryć. Najważniejsze jest dalsze zgłębianie mechanizmów działania Lp(a). Ponadto, ważnym aspektem jest ujednolicenie metod pomiaru jej poziomu. Potrzeba także badań obejmujących większe i bardziej zróżnicowane populacje, aby uzyskać wiarygodne wyniki. Należy również ustalić minimalny poziom Lp(a), który trzeba osiągnąć podczas terapii, aby zauważyć realne korzyści kliniczne oraz potencjalne zatrzymanie rozwoju miażdżycy u pacjentów. Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (EAS) zwraca uwagę na pilną konieczność kontynuowania badań w tej dziedzinie. Lipoproteina(a) wciąż pozostaje obiecującym celem terapeutycznym w redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zdobyta już wiedza przyspieszyła rozwój leków obniżających jej poziom, co w przyszłości może mieć istotny wpływ na zdrowie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Bittner V.A., Szarek M., Aylward P.E. et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(2):133-144. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.10.057>.
2. Boffa M.B., Koschinsky M.L. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Biochem J*. 2024; 481(19):1277-1296. <https://doi.org/10.1042/BCJ20240037>.
3. Das P., Ingole N. Lipoproteins and Their Effects on the Cardiovascular System. *Cureus*. 2023; 15(11): e48865. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.48865>.

4. Dzobo K.E., Kraaijenhof J.M., Stroes E.S.G. et al. Lipoprotein(a): An underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis*. 2022; 349:101-109. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2022.04.004>.
5. Ghose T. Lipoprotein a-Lp(a). *Indian Heart J*. 2024; 76(Suppl 1):S117. <https://doi.org/10.1016/J.IHJ.2023.12.010>.
6. Iannuzzo G., Tripaldella M., Mallardo V. et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines*. 2021; 9(7):838. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9070838>.
7. Jang A.Y., Han S.H., Sohn I.S. et al. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases - Revisited. *Circ J*. 2020; 84(6):867-874. <https://doi.org/10.1253/CIRCJ.CJ-20-0051>.
8. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A. et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6):3346. <https://doi.org/10.3390/IJMS23063346>.
9. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26(3):75. <https://doi.org/10.1007/S11883-024-01187-6>.
10. Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol*. 2022; 270:201-232. https://doi.org/10.1007/164_2021_504.
11. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(39):3925. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAC361>.
12. Kumar P., Swarnkar P., Misra S. et al. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11(1):15660. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-95141-0>.
13. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E. et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023; 28(3):969. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28030969>.
14. Lipoproteina (a). <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.198> (dostęp z dnia 30.09.2024 r.).
15. Liu Q., Yu Y., Xi R. et al. Association Between Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:877140. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.877140>.
16. Maloberti A., Fabbri S., Colombo V. et al. Lipoprotein(a): Cardiovascular Disease, Aortic Stenosis and New Therapeutic Option. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1):170. <https://doi.org/10.3390/IJMS24010170>.
17. Marcovina S.M. Lipoprotein(a): a genetically determined risk factor for Cardiovascular disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023; 60(8):560-572. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2229915>.
18. Nissen S.E., Linnebjerg H., Shen X. et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330(21):2075-2083. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.21835>.
19. O'Donoghue M.L., Fazio S., Giugliano R. et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019; 139(12):1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>.

20. O'Donoghue M.L., G López J.A., Knusel B. et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* 2022; 251:61-69. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2022.05.004>.
21. O'Donoghue M.L., Rosenson R.S., Gencer B. et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022; 387(20):1855-1864. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2211023>.
22. Pantelidis P., Oikonomou E., Lampsas S. et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve disease initiation and progression: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2023; 119(8):1641-1655. <https://doi.org/10.1093/CVR/ CVAD062>.
23. Paślawska A., Tomasik P.J. Lipoprotein(a)-60 Years Later-What Do We Know? *Cells.* 2023; 12(20):2472. <https://doi.org/10.3390/CELLS12202472>.
24. Patel A.P., Wang M., Pirruccello J.P. et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(1):465-474. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>.
25. Reyes-Soffer G. The impact of Race and Ethnicity on Lipoprotein (a) Levels and Cardiovascular Risk. *Curr Opin Lipidol.* 2021; 32(3):163. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000753>.
26. Reyes-Soffer G., Ginsberg H.N., Berglund L. et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(1):E48-E60. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000147>.
27. Singh S., Baars D.P., Aggarwal K. et al. Association between lipoprotein (a) and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49(4):102439. <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2024.102439>.
28. Telyuk P., Austin D., Luvai A. et al. Lipoprotein(a): Insights for the Practicing Clinician. *J Clin Med.* 2022; 11(13):3673. <https://doi.org/10.3390/JCM11133673>.
29. Tomic Naglic D., Manojlovic M., Pejakovic S. et al. Lipoprotein(a): Role in atherosclerosis and new treatment options. *Biomol Biomed.* 2023; 23(4):575. <https://doi.org/10.17305/BB.2023.8992>.
30. Tselepis A.D. Treatment of Lp(a): Is It the Future or Are We Ready Today? *Curr Atheroscler Rep.* 2023; 25(10):679. <https://doi.org/10.1007/S11883-023-01141-Y>.
31. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6):692-711. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2016.11.042>.
32. Tsioulos G., Kounatidis D., Vallianou N.G. et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2024; 25(6):25. <https://doi.org/10.3390/IJMS25063537>.
33. Vinci P., Di Girolamo F.G., Panizon E. et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(18):6721. <https://doi.org/10.3390/IJERPH20186721>.

34. Vogt A. Lipoprotein(a)-apheresis in the light of new drug developments. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30:38-43. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSISSUP.2017.05.025>.
35. Wang Z., Zhai X., Xue M. et al. Prognostic value of lipoprotein(a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1):150. <https://doi.org/10.1186/S12944-019-1092-6>.
36. Yeang C., Karwatowska-Prokopczuk E., Su F. et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(11):1035-1046. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2021.12.032>.

Wpływ pandemii COVID-19 na przedwczesne dojrzewanie płciowe u dzieci (PD) – Analiza czynników ryzyka i mechanizmów

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Precocious Puberty in Children (PP) – Analysis of Risk Factors and Mechanisms

Anna Gryc^{1,B-D}, Monika Grudzień^{1,B-D}, Aleksandra Nowińska^{2,B-D}, Jakub Rafał Lipiec^{1,B-D}, Kamil Nieroda^{3,B-D}, Wojciech Homa^{4,B-D}

¹Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, Polska

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

³Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, Polska

⁴Wojewódzki Szpital Specjalistyczny imienia Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Anna Gryc -  [0000-0002-6258-1168](#)

Monika Grudzień -  [0000-0002-4855-8308](#)

Aleksandra Nowińska -  [0000-0002-2235-1130](#)

Jakub Rafał Lipiec -  [0000-0001-6711-4684](#)

Kamil Nieroda -  [0009-0004-0923-2630](#)

Wojciech Homa -  [0000-0003-2177-8818](#)

Streszczenie

Wstęp. Pandemia COVID-19, której początek datuje się na rok 2020, przyniosła szereg zmian w codziennym życiu dzieci i młodzieży na całym świecie, w tym ograniczenie aktywności fizycznej, zwiększenie czasu spędzanego przed ekranami, a także wzrost poziomu stresu. Zmiany te miały znaczący wpływ na rozwój fizyczny i psychospołeczny młodych ludzi, w tym wzrost liczby przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego (PD) oraz przyspieszenie jego przebiegu.

Celem pracy było zbadanie wpływu pandemii na częstość występowania PD oraz mechanizmów odpowiadających za jego rozwój.

Metody przeglądu. Przeanalizowano literaturę naukową uwzględniając badania retrospektywne oraz przeglądy systematyczne opublikowane na platformie PubMed w latach 2019-2024.

Opis stanu wiedzy. PD definiuje się jako przedwczesne pojawienie się objawów dojrzewania płciowego przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 9. rokiem życia u chłopców. Wyróżniamy typ centralny, obwodowy oraz izolowane oznaki dojrzewania.

Wnioski. Przegląd literatury wykazał zwiększoną częstość diagnoz centralnego dojrzewania płciowego (CPP) podczas pandemii COVID-19. Kluczowe czynniki obejmowały wzrost

wskaźnika masy ciała (BMI), ograniczenie aktywności fizycznej oraz dłuższy czas ekspozycji na urządzenia elektroniczne. Przewlekły stres, wynikający z izolacji społecznej i lockdownów również miał wpływ na opisany proces, wpływając na hormonalną aktywację osi podwzgórze - przysadka- gonady. Badania sugerują, że zmiany metaboliczne i hormonalne, wywołane głównie otyłością i stresem, były głównymi mechanizmami stymulującymi rozwój PD. Wyniki badań podkreślają konieczność prowadzenia dalszych analiz nad długoterminowym wpływem pandemii na zdrowie dzieci. Istotne jest także wdrażanie działań profilaktycznych, takich jak promowanie aktywności fizycznej i wsparcie psychospołeczne, w celu minimalizacji skutków pandemii.

Słowa kluczowe: zdrowie psychiczne, pandemia COVID-19, CPP, stres przewlekły, przedwczesne dojrzewanie płciowe.

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic, beginning in 2020, led to reduced physical activity, increased screen time, and higher stress levels among children and adolescents. These changes have significantly affected their physical and psychosocial development, contributing to a rise in cases of precocious puberty (PD) and its accelerated progression.

Objective. The aim of this study was to examine the impact of the pandemic on the incidence of PD and the mechanisms underlying its development.

Review methods. Scientific literature was analyzed, focusing on retrospective studies and systematic reviews published on PubMed between 2019 and 2024.

Abbreviated description of the state of knowledge. PD is defined as the premature onset of pubertal symptoms before the age of 8 in girls and before the age of 9 in boys. Three types of PD are distinguished: central, peripheral, and isolated signs of puberty.

Conclusions. A review of the literature revealed an increased incidence of central precocious puberty (CPP) diagnoses during the COVID-19 pandemic. Key contributing factors included increased body mass index (BMI), reduced physical activity, and prolonged exposure to electronic devices. Chronic stress, resulting from social isolation and lockdowns, also influenced this process by affecting the hormonal activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The study suggests that metabolic and hormonal changes, primarily induced by obesity and stress, were the main mechanisms driving the development of PD. These findings emphasize the need for further research on the long-term effects of PD on children's health. Preventive measures, such as promoting physical activity and providing psychosocial support, are crucial to mitigate the pandemic's effects.

Keywords: mental health, COVID-19 pandemic, CPP, chronic stress, precocious puberty.

Wstęp

Pandemia COVID-19, wywołana przez wirusa SARS-CoV-2 w roku 2020, szybko stała się poważnym zagrożeniem zdrowotnym o globalnym zasięgu, niosąc ze sobą liczne negatywne konsekwencje, których skutki nadal są badane. W celu ograniczenia transmisji wirusa SARS-CoV-2 wiele krajów wprowadziło rygorystyczne środki, takie jak powszechne lockdowny, zamknięcie placówek edukacyjnych oraz wdrożenie nauczania zdalnego. Działania te znacząco wpłynęły na codzienne funkcjonowanie dzieci i młodzieży, wprowadzając zmiany w ich stylu życia i ograniczając ich możliwość realizowania wielu podstawowych aktywności. Jednym z

najbardziej zauważalnych skutków było zmniejszenie aktywności fizycznej, która odgrywa kluczową rolę w prawidłowym rozwoju fizycznym i psychicznym dziecka. Zmniejszenie aktywności na świeżym powietrzu na rzecz spędzania czasu przed ekranami urządzeń elektronicznych przyczyniło się do wydłużenia okresu siedzącego trybu życia, co mogło negatywnie wpłynąć na zdrowie dzieci. Równocześnie pandemia nasiliła problemy emocjonalne, zwiększając narażenie dzieci na stres wynikający zarówno z izolacji społecznej, jak i niepewności związanej z globalną sytuacją zdrowotną oraz ekonomiczną [6]. Wśród dzieci i młodzieży zaobserwowano również znaczący wzrost masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI), co dodatkowo potęgowało obawy związane z ich zdrowiem i przyszłym funkcjonowaniem [3]. Te zmiany, połączone z ograniczonym dostępem do opieki medycznej oraz brakiem regularnych wizyt kontrolnych, mogły znacząco wpłynąć na ich rozwój psychospołeczny i fizyczny. Liczne badania przeprowadzone od początku pandemii wskazują na wzrost liczby przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego oraz przyspieszenie przebiegu tego procesu w porównaniu z okresem sprzed pandemii [10]. Zagadnienie to budzi rosnące zainteresowanie środowiska naukowego, ponieważ przedwczesne dojrzewanie płciowe może prowadzić do szeregu konsekwencji zdrowotnych i psychicznych, mających długofalowy wpływ na rozwój dziecka. Wśród potencjalnych skutków wymienia się zaburzenia hormonalne, zwiększone ryzyko otyłości oraz obniżoną gęstość mineralną kości, co w późniejszym okresie życia może skutkować większą podatnością na osteoporozę. Dodatkowo nagłe i przyspieszone zmiany w wyglądzie fizycznym oraz emocjonalna niedojrzałość mogą prowadzić do trudności w relacjach społecznych, obniżonej samooceny, a nawet stanów lękowych i depresji. W związku z tym konieczne jest dalsze pogłębienie badań nad tym zjawiskiem oraz wdrożenie odpowiednich strategii profilaktycznych i terapeutycznych.

Cel pracy

Celem przeprowadzonego przeglądu literatury naukowej była szczegółowa analiza wpływu pandemii COVID-19 na częstość występowania i mechanizmy rozwoju przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci i młodzieży.

Metody przeglądu

Przegląd obejmuje prace opublikowane w latach 2019–2024, dostępne w bazie danych PubMed, zidentyfikowane przy użyciu odpowiednich słów kluczowych: precocious puberty, CPP, chronic stress, COVID-19 pandemic, children's health, mental health. Dzięki temu możliwe było zidentyfikowanie kluczowych czynników wpływających na to zjawisko oraz wskazanie potencjalnych kierunków przyszłych badań.

Opis stanu wiedzy

Przedwczesne dojrzewanie płciowe (PD) to schorzenie definiowane jako wystąpienie klinicznych objawów dojrzewania przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 9. rokiem życia u chłopców. Występuje z częstością około 1 na 5000 dzieci, przy czym diagnozowane jest znacznie częściej u dziewcząt niż u chłopców, z proporcją około 10:1. W przeważającej większości przypadków, bo aż w 90% u dziewcząt i 10% u chłopców, mamy do czynienia z idiopatycznym, prawdziwym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym. W pozostałych przypadkach PD może być związane z nieprawidłowościami w ośrodkowym układzie

nerwowym lub z rzekomym dojrzewaniem płciowym, przy czym te postacie występują znacznie częściej u chłopców niż u dziewcząt.

W literaturze wyróżnia się trzy główne typy przedwczesnego dojrzewania płciowego. Pierwszym z nich jest PD zależne od GnRH, znane również jako centralne, kompletne lub prawdziwe, które wynika z przedwczesnej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–gonady. Drugim typem jest PD niezależne od GnRH, zwane również obwodowym, niekompletnym lub rzekomym, które jest spowodowane podwyższonym poziomem hormonów płciowych we krwi, ale nie wiąże się z aktywacją osi podwzgórze–przysadka. Trzeci typ to izolowane oznaki dojrzewania, które dotyczą jedynie pojedynczych cech dojrzewania, takich jak rozwój gruczołów piersiowych czy powiększenie jąder, bez aktywacji osi podwzgórze–przysadka–gonady [11].

Centralne przedwczesne dojrzewanie płciowe (CPP) często jest związane z określonymi stanami predysponującymi, takimi jak nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, urazy mózgu czy genetyczne zespoły chorobowe [1]. W tych przypadkach aktywacja osi podwzgórze–przysadka–gonady jest wynikiem patologicznych procesów, które zaburzają prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei przedwczesne dojrzewanie płciowe niezależne od GnRH, czyli PPP, występuje rzadziej i jest spowodowane zarówno egzogenną, jak i endogenną ekspozycją na steroidy płciowe, która ma miejsce przy braku aktywacji pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny. PPP może mieć charakter wrodzony lub nabyty, a jego przyczyny obejmują między innymi zespół McCune’a-Albrighta, wrodzony przerost nadnerczy, guzy wydzielające steroidy płciowe, egzogenną ekspozycję na steroidy, rodzinne przedwczesne dojrzewanie płciowe ograniczone do mężczyzn oraz zespół Van Wyk Grumbacha, który obejmuje niedoczynność tarczycy, przedwczesne dojrzewanie i torbiele jajników [4,8,12].

Metody leczenia. Leczenie centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego (CPP) u dzieci opiera się przede wszystkim na stosowaniu agonistów gonadoliberyny (GnRH), które są uznawane za terapię pierwszego wyboru w tym schorzeniu. Terapia ta ma na celu zahamowanie przedwczesnej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–gonady, co pozwala na spowolnienie progresji dojrzewania i ograniczenie negatywnych skutków związanych z przedwczesnym rozpoczęciem tego procesu. Głównym celem leczenia jest umożliwienie dziecku osiągnięcia docelowego wzrostu, co jest istotne z punktu widzenia jego dalszego rozwoju fizycznego, oraz minimalizacja problemów psychospołecznych, takich jak poczucie wyobcowania, trudności w relacjach z rówieśnikami czy problemy emocjonalne związane z nieadekwatnym do wieku rozwojem [7]. Agoniści GnRH są podawani zwykle w formie iniekcji, które mogą być zarówno podskórne, jak i domięśniowe, w zależności od preferencji pacjenta oraz rodzaju stosowanego preparatu. Odstępy między podaniem kolejnych dawek wynoszą od 4 do 12 tygodni, co czyni terapię stosunkowo wygodną dla pacjenta, a jednocześnie skuteczną w hamowaniu wydzielania gonadotropin. Najczęściej stosowane analogi GnRH, takie jak tryptorelina depot i leuprorelina depot, cechują się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem, co czyni je podstawą terapii. Leczenie to jest kontynuowane do czasu osiągnięcia odpowiedniego wieku dojrzewania, co jest oceniane indywidualnie, a decyzja o jego zakończeniu podejmowana jest w porozumieniu z pacjentem oraz jego rodzicami, uwzględniając zarówno aspekty kliniczne, jak i osobiste potrzeby pacjenta. W Polsce leczenie idiopatycznego, prawdziwego przedwczesnego dojrzewania płciowego realizowane jest w

ramach programu terapeutycznego refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co znacząco zwiększa dostępność tej terapii dla pacjentów [11].

Z kolei leczenie obwodowego przedwczesnego dojrzewania płciowego (PPP) koncentruje się głównie na eliminacji przyczyny podwyższonego poziomu hormonów płciowych, przy czym przyczyna ta nie jest związana z aktywacją osi podwzgórze–przysadka–gonady, jak ma to miejsce w przypadku centralnego przedwczesnego dojrzewania. W związku z tym, terapia PPP jest ściśle uzależniona od etiologii schorzenia, co oznacza, że każde leczenie musi być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta i przyczyn choroby. W przypadku guzów, które produkują hormony płciowe, podstawowym postępowaniem terapeutycznym jest ich chirurgiczne usunięcie. Celem tej procedury jest usunięcie źródła nadmiernej produkcji hormonów, co pozwala na zredukowanie nieprawidłowego wydzielania i przywrócenie równowagi hormonalnej. W przypadkach, gdy PPP jest wynikiem wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH), leczenie polega na zastosowaniu glikokortykosteroidów. Leki te skutecznie hamują nadmierną produkcję androgenów w nadnerczach, co pozwala na kontrolowanie objawów choroby i minimalizowanie niekorzystnych efektów jej przebiegu. Terapia glikokortykosteroidami jest ściśle monitorowana, aby dostosować dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta i zapewnić skuteczność leczenia.

Jeśli natomiast przyczyną PPP jest egzogenna ekspozycja na steroidy płciowe, leczenie polega przede wszystkim na odstawieniu preparatów hormonalnych. Zaprzymanie ich stosowania prowadzi do normalizacji poziomu hormonów płciowych we krwi, a proces dojrzewania płciowego zostaje zahamowany lub spowolniony. W przypadku tego rodzaju PPP, ważne jest również ściśle monitorowanie funkcji hormonalnej pacjenta, aby uniknąć nadmiernych wahań poziomu hormonów po odstawieniu leków.

Leczenie PPP wymaga stałego monitorowania skuteczności podjętej terapii oraz systematycznego oceniania możliwych działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem. W szczególności ważne jest obserwowanie pacjenta pod kątem ewentualnych reakcji organizmu na terapie hormonalne i ewentualnych działań ubocznych związanych z ich długotrwałym stosowaniem. Należy także uwzględnić specyficzne potrzeby pacjenta, zwłaszcza w kontekście aspektów psychospołecznych, co pozwala na lepsze dostosowanie leczenia do jego indywidualnej sytuacji. Wsparcie rodziny i psychologiczne może również odegrać kluczową rolę w poprawie jakości życia dziecka, szczególnie w kontekście obaw związanych z rozwojem fizycznym i emocjonalnym [13].

Wpływ pandemii COVID-19 na przedwczesne dojrzewanie płciowe. Od początku pandemii COVID-19 w wielu ośrodkach na świecie zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego (CPP) oraz przyspieszonego tempa dojrzewania u dzieci. Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z Dziecięcego Szpitala Uniwersyteckiego Meyera we Florencji.

