

Monografia naukowa

Psychika a Dietetyka - nierozzerwalne połączenie

NAJNOWSZE DONIESIENIA



Psychika
a
Dietetyka

PRACA ZBIOROWA

pod redakcją

Jakuba Fichny

Michała Sienkiewicza

Wydawnictwo
elete

MONOGRAFIA NAUKOWA

Psychika a Dietetyka – nierozzerwalne połączenie

NAJNOWSZE DONIESIENIA

pod redakcją

Jakuba Fichny

Michała Sienkiewicza

Wydawnictwo eletive

Łódź, 2019

Redakcja:

prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna – Przewodniczący Komitetu Redakcyjnego
mgr Michał Sienkiewicz

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna, prof. dr hab. n. med. Joanna Mika, dr hab. n. med. prof. nadzw. Urszula Lewandowska, dr hab. Agata Chmurzyńska, dr n. med. Justyna Agier, dr n. med. Kinga Majchrzak, dr n. med. Daria Domańska-Senderowska, mgr Patrycja Szymańska, mgr inż. Aleksandra Tarasiuk

Opracowanie materiałów i skład:

mgr Michał Sienkiewicz
mgr Patrycja Szymańska

Projekt okładki:

mgr Michał Sienkiewicz

ISBN: 978-83-953593-0-9

Wydawca: eletive sp. z o.o.

Spis treści

Składniki diety i ich źródła pokarmowe niezbędne w syntezie wybranych neuroprzekazników wpływających na stan zdrowia psychicznego – <i>Zuzanna Goluch, Gabriela Haraf, Mirosława Teleszko</i>	6
Role of obesity and alcohol on metabolic and hormonal status and the hippocampal neurogenesis – <i>Joanna H. Śliwowska</i>	25
Dieta a choroba Alzheimera – <i>Marta Steczkowska, Anna Gąsiorowska, Grażyna Niewiadomska</i>	33
Glutamina jako czynnik przeciwzapalny i regulator przepuszczalności jelitowej – <i>Michał Sienkiewicz, Patrycja Szymańska</i>	46
Wpływ kwasów hydroksycynamonowych ziarna kawowego na ośrodkowy układ nerwowy – <i>Joanna Grzelczyk, Grażyna Budryn</i>	61
Wpływ kawy oraz jej substancji składowych na samopoczucie i umiejętności poznawcze zgłaszane przez jej konsumentów – <i>Olaf Chmura, Jan Koper, Barbara Zapata</i>	69
Laktony seskwiterpenów z cykorii i ich właściwości wspomagające profilaktykę chorób cywilizacyjnych – <i>Andrzej Jaśkiewicz, Grażyna Budryn</i>	78
Dysmorfia mięśniowa – hipochondria czy zaburzenie odżywiania? – <i>Angelika Dziuba, Ewelina Dubas-Szweda, Paweł Szewczyk</i>	87

Przedmowa

Połączenie diety i stanu psychicznego jest nierozrwalne i niejako leży u podstaw rozwoju gatunku ludzkiego. Jednak dopiero w ostatnich dziesięcioleciach zaczęto przywiązywać znacznie większą uwagę do poszczególnych składników odżywczych i ich związku z ośrodkowym układem nerwowym i stanem psychicznym. Zaczęto dostrzegać również, że sposób myślenia i określone emocje mogą determinować wiele relacji związanych z przyjmowaniem pokarmu i prowadzeniem diety per se.

Oddana w Państwa ręce monografia jest pierwszą tego rodzaju pracą naukową w polskiej literaturze dotyczącą związku odżywiania się ze stanem psychicznym. Publikacja omawia aspekty związane z wpływem diety i wybranych składników pokarmowych na działanie ośrodkowego układu nerwowego, a także zdolności poznawcze.

W opracowaniu skupiono się na charakterystyce wpływu składników diety na syntezę wybranych neuroprzekaźników, omówiono rolę, jaką pełni otyłość i alkohol w odniesieniu do statusu metabolicznego i hormonalnego, a także dotknięto istotnych kwestii dotyczących możliwości leczenia dietetycznego w chorobie Alzheimera. Na przykładzie dysmorfii mięśniowej zwrócono uwagę na psychologiczne kwestie i problemy związane z postrzeganiem obrazu własnego ciała, co z kolei oddziałuje na prowadzoną dietę.

Publikacja stanowi wkład w upowszechnienie najnowszych osiągnięć badawczo-rozwojowych z dziedziny dietetyki i psychologii.

Składam serdeczne podziękowania Panu prof. Jakubowi Fichnie za zgodę na objęcie funkcji Przewodniczącego Komitetu Redakcyjnego, poświęcony czas i ofiarowane wskazówki. Łączę słowa niezmiernie wdzięczności dla wszystkich Recenzentów za bezinteresowną pomoc, a także dziękuję Patrycji Szymańskiej za nieoszacowaną pomoc w opracowaniu i składzie monografii.

Łódź, 25.07.2019 r.

Michał Sienkiewicz

Składniki diety i ich źródła pokarmowe niezbędne w syntezie wybranych neuroprzekaźników wpływających na stan zdrowia psychicznego

Zuzanna Goluch, Gabriela Haraf, Mirosława Teleszko

Katedra Technologii Pochodzenia Zwierzęcego, Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu

Zuzanna Goluch: zuzanna.goluch@ue.wroc.pl

Streszczenie

Jedną z przyczyn zaburzeń psychicznych jest zakłócona synteza i działanie neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Do klasycznych neuroprzekaźników należą: ester (acetylocholina), aminokwasy (kwas glutaminowy, kwas γ -aminomasłowy) oraz aminy biogenne (serotonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina). Są one przekaźnikami chemicznymi uwalnianymi z neuronów, które regulują funkcje neuronalne poprzez pośredniczenie w odpowiednich interakcjach receptor-ligand. Nawet subtelne zmiany w jakości i ilości tych związków mogą powodować poważne zmiany w zachowaniu. Zarówno synteza, jak i uwalnianie neuroprzekaźników, zależy od zmian zachodzących w składzie osocza krwi wynikającego m.in. z obecności i rodzaju w diecie takich składników jak: płyny, aminokwasy (tryptofan, fenyloalanina, tyrozyna, kwas glutaminowy), węglowodany, tłuszcze (kwasy tłuszczowe, fosfolipidy, cholesterol) witaminy (B₁, B₃, B₄, B₆, B₉, B₁₂, C, E) i składniki mineralne (Ca, Na, K, Mg, Fe, Mn, Zn, J). Dlatego urozmaicenie diety we wszystkie grupy produktów spożywczych i jej zbilansowanie może dostarczyć do ustroju ww. składniki, zwiększając prawdopodobieństwo zachowania i utrzymania zdrowia psychicznego.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, neuroprzekaźniki, składniki odżywcze

Nutrients and their dietary sources in the synthesis of selected neurotransmitters affecting mental health

Summary

One of the main causes of mental disorders is a disruption in the synthesis and neurotransmission in the central nervous system (CNS). The classic neurotransmitters include ester (acetylcholine), amino acids (glutamic acid, γ -aminobutyric acid) and biogenic amine (serotonin, dopamine, norepinephrine and adrenaline). They are chemical transmitters released from neurons, which regulate neural functions by participating in relevant reactions of receptor-ligands. Even subtle changes in the quality and quantity of these compounds may lead to serious changes in behaviour. Both the synthesis as well as release of neurotransmitters depend on the changes in the composition of blood plasma, which may stem from the presence of the following nutrients and their types: liquids, amino acids (tryptophan, phenylalanine, tyrosine, glutamic acid), carbohydrates, fats (fatty acids, phospholipids, cholesterol), vitamins (B₁, B₃, B₄, B₆, B₉, B₁₂, C, E) and minerals (Ca, Na, K, Mg, Fe, Mn, Zn, J). Therefore, a varied and balanced diet, composed of all product groups, may provide all aforementioned nutrients, increasing a probability of preserving and maintaining one's mental health.

Keywords: mental disorders, neurotransmitters, nutrients

1. Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia [1] zdrowie psychiczne to dobrostan, w którym jednostka realizuje swoje możliwości i potrafi poradzić sobie z różnorodnymi sytuacjami życiowymi. Jest w stanie uczestniczyć w życiu społecznym oraz produktywnie pracować. Jednak nowsza definicja zdrowia psychicznego określa je jako dynamiczny stan wewnętrznej równowagi, która umożliwia osobom wykorzystywanie ich umiejętności w harmonii z uniwersalnymi wartościami społecznymi. Podstawowe umiejętności poznawcze i społeczne; zdolność rozpoznawania, wyrażania i modulowania własnych emocji, a także współczucia dla innych; elastyczność i zdolność radzenia sobie z niekorzystnymi zdarzeniami w życiu i pełnienia funkcji w rolach społecznych; harmonijny związek między ciałem a umysłem, to istotne składniki zdrowia psychicznego, które przyczyniają się w różnym stopniu do stanu równowagi wewnętrznej [2].

Niestety z danych epidemiologicznych wynika, że problem ze zdrowiem psychicznym każdego roku w krajach Unii Europejskiej zwiększa się (z 27,4% w 2005 do 38,2% w 2011), uwzględniając nowe zaburzenia, obejmujące okres dzieciństwa/dojrzenia oraz wiek starszy. Do najczęstszych zaburzeń występujących w populacji UE zalicza się: zaburzenia lękowe (14%), depresję (6,9%), bezsenność (7%), zaburzenia somatyczne (6,3%), ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) u młodzieży (>4%), uzależnienia (od alkoholu i leków) (4%) oraz demencję (1-30%), w zależności od wieku [3].

Podstawą terapii zaburzeń psychicznych jest farmakoterapia i psychoterapia [4]. Jednak jedną z przyczyn chorób psychicznych jest zaburzona synteza neurotransmiterów w mózgu, których prekursorami są składniki diety [5]. Nawet subtelne zmiany w jakości i ilości tych związków mogą powodować poważne zmiany w zachowaniu [6]. Optymalna podaż składników odżywczych w diecie, poprzez zmiany zachodzące w składzie osocza krwi, wpływa zarówno na syntezę, jak i uwalnianie neuroprzekaźników. Może zatem oddziaływać na zmniejszenie i/lub łagodzenie objawów, takich jak niepokój, przygnębienie, pobudzenie i agresja [7,8].

W syntezie klasycznych neuroprzekaźników w mózgu znaczącą rolę odgrywa spożycie: płynów, białka będącego źródłem aminokwasów (tyrozyny, fenyloalaniny, tryptofanu, kwasu glutaminowego), węglowodanów i ich wartości indeksu glikemicznego (GI, ang. *glycemic index*), tłuszczów (kwasów tłuszczowych, fosfolipidów, cholesterolu), witamin (B₁, B₃, B₄, B₆,

B₉, B₁₂, C, E), składników mineralnych (Na, K, Cl, Ca, Mg, P, Fe, Cu, Mn, Zn, J, Se, Cr, B) oraz związków biologicznie aktywnych, wzmagających potencjał antyoksydacyjny ustroju i chroniących komórki nerwowe przed stresem oksydacyjnym. Szczególnie trudne jest dostarczenie ww. składników odżywczych z urozmaiconą, całodzienną dietą u osób psychicznie chorych z dodatkowo współistniejącymi niepożądanymi reakcjami pokarmowymi, spowodowanymi nadwrażliwością pokarmową, stosujących diety eliminacyjne lub redukujące masę ciała [9,10]. Zdaniem Lakhan i Vieira [8] oraz Lim i wsp. [7] istnieje związek pomiędzy niedoborami składników odżywczych a niektórymi zaburzeniami psychicznymi, dlatego tak zasadna jest dietoterapia.

2. Składniki diety i ich źródła pokarmowe

2.1. Płyny

Woda znajdująca się w organizmie człowieka odgrywa fizjologiczną rolę w prawidłowym przebiegu wszystkich procesów życiowych, gdyż stanowi podstawowy składnik wszystkich płynów ustrojowych i tkanek, w tym płynu mózgowo-rdzeniowego i dlatego warunkuje metabolizm komórek OUN [11]. Zawartość wody całkowitej w organizmie człowieka maleje wraz z wiekiem, od 90% u 3 miesięcznego płodu do 47% u kobiet powyżej 51. roku życia [12]. Optymalne jej ilości dostarczone z dietą są niezbędne do zachowania fizjologicznego przebiegu procesu trawienia, wchłaniania i transportu składników odżywczych, przebiegu procesów pośredniej przemiany materii, procesu wydalania końcowych produktów przemiany materii i metabolitów leków (szczególnie u osób starszych, u których stwierdza się wielolekowość), nawilżenia błon śluzowych, utrzymania ruchomości gałki ocznej i stawów oraz utrzymania temperatury ciała [13]. Jest ona najważniejszym składnikiem, który powinien być dostarczony po nocnej przerwie na sen, ponieważ był wykorzystywany w metabolizmie komórek ciała. Dlatego tuż po przebudzeniu zaleca się wypić 1-2 szklanki wody (najlepiej o temperaturze ciała), aby uzupełnić straty metaboliczne po nocy, nawilżyć błony śluzowe, ale też wspomóc defekację [14].

Dobowe zapotrzebowanie na wodę zależy od wieku, płci, stanu fizjologicznego, rodzaju wysiłku fizycznego, jego częstotliwości i intensywności (związanego z wykonywaną pracą i/lub z aktywnością rekreacyjną), temperatury otoczenia, wilgotności powietrza, wysokości nad

poziomem morza i składu diety. Odwodnienie nie tylko pogarsza funkcjonowanie OUN, ale jest również niebezpieczne dla życia niemowląt, małych dzieci i osób starszych [15,16].

Generalnie zapotrzebowanie na wodę u dorosłego człowieka wynosi około 30-35 cm³/kg masy ciała/dobę lub 1 cm³/1 kcal wartości energetycznej diety (WED) [17]. Według EFSA [18] spożycie płynów z codzienną dietą powinno wynosić u dziewcząt i kobiet oraz u chłopców i mężczyzn >13. r.ż. analogicznie 2000 cm³ i 2500 cm³ wody/dobę. Podobnie w Polsce, zalecenia zapotrzebowania na wodę pochodzącą z napojów i produktów spożywczych dla kobiet i mężczyzn >18. roku życia wynoszą na poziomie AI (ang. *adequate intake*) 2000 i 2500 cm³/dobę [15]. Kobietom w okresie ciąży lub karmienia dodatkowo zaleca się spożywanie wody w ilościach 300 lub 750-1000 cm³/dobę [15,18]. Bardzo dobrym i bezpiecznym źródłem wody w diecie są naturalne wody mineralne, wody źródlane i stołowe, gaszące uczucie pragnienia i uzupełniające organizm w składniki mineralne niezbędne do zachowania prawidłowej gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej oraz termoregulacji [19]. W obowiązującym w Polsce Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 31 marca 2011 r. w sprawie naturalnych wód mineralnych, wód źródłanych i wód stołowych [20] wymienionych zostało 7 składników mineralnych wody (magnez, wapń, wodorowęglany, siarczany, fluorki, jodki, sód, dwutlenek węgla), które w określonej normami ilości mogą mieć znaczenie odżywcze, w tym wspomagają pracę OUN. Zawartość składników mineralnych w naturalnych wodach mineralnych, wodach źródłanych oraz wodach leczniczych przedstawiona jest w publikacji Kunachowicz i wsp. [21].

Poza wodą mineralną, płyny mogą stanowić również mleczne napoje fermentowane, napoje izotoniczne, herbaty, herbaty ziołowe i owocowe, niesłodzone naturalne soki owocowe i kompoty oraz soki warzywne. Należy jednak pamiętać, że płyny hipertoniczne (soki owocowe, napoje mleczne) są wolno wchłaniane z przewodu pokarmowego, natomiast płyny hipotoniczne (herbaty, woda stołowe) przyczyniają się do odwodnienia organizmu poprzez przedwczesne gaszenie pragnienia i zwiększoną diurezę powodując utratę elektrolitów. Spożycie napojów z dodatkiem ziół, ze względu na ryzyko interakcji z ordynowanymi lekami, należy skonsultować z lekarzem. Dotyczy to szczególnie kobiet w ciąży lub karmiących, osób z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, ze stanami lękowymi, chorobą nowotworową, wrzodami żołądka i dwunastnicy, niewydolnością wątroby i nerek, epilepsją lub z nadczynnością tarczycy. Ze względu na niską kaloryczność, smakowitość, orzeźwiające

działanie, jak i znaczną zawartość błonnika, antyoksydantów (karotenoidów, witaminy C) oraz składników mineralnych (Na, K), szczególnie cenne są soki warzywne [22].

Odwodnienie może wpływać na zmniejszenie objętości masy mózgu, osłabienie zdolności poznawczych w aspektach pamięci krótkotrwałej, czujności, refleksu i koncentracji lub pamięci roboczej. Odwodnienie również powoduje zmiany nastroju, a jego wysoki stopień może powodować szczególnie u osób starszych splątanie umysłowe, drażliwość i senność [16,23].

2.2. Białka

Według polskich norm [15] białka powinny stanowić 10-20% WED u osób dorosłych i 15-20% u osób starszych. Wchodzące w skład białek pokarmowych aminokwasy (tryptofan, fenyloalanina, tyrozyna, kwas glutaminowy) są prekursorami do syntezy w mózgu neuroprzekaźników takich, jak: serotonina, dopamina, adrenalina i noradrenalina. Zapotrzebowanie na poszczególne aminokwasy egzogenne, na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (EAR, ang. *estimated average requirement*) dla osób ≥ 18 . r.ż., zawarto w zaleceniach ekspertów FAO [24]. Niedobory aminokwasów w diecie, wynikające m.in. z ograniczeń ilościowych i/lub jakościowych (wyłączenie z diety mięsa i wędlin, produktów zbożowych, nabiału, jaj, ryb), mogą być przyczyną niewystarczającej syntezy neuroprzekaźników w OUN [25,26].

