



ISSN 2081-2450
e-ISSN 2081-531X

Strony 101-142

Numer 3

Tom 14

Rok 2023

FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO



Zastosowanie bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych

Marta Pelczyńska, Paweł Bogdański

Alternatywne strategie i modyfikacje żywieniowe w dietoterapii insulinooporności

Agnieszka Wesolek, Michał Henek, Katarzyna Pastusiak, Monika Szulińska, Paweł Bogdański

**Znaczenie zredukowanej formy koenzymu Q10 u osób starszych — część 2.
Źródła i suplementacja diety**

Katarzyna Suliga, Teresa Grzelak

Dieta i aktywność fizyczna jako elementy terapii w chorobie Pompego

Weronika Banach, Oskar Matuszak, Oliwia Korda, Damian Skrypnik

Osteoporoza w terapii deprivacji androgenów u pacjentów z rakiem stercza

*Zuzanna Gajowczyk, Igor Barczak, Karol Giermek, Antoni Dziejczak, Magda Zalewska, Jolanta Korczak,
Maria Litwiniuk, Paweł Różanowski, Marcin Mardas, Marta Stelmach-Mardas*





FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO

Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański (Poznań)

Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor

dr hab. n. med. Monika Szulińska (Poznań)

Kolegium Redakcyjne/Associate Editors

dr hab. n. med. Maciej Cymerys (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Marian Grzymisławski (Poznań)
dr n. med. Katarzyna Krekora-Wollny (Kielce)
prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska (Białystok)
dr n. med. Marta Pelczyńska (Poznań)
dr n. med. Damian Skrypnik (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Jan Tatoń (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska-Szczechowska (Zabrze)

Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Anna Torhan (Gdańsk)

Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. n. med. Hanna Bachórzewska-Gajewska (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Anna Czech (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Krystyna Czyżewska (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Piotr Fichna (Poznań)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Forum Zaburzeń Metabolicznych (ISSN 2081-2450, e-ISSN 2081-531X) jest kwartalnikiem wydawanym przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, <https://www.viamedica.pl/>
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:
https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych

Adres Redakcji:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel. 61 854 93 77, faks: 61 847 85 29
e-mail: pbogdanski@ump.edu.pl

Ceny prenumerat w 2023 roku: Prenumerata elektroniczna dla odbiorców indywidualnych — 110 zł, dla instytucji — 220 zł.
Zamówienia drogą elektroniczną:
https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/subscriptions

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: +48 58 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ściągane pod sankcją karną.

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych
Czasopismo indeksowane w *Index Copernicus* (IC 68,95)

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/legalNote

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Anna Jabłeczka (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Roman Junik (Bydgoszcz)
prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek (Warszawa)
dr n. o zdr. Matylda Kręgielska-Narożna (Poznań)
dr n. med. Medard Lech (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)
płk dr hab. n. med. Leszek Markuszewski, prof. UM (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Błażej Męczekalski (Poznań)
dr n. med. Małgorzata Moszak (Poznań)
dr n. med. Katarzyna Musiałik (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Musiał (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Marek Niedziela (Poznań)
dr hab. Joanna Suliburska, prof. UPP (Poznań)
dr n. med. Marta Walczak-Gałęzewska (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)
prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Henryk Wysocki (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)
prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz (Poznań)

Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Forum Zaburzeń Metabolicznych (ISSN 2081-2450, e-ISSN 2081-531X) is published four times a year by VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland
tel: +48 58 320 94 94, fax: +48 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, <https://www.viamedica.pl/>
Electronic version of the journal available at:
https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych

Editorial Address:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
phone: +48 61 854 93 77, fax: +48 61 847 85 29
e-mail: pbogdanski@ump.edu.pl

The subscription rate in 2023: Electronical subscription: individual — 110 PLN, institutional — 220 PLN, subscriptions orders and requests for sample copies should be order on
https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/subscriptions

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland, phone: +48 58 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl

The Editors accept no responsibility for the advertisement contents. All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.





FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO

Numer 3, tom 14, rok 2023

Spis treści

Zastosowanie bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych

The application of bacteria *akkermansia muciniphila* in the therapy of metabolic disorders

Marta Pelczyńska, Paweł Bogdański 101

Alternatywne strategie i modyfikacje żywieniowe w dietoterapii insulinooporności

Alternative strategies and nutritional modifications in dietary therapy of insulin resistance

Agnieszka Wesolek, Michał Henek, Katarzyna Pastusiak, Monika Szulińska, Paweł Bogdański 110

Znaczenie zredukowanej formy koenzymu Q₁₀ u osób starszych — część 2. Źródła i suplementacja diety

The importance of the reduced form of coenzyme Q₁₀ in the aging adults — part 2. Dietary sources and supplementation

Katarzyna Suliga, Teresa Grzelak 118

Dieta i aktywność fizyczna jako elementy terapii w chorobie Pompego

Diet and physical activity as elements of therapy in Pompe disease

Weronika Banach, Oskar Matuszak, Oliwia Korda, Damian Skrypnik 126

Osteoporoza w terapii deprywacji androgenów u pacjentów z rakiem stercza

Osteoporosis in androgen deprivation therapy for prostate cancer

Zuzanna Gajowczyk, Igor Barczak, Karol Giermek, Antoni Dziedzic, Magda Zalewska, Jolanta Korczak, Maria Litwiniuk, Paweł Różanowski, Marcin Mardas, Marta Stelmach-Mardas 134



Szanowni Państwo,

jesień, jak wiadomo, oznacza długie wieczory, które skłaniają raczej do wypoczynku w domu niż na świeżym powietrzu. Warto jednak zachować aktywność ruchową, ale ze względu na pogodę — lepiej przenieść pod dach. Długi wieczór kojarzy się też z lekturą, a ta (poza aspektem rozrywkowym), może również służyć uzupełnieniu informacji naukowych. W bieżącym numerze czasopisma *Forum Zaburzeń Metabolicznych* zaprezentowano przegląd aktualnych danych literaturowych w zakresie zastosowania bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych, alternatywnych strategii dietoterapii insulinooporności, źródeł i suplementacji zredukowaną formą koenzymu Q10 u osób starszych, diety i aktywności fizycznej w chorobie Pompego oraz osteoporozy w terapii deprivacji androgenów u pacjentów z rakiem stercza. Pragnę zaprosić Państwa do lektury najnowszego numeru niniejszego czasopisma.

W artykule „Zastosowanie bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych” przedstawiono rolę wspomnianej bakterii komensalnej w utrzymaniu zdrowia metabolicznego. *Akkermansia muciniphila* należy do grupy tzw. probiotyków nowej generacji, natomiast ze względu na jej mechanizm działania postrzegana jest jako postbiotyk. Autorzy wskazali na potencjalne zastosowanie tej bakterii w terapii takich chorób jak otyłość, cukrzyca typu 2, czy dyslipidemia.

W pracy „Alternatywne strategie i modyfikacje żywieniowe w dietoterapii insulinooporności” dokonano przeglądu literatury w odniesieniu do alternatywnych modeli żywienia, wpływających na insulinowrażliwość. Omówiono skuteczność stosowania m.in. diety wegańskiej, ketogenicznej, wysokobiałkowej oraz postu przerywanego, ze wskazaniem na korzyści, jak również negatywne skutki ich przestrzegania w kontekście wrażliwości tkanek na działanie insuliny.

Kolejny artykuł „Znaczenie zredukowanej formy koenzymu Q10 u osób starszych — część 2. Źródła i suplementacja diety” stanowi kontynuację i uzupełnienie informacji w odniesieniu do możliwości zwiększania poziomu koenzymu Q wśród starszych populacji, także w kontekście terapii przeciwstarzeniowej.

Praca „Dieta i aktywność fizyczna jako elementy terapii w chorobie Pompego” przedstawia aktualne rekomendacje dotyczące modyfikowalnych składowych stylu życia, jako elementu wspomagającego leczenie rzadkiej, lecz potencjalnie śmiertelnej choroby Pompego, która jest uwarunkowanym genetycznie zaburzeniem spichrzeniowym glikogenu.

W ostatniej pracy „Osteoporoza w terapii deprivacji androgenów u pacjentów z rakiem stercza” opisano możliwości zmniejszenia utraty gęstości mineralnej kości, a tym samym ryzyka osteoporozy, będącej częstym następstwem terapii obejmującej deprivację androgenów u pacjentów z rakiem stercza.

Oddając w Państwa ręce aktualny numer *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, życzę w imieniu Redakcji i własnym ciekawej lektury oraz chwili wytchnienia podczas [jesiennych wieczorów] wakacyjnego wypoczynku.

Redaktor naczelny

prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański

Nowoczesny postbiotyk

pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*
- bakteria z talią osy

Postbiotyk
SANPROBI®
Premium
The Akkermansia Company™

Postbiotyk to preparat zawierający nieożywione (np. pasteryzowane) bakterie i/lub ich składniki, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie.

SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™ zawiera pasteryzowaną bakterię *Akkermansia muciniphila* Muc^T, która uzupełnia codzienną dietę o składniki mikrobioty jelitowej człowieka.



suplement diety

Nowość



Produkt bez glutenu



Produkt bez laktozy, białek mleka



www.akkermansia.pl



Zastosowanie bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych

The application of bacteria *akkermansia muciniphila* in the therapy of metabolic disorders

STRESZCZENIE

Mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w zachowaniu dobrego stanu zdrowia. Jej zmiany jakościowe i ilościowe (zwane dysbiozą) mogą prowadzić do występowania różnych jednostek chorobowych, w tym o podłożu metabolicznym. Stąd, w ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na zastosowanie probiotyków jako elementu wspomagającego terapię otyłości czy cukrzycy typu 2. Interesującą perspektywą są tzw. probiotyki nowej generacji, tj. preparaty probiotyczne oparte na unikatowych szczepach wyizolowanych z ludzkiego jelita, o wysokim potencjale terapeutycznym. Ich przedstawicielem jest bakteria komensalna *Akkermansia muciniphila*, której liczebność w jelitach osób zdrowych jest znamiennej wyższa aniżeli pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. W badaniach naukowych wykazano, iż bakteria ta charakteryzuje się pozytywnym oddziaływaniem obejmującym zdolność do zwiększania bariery jelitowej, stymulacji układu odpornościowego gospodarza, wyciszenia stanu zapalnego czy modyfikacji odpowiedzi metabolicznej. Suplementacja bakteriami *A. muciniphila*, żywymi lub pasteryzowanymi, wydaje się bezpieczna i dobrze tolerowana. Tym samym, *A. muciniphila* może być postrzegana jako komplementarny środek wspomagający zdrowie metaboliczne. Niemniej jednak wymagane są dalsze analizy naukowe oceniające długoterminowe skutki komercyjnego stosowania *A. muciniphila*, dokładne mechanizmy działania oraz jej użyteczność kliniczną wśród ludzi.

Celem niniejszej pracy jest omówienie potencjalnego zastosowania bakterii *A. muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 3, 101–109)

Słowa kluczowe: *Akkermansia muciniphila*, probiotyk, postbiotyk, otyłość, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

The intestinal microbiota plays an important role in maintaining good health. Its qualitative and quantitative changes (called dysbiosis) may lead to the occurrence of various diseases, including metabolic ones. Hence, in recent years, special attention has been paid to the use of probiotics in the treatment of obesity or type 2 diabetes. An interesting perspective is the so-called next

**Marta Pelczyńska,
Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń
Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Pelczyńska
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel. +49 693 049 981
e-mail: mpelczynska@ump.edu.pl

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

generation probiotics, i.e. probiotic based on unique strains isolated from the human intestine, with high therapeutic potential. Their representative is the commensal bacterium *Akkermansia muciniphila*, the number of which is significantly higher in the intestines of healthy people than in patients with metabolic disorders. Scientific research has shown that this bacterium has a positive effect, including the ability to increase the intestinal barrier, stimulate the host's immune system, downregulate the inflammatory processes and modify the metabolic response. Supplementation with *A. muciniphila*, live or pasteurized, appears to be safe and well tolerated. Thus, *A. muciniphila* can be considered as a complementary agent for supporting the metabolic health. However, further analyzes are required to evaluate the long-term effects of commercial use of *A. muciniphila*, the exact mechanisms of action, and its clinical utility in humans. The aim of this study is to discuss the potential use of the *A. muciniphila* in the treatment of metabolic disorders.

(Forum Zaburzeń Metabolicznych 2023, vol. 14, no. 3, 101–109)

Keywords: *Akkermansia muciniphila*, probiotic, postbiotic, obesity, type 2 diabetes

WSTĘP

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na rolę mikrobioty jelitowej i jej udział w zachowaniu dobrego stanu zdrowia. Z kolei zmiany składu i metabolizmu flory jelitowej (zwane dysbiozą) mogą prowadzić do występowania różnych zaburzeń o podłożu metabolicznym. Szacuje się, że liczba komórek bakteryjnych w ludzkim organizmie wynosi $3,8 \times 10^{13}$, znamienne przekraczając liczbę komórek gospodarza. Stąd wszelkie zmiany jakościowe oraz ilościowe mikrobioty, na które wpływa między innymi rodzaj stosowanej diety, przyjmowane środki farmakologiczne czy stan i funkcjonowanie przewodu pokarmowego, wydają się istotnym elementem oddziałującym na organizm człowieka [1]. Zaburzenia metaboliczne, takie jak choroba otyłościowa czy cukrzyca typu 2 charakteryzują się odmiennym profilem mikrobioty, a ponadto nierzadko zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej, co indukuje stan zapalny o niskim stopniu nasilenia i endotoksemię. Wykazano, że osoby z nadmierną masą ciała cechują się zmniejszeniem różnorodności mikrobiologicznej, a także zwiększeniem ilości bakterii typu *Firmicutes* w stosunku do *Bacteroidetes* [2]. Tym samym, mikroflora jelitowa poprzez syntezę swoistych

substancji bioaktywnych i oddziaływanie na metabolizm gospodarza może wpływać na bilans energetyczny, m.in. na skutek wzrostu stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acids*), zmniejszoną integralność jelitową (poprzez zwiększenie poziomu lipopolisacharydu, LPS), a w efekcie na występowanie stanu zapalnego i zaburzeń metabolicznych [3]. Rozwój metagenomiki oraz zaawansowanych analiz genetycznych wpłynęła na wzrost wiedzy o potencjalnych mechanizmach odpowiedzialnych za interakcje pomiędzy metabolitami bakteryjnymi a metabolizmem gospodarza. Przyczynia się to do podejmowania licznych badań klinicznych oceniających zależności pomiędzy profilem mikrobioty jelitowej a występowaniem różnych chorób, w tym otyłości. Na szczególną uwagę zasługują tzw. probiotyki nowej generacji, tj. preparaty probiotyczne, które oparte są na unikatowych szczepach wyizolowanych z ludzkiego jelita o wysokim potencjale terapeutycznym. Probiotyki te zyskują przewagę nad tradycyjnymi szczepami probiotycznymi (np. z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*), które pomimo swojego korzystnego oddziaływania charakteryzuje niewielka skuteczność w wy-

» Wykazano, że osoby z nadmierną masą ciała cechują się zmniejszeniem różnorodności mikrobiologicznej, a także zwiększeniem ilości bakterii typu *Firmicutes* w stosunku do *Bacteroidetes* ◀◀

branych jednostkach chorobowych, w tym w zaburzeniach metabolicznych. Probiotyki nowej generacji stanowią bakterie komensale, a ich spersonalizowane zastosowanie poprzedzane jest badaniami naukowymi. Wśród potencjalnych kandydatów na probiotyki nowej generacji należy wymienić bakterię *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), bytującą przede wszystkim w jelicie grubym, wyizolowaną z próbek kału zdrowych osób [4, 5].

Celem niniejszej pracy jest omówienie potencjalnego zastosowania bakterii *Akkermansia muciniphila* w terapii zaburzeń metabolicznych.

AKKERMANSIA MUCINIPHILA — PROBIOTYK NOWEJ GENERACJI

Akkermansia muciniphila, bakteria odkryta w 2004 roku przez Muriel Derrien na Uniwersytecie Wageningen w Holandii, jest gram-ujemną, nieruchliwą i nietworzącą zarodników bakterią bytującą w ludzkich jelitach, należąca do typu *Verrucomicrobia* [6]. Typowy szczep *A. muciniphila*, wyizolowany i wyhodowany z przewodu pokarmowego człowieka, określono nazwą Muc^T [7]. Do niedawna uważano, iż bakteria ta jest bezwzględnie beztlenowcem, jednakże wykazano, iż dzięki obecności pierwotnego łańcucha oddechowego może ona tolerować nanomolarne stężenia tlenu. W towarzystwie tego ostatniego, omawiana bakteria zamiast kwasu octowego wytwarza kwas propionowy, co w konsekwencji powoduje wzrost syntezy ATP i NADH, promując jej namnażanie [8]. Cechą charakterystyczną bakterii *A. muciniphila* jest zdolność do rozkładu mucyny, składnika błony śluzowej jelita. Mucyny są wysokocząsteczkowymi glikoproteinami, syntetyzowanymi przez komórki kubkowe jelit (Gobleta). Tworzą one śluz wyściełający jelita, tym samym tworząc barierę ochronną dla przewodu pokarmowego. Omawiana bakteria wykorzystuje mucynę jako źródło energii, węgla oraz azotu [9].

A. muciniphila obecna jest w ludzkim przewodzie pokarmowym człowieka na różnych etapach życia osobniczego. W dani Collado i wsp., obejmującym uczestników w różnym wieku ($n = 249$), wykazano, iż *A. muciniphila* obecna była w zaledwie 16% próbek kału niemowląt w wieku jednego miesiąca, natomiast odsetek ten wzrósł odpowiednio do 72% i 90% u dzieci w wieku sześciu i dwunastu miesięcy. Obecność niniejszej bakterii odnotowano także u 90% dorosłych (między 25. a 35. rokiem życia), natomiast w wieku podeszłym (między 80. a 82. rokiem życia) zaobserwowano spadek liczebności tej bakterii u niemalże 96% badanych [10]. Dane te wskazują, że bakteria *A. muciniphila* kolonizuje przewód pokarmowy na wczesnych etapach rozwoju, a jej ilość dynamicznie wzrasta w ciągu pierwszego roku życia, aż do poziomu obserwowanego u osób dorosłych (mediana liczebności kształtowała się na poziomie 1×10^8 komórek bakterii *A. muciniphila* na 1 gram kału) [10]. Wskazuje się, że bakteria ta stanowi od 1% do 3% ludzkiej mikroflory jelitowej [11]. W innym dużym badaniu analizującym ludzki mikrobiom ($n = 3948$) wykazano obecność rodzaju *Akkermansia* u 77,7% wszystkich badanych oraz 81,8% w dwóch kohortach zachodnich populacji [12].

Patogenność bakterii *A. muciniphila* do tej pory nie została wykazana. Przyjmuje się, że jest to szczep pożyteczny dla zdrowia człowieka. Z drugiej strony, nadal nie wiadomo, czy bakteria ta może oddziaływać synergistycznie z innymi mikroorganizmami, wywołując określony stan chorobowy, stąd istnieje potrzeba dalszych analiz w tym zakresie [7]. W przypadku omawianej bakterii degradacja ochronnej mucyny zdaje się mieć efekt korzystny poprzez wpływ na utrzymanie równowagi pomiędzy odnową a degradacją błony śluzowej jelit [9]. Ponadto, zawarty w błonie *A. muciniphila* lipopolisacharyd jako integralny składnik

►► Wśród potencjalnych kandydatów na probiotyki nowej generacji należy wymienić bakterię *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), bytującą przede wszystkim w jelicie grubym, wyizolowaną z próbek kału zdrowych osób ◀◀

►► Cechą charakterystyczną bakterii *A. muciniphila* jest zdolność do rozkładu mucyny, składnika błony śluzowej jelita ◀◀

bakterii gram-ujemnych nie został jak dotąd powiązany ze zjawiskiem endotoksemii [7]. W badaniu Druart i wsp. oceniającym genotoksyczność oraz 90-dniową toksyczność *A. muciniphila* testowaną na szczurach Wistar (w dawkach 75 mg, 375 mg lub 1500 mg/kg masy ciała/dzień — odpowiednio $4,8 \times 10^9$, $2,4 \times 10^{10}$ lub $9,6 \times 10^{10}$ komórek *A. muciniphila*/kg masy ciała/dzień) nie wykazano negatywnego oddziaływania niniejszej bakterii, jednocześnie potwierdzając bezpieczeństwo jej stosowania jako dodatku do żywności [13]. Także u ludzi z nadwagą i otyłością potwierdzono, iż codzienna, trzymiesięczna suplementacja bakteriami *A. muciniphila* (żywymi lub pasteryzowanymi w dawce 10^{10}) była bezpieczna i dobrze tolerowana [14].

Zgodnie z opinią naukową Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, *European Food Safety Authorization*) z dnia 7 lipca 2021 roku, pasteryzowane bakterie *Akkermansia muciniphila* są bezpieczne do stosowania w dawkach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek na dobę jako tzw. nowa żywność [rozporządzenie (EU) 2015/2283]. Opinia ta stanowi podstawę do stosowania niniejszej bakterii w suplementach żywnościowych oraz w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego wśród osób dorosłych (nie wliczając kobiet w ciąży i karmiących piersią) [15]. Sytuacja prawna dotycząca dopuszczenia do obrotu pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* jako nowej żywności aktualnie jest uregulowana na szczeblu zarówno europejskim, jak i krajowym [16, 17].