W 2020 roku opublikowano retrospektywne badanie dotyczące pacjentów włoskiego Szpitala Meyera. Badacze zaobserwowali zwiększoną liczbę przypadków CPP w okresie pierwszego lockdownu, który miał miejsce w okresie od marca do lipca 2020 roku. Zaobserwowano również progresję tempa dojrzewania u zdiagnozowanych już dzieci z CPP, u których ten proces przed lockdownem przebiegał wolniej. Jako potencjalne przyczyny tego zjawiska wskazano wzrost BMI oraz częstsze korzystanie z urządzeń elektronicznych podczas

okresu obostrzeń [16]. Jako inne czynniki wskazywane są także stres oraz stosowanie środków do dezynfekcji, których użycie zdecydowanie wzrosło w okresie ostatnich 5 lat.

Obostrzenia związane z pandemią COVID-19 doprowadziły do nasilenia czynników sprzyjających otyłości, takich jak siedzący tryb życia, niezdrowa dieta, często wynikająca z ubóstwa, oraz stres. W konsekwencji odnotowano istotny wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, przy czym zmiany te były szczególnie zauważalne w populacji pediatrycznej [2]. Otyłość wśród dzieci stanowi istotny problem zdrowia publicznego na skalę globalną. Choć związek między otyłością a centralnym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym jest dobrze udokumentowany, mechanizmy odpowiedzialne za tę zależność wciąż nie zostały w pełni wyjaśnione. W badaniu przeprowadzonym przez Li Shi i Zhiyan Jiang w 2022 roku opisano istotne zaburzenia metaboliczne i hormonalne występujące u dzieci z otyłością. Wykazano, że zmiany te prowadzą do modyfikacji produkcji i wydzielania cytokin, hormonów, a także syntezy lipidów oraz cząsteczek powiązanych z gospodarką energetyczną organizmu. Te procesy synergistycznie oddziałują na integrację sygnalizacji metabolicznej z centralnymi szlakami neuronalnymi, wspólnie pobudzając mechanizmy odpowiedzialne za inicjację dojrzewania płciowego [14].

W badaniu przeprowadzonym przez Daniela Favę, Carlotę Pepino i współpracowników w 2023 roku dokonano porównania dziewczynek z rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania płciowego przed pandemią COVID-19 i w jej trakcie. Analiza danych zebranych od marca 2020 r. do czerwca 2021 r. (grupa 2) ujawniła wyższą częstość występowania PPD w porównaniu z okresem sprzed pandemii, przy czym rok 2021 charakteryzował się największą liczbą diagnoz w skali roku. Wyniki wskazały, że dziewczynki z grupy pandemicznej były młodsze w momencie diagnozy. Dodatkowo w grupie 2 zaobserwowano wyższy wskaźnik masy ciała oraz dłuższy czas spędzany na korzystaniu z urządzeń elektronicznych (średnio 1,94 godziny dziennie), co w 88,5% przypadków wiązało się z całkowitym zaprzestaniem aktywności fizycznej. Wyniki sugerują, że zmiany w stylu życia podczas pandemii, takie jak ograniczona aktywność fizyczna i zwiększone użycie elektroniki, mogły mieć wpływ na rozwój PPD [5].

Wprowadzone podczas pandemii COVID-19 obostrzenia, przedłużająca się kwarantanna domowa oraz strach przed zarażeniem naraziły dzieci na przewlekły stres [15]. Zamknięcie placówek edukacyjnych, nagłe przerwanie szeroko pojętych relacji społecznych i rodzinnych, zmiana rutynowych nawyków oraz obawy rodziców związane z problemami finansowymi i innymi trudnościami mogły negatywnie oddziaływać na emocjonalną równowagę i poczucie bezpieczeństwa u dzieci [17].

Przewlekły stres prowadzi do wzmożonej aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), co wiąże się z podwyższonym poziomem kortyzolu w organizmie. Kortyzol, jako kluczowy hormon stresu, pełni istotną rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych, w tym odpowiedzi na bodźce stresowe, metabolizmu i funkcji układu immunologicznego. Jednak długotrwałe jego oddziaływanie może mieć negatywny wpływ na układ hormonalny, w tym na oś podwzgórze–przysadka–gonady. Kortyzol może stymulować przedwczesne uwalnianie gonadoliberyny (GnRH) przez podwzgórze, co inicjuje kaskadę hormonalną prowadzącą do aktywacji przysadki mózgowej i gonad. Równocześnie przewlekły stres wpływa na zmiany w neuroprzekaźnikach, takich jak dopamina i serotonina, które odgrywają kluczowe role w regulacji uwalniania GnRH. Dopamina, pełniąc funkcję neuroprzekaźnika hamującego, w normalnych warunkach działa jako regulator wydzielania gonadoliberyny, jednak jej

zmniejszona aktywność pod wpływem stresu może zakłócać ten proces, sprzyjając nadmiernemu wydzielaniu GnRH. Z kolei serotonina, związana z modulacją nastroju i procesów emocjonalnych, również wpływa na oś podwzgórze–przysadka–gonady. Wpływ tych mechanizmów staje się szczególnie istotny w kontekście dzieci i młodzieży, których układy neurohormonalne są bardziej podatne na zakłócenia wynikające z długotrwałych czynników stresowych. U dzieci narażonych na przewlekły stres może to prowadzić do wcześniejszego rozpoczęcia dojrzewania płciowego, co z kolei może mieć długofalowe konsekwencje zarówno dla ich zdrowia fizycznego, jak i psychospołecznego [9].

Wnioski

Na podstawie przeanalizowanych przeglądów systematycznych można sformułować następujące wnioski dotyczące wpływu pandemii COVID-19 na występowanie oraz przebieg przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (PD):

1. Wzrost liczby przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego (PD)

Zaobserwowano istotny wzrost liczby przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego, szczególnie w odniesieniu do centralnej postaci tego zaburzenia (central precocious puberty, CPP). Pandemia COVID-19 stanowiła znaczący czynnik przyczyniający się do zwiększenia częstości diagnozowania CPP, a także do przyspieszenia tempa przebiegu dojrzewania płciowego u dzieci z już wcześniej ustalonym rozpoznaniem tej jednostki klinicznej.

2. Czynniki ryzyka związane z pandemią

Wśród czynników ryzyka związanych bezpośrednio z okresem pandemii COVID-19 wymienia się przede wszystkim ograniczenie aktywności fizycznej oraz znaczące wydłużenie czasu spędzanego przez dzieci przed ekranami urządzeń elektronicznych. Czynniki te mogły mieć istotny wpływ na mechanizmy neuroendokrynne odpowiedzialne za regulację procesu dojrzewania. Ponadto nadmierny przyrost masy ciała, będący konsekwencją zmniejszonej aktywności ruchowej oraz niekorzystnych zmian w nawykach żywieniowych, mógł prowadzić do zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, sprzyjających wcześniejszemu uruchomieniu osi podwzgórze–przysadka–gonady.

Dodatkowo istotnym czynnikiem ryzyka okazał się przewlekły stres psychospołeczny związany z izolacją społeczną, restrykcjami lockdownowymi oraz ogólną atmosferą niepewności zdrowotnej i ekonomicznej. Długotrwała ekspozycja na stres mogła wpływać na funkcjonowanie osi neuroendokrynnej podwzgórze–przysadka–gonady, skutkując wcześniejszym rozpoczęciem procesu dojrzewania płciowego u dzieci.

3. Konsekwencje zdrowotne

W kontekście konsekwencji zdrowotnych należy podkreślić, że wcześniejsze rozpoczęcie procesu dojrzewania może wiązać się z szeregiem negatywnych następstw długoterminowych. Do najważniejszych z nich zalicza się zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych, nadwagi i otyłości w późniejszych okresach życia. Ponadto wcześniejsze dojrzewanie predysponuje do występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się problemów psychicznych, takich jak zaburzenia lękowe, depresja oraz trudności związane z kształtowaniem tożsamości osobistej i społecznej.

W celu poznania długoterminowych skutków pandemii należałoby przeprowadzić szczegółowe analizy dotyczące jej wpływu na rozwój dzieci i młodzieży, co pozwoliłoby w

pełni zrozumieć i określić zakres jej skutków zdrowotnych oraz potencjalne konsekwencje w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Aguirre R.S., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32(4):343–354. [https://doi: 10.1016/j.beem.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.008).
2. Anderson L.N., Yoshida-Montezuma Y., Dewart N. et al. Obesity and weight change during the COVID-19 pandemic in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2023; 24(5):e13550. [https://doi: 10.1111/obr.13550](https://doi.org/10.1111/obr.13550).
3. Chang T.H., Chen Y.C., Chen W.Y. et al. Weight gain associated with COVID-19 lockdown in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021; 13(10):3668. [https://doi: 10.3390/nu13103668](https://doi.org/10.3390/nu13103668).
4. Eugster E.A. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* 2009; 71(Suppl 1):64–67. [https://doi: 10.1159/000178041](https://doi.org/10.1159/000178041).
5. Fava D., Pepino C., Tosto V. et al. Precocious puberty diagnoses spike, COVID-19 pandemic, and body mass index: Findings from a 4-year study. *J Endocr Soc.* 2023; 7(9):bvad094.
6. García Ron A., Cuéllar-Flores I. Psychological impact of lockdown (confinement) on young children and how to mitigate its effects: Rapid review of the evidence. *Pediatr.* 2020; 93(1):57–58. [https://doi: 10.1016/j.anpede.2020.04.008](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.008).
7. Guaraldi F., Beccuti G., Gori D. et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(3):R79–87. [https://doi: 10.1530/EJE-15-0590](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0590).
8. Haddad N.G., Eugster E.A. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3):101273. [https://doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.007).
9. Joseph D.N., Whirledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10):2224. [https://doi: 10.3390/ijms18102224](https://doi.org/10.3390/ijms18102224).
10. Prosperi S., Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 13:1107911.
11. Przedwczesne dojrzewanie płciowe. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.7.3> (dostęp z dnia 06.12.2024 r.).
12. Reddy P., Tiwari K., Kulkarni A. et al. Van Wyk Grumbach syndrome: A rare consequence of hypothyroidism. *Indian J Pediatr.* 2018; 85(11):1028–1030. [https://doi: 10.1007/s12098-018-2704-2](https://doi.org/10.1007/s12098-018-2704-2).
13. Schoelwer M., Eugster E.A. Treatment of peripheral precocious puberty. *Endocr Dev.* 2016; 29:230–239. [https://doi: 10.1159/000438895](https://doi.org/10.1159/000438895).
14. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1056871. [https://doi: 10.3389/fendo.2022.1056871](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1056871).

15. Singh S., Roy D., Sinha K. et al. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res.* 2020; 293:113429. [https://doi: 10.1016/j.psychres.2020.113429](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113429).
16. Stagi S., De Masi S., Bencini E. et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1):165. [https://doi: 10.1186/s13052-020-00931-3](https://doi.org/10.1186/s13052-020-00931-3).
17. Xie X., Xue Q., Zhou Y. et al. Mental health status among children in home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr.* 2020; e201619. [https://doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1619](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1619).

Effects of Metformin, Flozins, and Incretin Drugs on the Kidneys

Efekty metforminy, flozyn i leków inkretynowych na nerki

Monika Kamińska^{1,A-D,F}, **Magdalena Matlakiewicz**^{2,B-D,F}, **Aleksandra Koziół**^{3,B-D,F}, **Marta Malicka**^{3,B-D,F}, **Klaudia Chruściel**^{4,B-D,F}, **Natalia Dąbrowska**^{5,B-D,F}, **Aleksandra Spyra**^{6,B-D,F}, **Katarzyna Moczyróg**^{7,C,E-F}

¹Postgraduate medical internship, Provincial Hospital in Kielce, Polska

²Postgraduate medical internship, American Heart of Poland, Polska

³Postgraduate medical internship, University Hospital in Wrocław, Polska

⁴Postgraduate medical internship, Clinical Provincial Hospital No.2 in Rzeszów, Polska

⁵Postgraduate medical internship, Military Institute of Medicine – National Research Institute, Polska

⁶Postgraduate medical internship, Silesian Centre for Heart Diseases, Polska

⁷Postgraduate medical internship, The Sergeant Grzegorz Załoga Hospital of the Ministry of the Interior and Administration, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Monika Kamińska -  [0000-0003-4968-9219](#)

Magdalena Matlakiewicz -  [0000-0003-1305-5070](#)

Aleksandra Koziół -  [0009-0008-8692-0647](#)

Marta Malicka -  [0009-0009-1955-6512](#)

Klaudia Chruściel -  [0009-0005-8043-6895](#)

Natalia Dąbrowska -  [0009-0009-7170-0614](#)

Aleksandra Spyra -  [0009-0007-2288-6411](#)

Katarzyna Moczyróg -  [0009-0002-3353-2444](#)

Abstract

Introduction. In recent years, diabetes has become a widely encountered group of metabolic diseases with diabetes type 2 in the lead, caused by the defect in the physiology of insulin. Diabetes is said to be strongly connected with an unhealthy diet, obesity and sometimes genetics. Unfortunately diabetes carries a lot of complications, including diabetic kidney disease. Since it causes far-reaching consequences and complications, there is a growing emphasis on working out an effective treatment that doesn't affect other structures in the human body.

Objective. The aim of this study is to discuss the role of non-insulin antidiabetic drugs - metformin, flozins and incretin drugs on kidneys.

Review methods. The publication is a narrative review. The PubMed electronic database was used to review the literature. To ensure the highest substantive value, the focus was mainly on

recent studies; with only 2 studies published before 2015.

Abbreviated description of the state of knowledge. As for now treatment is concentrated on a proper diet, physical activity and medicines such as metformin, flozins and incretin drugs. While those drugs are inexplicably beneficial as far as diabetes treatment is concerned, they are not indifferent to the human body and there are some contraindications that must be taken into consideration while planning the treatment.

Conclusions. According to the research metformin demonstrates a nephroprotective effect. Flozins reduce intraglomerular pressure, improve renal oxygenation and may slow the progression of CKD. Incretin drugs are said to reduce the risk of renal function deterioration. However in order to ensure safety and effectiveness of those drugs, further studies are needed.

Keywords: diabetic kidney disease, diabetes type 2, metformin, flozins, incretin drugs.

Streszczenie

Wstęp. W ostatnich latach cukrzyca stała się szeroko rozpowszechnioną grupą chorób metabolicznych, z cukrzycą typu 2 na czele, która ściśle koreluje z niezdrową dietą, otyłością, a także genami. Ze względu na konsekwencje zdrowotne i komplikacje, jakie ta grupa chorób za sobą niesie, coraz większy nacisk kładzie się na opracowanie efektywnych metod terapeutycznych, które nie wpływałyby negatywnie na inne struktury ludzkiego organizmu.

Celem tej pracy jest podkreślenie roli i dyskusja na temat nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych - metforminy, flozyn oraz leków inkretynowych i ich wpływu na nerki.

Metody przeglądu. Publikacja ma charakter przeglądu narracyjnego. Do przeglądu literatury wykorzystano elektroniczną bazę danych - PubMed. W celu zapewnienia jak najwyższej wartości merytorycznej pracy skupiono się na publikacjach z ostatnich lat, jedynie 2 badania zostały opublikowane przed 2015 rokiem i dotyczą one wpływu nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych na nerki.

Opis stanu wiedzy. Obecnie leczenie cukrzycy koncentruje się wokół przestrzegania odpowiedniej diety, aktywności fizycznej oraz stosowania leków, które mimo swojej skuteczności, nie pozostają obojętne względem ludzkiego organizmu, a ich skutki uboczne powinny zostać wzięte pod uwagę podczas planowania procesu terapeutycznego.

Wnioski. Według najnowszej literatury metformina prezentuje działanie nefroprotekcyjne. Flozyny zmniejszają ciśnienie wewnątrzskłębuszkowe, poprawiają natlenienie nerek i mogą spowalniać progresję przewlekłej choroby nerek. Leki inkretynowe również redukują ryzyko pogorszenia funkcji nerek. Jednakże aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania tych leków i ich skuteczność, konieczne są dalsze badania.

Słowa kluczowe: cukrzycowa choroba nerek, cukrzyca typu 2, metformina, flozyny, leki inkretynowe.

Introduction

Diabetes is defined as a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which is the result of a defect in the production or action of insulin [17]. Among all types of diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes (T2D), hyperglycemia first diagnosed during pregnancy, other specific types of diabetes, unclassified diabetes and hybrid forms of diabetes), type 2 diabetes is the most common, to which an unhealthy lifestyle, obesity and genetic factors predispose [2]. Symptoms of diabetes include increased thirst and frequent urination, decreased

appetite, and complications are divided primarily into macrovascular (increased risk of coronary heart disease, stroke) and microvascular (diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy) [16]. Diabetic kidney disease (diabetic nephropathy) is a consequence of chronic hyperglycemia and involves functional and structural damage to the renal parenchyma, which may lead to chronic end-stage renal failure [27]. Symptoms include microalbuminuria, proteinuria and progressive renal failure, and prevention and treatment are based on proper therapy and control of diabetes and its comorbidities, such as hypertension [21]. Diabetes treatment is based on a proper diet, physical activity, the use of insulin and non-insulin drugs, which include metformin (biguanide derivatives), drugs acting on the incretin system and sodium-glucose co-transporter 2 (flozin) inhibitors [22]. Metformin is a biguanide derivative, its action is based on lowering blood glucose levels by reducing insulin resistance, and it is also characterized by a beneficial effect on blood lipid levels and body weight loss [7]. Despite its many benefits, there are contraindications to its use, such as renal failure, respiratory failure, and liver failure, and a dangerous complication may be lactic acidosis [6]. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, which include empagliflozin and dapagliflozin, increase urinary glucose excretion, which results in lower blood glucose levels and blood pressure, as well as a beneficial effect on body weight reduction [5]. Contraindications to their use include primarily ketoacidosis, renal and hepatic failure, and complications include, among others, reduced fluid volume and an increased risk of urinary tract and genital infections [11]. Incretin drugs include glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 agonists), such as liraglutide, dulaglutide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors), such as vildagliptin, linagliptin, which increase the secretion of insulin by the pancreas, reduce blood glucose level, as well as inhibit gastric emptying and reduce body weight [25]. The side effects include primarily nausea and loss of appetite, and contraindications to their use include, among others, ketoacidosis [12]. This article will analyze the impact of drugs used in the treatment of diabetes on the kidneys: metformin, flozins, and incretin drugs.

The purpose of the study

The aim of this study is to highlight and discuss the role of non-insulin antidiabetic drugs - metformin, flozins and incretin drugs on kidneys.

Materials and methods

The publication is a narrative review. The PubMed electronic database was used to review the literature. To ensure the highest substantive value, the focus was mainly on recent studies; with only 7 papers published before 2020; and 2 papers published before 2015; concerning the influence of non-insulin antidiabetic drugs on the kidneys. Ultimately 27 studies were selected including various sorts of papers such as review, meta-analysis and clinical trial.

Metformin. Metformin is a biguanide derivative and is commonly used as an oral medication to manage type 2 diabetes mellitus. Its primary mechanism of action involves several key processes that help lower blood glucose levels: it primarily acts on the liver, where it reduces the production of glucose (gluconeogenesis). This helps lower blood sugar levels, especially during fasting. Enhances the sensitivity of peripheral tissues (like muscle and fat) to insulin. By improving how these tissues respond to insulin, it allows for better uptake of glucose

from the bloodstream, which further helps in controlling blood glucose levels. Metformin can also decrease the absorption of glucose from the gastrointestinal tract, leading to lower postprandial (after eating) blood sugar levels. Metformin is often associated with modest weight loss, which can be beneficial for many individuals with type 2 diabetes who are overweight or obese. Some studies indicate that metformin may alter the gut microbiome, which could play a role in its glucose-lowering effects [10]. Unlike some diabetes medications that can cause weight gain, metformin is often associated with weight loss or at least weight neutrality, making it a preferable option for many patients, especially those who are overweight [15]. Metformin has a low risk of causing hypoglycemia (dangerously low blood sugar levels) when used alone, making it safer than some other diabetes medications. Some studies suggest that metformin may have cardiovascular benefits, reducing the risk of heart disease in patients with T2D. Metformin is generally inexpensive compared to newer diabetes medications, making it more accessible for patients.