Biorąc pod uwagę zdrowie psychiczne, najważniejszym neuroprzekaźnikiem w dojrzałym mózgu jest serotonina, która wykazuje działanie hamujące na OUN, jest zaangażowana w procesy kontroli pamięci, snu, bólu oraz regulacji zachowań impulsywnych, apetytu, potrzeb seksualnych i agresji. Ponadto serotonina zmniejsza napięcie nerwowe i podatność na stres, działa uspakajająco i relaksująco. Jej stężenie w mózgu jest regulowane obecnością w osoczu pochodzącego z diety egzogennego tryptofanu. Szacuje się, że 95% serotoniny ssaków znajduje się w przewodzie pokarmowym. Około 85% tryptofanu wiąże się z białkami osocza, a jedynie 15% przenika barierę krew-mózg (BBB, ang. *blood brain barrier*), gdzie tylko 1% podlega dalszym przemianom z udziałem żelaza, magnezu, cynku i witaminy B₆ do serotoniny [27-29]. Badania nad wpływem spożycia tryptofanu na wielkość i tempo syntezy serotoniny były intensywnie prowadzone od lat 60-tych. Wykazano, że na wzrost syntezy serotoniny w mózgu wpływa nie tylko zawartość tryptofanu w diecie, ale również węglowodanów (wartość ich GI) i konkurujących z tryptofanem aminokwasów LNAA

(ang. *large neutral amino acid*) [30]. Przedstawiono znaczenie wskaźnika tryptofan/LNAA w oszacowaniu możliwego wzrostu stężenia tryptofanu w mózgu i jego konwersję do serotoniny oraz rolę insuliny, która obniża we krwi stężenie LNAA [31]. Jakkolwiek próby zwiększania w diecie ponadfizjologicznych ilości tryptofanu nie wykazywały wzrostu syntezy serotoniny do ilości ponadfizjologicznych, mimo obserwowanego wzrostu jej stężenia we krwi i w mózgu. Fakt ten potwierdził istnienie sprzężenia zwrotnego ujemnego [32]. Inne badania przeprowadzone na zwierzętach modelowych przez Rouch i wsp. wykazały, że dieta bogata w składniki białkowo-tłuszczowe spowodowała spadek syntezy serotoniny w mózgu od 15. do 60. minuty po posiłku [33]. U zdrowych studentów Fisher i wsp. wykazali, że na funkcje poznawcze w godzinach porannych najlepiej wpływa spożycie pierwszego posiłku o przewadze białka w stosunku do węglowodanów (4:1) lub o zrównoważonej ilości białka (1:1) [34]. Wurtman i wsp. przeprowadzili badania wśród ochotników obojga płci (wiek 20-30 lat), którym podawano dwa typy I śniadań: wysokowęglowodanowe a niskobiałkowe lub niskowęglowodanowe a wysokobiałkowe. W pobranej krwi przed I śniadaniem oraz w 40', 80', 120' i 240' po posiłku, oznaczono stężenie insuliny i aminokwasów oraz wyliczono wskaźniki: tryptofan/LNAA oraz tyrozyna/LNAA. Stwierdzono, że I śniadania wysokowęglowodanowe powodowały większą sekrecję insuliny oraz zmniejszenie w osoczu wartości wskaźnika tryptofan/LNAA o 5-10%, a zwiększenie tyrozyna/LNAA od 1-5%. Natomiast I śniadania wysokobiałkowe powodowały małą sekrecję insuliny, zmniejszenie wartości wskaźnika tryptofan/LNAA o 17-35% oraz tyrozyna/LNAA 9-22%. Z badań tych wynikało, że skład I śniadania (w zależności od wartości GI) może wpływać modyfikująco na syntezę neuroprzekaźników w mózgu [35]. Z kolei Choi wykazał, że największy wzrost stężenia tryptofanu w osoczu u szczurów stwierdzono po spożyciu α -laktoalbuminy, brak zmian po spożyciu glutenu pszennego, natomiast największy spadek obserwowano po spożyciu zeiny [36]. Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniach przeprowadzonych przez Fernstroom i wsp. z udziałem zdrowych studentów [37]. Skład pierwszego posiłku wpływa na syntezę neuroprzekaźników na cały dzień, z tym, że spożycie α -laktoalbumin podnosi stężenie tryptofanu w osoczu o 55%, gluten zmniejsza o około 25%, a zeina obniża aż o około 50%. Dlatego ważnym wydaje się, szczególnie u osób z obniżonym nastrojem, wzbogacenie diety w produkty będące naturalnym źródłem tryptofanu. Z produktów pochodzenia zwierzęcego najwięcej tryptofanu zawierają mięso i jego przetwory, ryby, jaja oraz nabiał, natomiast z produktów pochodzenia roślinnego – nasiona, orzechy, płatki i pieczywo (Tab. 1).

Większość warzyw, owoców i napojów posiada niską zawartość tryptofanu <20 mg/100 g produktu [21].

Tab. 1. Zawartość tryptofanu, będącego prekursorem serotoniny, w wybranych produktach spożywczych (mg/100 g produktu) [21]

Produkty pochodzenia roślinnego		Produkty pochodzenia zwierzęcego	
Soja nasiona suche	608	Mięso z piersi kurczaka bez skóry	360
Len nasiona	395	Szynka z piersi kurczaka	338
Dynia pestki łuskane	374	Polędwica z piersi kurczaka	328
Słonecznik nasiona łuskane	342	Wieprzowina schab surowy, bez kości	320
Sezam nasiona	325	Łosoś pieczony	304
Migdały	310	Polędwica sopočka	299
Orzechy arachidowe	275	Kurczak tuszka	296
Kakao proszek 16%	249	Tuńczyk świeży	286
Orzechy pistacjowe	246	Wieprzowina łopatka	286
Orzechy włoskie	199	Pstrąg tęczowy pieczony	283
Płatki owsiane	173	Mięso z ud kurczaka bez skóry	283
Orzechy laskowe	152	Szynka wiejska	283
Müsli z rodzynkami i orzechami	144	Ser twarogowy chudy	272
Makaron dwujajeczny z semoliny	140	Wątróbka kurczaka	269
Płatki jęczmienne	107	Makrela wędzona	264
Bułki owsiane	98	Ser twarogowy półtłusty	257
Czosnek	96	Tuńczyk w sosie własnym	254
Bułki grahamki	92	Łosoś gotowany na parze	251
Pietruszka liście	80	Mięso z piersi indyka bez skóry	248
Chleb graham	85	Pstrąg strumieniowy świeży	244
Chleb pszenny, chrzan	79	Ser twarogowy tłusty	243
Daktyle suszone	74	Halibut biały świeży	240
Kasza gryczana gotowana	67	Mięso z udźca indyka ze skórą	236
Chleb pełnoziarnisty z żyta	62	Dorsz filety gotowane na parze	232
Szczypiorek	53	Wołowina polędwica	232
Płatki żytnie	46	Żółtko jaja kurzego	232
Kalarepa	45	Szynka z indyka	222
Kasza jagłana gotowana	44	Łosoś świeży	224
Kasza jęczmienna pęczak gotowana	39	Cielęcina łopatka, udziec	220
Ryz brązowy gotowany	38	Mięso z podudzia indyka i bez skóry	217
Figi suszone	36	Mintaj świeży	211
Ryż biały gotowany	34	Morszczuk świeży	210
Brokuły, ziemniaki gotowane w wodzie	32	Dorsz świeży	207
Por	32	Gęś tuszka	204
Cebula	30	Polędwica z indyka	189
Kasza jęczmienna perłowa gotowana	28	Dorsz w jarzynach gotowany	186
Morele suszone	27	Jajo kurze całe	186
Kapusta biała	27	Flądra świeża	182
Pietruszka korzeń, seler	23	Białko jaja kurzego	161

Burak, papryka czerwona	21	Łosoś wędzony	150
Kapusta kwaszona	17	Parówki z kurczaka	134
Banan	14	Serek twarogowy ziarnisty	121
Kiwi	13	Jogurt naturalny 2%	55
Maliny, poziomki	12	Mleko 2% i 1%	41
Arbuz, mango, pomidor	10	Mleko 3,4%, kefir 5%	40
Marchew	9	Śmietana 18%	32

Należy również zaznaczyć, że serotonina bierze udział w regulacji czynności motorycznej i wydzielniczej przewodu pokarmowego oraz uczestniczy w przewodnictwie bodźców czuciowych z przewodu pokarmowego do OUN. Ma to znaczenie szczególnie u osób ze zdiagnozowanym zespołem jelita nadwrażliwego (IBS, ang. *irritable bowel syndrome*), z jego postacią biegunkową, u których występuje wyższe stężenie serotoniny we krwi w porównaniu ze zdrowymi osobami. Stąd też wynika potrzeba monitorowania ilości spożywanego tryptofanu z dietą. Odwrotnie, osobom z postacią zaparciową IBS zaleca się zwiększoną ilość tego aminokwasu w diecie [38].

Zmiany w stężeniu serotoniny w mózgu związane są z występowaniem zaburzeń neuropsychiatrycznych [39]. Niskie jej stężenie stwierdza się u osób z depresją oraz nadmiernie agresywnych, a niedobór może powodować apatię, dekoncentrację, spadek tętna i temperatury ciała oraz skłonności do objadania się. Ponadto z niskim stężeniem serotoniny w ustroju, która w szyszynce ulega konwersji do melatoniny, wiążą się problemy ze snem. Istotny jest również fakt, że na stężenie serotoniny w mózgu może wpływać zwiększone zapotrzebowanie związane z: niewystarczającą ilością estrogenów u kobiet lub testosteronu u mężczyzn, brakiem światła słonecznego i aktywności fizycznej oraz stresem. U kobiet jest większa predyspozycja do zmian nastroju na skutek niższego stężenia serotoniny w organizmie i stwierdza się u nich 3-krotnie częstsze występowanie depresji i lęku, natomiast u mężczyzn częściej agresji i alkoholizmu [40].

Aminy biogenne stymulują OUN, wpływając na: zwiększenie wydolności psychofizycznej, poprawę pamięci, zdolności koncentracji, skrócenie czasu reakcji, poprawę refleksu i łagodzenie stanów depresyjnych, co może istotnie poprawiać samopoczucie. Dlatego innymi niezbędnymi aminokwasami w diecie są fenyloalanina i tyrozyna, z których przy udziale magnezu, cynku, żelaza, miedzi, witamin B₆, B₁₂ i C syntetyzowane są dopamina i powstające z niej w dalszym szlaku przemian – noradrenalina i adrenalina [41]. Dopamina, stanowiąc aż 80% całkowitej ilości amin katecholowych w mózgu ssaków, jest zaangażowana w regulację:

uwagi i motywacji, ośrodka nagrody, ruchów, koordynacji i napięcia mięśni, wydzielania hormonów oraz procesów emocjonalnych [39]. Natomiast stężenie noradrenaliny, rejestrowane w mózgu nocą, wzrasta wraz z wybudzeniem, co wpływa na utrzymanie aktywności organizmu w ciągu dnia, a jej deficyt prowadzi do obniżenia nastroju i depresji [42]. Biorąc pod uwagę naturalne źródła pokarmowe ww. aminokwasów, są one zawarte w produktach pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego (Tab. 2).

Tab. 2. Zawartość fenyloalaniny i tyrozyny, będących prekursorami amin katecholowych, w wybranych produktach spożywczych (g/100 g produktu) [21]

Produkty pochodzenia roślinnego		Produkty pochodzenia zwierzęcego	
Fenyloalanina			
Soja nasiona suche	1,67	Ser parmezan	2,01
Soczewica nasiona	1,38	Ser gouda tłusty	1,39
Orzechy arachidowe	1,30	Ser cheddar pełnotłusty	1,35
Len nasiona	1,26	Ser brie	1,03
Fasola biała nasiona suche	1,23	Ser ementaler pełnotłusty	1,43
Sesam nasiona	1,20	Ser camembert	1,06
Groch nasiona suche	1,17	Tuńczyk w oleju	1,15
Orzechy pistacjowe	1,04	Wątroba wieprzowa	1,08
Migdały	0,96	Wołowina rostbif	0,96
Orzechy włoskie	0,81	Wieprzowina schab surowy z kością	0,91
Otręby pszenne	0,68	Ser twarogowy chudy	0,91
Makaron dwujęczny z semoliny	0,62	Konina	0,85
Płatki owsiane	0,55	Ser typu „feta”	0,84
Kasza jaglana	0,51	Łosoś świeży	0,79
Kasza gryczana, Płatki jęczmienne	0,50	Szynka z piersi kurczaka	0,78
Orzechy laskowe	0,49	Mięso z piersi kurczaka	0,77
Kasza pęczak	0,44	Baranina udziec	0,74
Chleb graham	0,38	Dorsz świeży	0,73
Ryż brązowy	0,40	Jajo kurze	0,69
Bób, groszek zielony, ryż biały	0,33	Ser twarogowy ziarnisty	0,59
Kasza jęczmienna perłowa	0,32	Jogurt naturalny 2% tłuszczu	0,19
Szczypiorek	0,25	Kefir 2% tłuszczu	0,18
Chleb żytni razowy	0,27	Maślanka spożywcza 0,5% tłuszczu	0,17
Pietruszka liście	0,2	Mleko 2% tłuszczu	0,16
Chrzan, jarmuż	0,19	Mleko kozie	0,14
Tyrozyna			
Soja nasiona suche	1,25	Ser parmezan	2,1
Orzechy arachidowe	1,10	Ser ementaler	1,6
Dynia pestki	0,89	Ser cheddar, gouda pełnotłusty	1,5
Groch nasiona suche	0,86	Ser edamski	1,3
Soczewica czerwona	0,84	Ser brie, camembert pełnotłusty	1,1
Sesam nasiona	0,81	Kabanosy wołowe, wieprzowe	1,1
Orzechy włoskie	0,66	Ser twarogowy chudy	1,00

Słonecznik nasiona	0,65	Śledzie w sosie pomidorowym	1,00
Orzechy pistacjowe	0,62	Tuńczyk świeży	0,93
Fasola biała nasiona suche	0,60	Wołowina, rostbef	0,80
Migdały	0,60	Wątroba wieprzowa	0,80
Drożdże	0,57	Wieprzowina schab surowy z kością	0,78
Orzechy laskowe	0,51	Wieprzowina szynka surowa	0,77
Otręby pszenne	0,52	Wołowina pieczeń	0,77
Kasza gryczana	0,36	Mięso z piersi kurczaka bez skóry	0,74
Ryż biały	0,35	Cielęcina łopatka	0,70
Kasza jaglana	0,34	Wieprzowina karkówka, morszczuk	0,70
Kasza pęczak	0,32	Wątróbka z kurczaka	0,68
Bób	0,25	Śledź solony	0,67
Groszek zielony	0,23	Pstrąg strumieniowy świeży	0,65
Szczypiorek, figi suszone	0,18	Halibut biały świeży	0,63
Brukselka, jarmuż	0,13	Mięso z piersi indyka bez skóry	0,62
Czosnek, morele suszone	0,12	Dorsz świeży, karp	0,61
Pietruszka liście	0,14	Ser twarogowy ziarnisty	0,60
Por	0,10	Jajo kurze, gęś tuszka	0,50

Kwas glutaminowy, jako aminokwas pobudzający, występuje w największych ilościach w mózgu i działa jako neuroprzekaźnik w ok. 60% wszystkich neuronów [43]. Układ glutamatergiczny jest odpowiedzialny za większość informacji płynących w OUN, a inne neuroprzekaźniki służą jedynie do jego regulowania i modulowania pobudzenia. Przy współudziale żelaza i witaminy B₆, kwas ten jest przekształcany do kwasu γ-aminomastowego (GABA), głównego neuroprzekaźnika hamującego w 20% synaps OUN. GABA hamuje i równoważy działanie neuroprzekaźników pobudzających: acetylocholiny (ACh) i glutaminianu (44), a działając na receptory GABA-B, powoduje wzrost przepuszczalności dla Ca²⁺ i K⁺, co skutkuje hamowaniem uwalniania noradrenaliny, dopaminy i serotoniny. Ponadto GABA działa relaksująco, umożliwia prawidłowy i głęboki sen, stabilizuje ciśnienie krwi oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia skurczów mięśni [45]. Wykazano jednak, że spożycie białka bogatego w naturalny glutaminian, nie powoduje istotnej zmiany jego stężenia we krwi. Kwas ten nie ma łatwego dostępu do mózgu z powodu budowy BBB, jak i selektywnego, aktywnego transportu (Na⁺), w zależności od jego stężenia w mózgu, celem zachowania równowagi fizjologicznej. Natomiast przypuszcza się, że duże dawki tego kwasu, przyjmowanego w postaci dodatku do żywności (E621, monoglutaminian sodu), podnoszą znacząco jego stężenie w mózgu, co powoduje aktywację receptorów glutaminergicznych i może pobudzać komórki nerwowe do śmierci w procesie określanym obecnie jako

„ekscytotoksyczność” [46]. Dlatego istotne jest ograniczenie spożycia tej syntetycznej formy glutaminianu.

2.3. Węglowodany

Według WHO [47] węglowodany powinny stanowić 50-70% WED (<10% z cukrów prostych i <5% z cukrów dodanych), natomiast według polskich norm 40-65% [15]. Z dietą należy dostarczać głównie węglowodany złożone, o niskim indeksie glikemicznym (GI <50) i niskim, całodobowym ładunku glikemicznym (GL, ang. *glycemic load*) (GL <80). Powinny to być węglowodany obecne m.in. w ziarnach zbóż, pełnoziarnistym pieczywie, kaszach, płatkach zbożowych, ryżu brązowym, makaronach pełnoziarnistych, ziemniakach i nasionach strączkowych, gdyż głównym substratem dla komórek nerwowych jest glukoza. Ponadto, glukoza dostarcza grupę acetylową do syntezy ACh [48]. Jest transportowana przez BBB przy udziale transporterów glukozy GLUT1 (niezależnych od insuliny), a do neuronów za pomocą GLUT3 [49]. Jednocześnie wykazano, że spożycie węglowodanów przyczynia się do wzrostu stężenia tryptofanu w mózgu, a w rezultacie serotoniny, co wynika z faktu zwiększonej sekrecji insuliny, która ma wpływ na obniżenie stężenia aminokwasów LNAA, konkurujących z tryptofanem o pokonanie BBB [50].

Badania prowadzone na zwierzętach modelowych w latach 90. wykazały, że podawanie węglowodanów (85% skrobi + 15% sacharozy) wpływa na układ serotonergiczny. Gdy są one podane w I posiłku, powodują wzrost stężenia serotoniny w pierwszych 15 minutach, osiągając maksimum w 60', a następnie ulegają obniżaniu do 120' [51]. W badaniach Spadaro i wsp. wykazano, że podawanie szczurom przez 28 tygodni rafinowanych węglowodanów, przyczyniło się do zakłócenia regulacji apetytu w podwzgórzu, poprzez zmiany w sygnalizacji ośrodka głodu i sytości oraz wpływ na wzrost ekspresji genów serotoniny [52]. Intersujący jest fakt, że problem zaburzeń w metabolizmie serotoniny, w wyniku długotrwałego spożycia węglowodanów, częściej dotyczy samic [53,54].

2.4. Tłuszcze

Z nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA, ang. *saturated fatty acids*) w mózgu najwięcej występuje kwasu palmitynowego i stearynowego, z kwasów jednonienasyconych (MUFA, ang. *monounsaturated fatty acids*) – oleinowego, a z kwasów wielonienasyconych (PUFA, ang. *polyunsaturated fatty acids*) – arachidowego (ARA 15%) i dokozaheksaenowego (DHA 20%).