► Wyniki badań naukowych wskazują, że probiotyki poprzez wpływ na skład mikroflory jelitowej mogą przywracać integralność bariery jelitowej, łagodzić stan zapalny i promować homeostazę energetyczną, przeciwdziałając otyłości oraz innym zaburzeniom metabolicznym ◀◀

AKKERMANSIA MUCINIPHILA A ZABURZENIA METABOLICZNE

Wyniki badań naukowych wskazują, że probiotyki poprzez wpływ na skład mikroflory jelitowej mogą przywracać integralność bariery jelitowej, łagodzić stan zapalny i promować homeostazę energetyczną, przeciwdziałając otyłości oraz innym zbu-

rzeniom metabolicznym [18]. Kluczowym mikroorganizmem zaangażowanym w powyższe procesy wydaje się *A. muciniphila*, której liczebność w jelitach osób zdrowych jest znamienne wyższa aniżeli pacjentów z nadmierną masą ciała czy cukrzycą typu 2 [19]. Podobnie jak w przypadku ludzi, także u myszy liczebność *A. muciniphila* zmniejsza się wraz z czasem karmienia dietą wysokotłuszczową (HFD, *high fat diet*). Ponadto, liczebność omawianej bakterii zmniejsza się przed wystąpieniem nieprawidłowości metabolicznych (np. insulinooporności), co może wskazywać na istnienie zależności pomiędzy tymi zmiennymi [20]. Warto nadmienić, iż w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, iż bakteria ta poprawia profil metaboliczny, prowadząc do normalizacji masy ciała i obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej, zmniejszenia insulinooporności czy poprawy wartości glikemii i profilu lipidowego (tab. 1) [21–26]. Co istotne, nie tylko podawanie samej bakterii może wpływać pozytywnie na profil metaboliczny, ale także jej metabolitów, tj. białka Amuc_1100. Jest to specyficzne białko obecne w błonie zewnętrznej tej bakterii, odpowiedzialne za jej korzystne oddziaływanie. Podawanie tego białka myszom karmionym HFD obniżało ich masę ciała, masę tkanki tłuszczowej ze zmniejszeniem średnicy adipocytów, jak również poprawiało profil lipidowy i glikemii [22]. Efekty metaboliczne bakterii *A. muciniphila* przedstawiono na rycinie 1.

Badania na ludziach także potwierdzają występowanie zależności pomiędzy liczebnością *A. muciniphila* a ograniczeniem występowania zaburzeń metabolicznych. Dao i wsp. wykazali, iż obfitość *A. muciniphila* u osób z nadwagą i otyłością ($n = 49$) na początku badania była ujemnie skorelowana z poziomem glukozy na czczo, wskaźnikiem WHtR (*waist to hip ratio*) czy średnią adipocytów podskórnej tkanki tłuszczowej. Tym samym osoby z większą liczebnością

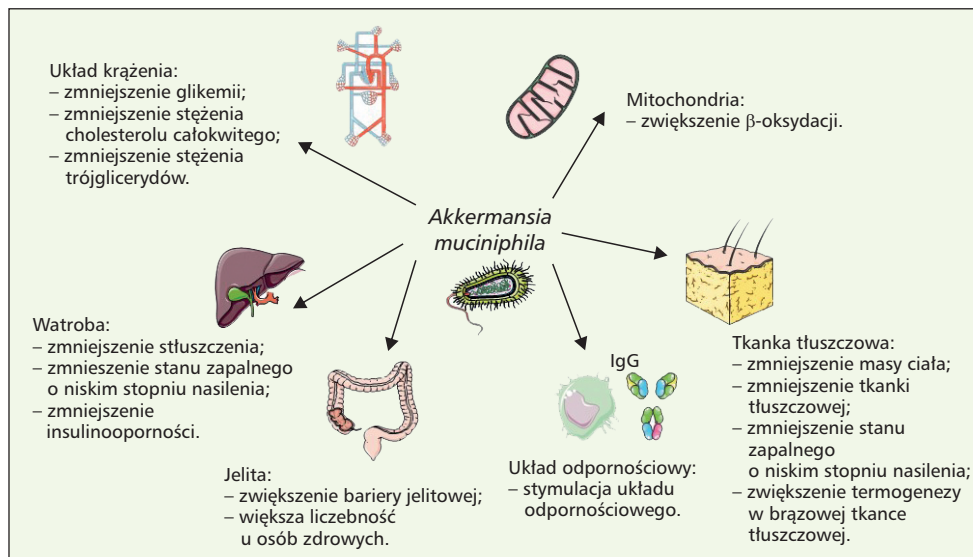
Tabela 1. Wpływ bakterii *Akkermansia muciniphila* lub jej komponentów na zaburzenia metaboliczne (wyniki z wybranych badań doświadczalnych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych bądź ludziach)

Model badawczy	Zastosowana terapia	Wyniki	Piśmiennictwo
Myszy C57BL/6J karmione HFD	Prebiotyki, żywa i inaktywowana termicznie <i>A. muciniphila</i>	↓ masy tkanki tłuszczowej; ↓ endotoksemii metabolicznej; ↓ stanu zapalnego; ↓ insulinooporności	[21]
Myszy C57BL/6J karmione HFD	Żywa i pasteryzowana <i>A. muciniphila</i> ; białko błonowe Amuc_1100	↓ masy ciała, insulinooporności i dylipidemii; ↑ bariery jelitowej	[22]
Myszy C57BL/6J karmione wysoko-tłuszczową dietą (HFD, <i>high-fat diet</i>)	Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z pasteryzowanej <i>A. muciniphila</i> (Akk-EVs, <i>A. muciniphila</i> -derived extracellular vesicles)	poprawa funkcji metabolicznych; ↓ masy ciała; ↑ tolerancji glukozy	[23]
Myszy C57BL/6J karmione HFD	<i>A. muciniphila</i> oraz Akk-EVs	↓ masy ciała oraz zawartości tkanki tłuszczowej; poprawa przyrostu lipidowego; ↓ stanu zapalnego w tkance tłuszczowej; ↑ bariery jelitowej; poprawa wydatku energetycznego	[24]
Myszy C57BL/6J karmione HFD	Trzy szczepy pasteryzowanej <i>A. muciniphila</i> o działaniu antylipogenicznym	↓ przyrostu masy ciała i spożycia kalorii; ↓ masy ciała i tkanki tłuszczowej; poprawa homeostazy glukozy i wrażliwość na insulinę; ↑ bariery jelitowej; ↓ stłuszczenia wątroby i poprawa funkcji wątroby	[25]
Myszy C57BL/6J karmione HFD	Pasteryzowana <i>A. muciniphila</i>	↓ masy ciała oraz tkanki tłuszczowej	[26]
Pacjenci z nadwagą, otyłością i insulinoopornością (n = 32)	Żywa i pasteryzowana <i>A. muciniphila</i> (3 miesięczna suplementacja)	obydwa preparaty były bezpieczne i dobrze tolerowane; pasteryzowana <i>A. muciniphila</i> poprawiła wrażliwość na insulinę, obniżyła insulinemię i poziom cholesterolu całkowitego; nieznacznie zmniejszyła masę ciała, masę tkanki tłuszczowej i obwód bioder	[14]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: [14, 21–26].

omawianej bakterii charakteryzowały się korzystniejszym profilem metabolicznym (m.in. glikemią i poziomem trójglicerydów). Ponadto pacjenci ci wykazywali poprawę markerów insulinooporności, profilu lipi-

dowego czy wreszcie składu ciała po zastosowaniu 6-tygodniowej restrykcji kalorycznej [19]. W innym, wcześniej wspomnianym badaniu klinicznym Depommier i wsp. zaobserwowali, iż suplementacja bakterii



Rycina 1. Efekty metaboliczne bakterii *A. muciniphila*. Źródło: Opracowanie własne na podstawie: [40]. Rycina została przygotowana z wykorzystaniem programu Servier Medical Art collection (<http://smart.servier.com/>) (dostęp 1.09.2023).

A. muciniphila jest nie tylko bezpieczna, ale także wpływa korzystnie na parametry gospodarki węglowodanowej (poprawa insulinowrażliwości, zmniejszenie insulinemii) i lipidowej oraz zmniejszenie masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej. Ponadto po trzymiesięcznym okresie suplementacji poprawie uległy markery dysfunkcji wątroby i stanu zapalnego [14]. Ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych obejmujących rezultaty podaży omawianej bakterii u ludzi, wymagane są dalsze działania naukowe w tym obszarze badawczym.

Bakteria *A. muciniphila* posiada szeroki potencjalny zakres terapeutyczny. Suplementacja *A. muciniphila* Muc^T pozytywnie wpływa na metabolizm lipidów w wątrobie, przez co może zapobiegać rozwojowi niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), co udowodniono na mysim modelu doświadczalnym. Działanie to obejmuje udział w regulacji ekspresji genów zaangażowanych w syntezę tłuszczu oraz ograniczenie syntezy markerów stanu zapalnego w wątrobie (m.in. interleukiny 1 β , IL-1 β czy interleukiny 6, IL-6) [27, 28]. Ponadto wy-

daje się, że podawanie *A. muciniphila* Muc^T łagodzi zmiany miażdżycowe, co ponownie wykazano na mysim modelu z rozwiniętą miażdżycą (osobniki z niedoborem apolipoproteiny E) [29]. Poza oddziaływaniem na profil metaboliczny, bakteria ta posiada potencjalne zastosowanie w terapii chorób jelit, w tym w nieswoistych chorobach zapalnych jelit bądź chorobach nowotworowych tego narządu [30–32], zaburzeniach neurologicznych (stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona) [33] czy astmie [34].

AKKERMANSIA MUCINIPHILA — POTENCJALNY MECHANIZM DZIAŁANIA

Wyróżnia się kilka potencjalnych mechanizmów, dzięki którym bakteria *A. muciniphila* wykazuje pozytywny wpływ terapeutyczny na organizm człowieka. Jednym z nich jest utrzymanie integralności zarówno błony śluzowej, jak i komórek nabłonka przez omawianą bakterię, co wspomaga prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej. Zaburzenia integralności i przepuszczalności niniejszej bariery partycypują w translokacji bakterii i toksyn ze światła przewodu pokarmowego do układu krąże-

▶▶ Bakteria *A. muciniphila* posiada szeroki potencjalny zakres terapeutyczny ◀◀

▶▶ Wyróżnia się kilka potencjalnych mechanizmów, dzięki którym bakteria *A. muciniphila* wykazuje pozytywny wpływ terapeutyczny na organizm człowieka ◀◀

nia, co może leżeć u podłoża występowania różnych stanów chorobowych. Rozkład mucyny przez *A. muciniphila* poprzez wpływ na kluczowe markery integralności, tj. zwiększoną produkcję śluzu, odbudowę białek połączeń ścisłych (TJs, *tight junctions*), jak również syntezę peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMPs, *antimicrobial peptides*) umożliwia utrzymanie odpowiedniej grubości błony śluzowej jelita, co stymuluje omawianą barierę jelitową [7].

Kolejny mechanizm korzystnego oddziaływania *A. muciniphila* obejmuje obecność wspomnianego wcześniej specyficznego białka Amuc_1100 w błonie zewnętrznej tej bakterii. Białko to moduluje sygnalizację międzykomórkową, poprzez aktywację receptorów Toll-podobnych 2 (TLR2, *Toll-like receptor 2*), występujących na powierzchni komórek nabłonkowych, co ponownie sprzyja wzmocnieniu bariery jelitowej [35]. Warto nadmienić, iż białko Amuc_1100 przyczynia się do wzrostu syntezy interleukiny 10 (IL-10, *interleukin 10*) o charakterze przeciwzapalnym [5]. Z drugiej strony dane naukowe wskazują, że białko to jest zdolne także do indukowania cząsteczek o potencjale prozapalnym (m.in. IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) w mononuklearnych komórkach pochodzących z krwi obwodowej (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*). Komórki te stanowią istotny element reakcji immunologicznej w odpowiedzi na mikroorganizmy „atakujące” organizm człowieka [35, 36]. Niemniej, *A. muciniphila* w porównaniu z *E. coli* w niewielkim stopniu aktywuje reakcję prozapalną, co sprzyja utrzymaniu układu immunologicznego w stanie tzw. gotowości, bez jednoczesnego wywołania ostrego bądź przewlekłego stanu zapalnego [37]. Białko Amuc_1100 pozostaje w swojej aktywnej konformacji w temperaturze stosowanej do pasteryzacji (poniżej 70°C), stąd bakteria ta, zarówno żywa, jak i pasteryzowana, wykazuje wysoką aktywność w badaniach naukowych (u ludzi i zwierząt) [22].

Innym białkiem zidentyfikowanym jako syntetyzowane przez *A. muciniphila* jest białko 9 (P9), produkt genu Amuc_1831. Yoon i wsp. wykazali że podaż *A. muciniphila* zwiększała termogenezę oraz ekspresję i surowicze stężenie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) u myszy C57BL/6J karmionych HFD i w mysich kulturach komórkowych (*L cells*). Zidentyfikowane białko P9 wydzielane przez *A. muciniphila* przyczyniało się do indukowania wydzielania GLP-1 i termogenezę w brunatnej tkance tłuszczowej. Ponadto wykazano, że P9 oddziałuje z międzykomórkową molekułą adhezyjną 2 (ICAM-2, *intercellular adhesion molecule-2*), a niedobór IL-6 znosi wpływ P9 na homeostazę glukozy i zmniejsza ekspresję ICAM-2 [38]. Wskazuje się, że interakcje między P9 i ICAM-2 mogą być obiecującym elementem terapii chorób metabolicznych, niemniej do tej pory nie ustalono ilości omawianego białka potrzebnego do aktywacji GLP-1, jak również nie wyjaśniono, w jaki sposób pasteryzacja wpływa na aktywność P9 [39].

Wśród mechanizmów pozytywnego wpływu *A. muciniphila* na ludzki organizm jest także zdolność do zwiększenia wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w jelitach. Kwasy te (np. propionowy czy masłowy) wpływają korzystnie na metabolizm gospodarza i stymulują procesy odpornościowe organizmu. Bakteria ta dzięki zdolności do rozkładania mucyny oraz zależnościom z innymi niepatogennymi mikroorganizmami obecnymi w przewodzie pokarmowym postrzegana jest jako producent SCFA [35, 36, 39, 40].

PODSUMOWANIE

Mikrobiota jelitowa jest istotnym elementem umożliwiającym zachowanie homeostazy organizmu ludzkiego. Stąd, znacznym zainteresowaniem cieszy się udział probiotykoterapii w profilaktyce i leczeniu różnych jednostek chorobowych. Obiecującą

►► Wśród mechanizmów pozytywnego wpływu *A. muciniphila* na ludzki organizm jest także zdolność do zwiększenia wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w jelitach ◀◀

perspektywą jest zastosowanie tzw. probiotyków nowej generacji, których kluczowym przedstawicielem jest bakteria komensalna *A. muciniphila*. Bakteria ta posiada szereg udowodnionych naukowo właściwości prozdrowotnych, w tym zdolność do zwiększenia bariery jelitowej, stymulacji układu odpornościowego gospodarza, wyciszenia stanu zapalnego czy modyfikacji odpowiedzi metabolicznej skutkującej normalizacją parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej i składu ciała. Biorąc powyższe pod uwagę, bakteria ta swoje potencjalne zastosowanie znajduje w terapii chorób metabolicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy dyslipidemia. Co istotne, wskazuje się, że zarówno żywa, jak i pasteryzowana forma tej bakterii jest bezpieczna do stosowania. Niemniej, nadal brakuje danych naukowych oceniających długoterminowe skutki komercyjnego stosowania *A. muciniphila*, dokładne mechanizmy działania oraz jej użyteczność kliniczną wśród ludzi, stąd wymagane są dalsze analizy w tym zakresie.

►► Zarówno żywa, jak i pasteryzowana forma tej bakterii jest bezpieczna do stosowania. Niemniej, nadal brakuje danych naukowych oceniających długoterminowe skutki komercyjnego stosowania *A. muciniphila* ◀◀

INFORMACJE DODATKOWE

Wkład autorski

M.P. — autorka koncepcji, zgromadzenie i przegląd piśmiennictwa, analiza danych, napisanie publikacji. P.B. — autor koncepcji, zgromadzenie i przegląd piśmiennictwa, analiza danych, napisanie publikacji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- 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](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
- Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017; 19(1): 95–105, doi: [10.1111/1462-2920.13463](https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463), indexed in Pubmed: [27450202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450202/).
- Nawrocka M, Szulińska M, Bogdański P. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego. *Forum Zab Metabol.* 2015; 6(3): 95–102.
- Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* 2019; 27(3): 615–622, doi: [10.1016/j.jfda.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011), indexed in Pubmed: [31324278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324278/).
- Naito Y, Uchiyama K, Takagi T. A next-generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*. *J Clin Biochem Nutr.* 2018; 63(1): 33–35, doi: [10.3164/jcbn.18-57](https://doi.org/10.3164/jcbn.18-57), indexed in Pubmed: [30087541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087541/).
- Pellegrino A, Coppola G, Santopaolo F, et al. Role of in human diseases: from causation to therapeutic properties. *Nutrients.* 2023; 15(8), doi: [10.3390/nu15081815](https://doi.org/10.3390/nu15081815), indexed in Pubmed: [37111034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111034/).
- Zhang T, Li Q, Cheng L, et al. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microb Biotechnol.* 2019; 12(6): 1109–1125, doi: [10.1111/1751-7915.13410](https://doi.org/10.1111/1751-7915.13410), indexed in Pubmed: [31006995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31006995/).
- Geerlings SY, Kostopoulos I, de Vos WM, et al. *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: when, where, and how? *Microorganisms.* 2018; 6(3), doi: [10.3390/microorganisms6030075](https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075), indexed in Pubmed: [30041463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041463/).
- Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004; 54(Pt 5): 1469–1476, doi: [10.1099/ijs.0.02873-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0), indexed in Pubmed: [15388697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15388697/).
- Collado MC, Derrien M, Isolauri E, et al. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(23): 7767–7770, doi: [10.1128/AEM.01477-07](https://doi.org/10.1128/AEM.01477-07), indexed in Pubmed: [17933936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17933936/).
- Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(5): 1646–1648, doi: [10.1128/AEM.01226-07](https://doi.org/10.1128/AEM.01226-07), indexed in Pubmed: [18083887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083887/).
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352(6285): 560–564, doi: [10.1126/science.aad3503](https://doi.org/10.1126/science.aad3503), indexed in Pubmed: [27126039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126039/).
- Druart C, Plovier H, Van Hul M, et al. Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*. *J Appl Toxicol.* 2021; 41(2): 276–290, doi: [10.1002/jat.4044](https://doi.org/10.1002/jat.4044), indexed in Pubmed: [32725676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725676/).
- Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019; 25(7): 1096–1103, doi: [10.1038/s41591-019-0495-2](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2), indexed in Pubmed: [31263284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263284/).
- Turck D, Bohn T, Castenmiller J, et al. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J.* 2021; 19(9): e06780, doi: [10.2903/j.efsa.2021.6780](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6780), indexed in Pubmed: [34484452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484452/).
- Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 z dnia 8 lutego 2022 r. zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych *Akkermansia muciniphila* jako nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 (Tekst mający znaczenie dla EOG). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022R0168>

- data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/168/oj (11.09.2023).
17. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 z dnia 20 grudnia 2017 r. ustanawiające unijny wykaz nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 w sprawie nowej żywności (Tekst mający znaczenie dla EOG.) . http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj (11.09.2023).
 18. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018; 67(9): 1716–1725, doi: [10.1136/gutjnl-2018-316723](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723), indexed in Pubmed: [29934437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934437/).
 19. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. MICRO-Obes Consortium. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016; 65(3): 426–436, doi: [10.1136/gutjnl-2014-308778](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778), indexed in Pubmed: [26100928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100928/).
 20. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G, et al. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(18): 8075–8083, doi: [10.26355/eur-rev_201909_19024](https://doi.org/10.26355/eur-rev_201909_19024), indexed in Pubmed: [31599433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599433/).
 21. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(22): 9066–9071, doi: [10.1073/pnas.1219451110](https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110), indexed in Pubmed: [23671105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671105/).
 22. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017; 23(1): 107–113, doi: [10.1038/nm.4236](https://doi.org/10.1038/nm.4236), indexed in Pubmed: [27892954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892954/).
 23. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med*. 2018; 50(2): e450, doi: [10.1038/emm.2017.282](https://doi.org/10.1038/emm.2017.282), indexed in Pubmed: [29472701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29472701/).
 24. Ashrafian F, Shahriary A, Behrouzi A, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice. *Front Microbiol*. 2019; 10: 2155, doi: [10.3389/fmicb.2019.02155](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02155), indexed in Pubmed: [31632356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632356/).
 25. Yang M, Bose S, Lim S, et al. Beneficial effects of newly isolated *Akkermansia muciniphila* strains from the human gut on obesity and metabolic dysregulation. *Microorganisms*. 2020; 8(9), doi: [10.3390/microorganisms8091413](https://doi.org/10.3390/microorganisms8091413), indexed in Pubmed: [32937828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937828/).
 26. Depommier C, Van Hul M, Everard A, et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes*. 2020; 11(5): 1231–1245, doi: [10.1080/19490976.2020.1737307](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737307), indexed in Pubmed: [32167023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167023/).
 27. Kim S, Lee Y, Kim Y, et al. *Akkermansia muciniphila* prevents fatty liver disease, decreases serum triglycerides, and maintains gut homeostasis. *Appl Environ Microbiol*. 2020; 86(7), doi: [10.1128/AEM.03004-19](https://doi.org/10.1128/AEM.03004-19), indexed in Pubmed: [31953338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953338/).
 28. Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*. 2018; 67(5): 891–901, doi: [10.1136/gutjnl-2016-313432](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313432), indexed in Pubmed: [28550049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550049/).
 29. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice. *Circulation*. 2016; 133(24): 2434–2446, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645), indexed in Pubmed: [27143680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143680/).
 30. Zhang T, Li P, Wu X, et al. Alterations of *Akkermansia muciniphila* in the inflammatory bowel disease patients with washed microbiota transplantation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020; 104(23): 10203–10215, doi: [10.1007/s00253-020-10948-7](https://doi.org/10.1007/s00253-020-10948-7), indexed in Pubmed: [33064186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064186/).
 31. Weir TL, Manter DK, Shefflin AM, et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One*. 2013; 8(8): e70803, doi: [10.1371/journal.pone.0070803](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803), indexed in Pubmed: [23940645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23940645/).
 32. Gu ZY, Pei WL, Zhang Yi, et al. *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134(23): 2841–2843, doi: [10.1097/CM9.0000000000001829](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001829), indexed in Pubmed: [34711719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711719/).
 33. Lei W, Cheng Y, Gao J, et al. *Akkermansia muciniphila* in neuropsychiatric disorders: friend or foe? *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1224155, doi: [10.3389/fcimb.2023.1224155](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1224155), indexed in Pubmed: [37492530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492530/).
 34. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, et al. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019; 47(4): 365–371, doi: [10.1016/j.aller.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.009), indexed in Pubmed: [30765132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765132/).
 35. Markowska E, Kiersztan A. *Akkermansia muciniphila* – obiecujący kandydat na probiotyk nowej generacji. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2021; 75(1): 724–748, doi: [10.2478/ahem-2021-0036](https://doi.org/10.2478/ahem-2021-0036).
 36. Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173004, doi: [10.1371/journal.pone.0173004](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173004), indexed in Pubmed: [28249045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249045/).
 37. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients*. 2018; 10(8), doi: [10.3390/nu10080988](https://doi.org/10.3390/nu10080988), indexed in Pubmed: [30060606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060606/).
 38. Yoon HS, Cho CH, Yun MS, et al. *Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. *Nat Microbiol*. 2021; 6(5): 563–573, doi: [10.1038/s41564-021-00880-5](https://doi.org/10.1038/s41564-021-00880-5), indexed in Pubmed: [33820962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820962/).
 39. Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K. *Akkermansia muciniphila* MucT. *Współczesna Dietetyka*. 2023; 47: 1–10.
 40. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19(10): 625–637. doi: [10.1038/s41575-022-00631-9](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00631-9)

Agnieszka Wesolek^{1, 3},
Michał Henek²,
Katarzyna Pastusiak¹,
Monika Szulińska¹,
Paweł Bogdański¹

¹Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Wydział Medyczny, Uniwersytet
Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

²Studenckie Koło Naukowe Dietetyki
Klinicznej, Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Wydział Medyczny, Uniwersytet
Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

³Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Alternatywne strategie i modyfikacje żywieniowe w dietoterapii insulinooporności

Alternative strategies and nutritional modifications in dietary therapy of insulin resistance

STRESZCZENIE

Insulinooporność (IO) to stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Zaburzenie to stanowi niezależny czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 czy dyslipidemii. Standardem postępowania w terapii IO jest zmiana sposobu żywienia oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Modelami żywienia o udowodnionym korzystnym wpływie na insulinooporność są dieta o niskim indeksie glikemicznym oraz dieta śródziemnomorska. Z uwagi na zwiększające się zainteresowanie naukowe IO, w ostatnich latach obserwuje się wzrastającą liczbę dowodów naukowych oceniających wpływ innych modyfikacji żywieniowych na tkankową wrażliwość na insulinę.