Effects of Metformin on the Kidneys: Metformin is predominantly eliminated through the kidneys. Therefore, renal function must be assessed prior to starting metformin therapy. The drug is contraindicated in patients with significantly impaired kidney function (eGFR < 30 mL/min). In patients with renal impairment, there is an increased risk of lactic acidosis, a rare but serious side effect. This condition arises when there is an accumulation of lactate in the body, often due to impaired kidney function. Regular monitoring of renal function is recommended for patients on metformin, especially for those with existing kidney disease or those taking medications that can affect renal function. Some studies suggest that metformin may have protective effects on kidney function and may reduce the risk of diabetic nephropathy in patients with T2D. However, more research is needed to confirm these protective mechanisms. Metformin helps lower blood glucose levels, which reduces hyperglycemia - a significant risk factor for kidney damage in diabetic patients. By improving overall blood sugar control, metformin can help prevent or slow the progression of diabetic nephropathy [4]. It improves insulin sensitivity, which can help lower circulating insulin levels. High insulin levels have been associated with kidney damage, so reducing these levels may have a protective effect. Metformin has anti-inflammatory properties, which may help to reduce chronic inflammation - another contributor to kidney damage. Reducing inflammation can be beneficial for kidney health. Metformin has been shown to reduce oxidative stress, which can be damaging to kidney cells. By decreasing oxidative stress, metformin may help protect renal tissues from damage. It can affect the hemodynamics (blood flow) in the kidneys, which may help maintain kidney function in certain patients. Metformin activates AMP-activated protein kinase (AMPK), which plays a critical role in cellular energy homeostasis and has been linked to protective effects against kidney injury. Some studies suggest that metformin may help reduce albuminuria (the presence of albumin in urine, which is an early sign of kidney damage), thereby slowing the progression of kidney disease [15]. While it is generally well-tolerated, it can cause some side effects. The most common side effects include gastrointestinal issues: nausea, vomiting, diarrhea, stomach upset or pain, flatulence, bloating. Lactic acidosis- this is a rare but serious side effect. It occurs when there is a buildup of lactic acid in the blood and can be life-threatening. Symptoms include: weakness or fatigue, unusual muscle pain, breathing difficulties, abdominal pain, rapid heart rate, cold or blue skin. Long-term use of metformin can interfere with the absorption of vitamin B12, leading to deficiencies in some patients. Symptoms can include fatigue, weakness, and neurological issues. While metformin alone does

not typically cause low blood sugar, especially when used without other diabetes medications, it can contribute to hypoglycemia when used in combination with other antidiabetic drugs [15]. Most of the gastrointestinal side effects tend to decrease over time or may be mitigated by starting with a low dose and gradually increasing it. It's important for patients to discuss any side effects they experience with their healthcare provider, as adjustments to the medication or management strategies may be necessary. Always consult a healthcare professional before making any changes to medication. There are certain contraindications and precautions associated with its use. The main contraindications include: metformin is contraindicated in patients with significant renal impairment, specifically those with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 30 mL/min. This is due to the increased risk of lactic acidosis. Patients with a history of lactic acidosis or those at increased risk for this condition (e.g., severe dehydration, acute or chronic metabolic acidosis) should not use metformin. Conditions such as severe infection, shock, or respiratory failure may increase the risk of lactic acidosis. Liver disease can affect the metabolism of medications, and impaired liver function increases the risk of lactic acidosis. If a patient has unstable heart failure or other acute cardiopulmonary conditions that could lead to hypoxia, metformin use may be contraindicated. Excessive alcohol consumption can increase the risk of lactic acidosis when taking metformin. Metformin should be withheld before and for at least 48 hours after the administration of iodinated contrast media in patients with impaired renal function to reduce the risk of lactic acidosis. While metformin is sometimes used in gestational diabetes, it is generally recommended to consult healthcare providers regarding its use during pregnancy and lactation [4].

Flozins. Gliflozins represent a new class of oral antidiabetic drugs. These medications belong to the group of SGLT2 inhibitors. The most commonly used SGLT-2 inhibitors are dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin and canagliflozin. In addition, sotagliflozin is approved in the European Union. There are several types of proteins responsible for glucose transport across cell membranes. SGLT-2 transporter is mainly located in the proximal tubule of the nephron in the kidney. In the process of urine filtration in the glomeruli, a large amount of glucose is seeped from the blood into the tubule. To ensure that the body does not lose glucose, it is reabsorbed into the blood from the nephron tubules via transport proteins such as SGLT-2, which is responsible for 90% of this reabsorption. Blocking SGLT-2 results in inhibition of glucose reabsorption into the blood, leading to increased excretion of glucose in the urine - glucosuria. Clinical studies have demonstrated the significant renal protective effects of gliflozins, while maintaining a favorable safety profile, which has led to further research focused on their nephroprotective effects.

SGLT2 inhibitors protect the kidneys primarily by increasing sodium concentration in the macula densa. This leads to the constriction of the afferent arteriole, resulting in reduced intraglomerular pressure, which decreases proteinuria and slows the progression of chronic kidney disease (CKD). Additionally, a reduction in the production of inflammatory mediators, such as interleukin-6 and transforming growth factor-beta, has been observed. Due to the reduced workload related to the inhibition of glucose and sodium reabsorption in the kidney, improved kidney oxygenation, increased erythropoietin production, and elevated hematocrit levels have also been noted [3]. Dapagliflozin is approved for the treatment of chronic kidney disease in adults, regardless of the presence of diabetes.

The DECLARE-TIMI 58 trial included 17,160 patients with T2D, who were randomly assigned to receive 10 mg of dapagliflozin daily or a placebo, with a median follow-up period of 4.2 years. Participants had to meet age criteria (men ≥ 55 years, women ≥ 60 years) and have at least one cardiovascular disease (CVD) risk factor. The results showed that dapagliflozin reduced the risk of hospitalization due to heart failure and slowed the progression of kidney disease [13]. In 2022, the results of the EMPA-KIDNEY study were published. Empagliflozin has been shown to reduce the risk of kidney function deterioration in patients with chronic kidney disease, regardless of whether the underlying cause was diabetes or other factors. The treatment effects were consistent across different causes of the disease, indicating that SGLT2 inhibitors should be considered part of the standard therapeutic approach to decrease the risk of kidney failure in chronic kidney disease patients [8].

The CANVAS (Canagliflozin CardioVascular Assessment Study) program combined data from the CANVAS and CANVAS-Renal trials into a single randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. It included 10,142 patients with T2D who were evaluated for a mean period of 2.4 years for the efficacy of canagliflozin 100 mg. Patients were at least 30 years old and had established cardiovascular disease (CVD) or at least 50 years old and at least two CVD risk factors. The results showed that canagliflozin slowed the deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease, regardless of eGFR values [13].

The data from recent trials underscore the promising role of SGLT2 inhibitors in slowing the progression of chronic kidney disease and reducing cardiovascular risks. These findings suggest that SGLT2 inhibitors should be considered an essential component of treatment for patients with CKD, regardless of the underlying cause. However, while the evidence for their benefits is strong, further research is necessary to refine our understanding of their long-term effects, particularly in diverse patient populations, and to explore their potential beyond current indications. Continuous studies are crucial to optimize treatment strategies and ensure the best outcomes for patients with kidney disease.

Incretin drugs. Another available option in the treatment of T2D is incretin-based therapies which include two classes of medications – GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and DPP-4 inhibitors [9]. GLP-1RAs mimic GLP-1 and promote GLP-1 receptor (GLP-1R) signaling which escalates insulin secretion and, therefore, contributes to lowering glycemia [19]. Supraphysiological concentrations of GLP-1 are responsible for the delay of gastric emptying and eventually leading to a decrease in postprandial glucose levels. Whereas DPP-4 inhibitors prevent the proteolytic breakdown and inactivation of endogenous incretins – in particular GLP-1 and GIP. Despite similar mechanisms, DPP-4 inhibitor therapy is not associated with weight loss due to the marginal effect on gastric emptying [20].

Although the biological mechanisms concerning the effects of incretin-based therapies on kidneys are under active investigation, numerous clinical trials have been conducted since implementing incretins in T2D therapy. The results from these clinical studies and other experimental data indicate the potential kidney-protective effect of incretin agents through several pathways, specifically resulting in immunomodulatory and anti-inflammatory effects [1, 23].

An extensive meta-analysis by Kristensen et al. combined findings from seven large-scale cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists. Data gathered from these clinical trials demonstrate that treatment with a GLP-1 receptor agonist reduced the long-term risk of

kidneys function deterioration including the development of macroalbuminuria, increase in serum creatinine, 40% or greater decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR), development of end-stage kidney disease or death due to kidney disease. The main factor affecting these parameters was a reduction in urinary albumin excretion [14]. However, a further meta-analysis by Zelniker et al. revealed a greater amount of positive renal outcomes in patients T2D mellitus undergoing treatment with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors [18].

Numerous evidence from clinical trials and experimental studies indicate a potential antihypertensive effect of incretin-based drugs. The underlying mechanism of these blood-pressure-lowering impact is due to the inhibition of urinary sodium reabsorption at the proximal tubule, resulting in increased natriuresis and diuresis [26].

Experimental studies suggest another beneficial kidney outcome that follows the DPP-4 inhibitors therapy. Inhibition of DPP-4 increases the expression of SDF-1 α chemokine which regulates the recruitment of regenerative stem cells, resulting in enhanced recovery from kidney injury in diabetic patients and, therefore, antifibrotic effects [24].

Conclusions

Diabetic kidney disease is one of the microvascular complications of diabetes, including the most common type - T2D. Metformin, SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors are among the drugs used in T2D. The action of these medications is related to the effect on kidney function. Metformin, despite being contraindicated in individuals with severe renal impairment, demonstrates a protective effect on the kidneys by enhancing blood sugar control, insulin sensitivity, renal blood flow, AMPK activation, and anti-inflammatory action. Additionally, it facilitates the reduction of albuminuria. SGLT2 inhibitors lower intraglomerular pressure, decrease the production of inflammatory mediators, improve renal oxygenation and increase erythropoietin production. Recent studies indicate that SGLT2 inhibitors have a promising role in slowing the progression of CKD, suggesting that they should be considered as part of the standard treatment regimen in this group of patients. According to the literature, GLP-1 agonists therapy reduces the long-term risk of renal function deterioration by diminishing albuminuria, serum creatinine levels, and inhibiting the decline in eGFR. This contributes to a decreased risk of developing end-stage renal disease or death from renal failure. Their possible antihypertensive effect has also been noted. DPP-4 inhibitors enhance the expression of the chemokine SDF-1 α , accelerating renal regeneration. Further studies on the discussed drugs for renal function will not only ensure their safe use in the treatment of diabetes but will also provide nephroprotection and slow the progression of CKD.

References

1. Alicic R.Z., Cox E.J., Neumiller J.J. et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(4):227-244. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00367-2>. PMID: 33219281.
2. Antar S.A., Ashour N.A. Sharaky M. et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023; 168:115734. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>. PMID: 37857245.

3. Bara M., Starownik J., Szydło J. et al. Dapagliflozin - new solution in chronic kidney disease treatment. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*. 2024; 22(2):59–64. <https://doi.org/10.56782/ppp.195>.
4. DeFronzo R., Fleming G.A., Chen K. et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016; 65(2):20-29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>. PMID: 26773926.
5. Dharia A., Khan A., Sridhar V.S. et al. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:369-384. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102135>. PMID: 36706745.
6. Di Mauro S., Filippello A., Scamporrino A. et al. Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? *Int J Mol Sci*. 2022; 23(15):8320. <https://doi.org/10.3390/ijms23158320>. PMID: 35955455. PMCID: PMC9368510.
7. Dutta S., Shah R.B., Singhal S. et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023; 17:1907-1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>. PMID: 37397787. PMCID: PMC10312383.
8. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(1):51-60. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00322-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00322-4). PMID: 38061372.
9. Feingold K.R. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. 2024 Sep 11. In: Feingold K.R, Anawalt B., Blackman M.R., et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905364.
10. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001; 107(4):E55. <https://doi.org/10.1542/peds.107.4.e55>. PMID: 11335776.
11. Jasleen B., Vishal G.K., Sameera M. et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus*. 2023;15(1):e33939. <https://doi.org/10.7759/cureus.33939>. PMID: 36819350. PMCID: PMC9937770.
12. Karagiannis T., Avgerinos I., Liakos A. et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022; 65(8):1251-1261. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05715-4>. PMID: 35579691. PMCID: PMC9112245.
13. Kluger A.Y., Tecson K.M., Lee A.Y. et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0903-4>. PMID: 31382965. PMCID: PMC6683461.
14. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10):776-785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9). Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(3):e2. [https://doi.org/doi:10.1016/S2213-8587\(20\)30037-1](https://doi.org/doi:10.1016/S2213-8587(20)30037-1). PMID: 31422062.

15. Kwon S., Kim Y.C., Park J.Y. et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2020; 43(5):948-955. <https://doi.org/10.2337/dc19-0936>. PMID: 32132005.
16. Lu Y., Wang W., Liu J. et al. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(40):p e35285. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035285>. PMID: 37800828. PMCID: PMC10553000.
17. Mariadoss A.V.A., Sivakumar A.S., Lee C.H. et al. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2022; 151:113134. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113134>. PMID: 35617802.
18. Nangaku M., Wanner C. Not only incretins for diabetic kidney disease-beneficial effects by DPP-4 inhibitors. *Kidney Int*. 2021; 99(2):318-322. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.037>. PMID: 33509354.
19. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(3):203-216. <https://doi.org/10.1111/dom.12591>. PMID: 26489970. PMCID: PMC4785614.
20. Neumiller J.J. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am*. 2015; 99(1):107-129. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.013>. PMID: 25456646.
21. Palomo-Piñón S., Aguilar-Alonso J.A., Chávez-Iñiguez J.S. et al. Strategies to address diabetic kidney disease burden in Mexico: a narrative review by the Mexican College of Nephrologists. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1376115. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1376115>. PMID: 38962740. PMCID: PMC11219582.
22. Preiser J.C., Provenzano B., Mongkolpun W. et al. Perioperative Management of Oral Glucose-lowering Drugs in the Patient with Type 2 Diabetes. *Anesthesiology*. 2020; 133(2):430-438. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003237>. PMID: 32667156.
23. Przekaz A., Bielka W., Pawlik A. Incretins in the Therapy of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12312. <https://doi.org/10.3390/ijms222212312>. PMID: 34830194. PMCID: PMC8617946.
24. Takashima S., Fujita H., Fujishima H. et al. Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2016; 90(4):783-796. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.012>. PMID: 27475229.
25. Tan Q., Akindehin S.E., Orsso C.E. et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:838410. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838410>. PMID: 35299971. PMCID: PMC8921987.
26. Tanaka T., Nangaku M., Nishiyama A. The role of incretins in salt-sensitive hypertension: the potential use of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20(5):476-481. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328349af9d>. PMID: 21738030.

27. Tuttle K.R., Agarwal R., Alpers C.E. et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(2):248-260.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>. PMID: 35661785.

Jak mikrobiota jelitowa wpływa na zdrowie: klucz do zrozumienia wybranych chorób

How gut microbiota influences health: the key to understanding selected diseases

Piotr Mól^{1,B-D}, Julia Dołęga^{1,A-D}, Aleksandra Owczarska^{1,B-D}, Hubert Dacyl^{1,B-D}, Michał Pasiut^{1,B-D}, Martyna Laskowska^{1,B-D}, Barbara Lew^{1,B-D}

¹Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Piotr Mól -  [0009-0006-8007-1934](#)

Julia Dołęga -  [0009-0001-0176-7145](#)

Aleksandra Owczarska -  [0009-0001-3537-4235](#)

Hubert Dacyl -  [0009-0002-6417-6382](#)

Michał Pasiut -  [0009-0005-9975-9977](#)

Martyna Laskowska -  [0009-0002-7081-9786](#)

Barbara Lew -  [0009-0003-8046-8630](#)

Streszczenie

Wstęp. Mikrobiota, obejmująca mikroorganizmy obecne w różnych układach i jamach ciała odgrywa istotną rolę w zdrowiu człowieka. W pracy zostanie przybliżona tematyka mikrobioty jelitowej, której wpływ na przebieg wielu chorób został szeroko zbadany. Zrozumienie jej oddziaływania na ludzki organizm otwiera nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne, a także pozwala przewidzieć zmiany metabolizmu i skuteczności niektórych leków.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat mikrobioty jelitowej, przybliżenie jej mechanizmów działania oraz jej wpływu na wybrane jednostki chorobowe.

Metody przeglądu. Dokonano przeglądu piśmiennictwa przy użyciu baz danych: PubMed, Google Scholar oraz literatury, wykorzystując słowa klucze: mikrobiota jelitowa, choroby układu krążenia, zaburzenia psychiczne, choroby jelit, SCFA, probiotyki, dysbioza. Analiza skoncentrowana została na badaniach dotyczące mechanizmów działania mikrobioty jelitowej na różne układy organizmu, roli probiotyków i prebiotyków w modulacji mikrobioty oraz strategiach terapeutycznych.

Opis stanu wiedzy. Ostatnie badania wykazują korelacje między stanami chorobowymi, a zmianami w składzie mikrobioty jelitowej, wskazując, że liczebność bakterii wpływa na parametry laboratoryjne i przebieg chorób. Zmiany mikrobioty są związane z chorobami układu krążenia, zaburzeniami psychicznymi, schorzeniami układu pokarmowego oraz zakażeniem *C. difficile*. Poprzez metabolity wchodzących w skład mikrobioty bakterii dochodzi do zmian m.in.

w funkcjonowaniu komórek organizmu. Badania wskazują na istotę prowadzenia suplementacji terapeutycznej różnymi gatunkami bakterii ze względu na ich pozytywny wpływ na terapię oraz opóźnianie procesów chorobowych.

Wnioski. Mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla zdrowia, wpływając na rozwój i przebieg wielu chorób oraz efektywność leczenia. Jej rola w diagnostyce, prewencji i terapii stanowi obiecującą dziedzinę badań, ponadto może służyć poprawie wyników leczenia oraz dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

Słowa kluczowe: dysbioza, mikrobiota jelitowa, prebiotyki, probiotyki, zaburzenia psychiczne.

Abstract

Introduction. Microbiota, comprising microorganisms present across various body systems and cavities is fundamental to human health. This paper will explore gut microbiota, which has been extensively studied for its impact on the progression of various diseases. Insights into its effects on health provide new opportunities of diagnostics and therapeutic interventions.

Objective. The aim of this work is to present current knowledge about the gut microbiota, its mechanisms of action and its impact on selected diseases.

Review methods. A literature review was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, and additional sources, with keywords: gut microbiota, cardiovascular diseases, mental disorders, gastrointestinal diseases, SCFA, probiotics, and dysbiosis. The analysis focused on research exploring the mechanisms through which gut microbiota affects various body systems and the role of probiotics and prebiotics in microbiota modulation and therapeutic strategies.

Abbreviated description of the state of knowledge. Recent studies reveal significant correlations between medical conditions and alterations in gut microbiota composition, demonstrating how variations in bacterial populations affect laboratory parameters and disease trajectories. Changes in microbiota are linked to cardiovascular diseases, mental health disorders, gastrointestinal conditions, and *C. difficile* infections. Metabolites produced by microbiota influence also cellular functions. These findings underscore the importance of therapeutic supplementation with specific bacterial strains, because of their beneficial impact on treatment outcomes and disease modulation.

Conclusions. Gut microbiota is crucial for health, influencing the development and progression of various diseases as well as treatment efficacy. Its role in diagnosis, prevention, and therapy represents a promising research area with the potential to enhance treatment outcomes and tailor therapies to individual patient.

Keywords: dysbiosis, intestinal microbiota, prebiotics, probiotics, mental disorders.

Wstęp

Mikrobiota człowieka składa się z mikroorganizmów bytujących w jelitach, na skórze, w jamie ustnej, nosowej, w uszach, w układzie moczowym, a także w płucach [48]. Obecnie uważa się, że stosunek liczby drobnoustrojów zasiedlających ludzki organizm do liczby komórek człowieka wynosi 1,3:1, a nie 10:1, jak uważano wcześniej [41,64].

W pracy przedstawione zostanie zagadnienie mikrobioty jelitowej, które w ciągu ostatnich lat jest przedmiotem wielu badań klinicznych, głównie ze względu na istniejący związek z zaburzeniami jelitowymi i pozajelitowymi [5,8,32,33,58,68]. Do tej pory

przeprowadzono wiele dużych badań dotyczących mikrobiomu jelitowego i jego znaczenia w przypadku określonych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nieswoiste zapalenia jelit (IBD) [40], celiakia [36], zespół jelita drażliwego (IBS) [42], rak jelita grubego [70], przewlekłe choroby wątroby [71] czy choroby trzustki [1,58]. Z upośledzeniem mikrobiomu jelitowego, powiązano również gruczolakoraka trzustki, ze względu na fakt, że skład mikrobiomu wewnątrz guza wpływa na odpowiedź immunologiczną gospodarza i naturalny przebieg choroby. [58] Dysbioza jelitowa, czyli zmiany składu i czynności mikrobioty, występuje w chorobach pozornie niezwiązanych z jelitami, tj. cukrzyca [82], otyłość [22] choroby układu krążenia [55] czy depresja [38]. Zrozumienie, w jaki sposób mikrobiota jelitowa wpływa na zdrowie, otwiera nowe perspektywy w diagnostyce, prewencji oraz leczeniu wyżej wymienionych schorzeń [13].

Mikrobiota jelitowa ma wpływ na działanie leków, takich jak: lewodopa oraz immunoterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów. W artykułach naukowych pojawia się nawet nazwa farmakomikrobiomika, która opisuje w jaki sposób różnice w mikrobiomie wpływają na rozmieszczenie i działanie leków [13,73].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest dokonanie przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu mikrobioty jelitowej na zdrowie człowieka, w tym również na rozwój i przebieg wybranych jednostek chorobowych. Analiza ta pozwoli na przybliżenie mechanizmów działania wspomianej wcześniej mikrobioty oraz zachodzącej w niej zmiany w czasie zaburzonego funkcjonowania organizmu. Opisane zostaną również terapie modulujące jej skład takie jak pre- i probiotyki oraz transplantacja mikrobioty kałowej.