Według Das, aż 35% suchej masy dojrzałego mózgu stanowią PUFA rodziny *n-3* i *n-6*, których zawartość w diecie odzwierciedla m.in. stan błon komórkowych neuronów i ich przepuszczalności [55]. Do roli tych kwasów zalicza się m.in. aktywację systemu receptorów w odpowiedzi na wiązanie neurotransmitera, działanie antyapoptotyczne, udział w neurogenezie w hipokampie, synaptogenezie i rozwoju wypustek nerwowych, a także w metabotropowych szlakach sygnalizacyjnych serotoniny, dopaminy i noradrenaliny [56,57].

Najczęściej dostępny w diecie jest kwas cis-linolowy (LA), prekursor kwasów tłuszczowych z rodziny *n-6*, który może zostać zamieniony w wyniku procesów enzymatycznych w kwas γ -linolenowy (GLA), a następnie w arachidonowy (AA). Natomiast pochodzący z diety kwas α -linolenowy (ALA) z rodziny *n-3* ulega w ustroju konwersji do kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kolejno do kwasu DHA [58]. Ponieważ tylko 5% ALA ulega w ustroju konwersji do EPA, z czego zaledwie 1% zamieniony zostaje do DHA, kwas ten należy dostarczyć z dietą [18,55]. Już w latach 90. w badaniach przeprowadzonych na prosiętach, które karmione były paszą z niedoborem kwasów PUFA *n-6*, wykazano obniżenie stężenia tych kwasów w błonach mózgowych. Było to związane ze zmniejszeniem stężenia zarówno dopaminy, jak i serotoniny [59]. W innych badaniach wykazano, że niedobór PUFA *n-3* zmniejsza zawartość białka w transporterze glukozy GLUT1 o 23%, podczas gdy suplementacja tymi kwasami zwiększyła zawartość tego białka o 37% [60].

W badaniach Alemany i wsp. podawano myszom przez 11 tygodni dietę wzbogaconą w kwasy MUFA (obecne w dużych ilościach w oliwie z oliwek) i stwierdzono istotne zwiększenie ich zawartości w mózgach, przy jednoczesnym obniżeniu SFA. Wynik ten był korzystny, gdyż wysoki stosunek kwasów MUFA:SFA zwiększa płynność błony mózgowej [61]. Kolejne badania z udziałem zwierząt modelowych wykazały, że spożywanie kwasów SFA może powodować osłabienie aktywności układu dopaminergicznego mózgu. Stosowanie, krótkotrwałe (1-3 tyg.) i długotrwałe (6 tyg.), diety o umiarkowanej zawartości tłuszczu (21% WED, w tym około 62% SFA), zmniejszyło poziom czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. *brain-derived neurotrophic factor*) u gryzoni, co implikowało depresję (bezruch w teście przymusowej kąpieli) [62]. W innych badaniach wykazano antydepresyjne działanie kwasów tłuszczowych PUFA *n-3* związane z obniżeniem ryzyka rozwoju depresji poporodowej [63], a także agresji impulsywnej i samobójstw [64]. Efekt ten wynikał z działania przeciwzapalnego, neuroprotektoryjnego/neurotroficznego, a także modulacji neuroendokrynej. Nowsze badania przeprowadzone przez Hryhorczuk i wsp. wykazały,

że spożywanie diety bogatej w oliwę z oliwek (50% WED) przez 8-9 tyg., chroniło integralność układu dopaminergicznego mózgu u gryzoni, zmniejszając w ten sposób ryzyko zachowań przypominających depresję [65]. Grosso i wsp. stwierdzili wpływ zmian w zawartości kwasów tłuszczowych w diecie na występowanie zaburzeń w zachowaniu emocjonalnym [66]. Badacze ci dokonali metaanalizy 31 badań, obejmujących aż 255 076 osób zdrowych i ponad 20 000 osób z depresją i stwierdzili, że spożycie ryb zawierających kwasy DHA+EPA powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia depresji. Obecnie rekomendowane jest spożywanie ryb 2 razy w tygodniu (250 mg DHA+EPA), co zapewnia niezbędną ilość PUFA, przy czym zalecany stosunek kwasów tłuszczowych *n*-3 do *n*-6 wynosi 1:4 [15]. Źródłem kwasów tłuszczowych ALA powinny być przede wszystkim orzechy włoskie, siemię lniane i soja, natomiast kwasów EPA ryby pochodzące z zimnych mórz północnych, a DHA z ryb mórz południowych [15,21].

2.5. Witaminy

Witaminy (B₁, B₃, B₄, B₆, B₉, B₁₂, C) są niezastąpionymi kofaktorami w enzymatycznych reakcjach przekształcania aminokwasów w pełni funkcjonalne neuroprzekaźniki [40,67]. Ponadto trifosforan tiaminy (B₁) wpływa na wykorzystanie glukozy przez tkankę nerwową. Niacyna jest sprzężona z syntezą ACh i pomimo iż powstaje w ustroju z tryptofanu (z udziałem witaminy B₆), to jednak jej synteza nie jest wystarczająca (60 mg tryptofanu umożliwia syntezę 1 mg witaminy), aby pokryć dzienne zapotrzebowanie człowieka (10-30 mg/dobę). Brak w diecie pirydoksyny skutkuje obniżeniem stężenia GABA oraz amin katecholowych, w efekcie czego neurony mogą się przedwcześnie starzeć, przyczyniając się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [68]. Niedobór kwasu foliowego powoduje zaburzenia w syntezie amin katecholowych i występuje u pacjentów z zaburzeniami nastroju [69]. Kobalamina jest kofaktorem w syntezie dopaminy, noradrenaliny i serotoniny, a jej niedobór stwierdzano u osób w depresji, z demencją, a nawet z psychozami [70]. Witaminy C i E są niezbędne do unieszkodliwiania wolnych rodników tlenowych i ochrony neuronów przed stresem oksydacyjnym, na które podatne są te komórki ze względu na wysoką zawartość fosfolipidów [71]. Ponadto obniżenie stężenia we krwi witaminy E, powoduje spadek syntezy i obniżenie działania ACh, noradrenaliny i dopaminy [72]. Naturalnymi źródłami ww. witamin są przede wszystkim produkty zbożowe, nasiona roślin strączkowych, warzywa i owoce [21].

Szczególnie istotna w syntezie acetylocholiny jest cholina, która powstaje w wątrobie człowieka z seryny, metioniny, przy udziale witamin B₉, B₁₂, przy czym proces ten nie jest wystarczający. U kobiet jej synteza jest o 10-50% wydajniejsza niż u mężczyzn. Cholina łatwo przenika przez BBB, a jej wolne cząsteczki w mózgu mogą pochodzić z 4 znanych źródeł, tj. z: wychwytywanej z osocza (pochodzącej z diety), uwolnionej z fosfatydylocholiny (PC) błon komórkowych mózgu, pobranej ze szczeliny synaptycznej po hydrolizie ACh lub z podziału nowo syntetyzowanej PC, wytworzonej podczas metylacji fosfatydyloetanolaminy (PE) [73]. Cholina jest wykorzystywana wraz z acetylo-CoA, w zakończeniach cholinergicznym, do syntezy ACh (z udziałem witamin B₉, B₁₂ i metioniny) pod wpływem enzymu acetylotransferazy cholinowej (ChAT). Acetylocholina jest neuroprzekaźnikiem pobudzającym komórki rdzenia nadnerczy do wydzielania amin katecholowych. Dlatego niedobory choliny mogą obniżać sprawność umysłu, powodować stany lękowe, rozdrażnienie, bezsenność, dolegliwości sercowe i krążeniowe, bóle głowy, szum w uszach, nagromadzenie tłuszczów w wątrobie lub obstrukcje [74]. Ponadto zapotrzebowanie na cholinę w ustroju zwiększa się niemal 2-krotnie w sytuacjach stresu, jak i podczas intensywnego wysiłku fizycznego, gdyż jej stężenie we krwi zmniejsza się o ok. 10-40%. Biorąc powyższe pod uwagę, zaleca się, aby dietę uzupełniać produktami bogatymi w wolną cholinę oraz fosfatydylocholinę. Dla populacji polskiej przyjęto normy na poziomie AI 550 mg choliny/dobę dla mężczyzn i 425 mg choliny/dobę dla kobiet [15]. Ważniejszymi źródłami pokarmowymi choliny pochodzenia roślinnego są: fasola, len nasiona, migdały, kietki pszenicy, natomiast pochodzenia zwierzęcego: żółto jaja kurzego, wątroba (wołowa, cielęca, z kurczaka, z indyka), łosoś i krewetki. Warto również do diety wprowadzić produkty, takie jak: kalafior, kapusta i napary z herbaty zielonej/czarnej, gdyż zawierają one związki hamujące aktywność enzymów acetylo- i butyrylocholinoesterazy, co zapobiega przyspieszonemu rozkładowi ACh [75].

2.6. Składniki mineralne

Spośród składników mineralnych istotny jest cynk, który posiada zdolność modulowania plastyczności neuronów, normowania powstawiania pobudzenia i przewodzenia sygnałów w synapsach [76]. W szczelinie synaptycznej znajdują się jony wapnia i magnezu, które pozostają pod kontrolą receptorów glutaminergicznych NMDA (N-metylo-D-asparaginin) [77]. Natomiast mangan i żelazo jako metaloproteiny w neuronach i komórkach glejowych są

niezbędne do ich wzrostu i funkcji [78]. Ponieważ żelazo jest składnikiem hydroksylaz biorących udział w syntezie dopaminy i serotoniny oraz bierze udział w homeostazie GABA, jego niedobory przyczyniają się nie tylko do pogorszenia zdolności uczenia się i zdolności motorycznych, ale także do występowania problemów emocjonalnych i psychologicznych [79]. Miedź bierze udział w syntezie neurotransmiterów oraz wykazuje działanie neuroprotekcyjne poprzez cytoplazmatyczną reduktazę nadadtlenkową [80]. Ograniczenie ilości nadadtlenków lipidów w OUN pośrednio odbywa się z udziałem selenu, jako składnika peroksydazy glutationowej (GPx). Niska zawartość boru pochodzącego z diety powoduje znacznie gorsze wyniki w różnych zadaniach poznawczych i psychomotorycznych. Natomiast u pacjentów z niedoborem chromu, przy nietolerancji glukozy, obserwuje się upośledzone wykorzystanie energii oraz zaburzenia nerwowe i mózgowe [81]. Naturalnymi źródłami ww. składników mineralnych są przede wszystkim produkty nabiałowe, mięso, ryby, produkty zbożowe, nasiona roślin strączkowych oraz warzywa i owoce [21].

3. Podsumowanie

Resumując, przede wszystkim urozmaicenie oraz zbilansowanie diety we wszystkie grupy produktów spożywczych, zapewni w ustroju podaż niezbędnych składników odżywczych i regulatorowych warunkujących prawidłowe funkcjonowanie OUN, którego czynność wpływa na stan psychiczny. Mimo iż wielokrotnie wykazywano istotny wpływ składników żywności na funkcjonowanie mózgu, to jednak konieczne są dalsze badania określające mechanizm ich działania oraz warunki zastosowania dietoterapeutycznego u ludzi.

Bibliografia

1. WHO. 2004. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice (Summary Report). WHO, Geneva.
2. Galderisi S., Heinz A., Kastrup M. et al. Toward a new definition of mental health. *World Psychiatry*. 2015; 14(2):231-233.
3. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 2011; 21(9):655-679.
4. Huhn M., Tardy M., Spineli L.M. et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(6):706-715.
5. Choudhury A., Sahu T., Ramanujam P.L. et al. Neurochemicals, behaviours and psychiatric perspectives of neurological diseases. *Neuropsychiatry*. 2018; 8(1):395-424.
6. Spitzer N.C. Activity-dependent neurotransmitter respecification. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; 13(2):94-106.
7. Lim S.Y., Kim E.J., Kim A. et al. Nutritional Factors Affecting Mental Health. *Clinical Nutrition Research*. 2016; 5(3):143-152.
8. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutrition Journal*. 2008; 7:2.
9. Cummings A.J., Knibb R.C., King R.M. et al. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010; 65(8):933-945.
10. Teasdale S.B., Ward P.B., Rosenbaum S. et al. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *British Journal Psychiatry*. 2017; 210(2):110-118.
11. Kavouras S., Anastasiou C. Water physiology. Essentiality, metabolism and health implications. *Nutrition Today*. 2010; 45(6):S27-S32.
12. OIOM (Institute of Medicine of the National Academies) 2004. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. *National Academies Press*, Washington, DC. 4: 73-185.
13. Bossingham M.J., Carnell N.S., Campbell W.W. Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 81(6):1342-1350.
14. Patel S., Patel J., Patel M. et al. Say yes to warm for remove harm: amazing wonders of two stages of water! *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2015; 2(4):444-460.
15. Jarosz M. (red.) Normy żywienia dla populacji Polski. Wydawnictwo IŻŻ, Warszawa 2012.
16. Pross N. Effects of dehydration on brain functioning: a life-span perspective. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017; 70(suppl 1):30-36.
17. Woźniewicz M. Zapotrzebowanie na wodę i ocena jej pobrania [w:] Woda w żywieniu i jej źródła (red.) Brzozowska A., Gawęcki J. Wyd. Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu. 2015; 39-46.
18. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for water. *European Food Safety Authority Journal*. 2010; 8(3):1459-1507.
19. Respondek W., Traczyk I. Wody mineralne jako źródło wybranych składników mineralnych w diecie. *Standardy Medyczne*. 2007; 7(4):86-90.
20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 marca 2011 r. w sprawie naturalnych wód mineralnych, wód źródlanych i wód stołowych, Dz.U. 2011 nr 85 poz. 466.
21. Kunachowicz H., Przygoda B., Nadolna I. et al. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wyd. PZWL, Warszawa 2017.
22. Yuan L., Liu J., Zhen J. et al. Vegetable and fruit juice enhances antioxidant capacity and regulates antioxidant gene expression in rat liver, brain and colon. *Genetics and Molecular Biology*. 2017; 40(1):134-141.
23. Zhang J., Zhang N., Du S. et al. The effects of hydration status on cognitive performances among young adults in Hebei, Chiny: randomized controlled trial (RCT). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15(7):1477.

24. FAO 2013. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. FAO Food and Nutrition paper 92, Food And Agriculture Organization Of The United Nations, Rome.
25. Briguglio M., Dell'Osso B., Panzica G. et al. Dietary Neurotransmitters: a narrative review on current knowledge. *Nutrients*. 2018; 10(5):591.
26. de Koning T.J. Amino acid synthesis deficiencies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017; 40(4):609-620.
27. Riedel W.J., Klaassen T., Schmitt J.A. Tryptophan, mood and cognitive function. *Brain, Behavior and Immunity*. 2002; 16(5):581-589.
28. Ruddick J.P., Evans A.K., Nutt D.J. et al. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2006; 8(20):1-27.
29. Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*. 2016; 21(6):738-748.
30. Wurtman R., Hefti F., Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Reviews*. 1980; 32(4):315-335.
31. Gleeson M. Interrelationship between physical activity and branched-chain amino acids. *Journal of Nutrition*. 2005; 135(6 suppl):1591-1595.
32. Gardier A., Wurtman R.J. Persistent blockade of potassium-evoked serotonin release from rat frontocortical terminals after fluoxetine administration. *Brain Research*. 1991; 540(1-2):325-330.
33. Rouch C., Nicolaidis S., Orosco M. Determination, using microdialysis, of hypothalamic serotonin variations in response to different macronutrients. *Physiology and Behavior*. 1998; 65(4-5):653-657.
34. Fischer K., Colombani P.C., Langhans W. Carbohydrate to protein ratio in food and cognitive performance in the morning. *Physiology and Behavior*. 2002; 75(3):411-423.
35. Wurtman R.J., Wurtman J.J., Regan M.M. et al. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 77(1):128-132.
36. Choi S., Disilvio B., Fernstrom M.H. et al. Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates. *Physiology Behavior*. 2009; 98(1-2):156-162.
37. Fernstrom J.D., Langham K.A., Marcelino L.M. et al. The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Clinical Nutrition*. 2013; 32(6):1073-1076.
38. Berstad A., Raa J., Valeur J. Tryptophan: 'essential' for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014; 49(12):1493-1498.
39. Frederick A.L., Stanwood G.D. Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Developmental Neuroscience*. 2009; 31(1-2):7-22.
40. Holford P. Depression: the nutrition connection. *Primary Care Mental Health*. 2013; 1:9-16.
41. Fernstrom J.D., Fernstrom M.H. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *Journal of Nutrition*. 2007; 137(6 Suppl1):1539S-1547S, discussion 1548S.
42. Markowicz-Naręiewicz A.E. Związek między wydzielaniem neuroprzekaźników a powstawaniem chorób psychicznych – na szczegółowo omówionym przykładzie depresji. Sympozja I: Neurokognitywistyka w patologii i zdrowiu 2009-2011. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2011; 55-59.
43. Kaindl A.M., Ikonomidou C. Glutamate antagonists are neurotoxins for the developing brain. *Neurotoxicity Research*. 2007; 11(3-4):203-218.
44. Kostowski W., Witanowska A. Podwójne oblicze GABA: hamowanie i pobudzenie. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2009; 3-4:173-178.
45. Hinton T., Graham J.A.R. GABA, The Major Inhibitory Neurotransmitter in the Brain. Reference Module in Biomedical Sciences. *Elsevier*. 2018
46. Zhou Y., Danbolt N.C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*. 2014; 121(8):799-817.
47. WHO 2015. Sugars intake for adult and children Guideline. WHO, Geneva.