Celem badania był przegląd literatury dotyczący alternatywnych strategii i modyfikacji żywieniowych wpływających na insulinooporność. Przeglądu dokonano w kwietniu 2023 roku. Wykorzystano wyszukiwarkę internetową PubMed, National Library of Medicine. Ostatecznie włączono 30 prac.

Dieta wegańska, ketogeniczna, wysokobiałkowa oraz post przerywany mogą korzystnie wpływać na insulinooporność, lecz wywierają także negatywne skutki zdrowotne. Wszystkie diety powinny być dobrze zbilansowane, ponieważ mogą wiązać się z niedoborami pokarmowymi oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób, w tym metabolicznych.

Pomimo pojawiających się danych o pozytywnym wpływie innych modeli żywienia na insulinooporność, zastosowanie diety śródziemnomorskiej lub o niskim indeksie glikemicznym nadal jest najlepszym i najbezpieczniejszym sposobem nefarmakologicznej modulacji insulinooporności.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 3, 110–117)

Słowa kluczowe: insulinooporność, dietoterapia, indeks glikemiczny, dieta ketogeniczna, post, post przerywany, dieta wegetariańska, dieta wegańska, dieta roślinna

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is a state of reduced sensitivity to insulin. This disorder is an independent risk factor for the development of hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia. The standard of care in IR therapy is to change the diet and increase physical activity. Nutritional models with

Adres do korespondencji:

mgr Agnieszka Wesolek,
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej,
Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny im.
K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
e-mail: aa.wesolek@gmail.com

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

a beneficial effect on insulin sensitivity are the low glycemic index diet and the Mediterranean diet. Due to the increasing scientific interest in IR, in recent years there has been an increasing amount of scientific evidence assessing the impact of other dietary modifications on insulin sensitivity.

The aim of the study was to review the literature on alternative strategies and dietary modifications affecting insulin sensitivity. The review was carried out in April 2023. The Internet search was carried out via PubMed, National Library of Medicine. Ultimately, 30 papers were included. Vegan, ketogenic, high-protein diets and intermittent fasting may have a beneficial effect on insulin sensitivity, but they also have negative health impact. All diets should be well-balanced because they may be associated with nutritional deficiencies and an increased risk of developing diseases, including metabolic ones.

Despite emerging data on the positive impact of other dietary models on insulin sensitivity, the use of a Mediterranean or low-glycemic index diet is still the best and safest way to non-pharmacologically modulate insulin sensitivity.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 3, 110–117)

Keywords: insulin resistance, diet-therapy, glycemic index, ketogenic diet, fasting, intermittent fasting, vegetarian diet, vegan diet, plant-based diet

INSULINOOPORNOŚĆ — ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTYKA, LECZENIE

Insulina, jako hormon anaboliczny, bierze udział w wychwycie aminokwasów, syntezie protein, odkładaniu glikogenu wątrobowego i mięśniowego. Obniża poziom glukozy we krwi i bierze udział w wykorzystaniu jej przez komórki docelowe. Wpływa na nasilenie lipogenezy i zahamowanie lipolizy. Jest kluczowa w gospodarce lipidowej organizmu — jej działania wpływają na gospodarkę wolnych kwasów tłuszczowych. Działanie insuliny możliwe jest dzięki swoistym receptorom insulinowym. Zaburzenie przekaźnictwa między insuliną a komórkami docelowymi to insulinooporność (IO). W konsekwencji wieloletniej IO pojawiają się między innymi zmniejszenie wychwytu i zużycia glukozy oraz zmniejszenie hamującego wpływu insuliny na lipolizę. Zaburzenia wydzielania insuliny mogą prowadzić również do hiperinsulinemii, nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi, a w konsekwencji do rozwoju cukrzycy typu 2. Insulinooporność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby otyłościowej, nadciśnie-

nia tętniczego, dyslipidemii, hiperurykemii i chorób sercowo-naczyniowych [1].

Podstawą terapii IO jest zmiana stylu życia, która obejmuje zastosowanie modyfikacji żywieniowych (dieta z niskim indeksem glikemicznym lub dietę śródziemnomorską, obniżenie procentowej zawartości węglowodanów w diecie, dostosowanie dziennego zapotrzebowania kalorycznego do prawidłowej masy ciała) oraz zwiększenie aktywności fizycznej [2]. Z uwagi na duże zainteresowanie IO w literaturze w ostatnich latach, obserwuje się wzrastającą liczbę dowodów naukowych oceniających wpływ innych modyfikacji żywieniowych na tkankową wrażliwość na insulinę.

Celem pracy był przegląd literatury dotyczący alternatywnych strategii i modyfikacji żywieniowych wpływających na insulinooporność. Przeglądu dokonano w kwietniu 2023 roku. Wykorzystano wyszukiwarkę internetową PubMed, National Library of Medicine. Do przeglądu użyto fraz kluczowych: “insulin resistance diet”, “insulin resistance nutrition”, “insulin resistance diet therapy”, “low glycemic diet”,

►► Podobnie jak dieta śródziemnomorska, dieta o niskim IG jest dobrze przebadanym i skutecznym modelem żywienia, zmniejszającym IO ◀◀

“glycemic index”, “ketogenic diet insulin resistance”, “high protein diet insulin resistance”, “alternative diet insulin resistance”, “intermittent fasting insulin resistance”. Do przeglądu ostatecznie włączono 30 prac.

WPLYW DIETY ŚRÓDZIEMNOMORSKIEJ I DIETY O NISKIM INDEKSIE GLIKEMICZNYM NA IO

Dieta śródziemnomorska to jeden z najlepiej przebadanych modeli żywienia, który wiąże się z pozytywnym wpływem na zdrowie, a jej stosowanie może być korzystne dla osób z IO [3]. Dieta śródziemnomorska cechuje się zwiększonym spożyciem warzyw i owoców w postaci surowej i pełnoziarnistych produktów zbożowych. Te produkty obfitują między innymi w błonnik pokarmowy będący czynnikiem obniżającym poziom glukozy we krwi, który spowalnia proces trawienia i wchłaniania węglowodanów w jelicie cienkim. Ponadto w diecie śródziemnomorskiej obserwuje się wysokie spożycie oliwy z oliwek, nasion, orzechów czy awokado. Zwiększone jest też spożycie tłustych ryb morskich i owoców morza. Wymienione produkty są źródłem nienasyconych kwasów tłuszczowych takich jak: kwas oleinowy, kwas alfa-linolenowy omega-3, kwas linolowy omega-6, kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA), które biorą udział w redukcji stanu zapalnego w organizmie [4]. Co więcej, dieta śródziemnomorska bogata jest w flawonoidy takie jak flawonole, flawony, flawan-3-ole, antocyjany, flawanony i izoflawony. Związki te mogą wykazywać silne działanie hamujące na enzym α -glukozydazy jelitowej, katalizujący odszczepianie glukozy od disacharydów. Dzięki temu opóźnia się wchłanianie glukozy do krwi. Regularne spożywanie flawonoidów w produktach spożywczych może zmniejszać ryzyko cukrzycy typu 2 [5]. Metaanaliza Esposito i wsp. [6], która dotyczyła 70 080 uczestników, wykazała, że dieta śródziemnomorska wiązała się z lepszą kontrolą glikemii i zmniejszała

ryzyko rozwoju cukrzycy o 19–23% w porównaniu do innych diet w IO i chorobie otyłościowej [6]. W badaniu przeprowadzonym przez Tettamanzi i wsp. [7] w którym brało udział 20 kobiet z IO chorujących na otyłość, porównano wpływ diety śródziemnomorskiej i wysokobiałkowej na wybrane parametry metaboliczne. Wykazano, że kobiety stosujące dietę śródziemnomorską, miały niższe ogólne poziomy glukozy we krwi (spadek średnio o 1,67 mg/dl), jednak spadek poziomu glukozy u osób stosujących dietę wysokobiałkową był lepszy (spadek średnio o 4,6 mg/dl). Badanie Gioxari i wsp. [8], którego celem była ocena wpływu diety śródziemnomorskiej na regulację glikemii wśród osób dorosłych, wykazało spadek wyników *Homeostatic Model Assessment* (wskaźnik HOMA-IR) z wartości $3,43 \pm 2,14$ przed zastosowaniem diety do wartości $1,78 \pm 1,22$ po zastosowaniu diety śródziemnomorskiej ($p = 0,001$). W diecie śródziemnomorskiej można również zastosować zasady diety o niskim indeksie glikemicznym.

Indeks glikemiczny (IG) to stosunek stężenia glukozy we krwi po spożyciu pokarmu testowanego, do stężenia glukozy po spożyciu produktu referencyjnego, którym jest roztwór czystej glukozy lub białe pieczywo. Na podstawie oznaczanego efektu glikemicznego żywności produkty spożywcze zostały podzielone na trzy kategorie: o niskim (≤ 55), średnim (56–69) i wysokim (≥ 70) IG. Im wyższy IG, tym wyższy i szybszy wzrost glukozy po posiłku. Dieta o niskim indeksie glikemicznym polega na spożywaniu w przeważającej ilości produktów o niskim IG. Dzięki temu wyrzut insuliny po posiłku jest mniej gwałtowny. Umożliwia to zwiększenie kontroli wahań glukozy i insuliny po posiłkach. Dieta ta charakteryzuje się spożywaniem pełnoziarnistych produktów zbożowych, roślin strączkowych, orzechów, nasion, pestek, chudego mięsa, ryb, olejów roślinnych, chudego nabiału bez dodatku

cukru oraz surowych warzyw i owoców w umiarkowanej ilości. Dieta ta dostarcza duże ilości błonnika pokarmowego, mikro- i makroelementów, a także związków przeciwzapalnych takich jak nienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy czy antocyjany. Zwiększona ilość pełnowartościowego białka w każdym posiłku wpływa na uczucie sytości i na stymulację wydzielania glukagonu, hamując glukoneogenezę [9]. Podobnie jak dieta śródziemnomorska, dieta o niskim IG jest dobrze przebadanym i skutecznym modelem żywienia, zmniejszającym IO. Metaanaliza Perin i wsp. [10] wykazała, że dzięki zwiększeniu insulino-wrażliwości dieta o niskim IG powoduje większą redukcję masy ciała niż dieta o wysokim IG z zastosowaniem tej samej kaloryczności. Wpływa również korzystniej na obniżenie poziomu glukozy na czczo ($-1,97$ mg/dl vs. $-0,19$; $p = 0,030$) i insuliny na czczo ($-0,55$ vs. $-0,15$; $p = 0,007$) [10].

Podsumowując, dieta śródziemnomorska i dieta o niskim indeksie glikemicznym, ze względu na ich prozdrowotne właściwości, wydają się dobrym i bezpiecznym sposobem odżywiania w terapii IO.

DIETA KETOGENICZNA A IO

Dieta ketogeniczna (KD) to niskowęglowodanowa i wysokotłuszczowa dieta, w której maksymalna ilość węglowodanów to 10% wartości energetycznej diety na dobę. Przy tak niskiej podaży węglowodanów organizm, podobnie jak podczas stanu głodu, adaptuje się i wykorzystuje wolne kwasy tłuszczowe w organizmie jako źródło energii, produkując ciała ketonowe. Zastępują one glukozę w procesie glukoneogenezy i są wówczas podstawowym źródłem energii dla organizmu [11].

Badanie przeprowadzone przez Yancy i wsp. [12] wykazało, że zastosowanie bardzo niskowęglowodanowej KD przez 16 tygodni u pacjentów z zaburzeniami poziomu glikemii, na przykład przy IO lub cukrzycy

typu 2, poprawia wynik hemoglobiny glikowanej (HbA1c) z $7,5 \pm 1,4\%$ do $6,3 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) [12]. Paoli i wsp. [13] wykazali, że 12-tygodniowa dietoterapia KD u kobiet z IO, nadwagą i zespołem policystycznych jajników spowodowała znaczny spadek stężenia glukozy (przed $5,10 \pm 0,25$ mmol/l vs. po $4,64 \pm 0,24$ mmol/l; $p < 0,0001$) i insuliny (przed $12,62 \pm 0,48$ μ U/ml vs. po $11,31 \pm 0,60$ μ U/ml; $p < 0,0001$), a w konsekwencji w HOMA-IR (przed $2,85 \pm 0,15$ vs. po $2,32 \pm 0,13$; $p < 0,0001$) [13]. Obiecujące wyniki pochodzą także z badań pediatrycznych. Partsalaki i wsp. [14] wykazali, że stosowanie diety ketogenicznej przez 6 miesięcy u dzieci z IO i chorobą otyłościową powoduje znaczący spadek poziomu glukozy oraz insuliny na czczo, a także wskaźnika HOMA-IR.

Korzystne działanie KD w leczeniu zaburzeń związanych z glikemią może wynikać ze zmniejszonej podaży glukozy i w konsekwencji obniżonym poziomem insuliny. W przypadkach, gdy u pacjentów regulacja poziomu glukozy lub insuliny we krwi musi być wspomagana farmakoterapią, KD może powodować zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę i/lub na doustne leki przeciwcukrzycowe. Stosowanie KD może wiązać się także z niekorzystnymi zmianami w organizmie. Po zakończeniu stosowania KD u osób z IO mogą powrócić trudności w regulacji poziomu glukozy we krwi [15, 16]. Co więcej, w badaniu Partsalaki i wsp. [14] po 6 miesiącach diety ketogenicznej we krwi uczestników wzrósł poziom ogólnego cholesterolu ($4,4 \pm 0,85$ mmol/l vs. $4,63 \pm 0,75$ mmol/l) i LDL ($2,72 \pm 0,69$ mmol/l vs. $2,86 \pm 0,65$ mmol/l), co w perspektywie dłuższej niż 6 miesięcy może zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto badania na gryzoniach wykazały, że niskowęglowodanowa KD prowadziła ostatecznie do nietolerancji glukozy. Po 22 tygodniach stosowania KD u myszy, zauważono wystąpienie nietolerancji na glukozę

▶▶ Redukcja masy ciała i tkanki tłuszczowej, która może występować podczas stosowania postu, jest jednym z czynników, dzięki któremu poprawia się wrażliwość tkanek na insulinę ◀◀

związaną z niedostatecznym wydzielaniem insuliny z komórek β trzustki. Po tym czasie wychwyt glukozy stymulowany insuliną był zmniejszony. Oprócz tych zaburzeń, stosowanie diety KD w dłuższym okresie powodowało także dyslipidemię, nasilenie stanu prozapalnego i objawy stłuszczenia wątroby [17].

Podsumowując, na ten moment nie dysponujemy wystarczająco silnymi dowodami, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo dietoterapii KD u pacjentów z IO.

WPLYW STOSOWANIA GŁODÓWEK I POSTU PRZERYWANEGO NA IO

Wysokoenergetyczna dieta z przewlekłą nadmierną podażą energii może prowadzić do rozwinięcia się nadwagi lub otyłości, co w konsekwencji może stanowić czynnik wywołujący IO [18]. Odwrotne modele żywienia, jakimi są głodówka i dieta z czasowym ograniczeniem przyjmowania pokarmów, coraz częściej w literaturze wymieniane są w kontekście prewencji oraz leczenia IO.

W czasie głodu, stosowania postu lub diety niskoenergetycznej zawierającej znikomą ilość węglowodanów, poziom insuliny we krwi jest obniżony ze względu na niską ilość glukozy dostarczonej do organizmu. Skutkuje to obniżonym wytwarzaniem insuliny przez komórki beta trzustki. Taki stan indukuje lipolizę, przez co rozpoczyna się rozkładanie wolnych kwasów tłuszczowych na ciała ketonowe, które w tej sytuacji są źródłem energii dla organizmu. W czasie głodówki w wątrobie w wyniku β -oksydacji kwasów tłuszczowych produkowane są ciała ketonowe. W warunkach głodu lub postu glukoza jako główny substrat energetyczny dla neuronów jest zastępowana ciałami ketonowymi [19].

Istnieją różne rodzaje głodówek, z których każda charakteryzuje się specyficznymi cechami takimi jak czas, w którym nie spożywa się pokarmów. Jeden z nich to post przerywany (IF, *intermittent fasting*), czyli

post obejmujący okresy jedzenia i postu, na przykład 16/8 — 16 godzin postu i 8 godzin na jedzenie, lub 24/0, czyli pełny post przez 24 godziny. Redukcja masy ciała i tkanki tłuszczowej, która może występować podczas stosowania postu, jest jednym z czynników, dzięki któremu poprawia się wrażliwość tkanek na insulinę. Taki rodzaj odżywiania może także wpływać na wydzielanie adiponektyny, która również poprawia wychwyt insuliny. Dzieje się tak przez poprawę zdolności komórek organizmu do pobierania glukozy z krwiobiegu w odpowiedzi na insulinę. W ten sposób zmniejszona zostaje produkcja glukozy w wątrobie, na przykład poprzez hamowanie procesów glukoneogenezy. Wpływ na poprawę wrażliwości na insulinę ma również redukcja w organizmie stanu zapalnego, który jest jednym z czynników ryzyka IO. W czasie postów obniżony zostaje poziom cytokin prozapalnych we krwi — czynnika ludzkiej martwicy nowotworu (TNF- α) i interleukiny 6 (IL-6). Z drugiej strony okresy postu mogą prowadzić do hipoglikemii i powodować następstwa takie jak zawroty głowy czy osłabienie, a po spożyciu posiłku — gwałtowny wzrost glukozy we krwi ze względu na czas głodzenia organizmu. Długie okresy postu mogą wpływać na zmniejszenie liczby posiłków w ciągu dnia, wzmożony głód i w konsekwencji sięganie przez to po wysokokaloryczne przekąski po zakończeniu postu [19, 20]. Jednak w badaniu Donahoo i wsp. [21], w którym stosowano u pacjentów z IO i chorobą otyłościową model odżywiania IF w połączeniu z dziennym deficytem w wysokości 400 kcal przez 8 tygodni, nie wykazano istotnych zmian w stężeniu insuliny pomiędzy grupą stosującą IF i deficyt kaloryczny, a grupą stosującą tylko deficyt kaloryczny [21].

Jak wykazała Ostrowska i wsp. [22] post może być pomocną formą metodą żywienia ze względu na pozytywny wpływ na przykład na glikemię lub IL-6, co może skutkować

zmniejszeniem IO. Jednak uwzględniając jego negatywne skutki i niejednolite wyniki w literaturze, może nie być odpowiedni dla każdego.