Materiał i metody

W niniejszej pracy zastosowano metodę przeglądu piśmiennictwa naukowego z baz danych takich jak Pubmed oraz Google Scholar z wykorzystaniem słów kluczowych: „mikrobiota jelitowa”, „choroby układu krążenia”, „zaburzenia psychiczne”, „choroby jelit”, „SCFA”, „probiotyki” oraz „dysbioza”. W celu zapewnienia kompleksowego podejścia do tematu, analizie poddano wyniki badań dotyczące mechanizmów działania mikrobioty jelitowej, w szczególności jej wpływu na różne układy organizmu, w tym układ krążenia, pokarmowy oraz nerwowy. Przeszukano również piśmiennictwo dotyczące probiotyków i prebiotyków, modulujących mikrobiotę jelitową w kontekście profilaktyki i leczenia wybranych chorób.

Opis stanu wiedzy

Wprowadzenie do mikrobioty jelitowej. „Mikrobiota” to termin, który określa wszystkie drobnoustroje zamieszkujące organizm człowieka: bakterie, grzyby, eukariota i wirusy [34,65]. Jest to zespół mikroorganizmów oddziałujący na organizm, będący nosicielem oraz na siebie wzajemnie. Jelita ludzkie są środowiskiem życia dla ok. 10^{13} – 10^{14} mikroorganizmów, głównie bakterii z rodzaju *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, ale również grzybów, wirusów i archeonów [14]. Mikrobiota jelitowa odgrywa ogromną rolę w optymalnym i prawidłowym funkcjonowaniu organizmu, a ze względu na swoje liczne i wielopoziomowe procesy, przez niektórych autorów

określana bywa jako „zapomniany narząd” [50]. Szacunkowo, zbiorczy genom mikrobioty jelitowej jest znacznie większy od genomu gatunku *Homo sapiens* (1 000 000 względem 23 000). Liczby te przekładają się bezpośrednio na szeroki wachlarz procesów metabolicznych, do których niejednokrotnie komórki organizmu ludzkiego nie mają dostępu. Do najważniejszych zadań mikrobioty jelitowej należą: aktywacja i koordynowanie układu immunologicznego, wytwarzanie warunków uniemożliwiających kolonizację organizmu patogenami oraz funkcja metaboliczna. Wiele bakterii ochronnych, w tym *Bacterioides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., współzawodniczy z wieloma drobnoustrojami patogennymi o substancje odżywcze i pokarmowe [20]. Niektóre gatunki bakterii wchodzące w skład mikrobioty jelitowej wytwarzają kwasy organiczne oraz bakteriocyny mogące działać bakteriobójczo lub bakteriostatycznie na patogeny chorobotwórcze. Prowadzone w jelitach procesy fermentacji przyczyniają się również do zmiany pH środowiska jelitowego, co może utrudniać kolonizację organizmu ludzkiego przez mikroorganizmy zaburzające dobrostan człowieka [43].

Mikrobiota jelitowa, w szczególności bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Enterobacteriaceae* wytwarzają enzym laktazę - uzupełniając tym samym pulę tego enzymu i wspomagając trawienie laktozy, substancji szczególnie ważnej, gdyż towarzyszącej człowiekowi od najmłodszych lat (wchodzi w skład mleka matki) [77]. Dzięki mikrobiocie jelitowej możliwe jest prawidłowe trawienie pokarmów, w tym również substancji, których ludzkie enzymy nie są w stanie strawić np. błonnik czy skrobia oporna. Najważniejszym źródłem energii dla kolonocytów (komórek jelit) są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short chain fatty acids, SCFA) - głównie propionian, maślan i octan - powstające podczas fermentacji egzogennych sacharydów, wytworzonych przez bakterie jelita grubego. SCFA pobudzają komórki jelit do wchłaniania jonów wapnia, żelaza i magnezu ze światła jelita grubego. Inną, niezwykle ważną funkcją mikrobioty jelitowej jest synteza witamin z grupy B (B1, B2, B3, B6, B12) i witaminy K, ponadto prowadzi ona również do zmian w dystrybucji kwasów tłuszczowych [7,31,49].

Związek między mikrobiotą jelitową, a chorobami układu krążenia. Ostatnie wyniki badań wskazują na istotny wpływ mikrobioty jelitowej na zdrowie układu krążenia, ujawniając nowe mechanizmy, przez które mikroorganizmy jelitowe mogą wpływać na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Bakterie jelitowe uczestniczą w produkcji metabolitów, które modulują funkcjonowanie układu krążenia. Na ich wpływ w największym stopniu oddziałuje stosowana dieta [26,55].

Mikrobiota jelit wpływa na metabolizm lipidów w organizmie. Badania pokazują, że nieprawidłowy jej skład może prowadzić do zaburzeń w metabolizmie lipidów i lipoprotein we krwi, takich jak triglicerydy, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej gęstości, lipoproteiny o niskiej gęstości oraz cholesterol nie-HDL, co zwiększa ryzyko miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych, w tym zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego [15,18]. Zauważono, że u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi dochodzi do wzrostu liczby bakterii Gram-ujemnych z grupy *Enterobacteriaceae*, takich jak *Escherichia coli* i *Enterobacter aerogenes* oraz *Klebsiella* spp., a także *Streptococcus*, w tym *Streptococcus parasanguinis*, *S. anginosus*, *S. infantis* i *S. vestibularis* przy jednoczesnym zmniejszeniu populacji bakterii korzystnych, takich jak *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* i *Roseburia*. Taki skład mikrobioty jelitowej zaobserwowano przede wszystkim u pacjentów z miażdżycą [39,45].

Mikroorganizmy jelitowe produkują różne metabolity, takie jak SCFA, które mają działanie przeciwzapalne i mogą wpływać na funkcjonowanie śródbłonna naczyniowego [21]. SCFA wykazują działanie hipotensyjne poprzez aktywację receptorów, takich jak Olfr78 oraz receptorów sprzężonych z białkiem G, w tym GPR41 i GPR43, co wpływa na regulację układu współczulnego nerwowego, jednocześnie wykazują właściwości przeciwzapalne, również dzięki stymulacji receptorów GPR109A, GPR41 i GPR43. W konsekwencji niedobór SCFA w jelitach może prowadzić do zwiększonego stanu zapalnego i uszkodzenia naczyń krwionośnych, co zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [69,74].

Choroba wieńcowa prowadzi przede wszystkim do zawału mięśnia sercowego (AMI), który jest główną przyczyną śmiertelności na całym świecie. W tej kwestii istotną rolę odgrywa również skład mikrobioty jelitowej [18]. W badaniu przeprowadzonym przez Han i wsp. [26] wśród pacjentów pochodzenia chińskiego, ze zdiagnozowanym AMI stwierdzono, iż mikrobiota jelitowa pacjentów z zawałem charakteryzowała się mniejszą liczebnością gromady *Firmicutes* oraz nieco wyższą liczebnością gromady *Bacteroidetes* w porównaniu do grupy kontrolnej (Chao1 ($p=0.047$) and PD-whole-tree ($p=0.043$)). Ponadto u tych pacjentów stwierdzono wyższą liczebność bakterii z gromad *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* oraz *Cyanobacteria*, natomiast liczba bakterii z gromady *Fusobacteria* i *Tenericutes* była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo, u pacjentów z AMI zaobserwowano zmniejszoną obecność bakterii takich jak *Tyzzellerella 3*, *Pseudobutyryvibrio*, *Lachnospiraceae ND3007*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* oraz niektórych rodzajów *Ruminococcaceae* i *Ruminococcus*.

W innym badaniu przeprowadzonym przez Pasini i wsp. [53] zaobserwowano u pacjentów z niewydolnością serca zwiększoną liczebność bakterii chorobotwórczych, takich jak *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia/Shigella*, *Yersinia enterocolitica* oraz grzyba *Candida*, podczas gdy liczba bakterii z rodziny *Lachnospiraceae* była znacząco zmniejszona. Co ciekawe, zmienne te były bardziej wyraźne u pacjentów z umiarkowaną i ciężką klasą czynnościową NYHA w porównaniu do pacjentów z klasą łagodną.

Mikrobiota jelitowa a choroby psychiczne. Mikrobiota jelitowa ma bardzo istotny wpływ na funkcjonowanie mózgu, a co za tym idzie ma ogromne znaczenie w rozwoju chorób psychicznych. Spośród mechanizmów biorących udział w połączeniu ośrodkowego układu nerwowego oraz jelit bierze się pod uwagę czynniki hormonalne, immunologiczne oraz barierę krew - mózg, przez którą mogą być wchłaniane substancje wytwarzane przez mikrobiotę jelitową. Dzięki badaniom odnotowano połączenie między mikrobiomem, a chorobami takimi jak: zaburzenia lękowe, przewlekły stres, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu [32,75].

Przeprowadzono badania, w których wykazano, że podawanie wielogatunkowego probiotyku (a co za tym idzie zwiększenie różnorodności mikrobioty jelitowej) powodowało pozytywny wpływ na nastrój, poprawiało podejmowanie decyzji pod wpływem emocji czy też ułatwiało rozwiązywanie zadań polegających na rozpoznawaniu emocji. Co więcej, powiązano większe zróżnicowanie mikrobioty jelitowej w kale ze wzrostem funkcjonalnej łączności w obrębie mózgu. Udowodniono także, że obecność metabolitu indolu, który powstaje za sprawą drobnoustrojów jelitowych ma wpływ na obszary w mózgu związane z lękiem oraz nagrodą [32].

W przypadku depresji przeprowadzono szereg badań wykazujących zmianę składu mikrobiomu u osób cierpiących na tę chorobę w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów chorych na depresję występuje obniżona liczba bakterii z grupy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* oraz *Dialister*. Natomiast obserwuje się zwiększenie ilości bakterii z grupy *Eggerthella*, *Holdemania*, *Gelria*, *Turicibacter*, *Paraprevotella* i *Anaerofilm*. Dowodem na to, że mikrobiota to istotny czynnik odpowiedzialny za rozwój depresji jest fakt, że w badaniach wykazano, iż przeniesienie bakterii wyizolowanych od pacjentów chorych do zwierząt z „ubogą” mikrobiotą jelitową powodowało pojawienie się objawów charakterystycznych dla tej choroby. Duże znaczenie w przebiegu depresji ma również dieta. Zaobserwowano, że dieta śródziemnomorska przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Wynika to z zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 [6].

Udowodniono również wpływ mikrobioty jelitowej na zaburzenia dwubiegunowe. U pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, zaobserwowano większą liczbą bakterii *Clostridiaceae*, *Collinsella*, *Actinobacteria*, *Coriobacteria*, natomiast zmniejszoną liczbę bakterii *Faecalibacterium* oraz *Ruminococcaceae*. Przeprowadzono również badanie przekrojowe, które wykazało, że bakterie *Flavonifractor* są powiązane z chorobą afektywną dwubiegunową (iloraz szans (OR), 2,9; 95% CI, 1,6–5,2) [75].

Dysregulacje mikrobioty jelitowej obserwuje się również u osób z schizofrenią. W przypadku tych pacjentów, stwierdzono zwiększoną liczbę bakterii takich jak *Lachnospiraceae*, *Veillonella*, *Collinsella*, *Lactobacillus*, *Succinivibrio* i *Corynebacterium*. Z kolei bakterie *Coproccoccus*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Adlercreutzia*, *Anaerostipes* i *Faecalibacterium* wykazują negatywną korelację ze schizofrenią, co oznacza, że ich obecność jest mniejsza u osób z tą chorobą [75].

W przypadku zaburzeń ze spektrum autyzmu badania dowodzą, że objawy z przewodu pokarmowego wynikające z zaburzeń mikrobioty jelitowej mogą powodować nasilenie objawów autyzmu. Przyczyną mogą być również mutacje genetyczne lub nieprawidłowa aktywność enzymów np. metaloproteinaz. Istnieje również związek pomiędzy przyjmowaniem przez kobiety w ciąży antybiotyków, a zwiększeniem ryzyka rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu-ze względu na zmiany w mikrobiocie jelit spowodowane antybiotykoterapią. Mikrobiota osób autystycznych cechuje się zmniejszoną różnorodnością. Do obserwowanych zmian należy zmniejszona ilość *Prevotella*, *Corprococcus*, *Veilonellaceae*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* oraz podwyższona liczba *Desulfovibrio spp.*, *Sutterella spp.*, *Ruminococcus* oraz *Clostridium spp.* [66].

Choroby jelit związane z mikrobiotą. Mikroflora jelitowa tworzy środowisko niezbędne do fizjologicznego funkcjonowania jelit. Przyczynia się ona jednak również do powstawania wielu chorób. Sprzyjają temu czynniki genetyczne oraz zaburzenia odporności. Wyróżnia się szereg schorzeń, związanych z mikrobiotą jelit, spośród których odnotowuje się: choroby zapalne jelit, zespół jelita drażliwego, celiakię, raka jelita grubego oraz zakażenie *Clostridium difficile* [16,54].

W przypadku choroby zapalnej jelit (IBD) zmniejsza się różnorodność mikroflory jelitowej, przez co spada również ich aktywność metaboliczna. Na podstawie badań stwierdzono, że obniża się liczba bakterii *Firmicutes*, w szczególności gatunków *Faecalibacterium prausnitzii*, które wykazują właściwości przeciwzapalne. Wykazano wzrost

bakterii z grupy: *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae* w tym oportunistycznych bakterii *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. W związku z tym wzrasta ryzyko infekcji i stanu zapalnego błony śluzowej [47].

Przeprowadzono badania, które wykazały, że brak równowagi w mikrobiomie jelitowym znacząco przyczynia się do dysfunkcji jelit oraz rozwoju IBS. Udowodniono, że infekcje bakteriami takimi jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *Shigella*, zwiększają ryzyko rozwoju tej choroby. Występuje wówczas dysbioza oraz zaburzona praca motoryczna jelit. Przyczynia się to również do poinfekcyjnych objawów tej choroby. Za zwiększone ryzyko wystąpienia objawów IBS odpowiada także stosowana w dzieciństwie antybiotykoterapia, która wpływa negatywnie na mikrobiotę jelit. Największą ilość przypadków odnotowano po zastosowaniu leków z grupy makrolidów i tetracyklin [46].

Celiakia należy do chorób autoimmunologicznych, natomiast jej rozwój również jest zależny od zmian w mikroflorze jelitowej. W tej chorobie dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej i odpowiedzi immunologicznej. W reakcji odpornościowej wobec mikrobioty jelitowej i błony śluzowej uczestniczą te same receptory, co świadczy o tym, że mikroflora stanowi ważny element w rozwoju tej choroby, a jej zaburzona różnorodność może indukować reakcję zapalną. U pacjentów chorujących na celiakię występuje także zwiększona liczba drobnoustrojów chorobotwórczych (m.in. rodzaj *Proteobacteria* i rodzina *Enterobacteriaceae*) oraz zmniejszona liczba gatunków, fizjologicznie występujących w jelicie (m.in. z rodzajów *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*). Stosowanie diety bezglutenowej stanowi jedyną opcję leczenia tej choroby i może przyczynić się do częściowego wyrównania zaburzonej równowagi w obrębie mikrobioty, ale z zachowaniem dysbiozy [10,62].

Na podstawie badań można zaobserwować, że mikroflora jelitowa odgrywa również ważną rolę w rozwoju raka jelita grubego (RJG). Udowodniono, że mikrobiota może powodować tzw. „stres genotoksyczny”, który sprzyja zmianom genetycznym w komórkach nabłonka jelit, co stwarza ryzyko nowotworzenia. Należy wspomnieć, że to właśnie w RJG wykryto zwiększoną liczbę sekwencji *Fusobacterium* [59]. Ponadto wiadomo, że przy udziale bakterii *Prevotella* oraz bakterii zdolnych do wytwarzania kwasu masłowego w świetle jelita gromadzą się metabolity o potencjale onkogennym. Natomiast metabolity bakterii z rodzaju *Salmonella* aktywują szlaki, które sprzyjają proliferacji nabłonka [47].

Przeprowadzono szereg badań, na podstawie których można wywnioskować, że zakażenie bakterią *Clostridioides difficile* wiąże się z zaburzeniami mikrobioty jelitowej. Na rozwój infekcji ma wpływ stosowana antybiotykoterapia, która powoduje zaburzenia składu mikroorganizmów, a to sprzyja jej kolonizacji. Bakteria ta tworzy przetrwalniki, w związku z czym jest trudna w eradykacji [61]. Pacjenci ze zmniejszoną różnorodnością mikrobioty są bardziej podatni na zakażenie. Podczas infekcji dochodzi również do zmniejszenia liczby bakterii zdolnych do metabolizowania kwasów żółciowych, które odgrywają rolę w zapobieganiu kolonizacji *C. difficile* [47].

Mechanizmy działania mikrobioty jelitowej. Bakterie zasiedlające jelita przyczyniają się m.in. do wzmożonej produkcji serotoniny (5-HT). Bezpośrednio, poprzez oddziaływanie na komórki enterochromafinowe zwiększają ekspresję enzymu-hydroksylazy tryptofanowej, zaangażowanej w proces wytwarzania serotoniny oraz w sposób pośredni: poprzez produkty przemiany materii tj. wtórne kwasy żółciowe, tryptofan (prekursor 5-HT i tryptaminy) oraz

tryptaminę i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (powstają w procesie fermentacji) mające działanie prokinetyczne [35].

Pobudzone komórki enterochromafinowe produkują serotoninę, która może pobudzać receptor 5-HT₃ nerwu czaszkowego X i hamować aktywność mózg-jelita, uwolniona zaś do krwi może przyczynić się do obkurczania naczyń krwionośnych [9].

Niektóre z wspomnianych wcześniej krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych biorą udział w regulacji przepuszczalności bariery jelitowej. Sól kwasu masłowego wzmacnia ekspresję kładyny-1, białka tworzącego międzykomórkowe połączenia ścisłe, propionian promuje wytwarzanie okładyny i białka strefy zamykającej ZO-1 (ang. zonula occludens-1). Należy jednak zaznaczyć, że maślan w nadmiarze przyczynia się do dysfunkcji tej bariery za sprawą indukowania zaprogramowanej śmierci komórki [63].

Co więcej kwasy te zakwaszają środowisko w jelicie, co ułatwia przemianę żelaza trójwartościowego do dwuwartościowego oraz zwiększają obszar jego wchłaniania poprzez pobudzanie namnażania i wzrost komórek nabłonka jelitowego [79].

Wchłanianie żelaza może być również ograniczane. W badaniu na myszach zaobserwowano hamowanie czynnika indukowanego hipoksją (HIF-2 α), który reguluje działanie DcytB (dwunastniczy cytochrom B), DMT-1 (transporter metali dwuwartościowych) oraz FPN (ferroportyna) biorących udział w transporcie żelaza. W warunkach zmniejszonego stężenia żelaza w świetle jelita, zauważono, że doszło do wyselekcjonowania bakterii zdolnych do zahamowania czynnika HIF-2 α , poprzez metabolity takie jak reuteryna czy 1,3-diaminopropan (DAP) [11].

Badania na myszach *Taconic* wykazały, że kolonizacja jelita bakteriami SFB (segmented filamentous bacteria) prowadzi do namnażania się w blaszce właściwej jelita komórek Th17. Komórki te mają właściwości kościogubne, są zdolne do wytwarzania Interleukiny-17 (IL-17), a ponadto mogą przemieszać się do szpiku kostnego. Obecność bakterii SFB w jelicie myszy *Taconic* doprowadziła więc do zmniejszenia gęstości kości [72].

Bakterie SFB indukują i wzmacniają ponadto odpowiedź immunologiczną zależną od immunoglobuliny A. Wiążą się one z komórkami nabłonka jelit, w szczególności tymi zlokalizowanymi nad głównym miejscem wytwarzania IgA w jelicie, jakimi są kępki Peyera. Warto jednak wspomnieć, że do indukowanego przez bakterie SFB wytwarzania przeciwciał klasy IgA nie jest konieczna obecność kępek Peyera (PP), gdyż również rozwój grudek chłonnych i tkanki limfoidalnej jest zintensyfikowany dzięki bakteriom SFB, równoważąc tym samym brakowi/utracie PP [19].

Jedną z ważniejszych funkcji jest również synteza witaminy B i K. Witamina K jest bioaktywna jako wit. K1 i K2: witamina K1- filochinon, bierze udział w syntezie czynników kaskady krzepnięcia, a znajduje się głównie w zielonych roślinach liściastych. U zwierząt, za sprawą bakterii jelitowych podczas oddychania beztlenowego może również ulec przemianie w witaminę K2 poprzez wydłużenie łańcucha izoprenowego [29].

W obrębie mikrobioty jelitowej mniejsza część bakterii jest zdolna do wytwarzania witamin z grupy B -szacuje się że ok 12,5% (głównie *Bacteroides*). Niektóre drobnoustroje jelitowe wykorzystują do własnych celów witaminy B, które to są przyjmowane wraz z pożywieniem, inne pobierają te, wytworzone przez inne bakterie. Istnieje więc możliwość konkurencji między gospodarzem, a mikrobiotą jelitową o witaminy grupy B [78,80].