48. Ragozzino M.E., Unick K.E., Gold P.E. Hippocampal acetylcholine release during memory testing in rats: augmentation by glucose. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93(10):4693-4698.
49. Duelli R., Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News in Physiological Sciences*. 2001; 16:71-76.
50. Fernstrom J. Large neutral amino acids: Dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids*. 2013; 45(3):419-430.
51. Rouch C., Nicolaidis S., Orosco M. Determination, using microdialysis, of hypothalamic serotonin variations in response to different macronutrients. *Physiology Behavior*. 1998; 65(4-5):653- 657.
52. Spadaro P.A., Naug H.L. DU Toit E.F. et al. A refined high carbohydrate diet is associated with changes in the serotonin pathway and visceral obesity. *Genetics Research*. 2015; 97:e23.
53. Inam Q., Jabeen B., Haleem M.A. et al. Long-term consumption of sugar-rich diet decreases the effectiveness of somatodendritic serotonin-1A receptors. *Nutritional Neuroscience*. 2008; 11(6):277-282.
54. Inam Q., Ikram H., Shireen E. et al. Effects of sugar rich diet on brain serotonin, hyperphagia and anxiety in animal model of both genders. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 29(3):757-763.
55. Das U.N. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnology Journal*. 2006; 1(4):420-439.
56. Heinrichs S.C. Dietary omega-3 fatty acid supplementation for optimizing neuronal structure and function. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2010; 54(4):447-456.
57. Tokuda H., Kontani M., Kawashima H. et al. Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience Research*. 2014; 88:58-66.
58. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003; 48(3):195-203.
59. De la Presa Owens S., Innis S.M. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *Journal of Nutrition*. 1999; 129(11):2088-2093.
60. Pifferi F., Jouin M., Alessandri J.M. et al. n-3 Fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids*. 2007; 77(5-6):279-286.
61. Alemany R., Navarro M.A., Vögler O. et al. Olive oils modulate fatty acid content and signaling protein expression in apolipoprotein e knockout mice brain. *Lipids*. 2010; 45(1):53-61.
62. Sharma S., Zhuang Y., Gomez-Pinilla F. High-fat diet transition reduces brain DHA levels associated with altered brain plasticity and behaviour. *Scientific Reports*. 2012; 2:431.
63. Parker G., Hegarty B., Granville-Smith I. et al. Is essential fatty acids status in late pregnancy predictive of post-natal depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015; 131(2):148-156.
64. Hibbelen J., Grow R. The potential for military diets to reduce depression suicide, and impulsiw aggression: a review of current evidence for omega-3 and omega-6 fatty acids. *Military Medicine*. 2014; 179(suppl 11):117-128.
65. Hryhorczuk C., Florea M., Rodaros D. et al. Dampened mesolimbic dopamine function and signaling by saturated but not monounsaturated dietary lipids. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(3):811-821.
66. Grosso G., Micek A., Marventano S. et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 205:269-281.
67. Challem J. Current controversies in nutrition: why nutrition should be your first-line therapy. *Alternative and Complementary Therapies*. 2011; 17(6):319-322.
68. Murakami K., Miyake Y., Sasaki S. et al. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72(8):763-768.
69. Copen A., Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *Journal of Psychopharmacology*. 2005; 19(1):59-65.
70. Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrient*. 2013; 5(11):4521-4539.

71. Lee L., Kang S.A., Lee H.O. et al. Effect of supplementation of vitamin E and vitamin C on brain acetylcholinesterase activity and neurotransmitter levels in rats treated with scopolamine, an inducer of dementia. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2011; 47(5):323-328.
72. Heller R., Unbehauen A., Schellenberg B. et al. L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(1):40-47.
73. Wurtman R.J., Cansevi M., Ulus H. Choline and Its Products Acetylcholine and Phosphatidylcholine. In: Lajtha A., Tettamanti G., Goracci G. (eds) *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer, Boston, MA. 2009.
74. Ueland P. M. Choline and betaine in health and disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011; 34(1):3-15.
75. Roseiro L.B., Rauter A.P., Serralheiro M.L.M. Polyphenols as acetylcholinesterase inhibitors: Structural specificity and impact on human disease. *Nutrition and Aging*. 2012; 1(2):99-111.
76. Gapys B., Raszeja-Specht A., Bielarczyk H. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2014; 50(1):45-52.
77. Rude R.K., Shils M.E. 2006. Magnesium. [in:] *Modern Nutrition in Health and Disease*. Shils M.E., Shike M., Ross A.C. et al. (red.). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 223-247.
78. Upadhyay R.K. Transendothelial transport and its role in therapeutics. *International Scholarly Research Notices*. 2014; Article ID 309404.
79. Kim J., Wessling-Resnick M. Iron and Mechanisms of Emotional Behavior. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014; 25(11):1101-1107.
80. Lutsenko S., Bhattacharjee A., Hubbard A.L.. Copper handling machinery of the brain. *Metallomics*. 2010; 2(9):596-608.
81. Brownley K.A., Boettiger C.A., Young L. et al. Dietary chromium supplementation for targeted treatment of diabetes patients with comorbid depression and binge eating. *Medical Hypotheses*. 2015; 85(1):45-48.

Role of obesity and alcohol on metabolic and hormonal status and the hippocampal neurogenesis

Joanna H. Śliwowska

Laboratory of Neurobiology, Institute of Zoology, Department of Veterinary Medicine and Animal Sciences,
Poznan University of Life Sciences

Joanna H. Śliwowska: joanna.sliwowska@gmail.com

Summary

Excessive consumption of food rich in carbohydrates and fats largely attribute to the current obesity epidemic. Moreover, obesity is considered as the main risk factor for the development of diabetes type 2. Alcohol, when consumed during pregnancy, could lead to development of the Fetal Alcohol Syndrome in offspring. This paper will focus on the impact of obesity and alcohol on metabolic and hormonal status. In particular alterations in reproductive outcomes will be discussed. Both clinical studies and research including preclinical models will be presented. Effects of diet and alcohol on adult hippocampal neurogenesis will be explored.

Keywords: obesity, diabetes, alcohol, kisspeptin, hippocampal neurogenesis

Streszczenie

Efektom spożywania diety bogatej w cukry i tłuszcze jest eskalacja problemu otyłości, mogącej w konsekwencji prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2. Z kolei spożywanie alkoholu w okresie ciąży może przyczynić się do powstania Płodowego Zespołu Alkoholowego. W tym artykule zostanie omówiony wpływ otyłości i alkoholu na status metaboliczny oraz hormonalny. W szczególności uwaga zostanie poświęcona działaniu ww. czynników na zaburzenia procesów rozrodczych. Przedstawione zostaną badania kliniczne i przedkliniczne na zwierzętach. Ponadto opisane będą efekty diety i alkoholu na procesy neurogenezy w hipokampie.

Słowa kluczowe: otyłość, cukrzyca, alkohol, kisspeptyna, neurogeneza w hipokampie

Obesity and diabetes type 2 (DM2) epidemic

Excessive consumption of foods largely attribute to the current obesity epidemic [1]. Additionally, obesity is considered as the main risk factor for the development of diabetes type 2 (DM2), which accounts for about 90% of diabetes cases. As the obesity and diabetes emerge throughout the globe, the World Health Organization (WHO) recognized those diseases as the biggest public health problem. Approximately 30% of the world population is overweight or obese, and the rates for obesity and associated diseases are continuing to rise. Most common causes of this metabolic disruption are: positive energy balance, sedentary lifestyle and limited physical activity [2,3].

Besides primary metabolic health problems occurring in people with obesity and DM2, such as elevated blood glucose level, insulin resistance, and pancreatic islet β cell dysfunction [4], there are numerous of secondary abnormalities. Obesity is associated with memory loss, especially declarative memory which depends on the hippocampus, cognitive impairment,

and Alzheimer's disease [5,6]. Moreover, obese people suffer from damage to the cardiovascular system, eyes, kidneys, nerves, and reproductive system [7,8]. Alterations in reproductive system include disruptions of the menstrual cycle in women, decrease in testosterone (T) levels and spermatogenesis in men, hypogonadism, premature child birth, miscarriages and infertility [7].

The hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis: Role of kisspeptin

Reproduction is governed by the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. The key element of this axis is the hypothalamus, which secretes gonadotropin-releasing hormone (GnRH), stimulating the pituitary gland to secrete gonadotropins: luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Gonadotropins in turn act on the gonads – ovaries and testes – to stimulate their maturation, gametogenesis and production of steroid hormones [9].

The most potent stimulator of the axis is a neuropeptide called kisspeptin (KP), encoded by *Kiss1* gene [10]. Interestingly, KP was firstly discovered in 1996 as a metastasis inhibitor in melanoma cells and known as metastatin [11]. In 2003, it was shown that KP is a key molecule in the regulation of the HPG axis, as the absence of KP or its functional receptor resulted in the hypogonadotropic hypogonadism (HH), a condition characterized by low sex hormones and gonadotropin levels. The HH is manifested as an absence of puberty by 18 years of age, poorly developed secondary sexual characteristics, or infertility [12,13].

KP is secreted mainly in the part of the brain called the hypothalamus, however it is also present in peripheral organs e.g., placenta, pancreas, fat, liver and gonads. More recently, it was discovered that this peptide does not act alone, as KP neurons located in the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARC) co-express KP, neurokinin B (NKB) and dynorphin (DYN) in most mammalian species. These cells in the ARC have been renamed KNDy neurons [14].

Effects of obesity and diabetes on hormonal status and reproductive functions in animals

Animal models of obesity and diabetes help us to understand mechanism(s) of development of these diseases. These include genetically-induced obesity, diet-induced obesity using high-fat (HFD) and/or high-carbohydrate content diets, or a combination of both [15]. In obese animals numerous alterations are observed such as increased weight, body fat,

glucose levels, insulin resistance or other abnormalities in its production, increased cholesterol, triglyceride and leptin levels, and abnormal functioning of the pancreas, which may lead to the development of DM2 [15]. Likewise, there are different animal models of DM2, with commonly used rodent model, in which a toxin called streptozotocin (STZ) is injected to destroy pancreatic cells [16,17]. Additionally, to mimic the fact that uncontrolled obesity may leads to development of DM2, STZ is injected to obese animals.

In our study rats were fed with HFD (50% calories from fat) to induce obesity or were given HFD and later injected with STZ to mimic DM2 state. An increased body weight was reported in obese and DM2 rats, with females gaining less weight compared to males [18-20]. Rise in glucose level and insulin resistance was found. Moreover, an increase in triglycerides and cholesterol were noted. Additionally, in obese animals rise in leptin level was observed. There were also changes in sex steroids profiles with male rats having lower testosterone levels and female rats having higher estradiol (E₂) levels [18-20]. Above alterations mimic changes observed in human with metabolic disorders.

Moreover, in our rat model sex differences were reported in response of KNDy neurons to DM2. While male DM2 rats had increased number of kisspeptin-immunoreactive (KP-ir), neurokinin B (NKB-ir) and Dynorphin A-ir (DYN A-ir) neurons in the ARC. There was no influence of DM2 on these neurons in female rats. On the other hand, obesity had no influence on number of above neurons neither in male nor in female rats. It is concluded that differences in sex steroids levels in females and males could be responsible for observed sex-specific response of KNDy neurons to DM2 [18,20]. Additionally, DM2 male rats had decreased LH levels and females were characterized by increased level of estrogen and irregular estrous cycles [18,20].

Effects of alcohol exposure on hormonal status and reproductive functions in animals

Alcohol can be given to animals in a liquid diet, injected, delivered directly into stomach or inhaled in vapor chambers [21]. The first method is the most relevant to human way of alcohol consumption. Moreover, alcohol can be delivered during pregnancy, adolescent or in the adult animals [22]. Here effects of prenatal alcohol exposure (PAE) on hormonal outcomes in offspring will be discussed. This model was develop to study mechanism(s) of alcohol actions, which occur when mothers drink alcohol during pregnancy. It was not until 1973 when

scientists examined eight children born to alcohol-addicted mothers and found a characteristic pattern of cranial malformations [23]. Three diagnostic criteria for FAS (Fetal Alcohol Syndrome) were proposed: 1) central nervous system dysfunctions, 2) growth deficiencies, and 3) specific facial dysmorphology [23].

Additionally in children and adults with FAS reproductive dysfunctions were found. Daughters of women who drank heavily during pregnancy had a trend to late menarche [24]. Increased testosterone concentrations and decreased tissue responsiveness to T for both males and females, but not to changes in Tanner stages or age at menarche, have been reported after PAE [25]. Exposure to alcohol *in utero* had also an adverse effect on Sertoli cells in testis, which results in reduced sperm concentrations [26].

In our rat model alcohol was given to pregnant mothers in liquid diet during whole pregnancy, and its effects were examined in offspring. It was found that PAE delayed the age-dependent increase in the following hormones: estradiol, progesterone, prolactin and luteinizing hormone levels during puberty in females. Moreover, the levels of these hormones were lower in adult PAE females compared to controls. Females also had a delayed time of vaginal opening, indicating later puberty onset [27]. As adult PAE females have altered response to ovariectomy (removal of gonads) and sex steroids (estradiol and/or progesterone) replacement [28]. In male rodents, the effects of PAE include reduced testis, prostate and seminal vesicle weights, abnormal sexual behavior [29], delayed onset of spermatogenesis [30], and a reduction in gonadotropin secretion [31-33]. It was revealed that at least in females, delayed puberty could be related to the lack of increase in Kiss1 mRNA levels in the hypothalamus at the time of expected puberty onset [27].

How the knowledge from animal studies can be translated into human studies?

KP is a successful therapeutic drug used in human reproduction, including treatment of delayed and precocious puberty, subfertility, and contraception [34]. Clinical studies indicate its potential use in diabetic patients, as kisspeptin-10 (KP-10) given to men with DM2 and central hypogonadism induced increase in T secretion [35]. Studies from animal models have also shown that KP may be involved in the regulation of insulin secretion [36].

There is also a body of evidences indicate the role of diet and alcohol in the adult hippocampal neurogenesis, which will be discussed below.

Are new neurons born in the adult brain?

For almost a century from the late 1800s to the late 1900s the “central dogma” of no generation of new neurons in adult brain exist [37]. Nowadays with the development of new techniques, we know that neurogenesis occurs in the hippocampus of adult animals and possibly also in human [38-41]. Hippocampus is a structure of the brain, which is involved in learning and memory. Of particular interest, the feature of adult hippocampal neurogenesis is its plasticity in response to environment factors, including diet [42]. Inadequate diet leading to obesity, stress, and alcohol were shown to slow down the adult hippocampal neurogenesis (AHN), while physical activity e.g., running and enriched environment stimulate AHN.

Effects of alcohol and diet on the adult hippocampal neurogenesis

In our study on rats effects of PAE on the adult hippocampal neurogenesis were sexually dimorphic, with adult males prenatally exposed to alcohol having a decrease in AHN, while in females no changes in AHN were reported. Interestingly, when animals were subjected to a stress both males and females were not able to suppress AHN [43,44]. In the healthy organism during the stressful condition all unnecessary processes (including neurogenesis) are suppressed to allow use of energy to cope with stressors. Thus, it was concluded that PAE altered normal neurogenic response to stressors. Indeed, children with FAS had difficulties with coping in stressful situations. In animal models of PAE increased levels of corticosterone (stress hormone) was also reported, and it was revealed that different stressors suppress process of neurogenesis in animals [45].

In another model of alcohol exposure, called binge drinking, alcohol was given in a high concentration through a short period of time to mimic weekend type of heavy drinking, and a decrease in number of new neurons in the hippocampus in male rats was seen. Interestingly physical activity (running for 2 hours, 3 times/week) increased AHN in alcohol drinking animals [46].

Numerous studies also indicate that in animals receiving diet, which lead to obesity decreased hippocampal neurogenesis, while calorie restrictions increased processes of neurogenesis [47]. Above factors may in turn influence functions of the hippocampus such learning and memory formation.

Summary

Clinical studies and experiments performed on animals indicate that there are reproductive dysfunctions in obesity and DM2. Moreover, animal studies emphasized that there are also sex differences in response of KNDy neurons to DM2. The sex-specific variations observed in rat model of DM2 suggest that differentiated therapeutic strategies should be considered in men and women suffering from DM2.

Sex-specific actions has also been reported in the adult hippocampal neurogenesis in male and female rats exposed prenatally to alcohol. Finally, it was shown that unhealthy diet leading to obesity and stress suppress, while enriched environment, dietary restriction, and physical activity, e.g. running increase hippocampal neurogenesis in animals. These factors may in turn influence functions of the hippocampus and lead to impairment or improvement in learning and memory.

Bibliography

1. Dulloo A.G., Jacquet J., Solinas G. et al. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2010; 34(Suppl 2):S4-17.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014.
3. WHO. Obesity factsheet No. 311. 2016
4. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*. 2014; 140(5):579-581.
5. Gustafson D., Rothenberg E., Blennow K. et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(13):1524-1528.
6. Whitmer R.A., Gunderson E.P., Quesenberry C.P. et al. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*. 2007; 4(2):103-109.
7. Mahutte N., Kamga-Ngande C., Sharma A. et al. Obesity and Reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 40(7):950-966.
8. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2007; 14(6):482-487.
9. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Progress in Hormone Research*. 1980; 36:53-88.
10. Ziarniak K., Dudek M., Śliwowska J.H. Kisspeptyna. Peptyd o wielu obliczach. *Kosmos*. 2016; 65(2):217-225.
11. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88(23):1731-1737.
12. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(19):10972-10976.
13. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(17):1614-1627.
14. Lehman M.N., Coolen L.M., Goodman R.L. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2010; 151(8):3479-3489.

15. Lutz T.A., Woods S.C. Overview of animal models of obesity. *Current protocols in pharmacology*. 2012; 5(5): 61.
16. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*. 2001; 50(6):537-546.
17. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental biology and medicine*. 2012; 237(5):481-490
18. Dudek M., Kolodziejcki P., Pruszyńska-Oszmałek E. et al. Effects of Orchidectomy and Testosterone Replacement on Numbers of Kisspeptin-, Neurokinin B-, and Dynorphin A-Immunoreactive Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus in Obese and Diabetic Rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2017; 29(2).
19. Dudek M., Kolodziejcki P.A., Pruszyńska-Oszmałek E. et al. Effects of orchidectomy and testosterone replacement on numbers of kisspeptin-, neurokinin B-, and dynorphin A-immunoreactive neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus in obese and diabetic rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2016.
20. Ziarniak K., Kołodziejcki P.A., Pruszyńska-Oszmałek E. et al. High-fat diet and type 2 diabetes induced disruption of the oestrous cycle and alteration of hormonal profiles, but did not affect subpopulations of KNDy neurons in female rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2018; 30(11):e12651.
21. Sliwowska J.H., Ziarniak K., Dudek M. et al. Dangerous liaisons for pubertal maturation: the impact of alcohol consumption and obesity on the timing of puberty. *Biology of Reproduction*. 2019; 100(1):25-40.
22. Weinberg J., Sliwowska J.H., Lan N. et al. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of neuroendocrinology*. 2008; 20(4):470-88.
23. Jones K.L., Smith D.W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973; 302(7836):999-1001.
24. Robe L.B., Robe R.S., Wilson P.A. Maternal heavy drinking related to delayed onset of daughters menstruation. *Currents in alcoholism*. 1979; 7:515-520.
25. Carter R.C., Jacobson J.L., Dodge N.C. et al. Effects of prenatal alcohol exposure on testosterone and pubertal development. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2014; 38(6):1671-1679.
26. Ramlau-Hansen C.H., Toft G., Jensen M.S. et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Human reproduction*. 2010; 25(9):2340-2345.
27. Sliwowska J.H., Comeau W.L., Bodnar T.S. et al. Prenatal Alcohol Exposure and Pair Feeding Differentially Impact Puberty and Reproductive Development in Female Rats: Role of the Kisspeptin System. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2016; 40(11):2368-2376.
28. Sliwowska J.H., Bodnar T.S., Weinberg J. Prenatal alcohol exposure alters response of kisspeptin-ir neurons to estradiol and progesterone in adult female rats. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2014; 38(11):2780-2789.
29. Udani M., Parker S., Gavalier J. et al. Effects of in utero exposure to alcohol upon male rats. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1985; 9(4):355-359.
30. Lan N., Vogl A.W., Weinberg J. Prenatal ethanol exposure delays the onset of spermatogenesis in the rat. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013; 37(7):1074-1081.
31. McGivern R.F., Handa R.J., Raum W.J. Ethanol exposure during the last week of gestation in the rat: inhibition of the prenatal testosterone surge in males without long-term alterations in sex behavior. *Neurotoxicology and teratology*. 1998; 20(4):483-490.
32. McGivern R.F., Handa R.J., Redei E. Decreased postnatal testosterone surge in male rats exposed to ethanol during the last week of gestation. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1993; 17(6):1215-1222.
33. Wilson ME, Handa RJ. Gonadotropin secretion in infantile rats exposed to ethanol in utero. *Alcohol*. 1997; 14(5):497-501.