STOSOWANIE DIET WEGAŃSKICH U OSÓB Z IO

Rosnącą popularnością cieszy się również dieta wegańska. Jest ona jedną z najczęściej stosowanych diet mających pozytywne skutki dla zdrowia człowieka. Dieta ta opiera się wyłącznie na produktach roślinnych — w odróżnieniu od diety wegetariańskiej, która dopuszcza, w zależności od jej rodzaju, produkty pochodzenia zwierzęcego [23]. Dieta wegańska, która wyklucza tłuszcze pochodzenia zwierzęcego związane z rozwojem choroby otyłościowej i IO, może poprawić działanie insuliny. Dzieje się to dzięki zmniejszeniu stanu zapalnego w organizmie oraz mniejszemu uszkodzeniu komórek trzustki, tym samym poprawiając wrażliwość na insulinę osób z IO [18]. Podobne korzyści zaobserwowano po zastosowaniu diety wegańskiej u pacjentów z IO. Według przeprowadzonego randomizowanego badania Jardine i wsp. [24] porównującego wpływ diety wegańskiej wśród 50 badanych do diety konwencjonalnej u 49 badanych, taki model żywienia wpłynął na poprawę wychwytu insuliny we krwi, redukcję HbA1c o 1,23% w grupie stosującej dietę wegańską w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie u osób stosujących tę dietę zachodziła redukcja wyniku HbA1c o 0,38% ($p = 0,01$). Ten model żywienia wpłynął na zmniejszenie IO u badanych [24]. W metaanalizie Turner-McGrievy i wsp. [25] wykazano, że dieta roślinna wiąże się z lepszym poziomem glukozy na czczo w porównaniu do osób stosujących dietę tradycyjną.

Głównym czynnikiem wpływającym na poprawę insulinooporności jest potencjał przeciwzapalny diety roślinnej. Dieta wegańska bazuje na warzywach i owocach, które bogate są w antyoksydanty. Wpływają one na zmniejszenie stresu oksydacyjnego

i stanu zapalnego w organizmie. Obniża to ryzyko degradacji komórek beta trzustki i polepsza insulinooporność komórek organizmu. Ponadto wysoka zawartość błonnika w dietach wegańskich pomaga regulować poziom glukozy we krwi. Błonnik pokarmowy opóźnia wchłanianie węglowodanów poprzez spowolnienie tempa trawienia i wchłaniania innych składników pokarmowych. Dodatkowo zwiększona podaż błonnika wpływa korzystnie na skład mikrobioty jelitowej. Prawidłowy skład mikrobioty jelitowej pomaga w kontroli poziomu glukozy we krwi przez wydzielanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), wpływających na wzmacnianie bariery jelitowej, regulację procesów zapalnych czy metabolizm glukozy w organizmie [26].

Dieta roślinna jest modelem żywienia przynoszącym wiele korzyści dla osób z IO. Należy jednak podkreślić, że może wiązać się z niedoborami składników odżywczych ze względu na eliminację produktów odzwierzęcych. Z tego powodu powinna być dobrze zaplanowana i zbilansowana.

DIETA WYSOKOBIAŁKOWA A IO

Dieta wysokobiałkowa polega na zwiększeniu podaży białka w diecie na poziomie 30–40% dziennego zapotrzebowania na energię, ograniczając jednocześnie podaż węglowodanów w diecie. Ten model żywienia ma zastosowanie głównie we wsparciu leczenia chorób wyniszczających lub osłabiających organizm człowieka, jak na przykład leczenie metodą chemioterapii i leczenie niedożywienia [27].

Aktualne dowody naukowe wskazują, iż dieta wysokobiałkowa może poprawiać wrażliwość organizmu na insulinę u osób z nadmierną masą ciała. Randomizowane badanie przeprowadzone przez Tettamanzi i wsp. [7], w którym brało udział 20 chorych na otyłość kobiet z insulinoopornością wykazało, że kobiety stosujące dietę wysokobiałkową miały niższe poziomy glukozy

► Głównym czynnikiem wpływającym na poprawę insulinooporności jest potencjał przeciwzapalny diety roślinnej ◀◀

► Wyższe spożycie białka w diecie może także wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca oraz z pogorszeniem czynności nerek u osób w grupie ryzyka ◀◀

we krwi i lepszą kontrolę glikemii w porównaniu do badanych będących na diecie śródziemnomorskiej (spadek poziomu glukozy we krwi o 4,6 mg/dl u badanych na diecie wysokobiałkowej i spadek o 1,67 mg/dl u badanych na diecie śródziemnomorskiej). Dieta wysokobiałkowa była skuteczniejsza w zmniejszaniu IO, poziom HOMA-IR był niższy o 1,78, a poprawa glikemii wynosiła 3,13 mg/dl. Wysoki ogólny udział białka w diecie spowodował też zmniejszenie gwałtownych wzrostów poziomu glukozy po spożyciu posiłku. Zastosowanie takiego rodzaju żywienia, z uwagi na wysoki indeks sytości, może także sprzyjać redukcji masy ciała. Zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej z kolei powoduje obniżoną IO i lepszą wrażliwość komórek na insulinę [7].

Z drugiej strony przegląd Yu i wsp. [28] wykazał, że poziomy glikemii nie różniły się istotnie u osób stosujących dietę wysokobiałkową, w porównaniu do osób stosujących inne diety. Spadek poziomu glukozy we krwi wyniósł 0,46 mmol/l w grupie stosującej dietę wysokobiałkową w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie obniżenie wynosiło 0,19 mmol/l ($p = 0,92$). Stężenie HbA1c w grupie badawczej obniżył się o 0,18%, a w grupie kontrolnej o 0,08%, $p = 0,92$. Wyższe spożycie białka w diecie może także wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca [29] oraz z pogorszeniem czynności nerek u osób w grupie ryzyka [30]. Podsumowując, dieta wysokobiałkowa może mieć korzystny wpływ na IO, zwłaszcza u osób z nadmierną masą ciała. Natomiast potrzebne są dalsze badania, aby móc dokładnie ocenić, czy dieta wysokobiałkowa jest odpowiednim modelem żywienia dla wszystkich osób z IO oraz jakie niesie za sobą korzyści i zagrożenia.

PODSUMOWANIE

Pomimo wzrastającej ilości danych naukowych o pozytywnym wpływie alternatywnych modeli żywienia na IO, dieta

śródziemnomorska lub o niskim indeksie glikemicznym nadal wydają się najlepszym i najbezpieczniejszym sposobem niefarmakologicznego modulowania insulinowrażliwości.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol*. 2014; 5(3-4): 187–197, doi: [10.1159/000360101](https://doi.org/10.1159/000360101), indexed in Pubmed: [25126052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25126052/).
- Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme q10 supplementation – in ageing and disease. *Mech Ageing Dev*. 2021; 197: 111521, doi: [10.1016/j.mad.2021.111521](https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111521), indexed in Pubmed: [34129891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129891/).
- Mantle D, Dybring A. Bioavailability of coenzyme Q10: an overview of the absorption process and subsequent metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(5): 386, doi: [10.3390/antiox9050386](https://doi.org/10.3390/antiox9050386), indexed in Pubmed: [32380795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380795/).
- Tippairote T, Bjørklund G, Gasmi A, et al. Combined supplementation of coenzyme Q10 and other nutrients in specific medical conditions. *Nutrients*. 2022; 14(20): 4383, doi: [10.3390/nu14204383](https://doi.org/10.3390/nu14204383), indexed in Pubmed: [36297067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297067/).
- Barcelos IP, Haas RH. CoQ10 and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2), doi: [10.3390/biology8020028](https://doi.org/10.3390/biology8020028), indexed in Pubmed: [31083534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083534/).
- Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res*. 2007; 32(4-5): 723–727, doi: [10.1007/s11064-006-9190-z](https://doi.org/10.1007/s11064-006-9190-z), indexed in Pubmed: [17094036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17094036/).
- Norman K, Haß U, Pirllich M. Malnutrition in older adults-recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2764, doi: [10.3390/nu13082764](https://doi.org/10.3390/nu13082764), indexed in Pubmed: [34444924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444924/).
- Quinzii CM, Hirano M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(2): 183–188, doi: [10.1002/drr.108](https://doi.org/10.1002/drr.108), indexed in Pubmed: [20818733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818733/).
- Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50(4): 269–280, doi: [10.1080/10408390902773037](https://doi.org/10.1080/10408390902773037), indexed in Pubmed: [20301015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301015/).
- Kapoor P, Kapoor AK. Coenzyme Q10 - A novel molecule. *J Indian Acad Clin Med*. 2013; 14(1): 37–45.
- Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: contents in foods and dietary intake. *J Food Compos Anal*. 2001; 14(4): 409–417, doi: [10.1006/jfca.2000.0983](https://doi.org/10.1006/jfca.2000.0983).
- Cirilli I, Damiani E, Dlund PV, et al. Role of coenzyme Q10 in health and disease: an update on the last 10 years (2010–2020). *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8), doi: [10.3390/antiox10081325](https://doi.org/10.3390/antiox10081325), indexed in Pubmed: [34439573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439573/).

13. Drobnic F, Lizarraga M^a, Caballero-García A, et al. Coenzyme Q10 supplementation and its impact on exercise and sport performance in humans: a recovery or a performance-enhancing molecule? *Nutrients*. 2022; 14(9): 1811, doi: [10.3390/nu14091811](https://doi.org/10.3390/nu14091811), indexed in Pubmed: [35565783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565783/).
14. Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10 and Immune Function: An Overview. *Antioxidants* (Basel). 2021; 10(5): 759, doi: [10.3390/antiox10050759](https://doi.org/10.3390/antiox10050759), indexed in Pubmed: [34064686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064686/).
15. Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, et al. Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*. 2002; 59(10): 1541–1550, doi: [10.1001/archneur.59.10.1541](https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1541), indexed in Pubmed: [12374491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374491/).
16. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, et al. Coenzyme Q10 and Parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Pers Med*. 2022; 12(6), doi: [10.3390/jpm12060975](https://doi.org/10.3390/jpm12060975), indexed in Pubmed: [35743757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743757/).
17. Wang XY, Yang ZM, Zhan XJ, et al. Clinical observation of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *HeBei J TCM*. 2014; 36: 151–153.
18. Jie Z. Clinical effects and safety of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *China Foreign Med*. 2014; 23: 79–80.
19. Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8): 911–916, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.05.022](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.022), indexed in Pubmed: [26054881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054881/).
20. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(4): 297–306, doi: [10.1038/sj.jhh.1002138](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002138), indexed in Pubmed: [17287847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287847/).
21. Tsai IC, Hsu CW, Chang CH, et al. Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for reducing fatigue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 883251, doi: [10.3389/fphar.2022.883251](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883251), indexed in Pubmed: [36091835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091835/).
22. Madmani M, Shahrour Y, Solaiman A, et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 6, doi: [10.1002/14651858.cd008684](https://doi.org/10.1002/14651858.cd008684).
23. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, et al. Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *Biofactors*. 2015; 41(1): 35–43, doi: [10.1002/biof.1198](https://doi.org/10.1002/biof.1198), indexed in Pubmed: [25728634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728634/).
24. Cohen MM. Ubiquinol (Reduced Coenzyme Q10): A novel yet ubiquitous nutrient for heart disease. *J Adv Nutr Hum Metab*. 2015; 2: e647, doi: [10.14800/janhm.647](https://doi.org/10.14800/janhm.647).
25. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Comparison study of plasma coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3(1): 13–17, doi: [10.1002/cpdd.73](https://doi.org/10.1002/cpdd.73), indexed in Pubmed: [27128225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128225/).
26. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012; 172(15): 1180–1182, doi: [10.1001/archinternmed.2012.2171](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2171), indexed in Pubmed: [22688574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688574/).
27. Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12(6): 464–472, doi: [10.1016/j.cardfail.2006.03.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.007), indexed in Pubmed: [16911914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16911914/).
28. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(2): 268–275, doi: [10.3945/ajcn.112.040741](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040741), indexed in Pubmed: [23221577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221577/).
29. PDQ Cancer Information Summaries. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65828/#/CDR0000446290__AboutThis_1/ (2.02.2023).
30. Yubero-Serrano EM, Gonzalez-Guardia L, Rangel-Zuñiga O, et al. Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 modifies the expression of proinflammatory and endoplasmic reticulum stress-related genes in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(1): 3–10, doi: [10.1093/gerona/glr167](https://doi.org/10.1093/gerona/glr167), indexed in Pubmed: [22016358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22016358/).
31. Alehagen U, Johansson P, Svensson E, et al. Improved cardiovascular health by supplementation with selenium and coenzyme Q10: applying structural equation modelling (SEM) to clinical outcomes and biomarkers to explore underlying mechanisms in a prospective randomized double-blind placebo-controlled intervention project in Sweden. *Eur J Nutr*. 2022; 61(6): 3135–3148, doi: [10.1007/s00394-022-02876-1](https://doi.org/10.1007/s00394-022-02876-1), indexed in Pubmed: [35381849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35381849/).
32. Del Pozo-Cruz J, Rodríguez-Bies E, Navas-Enamorado I, et al. Relationship between functional capacity and body mass index with plasma coenzyme Q10 and oxidative damage in community-dwelling elderly people. *Exp Gerontol*. 2014; 52: 46–54, doi: [10.1016/j.exger.2014.01.026](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.026), indexed in Pubmed: [24512763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512763/).
33. Bella-Garzón Rd, Fernández-Portero C, Alarcón D, et al. Levels of plasma coenzyme Q10 are associated with physical capacity and cardiovascular risk in the elderly. *Antioxidants*. 2022; 11(2): 279, doi: [10.3390/antiox11020279](https://doi.org/10.3390/antiox11020279).
34. López-Lluch G, Del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, et al. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition*. 2019; 57: 133–140, doi: [10.1016/j.nut.2018.05.020](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.020), indexed in Pubmed: [30153575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153575/).
35. Hernández-Camacho J, Bernier M, López-Lluch G, et al. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Front Physiol*. 2018; 9(44), doi: [10.3389/fphys.2018.00044](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00044).

Katarzyna Suliga^{1*},
Teresa Grzelak^{2*}

¹Absolwentka studiów magisterskich na kierunku Dietetyka Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

*Równy udział w powstaniu pracy

Znaczenie zredukowanej formy koenzymu Q₁₀ u osób starszych — część 2. Źródła i suplementacja diety

The importance of the reduced form of coenzyme Q₁₀ in the aging adults — part 2.
Dietary sources and supplementation

STRESZCZENIE

Celem pracy było przedstawienie głównych źródeł koenzymu Q₁₀ (CoQ₁₀) dostępnych dla osób starszych. Połączenie endogennej biosyntezy i spożycia w diecie tego koenzymu jest w dużej mierze wystarczające, aby zapobiegać jego niedoborom w przypadku ludzi zdrowych. Najważniejszym żywieniowym źródłem zarówno zredukowanej, jak i utlenionej postaci CoQ₁₀ jest mięso, natomiast niską zawartością charakteryzują się produkty mleczne, owoce i większość warzyw. Egzogenny koenzym wchłania się w jelicie cienkim najlepiej w obecności pokarmu obfitego w kwasy tłuszczowe. Znaczny spadek poziomu koenzymu Q₁₀ obserwowany jest u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niektórymi schorzeniami związanymi z działaniem wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*). Sposobem na zwiększenie poziomu CoQ₁₀ w organizmie jest suplementacja diety, która w praktyce klinicznej nie jest jednak powszechnie stosowana. W niedoborach koenzymu Q₁₀ zastosowanie może mieć także podaż witamin z grupy B, ponieważ nasilają one endogenną syntezę tego koenzymu. Doniesienia naukowe sugerują, że przyjmowanie koenzymu Q₁₀, zwłaszcza formy zredukowanej — ubichinolu — może spowalniać proces starzenia oraz korygować niektóre zaburzenia, często występujące u osób w wieku podeszłym. W postaci suplementów jest ogólnie dobrze tolerowany nawet przy długotrwałym stosowaniu. Dokładne mechanizmy obrazujące te aspekty wymagają jednak dalszych, szczegółowych badań klinicznych w grupach osób stosujących różne leki.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 3, 118–125)

Słowa kluczowe: koenzym Q₁₀, ubichinol, antyoksydanty nieenzymatyczne, starzenie się, suplementacja

ABSTRACT

The study aimed to present the main sources of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) available to the elderly. This coenzyme's combination of endogenous biosynthesis and dietary intake is largely suf-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Teresa Grzelak
Katedra i Zakład Fizjologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Collegium Anatomicum,
ul. Święcickiego 6, 60–781 Poznań
tel.: +48618546527
e-mail: tgrzelak@ump.edu.pl

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

ficient to prevent its deficiency in healthy people. The most important dietary source of both reduced and oxidized forms of CoQ₁₀ is meat. Dairy products, fruits and most vegetables are characterized by low content of ubiquinol and ubiquinone. Exogenous coenzyme is absorbed in the small intestine best in the presence of food rich in fatty acids. Levels in the human body of this coenzyme are significantly decreased in the elderly and in patients with some diseases associated with reactive oxygen species (ROS). Proper nutrition and supplementation can complement deficiencies of CoQ₁₀. In deficiencies of this coenzyme, the supply of B vitamins may also be used because they intensify the endogenous synthesis. Research suggests that using coenzyme Q₁₀, especially its reduced form — ubiquinol — may slow the aging process and treat some disorders commonly seen in older adults. It is generally well tolerated in supplement form, even with long-term use. However, the precise mechanisms of these aspects require detailed clinical studies in groups of people using different drugs.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 3, 118–125)

Keywords: koenzym Q₁₀, ubiquinol, non-enzymatic antioxidants, aging, supplementation

WSTĘP

Zarówno forma zredukowana (ubichinol), jak i utleniona (ubichinon) koenzymu Q₁₀ (CoQ₁₀, witaminy Q₁₀), w stanie prawidłowego funkcjonowania ustroju, biosyntezo- wane są przez wszystkie komórki i tkanki w ilości pokrywającej zapotrzebowanie organizmu [1–4]. U człowieka głównym źródłem tego związku chemicznego, zaliczane go do grupy chinonów, jest jego wewnątrzkomórkowa synteza mitochondrialna z tyrozyny lub fenyloalaniny (pierścieni benzochinonu) i kwasu mewalonowego [2, 5]. Dodatkowa jego ilość pozyskiwana jest z pożywienia, przy czym standardowa dieta dostarcza 3–5 mg dziennie [1, 3, 6]. Szacuje się, że dzienne całkowite zapotrzebowanie człowieka na CoQ₁₀ (łącznie z produkcją endogenną i podażą z diety) wynosi około 500 mg [3]. Fizjologiczne poziomy witaminy Q₁₀ spadają wraz z postępującym wiekiem, a deficyty te mogą przyczyniać się do niektórych objawów starzenia się organizmu [1]. Celem pracy było przedstawienie głównych źródeł koenzymu Q₁₀ u osób starszych z uwzględnieniem syntezy endogennej oraz stosowania diety lub jej suplementów zawierających ten koenzym w formie zredukowanej i utlenionej.

PRODUKCJA ENDOGENNA KOENZYMU Q₁₀ U LUDZI

Uznaje się, że koenzym Q₁₀ to jedyny rozpuszczalny w tłuszczach przeciwutleniacz biosyntetyzowany w organizmie ludzkim [1, 3]. Synteza CoQ₁₀ jest złożonym, wieloetapowym procesem (związany z co najmniej 18 genami), wymagającym udziału wielu aminokwasów, witamin (np. kwasu pantotenowego i pirydoksyny), prekursorów i kofaktorów pierwiastków śladowych, których deficyty mogą niekorzystnie wpływać na jego prawidłową produkcję [3–5].

U ludzi synteza endogenna koenzymu Q₁₀ zachodzi z wykorzystaniem szeregu enzymów (tzw. kompleksu Q), zlokalizowanych w macierzy mitochondrialnej [2, 5]. Część cząsteczki CoQ₁₀ składa się z dwóch grup funkcyjnych, tj. „ogona” (izoprenu) i „rdzenia” (benzochinonu). Prekursorem pierścienia benzochinonu jest kwas 4-hydroksybenzoesowy, podczas gdy rozpuszczalny w tłuszczach poliizoprenoidowy ogon, zbudowany z 10 izoprenów, pochodzi z kwasu mewalonowego ze szlaku syntezy cholesterolu [2, 4, 5]. Wytwarzanie benzochinonu wymaga obecności tyrozyny lub fenyloalaniny, natomiast szlak mewalonianu dostarcza acetylokoenzymu A do produkcji

▶▶ W produktach spożywczych występuje zarówno zredukowana, jak i utleniona postać witaminy Q₁₀ (w proporcji około 1:1) ◀◀

▶▶ Niedobór witaminy Q₁₀ w organizmie, szczególnie u osób starszych, może być uzupełniany przez stosowanie preparatów farmaceutycznych lub suplementów diety z ubichinolem, ubichinonem lub ostatnio opracowanym w laboratorium mitochinonem ◀◀

▶▶ W niedoborach koenzymu Q₁₀ zastosowanie może mieć także podaż witamin z grupy B, ponieważ nasilają one endogenną syntezę CoQ₁₀ ◀◀

„ogona” witaminy Q₁₀. „Rdzeń” i „ogon” koenzymu Q₁₀ są syntetyzowane w cytozolu, ale połączenie grup funkcyjnych zachodzi w mitochondriach [4].