Gazowe metabolity mikrobiomu jelitowego takie jak: H₂ (wodór), H₂S (siarkowodór), CH₄ (metan), CO₂ (dwutlenek węgla), NO (tlenek azotu II) mają również wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. H₂S reguluje wydzielanie, motorykę oraz stan zapalny w jelicie, metan zwalnia perystaltykę, a tlenek azotu reguluje przepływ krwi w błonie śluzowej, pośrednicząc tym samym w jej ochronie [37].

Podjęcia terapeutyczne związane z mikrobiotą jelitową. Według definicji z 2023 r. prebiotyki to substraty selektywnie wykorzystywane przez drobnoustroje gospodarza, które wywierają udokumentowany, korzystny efekt zdrowotny. Wymagania, które powinien spełnić substrat uznawany za prebiotyk, obejmują m.in. stymulowanie pożytecznych szczepów bakterii. Wcześniej uważano, że powinny to być bakterie z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Obecnie wiadomo, że może to dotyczyć również innych drobnoustrojów (np. z rodzajów *Roseburia*, *Eubacterium* i *Faecalibacterium*) [23,30].

Jako prebiotyki zwykle stosowane są naturalnie występujące, niepodlegające trawieniu węglowodany (np. oligofruktoza, inulina, fruktooligosacharydy, galaktooligosacharydy). Obecnie stosowana definicja uwzględnia obserwację, że prebiotykami mogą być również substraty inne niż węglowodany (np. polifenole, koniugowany kwas linolowy lub wielonienasycone kwasy tłuszczowe) [23,60]. Ester inuliny i propionianu (IPE) w porównaniu z celulozą, sprzyjał zmianom w populacjach bakterii jelitowych - zwiększyła się liczba *Actinobacteria* i zmniejszyła liczba *Clostridia* oraz *Clostridiales* [8].

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Bakterie *Lactobacillus*, wraz z gatunkami *Bifidobacterium*, były w przeszłości powszechnymi probiotykami. W 2020 r. rodzaj *Lactobacillus* zrestrukturyzowano i uwzględniono szeroką różnorodność drobnoustrojów przypisanych do tego rodzaju [81].

FMT, czyli transplantacja mikrobioty kałowej (ang. Faecal Microbiota Transplantation), to medyczna procedura polegająca na przeszczepieniu mikrobioty kałowej od zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy. Celem jest przywrócenie zdrowej równowagi mikrobiologicznej w jelitach osoby biorącej, co może pomóc w leczeniu różnych schorzeń związanych z dysbiozą jelitową. Zazwyczaj polega na podaniu kału od zdrowego dawcy do jelit biorcy przez wlewy doodbytnicze, gastroskopię, lub przez specjalne kapsułki zawierające suszone materiały kałowe. Wyniki badania [33] wykazały podobną skuteczność FMT zarówno w postaci doustnych kapsułek, jak i podanych w trakcie kolonoskopii. Zwiększenie dostępności kapsułek doustnych bez wątpienia przyczyniłoby się do częstszego korzystania z metody leczenia - FMT.

Choroby układu krążenia. Istnieje ograniczona liczba badań naukowych przeprowadzonych z udziałem ludzi, poświęconych leczeniu mikrobioty w kontekście chorób układu krążenia.

W badaniu Tenorio-Jiménez C. i wsp. [68] wykazali, że 12-tygodniowe podawanie *Limosilactobacillus reuteri* V3401 wiązało się, poza zmniejszonym ryzykiem chorób układu krążenia, z niższym poziomem biomarkerów stanu zapalnego, takich jak TNF-α, IL-6, IL-8 i rozpuszczalną cząsteczką adhezji międzykomórkowej-1 (sICAM-1) u otyłych dorosłych w wieku od 18 do 65 lat z zespołem metabolicznym. Jednak mimo, że niektóre badania wskazują na zdolność probiotyków do zmniejszania produkcji cytokin prozapalnych, mechanizm stojący za tym zjawiskiem wciąż nie jest w pełni poznany [30,51,52].

Błonnik pokarmowy i prebiotyki mogą być metabolizowane przez mikrobiotę jelitową, co prowadzi do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Te metabolity fermentacji prebiotycznej wykazują właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące, co może odgrywać rolę w prewencji rozwoju miażdżycy [17,44].

Goderska i wsp. w przeprowadzonym przez nich badaniu [24] wyszczególnili właściwości prebiotyczne i przeciwzapalne kwasu laktobionowego (LBA), obserwując wzrost bakterii proporcjonalny do jego stężenia (zwłaszcza *Lactobacilli* i *Bifidobacterium*).

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z pojedynczą ślepą próbą, dziewięcioletniowa suplementacja 200 g dziennie jogurtu probiotycznego zawierającego *Streptococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* LA-5 i *B. Animalis* BB12, przeprowadzona wśród 70 kobiet w trzecim trymestrze ciąży, doprowadziła do znaczącego obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL) i lipoprotein o dużej gęstości (HDL), a także stężenia triglicerydów w surowicy [2].

W innym badaniu [28] wzięło udział 256 kobiet w ciąży, które podzielono na trzy grupy. Pierwsza grupa otrzymywała suplementację probiotykami (*Lactocaseibacillus rhamnosus* GG i *B. lactis*), druga grupa przyjmowała placebo, a trzecia, pełniąca rolę grupy kontrolnej, nie otrzymywała żadnych substancji. Suplementację prowadzono od pierwszego trymestru ciąży do 12 miesięcy po porodzie. Kobiety wykazywały podobny poziom lipidów w surowicy podczas ciąży. Natomiast w innych badaniach mniejszej skali, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, zaobserwowano korzystny wpływ suplementacji probiotykami w dyslipidemi [12].

Choroby jelit. Według wytycznych World Gastroenterology Organization z 2023 r. wskazaniem do stosowania probiotyków: *L. rhamnosus* GG (LGG) oraz *Saccharomyces boulardii*, jest ostra biegunka lub zapobieganie biegunce poantybiotykowej [25,57]. Leczenie LGG można rozważyć w zapobieganiu biegunce szpitalnej [27]. W leczeniu kolki niemowlęcej, zwłaszcza u niemowląt karmionych piersią, skuteczny może być *L. reuteri* DSM 17 938 [67]. Zgodnie z wspomnianymi wcześniej wytycznymi, wskazaniem do FMT są: umiarkowane lub ciężkie nawracające zakażenie *Clostridioides difficile* oraz oporne na leczenie zakażenie *C. difficile*. Natomiast pierwszy epizod zakażenia *C. difficile* nie jest wskazaniem do FMT [4].

Choroby psychiczne. Wyniki badania przeprowadzonego przez Pinto-Sanchez i wsp. [56] sugerują, że podawanie *Bifidobacterium longum* NCC3001, w porównaniu ze stosowaniem placebo, poprawia nastrój u chorych z IBS.

Bambling i wsp. [3] przeprowadzili badanie na grupie 12 pacjentów z lekooporną depresją, którzy przez 8 tygodni przyjmowali zarówno selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jak i kombinację probiotyków (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*) oraz orotan magnezu. U 8 z 12 pacjentów odnotowano istotne zmniejszenie objawów depresji i poprawę samooceny. Jednak po zaprzestaniu suplementacji probiotyków i orotanu magnezu, podczas dalszego stosowania SSRI, objawy depresji powróciły. Wyniki te sugerują, że suplementacja probiotykami i orotanem magnezu może być skuteczną metodą wspomagającą leczenie depresji lekoopornej.

Probiotyki zawierające *Lactocaseibacillus rhamnosus* zz-1 wykazały działanie łagodzące objawy depresji u myszy poddanych przewlekłemu, przewlekłemu, nieprzewidywalnemu, łagodnemu stresowi (CUMS). Suplementacja tym szczepem poprawiała aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), zwiększyła poziomy

monoaminowych neuroprzekaźników, mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) oraz receptora tyrozynowej kinazy B (TrkB). Efekty te były osiągnięte poprzez regulację mikrobioty jelitowej, w tym przywrócenie odpowiednich liczebności bakterii, takich jak *Lachnospiraceae NK4A136*, *Bacteroides* oraz *Muribaculum* [30,76].

Wnioski

Mikrobiota jelitowa odgrywa fundamentalną rolę w utrzymaniu zdrowia człowieka, wpływając na różne układy organizmu, w tym układ krążenia, pokarmowy oraz nerwowy. Jej zróżnicowanie i funkcjonowanie mogą być istotnymi czynnikami w rozwoju i przebiegu wielu chorób. Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, zwane dysbiozą, są powiązane z licznymi schorzeniami, zarówno jelitowymi, jak i pozajelitowymi, takimi jak choroby układu krążenia, zaburzenia psychiczne, czy choroby autoimmunologiczne, co podkreśla jej znaczenie w patogenezie tych chorób. Modulacja mikrobioty jelitowej, na przykład poprzez dietę, probiotyki, prebiotyki czy FMT, oferuje obiecujące możliwości terapeutyczne w prewencji i leczeniu wielu schorzeń, co wskazuje na rosnące znaczenie badań nad mikrobiotą w medycynie. Zrozumienie mechanizmów, przez które mikrobiota wpływa na zdrowie, otwiera nowe perspektywy w diagnostyce i prewencji chorób, sugerując konieczność dalszych badań w tym obszarze. Mikrobiota jelitowa wpływa również na farmakokinetykę i farmakodynamikę niektórych leków, co może mieć znaczenie dla personalizacji terapii medycznych, podkreślając potrzebę uwzględnienia jej w kontekście terapii farmakologicznych. Wnioski te podkreślają złożoność i znaczenie mikrobioty jelitowej, wskazując na jej centralną rolę w zdrowiu człowieka oraz jej potencjalne wykorzystanie w nowoczesnych strategiach terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Adolph T.E., Mayr L., Grabherr F. et al. Pancreas-Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 2019; 39:249-266. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124306.
2. Asemi Z., Samimi M., Tabasi Z. et al. Effect of Daily Consumption of Probiotic Yoghurt on Lipid Profiles in Pregnant Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012; 25(9):1552-1556. doi: 10.3109/14767058.2011.640372.
3. Bambling M., Edwards S.C., Hall S. et al. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology.* 2017; 25(2):271–274. doi: 10.1007/s10787-017-0311-x.
4. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017; 66(4):569-580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
5. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018; 67(9):1716-1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
6. Cenit M.C., Sanz Y., Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(30):5486-5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486.

7. Cetin R., Develi S., Ozturk A. et al. Human Colon Microbiota and Mucosal Immune System. *Appl Med Res.* 2015; 1:135-139. doi:10.5455/amr.20150930023220.
8. Chambers E.S., Byrne C.S., Morrison D.J. et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut.* 2019; 68(8):1430-1438. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318424.
9. Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913.
10. Chibbar R., Dieleman L.A. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019; 11(10):2375. doi: 10.3390/nu11102375.
11. Das N.K., Schwartz A.J., Barthel G. et al. Microbial Metabolite Signaling Is Required for Systemic Iron Homeostasis. *Cell Metab.* 2020; 31(1):115-130.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.
12. de Brito Alves J.L., de Oliveira Y., Crispim Carvalho N.N. et al. Gut Microbiota and Probiotic Intervention as a Promising Therapeutic for Pregnant Women with Cardiometabolic Disorders: Present and Future Directions. *Pharmacological Research.* 2019; 145:104252. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104252.
13. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M. et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022; 71(5):1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
14. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007; 449(7164):811-818. doi: 10.1038/nature06245.
15. Duperrouzel J.C., Granja K., Pacheco-Colón I. et al. Adverse Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Functioning: A Systematic Review of Meta- Analytic Studies. *J Dual Diagn.* 2020; 16(1):43-57. doi: 10.1080/15504263.2019.1626030.
16. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8(9):523-531. doi: 10.1038/nrgastro.2011.133.
17. Farias D.P., de Araújo F.F., Neri-Num I.A. et al. Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends in Food Science & Technology.* 2019; 93:23-35, doi: 10.1016/j.tifs.2019.09.004.
18. Fava F., Lovegrove J.A., Gitau R. et al. The gut microbiota and lipid metabolism: implications for human health and coronary heart disease. *Curr Med Chem.* 2006; 13(25):3005-3021. doi: 10.2174/092986706778521814.
19. Flannigan K.L., Denning T.L. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology.* 2018; 154(4):537-546. doi: 10.1111/imm.12950.
20. Gałęcka M., Bartnicka A., Szewc M. i wsp. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej u niemowląt warunkiem zachowania zdrowia. *Stand Medyczne Pediatria.* 2016; 13:359-367.

21. Gargari G., Deon V., Taverniti V. et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS Microbiol Ecol.* 2018; 94(5):fiy045. doi: 10.1093/femsec/fiy045.
22. Geng J., Ni Q., Sun W. et al. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022; 147:112678. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112678.
23. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
24. Goderska K. The antioxidant and prebiotic properties of lactobionic acid. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2019; 103(9):3737-3751. doi: 10.1007/s00253-019-09754-7.
25. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024; 58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
26. Han Y., Gong Z., Sun G. et al. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Microbiol.* 2021; 12:680101. doi: 10.3389/fmicb.2021.680101.
27. Hojsak I., Szajewska H., Canani R.B. et al. Probiotics for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2018; 66(1):3-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001637.
28. Hoppu U., Isolauri E., Koskinen P. et al. Maternal dietary counseling reduces total and LDL cholesterol postpartum. *Nutrition.* 2014; 30(2):159-164. doi: 10.1016/j.nut.2013.07.009.
29. Imbrescia K., Moszczynski Z. Vitamin K. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 31869059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551578/> (dostęp z dnia 25.09.2024 r.).
30. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). The big breakup of *Lactobacillus*. Nestlé Nutrition Institute. <https://www.nestlenutrition-institute.org/infographics/big-breakup-lactobacillus> (dostęp z dnia 25.09.2024 r.).
31. James K.R., Gomes T., Elmentaite R. et al. Distinct microbial and immune niches of the human colon. *Nat Immunol.* 2020; 21(3):343-353. doi: 10.1038/s41590-020-0602-z.
32. Järbrink-Sehgal E., Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. *Curr Opin Neurobiol.* 2020; 62:102-114. doi: 10.1016/j.conb.2020.01.016.
33. Kao D., Roach B., Silva M. et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA (CHICAGO IL).* 2017; 318(20):1985-1993. doi:10.1001/jama.2017.17077.
34. Karakula-Juchnowicz H., Pankowicz H., Juchnowicz D. i wsp. Intestinal microbiota - a key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa? *Psychiatr Pol.* 2017; 51(5):859-870. doi: 10.12740/PP/65308.

35. Legan T.B., Lavoie B., Mawe G.M. Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterol Motil.* 2022; 34(10):e14346. doi: 10.1111/nmo.14346.
36. Leonard M.M., Karathia H., Pujolassos M. et al. Multi-omics analysis reveals the influence of genetic and environmental risk factors on developing gut microbiota in infants at risk of celiac disease. *Microbiome.* 2020; 8(1):130. doi: 10.1186/s40168-020-00906-w.
37. Liu J., Tan Y., Cheng H. et al. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* 2022; 13(4):1106-1126. doi: 10.14336/AD.2022.0104.
38. Liu L., Wang H., Chen X. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine.* 2023; 90:104527. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.
39. Liu S., Zhao W., Liu X. et al. Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target. *FASEB J.* 2020; 34(11):14166-14181. doi: 10.1096/fj.202000622R.
40. Lloyd-Price J., Arze C., Ananthakrishnan A.N. et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* 2019; 569(7758):655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9.
41. Luckey T.D. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr.* 1972; 25(12): 1292-1294. doi: 10.1093/ajcn/25.12.1292.
42. Mars R.A.T., Yang Y., Ward T. et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell.* 2020; 182:1460–1473. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.040.
43. Mathur H., Beresford T.P., Cotter P.D. Health Benefits of Lactic Acid Bacteria (LAB) Fermentates. *Nutrients.* 2020; 12(6):1679. doi: 10.3390/nu12061679.
44. Mohanty D., Misra S., Mohapatra S. et al. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience.* 2018; 26:152-160. doi: 10.1016/j.fbio.2018.10.008.
45. Moreno-Indias I., Sánchez-Alcoholado L., Pérez-Martínez P. et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016; 7(4):1775-1787. doi: 10.1039/c5fo00886g.
46. Nagao-Kitamoto H., Kitamoto S., Kuffa P. et al. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res.* 2016; 14(2):127-138. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
47. Nouvenne A., Ticinesi A., Tana C. et al. Digestive disorders and intestinal microbiota. *Acta Biomed.* 2018; 89(9-S):47-51. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7912.
48. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O. et al. The human microbiome and its impacts on health. *Int J Microbiol.* 2020; 2020:8045646. doi: 10.1155/2020/8045646.
49. O'Hara A.M., Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(3):274-284. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.009.

50. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7(7):688-693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
51. Olas B. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics-A Promising Strategy in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases? *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(24):9737. doi: 10.3390/ijms21249737.
52. Oniszczyk A., Oniszczyk T., Gancarz M. et al. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2021; 26(4):1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
53. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et.al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(3):220-227. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.
54. Passos M.D.C.F., Moraes-Filho J.P. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54(3):255-262. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-31.
55. Perler B.K., Friedman E.S., Wu G.D. The role of the gut microbiota in the relationship between diet and human health. *Annu Rev Physiol.* 2023; 85:449-468. doi: 10.1146/annurev-physiol-031522-092054.
56. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K. et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 153(2):448-459.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.
57. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L. et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020; 10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.
58. Riquelme E., Zhang Y., Zhang L. et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell.* 2019; 78(4):795-806. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
59. Rubinstein M.R., Baik J.E., Lagana S.M. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep.* 2019; 20(4):e47638. doi: 10.15252/embr.201847638.
60. Salminen S., Collado M.C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
61. Samarkos M., Mastrogianni E., Kampouropoulou O. The role of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection. *Eur J Intern Med.* 2018; 50:28-32. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.006.
62. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C. et al. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79(18):5472-5479. doi: 10.1128/AEM.00869-13.
63. Schreiber F., Balas .I, Robinson M.J. et al. Border Control: The Role of the Microbiome in Regulating Epithelial Barrier Function. *Cells.* 2024; 13(6):477. doi: 10.3390/cells13060477.

64. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
65. Skrzydło-Radomańska B., Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Gastroenterologia Kliniczna* 2018; 10(4):123-134.
66. Socała K., Doboszevska U., Szopa A. et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021; 172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
67. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141(1):e20171811. doi: 10.1542/peds.2017-1811.
68. Tenorio-Jiménez C., Martínez-Ramírez M.J., Tercero-Lozano M. et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus Reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation, cardiovascular risk and liver steatosis in obese adults with metabolic syndrome: a randomized clinical trial (PROSIR). *BMC complementary and alternative medicine.* 2018; 18:1-8. doi: 10.1186/s12906-018-2371-x.
69. Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. Diet, metabolites, and „western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; 40(6):833-842. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.014.
70. Tilg H., Adolph T.E., Gerner R.R. et al. The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cells.* 2018; 33(6):954-964. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.004.
71. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B. et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021; 75:67-81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
72. Tyagi A.M. Mechanism of action of gut microbiota and probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on skeletal remodeling in mice. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024; 7(1):e440. doi: 10.1002/edm2.440.
73. Weersma R.K., Zhernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020; 69(8):1510-1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
74. Wu Y., Xu H., Tu X. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol.* 2021; 12:730809. doi: 10.3389/fmicb.2021.730809.
75. Xiong R.G., Li J., Cheng J. et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients.* 2023; 15(14):3258. doi: 10.3390/nu15143258.
76. Xu J., Tang M., Wu X. et al. *Lactobacillus rhamnosus* zz-1 exerts preventive effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice via regulating the intestinal microenvironment. *Food Funct.* 2022; 13:4331–4343. doi: 10.1039/D1FO03804D.
77. Yamamoto E., Watanabe R., Ichimura T. et al. Effect of lactose hydrolysis on the milk-fermenting properties of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* 2038 and *Streptococcus thermophilus* 1131. *J Dairy Sci.* 2021; 104(2):1454-1464. doi: 10.3168/jds.2020-19244.

78. Yang Y., Ke Y., Liu X. et al. Navigating the B vitamins: Dietary diversity, microbial synthesis, and human health. *Cell Host Microbe*. 2024; 32(1):12-18. doi: 10.1016/j.chom.2023.12.004.
79. Yilmaz B., Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4):98. doi: 10.3390/ph11040098.
80. Yoshii K., Hosomi K., Sawane K. et al. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr*. 2019; 6:48. doi: 10.3389/fnut.2019.00048.
81. Zheng J., Wittouck .S, Salvetti E. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020; 70(4):2782-2858. doi: 10.1099/ijsem.0.004107.
82. Zhou Z., Sun B., Yu D. et al. Gut microbiota: an important player in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:834485. doi: 10.3389/fcimb.2022.834485.