34. Yang L., Dhillon W. Kisspeptin as a therapeutic target in reproduction. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016; 20(5):567-575.
35. George J.T., Veldhuis J.D., Tena-Sempere M. et al. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. *Clinical Endocrinology*. 2013; 79(1):100-104.
36. Dudek M., Ziarniak K., Sliwowska J.H. Kisspeptin and Metabolism: The Brain and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9:145.
37. Ramón y Cajal S. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nerviosa. Madrid: N. Moya. 1913-1914.
38. Bergmann O., Spalding K.L., Frisen J. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015; 7(7):a018994.
39. Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N. et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(4):589-599.
40. Cameron H.A., Glover L.R. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annual Review of Psychology*. 2015; 66:53-81.
41. Kuhn H.G., Dickinson-Anson H., Gage F.H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *The Journal of Neuroscience*. 1996; 16(6):2027-2033.
42. Sliwowska J.H. Prenatal alcohol exposure and its effects on hippocampal anatomy and function. Novinka, editor. New York: *Nova Science Publishers, Inc.*; 2010.
43. Sliwowska J.H., Barker J.M., Barha C.K. et al. Stress-induced suppression of hippocampal neurogenesis in adult male rats is altered by prenatal ethanol exposure. *Stress*. 2010; 13(4):301-313.
44. Uban K.A., Sliwowska J.H., Lieblich S. et al. Prenatal alcohol exposure reduces the proportion of newly produced neurons and glia in the dentate gyrus of the hippocampus in female rats. *Hormones and Behaviour*. 2010; 58(5):835-843.
45. Veena J., Rao B.S., Srikumar B.N. Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011; 2(1):26-37.
46. West R.K., Wooden J.I., Barton E.A. et al. Recurrent binge ethanol is associated with significant loss of dentate gyrus granule neurons in female rats despite concomitant increase in neurogenesis. *Neuropharmacology*. 2019; 148:272-283.
47. Morgan A.H., Andrews Z.B., Davies J.S. Less is more: Caloric regulation of neurogenesis and adult brain function. *Journal of neuroendocrinology*. 2017; 29(10):e12512.

Dieta a choroba Alzheimera

Marta Steczkowska⁽¹⁾, Anna Gąsiorowska^(1,2), Grażyna Niewiadomska⁽¹⁾

¹Centrum Neurobiologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

²Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Marta Steczkowska: m.steczowska@nencki.gov.pl

Streszczenie

Proces starzenia się zwiększa ryzyko zachorowania na choroby neurodegeneracyjne, w tym chorobę Alzheimera. Jej cechą jest m.in. utrata neuronów, powiązana z występowaniem stresu oksydacyjnego i rozległego stanu zapalnego w mózgu. Nie opracowano do tej pory sposobu zapobiegania chorobie i skutecznej jej terapii. W pracy zawarto opis dotychczasowych ustaleń o wpływie diety na profilaktykę i leczenie choroby Alzheimera. Uwzględniono niekorzystny wpływ otyłości na ryzyko jej rozwoju, a także możliwe działanie terapeutyczne diety śródziemnomorskiej i ketogenicznej oraz nutraceutyków pozyskanych ze składników żywności.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, nadwaga, dieta śródziemnomorska, dieta ketogeniczna, suplementy diety

Diet and Alzheimer's disease

Summary

The process of ageing increases risk of neurodegenerative diseases development. They include Alzheimer's disease which is manifested by cognitive impairment. One of its characteristic features is death of neurons, which can be positively correlated with oxidative stress and systemic inflammatory process in the brain. Neither prevention method nor effective treatment has been found so far. The aim of this article was to describe the influence of obesity, ketogenic and the Mediterranean diets as well as individual compounds possessed from diet ingredients, in prevention and therapy of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, overweight, Mediterranean diet, ketogenic diet, dietary supplements

Wstęp

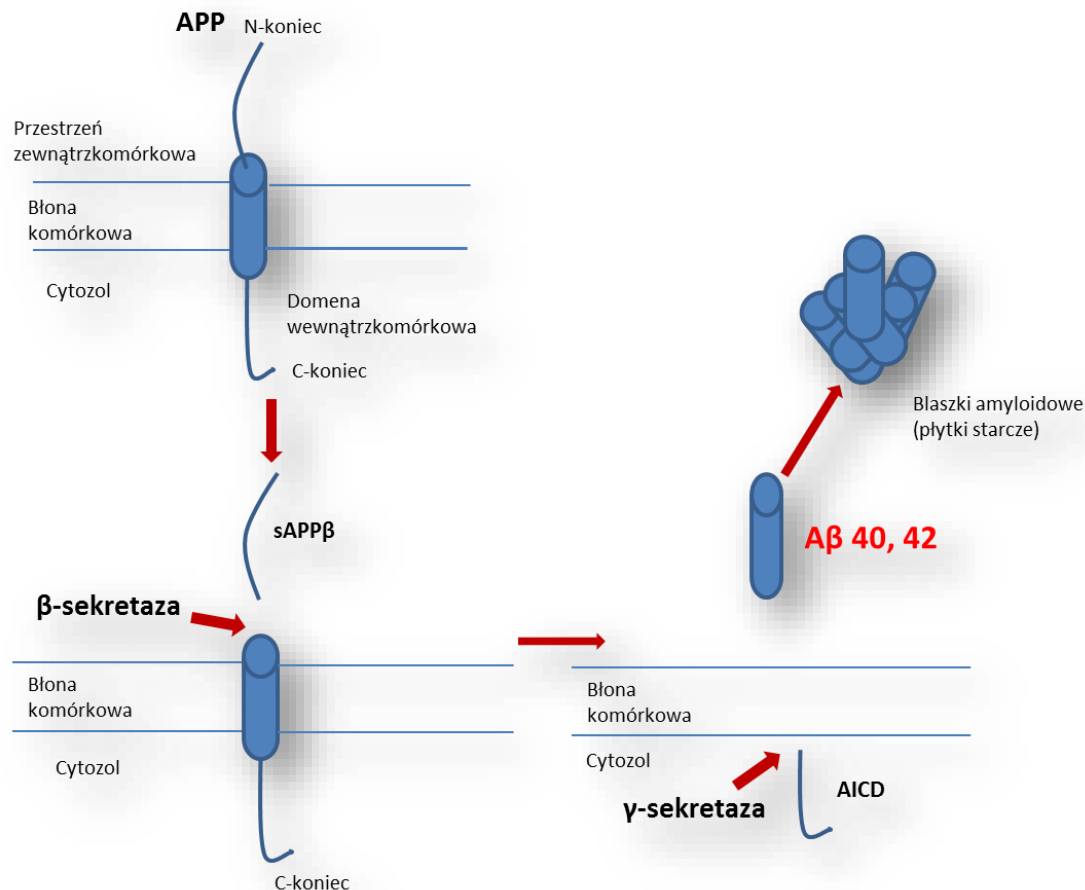
Choroba Alzheimera (AD, ang. *Alzheimer's disease*) dotyka coraz większej grupy ludzi. Szacuje się, że w roku 2050 liczba osób cierpiących na nią, zwiększy się do około 130 milionów, co ma związek ze wzrostem średniej długości życia. Bowiem po 65. roku życia ryzyko wystąpienia tej choroby otępiennej podwaja się co 5 lat, tak iż w wieku powyżej 85 lat dotyczy około 20% ludzi [1]. Nie tylko podeszły wiek, ale także czynniki genetyczne, takie jak: autosomalna dominująca mutacja genów kodujących białko prekursorowe amyloidu (APP, ang. *amyloid precursor protein*), preseniliny 1 i 2 i obecność genu apoliproteiny 4 (ApoE4) oraz urazy głowy, zwiększają szanse wystąpienia choroby [2,3]. Wykazano także, że charakterystyczne w obecnych czasach, tzw. choroby cywilizacyjne: cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, depresja, czy brak aktywności intelektualnej oraz fizycznej, sprzyjają rozwojowi AD [4]. Mimo coraz lepszej charakterystyki tej choroby, nie znaleziono do

tej pory zarówno metody jej wczesnej diagnostyki, jak i skutecznej farmakoterapii. Nie określono też jednoznacznie zasad profilaktyki, czy choćby sposobu spowolnienia rozwoju patologicznych zmian.

Procesy neurozwyrodnieniowe w chorobie Alzheimera

Proces starzenia się jest czynnikiem predestynującym do rozwoju różnorodnych chorób przewlekłych. Wraz z wiekiem następuje osłabienie funkcji biologicznych, co zmniejsza odporność organizmu na wpływ niekorzystnych czynników wewnętrznych i zewnętrznych, a w konsekwencji powoduje pojawienie się stanów patologicznych. Należą do nich zmiany w budowie białek komórkowych, prowadzące do powstania toksycznych agregatów, formujących ostatecznie włóknikowate i bezpostaciowe złogi, które powiązane są z patogenezą wielu chorób, w tym chorób neurozwyrodnieniowych. Jedną z nich jest AD, charakteryzująca się postępującym pogarszaniem się funkcji intelektualnych: pamięci, uczenia się, rozumienia, orientacji, co z kolei uniemożliwia samodzielną aktywność. Depozyty białkowe są jedną ze strukturalnych zmian patologicznych, którym przypisuje się powodowanie zmian w mózgu, prowadzących do uszkodzenia i śmierci neuronów. W AD depozyty te to blaszki starcze zawierające głównie β -amyloid ($A\beta$) i splątki neurofibrylarne, uformowane z agregatów nieprawidłowo zmodyfikowanych w procesach postranslacyjnych, monomerów białka tau. Towarzyszą im stres oksydacyjny i rozległy stan zapalny w mózgu.

Fizjologicznie, białko amyloidu wiążąc się ze specyficznym receptorem, moduluje przekazywanie sygnału przez neurony [5]. Natomiast w stanach patologicznych, proteoliza śródbłonowego białka APP [6] przez β -sekretazę prowadzi do powstania $A\beta$, który tworzy dwie formy białka: formę $A\beta_{40}$ składającą się z 40 aminokwasów i formę $A\beta_{42}$ składającą się z 42 aminokwasów. Są one głównym składnikiem złogów amyloidowych obecnych w mózgu pacjentów z AD (Ryc. 1).

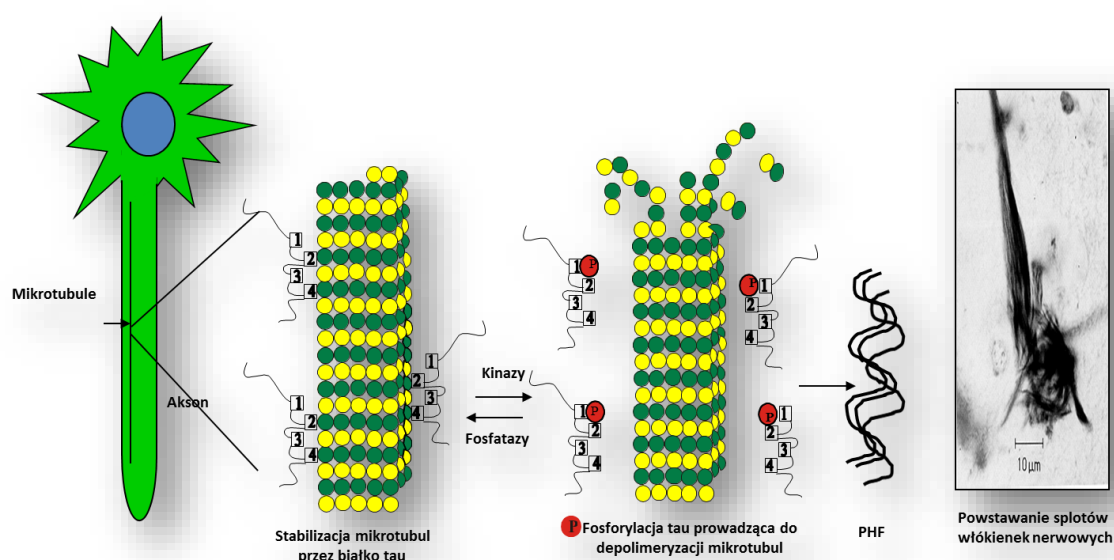


Ryc. 1. Proces powstawania złogów amyloidu β z białka prekursorowego amyloidu APP (ang. *amyloid precursor protein*)

Białko APP jest białkiem transbłonowym. W drodze przemian biochemicznych cząsteczka APP cięta jest najpierw przez enzym α lub β -sekretazę, tworząc od strony N-końca odpowiednio peptyd sAPP α lub sAPP β (ang. *soluble amyloid precursor protein α or β*). Oba peptydy są rozpuszczane w przestrzeni pozakomórkowej i nieszkodliwe. Droga cięcia przez α -sekretazę (nie pokazana na rycinie) dominuje w prawidłowych neuronach i nie prowadzi do powstania patologicznych form białka amyloidu. Natomiast fragment pozostający zakotwiczony w błonie komórkowej po cięciu przez β -sekretazę (droga amyloidogenna), podlega cięciu przez kolejny enzym, γ -sekretazę, co prowadzi do powstania dwóch produktów – peptydu AICD (ang. *amyloid precursor protein intracellular domain*), szybko degradowanego w komórce oraz A β , zbudowanego z 40 lub 42 aminokwasów. A β odkłada się w przestrzeni pozakomórkowej i ma wysoką skłonność do agregacji, wskutek czego tworzy płytki starcze - charakterystyczne struktury obecne licznie w mózgu osób z chorobą Alzheimera.

Białko tau jest białkiem cytoplazmatycznym i ulega ekspresji głównie w neuronach. Jego podstawową fizjologiczną funkcją jest promowanie polimeryzacji tubuliny i stabilizacji mikrotubul. Białko tau odgrywa ważną rolę w łączeniu się tubulinowych polimerów w mikrotubule, które tworzą w neuronach sieć cytoszkieletarną. Białko tau może pośredniczyć również w łączeniu mikrotubul z innymi elementami cytoszkieletu lub białkami, które przyłączają się do błony komórkowej [7]. W stanie fizjologicznym białko tau jest fosfoproteiną, której stan ufosforylowania regulowany jest przez dwie klasy enzymów: fosfatazy i kinazy.

W schorzeniach neurodegeneracyjnych, takich jak AD i licznych tauopatiach, wystąpić może nadmierna fosforylacja białka tau, która doprowadza do oddysocjowania cząsteczek białka od mikrotubul. We wnętrzu komórek dochodzi do nagromadzenia się puli rozpuszczalnego białka tau o zmienionej konformacji, które z czasem tworzy sploty. Zmiany metaboliczne, jakim podlega białko tau, powodują, że przekształca się ono z funkcjonalnej cząsteczki w toksyczne białko. Toksyczność izoform białka tau związana jest z ich zdolnością do agregowania i tworzenia parzystych spiralnych włókienek (PHF, ang. *paired helical filaments*), które są patologicznymi strukturami obserwowanymi w AD. PHF ulegają dalszej agregacji i przekształcają się w splątki włókienkowe, które uniemożliwiają transport komórkowy, przewodzenie sygnałów, a w konsekwencji prowadzą do śmierci komórki nerwowej (Ryc. 2).



Ryc. 2. Proces powstawania splotów włókienkowych tworzonych z białka tau

Białko tau związane jest z tworzącymi cytoszkielet neuronu mikrotubulami i pełni funkcję stabilizującą ich strukturę. Powinowactwo białka tau do mikrotubul zależy od stopnia jego fosforylacji. Stopień ufosforylowania białka tau regulowany jest przez dwie grupy enzymów, kinazy (fosforylacja – przyłączenie grupy fosforowej P) i fosfatazy (defosforylacji – odszczepienie grupy fosforowej P). Nadmierna fosforylacja powoduje niemożność wiązania się białka tau z mikrotubulami i zwiększa jego skłonność do tworzenia agregatów. Początkowo są to parzyście skręcone filamenty PHF (ang. *paired helical filaments*), których agregacja powoduje powstawanie splątków włókienkowych. Złogi agregatów białka tau wypełniają wnętrze neuronu, prowadząc do śmierci komórkowej. Ilość splątków włókienkowych koreluje z nasileniem objawów choroby Alzheimera.

Dieta w chorobie Alzheimera

Powiązanie stylu życia, w tym diety, z ryzykiem wystąpienia AD stanowi przedmiot nieustannych poszukiwań wielu badaczy. Informacje o pozytywnym wpływie na procesy związane z ryzykiem wystąpienia lub przebiegiem AD, zawarte w niniejszym artykule, pochodzą z badań z udziałem ludzi, jak i zwierząt, przeważnie gryzoni, u których metodami genetycznymi indukowano cechy AD lub też z badań *in vitro* w hodowlach komórkowych.

Kaloryczność diety

W przypadku wpływu diety na AD należy rozpatrywać zarówno jej jakość, jak i ilość spożywanych z pokarmem kalorii. Ich nadmiar, znacznie przewyższający wydatek energetyczny, jest akumulowany w postaci trójglicerydów magazynowanych głównie w tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej. Najczęściej łączy się to z predyspozycjami genetycznymi, siedzącym trybem życia, nieprawidłowym lipidogramem krwi, przewlekłym zapaleniem i insulinoopornością. Obecnie populacja osób otyłych wzrasta w bardzo szybkim tempie, dlatego rośnie też zainteresowanie powiązaniem między otyłością a chorobami neurozwyrodnieniowymi, w tym AD. Zaobserwowano, że wielkość wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*) jest odwrotnie skorelowana z funkcjami poznawczymi, w tym ze zdolnością zapamiętywania. Mechanizmy wyjaśniające wpływ nadmiernej masy ciała na pogorszenie zdolności intelektualnych nie są do końca poznane. Wysoki poziom trójglicerydów powoduje nasilenie lipolizy i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), co aktywuje nieoksydacyjne drogi przemiany ceramidów, degradację lizosomalną, zmienia wtórne przekazywanie receptorów oraz wywołuje zaburzenie czynności siateczki śródplazmatycznej. Pojawia się wskutek tego przewlekły stan zapalny, dotyczący też mózgu, czego konsekwencją jest formowanie się kropli lipidowych, uszkodzenie procesów metabolicznych w komórce, a w końcu śmierć neuronu. Tym zjawiskom towarzyszy stres oksydacyjny i zmiany morfologiczne komórek mózgowych. Istnieją dowody, że WKT mają zdolność prozapalnej aktywacji astrocytów, wchodzących w skład gleju mózgowego. Uruchamia to kolejne etapy procesu zapalnego, indukując różnymi drogami sygnalizacji neurodegenerację. Ponadto w stanie otyłości często występuje insulinooporność, która dotyczy zarówno tkanek obwodowych, jak i mózgu [8]. W ośrodkowym układzie nerwowym insulinooporność przejawia się utratą lub znacznie obniżoną zdolnością wiązania się insuliny z jej transporterami, znajdującymi się w komórkach epitelialnych naczyń włosowatych, tworzących

barierę krew-mózg. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń prawidłowej homeostazy glukozy na skutek nieefektywnego jej dostarczania do komórek mózgowych i śmierci neuronów [9].