ŹRÓDŁA POKARMOWE KOENZYMU Q₁₀

Koenzym Q₁₀ pochodzący z diety wydaje się odgrywać coraz ważniejszą rolę wraz z postępującym wiekiem człowieka z powodu stopniowego zmniejszania się produkcji endogennej [5]. Naturalnymi czynnikami wpływającymi na stan zdrowia jest przede wszystkim prawidłowo skomponowana dieta, dobrana aktywność fizyczna oraz odpowiednia jakość snu. U osób w starszym wieku zwykle występują deficyty wszystkich tych czynników. W populacji osób w podeszłym wieku stosunkowo często obserwuje się niedożywienie ilościowe i jakościowe, prowadzące do dodatkowego obniżenia aktywności mechanizmów biorących udział w prewencji schorzeń towarzyszących starzeniu się organizmu [7]. Zawartość koenzymu Q₁₀ w tkankach i narządach zależy głównie od syntezy *de novo*, w przeciwieństwie do stężenia w osoczu, które znacząco związane jest z jego podażą w diecie [8]. W produktach spożywczych występuje zarówno zredukowana, jak i utleniona postać witaminy Q₁₀ (w proporcji około 1:1) [9]. Egzogenny koenzym Q₁₀ wchłania się w jelicie cienkim, najlepiej w obecności pokarmu obfitego w kwasy tłuszczowe z powodu jego lipofilowych właściwości i wysokiej masy cząsteczkowej [4, 10]. Najbogatszym pokarmowym źródłem witaminy Q₁₀ jest mięso i podroby (zwłaszcza wątróbka, serca, udka z kurczaka, pstrągi) ze względu na wysokie stężenie tłuszczów i liczbę mitochondriów (tab. 1). Dobrym źródłem są również oleje roślinne [10]. Z kolei produkty mleczne należą do składników diety stosunkowo ubogich w CoQ₁₀. Wykazano, że mało przetworzone środki spożywcze, zazwyczaj z większą zawartością tłuszczów, charakteryzują się wyższą jego

zawartością, na przykład świeże, pełnotłuste mleko zawiera 1,9 mg tej witaminy w każdym kilogramie, co znacznie przewyższa wyniki oznaczane w mleku UHT o obniżonej zawartości tłuszczów (0,5 mg/kg). Z kolei produkty fermentowane, takie jak jogurty (0,7–1,1 mg/kg), kefiry (0,7–0,9 mg/kg) czy kwaśne mleka (0,5–0,9 mg/kg) wyróżniają się niższą zawartością koenzymu Q₁₀ niż nieprzetworzone mleko z taką samą zawartością tłuszczu (1,3–1,9 mg/kg). Wykazano również, że pomimo dużego udziału tłuszczu w mleku kóz i owiec, pochodzące z nich jogurty zawierają wyjątkowo mało witaminy Q₁₀ (0,3 mg/kg). Warzywa i owoce charakteryzują się nieznaczną zawartością tego koenzymu. Najlepszymi źródłami witaminy Q₁₀, spośród tej grupy produktów żywnościowych są pietruszka oraz nasiona soi (tab. 1), natomiast w przypadku owoców — awokado (9,5 mg/kg) [5, 9, 11]. Smażenie zmniejsza zawartość koenzymu Q₁₀ o 14–32% [10].

ZASTOSOWANIE KOENZYMU Q₁₀ W SUPLEMENTACJI OSÓB STARSZYCH

Niedobór witaminy Q₁₀ w organizmie, szczególnie u osób starszych, może być uzupełniany przez stosowanie preparatów farmaceutycznych lub suplementów diety z ubichinolem, ubichinonem lub ostatnio opracowanym w laboratorium mitochinonem [7, 12, 13]. Metaanaliza wykazała pięciokrotny wzrost stężenia ubichinolu w osoczu w dawce 250 mg/dobę oraz dwukrotne — w przypadku podawania ubichinonu w dawce 150 mg/dobę [13]. W niedoborach koenzymu Q₁₀ zastosowanie może mieć także podaż witamin z grupy B, ponieważ nasilają one endogenną syntezę CoQ₁₀. Biodostępność witaminy Q₁₀ jest znacznie efektywniejsza po spożyciu pokarmu bogatego w lipidy niż na czczo. Koenzym Q₁₀ magazynowany jest w największych ilościach w sercu, nerkach, nadnerczach, wątrobie, śledzionie oraz płucach. Jednak podczas

Tabela 1. Wybrane produkty spożywcze z dużą i średnią zawartością koenzymu Q₁₀

Produkt żywnościowy	Stężenie koenzymu Q ₁₀ [mg/kg]
Mięso z renifera	157,9
Wątróbka z kurczaka	116,2–132,2
Olej z orzechów arachidowych	77,0
Olej rzepakowy	63,5–73,4
Łopátka wieprzowa	45,0
Łopátka wołowa	40,1
Wątroba wołowa	39,2–50,5
Olej sezamowy	32,0
Orzeszki ziemne (prażone)	26,7
Wątróbka wieprzowa	22,7–54,0
Orzechy pistacjowe (prażone)	20,1
Nasiona sezamu (prażone)	17,6–23,0
Śledź	14,9–27,0
Tuńczyk	14,9–15,9
Mięso z kurcząt	14,0
Śledź bałtycki	10,6–15,9
Awokado	9,5
Pietruszka	7,5–26,5
Soja (nasiona)	6,8–19,0
Sardynka	5,1–64,3

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [9–11]

procesu starzenia się jego stężenie znacznie spada, zwłaszcza w trzustce, sercu oraz osoczku [5]. CoQ₁₀ w postaci suplementów jest ogólnie dobrze tolerowany, nawet przy długotrwałym stosowaniu nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Jego bezpieczeństwo zostało potwierdzone w ponad 200 randomizowanych, kontrolowanych badaniach z uwzględnieniem szerokiego zakresu zaburzeń [13–15].

Witamina Q₁₀ stosowana może być w terapii różnych schorzeń związanych przede wszystkim z nieprawidłowościami metabolizmu komórkowego oraz uszkodzeniami oksydacyjnymi [10]. Ważnymi wskazaniem do jej

użycia u osób starszych wydają się otyłość, cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia oraz nowotwory [4, 5]. Ponadto, koenzym Q₁₀ znajduje się w kręgu zainteresowań naukowców badających jego wpływ na terapię wspomagającą schorzenia neurodegeneracyjne z powodu związku zaburzeń funkcji mitochondriów ze stresem oksydacyjnym [12]. Dotyczy to szczególnie choroby Parkinsona, która jest jedną z najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych (drugą po chorobie Alzheimera wśród tej grupy schorzeń) w populacji osób starszych i dotyka około 6 milionów ludzi na całym świecie [15–17]. Badania Shults i wsp. wykazały, iż stosowanie bezpiecznych i dobrze tolerowanych, choć stosunkowo wysokich dawek witaminy Q₁₀ (1200 mg/dobę) przez 16 miesięcy u osób z chorobą Parkinsona skutkowało wzrostem aktywności łańcucha mitochondrialnego oraz podwyższeniem stężenia CoQ₁₀ we krwi [15]. W metaanalizie z 2022 roku wykazano, iż w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z tą chorobą charakteryzują się obniżonym poziomem koenzymu Q₁₀ w płytkach krwi i limfocytach oraz zwiększonym całkowitym i utlenionym poziomem tego koenzymu w płynie mózgowo-rdzeniowym [16]. Efekty podawania witaminy Q₁₀ w chorobie Parkinsona są prawdopodobnie zależne od zaawansowania schorzenia, sposobu leczenia podstawowego, formy witaminy (postać zredukowana/utleniona) oraz czasu stosowania (najlepiej powyżej 3 miesięcy) i stopnia niedoboru koenzymu Q₁₀ w organizmie [16–19]. Ze względu na to, iż CoQ₁₀ jest także składnikiem lipoprotein o małej i dużej gęstości we krwi, chroni je przed peroksydacją, a więc może zmniejszać ryzyko rozwoju miażdżycy [2]. Doniesienia wskazują na korzyści z przyjmowania witaminy Q₁₀ w przeciwdziałaniu procesowi miażdżycowemu, który stanowi jedną z najważniejszych przyczyn zachorowalności i umieralności na choroby sercowo-krążeniowe (zawał serca, udar mózgu, choroba niedokrwienna ser-

▶▶ Najbogatszym pokarmowym źródłem witaminy Q₁₀ jest mięso i podroby (zwłaszcza wątróbka, serce, uduka z kurczaka, pstrągi) ze względu na wysokie stężenie tłuszczów i liczbę mitochondriów ◀◀

ca) wśród osób w średnim i starszym wieku, pochodzących z krajów rozwiniętych [10]. Sugeruje się, że koenzym Q₁₀ zapewnia ochronę przed oksydacyjnymi modyfikacjami LDL i powoduje obniżenie wskaźnika aterogenności [10]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie witaminy Q₁₀ w dawce 120–200 mg/dobę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prowadziło do obniżenia ciśnienia skurczowego średnio o 17 mm Hg oraz ciśnienia rozkurczowego średnio o 10 mm Hg bez obserwacji skutków ubocznych [20]. Podobnie w badaniach z zastosowaniem stosunkowo wysokich dawek (300–500 mg/dobę) w przypadku leczenia zmęczenia, obserwowano poprawę stanu zależną od dawki i czasu trwania suplementacji, a skutki uboczne były porównywalne z grupą placebo [21].

Z innej metaanalizy wynika zaś, że nie można określić korzyści ze stosowania koenzymu Q₁₀ w przypadku chorób serca z uwagi na brak jednoznacznych i wiarygodnych badań klinicznych w tym aspekcie [22]. Wydaje się, iż kluczową kwestią jest zastosowana forma koenzymu Q₁₀, ponieważ użycie suplementów zawierających postać zredukowaną (ubichinol) wpływało na obniżenie poziomu markera uszkodzenia serca (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) u zdrowych 871 ochotników w średnim i starszym wieku. Im większy był procentowy udział ubichinolu we krwi, tym stężenie NT-proBNP było wyższe [23]. Większość dotychczasowych analiz oparta była na suplementach zawierających ubichinon, a tylko w nielicznych badaniach zastosowano zredukowaną formę witaminy Q₁₀ [23–25]. Ubichinol dostępny jest w sprzedaży od stosunkowo niedawna w postaci suplementów. Wykazano, iż 4-tygodniowa kuracja z jego zastosowaniem powoduje wzrost stosunku stężenia ubichinolu do całkowitego poziomu koenzymu Q₁₀. W przypadku używania w suplementacji ubichinonu stosunek ten pozostawał bez zmian [25].

Dodatkowo sugeruje się, iż część leków stosowanych w dyslipidemii aterogennej blokuje endogenną syntezę witaminy Q₁₀ [26]. Metaanaliza przeprowadzona przez Sander i wsp. obejmująca badania, w których stosowano koenzym Q₁₀ od 1 do 6 miesięcy, wykazała, że suplementacja poprawiała intensywniej frakcję wyrzutową serca u pacjentów z niewydolnością serca w przypadku osób niezażywających preparatów opartych o inhibitory konwertazy angiotensyny, niż w pozostałej populacji [27]. Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą badań obejmujących podawanie CoQ₁₀ od 4 do 28 tygodni doszli do wniosku, że poprawiał on frakcje wyrzutowe serca u chorych z zastoinową niewydolnością serca oraz wykazano tendencję (ale bez osiągnięcia istotności statystycznej) w kierunku poprawy oceny stanu pacjentów w skali *New York Heart Association* (NYHA) [28].

Ponadto wskazuje się, iż z uwagi na antyoksydacyjne właściwości koenzymu Q₁₀ może on pomagać w zapobieganiu procesom nowotworowym. Stwierdzono jego niskie stężenia we krwi u osób chorych na szpiczaka, chłoniaka, raka piersi, płuc, prostaty, trzustki, jelita grubego, nerki oraz w przypadku pacjentów z nowotworami w obrębie głowy i szyi. Sugeruje się, że stosowanie witaminy Q₁₀ u onkologicznie chorych osób wpływa wzmacniająco na układ immunologiczny, ale ze względu na możliwą interakcję z lekami przeciwnowotworowymi czy innymi preparatami leczniczymi korzyści i zagrożenia wynikające z zażywania tego koenzymu należy każdorazowo rozważyć w przypadku poszczególnych pacjentów [4, 5, 14, 29], zwłaszcza, że *The National Cancer Institute* wydał opinię, iż brakuje rzetelnych, randomizowanych i dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania CoQ₁₀ w chorobach nowotworowych [29]. Pojawiły się doniesienia o roli przewlekłego zapalenia jako czynnika zwiększającego ryzyko chorób związanych ze starzeniem się

organizmu, a dodatkowo stwierdzono, że witamina Q₁₀ przyczynia się do zmniejszenia stanu zapalnego. Randomizowane badania prowadzone przez Yubero-Serrano i wsp. wykazały, że u osób starszych, stosujących przez 4 tygodnie dietę śródziemnomorską (bogata w warzywa, owoce i oliwę z oliwek) nastąpiło wzmocnienie działania przeciwzapalnego poprzez dodatkowe obniżenie ekspresji genów dla *calreticulin* i interleukiny 1β zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn po zastosowaniu dodatkowej suplementacji koenzymem Q₁₀ (w dawce 200 mg dziennie). Warto podkreślić, iż autorzy badania nie podali informacji o udziale form zredukowanych i utlenionych w zastosowanym suplementcie diety, podobnie jak to występuje w wielu artykułach innych badaczy [30]. Ponieważ brakuje także w tym opracowaniu pełnych danych o przewlekle stosowanych przez seniorów lekach (w tym preparatach na dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze), dlatego trudno zweryfikować, jakie znaczenie miały poszczególne postacie witaminy Q₁₀ w uzyskanych wynikach. Synergizm żywienia w stylu śródziemnomorskim i suplementacji koenzymem Q₁₀ wydaje się odgrywać istotną rolę w kontrolowaniu odpowiedzi zapalnej i poziomu stresu oksydacyjnego w procesie starzenia, a także chorób układu krążenia oraz neurodegeneracyjnych [4, 30]. Łączenie suplementacji CoQ₁₀ (w dawce 200 mg/dobę) z podawaniem drożdży selenowych (z zawartością seleny 200 μg/dobę) w badaniach interwencyjnych przez cztery lata u Szwedów w podeszłym wieku (średnia wieku na początku to 77,0 ± 3,6 lata), wykazało znaczne i długotrwałe pozytywne efekty kliniczne. Obejmowały one poprawę funkcji serca i zmniejszoną ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, bez skutków ubocznych [31].

W innych badaniach stwierdzono, że oprócz suplementacji diety istotny wpływ na poziom koenzymu Q₁₀ u osób w podeszłym wieku może odgrywać aktywność fizyczna [13].

Doniesienia sugerują, że powoduje ona zwiększenie stężenia witaminy Q₁₀ w osoczu, a także zmniejszenie peroksydacji lipidów, obniżając ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wysokie stężenia koenzymu Q₁₀ mogą utrzymywać właściwą mitochondrialną aktywność układu naczyniowego i dzięki temu mechanizmowi poprawiać wydolność mięśni i zwiększać tolerancję wysiłku u pacjentów z chorobami tętnic obwodowych [32]. Aktywność fizyczna odgrywa także znaczącą rolę w prewencji otyłości, przy czym u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej, zwłaszcza u kobiet, stwierdzono niższe poziomy koenzymu Q₁₀ niż w populacji z prawidłową masą ciała [33].

Pomimo doniesień o bezpieczeństwie i skuteczności w terapii różnych jednostek chorobowych oraz niedoborów, suplementacja koenzymem Q₁₀ w praktyce klinicznej, zwłaszcza formy zredukowanej tego koenzymu, nie jest szeroko stosowana [21]. Współcześnie witamina Q₁₀ jest głównie wykorzystywana w suplementach diety jako ubichinon ze względu na niestabilność biologiczną ubichinolu, przy czym jego konwersja z formy utlenionej do zredukowanej jest niezbędna do zachowania odpowiednich funkcji [2, 3]. Ostatnie ulepszenia techniczne w metodach kapsułkowania umożliwiają produkcję suplementów koenzymu Q₁₀ w postaci ubichinolu [3]. Podczas leczenia pierwotnych niedoborów CoQ₁₀ zatwierdzona została forma zredukowana koenzymu Q₁₀, natomiast w innych stanach wykorzystuje się głównie utlenioną wersję — ubichinon, często w połączeniu z innymi przeciwutleniaczami, takimi jak selen lub witamina C [2].

Wydaje się, że problem z przyswajalnością poszczególnych form koenzymu Q₁₀ jest bardziej skomplikowany. Pewne doniesienia naukowe wskazują, iż biodostępność CoQ₁₀ określa jego postać cząsteczkowa, a nie status redoks. W badaniach Lopez-Lluch i wsp. wykazano, że u ludzi biodostępność ubichi-

►► Synergizm żywienia w stylu śródziemnomorskim i suplementacji koenzymem Q₁₀ wydaje się odgrywać istotną rolę w kontrolowaniu odpowiedzi zapalnej i poziomu stresu oksydacyjnego w procesie starzenia, a także chorób układu krążenia oraz neurodegeneracyjnych ◀◀

►► Aktywność fizyczna odgrywa także znaczącą rolę w prewencji otyłości, przy czym u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej, zwłaszcza u kobiet, stwierdzono niższe poziomy koenzymu Q₁₀ niż w populacji z prawidłową masą ciała ◀◀

nonu w postaci rozdrobnionej na mniejsze cząsteczki (zdyspergowanej) w oleju nośnikowym była około dwukrotnie większa niż w postaci ubichinolu [34].

W celu oznaczenia stężenia zredukowanej postaci witaminy Q₁₀ w surowicy krwi lub moczu konieczne jest użycie zaawansowanych metod pomiarowych — głównie chromatografii cieczowej HPLC z detekcją elektrochemiczną. Warto podkreślić, iż potwierdzono skuteczność suplementacji koenzymu Q₁₀ w terapii w początkowej fazie choroby Parkinsona oraz w cytopatiach mitochondrialnych, natomiast w przypadku innych schorzeń wyniki badań nie są jednoznaczne i wymagają poszerzenia [10].

Pomimo istnienia wielu dowodów na znaczenie suplementacji diety koenzymem Q₁₀ u osób starszych, potrzebne są bardziej wiarygodne badania kliniczne, zanim uzna się go za w pełni skuteczną i bezpieczną terapię przeciwstarzeniową. Również w przypadku leczenia chorób interpretacja wyników badań powinna być ostrożna. Niewielka liczba dobrze zaprojektowanych prób klinicznych, znaczne różnice w projektach eksperymentalnych, dawkach i czasie trwania leczenia oraz krótkie okresy obserwacji skutkują brakiem spójności w publikowanych danych [35].

PODSUMOWANIE

Koenzym Q₁₀ to kluczowy składnik metabolizmu komórkowego i ochrony antyoksydacyjnej, który odgrywa ważną rolę w procesie starzenia się organizmu. CoQ₁₀ obecny jest w wielu produktach żywnościowych, jednak jego odpowiednia ilość pozyskiwana z tego źródła jest niewystarczająca, szczególnie u osób starszych. Możliwość zwiększania poziomu koenzymu Q₁₀ w różnych narządach i tkankach przez suplementację diety, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, jest szeroko badana od wielu lat. Jednak aby jednoznacznie potwierdzić korzystne oddziaływanie profilaktyczne lub terapeutyczne

oraz określić długofalowe efekty suplementacji tym koenzymem, konieczne jest przeprowadzanie wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych wśród pacjentów stosujących różne formy przewlekłego leczenia.

INFORMACJE DODATKOWE

Wkład autorski

K.S. — autorka koncepcji, zgromadzenie i przegląd piśmiennictwa, analiza danych, napisanie publikacji; T.G. — autorka koncepcji, zgromadzenie i przegląd piśmiennictwa, analiza danych, napisanie publikacji.

Konflikt interesów

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol*. 2014; 5(3-4): 187–197, doi: [10.1159/000360101](https://doi.org/10.1159/000360101), indexed in Pubmed: [25126052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25126052/).
- Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme q10 supplementation – in ageing and disease. *Mech Ageing Dev*. 2021; 197: 111521, doi: [10.1016/j.mad.2021.111521](https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111521), indexed in Pubmed: [34129891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129891/).
- Mantle D, Dybring A. Bioavailability of coenzyme Q10: an overview of the absorption process and subsequent metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(5): 386, doi: [10.3390/antiox9050386](https://doi.org/10.3390/antiox9050386), indexed in Pubmed: [32380795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380795/).
- Tippairote T, Björklund G, Gasmi A, et al. Combined supplementation of coenzyme Q10 and other nutrients in specific medical conditions. *Nutrients*. 2022; 14(20): 4383, doi: [10.3390/nu14204383](https://doi.org/10.3390/nu14204383), indexed in Pubmed: [36297067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297067/).
- Barcelos IP, Haas RH. CoQ10 and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2), doi: [10.3390/biology8020028](https://doi.org/10.3390/biology8020028), indexed in Pubmed: [31083534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083534/).
- Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res*. 2007; 32(4-5): 723–727, doi: [10.1007/s11064-006-9190-z](https://doi.org/10.1007/s11064-006-9190-z), indexed in Pubmed: [17094036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17094036/).
- Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults—recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2764, doi: [10.3390/nu13082764](https://doi.org/10.3390/nu13082764), indexed in Pubmed: [34444924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444924/).
- Quinzii CM, Hirano M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(2): 183–188, doi: [10.1002/ddrr.108](https://doi.org/10.1002/ddrr.108), indexed in Pubmed: [20818733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818733/).
- Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50(4): 269–280, doi: [10.1080/10408390902773037](https://doi.org/10.1080/10408390902773037), indexed in Pubmed: [20301015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301015/).