Zaburzenia psychiczne u kobiet z endometriozą - epidemiologia, czynniki ryzyka i wzajemne powiązania

Mental disease in women with endometriosis - epidemiology, risk factors and mutual connections

Helena Udziela-Gil^{1,A,D,F}, Michał Olkowski^{2,B-C}, Szymon Gruszka^{3,D,F}, Maria Morawska^{4,B-C}, Karolina Bryła^{5,D-F}, Anna Wolff^{6,D,F}

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Zespół Opieki Zdrowotnej Szpitala Powiatowego w Sochaczewie, Polska

²Oddział Dziecięcy, Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej im. Marszałka Józefa Piłsudskiego w Płońsku, Polska

³Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Stanów Nagłych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

⁴Oddział Reumatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

⁵Oddział Neurochirurgii, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu, Polska

⁶Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii z Odcinkiem dla Dzieci, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Helena Udziela-Gil -  [0009-0001-0477-317X](https://orcid.org/0009-0001-0477-317X)

Michał Olkowski -  [0009-0000-2942-3822](https://orcid.org/0009-0000-2942-3822)

Szymon Gruszka -  [0009-0009-5473-5073](https://orcid.org/0009-0009-5473-5073)

Maria Morawska -  [0009-0003-6247-2812](https://orcid.org/0009-0003-6247-2812)

Karolina Bryła -  [0009-0009-6680-7871](https://orcid.org/0009-0009-6680-7871)

Anna Wolff -  [0009-0003-2399-5020](https://orcid.org/0009-0003-2399-5020)

Streszczenie

Wstęp. Endometrioza jest przewlekłą zapalną chorobą o postępującym przebiegu. Polega na występowaniu błony śluzowej macicy poza jamą macicy, przede wszystkim w błonie otrzewnej, jajnikach, jak również innych strukturach jamy brzusznej. Główne objawy endometriozy to ból oraz bezpłodność. Endometrioza ze względu na swój przewlekły charakter oraz rodzaj objawów negatywnie wpływa na jakość życia pacjentek, jak również predysponuje je do zaburzeń psychicznych.

Celem poniższej pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat występowania

zaburzeń psychicznych u kobiet z endometriozą, czynników ryzyka oraz wzajemnego oddziaływania tych jednostek chorobowych.

Metody przeglądu. Przegląd był przeprowadzony przy pomocy ogólnodostępnych baz danych Google Scholar oraz PubMed, obejmował publikacje z lat 2015-2024 z użyciem fraz: endometrioza, współchorobowość psychiatryczna, zaburzenia psychiczne, jakość życia, bezpłodność, ból, depresja, lęk. W artykule wykorzystano również informacje zawarte we współcześnie używanych podręcznikach do ginekologii oraz psychiatrii.

Opis stanu wiedzy. Główne objawy endometriozy, czyli ból i bezpłodność negatywnie wpływają na zdrowie psychiczne kobiety i, zwiększają ryzyko zachorowania na depresję, zaburzenia lękowe i chorobę afektywną dwubiegunową. Endometrioza oraz zaburzenia psychiczne mają częściowo te same mechanizmy patofizjologiczne, co może sugerować ich wzajemne powiązanie zarówno przy rozpoczęciu się choroby, jak i wzajemnym wzmacnianiu leżących u podłoża reakcji stresowych i zapalnych. W konsekwencji pacjentki odczuwają objawy o znacznym nasileniu, dolegliwości obniżają ich jakość życia a pacjentki doświadczają problemów interpersonalnych.

Wnioski. Potrzebne są dalsze badania dotyczące czynników ryzyka i wzajemnych powiązań endometriozy oraz zaburzeń psychicznych. Pacjentki powinny być leczone w sposób wieloaspektowy z uwzględnieniem ich indywidualnych potrzeb i trudności psychicznych oraz relacyjnych.

Słowa kluczowe: endometrioza, zaburzenia psychiczne, ból, depresja, lęk.

Abstract

Introduction. Endometriosis is a progressive chronic inflammatory disease. Endometrial mucosa is present outside of uterus, mainly in peritoneum, ovaries as well as other structures of abdominal cavity. Main symptoms of endometriosis are pain and infertility. Due to its chronic character and nature of symptoms endometriosis negatively impacts patients' quality of life as well as predisposes them to mental diseases.

Objective. The aim of this work was to present current state of knowledge on endometriosis and mental diseases comorbidity, risk factors and mutual influence of these diseases.

Review methods. The review was conducted using publicly available databases Google Scholar and PubMed and included publications from 2015-2024 using the phrases: endometriosis, psychiatric comorbidity, mental disease, quality of life, infertility, pain, depression, anxiety. The article also includes information from contemporary textbooks of gynecology and psychiatry.

Abbreviated description of the state of knowledge. Main symptoms of endometriosis - pain and infertility negatively affect woman's mental health and increase the risk of depression, anxiety disorders and bipolar disorder. Endometriosis and mental diseases have partially the same pathophysiological mechanisms which can imply its' connection on onset of the disease as well as its' mutually enhanced underlying stress and inflammatory reactions. Consequently patients experience symptoms of significant severity, their ailments lower their quality of life and cause interpersonal problems.

Conclusions. Further research in the field of risk factors and connections between endometriosis and mental disease is needed. Patients should be treated in multidimensional

way including their individual needs and difficulties with mental health and relationships.

Keywords: endometriosis, mental disease, pain, depression, anxiety.

Wstęp

Endometrioza jest przewlekłą zapalną chorobą o postępującym przebiegu. Polega na występowaniu błony śluzowej macicy poza jamą macicy. Główne objawy endometriozy to ból oraz bezpłodność. Endometrioza ze względu na swój przewlekły charakter oraz rodzaj objawów wpływa na jakość życia pacjentek, jak również predysponuje do zaburzeń psychicznych [13,35].

Cel pracy

Celem poniższej pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat występowania zaburzeń psychicznych u kobiet z endometriozą, czynników ryzyka oraz wzajemnego wpływu tych jednostek chorobowych.

Metody przeglądu

Przegląd był przeprowadzony przy pomocy ogólnodostępnych baz danych Google Scholar oraz PubMed, obejmował publikacje z lat 2015-2024 z użyciem fraz: endometrioza, współchorobowość psychiatryczna, zaburzenia psychiczne, jakość życia, bezpłodność, ból, depresja, lęk. W artykule wykorzystano również informacje zawarte we współcześnie używanych podręcznikach do ginekologii oraz psychiatrii.

Opis stanu wiedzy

Endometrioza, nazywana inaczej gruczolistością zewnętrzną, jest przewlekłą chorobą estrogenozależną o podłożu zapalnym. Polega na występowaniu błony śluzowej macicy poza jamą macicy, przede wszystkim w otrzewnej, jajnikach oraz innych strukturach jamy brzusznej (endometrioza głęboko naciekająca). Szacowana częstość występowania to ok. 6-15% kobiet w wieku rozrodczym [13,28], które stanowią większość pacjentek z tą jednostką chorobową. Jedynie kilka procent pacjentek to kobiety w okresie pomenopauzalnym lub przed pokwitaniem [13].

Endometrioza może przebiegać zarówno bezobjawowo, jak i ze znacznym nasileniem objawów do stopnia upośledzającego funkcjonowanie społeczne [20,32]. Objawy obejmują przede wszystkim bóle w okresie okołomiesięczkowym i obfite krwawienia miesięczne, bezpłodność, dyspareunię, dyschezję, przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej. Liczne badania wskazują na związek pomiędzy występowaniem endometriozy oraz zaburzeń psychicznych [12,25,36].

Patogeneza endometriozy do tej pory nie została w pełni poznana i budzi wiele kontrowersji wśród badaczy i klinicystów. Postawiono już wiele hipotez na temat genezy i rozwoju tej jednostki chorobowej. Obejmują one zaburzenia gospodarki hormonalnej, zaburzenia równowagi układu immunologicznego, przewlekły proces zapalny toczący się miejscowo i układowo, zmiany składu płynu otrzewnowego i innych płynów ustrojowych oraz możliwość “przerzutowania” nieprawidłowego endometrium poprzez naczynia krwionośne i limfatyczne do odległych organów [2,22]. Dyskutuje się również genetyczne podłoże endometriozy. Każdy

z powyższych czynników ma swój udział w procesie patogenetycznym i patofizjologicznym [2,13].

Związek endometriozy z zaburzeniami psychicznymi u kobiet jest przedmiotem licznych badań. Wiadomo, że pacjentki z endometriozą mają znacząco podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych, według niektórych analiz jest ono zwiększone ponad dwukrotnie [39]. Badacze nie są zgodni co do ryzyka wystąpienia problemów psychicznych w zależności od wieku. Zgodnie z częścią badań istnieje związek pomiędzy wiekiem pacjentki a wystąpieniem problemów natury psychiatrycznej - jedne mówią o kobietach powyżej 40. roku życia [39], inne o kobietach zdiagnozowanych w młodym wieku [30]. Istnieją również prace, w których nie wykazano znaczących różnic w występowaniu zaburzeń psychiatrycznych w zależności od wieku [38].

Główne objawy endometriozy to przewlekły ból oraz zaburzenia płodności. Patofizjologia leżąca u podłoża tych objawów jest złożona. Rodzaje bólu obejmują bóle w trakcie miesiączki, jak i acykliczne bóle podbrzusza, dyspareunię, dyschezję, przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej. Rzadko kiedy objawy te występują pojedynczo, najczęściej towarzyszą sobie nawzajem, typowym zestawem objawów są bóle menstruacyjne oraz współwystępująca dyspareunia [13]. Bóle mogą być typu trzewnego lub somatycznego, w zależności od lokalizacji zmian w jamie brzusznej, co wpływa na charakter dolegliwości pacjentki. Ból trzewny przypomina skurcze i ma tępy charakter, jest przewodzony przez włókna czuciowe autonomiczne. Pochodzi z organów takich jak pęcherz moczowy, jelita, macica. Ze względu na przewodzenie bólu trzewnego włóknami autonomicznymi, mogą towarzyszyć mu objawy wegetatywne takie jak omdlenia, nudności, wymioty czy biegunka. Ból somatyczny jest zlokalizowany, ma charakter kłujący, ostry i pochodzi z otrzewnej ściennej unerwionej somatycznie [10]. Silne bóle menstruacyjne są związane przede wszystkim z cyklicznym wydzielaniem cytokin prozapalnych takich jak Il-6, Il-8, TNF-alfa i PGE-2 oraz mediatorów bólu [10]. Dyspareunię z kolei powoduje bezpośrednie sąsiedztwo i naciekanie zmian okolic pochwy i macicy oraz wzmożone napięcie mięśni krocza wynikające z obawy kobiety o ból w trakcie stosunku seksualnego [14]. Dyschezja pojawia się, gdy zmiany znajdują się w sąsiedztwie odbytnicy lub naciekają na jelita. W momencie zadziałania bodźca bólowego włókna czuciowe przewodzą impuls nerwowy do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie sygnał jest osłabiany bądź wzmacniany oraz odbierany przez odpowiedni ośrodek w mózgowiu. W przypadku bólu cyklicznego oraz przewlekłego w endometriozie u części pacjentek następuje centralna sensytyzacja, co oznacza nadmierne uwrażliwienie ośrodkowego układu nerwowego na ból [10]. W efekcie pacjentki odczuwają ból o znacznej intensywności i rozwijają nadwrażliwość na bodźce, które w warunkach fizjologicznych nie powodują bólu [33]. Pacjentki z endometriozą, które w przeszłości doświadczyły ośrodkowej sensytyzacji, wykazywały gorszy stan zdrowia psychicznego w trakcie badania [18].

Zgodnie z dotychczasowymi badaniami i analizami ból występujący w endometriozie jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do rozwoju zaburzeń psychicznych [26]. Ból występuje aż u 66% pacjentek z endometriozą [13]. Ma tendencję do nawracania po zaprzestaniu leczenia hormonalnego - ponad 50% kobiet doświadcza nawrotu dolegliwości bólowych w ciągu 5 lat [19]. Istnieje udowodniona korelacja między czasem od momentu pojawienia się objawów do diagnozy a zwiększonym nasileniem dolegliwości bólowych. Jednocześnie średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania wynosi średnio aż 10 lat. Za

tego powodu pacjentki często zmagają się wówczas już z przewlekłym bólem [10]. Obecność zespołu bólowego miednicy mniejszej powoduje zwiększenie odsetka pacjentek z depresją, ale nie wykazano różnicy pomiędzy populacją kobiet z bólami miednicy mniejszej i endometriozą a populacją kobiet z samą endometriozą [36]. Warto zaznaczyć, że nasilenie dolegliwości bólowych nie odpowiada stopniowi zaawansowania endometriozy [6]. U kobiet z zespołem bólowym miednicy mniejszej następuje stopniowo coraz większa izolacja społeczna obejmująca kontakty rodzinne, przyjacielskie oraz kontakt intymny z partnerem [20]. Dyspareunię i bóle miednicy mniejszej powiązano z odczuwalnym negatywnym wpływem na relacje intymne, co prowadziło do pogorszenia zdrowia w zakresie psychicznym [3]. W badaniach wykryto korelację między obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem a występowaniem bólu w endometriozie [24,32]. Zwiększona potrzeba uśmierzania bólu była silnie związana z aktualnym występowaniem zaburzeń psychicznych u kobiet objętych badaniem [26]. Ból o znacznym nasileniu w endometriozie predystynował również do występowania jednocześnie więcej niż jednego z zaburzeń psychicznych [38].

Od 30 do 50% pacjentek z endometriozą cierpi z powodu bezpłodności i stanowią one około 50% wszystkich kobiet zmagających się z bezpłodnością. Mechanizm patofizjologiczny stojący za bezpłodnością jest złożony i wciąż nie w pełni poznany. Jedną ze składowych są problemy z fizjologicznym stosunkiem płciowym z powodu dyspareunii, która znacząco utrudnia współżycie i zniechęca pacjentki do kontaktów intymnych z partnerem [14]. Naciek struktur miednicy mniejszej oraz wzmożone napięcie mięśni dna miednicy powodują ból w trakcie penetracji, przez co kobiety unikają tego typu aktywności seksualnej. Nie pozostaje to bez wpływu na relację z partnerem, co z kolei podnosi poziom stresu u kobiety, jak również jej partnera [26]. Drugą komponentą patofizjologii bezpłodności w endometriozie jest przewlekły proces zapalny toczący się miejscowo i układowo. Mechanizmy immunologiczne związane z reakcją zapalną i zmianami w składzie płynu w jamie otrzewnej (zwiększone stężenie Il-6, Il-8, TNF-alfa, PGE2) upośledzają prawidłowe funkcjonowanie jajowodów [10]. Zrosty powstające w otrzewnej i jamie miednicy mniejszej wyniku lokalnego procesu zapalnego obniżają szansę na zapłodnienie [13]. Opisane powyżej zjawiska są również czynnikami negatywnie oddziałującymi na nasienie męzczyzny wewnątrz organizmu kobiety. Z tego powodu nawet niewielkie objętościowo zmiany endometrialne mają wpływ na płodność pacjentek zmagających się z endometriozą. Udowodniono, że laparoskopowe usunięcie zmian znacząco zwiększa szanse na zajście w ciążę w ciągu pierwszego roku od zabiegu [10]. Trzecią składową jest, wciąż dyskutowana i poddawana badaniom, dysfunkcja jajników. Nieliczne badania donoszą, że funkcja jajników w endometriozie jest upośledzona z powodu podwyższonego poziomu cytokin prozapalnych a w konsekwencji osłabionej folikulogenezy. Wraz z wiekiem pacjentki oraz przeprowadzeniem zabiegu usunięcia torbieli endometrialnych znacząco zmniejsza się rezerwa jajnikowa, co także ma wpływ na zdolność do zajścia w ciążę [10,13].

Bezpłodność sama w sobie ma znaczny wpływ na samopoczucie psychiczne pacjentek i ich partnerów. Badania pokazują, że powoduje ona wysoki poziom stresu, obniżenie poczucia własnej wartości, obniżenie nastroju, zwiększony poziom poczucia winy. Poza tym wywołuje objawy depresyjne, lękowe i może prowadzić do zaburzeń seksualnych [14]. Bezpłodne kobiety z endometriozą częściej zgłaszały występowanie objawów depresyjnych i niższą jakość życia niż kobiety z bezpłodnością bez endometriozy. Objawy lękowe pojawiały się z podobną

częstością w obu grupach pacjentek [23]. Frustracja związana z trudnościami z zejściem w ciążę wpływała negatywnie zarówno na pacjentki, jak i ich partnerów [5,7].

Zaburzenia psychiczne to heterogeniczna grupa chorób dotykająca pacjentów w każdym wieku. W badaniach wykazano współchorobowość endometriozy oraz depresji, zaburzeń lękowych i choroby afektywnej dwubiegunowej jako częste zjawisko [9,18,30].

Depresja jest terminem określającym zaburzenie nastroju charakteryzujące się obniżeniem nastroju, niemożliwością przeżywania przyjemności (anhedonią), utratą zainteresowań oraz zmniejszoną energią życiową [8]. Mogą występować również zaburzenia snu, zmniejszony apetyt, poczucie winy i niskiej własnej wartości, myśli i próby samobójcze. Pacjentki z depresją często myślą o przyszłości w sposób pesymistyczny. Depresja dotyka około 5-17% populacji [8].

Podłoże depresji jest szeroko dyskutowanym zagadnieniem. Oczywiście wydaje się być komponenta psychologiczna i znaczenie stresorów środowiskowych oraz cech osobowości takich jak neurotyczność czy lęk [8]. Udowodniono udział zaburzeń w osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w patogenezie i patofizjologii zaburzeń depresyjnych. W przypadku przedłużającej się reakcji stresowej organizmu (m.in. przewlekły ból czy choroba, trudna sytuacja życiowa, problemy w relacji z partnerem) równowaga pomiędzy kortykoliberyną, hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) a kortyzolem i adrenaliną zostaje zachwiana. W efekcie podwyższa się poziom kortyzolu i adrenaliny we krwi, co m.in. zaburza syntezę prawidłowego poziomu hormonów płciowych i powoduje zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Zmniejsza się objętość części struktur mózgowia, w tym kory przedczołowej i hipokampa [8]. Hipoteza zapalna w etiologii depresji zakłada obecność procesu zapalnego i aktywację układu immunologicznego obwodowo oraz w OUN. Obserwuje się podwyższone stężenia cytokin prozapalnych takich jak Il-1, Il-6, Il-8, Il-18, TNF-alfa, IFN-gamma. W badaniach stwierdzono zwiększoną zapadalność na depresję u osób, u których istnieje znany wcześniej proces zapalny [8]. U kobiet z endometriozą notowano znacznie wyższy poziom depresji, lęku i somatyzacji, niż w grupie kontrolnej [15]. Choroba afektywna dwubiegunowa jest zaburzeniem nastroju charakteryzującym się występowaniem epizodów depresyjnych oraz maniakałnych lub hipomaniakałnych. Mania definiowana jest jako okres znacznie podwyższonego nastroju i pobudzenia psychoruchowego [8]. Pacjent może prezentować przyspieszenie toku myślenia, gonitwę myśli a nawet objawy psychotyczne, przede wszystkim urojenia wielkościowe. Hipomania różni się od manii mniejszym nasileniem objawów i krótszym czasem trwania. Nie występują wówczas objawy psychotyczne. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe dotyczą ok. 2% populacji [8]. Choroba afektywna dwubiegunowa ma udowodnione podłoże genetyczne, ale nie odpowiada ono całkowicie za wystąpienie choroby. Oprócz genetycznej predyspozycji obserwuje się zmiany anatomiczne m.in. zmniejszenie objętości i niższą aktywację kory czołowej, zmniejszenie objętości hipokampa. Rolę odgrywają również stres oksydacyjny, ogólnoustrojowe procesy zapalne a także czynniki psychologiczne takie jak przewlekły stres czy trudne wydarzenia życiowe [8]. Według ostatnich badań pacjentki z endometriozą miały ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową [4].

Zaburzenia lękowe dotyczą ok. 5-7% osób w populacji. Głównym objawem jest lęk, który może pojawiać się w różnych formach, okolicznościach, z różnym nasileniem i objawami towarzyszącymi. Etiologia poszczególnych rodzajów zaburzeń lękowych różni się. Zmienną

pojawiającą się właściwie we wszystkich zaburzeniach lękowych jest dysregulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [8].

Znaleziono wyraźną zależność pomiędzy endometriozą a zaburzeniami lękowymi, depresyjnymi, seksualnymi [41]. Endometrioza w obrębie jajników stwarzała mniejsze ryzyko depresji i zaburzeń lękowych niż pozostałe typy endometriozy [30]. Depresja i zaburzenia lękowe u pacjentek z endometriozą wiązały się z dłuższymi okresami hospitalizacji w porównaniu z pacjentkami bez współistniejących schorzeń psychiatrycznych [31]. Badacze podkreślają napędzający się wzajemnie cykl rozregulowania fizjologicznego i nierównowagi w niektórych układach prowadzący do rozwoju endometriozy i bezpłodności, które z kolei mogą powodować depresję i dalsze rozbudzanie reakcji zapalnej, nierównowagi psychicznej i zaostrzenia objawów [33,35].

Nietrudno zauważyć, że część mechanizmów patofizjologicznych w przebiegu depresji czy zaburzeń lękowych pokrywa się z patomechanizmami endometriozy. Wymienić należy przede wszystkim zaburzenia w osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, ogólnoustrojowy stan zapalny oraz zmiany w OUN takie jak zmniejszenie objętości hipokampa czy zmniejszona aktywność kory czołowej. Wielu badaczy zauważa wzajemny wpływ tych czynników i próbuje ustalić ciąg przyczynowo skutkowy we współchorobowości tych jednostek [16,33].