Dieta śródziemnomorska

W przypadku diety, obok wpływu ilości spożywanych kalorii, znaczenie ma też jej skład jakościowy. Zgodnie z ustaleniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) stosowanie tzw. diety śródziemnomorskiej (MeDi, ang. *Mediterranean Diet*), może zapobiegać wielu przewlekłym chorobom, a przez to przyczyniać się do podnoszenia jakości życia. Ten sposób odżywiania opiera się na wzorcach charakterystycznych dla tradycyjnej kuchni krajów, takich jak: Grecja, Francja, południowe Włochy i Hiszpania. Skład tej diety cechuje wysoka zawartość składników pochodzenia roślinnego (warzyw, owoców, ziaren), konsumpcja umiarkowanej lub wysokiej ilości ryb, niewielkiej ilości mięsa i mleka oraz odpowiedniej dawki oliwy z oliwek, jako głównego źródła tłuszczu, a także regularnego spożywania czerwonego wina do posiłków. Począwszy od lat 50-tych ubiegłego stulecia [10], przeprowadzono kilka szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych, z których wynika, że MeDi redukuje zachorowalność na choroby serca, nowotwory, chorobę Alzheimera i Parkinsona, niezależnie od etnicznego tła genetycznego badanych populacji [11]. Dieta śródziemnomorska obfituje w warzywa i owoce, bogate źródło antyoksydantów i witamin, co może wpływać na obniżanie ryzyka pojawienia się zmian otępiennych, typowych w chorobach neurodegeneracyjnych. Nie jest zatem wykluczone, że może ona stanowić element strategii w walce z chorobami inicjowanymi starzeniem się. MeDi zawiera wiele komponentów, które potencjalnie korzystnie oddziałują na funkcje poznawcze i objawy AD. Skuteczność stosowania tej diety jest uzależniona, według niektórych badaczy, od stopnia spełniania kryteriów definiujących MeDi [12]. Zgodnie z uzyskanymi danymi, im bardziej składniki diety zbliżone są do opisanych w kanonie diety śródziemnomorskiej, tym mniejsze ryzyko zachorowania na AD. Czas stosowania MeDi także ma znaczenie, bowiem wraz z wydłużaniem okresu takiego sposobu odżywiania, zwiększa się poprawa pamięci i funkcji poznawczych. Co więcej, zastosowanie diety śródziemnomorskiej u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI, ang. *Mild Cognitive Impairment* – stan wskazujący na ryzyko zachorowania na AD), kiedy utrata neuronów nie jest nasiloną, zmniejszało szansę przekształcenia tego stanu w AD, co sugeruje możliwości profilaktyczne tego typu interwencji w okresie przed rozwojem schorzenia.

Pojawia się zatem pytanie o uruchamiane mechanizmy ochronne, odpowiedzialne za opisane korzystne działanie. Liczne badania wskazują, że MeDi ma pośredni i bezpośredni wpływ na rozwój AD. Pierwszy z wymienionych może być wynikiem normalizującego oddziaływania MeDi na metabolizm glukozy i insuliny oraz lipidów, którego deregulacja, występująca w cukrzycy typu II, predysponuje według Biesselsa i wsp. do pojawienia się MCI i AD [13]. Bezpośredni wpływ składników MeDi, modulujących przebieg AD, dotyczy procesów biochemicznych w komórkach nerwowych, które mogą być regulowane przez niektóre grupy związków zawartych w pokarmie. Taką grupę substancji stanowią polifenole – organiczne związki chemiczne wykazujące intensywne działanie antyoksydacyjne. Można je znaleźć w czerwonym winie, a ich przedstawicielem jest resweratrol, silny antyoksydant, czy kwercetyna mogąca działać anti-amyloidogennie [14]. Co więcej, resweratrol zwiększa przepływ krwi w korze czołowej u ludzi i podnosi wychwyt tlenu w mózgu. Z kolei polifenole (aż ok. 30) zawarte w oliwie z oliwek, takie jak oleuropeina, aglikon oleuropeiny (OLE) i hydroksytyrozol, obok właściwości antyoksydacyjnych, mogą wpływać na syntezę, agregację i usuwanie A β oraz tworzenie depozytów białka tau [15]. OLE blokuje polimeryzację A β wskutek tworzenia z nim niekowalencyjnych wiązań w pozycji aminokwasów Val12-Asn27 i stymuluje α -sekretazę, katalizującą korzystny rozkład białka prekursorowego amyloidu APP, a tym samym hamuje produkcję A β . Inny polifenol, oleokantal, pobudzając odpowiednie transportery, LRP1 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 1*) i p-glikoproteinę, zwiększa szybkie usuwanie A β z mózgu przez barierę krew-mózg do naczyń [14]. Ma on także wpływ na regulację metabolizmu białka tau. Oleokantal tworzy wiązanie z grupą iminową Schiffa w pozycji K18 (lizyna) heksapeptydu VQIVYK, występującego w domenie białka tau, łączącej się z mikrotubulami. Sekwencja VQIVYK w oligomerach tau determinuje ich wysoką skłonność do agregacji, a oddziaływanie z oleokantalem utrudnia ją [16]. Polifenol ten współdziała też z najdłuższą izoformą ludzkiego białka tau, złożoną z 441 aminokwasów (tau-441), w domenach białka odpowiedzialnych za wiązanie z mikrotubulami [17]. Skutkiem oddziaływania z oleokantalem jest stabilizacja struktury drugorzędowej białka tau, a tym samym zapobieganie jego oddysocjowaniu od cytoszkieletu i agregacji [14].

Inną grupą związków, charakterystycznych dla MeDi, są wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WNKT), których wysoki poziom odnajdujemy w oliwie z oliwek oraz rybach. Kwasy tłuszczowe są podstawowym budulcem ośrodkowego układu nerwowego i biorą udział w tworzeniu i utrzymywaniu strukturalnej integralności błon komórkowych

neuronów. Wśród nich szczególne znaczenie mają długołańcuchowe Omega-3, w tym kwas eikozapentaenowy (EPA) i *dokozapentaenowy* (DHA), stanowiące 10-20% wszystkich mózgowych kwasów tłuszczowych. Są one niezbędne w rozwoju mózgu w życiu płodowym i u noworodków. Pełnią też ważną funkcję w powstawaniu i funkcjonowaniu synaps oraz różnicowaniu neuronów. Udowodniono, że DHA jest niezbędny w podtrzymaniu zdolności poznawczych. Prawdopodobnie istotnie obniża on ilość całkowitego Aβ w mózgu pacjentów z AD [18].

Dieta ketogeniczna

Obok diety śródziemnomorskiej jako neuroprotekcijną uznaje się dietę ketogeniczną (KD). Cechuje ją duża zawartość tłuszczu i zmniejszona ilość węglowodanów w spożywanym pokarmie. Jest ona niejako odwrotnością, uznanej przez WHO za prawidłową, diety śródziemnomorskiej, opierającej się głównie na węglowodanach. Istnieje wiele typów KD, różniących się pod względem rodzajów i ilości spożywanych tłuszczu [19]. Działanie KD na metabolizm organizmu podobny jest do wpływu głodu. W początkowej fazie stosowania diety obniżeniu ulega poziom glukozy, co pociąga za sobą spadek stężenia insuliny i wzrost glukagonu. Wskutek tego następuje rozkład glikogenu wątrobowego, który obok glikogenu mięśniowego (materiał energetyczny wykorzystywany podczas wysiłku fizycznego) stanowi główny rezerwuar glukozy w organizmie, aż do jego wyczerpania. Glukoza jest głównym substratem energetycznym ośrodkowego układu nerwowego, dlatego wobec jej niedoboru alternatywnym źródłem energii stają się ciała ketonowe (3-hydroksymaślan, acetoctan i aceton). Proces ich wytwarzania, określany mianem ketogenezy, zachodzi głównie w macierzy mitochondrialnej hepatocytów wątroby w wyniku utleniania wolnych kwasów tłuszczowych. Względnie niska glikemia i wzrost stężenia ciał ketonowych we krwi są podstawą terapeutycznego wpływu KD. Reger i wsp. zaobserwowali korzystny wpływ podwyższonego poziomu ciał ketonowych na funkcje poznawcze i procesy pamięci u osób z MCI i AD [20]. Efekt ten przypisuje się rozmaitym mechanizmom uruchamianym przez ciała ketonowe. Nasilają one oddychanie mitochondrialne, co przejawia się we wzroście produkcji ATP, które jest źródłem energii w komórce. Redukują uwalnianie wolnych rodników, przez co zwiększają efektywność łańcucha oddechowego. Działanie antyoksydacyjne w warunkach umiarkowanej ketogenezy przejawia się wzrostem poziomu glutationu, endogennego przeciwutleniacza i zwiększeniem aktywności enzymu umożliwiającego wychwyt wolnych

rodników przez glutation – peroksydazy glutationu. Obniżenie stresu oksydacyjnego ma działanie neuroprotekcyjne. Poza tym, ciała ketonowe stabilizują funkcje synaps, dzięki czemu mogą poprawiać funkcje poznawcze. Dodatkowym atutem KD jest ograniczenie kaloryczne, które może wynikać np. z niewielkiego urozmaicenia pokarmów i niskiej ich atrakcyjności smakowej. Restrykcja kaloryczna wpływa korzystnie na procesy oksydacyjne i obniża intensywność procesów zapalnych. Ma też właściwości neuroprotekcyjne, dzięki aktywizacji syntezy czynników neurotroficzných. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie KD może pociągać za sobą liczne skutki uboczne, takie jak: wymioty, nudności, zaparcia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie, zapalenie wątroby i trzustki, hipertransaminazemia, hipercholesterolemia, hipomagnezemia i hiponatremia. Znacznie ogranicza to możliwość jej powszechnego stosowania [21].

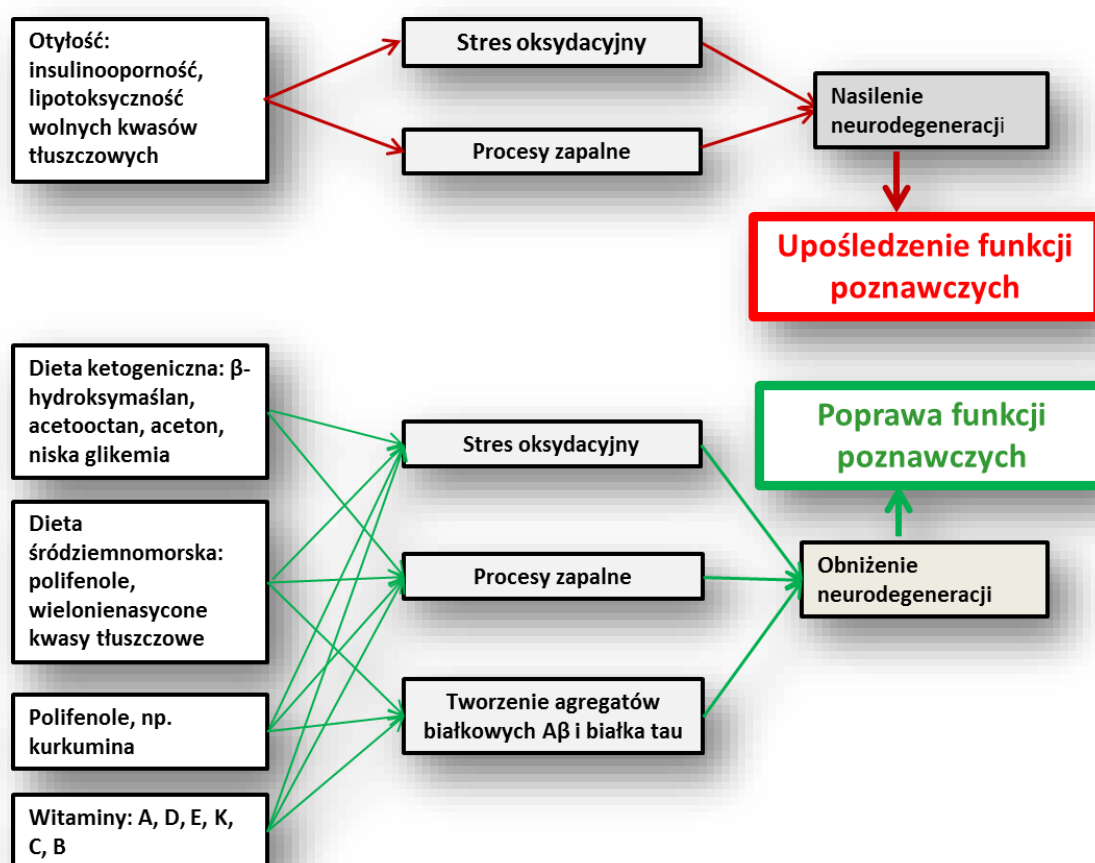
Nutraceutyki w leczeniu choroby Alzheimera

Termin nutraceutyki powstał z połączenia dwóch słów: *nutrition* (odżywianie) i *pharmaceutical* (farmaceutyczny). Mianem nutraceutyków określa się składniki biologicznie aktywne, które mogą występować w naturalnej żywności, i które wywierają udokumentowany i korzystny wpływ na zdrowie poprzez udział w procesach metabolicznych. Pozyskuje się je z produktów żywnościowych, najczęściej roślinnych i stosuje jako dodatki dietetyczne, które dostarczają danego bioaktywnego składnika w postaci innej niż pożywienie (kapsułki, pigułki, ekstrakty i inne postaci suplementu) i w dawkach przewyższających te, które mogą być otrzymane z normalnej żywności [22]. Szczególne zainteresowanie wzbudzają te nutraceutyki, które można zastosować w prewencji lub terapii AD. W tym kontekście rozpatruje się wiele związków, m.in. bardzo liczne polifenole, o których była już wcześniej mowa. To bardzo liczna grupa substancji (ok. 8000), podzielona na kilka klas [22]. W obecnej monografii przedstawiono kilka z nich, najbardziej istotnych z punktu widzenia zmian otępiennych. Należy do nich kurkumina, będąca ekstraktem z kłączy ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.). Dzięki swej strukturze wiąże się ona do monomerów A β i uniemożliwia ich polimeryzację, zapobiega formowaniu się niekorzystnej struktury β -harmonijki, stymuluje α -sekretagę odpowiedzialną za rozkład APP nie prowadzący do amyloidopatii oraz tłumi indukowaną przez A β produkcję wolnych rodników. Podobne działanie ma kwas rozmarynowy, naturalnie występujący w niektórych roślinach z rodziny *Labiatae* związek polifenolowy o właściwościach

przeciwutleniających, przeciwalergicznych, przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych. Jego działanie antyoksydacyjne zapobiega peroksydacji lipidów, fragmentacji DNA i nadmiernej fosforylacji białka tau. Z kolei *galusan epigallokatechiny* (EGCG), polifenol wyizolowany z zielonej herbaty (*Camellia sinensis* L.), reguluje dojrzewanie APP, promując nieamyloidogenną proteolizę przez α -sekreazę zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych. U myszy podawanie EGCG przez 1-2 tygodnie spowodowało znaczny wzrost poziomu sAPP α , nietoksycznego produktu proteolizy APP oraz obniżenie poziomu szkodliwego amyloidu A β w hipokampie, strukturze mózgu związanej z procesami pamięci. EGCG zwiększa syntezę neurotrofin: czynnika wzrostu nerwów NGF (ang. *nerve growth factor*) i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) oraz korzystnie reguluje wewnątrzkomórkowe drogi przekazywania sygnałów stymulowane przez neurotrofiny. Tym samym stymuluje przeżywalność komórek i chroni przed wymieraniem wskutek apoptozy (programowanej śmierci komórki). Może zatem przeciwdziałać neurodegeneracji i w konsekwencji podtrzymywać zdolności poznawcze. Inny polifenol, występujący np. w jemiole pospolitej (*Viscum album* L.) kwas kawowy, powoduje obniżenie wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia i zapobiega nadmiernej fosforylacji białka tau [14,23].

Kolejną grupą substancji, istotną z punktu widzenia wpływu na profilaktykę i leczenie AD, są witaminy, czyli związki chemiczne o różnorodnej budowie, niezbędne do prawidłowego funkcjonowania żywego organizmu, których on sam nie jest w stanie wytworzyć. Pełnią one bardzo różne funkcje w organizmie, np. stymulują rozrost i różnicowanie tkanek w czasie rozwoju embrionalnego, a dzięki właściwościom antyoksydacyjnym regulują wiele procesów metabolicznych. W mózgu witaminy wraz z ich metabolitami są zaangażowane w różnicowanie i dojrzewanie neuronów, uwalnianie neuroprzekaźników oraz ekspresję genów na skutek interakcji z czynnikami transkrypcyjnymi. W związku z ich wpływem na proces neurodegeneracji, najlepiej przebadano rozpuszczalne w tłuszczach witaminy A (grupa związków zaliczanych do retinoidów), D (grupa związków steroidowych), E (tokoferole i tokotrienole), K (pochodne 2-metylo-1,4-naftochinonu) oraz rozpuszczalne w wodzie witaminy z grupy B i witaminę C (kwas askorbinowy). U ludzi deficyt tych witamin nasila ryzyko zachorowania na AD i jest skorelowany z utratą funkcji poznawczych, przypuszczalnie wskutek ułatwienia tworzenia agregatów A β i białka tau. W badaniach z użyciem modeli zwierzęcych AD, podawanie wspomnianych witamin sprzyja blokowaniu powstawania agregatów A β i tau

w mózgu, zmniejsza stres oksydacyjny, tłumi procesy zapalne i umożliwia zachowanie funkcji poznawczych, w tym pamięci krótko- i długotrwałej oraz przestrzennej. Dodatkowo witamina A indukuje w mikrogleju syntezę enzymu rozkładającego A β . Witamina D, zwłaszcza D₃ w połączeniu z mementyną (lekiem stosowanym w AD) zapobiega degeneracji aksonów, stymulowanej przez A β kwas glutaminowy w hodowlach komórek nerwowych. Witamina K w mózgu bierze udział w dojrzewaniu neuronów, mitogenezie, mielinizacji i chemotaksjach. K₃ jest zaangażowana w przemiany ceramidów w sulfatydy. Związki te, za pośrednictwem apolipoproteiny, zwiększają usuwanie A β do krwiobiegu. Skutkiem tego jest zmniejszenie jego akumulacji w mózgu. Grupa witamin B₁, B₂, B₆, B₃, B₉ i B₁₂ ma właściwości obniżające poziom homocysteiny, biorącej udział w procesach prozapalnych. Redukcja stanu zapalnego sprzyja osłabieniu procesów neurodegeneracyjnych [14,18,23].