10. Kapoor P, Kapoor AK. Coenzyme Q10 - A novel molecule. *J Indian Acad Clin Med.* 2013; 14(1): 37–45.
11. Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: contents in foods and dietary intake. *J Food Compos Anal.* 2001; 14(4): 409–417, doi: [10.1006/jfca.2000.0983](https://doi.org/10.1006/jfca.2000.0983).
12. Cirilli I, Damiani E, Dłudza PV, et al. Role of coenzyme Q10 in health and disease: an update on the last 10 years (2010–2020). *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(8), doi: [10.3390/antiox10081325](https://doi.org/10.3390/antiox10081325), indexed in Pubmed: [34439573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439573/).
13. Drobnic F, Lizarraga M^A, Caballero-García A, et al. Coenzyme Q10 supplementation and its impact on exercise and sport performance in humans: a recovery or a performance-enhancing molecule? *Nutrients.* 2022; 14(9): 1811, doi: [10.3390/nu14091811](https://doi.org/10.3390/nu14091811), indexed in Pubmed: [35565783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565783/).
14. Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10 and Immune Function: An Overview. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(5): 759, doi: [10.3390/antiox10050759](https://doi.org/10.3390/antiox10050759), indexed in Pubmed: [34064686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064686/).
15. Shults CW, Oakes D, Kiebert K, et al. Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.* 2002; 59(10): 1541–1550, doi: [10.1001/archneur.59.10.1541](https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1541), indexed in Pubmed: [12374491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374491/).
16. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, et al. Coenzyme Q10 and Parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Pers Med.* 2022; 12(6), doi: [10.3390/jpm12060975](https://doi.org/10.3390/jpm12060975), indexed in Pubmed: [35743757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743757/).
17. Wang XY, Yang ZM, Zhan XJ, et al. Clinical observation of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *HeBei J TCM.* 2014; 36: 151–153.
18. Jie Z. Clinical effects and safety of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *China Foreign Med.* 2014; 23: 79–80.
19. Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(8): 911–916, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.05.022](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.022), indexed in Pubmed: [26054881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054881/).
20. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2007; 21(4): 297–306, doi: [10.1038/sj.jhh.1002138](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002138), indexed in Pubmed: [17287847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287847/).
21. Tsai IC, Hsu CW, Chang CH, et al. Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for reducing fatigue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 883251, doi: [10.3389/fphar.2022.883251](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883251), indexed in Pubmed: [36091835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091835/).
22. Madmani M, Shahrour Y, Solaiman A, et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6, doi: [10.1002/14651858.cd008684](https://doi.org/10.1002/14651858.cd008684).
23. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, et al. Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *Biofactors.* 2015; 41(1): 35–43, doi: [10.1002/biof.1198](https://doi.org/10.1002/biof.1198), indexed in Pubmed: [25728634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728634/).
24. Cohen MM. Ubiquinol (Reduced Coenzyme Q10): A novel yet ubiquitous nutrient for heart disease. *J Adv Nutr Hum Metab.* 2015; 2: e647, doi: [10.14800/janhm.647](https://doi.org/10.14800/janhm.647).
25. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Comparison study of plasma coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014; 3(1): 13–17, doi: [10.1002/cpdd.73](https://doi.org/10.1002/cpdd.73), indexed in Pubmed: [27128225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128225/).
26. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172(15): 1180–1182, doi: [10.1001/archinternmed.2012.2171](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2171), indexed in Pubmed: [22688574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688574/).
27. Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12(6): 464–472, doi: [10.1016/j.cardfail.2006.03.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.007), indexed in Pubmed: [16911914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16911914/).
28. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(2): 268–275, doi: [10.3945/ajcn.112.040741](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040741), indexed in Pubmed: [23221577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221577/).
29. PDQ Cancer Information Summaries. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65828/#/CDR0000446290>AboutThis_1/ (2.02.2023).
30. Yubero-Serrano EM, Gonzalez-Guardia L, Rangel-Zuñiga O, et al. Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 modifies the expression of proinflammatory and endoplasmic reticulum stress-related genes in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67(1): 3–10, doi: [10.1093/gerona/glr167](https://doi.org/10.1093/gerona/glr167), indexed in Pubmed: [22016358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22016358/).
31. Alehagen U, Johansson P, Svensson E, et al. Improved cardiovascular health by supplementation with selenium and coenzyme Q10: applying structural equation modelling (SEM) to clinical outcomes and biomarkers to explore underlying mechanisms in a prospective randomized double-blind placebo-controlled intervention project in Sweden. *Eur J Nutr.* 2022; 61(6): 3135–3148, doi: [10.1007/s00394-022-02876-1](https://doi.org/10.1007/s00394-022-02876-1), indexed in Pubmed: [35381849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35381849/).
32. Del Pozo-Cruz J, Rodríguez-Bies E, Navas-Enamorado I, et al. Relationship between functional capacity and body mass index with plasma coenzyme Q10 and oxidative damage in community-dwelling elderly people. *Exp Gerontol.* 2014; 52: 46–54, doi: [10.1016/j.exger.2014.01.026](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.026), indexed in Pubmed: [24512763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512763/).
33. Bella-Garzón Rd, Fernández-Portero C, Alarcón D, et al. Levels of plasma coenzyme Q10 are associated with physical capacity and cardiovascular risk in the elderly. *Antioxidants.* 2022; 11(2): 279, doi: [10.3390/antiox11020279](https://doi.org/10.3390/antiox11020279).
34. López-Lluch G, Del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, et al. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition.* 2019; 57: 133–140, doi: [10.1016/j.nut.2018.05.020](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.020), indexed in Pubmed: [30153575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153575/).
35. Hernández-Camacho J, Bernier M, López-Lluch G, et al. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Front Physiol.* 2018; 9(44), doi: [10.3389/fphys.2018.00044](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00044).

Weronika Banach^{1, 2*},
Oskar Matuszak^{1, 2*},
Oliwia Korda^{1, 2*},
Damian Skrypnik³

¹Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Studenckie Koło Naukowe Medycyny Sztuki
Życia, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej; Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

*Równorzędny wkład autorów w powstanie
pracy

Dieta i aktywność fizyczna jako elementy terapii w chorobie Pompego

Diet and physical activity as elements of therapy in Pompe disease

STRESZCZENIE

Choroba Pompego, nazywana także glikogenozą typu 2, jest rzadką, lecz potencjalnie śmiertelną, genetycznie uwarunkowaną chorobą spichrzeniową glikogenu. Czynnikiem wywołującym chorobę jest całkowity lub częściowy niedobór aktywności kwaśniej alfa-glukozydazy (GAA). Częstość występowania choroby to jedno na 40 000 urodzeń. Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny (AR) choroba prowadzi do gromadzenia glikogenu wewnątrz lizosomów poszczególnych narządów, co prowadzi do wielonarządowych manifestacji klinicznych. Choroba Pompego w zależności od postaci ma różny wiek występowania oraz różnorodną ciężkość przebiegu i szybkość progresji. Można wyróżnić trzy podtypy choroby, z których najczęstsza postać — klasyczna — występuje jedynie u niemowląt. Głównymi układami, na które wpływa choroba są układ ruchu oraz oddechowy, co skutkuje problemami z poruszaniem i efektywnym oddychaniem, a także nieproporcjonalnym do wysiłku zmęczeniem. Objawy te znacząco obniżają jakość i długość życia, stopniowo wyłączając chorych z aktywnego uczestnictwa w życiu społeczeństwa. Dla poprawy stanu pacjenta niezwykle istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i włączenie leczenia. Oprócz stosowanej od 2006 roku enzymatycznej terapii zastępczej ważny i pozytywny wpływ na przebieg kliniczny choroby wydaje się mieć holistyczne podejście do opieki nad pacjentem. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie na podstawie literatury aktualnych rekomendacji dotyczących diety oraz aktywności fizycznej jako elementów terapii w chorobie Pompego.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 3, 126–133)

Słowa kluczowe: choroba Pompego, glikogenoza typu 2, dieta wysokobiałkowa, ćwiczenia oporowe, trening wytrzymałościowy

ABSTRACT

Pompe disease, also known as glycogenosis type 2, is a rare, but potentially fatal, genetically determined glycogen storage disease. The causative agent of the disease is a complete or partial deficiency of acid alpha-glucosidase (GAA) activity. The incidence of the disease is 1/40 000 births. Inherited in an autosomal recessive (AR) manner, the disease leads to the accumulation of glycogen inside the lysosomes of individual organs, which leads to multiple clinical manifestations. Pompe disease, depending on its form, varies in severity, age of onset and rate of

Adres do korespondencji:
dr n. med. Damian Skrypnik
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej; Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań
e-mail: damian.skrypnik@gmail.com
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2081-2450
e-ISSN 2081-531X

progression. Three subtypes of the disease can be distinguished, of which the most common form — classic — occurs only in infants. The main systems affected by the disease are the musculoskeletal system and the respiratory system, resulting in problems with movement and efficient breathing, as well as fatigue disproportional to exertion. These symptoms significantly reduce the quality and length of life, gradually excluding patients from active participation in society. For the improvement of the patient's condition, early diagnosis and treatment are of extreme importance. In addition to enzyme replacement therapy, which has been used since 2006, holistic approach to patient care seems to have an important positive impact on the clinical course of the disease. The aim of our paper is to present current recommendations, based on the literature, regarding diet and exercise as elements of therapy in Pompe disease.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 3, 126–133)

Keywords: Pompe disease, type 2 glycogenosis, high-protein diet, resistance exercise, endurance training

WSTĘP

Choroba Pompego (PD, *Pompe disease*), nazywana również glikogenozą typu 2, jest potencjalnie śmiertelną, genetycznie uwarunkowaną chorobą spichrzeniową glikogenu [1]. Czynnikiem wywołującym chorobę jest całkowity lub częściowy niedobór aktywności kwaśniej alfa-glukozydazy (GAA). Jest to lizosomalny enzym, który rozkłada złożony cukier — glikogen [1]. Częstość występowania PD szacuje się na jedno na 40 000 urodzeń [1]. Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny (AR) choroba ujawnia się jedynie w układzie homozygotycznym, gdy u pacjenta występują mutacje obu alleli genu, który koduje GAA. W efekcie niewydolnej funkcji enzymu dochodzi do gromadzenia glikogenu wewnątrz lizosomów poszczególnych narządów, przede wszystkim mięśni szkieletowych, wątroby i serca, co prowadzi do wielonarządowych manifestacji klinicznych [2]. Wynikające z choroby uszkodzenia tkanek powstają na drodze różnych mechanizmów: autofagii, stresu oksydacyjnego, nieprawidłowości mitochondrialnych czy zaburzeń homeostazy wapnia [2, 3].

Choroba Pompego w zależności od postaci ma różny wiek występowania oraz różnorodną ciężkość przebiegu i szybkość progresji

[1, 4]. Można wyróżnić trzy podtypy choroby. Najpoważniejsza i najczęstsza postać choroby, klasyczna (IOPD, *infantile-onset Pompe disease*), występująca jedynie u niemowląt, objawia się kardiomiopatią przerostową i miotonią [1]. W IOPD aktywność alfa-glukozydazy jest nieobecna, co — bez szybkiego włączenia odpowiedniego leczenia — prowadzi zazwyczaj do śmierci pacjenta w pierwszym roku jego życia [1, 2]. Nieklasyczna postać IOPD zaczyna się przed ukończeniem okresu niemowlęctwa, a odróżnia się od klasycznej formy brakiem komplikacji sercowych [1, 4]. Zdecydowanie rzadszą od IOPD postacią jest choroba Pompego o późnym początku (LOPD, *late-onset Pompe disease*) [2]. Dotyczy ona zarówno pacjentów pediatrycznych po ukończeniu 12. miesiąca życia, nastolatków, jak i dorosłych [2]. Charakterystyczna dla LOPD jest resztkowa aktywność enzymu GAA, co wpływa na łagodniejszy przebieg choroby [4]. Mimo to jakość i długość życia pacjenta pozostają znacząco obniżone zarówno w podtypie IOPD, jak i LOPD [2, 5].

Objawy

Choroba Pompego o późnym początku dotyczy wielu układów i charakteryzuje się

różnorodnym, choć często zbliżonym do innych zaburzeń nerwowo-mięśniowych, obrazem klinicznym [1]. Gromadzący się w mięśniach glikogen prowadzi do postępującej miopatii proksymalnej (niedowład i zanik mięśni). Większe osłabienie można zaobserwować w proksymalnych częściach ciała niż w dystalnych, wyraźnie uwidacznia się ono w obręczy miednicy [4].

Głównymi problemami, z jakimi borykają się pacjenci chorujący na podtyp LOPD są trudności w poruszaniu się oraz zaburzenia układu oddechowego [6]. Do najważniejszych objawów w narządzie ruchu należy osłabienie kończyn dolnych, które prowadzi do powstania problemów z poruszaniem się u chorego, zwłaszcza wstawaniem [2]. W badaniu przedmiotowym częstym zjawiskiem jest opadanie miednicy po stronie przeciwnej w fazie obciążenia kończyny (chodzenie, stanie na jednej nodze). Jest to dodatkni objaw Trendelenburga, charakterystyczny dla chorób powodujących osłabienie mięśni odwodźcicieli stawu biodrowego — mięśnia pośladowego średniego i małego. Można zaobserwować wzmożoną męczliwość przy wysiłku oraz duszność w pozycji leżącej [2]. Osłabienie mięśni odpowiedzialnych za efektywne oddychanie prowadzi do hiperkapnii, skutkującej nocnym wybudzaniem, niespokojnym snem lub innym zaburzeniem oddychania podczas snu [7]. Wynikiem utrudnionego wydalania zalegającej w układzie oddechowym wydzieliny oraz zredukowanego odruchu kaszlowego są nawracające zapalenia płuc [2]. Objawy te nierzadko są pierwszym, choć niespecyficznym sygnałem narastającej niewydolności oddechowej, będącej wiodącą przyczyną zgonu wśród pacjentów z LOPD [2, 6].

Innym istotnym objawem, wynikającym z wyżej wymienionych czynników, jest nieproporcjonalne do wysiłku wkładanego w daną czynność zmęczenie, które wpływa na dobrostan psychiczny i fizyczny pacjenta [6]. Znaczący spadek jakości życia wywołany

bólem kręgosłupa, mięśni ramion i kończyn dolnych, a przede wszystkim zaburzeniami dolnych dróg moczowych, może prowadzić do pojawienia się u pacjenta wstydu, związanej z nim izolacji od społeczeństwa, a w konsekwencji wzmożonego lęku lub nawet depresji [2, 6].

Diagnostyka i rozpoznanie

Choroba Pompego jako choroba rzadka stanowi poważne wyzwanie dla klinicystów. Rozpoznanie PD jest trudnym zadaniem, ze względu na nieczęste uwzględnianie choroby w diagnostyce różnicowej oraz jej podobieństwo do obrazu klinicznego innych zaburzeń nerwowo-mięśniowych takich jak dystrofie mięśniowe, miopatie czy pozostałe glikogenozy [2]. Ze względu na niejednoznaczne objawy kliniczne znaczącą rolę w diagnostyce choroby Pompego pełnią badania laboratoryjne. Znamienne podwyższone stężenia kinazy keratynowej (CK) oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi są typowymi dla tej jednostki chorobowej nieprawidłowościami; pojawiają się często przed wystąpieniem pierwszych objawów i świadczą o uszkodzeniu mięśni [2, 8]. Cechy uszkodzenia mięśni można potwierdzić również w badaniu elektromiograficznym (EMG), znacznie ułatwiającym diagnostykę. Nie mniej ważna jest ocena układu oddechowego, a konkretnie natężona pojemność płuc (FVC), której 10-procentowy spadek kieruje klinicystę na możliwość występowania choroby Pompego u diagnozowanego pacjenta [2].

Wykazanie niedoboru GAA oraz badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji genu kodującego enzym na obu allelach są jednoznaczne z pozytywnym rozpoznanem choroby Pompego [1, 9]. Ostateczne rozpoznanie jest jednak ustalane na podstawie oceny aktywności enzymu kwaśnej alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach [1]. W celu uzyskania wstępnej diagnozy możliwe jest zastosowanie szyb-

kiego, taniego i skutecznego testu przesiewowego *dried blood spot* (DBS), którego wynik należy potwierdzić następnie wyżej wymienionymi badaniami [10].

Leczenie

Wczesne rozpoznanie i włączenie leczenia są niezwykle istotne dla poprawy stanu pacjenta i przebiegu klinicznego choroby. Stosowana od 2006 roku enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) polega na podaniu choremu rekombinowanego ludzkiego enzymu prekursorowego GAA (rhGAA) [1]. Lek podaje się raz na dwa tygodnie w dawce 20 mg/kg [11]. Terapia skutkuje spowolnioną progresją choroby i zapobiega szybkiemu pogarszaniu się funkcji układu ruchu oraz układu oddechowego u pacjentów z LOPD [11, 12]. W postaci IOPD stosowanie ERT pozwala na redukcję kumulującego się w sercu glikogenu i ustąpienie kardiomiopatii [11].

GEL PRACY

Nowoczesna terapia w postaci ERT często prowadzi do poprawy funkcjonowania oraz lepszego rokowania u pacjentów z PD. Jednak nie u wszystkich pacjentów dochodzi do stabilizacji przebiegu choroby [2]. Postępujący charakter choroby Pompego oraz jej negatywny wpływ na oczekiwaną długość oraz jakość życia są czynnikami podkreślającymi istotę prowadzenia dalszych badań nad tą jednostką chorobową. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie na podstawie literatury aktualnych rekomendacji dotyczących diety oraz aktywności fizycznej jako elementów terapii w chorobie Pompego. Zarówno sposób odżywiania, jak i ćwiczenia fizyczne stanowią składowe holistycznego podejścia do opieki nad pacjentem, które może stanowić klucz do poprawy jakości i długości życia chorych na PD.

METODOLOGIA

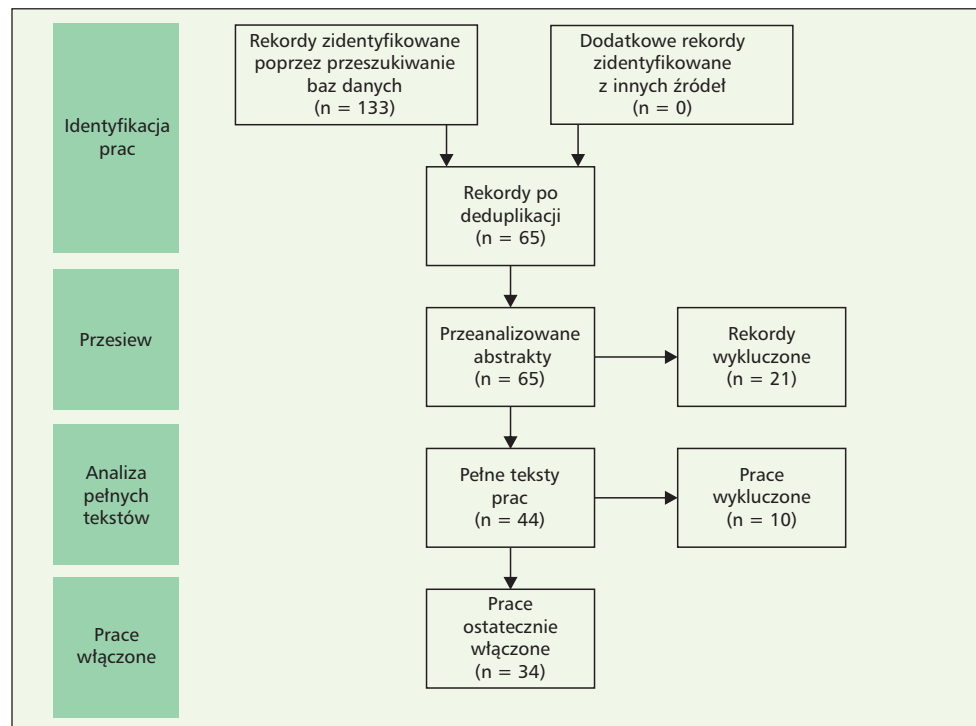
Do niniejszego przeglądu włączono badania spełniające następujące kryteria włączenia:

i) oryginalne artykuły naukowe napisane w języku polskim lub angielskim; ii) prace dotyczące diety i ćwiczeń fizycznych w chorobie Pompego. Analizie poddano negatywne skutki zdrowotne choroby Pompego takie jak: miopatia, zaburzenia układu oddechowego, osłabiona siła mięśniowa, dysfagia ustno-gardłowa oraz otyłość sarkopeniczna. Uwzględniono artykuły opisujące badania na ludziach. Wykluczono nieoryginalne artykuły naukowe. Poszukiwano ważnych i aktualnych danych, dlatego 63,64% włączonych badań opublikowano po 2013 roku. Dane niespotykane w pracach opublikowanych po 2013 roku, a mające szczególnie istotną wartość naukową, stanowiły dodatkowe kryterium włączenia starszych opracowań (36,36%) do tego przeglądu. W celu identyfikacji odpowiednich źródeł wykorzystano następujące bazy danych: PubMed, Web of Science. Łącznie znaleziono 133 prace, z których 89 zostało wykluczonych po deduplikacji i przejrzaniu streszczeń — ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Pełne teksty pozostałych 44 artykułów zostały przeanalizowane przez trzech badaczy, w sumie 34 artykuły zostały ostatecznie włączone do tego przeglądu narracyjnego (ryc. 1).

WYNIKI I DYSKUSJA

Dieta w chorobie Pompego

Ćwiczenia i odżywianie stanowią leczenie uzupełniające w terapii glikogenozy typu 2, czyli choroby Pompego. W celu uniknięcia otyłości, z uwagi na ograniczenie ruchu, należy u pacjentów z PD ocenić stan odżywienia. W przypadku ograniczenia spożycia energii ważne jest również uzupełnianie niedoborów, między innymi białek i mikroelementów. U pacjentów z chorobą mięśni odpowiednia aktywność fizyczna i dieta stanowią czynnik protekcyjny przed progresją choroby. Niestosowanie zasad zrównoważonego stylu życia może prowadzić do osłabienia odporności w postaci



Rycina 1. Schemat blokowy przeglądu

zwiększonej podatności na infekcje [13]. U pacjentów z PD istnieje ryzyko nadmiernego przyrostu masy ciała, wynikające z niewystarczającej aktywności fizycznej. Powikłanie w postaci osłabienia mięśni powoduje, że pacjenci unikają wysiłku fizycznego. Często efektem tego jest próba kompensacji w postaci zbyt niskiej podaży kalorii w diecie, co daje w konsekwencji niedostateczną ilość dostarczanych białek niezbędnych do utrzymania prawidłowej masy mięśniowej [13]. Skutkuje to zmniejszaniem masy mięśniowej, co prowadzi do otyłości sarkopenicznej [14]. Dlatego wyzwaniem w chorobie Pompego jest zapewnienie pacjentom odpowiedniej podaży energii i białka, tak aby zapobiec nadmiernemu przyrostowi tkanki tłuszczowej, utrzymując odpowiednią masę mięśni szkieletowych. Dodatkową trudność w tym zadaniu stanowi dysfagia ustno-gardłowa, towarzysząca chorobie Pompego o początku wczesnodziecięcym, a czasami również występująca w postaci późnej [15].