Genetyczne predyspozycje wspólne dla zaburzeń psychicznych i endometriozy są przedmiotem niewielu badań. Niektóre z nich potwierdzają genetyczne powiązania powyższych chorób [12,41]. Potwierdzono m.in. genetyczną predyspozycję do współwystępowania endometriozy i depresji oraz odkryto ich wspólne powiązania z nieprawidłowościami w błonie śluzowej żołądka [1].

Inne badania przeczą powyższym wynikom wykazując jednocześnie, że to depresja i neurotyzm są czynnikami ryzyka wystąpienia endometriozy. W niektórych grupach badanych pacjentek to rozpoznanie psychiatryczne poprzedzało diagnozę endometriozy [34,40]. Potrzebna jest większa ilość badań w tym zakresie w celu wysnucia obiektywnych konkluzji.

Samo leczenie endometriozy również nie pozostaje bez znaczenia dla występowania objawów depresyjnych i lękowych. Endometrioza jest leczona przede wszystkim hormonalnie oraz chirurgicznie [37]. Leczenie hormonalne obejmuje przyjmowanie progestagenów, doustnych środków antykoncepcyjnych, analogów gonadoliberyn (GnRH), selektywnych modulatorów receptora progesteronowego i inhibitorów aromataz [13]. Istnieją doniesienia o niewielkim podniesieniu ryzyka wystąpienia depresji poprzez terapię dienogestem [17,21]. Większość badań wskazuje jednak na pozytywny wynik stosowania terapii hormonalnej w zakresie poprawy jakości życia, jakości snu oraz zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych i lękowych. Udowodniono natomiast występowanie objawów depresyjnych i lękowych przy leczeniu agonistami GnRH [16,29]. Leczenie chirurgiczne pozytywnie oddziaływało na pacjentki z objawami depresyjnymi. Obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych w Teście Becka 6 miesięcy po operacji w stosunku do stanu sprzed zabiegu [27]. Z kolei psychologiczne leczenie objawów zaburzeń psychicznych znacząco poprawiało jakość życia, poczucie kontroli, dobrobyt emocjonalny. Obserwowano między innymi zmniejszenie się intensywności objawów związanych z oddawaniem stolca, czyli dyschezji i zaparc [11].

Wnioski

Istnieje wiele płaszczyzn, na których endometrioza oraz zaburzenia psychiczne takie jak depresja, zaburzenia lękowe czy choroba afektywna dwubiegunowa przecinają się. Potrzebne są dalsze badania na temat wzmacniających się wzajemnie przyczyn i wspólnych elementów patomechanizmów powodujących opisane powyżej choroby. Brakuje badań epidemiologicznych w populacji polskiej. Leczenie endometriozy powinno być wieloaspektowe, obejmujące wszystkie znane czynniki ryzyka i celowane przede wszystkim w zmniejszenie odczuwania bólu, poprawienie jakości życia oraz psychologiczną opiekę nad pacjentką i jej partnerem.

Piśmiennictwo

1. Adewuyi E.O., Mehta D., Sapkota Y. et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021; 140(3):529-552. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
2. Asghari S., Valizadeh A., Aghebati-Maleki L. et al. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106:163-174. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>.
3. Chandel P.K., Maurya P.K., Hussain S. et al. Endometriosis and Depression: A Double Agony for Women. *Ann Neurosci.* 2023; 30(3):205-209. <https://doi.org/10.1177/09727531231152022>.
4. Chen S-F., Yang Y-C., Hsu C-Y. et al. Risk of bipolar disorder in patients with endometriosis: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2020; 270:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.047>.
5. Della Corte L., Di Filippo C., Gabrielli O. et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(13):4683. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134683>.
6. Facchin F., Barbara G., Saita E. et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2015; 36(4):135-141. <https://doi.org/10.3109/0167482x.2015.1074173>.
7. Facchin F., Buggio L., Vercellini P. et al. Quality of intimate relationships, dyadic coping, and psychological health in women with endometriosis: Results from an online survey. *J Psychosom Res.* 2021; 146:110502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110502>.
8. Gałęcki P., Szulc A. *Psychiatria*. Wyd. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
9. Gao M., Koupil I., Sjöqvist H. et al. Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(3):415.e1-415.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.033>.
10. Gruber T.M., Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells.* 2021; 10(6):1381. <https://doi.org/10.3390/cells10061381>.
11. Hansen K.E., Brandsborg B., Kesmodel U.S. et al. Psychological interventions improve quality of life despite persistent pain in endometriosis: results of a 3-armed randomized

- controlled trial. *Qual Life Res.* 2023; 32(6):1727-1744. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03346-9>.
12. Koller D., Pathak G.A., Wendt F.R. et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(1):e2251214. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51214>.
13. Kotarski J., Szyłło K. Endometrioza. W: *Położnictwo i ginekologia. Ginekologia*, red. G.H. Bręborowicz, T. Rechberger. Wyd. PZWL, Warszawa 2020: 121-129
14. La Rosa V.L., Barra F., Chiofalo B. et al. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2020; 41(2):93-97. <https://doi.org/10.1080/0167482x.2019.1659775>.
15. Laganà A.S., Condemi I., Retto G. et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 194:30-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.015>.
16. Laganà A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C. et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health.* 2017; 9:323-330. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s119729>.
17. Lee S.M., Park J.K. Dienogest-induced major depressive disorder with suicidal ideation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(40):e27456. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027456>.
18. Liu Y.D., Noga H., Allaire C. et al. Mental Health Outcomes of Endometriosis Patients during the COVID-19 Pandemic: Impact of Pre-pandemic Central Nervous System Sensitization. *J Pain.* 2024; 25(7):104481. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2024.01.346>.
19. Maulitz L., Stickeler E., Stickel S. et al. Endometriosis, psychiatric comorbidities and neuroimaging: Estimating the odds of an endometriosis brain. *Front Neuroendocrinol.* 2022; 65:100988. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100988>.
20. Mellado B.H., Falcone A.C., Poli-Neto O.B. et al. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(2):199-201. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.024>.
21. Moehner S., Becker K., Lange J.A. et al. Risk of depression and anemia in users of hormonal endometriosis treatments: Results from the VIPOS study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 251:212-217. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.049>.
22. Mokhtari T., Irandoost E., Sheikhabaei F. Stress, pain, anxiety, and depression in endometriosis-Targeting glial activation and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2024; 132:111942. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111942>.
23. Mori L.P., Zaia V., Montagna E. et al. Endometriosis in infertile women: an observational and comparative study of quality of life, anxiety, and depression. *BMC Womens Health.* 2024; 24(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03080-5>.
24. Muharam R., Amalia T., Pratama G. et al. Chronic Pelvic Pain in Women with Endometriosis is Associated with Psychiatric Disorder and Quality of Life Deterioration. *Int J Womens Health.* 2022; 14:131-138. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s345186>.

25. Nassiri Kigloo H., Itani R., Montreuil T. et al. Endometriosis, chronic pain, anxiety, and depression: A retrospective study among 12 million women. *J Affect Disord.* 2024; 346:260-265. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.034>.
26. Netzl J., Gusy B., Voigt B. et al. Chronic Pelvic Pain in Endometriosis: Cross-Sectional Associations with Mental Disorders, Sexual Dysfunctions and Childhood Maltreatment. *J Clin Med.* 2022; 11(13):3714. <https://doi.org/10.3390/jcm11133714>.
27. Nogueira Neto J., Melo V.G., Lima L.C.S. The impact of videolaparoscopic surgery in the treatment of endometriosis on depression levels. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2024; 70(7):e20231651. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20231651>.
28. Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017; 6(1):34-41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
29. Pope C.J., Sharma V., Sharma S. et al. A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(11):1006-1015. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30050-0](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30050-0).
30. Rasp E., Saavalainen L., But A. et al. Psychiatric disorders and mortality due to external causes following diagnosis of endometriosis at a young age: a longitudinal register-based cohort study in Finland. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230(6):651.e1-651.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.011>.
31. Robert C.A., Caraballo-Rivera E.J., Isola S. et al. Demographics and Hospital Outcomes in American Women With Endometriosis and Psychiatric Comorbidities. *Cureus.* 2020; 12(8):e9935. <https://doi.org/10.7759/cureus.9935>.
32. Rush G., Misajon R. Examining subjective wellbeing and health-related quality of life in women with endometriosis. *Health Care Women Int.* 2018; 39(3):303-321. <https://doi.org/10.1080/07399332.2017.1397671>.
33. Sherwani S., Khan M.W.A., Rajendrasozhan S. The vicious cycle of chronic endometriosis and depression-an immunological and physiological perspective. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11:1425691. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1425691>.
34. Sinai D., Avni C., Toren P. Beyond physical pain: A large-scale cohort study on endometriosis trends and mental health correlates. *J Psychosom Res.* 2024; 182:111809. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111809>.
35. Škegro B., Bjedov S., Mikuš M. et al. Endometriosis, Pain and Mental Health. *Psychiatr Danub.* 2021; 33(Suppl 4):632-636.
36. van Barneveld E., Manders J., van Osch F.H.M. et al. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2022; 31(2):219-230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0021>.
37. Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M. et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022; 23(3):333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>.
38. Vannuccini S., Lazzeri L., Orlandini C. et al. Mental health, pain symptoms and systemic comorbidities in women with endometriosis: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018; 39(4):315-320. <https://doi.org/10.1080/0167482x.2017.1386171>.

39. Wang T.M., Lee Y.L., Chung C.H. et al. Association Between Endometriosis and Mental Disorders Including Psychiatric Disorders, Suicide, and All-Cause Mortality -A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Womens Health*. 2023; 15:1865-1882. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s430252>.
40. Zhang J., Li T., Zhao J. et al. The causal relationship of depression, anxiety, and neuroticism with endometriosis: A bidirectional 2-sample Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(28):e38823. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038823>.
41. Zippl A.L., Reiser E., Seeber B. Endometriosis and mental health disorders: identification and treatment as part of a multimodal approach. *Fertil Steril*. 2024; 121(3):370-378. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.033>.

Postępy w leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym bezdechu sennego

Advances in surgical and pharmacological treatment of sleep apnea

Krystian Żuk^{1,A-F}, Alicja Góral^{2,B-C,F}, Kamila Duszyńska^{2,B,D,F}, Karol Dolepski^{2,C,E-F}, Michał Czachajda^{2,B-C,F}

¹Kliniczny Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Polska

²Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

A - Koncepcja i projekt badania, B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C - Analiza i interpretacja danych, D - Napisanie artykułu, E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Krystian Żuk -  [0009-0003-9752-6112](https://orcid.org/0009-0003-9752-6112)

Alicja Góral -  [0009-0009-7203-1379](https://orcid.org/0009-0009-7203-1379)

Kamila Duszyńska -  [0009-0006-6764-9033](https://orcid.org/0009-0006-6764-9033)

Karol Dolepski -  [0009-0003-2199-7268](https://orcid.org/0009-0003-2199-7268)

Michał Czachajda -  [0009-0009-7129-6180](https://orcid.org/0009-0009-7129-6180)

Streszczenie

Wstęp. Obturacyjny bezdech senny (OSA) to zaburzenie snu, w którym dochodzi do okresowego zapadania się górnych dróg oddechowych, co prowadzi do co najmniej 10-sekundowych przerw w oddychaniu. Skutkuje to obniżeniem poziomu tlenu we krwi, zakłóceniami snu i nadmierną sennością w ciągu dnia. Epizodom bezdechu towarzyszą mikrowybudzenia oraz chrapanie.

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat postępów w leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym bezdechu sennego.

Metody przeglądu. Przegląd literatury obejmował artykuły z lat 2016-2024 wyszukiwane w bazie PubMed.

Opis stanu wiedzy. Patofizjologia OSA wynika z osłabienia mięśni utrzymujących drożność górnych dróg oddechowych, co skutkuje ich zapadaniem się, zwłaszcza w fazie snu REM. Czynniki ryzyka obejmują otyłość, przerost migdałków, anomalie anatomiczne i stany zapalne. Powtarzające się epizody hipoksji mogą prowadzić do nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych. Leczenie obejmuje zmiany behawioralne, terapię CPAP oraz alternatywne metody, takie jak stymulacja nerwu podjęzykowego. U osób otyłych pomocna może być chirurgia bariatryczna. Farmakoterapia, np. modafinil i solriamfetol, pomaga w redukcji nadmiernej senności.

Wnioski. OSA to zaburzenie dotykające ludzi w różnych grupach wiekowych. U dzieci najczęściej wynika z przerostu migdałków, a u dorosłych z otyłości. Leczenie obejmuje zmianę stylu życia, CPAP oraz inne metody, takie jak aparaty ortodontyczne i zabiegi chirurgiczne. Nowoczesne terapie, mogą poprawić skuteczność leczenia, jednak kluczowe jest indywidualne

podejście oraz wczesna diagnoza, aby zapobiec powikłaniom i poprawić jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe: terapia, leczenie, obturacyjny bezdech senny, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych.

Abstract

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder characterized by the periodic collapse of the upper airway, leading to breathing pauses lasting at least 10 seconds. This results in reduced blood oxygen levels, sleep disruptions, and excessive daytime sleepiness. Apnea episodes are often accompanied by micro-arousals and frequent snoring.

Objective. This paper aims to review the current knowledge on advancements in the surgical and pharmacological treatment of sleep apnea.

Review methods. The literature review covered studies from 2016-2024, retrieved from the PubMed database.

Abbreviated description of the state of knowledge. The pathophysiology of OSA is due to weakened muscles that maintain the patency of the upper airway, leading to its collapse, especially during the REM sleep phase. Risk factors include obesity, enlarged tonsils, anatomical abnormalities, and inflammation. Recurrent hypoxic episodes can lead to hypertension and cardiovascular diseases. Treatment involves behavioral changes, CPAP therapy, and alternative methods like hypoglossal nerve stimulation. Bariatric surgery may be helpful in obese individuals. Pharmacotherapy, such as modafinil and solriamfetol, helps reduce excessive sleepiness.

Conclusions. OSA is a disorder affecting people of various age groups. In children, it is most commonly caused by enlarged tonsils, while in adults, it is often linked to obesity. Treatment includes lifestyle changes, CPAP, and other methods such as orthodontic devices and surgical procedures. Modern therapies can improve treatment effectiveness, but an individualized approach and early diagnosis are crucial to prevent complications and enhance the patient's quality of life.

Keywords: therapy, treatment, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure.

Wstęp

Obturacyjny bezdech senny (OSA, ang. Obstructive Sleep Apnea) to zaburzenie, w którym dochodzi do okresowego zapadania się górnych dróg oddechowych podczas snu, co prowadzi do przerw w oddychaniu trwających co najmniej 10 sekund. Mimo zachowanej aktywności ośrodka oddechowego, przepływ powietrza zostaje ograniczony lub przerwany, powodując spadek saturacji krwi tlenem i zakłócenia snu. Skutkiem tego jest nadmierna senność w ciągu dnia. Podczas epizodów bezdechu serce zwalnia, a ciśnienie krwi spada, co aktywuje odruchy zwiększające wentylację, prowadząc do mikrowybudzeń i wzrostu napięcia mięśniowego. Po ponownym zaśnięciu cykl się powtarza, często z towarzyszącym chrapaniem. Występuje zarówno u dzieci, jak i dorosłych, jednak różni się pod względem objawów, diagnostyki oraz leczenia w zależności od wieku [10,16].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat postępów w leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym bezdechu sennego.

Metody przeglądu

Przegląd literatury przeprowadzony był za pomocą ogólnodostępnych baz danych PubMed i Google Scholar. Obejmował artykuły z lat 2016-2024 publikowane w języku angielskim z użyciem następujących fraz: obturacyjny bezdech senny, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, terapia, leczenie.

Opis stanu wiedzy

Patofizjologia obturacyjnego bezdechu sennego jest złożona, ale kluczowym problemem jest niezdolność mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe do skutecznego przeciwdziałania ujemnemu ciśnieniu generowanemu podczas wdechu. Normalnie mięśnie te kurczą się w sposób skoordynowany z każdym wdechem, co zapobiega zapadaniu się dróg oddechowych. Jednak czynniki, takie jak: zwężenie dróg oddechowych spowodowane przez specyficzną anatomię czaszkowo-twarzową, otyłość czy przerost migdałków, mogą zwiększać podatność na ich zablokowanie. U dzieci najczęstszą przyczyną jest przerost migdałków podniebiennych, podczas gdy u dorosłych otyłość stanowi główny czynnik ryzyka. Mięśnie rozszerzające drogi oddechowe, takie jak mięsień bródkowo-językowy, odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu drożności gardła, a ich aktywność zmniejsza się podczas snu, co sprzyja obturacji. W OSA mięśnie te muszą pracować intensywniej niż u zdrowych osób, a podczas snu, szczególnie w fazie REM, ich funkcja jest niewystarczająca, co prowadzi do blokady dróg oddechowych [14,17]. Obturacyjny bezdech senny prowadzi do poważnych zaburzeń, które przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych. Podstawowe mechanizmy obejmują:

- Zwiększoną aktywność współczulną - powtarzające się epizody hipoksji w OSA aktywują chemoreceptory, zwiększając wydzielanie hormonów (np. katecholamin, angiotensyny II), co podnosi ciśnienie krwi i opór naczyniowy.
- Aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron - układ ten prowadzi do retencji sodu i podwyższenia ciśnienia tętniczego, a pacjenci z OSA mają wyższe poziomy angiotensyny II i aldosteronu.
- Dysfunkcję śródbłonna - hipoksja pogarsza funkcję naczyń, zmniejszając produkcję tlenku azotu i zwiększając poziomy endoteliny-1, co sprzyja nadciśnieniu.
- Stan zapalny - OSA wiąże się z podwyższonymi poziomami markerów zapalnych, co zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
- Zaburzenia metaboliczne - OSA wpływa na metabolizm, powodując zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz zwiększa ryzyko cukrzycy i stłuszczenia wątroby.

Te zmiany w organizmie wywołane OSA prowadzą do trwałego wzrostu ciśnienia krwi i obciążenia układu sercowo-naczyniowego [23].

Do najważniejszych czynników ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego schorzenia zalicza się:

- Otyłość - jeden z głównych czynników ryzyka, zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej wokół gardła prowadzi do zwężenia dróg oddechowych, co sprzyja epizodom obturacji. Dodatkowo, otyłość osłabia funkcje oddechowe ze względu na nadmiar tkanki tłuszczowej w klatce piersiowej i jamie brzusznej [11,15].
- Powiększenie migdałków podniebiennych i migdałka gardłowego - jest to powszechny czynnik ryzyka u dzieci, gdzie przerost tkanki limfatycznej prowadzi do mechanicznego blokowania dróg oddechowych [11].
- Anomalie twarzoczaszki - nieprawidłowości w budowie szczęki, podniebienia lub języka mogą prowadzić do zwężenia dróg oddechowych i sprzyjać bezdechowi. U dzieci, ale także dorosłych, zmiany w strukturze twarzy, takie jak np. mikrognacja (mała żuchwa), mogą zwiększać ryzyko wystąpienia OSA [4].
- Zaburzenia genetyczne - niektóre zespoły genetyczne, takie jak zespół Downa, są związane z wyższym ryzykiem OSA z powodu wad rozwojowych układu oddechowego oraz otyłości często współwystępującej u osób z tymi zespołami [4].
- Stan zapalny - procesy zapalne, takie jak przewlekłe zapalenie zatok lub alergiczny nieżyt nosa, mogą przyczyniać się do ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, prowadząc do wzrostu ryzyka epizodów bezdechu [11].
- Styl życia - słaba ogólna kondycja zdrowotna, drzemki w ciągu dnia, niski poziom wysiłku, palenie tytoniu, mała aktywność fizyczna [15].

Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego obejmuje różnorodne podejścia, które powinny być dostosowane do potrzeb pacjenta, w zależności od nasilenia objawów i stylu życia. Metody behawioralne są pierwszą linią leczenia, szczególnie w przypadku łagodnej postaci choroby. Obejmują one m.in. redukcję masy ciała, unikanie alkoholu przed snem, spanie na boku oraz regularne ćwiczenia fizyczne. Utrata masy ciała, niezależnie od metody (dieta, ćwiczenia czy operacja bariatryczna), wykazuje wyraźne korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia OSA. Aktywność fizyczna może również przynosić korzyści w leczeniu niezależnie od utraty wagi. Badania pokazują, że większy wysiłek fizyczny jest skorelowany z mniejszą częstością występowania umiarkowanego i ciężkiego bezdechu sennego. Ćwiczenia mogą poprawiać siłę mięśni gardła i jakość snu, co przyczynia się do zmniejszenia częstości epizodów bezdechu [9].

Najczęściej stosowaną strategią jest terapia CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). CPAP pozostaje standardem w leczeniu pacjentów z umiarkowanym i ciężkim OSA, a także może być stosowany u pacjentów z łagodną postacią tej choroby. Urządzenie CPAP utrzymuje drożność dróg oddechowych, zapobiegając zapadaniu się gardła poprzez zastosowanie stałego dodatniego ciśnienia. Terapia ta skutecznie poprawia objawy nocne, takie jak chrapanie, duszności czy częste wybudzenia, a także przynosi korzyści w ciągu dnia na przykład zmniejszenie senności czy poprawa aktywności fizycznej. Mimo wysokiej skuteczności, wielu pacjentów ma trudności z przestrzeganiem terapii CPAP z powodu dyskomfortu, suchości błon śluzowych czy klaustrofobii. Tolerancja tej formy leczenia zależy od regularnego jej stosowania, a zgodność terapii definiowana jest jako użycie urządzenia przez co najmniej 4 godziny na noc przez ponad 70% nocy tygodniowo. Aby poprawić tolerancję terapii, opracowano alternatywne urządzenia, takie jak BPAP (Bi-level Positive Airway Pressure), które oferuje różne ciśnienia podczas wdechu i wydechu, co jest korzystne dla

pacjentów, którzy wymagają większego wsparcia oddechowego. Kolejną alternatywą jest APAP (Autotitrating Positive Airway Pressure), które automatycznie dostosowuje ciśnienie w zależności od fazy snu pacjenta, co zwiększa komfort i może poprawić zgodność terapii [26].