Ryc. 3. Wpływ diety i związków chemicznych na rozwój choroby Alzheimera

Insulinooporność i nadmiar kwasów tłuszczowych, powiązane z otyłością, powodują nasilenie neurodegeneracji na skutek stymulacji procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego, co manifestuje się upośledzeniem funkcji poznawczych (działanie niekorzystne zaznaczono czerwonymi strzałkami). Dieta śródziemnomorska i ketogeniczna, a także określone związki chemiczne (witaminy i polifenole), redukują stres oksydacyjny i procesy zapalne oraz hamują tworzenie agregatów białka tau i amyloidu β , co może zapobiegać uszkodzeniu i śmierci neuronów oraz wpływać na poprawę funkcji poznawczych (działanie korzystne zaznaczono zielonymi strzałkami).

Podsumowanie

Odpowiednia dieta, ze względu na różnorodność jakościową i ilościową związków chemicznych, potencjalnie oddziałujących na wiele procesów metabolicznych w organizmie, może zostać zaliczona w poczet działań interwencyjnych przeciwko chorobie Alzheimera (Ryc. 3). Niewykluczone, że wskutek nowych badań część tych związków może być wykorzystana do stworzenia skutecznych leków. Wciąż jednak brakuje konkretnych wytycznych żywieniowych, które należałoby stosować, by przeciwdziałać lub leczyć AD, stąd niniejszego rozdziału monografii nie należy traktować jako rekomendacji. Konieczne są kolejne badania dotyczące wpływu sposobu odżywiania się na rozwój lub profilaktykę chorób otępiennych w powiązaniu z trybem życia (np. palenie tytoniu) lub predyspozycji genetycznych (np. nosiciele genu ApoeE4). Należy podkreślić natomiast, że zbilansowana pod względem kalorycznym i urozmaicona jakościowo dieta, aktywny intelektualnie i fizycznie tryb życia są czynnikami sprzyjającymi słabnącej wraz z wiekiem odporności na wszelkie niekorzystne zmiany w organizmie, w tym te prowadzące do AD.

Bibliografia

1. Więckowska A., Kołaczkowski M., Bucki A. et al. Novel multi-target-directed ligands for Alzheimer's disease: Combining cholinesterase inhibitors and 5-HT₆receptor antagonists. Design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016; 124:63-81.
2. Stoykovich S., Gibas K. APOE ε4, the door to insulin-resistant dyslipidemia and brain fog? A case study. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2019; 11:264-269.
3. Jiang T., Yu J.T., Tian Y. et al. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Current Alzheimer Research*. 2013; 10(8):852-867.
4. Barnes D.E, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet. Neurology*. 2011; 10(9):819-828.
5. Rice H.C., de Malmazet D., Schreurs A. et al. Secreted amyloid-β precursor protein functions as a GABA_BR1a ligand to modulate synaptic transmission. *Science*. 2019; 363(6423):123-124.
6. Chen G.F., Xu T.H., Yan Y. et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017; 38(9):1205-1235.
7. Mattsson N., Insel P.S., Palmqvist S. et al. Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2016; 8(10):1184-1196.
8. Martin-Jiménez C.A., Gaitán-Vaca D.M., Echeverría V. et al. Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an Astrocentric View. *Molecular Neurobiology*. 2017; 54(9):7096-7115.
9. Chen W., Balland E., Cowley M.A. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(4):364-381.
10. Diolintzi A., Panagiotakos D.B., Sidossis L.S. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: a narrative review. *Public Health Nutrition*. 2019; 3:1-11.
11. Gardener S., Gu Y., Rainey-Smith S.R. et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Translational Psychiatry*. 2012; 2(10):e164.

12. Power R., Prado-Cabrero A., Mulcahy R. et al. The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2019; 10(1):619-639.
13. Biessels G.J., De Leeuw F.E., Lindeboom J. et al. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006; 77(3):304-307.
14. Ravi S.K., Narasingappa R.B., Vincent B. Neuro-nutrients as anti-alzheimer's disease agents: A critical review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018; 30:1-20.
15. Omar S.H., Scott C.J., Hamlin A.S. et al. Olive Biophenols Reduces Alzheimer's Pathology in SH-SY5Y Cells and APPswe Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 20(1):125.
16. Ganguly P., Do T.D., Larini L. et al. Tau assembly: the dominant role of PHF6 (VQIVYK) in microtubule binding region repeat R3. *The Journal of Physical Chemistry. B*. 2015; 119(13):4582-4593.
17. Goedert M., Spillantini M.G. Propagation of Tau aggregates. *Molecular Brain*. 2017; 10(1):18.
18. Botchway B.O.A, Moore M.K., Akinleye F.O. et al. Nutrition: Review on the Possible Treatment for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 61(3):867-883.
19. Taylor M.K., Swerdlow R.H., Burns J.M. et al. An Experimental Ketogenic Diet for Alzheimer Disease Was Nutritionally Dense and Rich in Vegetables and Avocado. *Current Developments in Nutrition*. 2019; 3(4):nzz003.
20. Reger M.A., Henderson S.T., Hale C. et al. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*. 2004; 25(3):311-314.
21. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*. 2019; 11(1):169.
22. Kosiorek A., Oszmiański J., Golański J. Podstawy do zastosowania polifenoli roślinnych jako nutraceutyków o właściwościach przeciwplytkowych. *Postępy Fitoterapii*. 2013; 2:108-117.
23. Abate G., Marziano M., Rungratanawanich W. et al. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017: 2017:7039816.

Glutamina jako czynnik przeciwzapalny i regulator przepuszczalności jelitowej

Michał Sienkiewicz, Patrycja Szymańska

Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Michał Sienkiewicz: michal.sienkiewicz@stud.umed.lodz.pl

Streszczenie

Glutamina (Gln) jest najczęściej występującym aminokwasem w organizmie człowieka. Jest czynnikiem budulcowym dla wielu tkanek, w których odpowiada także za liczne funkcje. W warunkach fizjologicznych pełni funkcję aminokwasu endogennego, jednak w stanach katabolicznych (stany zapalne, urazy, oparzenia) staje się warunkowo niezbędnym aminokwasem. Gln jest kluczowa w metabolizmie amoniaku, wpływa także na prawidłowy wzrost komórek nabłonka jelitowego i regulację odpowiedzi immunologicznej. Udowodniono, że poprzez działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, suplementacja Gln może być niezbędna w niektórych chorobach.

Słowa kluczowe: glutamina, immunomodulacja, przeciwzapalne, suplementacja

Summary

Glutamine (Gln) is the most abundant amino acid in the body. It is a building component for many tissues, where it is responsible for numerous functions. In physiological states, Gln is an endogenous amino acid, however, during catabolic/hypercatabolic situations, it can become conditionally essential amino acid. Glutamine is crucial for ammonia metabolism and also influences in a proper increase of intestinal epithelial cells and metabolic regulation of immune responses. It has been found, anti-inflammatory and immune-modulating properties of Gln could be indispensable in following disease states.

Keywords: glutamine, immunomodulation, anti-inflammatory, supplementation

Wstęp

Glutamina (Gln) jest aminokwasem o najbardziej wielokierunkowym działaniu, występującym w organizmie człowieka w największych ilościach. Jej stężenie osoczeowe waha się między ~500-800 $\mu\text{M/L}$, co stanowi około 20% wszystkich wolnych aminokwasów we krwi [1,2]. W tkance mięśniowej i wątrobie stężenie Gln jest jeszcze wyższe i stanowi 40-60% wszystkich wolnych aminokwasów [3]. Aminokwas ten jest czynnikiem budulcowym dla wielu tkanek, w których odpowiada także za liczne funkcje. Wpływa na regulację odpowiedzi immunologicznej, jest niezbędny do syntezy glukozy i glutationu, a także detoksykacji amoniaku [4]. W warunkach fizjologicznych jest aminokwasem endogennym, tj. nie niezbędnym (NEAA, ang. *non-essential amino acid*), jednak w stanach katabolicznych uważana jest za warunkowo niezbędny (CEAA, ang. *conditionally essential amino acid*). W stresie metabolicznym (stany zapalne, urazy, oparzenia, kacheksja) jest istotnym źródłem energii, dlatego też stężenie glutaminy obniża się w stanach katabolicznych zarówno w osoczu, jak i w mięśniach [5].

Aminokwas ten jednocześnie pełni funkcję substratu i czynnika wzrostowego dla szybko dzielących się komórek nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego (enterocyty) i jelita grubego (kolonocyty) [6,7]. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) natomiast bierze udział w metabolizmie amoniaku, przemianach energetycznych i syntezie neuroprzekaźników aminokwasowych: pobudzającego – kwasu glutaminowego (Glu) i hamującego – kwasu γ -aminomasłowego (GABA). We wszystkich tkankach Gln bierze udział w syntezie białek i kluczowych do powstania kwasów nukleinowych – puryn i pirymidyn [8].

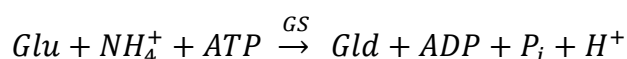
Glutamina uważana jest także za filar układu odpornościowego, bowiem jest niezbędnym składnikiem dla metabolizmu wielu komórek immunologicznych. Jest kluczowa w produkcji cytokin, proliferacji limfocytów, a także do zachowania prawidłowej aktywności monocytów, makrofagów oraz przeciwbakteryjnej aktywności neutrofili [7]. Gln odpowiada w dużym stopniu za prawidłowe funkcjonowanie tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową jelit (GALT, ang. *gut-associated lymphoid tissue*), ograniczając atrofię kosmków jelitowych [5,8]. Niedobory Gln korelują z obniżeniem aktywności układu odpornościowego, co w konsekwencji może prowadzić do immunosupresji [5].

Suplementacja glutaminą może odgrywać istotną rolę również u sportowców, gdyż oprócz wpływu na wytrzymałość i siłę, odpowiada ona także za szybszą regenerację mięśni oraz powstałych podczas treningu mikrourazów. Dodatkowo podczas wzmożonego wysiłku fizycznego wystąpić mogą zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przypuszcza się, że podaż Gln na dwie godziny przed treningiem może znacząco zredukować przepuszczalność jelitową oraz wpłynąć pozytywnie na kondycję układu pokarmowego. Jednak suplementacja ta nie przynosi takich samych efektów u kobiet, jak u mężczyzn, gdyż obecność większej ilości tkanki tłuszczowej wiąże się ze wzmożoną zdolnością adipocytów do produkcji Gln [9].

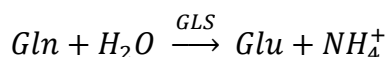
Metabolizm glutaminy

Glutamina może być syntezowana w organizmie endogennie (60% Gln), a także dostarczana z pokarmem lub na drodze wewnątrzkomórkowej degradacji protein (40% Gln) [10]. Używając izotopowych i farmakokinetycznych technik, ustalono, że endogenna produkcja Gln waha się między 40 a 80 g/24 h. Wiele narządów, tj.: mózg, płuca, wątroba, mięśnie szkieletowe, a także tkanka tłuszczowa, charakteryzuje się specyficzną tkankowo aktywnością syntezy Gln, zaś duża aktywność enzymu odpowiedzialnego za degradację

glutaminy (glutaminaza) dotyczy przede wszystkim błony śluzowej jelit, leukocytów, czy cewek nerkowych [8,11]. Co istotne, w stanach katabolicznych Gln może stać się substratem również dla wątroby, a inne tkanki, np. tkanka mięśniowa, mogą przejawiać obniżoną aktywność syntezy Gln. Oprócz nasilonego katabolizmu, stanów chorobowych i stresu [5], wiele innych czynników, tj. glukokortykoidy, hormony tarczycy, hormon wzrostu, insulina, może modulować aktywność enzymów zaangażowanych w metabolizm glutaminy [8]. Istnieje kilka enzymów biorących udział w przemianach Gln, z których najbardziej istotne są dwa wewnątrzkomórkowe enzymy – syntetaza glutaminowa (GS) i glutaminaza (GLS). GS odpowiada za syntezę glutaminy z kwasu glutaminowego przy udziale ATP (adenozyno-5'-trifosforan):



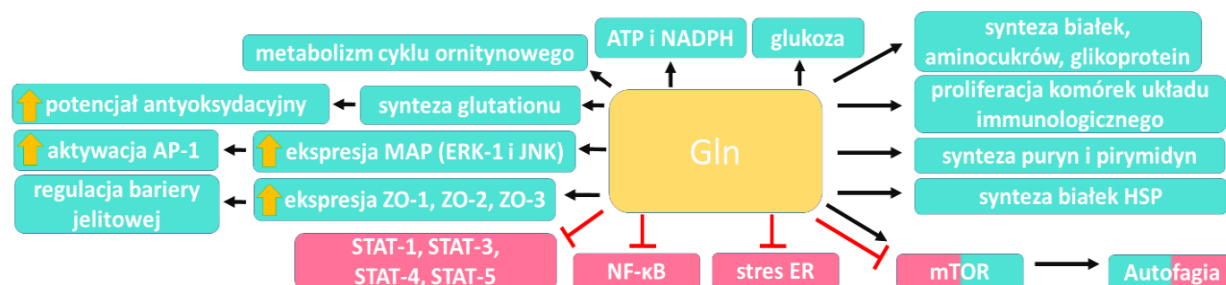
GLS jest odpowiedzialna za hydrolizę glutaminy, czego skutkiem jest powstanie kwasu glutaminowego i reszty amonowej (NH_4^+):



GS w głównej mierze znajduje się w cytozolu, zaś GLS wewnątrz mitochondrium. Ma to ścisły związek z pełnioną przez enzymy funkcją – obecność glutaminy w cytozolu jest istotna w syntezie cytoplazmatycznych białek i nukleotydów, zaś konwersja Gln do Glu w mitochondrium wiąże się następnie z powstaniem istotnego metabolitu cyklu Krebsa (kwasu α -ketoglutarynowego). Ze względu na brak cyklu mocznikowego w OUN i łatwość przenikania amoniaku przez barierę krew-mózg, jego neutralizacja zachodzi również poprzez syntezę Gln z Glu i amoniaku (Ryc. 1). Synteza odbywa się w astrocytach, gdyż komórki nerwowe nie produkują GS. Powstała w astrocytach glutamina jest następnie wykorzystywana jako substrat do wytwarzania glutaminianu, co zachodzi przy udziale Na^+ -zależnych kanałów i cyklu przemian z udziałem neuronalnej glutaminazy mitochondrialnej.

Metabolizm i rola glutaminy w jelitach

Glutamina może być metabolizowana zarówno przez jelito cienkie, jelito grube, jak i niektóre szczepy bakterii jelitowych [12,13]. Wykazano, że przy enteralnym podaniu (EN, ang. *enteral nutrition*) glutamina w ok. 70% jest katabolizowana przez komórki jelita cienkiego podczas pierwszego przejścia [14]. W enterocytach Gln może ulegać przekształceniu do pirolino-5-karboksylanu (P5C) i α -ketoglutaranu. P5C pełni funkcję prekursora dla aminokwasów zaangażowanych w cykl ornitynowy, a także jest związkiem pośrednim w syntezie glutaminianu [15]. W jednym z badań wykazano, że ponad 25% jelitowej glutaminy ulega przekształceniu do P5C, a następnie do cytruliny [16]. W innych badaniach dowiedziono, że glutamina w ok. 10% przekształca się do P5C, w 10-15% wykorzystywana jest w syntezie białek, zaś w przybliżeniu 75% Gln ulega przemianie do α -ketoglutaranu oraz metabolitów cyklu Krebsa [8]. W modelu linii komórkowej Caco-2 wykazano, że suplementacja Gln wpływa na poprawę funkcjonowania bariery jelitowej, zaś jej deprywacja wiąże się z ograniczeniem ekspresji okludyny, kładyny-1 i zonuliny, które są niezbędne w kształtowaniu połączeń ścisłych w jelitach [6,8]. W innym badaniu na tej linii komórkowej wykazano związek przyjmowania Gln z aktywacją kinaz ERK-1 (ang. *extracellular signal-regulated kinase-1*) i JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinases*), które prowadzą następnie do aktywacji AP-1 (ang. *activator protein-1*) (Ryc. 1). Czynniki te są kluczowe w regulacji proliferacji i różnicowania się komórek, a także procesów apoptotycznych [17]. Ponadto, Gln wpływa na proliferację enterocytów w linii komórkowej nabłonka jelita cienkiego (IEC-6) poprzez modulację kinazy MAP (ang. *mitogen-activated protein*) i czynników wzrostu IGF-I (ang. *insulin growth factor*), EGF (ang. *epidermal growth factor*) oraz TGF- α (ang. *transformic growth factor*) [6].



Ryc. 1. Uproszczony schemat działania glutaminy

Glutamina pełni bardzo istotną funkcję w stanach katabolicznych, kiedy jednocześnie brakuje czynników wzrostu. Ma wpływ na inhibicję NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa beta*) i białek STAT (ang. *signal transducer of transcription*) oraz PI3K/Akt (3-kinaza fosfatydylinozytolu/kinaza Akt), co w konsekwencji prowadzi do obniżenia stanu zapalnego (Ryc. 1). Gln odpowiada również za regulację czynnika szoku cieplnego HSF-1 (ang. *heat shock factor*) i białek szoku cieplnego (HSP, ang. *heat-shock-proteins*). W badaniach w modelu mysim stresu cieplnego wykazano, że suplementacja Gln łagodzi hipertermię i zabezpiecza przed wzrostem przepuszczalności jelitowej, czy translokacji bakteryjnej [18]. Wpływa także na regulację działania retikulum endoplazmatycznego w jelicie cienkim [8] i aktywność kompleksu mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*). Gln może aktywować sygnalizację kompleksu mTOR, czego skutkiem jest inhibicja apoptozy i autofagii, regulacja połączeń ścisłych i zwiększenie syntezy białek w enterocytach [19]. Sam mTOR jest negatywnym regulatorem procesu autofagii i w środowisku obfitującym w aminokwasy reguluje translację białek, inhibując zarazem autofagię [20]. W przypadku, gdy podaż zewnątrzkomórkowych aminokwasów jest ograniczona, proces autofagii jest regulowany pozytywnie, co ma na celu pozyskanie alternatywnego źródła aminokwasów niezbędnych komórce. Dostrzeżono, że w takich warunkach Gln może indukować proces autofagii poprzez inhibicję mTOR, co może przyczyniać się do zwiększonej przeżywalności komórek nabłonka jelit w warunkach stresowych [21]. Wykazano także, że u świń odstawionych od mleka, suplementacja Gln może obniżać poziom kortyzolu i wpływać na poprawę funkcjonowania błony śluzowej jelit [22].