Zalecenia żywieniowe w chorobie Pompego skupiają się głównie na diecie wysokobiałkowej. W badaniu z udziałem 34 pacjentów zaobserwowano wolniejsze tempo spadku sprawności fizycznej w czasie u tych chorych, którzy przestrzegali diety wysokobiałkowej (25–30% energii z białek + 1,5 g alaniny 4 razy dziennie) [16]. Zatem pacjenci z PD powinni spożywać białko w ilości (~1,2–1,4 g/kg/d) powyżej zalecanej dla populacji ogólnej (0,8–1,0 g/kg/d). Nie ma dowodów, że jeszcze większa zawartość białka w diecie przyniosłoby dalsze korzyści dla zdrowia pacjenta [16].

Inne badania również potwierdzają zasadność stosowania diety wysokobiałkowej jako poprawiającej funkcje mięśni i ograniczającej progresję tej choroby [17]. Zauważono także poprawę funkcji układu oddechowego jako skutek większej zawartości białka w diecie [18].

Wysokiej jakości białko (na bazie mleka oraz jaj) dostarczane wraz z dietą u pacjentów z PD stymuluje korzystne efekty cwi-

czeń oporowych [19]. Wykazano, że są one bardziej zauważalne w przypadku podaży białek mleka niż roślinnych, ze względu na bardziej pożądaną zestaw aminokwasów egzogennych w przypadku tych pierwszych [20]. Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że spośród aminokwasów niezbędnych synteza białek najsilniej stymulowana jest przez leucynę, ze względu na rozgałęziony łańcuch obecny w budowie jej cząsteczki [21].

Dotychczas nie ma dostatecznej liczby badań oceniających stężenie witamin i mikroelementów w osoczu pacjentów z PD. Na podstawie dostępnych badań wnioskuje się, że w PD występują liczne niedobory witaminowe oraz mikroelementów, co potwierdzają obserwacje wykazujące duży odsetek pacjentów z PD z niską gęstością mineralną kości [17]. Stąd sugeruje się stosowanie w diecie zrównoważonej suplementacji witaminowej, zwłaszcza witaminy D.

Aktywność fizyczna w chorobie Pompego

Regularne ćwiczenia oporowe i wytrzymałościowe zapewniają wiele korzyści u pacjentów z PD, między innymi redukcją ryzyko zachorowania na otyłość, cukrzycę typu 2, osteoporozę, depresję, lęki, zwiększają wydolność tlenową oraz wydłużają średnią długość życia [22]. Trening wytrzymałościowy zwiększa pojemność minutową serca, poprawia profil lipidowy krwi i wrażliwość tkanek na insulinę, wpływając tym samym na redukcję masy tkanki tłuszczowej. Istnieją molekularne podstawy do stosowania terapii wysiłkowej w leczeniu choroby Pompego. Wspólną cechą biologicznego starzenia się komórek oraz chorób neurodegeneracyjnych jest akumulacja wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMP), w tym z uszkodzeniem oksydacyjnym. Głównym organellum redukującym ilość reaktywnych form tlenu (ROS) jest mitochondrium. Ćwiczenia fizyczne prowadzą do aktywacji w komórkach procesów

obronnych redukujących stres oksydacyjny. Zatem wysiłek fizyczny zwiększa próg tolerancji komórki na stres, nasila procesy antyoksydacyjne oraz zmniejsza ilość uszkodzeń oksydacyjnych [23]. Zalecane jest połączone podejście składające się zarówno z wysiłku wytrzymałościowego, jak i oporowego z zachowaniem odpowiedniej suplementacji określonej ilości mikroelementów, wysokiej jakości białek i aminokwasów. Zastosowanie treningu oporowego jest jedną ze strategii wykorzystywanych do zwiększenia masy i siły mięśni oraz poprawy ich funkcji [24, 25].

Brak aktywności fizycznej u pacjentów z PD przyspiesza przebieg choroby i skutkuje przyrostem masy ciała. W konsekwencji pacjenci w celu utrzymania odpowiedniej masy ciała redukują ilość spożywanych kalorii oraz białek, co przekłada się na zmniejszenie masy mięśniowej oraz wzrost masy tkanki tłuszczowej. Dlatego tak istotne są zarówno odpowiednia dieta, jak i aktywność fizyczna [26, 27].

Wytyczne dotyczące ćwiczeń

W celu zmaksymalizowania korzyści zdrowotnych u pacjentów z PD zaleca się stosowanie treningu wytrzymałościowego naprzemiennie z oporowym. U osób niewytrenowanych zaleca się wykonywanie ćwiczeń o niskiej bądź umiarkowanej intensywności [28]. Należy pamiętać, że zbyt intensywne ćwiczenia mogą pogorszyć stan mięśni, dlatego szczególną uwagę zwraca się na ćwiczenia rozciągające oraz wzmacniające. Należy unikać bólu mięśni oraz ich przemęczenia [26, 29]. Trening wysiłkowy prowadzi między innymi do zwiększenia szczytowego przepływu wdechowego (PIF) oraz wzrostu objętości oddechowej (TV) [30, 31].

Trening oddechowy

Oslabienie mięśni wpływa na funkcję układu oddechowego. Niewydolność oddechowa jest główną przyczyną śmierci pacjentów

z PD. Z powodu szybko rozwijających się zaburzeń oddechowych, głównie u dzieci, stosuje się mechaniczną wentylację zastępczą. W pierwszej kolejności dysfunkcji ulega przepona, a następnie inne mięśnie oddechowe. Trening oddechowy zwiększa wydolność mięśni oddechowych i opóźnia postępującą niewydolność [32, 33]. Najczęściej stosowany jest trening oporu wdechowego (IMT), który zaleca się wykonywać 5 razy w tygodniu po 30 minut dziennie. Początkowo opór powinien wynosić 30% maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP). Trening ten poprawia wydolność oddechową i funkcję przepony, jednak nie wpływa w znaczący sposób na pomiary spirometryczne: natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1) czy natężoną pojemność życiową (FVC) [34]. Badania wykazują pozytywny wpływ wdecho-wydechowego treningu oddechowego na stan mięśni oddechowych w PD [30, 31].

PODSUMOWANIE

Pacjenci z chorobą Pompego często cierpią na nadmierną masę ciała, niską masę mięśniową oraz niski wskaźnik gęstości mineralnej kości, co grozi osteoporozą i wzrostem ryzyka złamań kości. Wpływ na to mają wynikający z charakterystyki choroby spadek masy i siły mięśniowej, ograniczona podaż białek i aminokwasów w diecie oraz ograniczenie wysiłku fizycznego przez chorych. W celu zachowania odpowiedniej masy mięśniowej zaleca się wprowadzenie do diety produktów wysokobiałkowych (np. chude mięso, jaja, mleko, ryby) oraz wysiłku oporowego na przemian z wytrzymałościowym. Badania wykazują liczne korzyści z zastosowania tego typu połączenia ćwiczeń, między innymi poprawę wydolności oddechowej oraz funkcji i siły mięśni, na przykład przepony, która jest głównym mięśniem oddechowym, w PD ulegającym osłabieniu w pierwszej kolejności. Odpowiednia dieta i prawidłowo dobrany trening są bezpieczną i skuteczną metodą wpływa-

jącą pozytywnie na jakość i długość życia pacjentów z chorobą Pompego.

Konflikt interesów

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Tang H, Feuchtbaum L, Sciortino S, et al. The first year experience of newborn screening for Pompe disease in California. *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6(1): 9, doi: [10.3390/ijns6010009](https://doi.org/10.3390/ijns6010009), indexed in Pubmed: [33073007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073007/).
2. Jaskuła K, Merksiz K, Nemeček S, et al. Late-onset Pompe disease — literature review and summary of current knowledge. *Quality Sport*. 2023; 9(1): 11–18, doi: [10.12775/qs.2023.09.01.001](https://doi.org/10.12775/qs.2023.09.01.001).
3. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(4): 928–942, doi: [10.1007/s13311-018-0655-y](https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y), indexed in Pubmed: [30117059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117059/).
4. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014; 32(3): 751–76, ix, doi: [10.1016/j.ncl.2014.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.010), indexed in Pubmed: [25037089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037089/).
5. Walczak-Galezewska M, Skrypnik, D, Szulinska M, et al. Late-onset Pompe disease in a 54 year-old sportsman with an episode of syncope: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(16): 3665–3667, indexed in Pubmed: [28925476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925476/).
6. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(3): 163–172, doi: [10.1016/j.ymgme.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.004), indexed in Pubmed: [28185884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185884/).
7. Shah NM, Sharma L, Ganeshamoorthy S, et al. Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020; 12(Suppl 2): S235–S247, doi: [10.21037/jtd-cus-2020-007](https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020-007), indexed in Pubmed: [33214927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214927/).
8. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol*. 2015; 262(4): 968–978, doi: [10.1007/s00415-015-7664-0](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7664-0), indexed in Pubmed: [25673129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673129/).
9. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child*. 2020; 24(2): 3–8, doi: [10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002](https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002), indexed in Pubmed: [33554498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554498/).
10. Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Ann Transl Med*. 2019; 13: 286, doi: [10.21037/atm.2019.06.60](https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.60), indexed in Pubmed: [31392198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392198/).

11. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, et al. Gene therapy developments for Pompe disease. *Biomedicines*. 2022; 10(2): 302, doi: [10.3390/biomedicines10020302](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020302), indexed in Pubmed: [35203513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203513/).
12. Schoser B, Stewart A, Kanter S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264(4): 621–630, doi: [10.1007/s00415-016-8219-8](https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8), indexed in Pubmed: [27372449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27372449/).
13. McGovern J, Wadsworth J, Catchpole A, et al. The relationship between micronutrient status, frailty, systemic inflammation, and clinical outcomes in patients admitted to hospital with COVID-19. *J Transl Med*. 2023; 21(1): 284, doi: [10.1186/s12967-023-04138-y](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04138-y), indexed in Pubmed: [37118813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37118813/).
14. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(9): 513–537, doi: [10.1038/s41574-018-0062-9](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9), indexed in Pubmed: [30065268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065268/).
15. Hobson-Webb LD, Jones HN, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset Pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23(4): 319–323, doi: [10.1016/j.nmd.2012.12.003](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.12.003), indexed in Pubmed: [23332114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332114/).
16. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007; 35(1): 70–77, doi: [10.1002/mus.20665](https://doi.org/10.1002/mus.20665), indexed in Pubmed: [17022069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022069/).
17. Bertoldo F, Zappini F, Brigo M, et al. Prevalence of asymptomatic vertebral fractures in late-onset Pompe disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(2): 401–406, doi: [10.1210/jc.2014-2763](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2763), indexed in Pubmed: [25396301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396301/).
18. Hagemans MLC, van Schie SPM, Janssens AC, et al. Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. *J Neurol*. 2007; 254(7): 941–945, doi: [10.1007/s00415-006-0434-2](https://doi.org/10.1007/s00415-006-0434-2), indexed in Pubmed: [17351726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351726/).
19. van Vliet S, Shy EL, Abou Sawan S, et al. Consumption of whole eggs promotes greater stimulation of post-exercise muscle protein synthesis than consumption of isonitrogenous amounts of egg whites in young men. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(6): 1401–1412, doi: [10.3945/ajcn.117.159855](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.159855), indexed in Pubmed: [28978542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978542/).
20. Tang JE, Moore DR, Kujbida GW, et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 107(3): 987–992, doi: [10.1152/jappphysiol.00076.2009](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00076.2009), indexed in Pubmed: [19589961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589961/).
21. Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *J Physiol*. 2012; 590(11): 2751–2765, doi: [10.1113/jphysiol.2012.228833](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.228833), indexed in Pubmed: [22451437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22451437/).
22. Warburton DER, Charlesworth S, Ivey A, et al. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010; 7: 39, doi: [10.1186/1479-5868-7-39](https://doi.org/10.1186/1479-5868-7-39), indexed in Pubmed: [20459783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459783/).
23. Nilsson MI, Tarnopolsky MA. Mitochondria and aging—the role of exercise as a countermeasure. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2), doi: [10.3390/biology8020040](https://doi.org/10.3390/biology8020040), indexed in Pubmed: [31083586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083586/).
24. Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2011; 104(3): 279–283, doi: [10.1016/j.ymgme.2011.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.013), indexed in Pubmed: [21640624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640624/).
25. van den Berg LEM, Favejee MM, Wens SCA, et al. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 87, doi: [10.1186/s13023-015-0303-0](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0303-0), indexed in Pubmed: [26187632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187632/).
26. Sheikh AM, Vissing J. Exercise therapy for muscle and lower motor neuron diseases. *Acta Myol*. 2019; 38(4): 215–232, indexed in Pubmed: [31970320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970320/).
27. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2005; 31(6): 713–718, doi: [10.1002/mus.20317](https://doi.org/10.1002/mus.20317), indexed in Pubmed: [15786416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15786416/).
28. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9798): 1244–1253, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6), indexed in Pubmed: [21846575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846575/).
29. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006; 8(5): 267–288, doi: [10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3](https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3), indexed in Pubmed: [16702877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702877/).
30. Smith BK, Martin AD, Lawson LA, et al. Inspiratory muscle conditioning exercise and diaphragm gene therapy in Pompe disease: clinical evidence of respiratory plasticity. *Exp Neurol*. 2017; 287(Pt2): 216–224, doi: [10.1016/j.expneurol.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.013), indexed in Pubmed: [27453480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453480/).
31. Jones HN, Moss T, Edwards L, et al. Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011; 104(3): 417–420, doi: [10.1016/j.ymgme.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.006), indexed in Pubmed: [21641843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641843/).
32. Prigent H, Orlikowski D, Laforêt P, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J*. 2012; 39(6): 1545–1546, doi: [10.1183/09031936.00169011](https://doi.org/10.1183/09031936.00169011), indexed in Pubmed: [22654013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654013/).
33. Wens SCA, Ciet P, Perez-Rovira A, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 54, doi: [10.1186/s12890-015-0058-3](https://doi.org/10.1186/s12890-015-0058-3), indexed in Pubmed: [25943437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943437/).
34. Wenninger S, Greckl E, Babičić H, et al. Safety and efficacy of short- and long-term inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease (LOPD): a pilot study. *J Neurol*. 2019; 266(1): 133–147, doi: [10.1007/s00415-018-9112-4](https://doi.org/10.1007/s00415-018-9112-4), indexed in Pubmed: [30430231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430231/).

Zuzanna Gajowczyk^{1*},
Igor Barczak^{1*},
Karol Giermek¹,
Antoni Dziedzic¹,
Magda Zalewska¹,
Jolanta Korczak²,
Maria Litwiniuk²,
Paweł Różanowski²,
Marcin Mardas³,
Marta Stelmach-Mardas¹

¹Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Onkologii Klinicznej i
Immunoonkologii, Wielkopolskie Centrum
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Poznań

³Klinika Ginekologii Onkologicznej Instytutu
Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

*Równorzędny wkład autorów w powstanie
pracy

Osteoporoza w terapii deprivacji androgenów u pacjentów z rakiem stercza

Osteoporosis in androgen deprivation therapy for prostate cancer

STRESZCZENIE

Terapia deprivacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*) często wykorzystywana jest u pacjentów z nowotworem stercza (PC, *prostate cancer*). Pozwala ona na spowolnienie progresji komórek nowotworowych, co wpływa na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów i poprawia jego jakość (QoL, *quality of life*). Niestety, tak jak wiele innych terapii stosowanych w onkologii, niesie za sobą skutki uboczne, wśród których przy stosowaniu ADT jednym z najczęstszych jest spadek gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*). Obniżenie BMD wiążące się z rozwojem osteoporozy jest przyczyną zwiększonego ryzyka złamań, które można niwelować, stosując dodatkowe terapie zmniejszające utratę BMD takie jak: ćwiczenia fizyczne, suplementacja wapnia i witaminy D oraz terapia denosumabem czy bisfosfonianami. Ponadto nie należy zapominać o negatywnym wpływie, jaki na zdrowie kości mogą wywierać alkohol i dym tytoniowy.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 3, 134–140)

Słowa kluczowe: ADT, rak prostaty, osteoporoza, BMD, alkohol, palenie

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is a commonly used therapy for patients with prostate cancer (PC). It allows to slow down the progression of cancer cells, which extends the survival time of patients and improves its quality (QoL). Unfortunately, like many other therapies used in oncology, it has side effects, among which, when using ADT, one of the most important is the decrease in bone mineral density (BMD). The decrease in BMD associated with the development of osteoporosis is the cause of an increased risk of fractures, which can be mitigated by using additional therapies that reduce the loss of BMD, such as: physical exercise, calcium and vitamin D supplementation, and therapy with denosumab or bisphosphonates. In addition, one cannot forget about the negative role that alcohol and tobacco smoke can have on bone health.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 3, 134–140)

Keywords: ADT, prostate cancer, osteoporosis, BMD, alcohol, smoking

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Marta Stelmach-Mardas

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
e-mail: stelmach@ump.edu.pl

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

WSTĘP

Rak prostaty (PC, *prostate cancer*) jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach rozwiniętych, a w Polsce stanowi 19,3% wszystkich nowotworów rozpoznawanych wśród mężczyzn [1]. Podstawową metodą leczenia systemowego PC, niezależnie od występowania przerzutów, jest terapia deprywacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*). Terapia ta powoduje jednak liczne niepożądane efekty uboczne, między innymi zmiany metaboliczne prowadzące do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań [2]. Zmniejszenie BMD spowodowane jest spadkiem poziomu estradiolu, ponieważ około 80% estradiolu u mężczyzn pochodzi z aromatyzacji testosteronu, którego poziom u pacjentów poddanych ADT spada do takiego, jaki obserwowany jest u pacjentów wykastrowanych (poddanych zabiegowi usunięcia obu jąder — orchidektomii) [3]. Największy spadek BMD ma miejsce w ciągu pierwszego roku stosowania ADT, co powoduje rozwinięcie się osteoporozy u 1,4–2,6% mężczyzn poddanych tej terapii [2].

CZYM JEST TERAPIA DEPRYWACJI ANDROGENÓW?

Terapia deprywacji androgenów stanowi podstawową metodę leczenia systemowego pacjentów ze zdiagnozowanym PC, zarówno tych z obecnymi przerzutami do odległych narządów, jak i bez nich [4]. Celem terapii jest ograniczenie pobudzającego wpływu testosteronu na komórki nowotworowe, poprzez zmniejszenie jego stężenia we krwi lub blokadę jego receptora. Efekt kastracyjny można uzyskać poprzez chirurgiczne usunięcie jąder (orchidektomię) lub zastosowanie farmakoterapii [5]. Usunięcie jąder to zabieg, którego skutkiem jest szybkie zmniejszenie puli testosteronu o około 90%. Orchidektomia wiąże się jednak

z obciążeniem psychicznym dla pacjenta i jest nieodwracalna [6]. Farmakologiczna ADT opiera się na zaburzeniu wydzielania hormonu uwalniającego gonadoliberyny (GnRH, *gonadoliberine releasing hormone*). Wykorzystuje się zarówno agonistów GnRH (goserelina, leuprorelina, triptorelina), jak i antagonistów — (degarelik) [7]. Metodą działania agonistów GnRH jest wiązanie się z przysadkowym receptorem dla GnRH, co blokuje oś podwzgórze–przysadka i w rezultacie powoduje uwalnianie lutropiny (LH, *luteinizing hormone*), skutkujące spadkiem stężenia testosteronu we krwi pacjenta [8]. Antagoniści GnRH uniemożliwiają przyłączenie się GnRH do swojego receptora, co także powoduje obniżenie stężenia LH i testosteronu we krwi. Zaletą terapii antagonistami nad terapią agonistami jest brak efektu *flare phenomenon*, który jest wywołany krótkotrwałym wzrostem stężenia testosteronu we krwi i wiąże się z ryzykiem zaostrzenia objawów choroby, na przykład bólu [7]. Testosteron jest syntetyzowany nie tylko w jądrach. Za produkcję około 10% tego hormonu odpowiedzialne są nadnercza. Całkowite usunięcie tego hormonu z krwi pacjenta jest trudne. Opracowane zostały kompetytywne inhibitory receptora androgenowego stercza. Antyandrogeny, czyli antagoniści androgenów są substancjami, które przyłączają się do wewnątrzkomórkowego AR i blokują jego funkcję. Warto jednak podkreślić, że terapia antyandrogenami nie powoduje spadku osoczowego stężenia testosteronu, co pozwala uniknąć występowania części działań niepożądanych [9]. Istnieją badania, których wyniki wskazują, że monoterapia bikalutamidem sprzyja wzrostowi BMD u pacjentów z nieprzerzutującym, miejscowo zaawansowanym nowotworem stercza [10, 11]. Wiąże się to ze wzrostem stężenia testosteronu i estrogenów we krwi pacjentów stosujących tę metodę leczenia [10]. Opracowane zostały również tera-

►► Podstawową metodą leczenia raka prostaty jest terapia deprywacji androgenów ◀◀

►► Mężczyźni wykazują większe ryzyko powikłań osteoporotycznych niż kobiety z uwagi na częstsze występowanie chorób współistniejących ◀◀

pie, które celują w aktywność cytochromu P450 17A1 (CYP17), enzymu szlaku syntezy testosteronu (octan abirateronu). Wybiórcza inhibicja 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy powoduje zahamowanie wytwarzania testosteronu zarówno w jądrach, nadnerczach, jak i w komórkach nowotworowych. Wiąże się to jednak z nadprodukcją mineralokortykosteroidów i związanymi z tym potencjalnymi działaniami niepożądanymi [6].