Innym rozwiązaniem są aparaty wewnątrzustne przypominające aparaty ortodontyczne, które są szczególnie skuteczne w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci OSA. Urządzenia te zmniejszają podatność dróg oddechowych na zapadanie się, co prowadzi do obniżenia AHI (Apnea-Hypopnea Index - średnia liczba epizodów bezdechu na godzinę) i złagodzenia objawów [9].

Terapia pozycyjna (PT, ang. Positional Therapy) jest skutecznym sposobem leczenia obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z pozycyjnym OSA (POSA, ang. Positional Obstructive Sleep Apnea), gdzie najgorsze objawy występują podczas snu na plecach. Jej celem jest unikanie pozycji na wznak, która zwiększa ryzyko epizodów bezdechu. Jedną z najprostszych i klasycznych metod terapii pozycyjnej jest tzw. technika piłki tenisowej (TBT, ang. Tennis Ball Therapy). Polega ona na umieszczeniu piłki tenisowej (lub innego niewygodnego przedmiotu) w kieszeni naszytej na tył piżamy pacjenta. Powoduje to dyskomfort podczas snu na plecach i zmusza pacjenta do zmiany pozycji na bok, co redukuje epizody bezdechu. Badania wskazują, że technika TBT znacząco zmniejsza wskaźnik AHI. W eksperymencie przeprowadzonym przez De Vries i wsp. po 12 tygodniach stosowania TBT, AHI pacjentów zmniejszyło się z 14,5 do 5,9 epizodów na godzinę. Terapia pozycyjna może być dobrą alternatywą dla pacjentów z nietolerancją CPAP, zwłaszcza w łagodnych przypadkach OSA, ale jej skuteczność zależy od regularnego stosowania i dyscypliny pacjenta [30]. W randomizowanym badaniu Yingjuan i wsp., którego celem było porównanie skuteczności nowoczesnych urządzeń wibracyjnych do terapii pozycyjnej z terapią CPAP w leczeniu pozycyjnego bezdechu sennego, udział wzięło 40 pacjentów, których oceniano w skali senności Epworth (ESS, ang. Epworth Sleepiness Scale), a także pod względem innych parametrów snu po 8 tygodniach stosowania obu metod. Wyniki pokazały, że chociaż wskaźnik AHI był niższy na CPAP niż na PT, obie te terapie poprawiły stan pacjentów w porównaniu do wyników wyjściowych. Większość pacjentów (ok. 60%) preferowała CPAP. Wnioski sugerują, że nadal potrzebne są dalsze badania na większych próbach reprezentatywnych, aby lepiej ocenić rolę terapii pozycyjnej w leczeniu POSA [19].

Uwulopalatofaryngoplastyka (UPPP) to najczęściej wykonywana operacja chirurgiczna stosowana w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego. Procedura polega na resekcji tkanki podniebienia miękkiego i języczka oraz zazwyczaj obejmuje usunięcie migdałków. Celem zabiegu jest redukcja przeszkód w górnych drogach oddechowych, które prowadzą do epizodów bezdechu. UPPP jest stosowane, gdy pacjenci nie mogą utrzymać długoterminowej zgodności z terapią CPAP. Chociaż operacja ta może być skuteczna, jej wyniki różnią się w zależności od budowy anatomicznej pacjenta oraz nasilenia OSA [22]. Skuteczność UPPP jest różna i zależy od indywidualnych cech pacjenta. Badania wykazują, że operacja przynosi korzyści w postaci zmniejszenia wskaźnika AHI. Niemniej jednak UPPP nie jest pozbawiona ryzyka powikłań. Do najczęstszych należą: obrzęk dróg oddechowych, krwawienie pooperacyjne, a także niewydolność podniebiennie-gardłowa, co może prowadzić do problemów z mową i połykaniem. Współczesne techniki chirurgiczne zmniejszyły ryzyko tych powikłań w porównaniu do pierwotnej metody UPPP, a ogólny wskaźnik komplikacji wynosi

około 1,3%. Chociaż UPPP jest skuteczna w krótkoterminowej poprawie, wyniki długoterminowe są niejednoznaczne, a w niektórych przypadkach z czasem dochodzi do stopniowego pogorszenia objawów. Operacja jest najczęściej zalecana pacjentom, którzy nie tolerują leczenia za pomocą aparatu CPAP [5].

Chirurgia nosa, mająca na celu poprawę oddychania przez nos oraz leczenie zaburzeń oddychania w czasie snu, obejmuje głównie septoplastykę, redukcję małżowin nosowych i rekonstrukcję zastawki nosowej. Septoplastyka polega na prostowaniu przegrody nosowej, co znacznie zmniejsza opór w drogach oddechowych, szczególnie w przypadku przedniej części przegrody. Mniejsze efekty obserwuje się przy korekcie tylnej części przegrody. Redukcja małżowin nosowych obejmuje zmniejszenie ich rozmiaru (najczęściej dolnych lub środkowych), przy użyciu różnych technik, takich jak resekcja, kauteryzacja, leczenie laserowe czy radiofrekwencja. Rekonstrukcja zastawki nosowej zwiększa drożność nosa i zmniejsza zapadanie się zastawki, korzystnie wpływając na opór dróg nosowych. Chociaż nie ma jednoznacznych danych na temat wpływu tych zabiegów na bezdech senny, wszystkie one przyczyniają się do poprawy przepływu powietrza przez nos, co może poprawić efektywność terapii CPAP [18].

W populacji pediatrycznej wczesna interwencja ortodontyczna taka jak rozszerzenie podniebienia (RPE, ang. Rapid palatal expansion) czy wysunięcie szczęk i żuchwy za pomocą aparatów czynnościowych (MMA, ang. Maxillomandibular advancement), mająca na celu korekcję wad zgryzu, może zmienić naturalny przebieg choroby i wyeliminować wystąpienie OSA w dorosłości [8]. Zabiegi wysunięcia żuchwy lub szczęk i żuchwy są skuteczną metodą chirurgicznego leczenia umiarkowanego i ciężkiego obturacyjnego bezdechu sennego z sukcesem wynoszącym około 85%. Procedura ta polega na przemieszczeniu szczęki i żuchwy do przodu, co zwiększa przestrzeń górnych dróg oddechowych i zmniejsza ich zapadalność. Nie wszyscy pacjenci reagują równie dobrze na MMA, co podkreśla potrzebę lepszego doboru kandydatów do operacji. Niektóre czynniki zwiększające szanse na pozytywną odpowiedź na MMA to młodszy wiek, niższa masa ciała przed zabiegiem, niższy wskaźnik AHI oraz większy stopień przesunięcia szczęki [31].

Rozszerzenie podniebienia natomiast polega na zwiększeniu średnicy poprzecznej podniebienia twardego poprzez otwarcie szwu podniebiennego, przy użyciu specjalnego aparatu ze śrubą rozprężną stosowanego od trzech do czterech miesięcy. Celem tych form leczenia jest przywrócenie równowagi struktur czaszkowo-twarzowych, aby umożliwić prawidłowe funkcje jamy ustnej takie jak żucie, oddychanie, fonacja i połykanie [8].

Skuteczność terapii z użyciem wyżej wymienionych metod w swoim badaniu potwierdzili Remy i wsp. W ich retrospektywnym, nierandomizowanym badaniu kohortowym oceniano skuteczność jednoczesnego rozszerzenia szczęki i wysunięcia żuchwy w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego u dzieci. W badaniu uwzględniono grupę badawczą składającą się z 94 dzieci z wadą zgryzu i OSA oraz grupę kontrolną obejmującą 113 pacjentów w tym samym wieku z tymi samymi patologiami, ale które nie były poddane leczeniu. Po około 9 miesiącach leczenia AHI spadł poniżej patologicznego progu u 53% pacjentów grupy badawczej. Poprawa natomiast nie wystąpiła w grupie kontrolnej. Wyniki tego eksperymentu potwierdziły, że jednoczesne rozszerzenie szczęki i wysunięcie żuchwy zmienia anatomię szczękowo-żuchwową i prowadzi do istotnej poprawy objawów klinicznych OSA. To

pokazuje, że ta strategia leczenia może być skuteczna w leczeniu pediatrycznego OSA, szczególnie gdy jest wdrożona we wczesnym wieku [21].

Stymulacja nerwu podjęzykowego (HNS, ang. Hypoglossal Nerve Stimulation) jest coraz częściej stosowaną metodą leczenia obturacyjnego bezdechu sennego. To zabieg, który nie zmienia warunków anatomicznych pacjenta, a jednocześnie zmniejsza zapadalność górnych dróg oddechowych, poprawiając ich drożność. Kluczowy jest odpowiedni dobór pacjentów, który obejmuje ocenę nasilenia OSA, BMI (powyżej 32 kg/m²) oraz wzorce zapadania się dróg oddechowych podczas endoskopii snu. HNS jest regulowanym urządzeniem, co pozwala na dostosowanie terapii do pacjenta, zwiększając skuteczność leczenia. Ponadto pacjenci mogą aktywnie uczestniczyć w terapii, co poprawia zaangażowanie i efekty leczenia. [3]. Schwartz i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem było ocenienie bezpieczeństwa i skuteczności ukierunkowanej stymulacji nerwu podjęzykowego w leczeniu OSA u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Zostało ono przeprowadzone w 20 ośrodkach, obejmując 138 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego OSA (wskaźnik AHI między 20 a 65 epizodów na godzinę) i wskaźnikiem masy ciała (BMI) poniżej 35. Wykazano, że stymulacja nerwu podjęzykowego skutecznie poprawia wskaźniki AHI, senność oraz jakość życia u pacjentów z OSA. Po czterech miesiącach wskaźnik redukcji AHI o co najmniej 50% wynosił 52,3% w grupie leczonej w porównaniu do 19,6% w grupie kontrolnej [25].

Chirurgia bariatryczna wykazała skuteczność w osiągnięciu znacznej i trwałej utraty masy ciała, a badania wskazują, że około dwóch trzecich pacjentów, którzy przeszli procedury takie jak laparoskopowa operacja bajpasów żołądkowych Roux-en-Y czy rękawowa gastrektomia, zgłosiło remisję objawów OBS. Badania sugerują, że OBS może występować nawet u 75% pacjentów poddawanych operacjom bariatrycznym [7]. Wykazano, że operacje te mogą znacząco poprawić objawy OSA, często skuteczniej niż leczenie niechirurgiczne [29].

Leki takie jak modafinil i jego enancjomer R, armodafinil, są środkami promującymi czuwanie, które różnią się od tradycyjnych stymulantów ośrodkowego układu nerwowego, takich jak amfetamina czy metylofenidat. Chociaż dokładny mechanizm ich działania nie jest w pełni poznany, uważa się, że wpływają na szlaki monoaminergiczne, w tym dopaminergiczne, adrenergiczne oraz inne neuroprzekaźniki [13]. Wyniki badań sugerują, że modafinil i armodafinil skutecznie zmniejszają senność oraz poprawiają ogólny stan kliniczny i jakość życia u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym niezależnie od stosowania terapii CPAP. Wyniki dotyczące funkcji poznawczych były niejednoznaczne, a działania niepożądane okazały się zazwyczaj dobrze tolerowane. Leki te mogą być skuteczną opcją leczenia resztkowej senności u pacjentów z OSA, a także stanowić terapię przejściową w przypadku opóźnienia lub przerwania terapii CPAP [6,13]. Solriamfetol to doustny selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, używany do poprawy czuwania u dorosłych z nadmierną sennością dzienną związaną z narkolepsją lub obturacyjnym bezdechem sennym [12]. Jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu resztkowej nadmiernej senności w OSA i narkolepsji, stosowaną jako leczenie początkowe, zamienne lub wspomagające. Lek ma dobry profil bezpieczeństwa, a jego wybór może być korzystny dla pacjentów z chorobami wątroby lub stosujących leki metabolizowane przez cytochrom P450 [2]. W badaniach klinicznych wykazano, że poprawia czuwanie w sposób zależny od dawki w porównaniu do placebo, z relatywnie minimalnymi działaniami niepożądanymi. Stanowi alternatywę dla konwencjonalnego leczenia nadmiernej senności u pacjentów z narkolepsją lub OSA [20,28].

Dla pacjentów z OSA zaleca się początkową dawkę 75 mg, którą można zwiększyć do 150 mg lub 300 mg w razie potrzeby. Solriamfetol był na ogół dobrze tolerowany, a najczęstsze działania niepożądane to ból głowy, nudności, zmniejszenie apetytu, lęk i zapalenie błony śluzowej nosa [1]. Acetazolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej - hamuje jej działanie, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania jonów wodoru w proksymalnym kanalikule nerkowym, powodując zwiększone wydalanie wodorowęglanów i kationów, a w rezultacie alkalizację moczu i diurezę [27]. Krótkoterminowe podawanie acetazolamidu wydaje się korzystne zarówno w przypadku centralnego bezdechu sennego, jak i obturacyjnego bezdechu sennego. Potrzebne są dalsze badania, aby zidentyfikować pacjentów reagujących na leczenie oraz ocenić długoterminową skuteczność w kontekście wyników z punktu widzenia pacjenta. Sugerowana dawka to 125-500 mg dziennie, z możliwym zwiększeniem co 3-5 dni. Często występujące działania niepożądane, takie jak parestezje, są zależne od dawki. Należy unikać jednoczesnego stosowania z niektórymi diuretykami, ponieważ zwiększa to ryzyko hipokaliemii [24].

Wnioski

Obturacyjny bezdech senny to złożone schorzenie, które dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych, jednak objawy, patofizjologia i leczenie różnią się między tymi grupami. U dzieci najczęstszą przyczyną jest przerost migdałków, a wśród dorosłych kluczowym czynnikiem ryzyka jest otyłość. Nieodpowiednio leczony OSA prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak zaburzenia sercowo-naczyniowe, metaboliczne i poznawcze, a u dzieci może dodatkowo zaburzać rozwój psychofizyczny. Terapia OSA obejmuje szerokie spektrum metod. W przypadku łagodnych objawów zalecana jest zmiana stylu życia, redukcja masy ciała oraz unikanie snu w pozycji na plecach. Najczęściej stosowaną metodą leczenia średnich i ciężkich postaci choroby pozostaje terapia CPAP, która skutecznie zapobiega zapadaniu się dróg oddechowych, choć nie wszyscy pacjenci tolerują tę terapię. Alternatywne metody, takie jak aparaty ortodontyczne, stymulacja nerwu podjęzykowego, chirurgia nosa i uwulopalatofaryngoplastyka, również mają zastosowanie, jednak ich skuteczność zależy od indywidualnych cech anatomicznych i stopnia zaawansowania choroby. Nowoczesne techniki np. stymulacja nerwu podjęzykowego czy zabiegi wysunięcia żuchwy lub szczęk i żuchwy, obiecują poprawę skuteczności leczenia, jednak wymagają odpowiedniego doboru pacjentów. Badania nad nowymi metodami leczenia, w tym urządzeniami wibracyjnymi i terapią pozycyjną, sugerują, że mogą one stanowić alternatywę dla CPAP, szczególnie u pacjentów nietolerujących tradycyjnych metod. Podsumowując, skuteczne leczenie OSA wymaga indywidualnego podejścia, które uwzględnia czynniki ryzyka, preferencje pacjenta oraz tolerancję wybranych metod leczenia. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są kluczowe dla minimalizowania powikłań związanych z OSA oraz poprawy jakości życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Abad V.C., Guilleminault C. Solriamfetol for the treatment of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(12):1007-1019. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1541742>.
2. Abad V.C. Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient

- Selection and Perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2021; 13:75-91. <https://doi.org/10.2147/NSS.S245020>.
3. Baptista P.M., Costantino A., Moffa A. et al. Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Patient Selection and New Perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2020; 12:151-159. <https://doi.org/10.2147/NSS.S221542>.
 4. Bitners A.C., Arens R. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2020; 198(2):257-270. <https://doi.org/10.1007/S00408-020-00342-5>.
 5. Chang J.L., Goldberg A.N., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023; 13(7):1061-1482. <https://doi.org/10.1002/ALR.23079>.
 6. Chapman J.L., Vakulin A., Hedner J. et al. Modafinil/armodafinil in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016; 47(5):1420-1428. <https://doi.org/10.1183/13993003.01509-2015>.
 7. Currie A.C., Kaur V., Carey I. et al. Obstructive sleep apnea remission following bariatric surgery: a national registry cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2021; 17(9):1576-1582. <https://doi.org/10.1016/J.SOARD.2021.05.021>.
 8. Ferati K., Bexheti-Ferati A., Palermo A. et al. Diagnosis and Orthodontic Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Children-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(3):289. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030289>.
 9. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020; 323(14):1380-1400. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.3514>.
 10. Gresova S., Gaborova M., Stimmelova J. et al. An Obstructive Sleep Apnea - A Novel Public Health Threat. *Physiol Res*. 2023; 72(4):415-423. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.935065>.
 11. Gulotta G., Iannella G., Vicini C. et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(18):3235. <https://doi.org/10.3390/IJERPH16183235>.
 12. Hoy S.M. Solriamfetol: A Review in Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnoea. *CNS Drugs*. 2023; 37(11):1009-1020. <https://doi.org/10.1007/S40263-023-01040-5>.
 13. Kuan Y.C., Wu D., Huang K.W. et al. Effects of Modafinil and Armodafinil in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2016; 38(4):874-888. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2016.02.004>.
 14. Lee J.J., Sundar K.M. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2021; 199(2):87-101. <https://doi.org/10.1007/S00408-021-00426-W>.
 15. Li Y., Miao Y., Tan J. et al. Association of modifiable risk factors with obstructive sleep apnea: a Mendelian randomization study. *Aging (Albany NY)*. 2023; 15(23):14039-14065. <https://doi.org/10.18632/AGING.205288>.
 16. Lo Bue A., Salvaggio A., Insalaco G. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(3):357-365. <https://doi.org/10.1007/S00431-019-03557-8>.

17. McNicholas W.T., Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. *J Sleep Res.* 2022; 31(4):e13616. <https://doi.org/10.1111/JSR.13616>.
18. Mickelson S.A. Nasal Surgery for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016; 49(6):1373-1381. <https://doi.org/10.1016/J.OTC.2016.07.002>.
19. Mok Y., Tan A., Hsu P.P. et al. Comparing treatment effects of a convenient vibratory positional device to CPAP in positional OSA: a crossover randomised controlled trial. *Thorax.* 2020; 75(4):331-337. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2019-213547>.
20. Powell J., Piszczatoski C., Garland S. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea. *Ann Pharmacother.* 2020; 54(10):1016-1020. <https://doi.org/10.1177/1060028020915537>.
21. Remy F., Boyer E., Daniel C. et al. Management of the pediatric OSAS: what about simultaneously expand the maxilla and advance the mandible? A retrospective non-randomized controlled cohort study. *Sleep Med.* 2022; 90:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.007>.
22. Rosvall B.R., Chin C.J. Is uvulopalatopharyngoplasty effective in obstructive sleep apnea? *Laryngoscope.* 2017; 127(10):2201-2202. <https://doi.org/10.1002/LARY.26631>.
23. Salman L.A., Shulman R., Cohen J.B. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(2):6. <https://doi.org/10.1007/S11886-020-1257-Y>.
24. Schmickl C.N., Landry S.A., Orr J.E. et al. Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2020; 158(6):2632-2645. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2020.06.078>.
25. Schwartz A.R., Jacobowitz O., Eisele D.W. et al. Targeted Hypoglossal Nerve Stimulation for Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 149(6):512-520. <https://doi.org/10.1001/JAMAOTO.2023.0161>.
26. Tingting X., Danming Y., Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(2):335-346. <https://doi.org/10.1007/S00405-017-4818-Y>.
27. Van Berkel M.A., Elefritz J.L. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018; 75(8):524-531. <https://doi.org/10.2146/AJHP170279>.
28. Wang J., Yang S., Li X. et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: findings from randomized controlled trials. *Sleep Med.* 2021; 79:40-47. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2020.12.039>.
29. Wyszomirski K., Wałędziak M., Różańska-Wałędziak A. Obesity, Bariatric Surgery and Obstructive Sleep Apnea-A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(7):1266. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA59071266>.
30. Yingjuan M., Siang W.H., Leong Alvin T.K. et al. Positional Therapy for Positional Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2020; 15(2):261-275. <https://doi.org/10.1016/J.JSMC.2020.02.012>.

31. Zhou N., Ho J.P.T.F., Visscher W.P. et al. Maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea: a retrospective prognostic factor study for surgical response. *Sleep Breath.* 2023; 27(4):1567. <https://doi.org/10.1007/S11325-022-02731-X>.