WPLYW ZŁAMAŃ OSTEOPOROTYCZNYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA I ŚMIERTELNOŚĆ MĘŻCZYZN

Złamanie osteoporotyczne definiowane jest jako przerwanie ciągłości kości, do którego nie doszłoby u osoby z prawidłowym BMD szkieletu, u osoby mającej ukończone 40 lat. Według innej definicji jest to złamanie, do którego doszło spontanicznie (bez siły zewnętrznej) bądź przy upadku z wysokości własnej [12]. Niezależnie od przyjętej definicji rozpoznanie możliwe jest po wykluczeniu innych procesów patologicznych mogących doprowadzić do przerwania ciągłości kości (np. nowotworu). Najczęściej występujące miejsca takich złamań to trzony kręgow, koniec bliższy kości udowej i koniec dalszy kości promieniowej [13]. Dane statystyczne dotyczące najpoważniejszego powikłania złamań (w tym na tle osteoporozy) — zgonu, są złe:

1. Złamanie bliższego końca kości udowej jest złamaniem o najpoważniejszych skutkach dla jakości życia. W przypadku tego złamania nawet 50% osób doświadcza niepełnosprawności, a 20–30% umiera w ciągu roku od urazu, przy czym śmiertelność wśród mężczyzn sięga 38% [13]. Analizując pierwszy kwartał od złamania, można stwierdzić, że ryzyko zgonu z tego powodu u mężczyzn jest 8-krotnie wyższe niż u kobiet [14].
2. Złamania kręgosłupa powodują wśród mężczyzn wzrost śmiertelności o 28% w ciągu 5 lat od złamania [12].

3. Przebycie złamania dalszego końca kości promieniowej nie zwiększa bezpośrednio ryzyka zgonu, ale wiąże się z ponad 2-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa urazu kręgosłupa u mężczyzn w stosunku do kobiet [12, 13]. Mężczyźni, wbrew powszechnej opinii, wykazują większe ryzyko powikłań (w tym zgonu) po złamaniach osteoporotycznych, co najprawdopodobniej wynika z częstszego występowania chorób współistniejących [14]. Mniej udokumentowaną przyczyną osteoporozy i wynikających z niej złamań wśród mężczyzn jest wyższa szczytowa masa kostna i mniejszy obrót kostny w porównaniu z populacją kobiet [14]. Ponadto świadomość i wiedza na temat „osteoporozy u mężczyzn” jest bardziej powierzchowna zarówno wśród samych mężczyzn, jak i personelu medycznego, stąd częsty brak podejmowania diagnostyki w tym kierunku, ignorowanie profilaktyki oraz objawów, a także brak zrozumienia dla istoty opieki medycznej w wypadku wystąpienia złamań [15].

WPLYW ADT NA WYSTĘPOWANIE OSTEOPOROZY U PACJENTÓW Z RAKIEM STERCZA

Osteoporoza jako zaburzenie struktury kości polega na utracie tkanki kostnej, powodując jej osłabienie wraz ze zwiększeniem ryzyka przerwania jej ciągłości. Sama tkanka kostna ulega ciągłym przemianom dzięki osteoblastom i osteoklastom. Uczestniczy w tym procesie wiele cytokin i hormonów, między innymi estrogeny hamujące resorpcję kości oraz androgeny sprzyjające jej tworzeniu [16]. Dodatkowo sama aktywność osteoklastów jest regulowana przez szlak, w którym uczestniczy białko osteoprotegryna (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (RANK, *receptor activator of nuclear factor NF- κ B*) oraz białko stanowiące ligand dla tego receptora (RANKL, *receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand*). Przyłączenie RANKL do RANK umożliwia dojrzewanie osteoklastów, dzie-

ki czemu zyskują one zdolność do działania resorpcyjnego. Z kolei białko OPG łączy się z RANKL i uniemożliwia wiązanie RANK z RANKL. Brak połączenia receptora z ligandem zatrzymuje szlak dojrzewania osteoklastów, powodując zatrzymanie ich zdolności resorpcyjnych i zapobiegając nadmiernej utracie tkanki kostnej [17]. Ostatnie badania wskazują, że sam PC przyczynia się do spadku BMD, a ADT tylko pogłębia ten proces [16–18]. Nowotwór stercza charakteryzuje się najwyższą wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn częstością występowania przerzutów do kości. Powoduje zaburzenia mikroarchitektury kości, osłabiając je, a w konsekwencji doprowadzając między innymi do patologicznych złamań [19]. Dodatkowo komórki nowotworu mogą bezpośrednio produkować białko kontrolujące szlak dojrzewania osteoklastów — RANKL. Dochodzi do zwiększenia stosunku RANKL do OPG, czego skutkiem jest wzrost liczby dojrzałych osteoklastów, a w konsekwencji nadmierna resorpcja kości, przyczyniająca się do spadku BMD [17].

Nowotwór stercza, jako rak, wykazuje cechę typową dla większości nowotworów złośliwych — heterogenność, ale także unikalną wśród nowotworów płci męskiej — hormonowrażliwość. Dzięki heterogenności komórki nowotworowe mogą wyłączyć się spod kontroli aktywacji AR, powodując wzrost ilości tych receptorów. Hormonozależność to stan, w którym wzrost komórek nowotworowych możliwy jest tylko w obecności androgenów [testosteronu oraz dihydrotestosteronu (DHT)]. Czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju PC jest zaburzenie równowagi androgenowej, a w szczególności wzrostu ich stężenia we krwi [20]. Dlatego właśnie najskuteczniejszym sposobem hamowania rozwoju komórek nowotworowych jest obniżenie stężenia testosteronu we krwi poprzez zastosowanie ADT [19]. Należy jednak podkreślić, że an-

drogeny (np. testosteron) są prekursorami biosyntezy estrogenów, których jednym z działań metabolicznych jest hamowanie resorpcji kości. Podczas stosowania ADT z powodu znacznie obniżonej produkcji androgenów dochodzi do wtórnego obniżenia poziomu estrogenów. Konsekwencją tego zaburzenia jest nierównowaga pomiędzy procesem tworzenia i resorpcji kości [19].

GŁÓWNE STRATEGIE OCHRONY KOŚCI PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH PODDANYCH ADT **Ćwiczenia fizyczne**

Aktywność fizyczna jest zalecana pacjentom onkologicznym ze względu na liczne udowodnione korzyści zdrowotne, między innymi utrzymanie dobrej jakości życia, prawidłowej beztłuszczowej masy ciała i siły fizycznej oraz niwelowanie gromadzenia nadmiaru tkanki tłuszczowej, a także jako profilaktyka jednego z najczęstszych powikłań leczenia onkologicznego — zmęczenia [4, 21]. Należy zaznaczyć, że w przypadku aktywnych fizycznie chorych z PC poddawanych ADT nie ma silnych dowodów naukowych wskazujących na zapobieganie utracie BMD i zmniejszenie ryzyka złamań kości. Niemniej jednak istnieją doniesienia potwierdzające profilaktyczny charakter ćwiczeń fizycznych w zapobieganiu osteoporozie [22]. Regularne ćwiczenia fizyczne mają korzystny wpływ na inne skutki uboczne stosowania ADT, takie jak otyłość i sarkopenia, które są również czynnikami ryzyka dla zdrowia kości [6].

Suplementy wapnia i witaminy D

Witamina D, której stosowanie wspomaga wchłanianie wapnia oraz mineralizację kości, powoduje u chorych poddanych ADT wzrost BMD, szczególnie w pierwszym roku terapii, później jednak ogranicza jej utratę. Największą poprawę BMD zaobserwowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, zaś w szyjce kości udowej oraz stawie biodrowym spadek BMD został znacząco ograniczony [23].

►► Regularne ćwiczenia fizyczne korzystnie wpływają na skutki uboczne ADT: otyłość i sarkopenię będącymi również czynnikami ryzyka dla zdrowia kości ◀◀

►► Nadużywanie alkoholu związane jest z niedożywieniem, często z paleniem tytoniu, obniżoną aktywnością fizyczną i uszkodzeniem wątroby, co wydatnie wpływa na zaburzenia równowagi, zwiększone ryzyko upadków a tym samym złamań ◀◀

Terapia denosumabem

Denosumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko RANKL, działa jako inhibitor rekrutacji, aktywności i przeżycia osteoklastów. Podskórna aplikacja denosumabu w dawce 60 mg co 6 miesięcy powoduje wzrost BMD zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, biodrze oraz dystalnej trzeciej części kości promieniowej, co utrzymywało się przez cały okres badania trwającego 36 miesięcy. Denosumab skutecznie zmniejszał ryzyko złamań, jednocześnie nie powodował wzrostu ogólnych poważnych zdarzeń niepożądanych [24].

Bisfosfoniary

U pacjentów, u których stwierdzono osteoporozę w densytometrii i wysokie ryzyko złamań w kalkulatorze FRAX zaleca się włączenie terapii denosumabem lub bisfosfonianami — (1–3 generacji) celem zwiększenia gęstości mineralnej kości poprzez hamowanie resorpcji kości.

WPLYW WYBRANYCH UŻYWEK NA ZDROWIE KOŚCI

Alkohol

Wpływ alkoholu na szkielet różni się w zależności od ilości spożytego etanolu (w przeliczeniu na jednostkę czasu i/lub od dawki sumarycznej/skumulowanej). Dzielne spożycie alkoholu na poziomie dwóch jednostek i mniej (16 gramów etanolu) nie zostało powiązane ze zwiększonym ryzykiem złamań osteoporotycznych. Co więcej, umiarkowane spożycie alkoholu stymuluje sekrecję kalcytoniny, cytokin przeciwzapalnych, syntezę estrogeny i aromatyzację androgenów do estrogeny, co ma pozytywny wpływ na BMD. Należy zaznaczyć, że ilość alkoholu mogącego wywołać pozytywne efekty nie została dokładnie zdefiniowana [25, 26]. Zbyt wysokie spożycie alkoholu zwiększa poziom tkanki tłuszczowej w szpiku, wpływając negatywnie

nie na linię osteoblastyczną, a pozytywnie na osteoklastyczną. W badaniach *in vitro* odnotowano zmniejszenie syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej i jej mineralizacji przez komórki kościotwórcze pod wpływem alkoholu [26]. Głównym aspektem determinującym negatywny wpływ wysokiego spożycia alkoholu na zdrowie kości jest powiązanie z innymi czynnikami, między innymi niedożywieniem, paleniem tytoniu, zmniejszoną aktywnością fizyczną i uszkodzeniem wątroby, które mają negatywny wpływ na szkielet [26, 27]. Nadużywanie alkoholu wiąże się także ze zwiększonym prawdopodobieństwem złamań, ze względu na jego wpływ na utrzymanie równowagi i częstość występowania upadków w fazie upojenia [26].

Dym papierosowy

Dym papierosowy zawiera ponad 7 000 substancji mogących negatywnie wpływać na gospodarkę metaboliczną szkieletu [28]. Nikotyna powiązana jest ze zmniejszeniem tworzenia i resorpcji kości poprzez zwiększanie poziomu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) i kortyzolu, wiązanie się z osteoblastami i hamowaniem różnicowania się osteoklastów [28]. Metale ciężkie, jak ołów i kadm, hamują różnicowanie się osteoblastów oraz zmniejszają poziom witaminy D oraz parathormonu [28]. Benzo(a)piren hamuje linię osteoklastyczną, zaś 7,12 dimetylobenz[a]antracen działa przeciwestrogenowo [28]. Wszystkie te czynniki znacząco obniżają obrót kostny, co objawia się obniżeniem stężenia markerów obrotu kostnego, zarówno resorpcji (RANKL), jak i formacji (P1NP, OPG) wśród osób palących [28]. Powoduje to spadek BMD przy jednoczesnym znacznym obniżeniu jakości tkanki kostnej, co tłumaczy obecne wśród palaczy większe ryzyko złamań osteoporotycznych w porównaniu do osób niepalących o takim samym BMD [26, 28].

PODSUMOWANIE

Dbanie o zdrowie kości pacjentów poddanych ADT jest szczególnie istotne ze względu na wysokie ryzyko poważnych powikłań po złamaniach kości u mężczyzn. Dostępne są skuteczne metody niwelowania negatywnego wpływu ADT na BMD pacjentów, które można indywidualnie dobrać do każdego chorego, przestrzegając jednocześnie pacjentów przed negatywnym działaniem używek. Terapie zapobiegające ubytkowi BMD należy wdrażać jak najszybciej po rozpoczęciu ADT ze względu na najszybszy ubytek BMD na początku leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Religioni U. Cancer incidence and mortality in Poland. *Clin Epidemiol Glob.* 2020; 8(2): 329–334, doi: [10.1016/j.cegh.2019.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.12.014).
- Brawer MK. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2006; 8 Suppl 2(Suppl 2): S35–S47, indexed in Pubmed: [17021641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021641/).
- Langley RE, Kynaston HG, Alhasso AA, et al. A randomised comparison evaluating changes in bone mineral density in advanced prostate cancer: luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol. *Eur Urol.* 2016; 69(6): 1016–1025, doi: [10.1016/j.eururo.2015.11.030](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.030), indexed in Pubmed: [26707868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707868/).
- Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, et al. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20(2): 137–145, doi: [10.1038/pcan.2016.69](https://doi.org/10.1038/pcan.2016.69), indexed in Pubmed: [28117386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117386/).
- Crawford EM, Moul JW. ADT risks and side effects in advanced prostate cancer: cardiovascular and acute renal injury. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29(1): 65–66, indexed in Pubmed: [25592210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592210/).
- Choi E, Buie J, Camacho J, et al. Evolution of androgen deprivation therapy (ADT) and its new emerging modalities in prostate cancer: an update for practicing urologists, clinicians and medical providers. *Res Rep Urol.* 2022; 14: 87–108, doi: [10.2147/RRU.S303215](https://doi.org/10.2147/RRU.S303215), indexed in Pubmed: [35386270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386270/).
- Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2007; 9 Suppl 1(Suppl 1): S3–S8, indexed in Pubmed: [17387371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387371/).
- Kochman K. GnRH and its receptor. *Nauka.* 2012; 3 141–154. <https://nauka-pan.pl/index.php/nauka/article/view/155> (27.09.2023).
- Connolly RM, Carducci MA, Antonarakis ES. Use of androgen deprivation therapy in prostate cancer: indications and prevalence. *Asian J Androl.* 2023; 14(2): 177–186, doi: [10.1038/aja.2011.103](https://doi.org/10.1038/aja.2011.103), indexed in Pubmed: [22231299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231299/).
- Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int.* 2011; 107(12): 1923–1929, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09726.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09726.x), indexed in Pubmed: [20950306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950306/).
- Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1): 2272–6, quiz 2435, doi: [10.1097/01.ju.0000127738.94221.da](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127738.94221.da), indexed in Pubmed: [15126801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126801/).
- Drozdowska B. [Osteoporotic fractures]. *Endokrynol Pol.* 2009; 60(6): 498–502, indexed in Pubmed: [20041370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041370/).
- Czerwiński E, Boczoń K, Kumorek A. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Med.* 2012; 25(3): 206–212.
- Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(4): 273–283, doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00012-2), indexed in Pubmed: [35247315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247315/).
- Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16(1): 609, doi: [10.1186/s13018-021-02772-0](https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0), indexed in Pubmed: [34657598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34657598/).
- Gómez-Aparicio MA, López-Campos F, Pelari-Mici L, et al. Bone health and therapeutic agents in advanced prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022; 27(1): 34, doi: [10.31083/j.fbl2701034](https://doi.org/10.31083/j.fbl2701034), indexed in Pubmed: [35090339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090339/).
- Kryśkiewicz E, Lorenc RS. Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patofizjologii kości. *Terapia.* 2006; 3: 58–63.
- Stanisławowski M, Kmiec Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteozie towarzyszącej nowotworom. *Postępy Hig Med Dośw.* 2009; 63: 234–241.
- Sharma A, Sinha RJ, Singh V, et al. Implications of the fracture risk assessment algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: a comprehensive review. *Turk J Urol.* 2019; 45(4): 245–253, doi: [10.5152/tud.2019.11736](https://doi.org/10.5152/tud.2019.11736), indexed in Pubmed: [30817274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817274/).
- Kohli M, Tindall DJ. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(1): 77–86, doi: [10.4065/mcp.2009.0442](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0442), indexed in Pubmed: [20042563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042563/).
- Cormie P, Galvão DA, Spry N, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU Int.* 2015; 115(2): 256–266, doi: [10.1111/bju.12646](https://doi.org/10.1111/bju.12646), indexed in Pubmed: [24467669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467669/).
- Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, et al. Skeletal response to resistance and impact training in prostate

- cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; 46(8): 1482–1488, doi: [10.1249/MSS.0000000000000265](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000265), indexed in Pubmed: [24500540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500540/).
23. Alibhai SMH, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2013; 24(10): 2571–2579, doi: [10.1007/s00198-013-2343-4](https://doi.org/10.1007/s00198-013-2343-4), indexed in Pubmed: [23563932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563932/).
24. Galvano A, Scaturro D, Badalamenti G, et al. Denosumab for bone health in prostate and breast cancer patients receiving endocrine therapy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. *J Bone Oncol.* 2019; 18: 100252, doi: [10.1016/j.jbo.2019.100252](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100252), indexed in Pubmed: [31440444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440444/).
25. Godos J, Giampieri F, Chisari E, et al. Alcohol consumption, bone mineral density, and risk of osteoporotic fractures: a dose-response meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(3): 1515, doi: [10.3390/ijerph19031515](https://doi.org/10.3390/ijerph19031515), indexed in Pubmed: [35162537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162537/).
26. Fini M, Salamanna F, Veronesi F, et al. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012; 4(7): 2586–2606, doi: [10.2741/e575](https://doi.org/10.2741/e575), indexed in Pubmed: [22652670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652670/).
27. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008; 121(5): 406–418, doi: [10.1016/j.amjmed.2007.12.012](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.12.012), indexed in Pubmed: [18456037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456037/).
28. Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, et al. Smoking and other determinants of bone turnover. *PLoS One.* 2019; 14(11): e0225539, doi: [10.1371/journal.pone.0225539](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225539), indexed in Pubmed: [31765401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765401/).

Quiz edukacyjny

SZANOWNI PAŃSTWO!

Zapraszamy do sprawdzenia wiedzy zdobytej dzięki lekturze bieżącego numeru „Forum Zaburzeń Metabolicznych”.

Spośród uczestników quizu, którzy udzielą prawidłowych odpowiedzi, zostaną wylosowane osoby, które otrzymają publikacje Via Medica.

Na każde pytanie prawidłowa jest tylko jedna odpowiedź.

Termin nadsyłania odpowiedzi na pytania zamieszczone w tym numerze — 30.12.2023 r.

Odpowiedzi należy udzielać na oryginalnej karcie zamieszczonej poniżej.

Pytania

- Bakteria *Akkermansia muciniphila* wykazuje potencjalne korzystne działanie w terapii:**
 - zaburzeń metabolicznych
 - zaburzeń neurologicznych
 - chorób jelit
 - wszystkie z powyższych
- Liczebność bakterii *Akkermansia muciniphila* u osób z nadmierną masą ciała:**
 - nie zmienia się
 - maleje
 - wzrasta
 - jest zerowa
- Wysokie poziomy koenzymu Q₁₀ występują w następujących składnikach pokarmowych:**
 - we wszystkich rodzajach mleka
 - we wszystkich rodzajach mięsa
 - we wszystkich rodzajach warzyw
 - we wszystkich rodzajach owoców
- Wskazaniem do rozważenia zastosowania koenzymu Q₁₀ u osób starszych wydają się:**
 - choroby sercowo-naczyniowe
 - cytopatie mitochondrialne
 - choroba Parkinsona
 - wszystkie powyższe odpowiedzi są poprawne



Prosimy czytelnie wpisać dane

Nazwisko

Imię

Specjalizacja

Adres do korespondencji

E-mail

Ulica, nr domu

Kod

Miejscowość

Telefon

Faks

Oplata
przerzucona
na adresata;
umowa
z RUP Gdańsk
nr 40/02/Gd. 42
z dn. 28.05.2002

Nieniejszym, zgodnie z art. 23 ust. 1 pkt 1 ustawy z 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., nr 101, poz. 926), wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach statutowych, marketingowych i informacyjnych przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica z siedzibą w Gdańsku, ul. Świętokrzyska 73. Zgodnie zaś z ustawą z 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz.U. z 2002 r., nr 144, poz. 1204) wyrażam zgodę na przesyłanie mi korespondencji drogą elektroniczną. Przysługuje mi prawo wglądu do moich danych osobowych i ich poprawiania. Dane zostały podane dobrowolnie.

.....
Czytelny podpis

Via Medica
ul. Świętokrzyska 73
80-180 Gdańsk
Quiz FZM 3/2023

**Karta odpowiedzi na pytania
Quizu edukacyjnego z numeru 3/2023
„Forum Zaburzeń Metabolicznych”**

- | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| 1 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 2 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 3 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 4 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 5 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 6 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 7 | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 8 | (A) | (B) | (C) | (D) |

Uwaga!

- Odpowiedzi należy zaznaczać poprzez zamalowanie właściwego pola czarnym lub granatowym długopisem: ●.
- Wszelkie inne znaki są niedozwolone i mogą powodować nieuznanie odpowiedzi.
- Tylko jedna odpowiedź jest prawidłowa.
- Termin nadsyłania odpowiedzi na pytania: do 30.12.2023 r. Decyduje data stempla pocztowego.

5. Dieta wysokobiałkowa to dieta, w której dobową ilość białka wynosi:
- A. 10–20%
 - B. 20–30%
 - C. 30–40%
 - D. 40–50%
6. Post przerywany 16/8 oznacza:
- A. 16 godzin postu, 8 godzin jedzenia
 - B. 8 godzin postu, 16 godzin jedzenia
 - C. 16 % białka w diecie, 8% tłuszczu w diecie w trakcie trwania postu przerywanego
 - D. 8 % białka w diecie, 16% tłuszczu w diecie w trakcie trwania postu przerywanego

7. W jakim okresie stosowania ADT następuje największy ubytek BMD pacjentów?
- A. pierwsze 3 miesiące
 - B. pierwsze 12 miesięcy
 - C. od 12 do 18 miesiąca terapii
 - D. pierwsze 9 miesięcy
8. Spożycie jakiej ilości alkoholu nie powoduje wzrostu ryzyka złamań osteoporotycznych?
- A. do 2 jednostek
 - B. do 3 jednostek
 - C. do 4 jednostek
 - D. do 5 jednostek

Odpowiedzi do testu z numeru 2/2023
1B, 2C, 3A, 4C, 5A, 6D, 7D, 8B