Glutamina pełni funkcję substratu energetycznego dla leukocytów, w szczególności limfocytów, neutrofilów i makrofagów. Ponadto, bierze udział w proliferacji komórek odpornościowych i wewnątrzkomórkowych ścieżkach związanych z rozpoznawaniem patogenów. Podczas procesów katabolicznych, stanów zapalnych i infekcji jej wykorzystywanie przez komórki układu odpornościowego znacznie wzrasta, a to może prowadzić do obniżenia się osoczowego stężenia Gln. Redukcja jej ilości w krwioobiegu przyczynia się do ograniczenia proliferacji limfocytów i osłabienia ekspresji białek na powierzchni komórek, a także produkcji cytokin oraz indukcji apoptozy przez te komórki. Wykazano, że parenteralna podaż (PN, ang. *parenteral nutrition*) Gln przyniosła korzystne efekty u chorych w stanach katabolicznych, m.in. po zabiegach operacyjnych, radioterapii, transplantacji szpiku kostnego, czy w stanach zapalnych. Udowodniono,

że suplementacja Gln podczas stresu metabolicznego wzmacnia barierę jelitową i działanie limfocytów oraz pozwala zachować masę mięśniową. Gln może także wpływać na obniżenie poziomu niektórych cytokin prozapalnych, co może być związane z inhibicją NF- κ B w błonie śluzowej jelita. Gln to także prekursor jednego z najważniejszych antyoksydantów u ssaków – glutationu (GSH). Oprócz właściwości przeciwutleniających i zdolności do redukowania nadtlenków oraz wychwytywania reaktywnych czynników elektrofilowych bierze udział w regulowaniu funkcji i proliferacji limfocytów [23]. Oceniono, że Gln zapewniając odpowiedni poziom GSH, wzmacnia także syntezę HSP i w efekcie chroni komórki przed szokiem septycznym i redukuje ich śmiertelność [5,24,25].

Immunomodulujące i przeciwzapalne właściwości Gln oceniane były w szeregu badań, między innymi u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii (OIT), u pacjentów onkologicznych, a także u osób po przebytych operacjach, czy z chorobami przewodu pokarmowego. W badaniach u chorych po resekcji jelita grubego w 1.-6. dobie po operacji oceniano wpływ leczenia żywieniowego zawierającego Gln (dipeptyd Gln-Gly, 0,16 g/kg/24 h) w porównaniu z grupą kontrolną, która jej nie przyjmowała. U osób w grupie badanej stwierdzono istotną poprawę funkcji limfocytów T (mierzona poprzez włączenie znakowanej tymidyny do DNA limfocytów) [26]. Wpływ Gln na stan pacjentów po operacjach przewodu pokarmowego oceniono także w metaanalizie obejmującej 373 chorych żywionych pozajelitowo. W badanej grupie stosowano żywienie pozajelitowe z glutaminą do 5.–7. doby (dipeptyd Gln-Ala, 0,18-0,5 g/kg/24 h). U osób żywionych dodatkowo mieszanką zawierającą Gln, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono istotną poprawę równowagi azotowej, obniżenie częstości powikłań pooperacyjnych i skrócenie czasu hospitalizacji [27]. W innych wieloośrodkowych badaniach na 428 osobach nie potwierdzono natomiast skuteczności żywienia pozajelitowego wzbogaconego w Gln (dipeptyd Gln-Ala, 0,4 g/kg/24 h). Wykazano brak różnic między grupą badaną a grupą kontrolną zarówno w liczbie powikłań pooperacyjnych, jak i w czasie hospitalizacji [28]. Większość badań u chorych na OIT przeprowadzono w niejednolitych grupach (po zabiegach chirurgicznych, urazach czy oparzeniach), co utrudniało interpretację uzyskanych wyników. W kilku metaanalizach opartych na grupach chorych, u których stosowano immunostymulujące EN (glutamina, arginina, nukleotydy), wykazano zmniejszenie liczby powikłań infekcyjnych i skrócenie czasu pobytu na OIT w porównaniu do grupy kontrolnej [29–31]. Nie stwierdzono jednak, żeby takie żywienie miało wpływ na obniżenie się śmiertelności chorych. Korzystne efekty wyłącznego

leczenia immunomodulującego za pomocą glutaminy oceniono jedynie w kilku randomizowanych badaniach u chorych na OIT. W jednym z badań u chorych po oparzeniach stosowano EN wzbogacone glutaminą (30 g/24 h) przez okres 10 dni. W grupie badanej suplementującej Gln stwierdzono m.in. podwyższenie jej poziomu w osoczu, mniejszą przepuszczalność bariery jelitowej i niższy poziom lipopolisacharydu (LPS) bakteryjnego w porównaniu do grupy kontrolnej i początkowych wartości [32]. W innym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów po oparzeniach, którzy otrzymywali Gln dojelitowo przez 10 dni, wykazano niższą śmiertelność w porównaniu do grupy kontrolnej i mniejszą częstość bakteriemii (zakażenie *Pseudomonas aureginosa*) [33]. W kolejnym badaniu, w którym chorzy po ciężkich oparzeniach przyjmowali przez 14 dni Gln doustnie (0,5 g/kg/24 h), zanotowano m.in. wyższy poziom Gln w osoczu, niższą przepuszczalność bariery jelitowej i krótszy czas hospitalizacji [34]. W podobnym badaniu, gdzie u chorych po rozległych oparzeniach przez 12 dni stosowano Gln (dipeptyd Gln-Ala, 0,35 g/kg/24 h), zaobserwowano niższy poziom LPS i krótszy czas pobytu w szpitalu w porównaniu do grupy kontrolnej, która nie przyjmowała Gln [35]. W innych randomizowanych badaniach u chorych po rozległych urazach stwierdzono, że żywienie wzbogacone glutaminą (30,5 g/100 g białka) przez okres min. 5 dni powoduje podwyższenie się stężenia Gln w osoczu, a także wpływa na obniżenie częstości występowania zapaleń płuc, bakteriemii, czy sepsy [36]. U chorych z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS; ang. *systemic inflammatory response syndrome*) suplementacja glutaminą wpłynęła na obniżenie się liczby zakażeń szpitalnych (*Acinetobacter* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp.) w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów otrzymujących dojelitowo Gln zanotowano także podwyższenie poziomu albumin i niższy poziom cholesterolu, jednak nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie zgonów i czasie hospitalizacji [37]. Na podstawie przedstawionych wyników badań, ESPEN (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) zaleca stosowanie dojelitowego żywienia z Gln u chorych po oparzeniach i rozległych urazach [38].

Nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*) to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego. Do najczęstszych schorzeń z tej grupy należą choroba Leśniowskiego-Crohna (CD, ang. *Crohn's disease*) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC, ang. *ulcerative colitis*). Wyniki badań dotyczących wpływu EN i PN zawierającego Gln na przebieg choroby CD i UC są niejednoznaczne. W dwóch

randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą nie wykazano korzystnego wpływu EN z Gln w porównaniu z żywieniem standardowym (lub placebo) w odniesieniu do aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna i parametrów klinicznych oraz antropometrycznych [39,40]. W jednym z ww. badań u osób z CD stwierdzono, że dojelitowa suplementacja Gln (21 g/24 h) nie wpływała istotnie statystycznie zarówno na stężenie Gln i Glu w osoczu, poziom białka C-reaktywnego (CRP), jak i na przepuszczalność bariery jelitowej, czy parametry stanu odżywienia w porównaniu z placebo (glicyna, 21 g/24 h) [40]. W innych badaniach u 24 chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (19 pacjentów z CD i 5 z UC) oceniano wpływ żywienia pozajelitowego wzbogaconego Gln (dipeptyd Gln-Ala, 0,3 g/kg/24 h) na stan zdrowia. Wyniki tych badań również wykazały, że grupa badana nie różni się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą, w której nie stosowano Gln. Nie zanotowano różnic w stężeniu glutaminy w osoczu, przepuszczalności bariery jelitowej, aktywności choroby, czy długości hospitalizacji [41]. Ze względu na zróżnicowane wyniki badań, ESPEN nie zaleca stosowania glutaminy u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (CD, UC) [42].

Pełnienie funkcji substratu dla enterocytów, kolonocytów, czy komórek układu immunologicznego przez glutaminę, wpłynęło na zainteresowanie się nią jako potencjalnym terapeutycznym stosowanym również u chorych onkologicznych. W szczególności w przypadku chemio- i radioterapii, gdzie pojawiają się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Wspomniane wcześniej metody leczenia nowotworów wobec dużej cytotoksyczności powodują m.in. zapalenia błony śluzowej (*mucositis*) jamy ustnej i jelit, co wraz z innymi objawami niepożądanymi może prowadzić do ograniczenia stosowania danego leku lub całkowitego zaprzestania jego podawania. Istotnym problemem klinicznym jest także występowanie poradiacyjnego zapalenia jelit u chorych leczonych promieniowaniem jonizującym, a także pojawienia się dysbiozy i translokacji bakteryjnych, przetok, czy perforacji jelita [43]. Ponadto, u pacjentów leczonych za pomocą radioterapii wykazano znaczące zmiany w różnorodności mikrobioty jelitowej w porównaniu do okresu sprzed leczenia, co z kolei sugeruje możliwość translokacji bakteryjnej, a także możliwość indukcji stanu zapalnego [44].

W literaturze możemy znaleźć informacje dotyczące związku pomiędzy egzogennym podawaniem glutaminy a łagodzeniem skutków ubocznych chemio- i radioterapii. W systematycznym przeglądzie stwierdzono, że w aż 11 spośród 15 analiz doustna

suplementacja Gln (7,5-30 g/24 h) wpłynęła na znaczne obniżenie stopnia zapalenia błon śluzowych u chorych leczonych chemio- i radioterapeutycznie [45]. Suplementacja Gln (18 g/24 h) oceniana była także w innym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z rakiem jelita grubego. Dowiedziono, że stosowanie Gln wpłynęło na redukcję mucositis i biegunek oraz wzmocnienie integralności jelitowej [46]. W innych badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową stwierdzono, że stosowanie Gln wraz z chemioterapią obniżyło ciężkość i czas trwania biegunki oraz zredukowało zapotrzebowanie na PN [47]. Dodatkowo u chorych po transplantacji szpiku kostnego żywionych pozajelitowo, którzy podczas chemioterapii otrzymywali Gln, zaobserwowano lepszy bilans azotowy, obniżenie poziomu infekcji i kolonizacji bakteryjnej, a także krótszy czas hospitalizacji w porównaniu z grupą kontrolną [48]. W innym badaniu na podobnej grupie również zanotowano znacznie krótszy czas hospitalizacji w grupie badanej z Gln w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano jednak różnicy w śmiertelności i poziomie infekcji oraz kolonizacji bakteryjnej między badanymi grupami [49]. Wykazano także, że doustna podaż Gln przed rozpoczęciem radioterapii poprawia proliferację komórek nabłonka jelitowego i zwiększenie ich liczby, zaś stosowanie jej w trakcie i po zastosowaniu promieniowania, zmniejsza stopień uszkodzeń napromieniowanego jelita, poprawia strukturę komórek i metabolizm Gln w jelicie. Dodatkowo udowodniono, że suplementacja Gln może zwiększać wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące [50]. Co równie istotne, wykazano, że stosowanie Gln w leczeniu onkologicznym może mieć korzystny wpływ na redukcję wielkości guza, czy zwiększenie stężenia leku (po 24 h i 48 h) w porównaniu do grup, gdzie Gln nie stosowano. Dodatkowo sugeruje się, że podwyższenie Gln w osoczu wpływa także na zwiększenie retencji leku wewnątrz komórek zmienionych nowotworowo [51,52].

Mimo badań oceniających pozytywnie wpływ Gln na stan pacjentów onkologicznych, należy zwrócić uwagę, że aminokwas ten wykazuje działanie wzrostowe nie tylko dla komórek zdrowych, ale również rakowych, gdyż przy niskiej aktywności M2-PK (kluczowy enzym dla metabolizmu komórek rakowych), energia zamiast z glukozy, produkowana jest poprzez degradację glutaminy (glutaminoliza) do asparaginanu, pirogronianu i mleczanu. Dlatego też stosowanie Gln jako czynnika wspierającego terapię onkologiczną pozostaje kwestią dyskusyjną [53].

Kliniczne zastosowanie glutaminy – podaż i suplementacja

Glutamina znajduje się w relatywnie dużych stężeniach zarówno w produktach pochodzenia zwierzęcego, jak i produktach roślinnych (Tab. 1). Przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza częstości spożycia (FFQ, ang. *food frequency questionnaire*) na ponad 70 tys. uczestnikach, wykazano, że glutamina ($6,85 \pm 2,19$ g/24 h), kwas glutaminowy ($7,27 \pm 2,44$ g/24 h) i leucyna ($7,01 \pm 2,27$ g/24 h) są najczęściej spożywanymi aminokwasami [8]. U osób zdrowych prawidłowo zbilansowana dieta zapewnia podaż wszystkich aminokwasów – endogennych (w tym Gln) i egzogennych. Jest to niezbędne do utrzymania homeostazy, procesów anabolicznych i dobrego stanu zdrowia. U osób zdrowych nie wykazano, żeby suplementacja Gln zwiększała efektywność układu immunologicznego i zapobiegała chorobom.

Tab. 1. Zawartość aminokwasów ze szczególnym uwzględnieniem glutaminy w wybranych produktach spożywczych [54]

Produkt spożywczy		Całkowita zawartość aminokwasów (g/100 g)	Zawartość glutaminy	
			(g/100 g)	%
wołowina		25,9	1,2	4,8
tofu		6,6	0,6	9,1
jajka		12,6	0,6	4,4
kukurydza		2,5	0,4	16,2
ryż biały		2,7	0,3	11,1
chude mleko		3,4	0,3	8,1

W przeciwieństwie do osób zdrowych, glutamina wykazuje korzystne działanie u ciężko chorych pacjentów, w posocznicy, ciężkich urazach, leczeniu pooperacyjnym i przy znacznych ograniczeniach przyjmowania pokarmu (zaburzenia ze strony przewodu oraz układu pokarmowego). Stany te wpływają na zaburzenia homeostazy i metabolizmu aminokwasów oraz szlaków metabolicznych, w których związki te uczestniczą. Na skutek pojawiającego się hipermetabolizmu i stanów hiperkatabolicznych dochodzi do proteolizy mięśni szkieletowych, co łączy się z rekompensacją znacznego obniżenia stężenia Gln we krwi. Gln jest aminokwasem kluczowym dla homeostazy komórek, które bez jej obecności nie tylko nie mogą prawidłowo proliferować, ale również długo przetrwać.

Glutamina jest obecnie stosowana w leczeniu stanów hiperkatabolicznych, jednak efektywność suplementacji jest kwestionowana ze względu na zróżnicowane rezultaty. Zazwyczaj podawana jest w formie wolnego aminokwasu, bądź związana z innym (w formie dwupeptydu). Wybór formy zależy w głównej mierze od stanu katabolicznego i drogi podania (dojelitowa, pozajelitowa). Zarówno w przypadku EN, jak i PN, dzienna dawka może wynosić 20-35 g/24 h (zazwyczaj 0,3-0,5 g/kg m.c.). W wielu badaniach testowano enteralną i pozaenteralną suplementację Gln. Dotychczas nie wykazano, aby suplementacja Gln mogła obniżyć endogenną produkcję, bądź syntezę *de novo*. Jednocześnie nie stwierdzono, aby suplementacja Gln u osób zdrowych wpływała istotnie statystycznie na metabolizm. Zbyt wysoka dawka może także powodować hiperamonemię i zaburzać procesy detoksykacyjne organizmu. Jej suplementacja jest kluczowa w stanach katabolicznych, a także w przypadku zwiększonej przepuszczalności jelitowej (np. u maratończyków). Ze względu na niejednoznaczne rezultaty, do dalszych analiz pozostaje kwestia suplementacji Gln u chorych onkologicznych [8].

Podsumowanie

Glutamina, będąca w warunkach fizjologicznych aminokwasem endogennym, w stanach katabolicznych staje się aminokwasem warunkowo niezbędnym. Jest obecna w wielu pokarmach pochodzenia zarówno roślinnego, jak i zwierzęcego, zatem suplementacja u osób zdrowych nie jest wskazana. Jednak zapotrzebowanie na ten aminokwas wzrasta podczas nasilonego katabolizmu, a podaż glutaminy może przynieść korzyści u pacjentów cierpiących na nieswoiste choroby zapalne jelit, u chorych onkologicznie, w okresie okołoperacyjnym, czy u osób podczas wzmożonego wysiłku fizycznego. Gln wykazuje zdolności regulujące przepuszczalność jelitową, przez co wpływa na wzmocnienie połączeń ścisłych między enterocytami. Dzięki właściwościom przeciwzapalnym i immunomodulującym przyczynia się do zmniejszonej produkcji cytokin prozapalnych, ograniczając tym samym stan zapalny. Ponadto, jest źródłem energii dla enterocytów, wpływa korzystnie na integralność błony śluzowej jelit oraz jest ważnym prekursorem antyoksydacyjnego glutationu. Dotychczasowe badania nie były dobrze kontrolowane, a wyniki analizujące korzyści płynące z suplementacji Gln są niejednoznaczne. Wydaje się, że może być ona obiecującym prognostykiem dla osób ze zwiększoną przepuszczalnością jelitową, jednak konieczne jest ustalenie najbardziej efektywnej drogi podaży oraz wielkości dawki suplementacyjnej. W celu oceny skuteczności i ewentualnego włączenia Gln w standardy leczenia potrzebne są standaryzowane badania, uwzględniające płeć, stan zdrowia oraz wpływ na organizm człowieka. Pomocne może okazać się dokładniejsze poznanie kluczowych mechanizmów metabolicznych, prowadzących do poprawy parametrów klinicznych.

Bibliografia

1. Elia M., Lunn P.G. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition*. 1997; 13(7–8):743–747.
2. Roth E. Nonnutritive Effects of Glutamine. *The Journal of nutrition*. 2008; 138(10):2025S-2031S.
3. Labow BL., Souba WW., Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism - glutaminase and glutamine synthetase. *The Journal of Nutrition*. 2001; 131(9):2467S-2474S.
4. Häussinger D. Glutamine metabolism in the liver: overview and current concepts. *Metabolism*. 1989; 38(8 Suppl 1):14–7.
5. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *The Journal of Nutrition*. 2001; 131(9):2515S-2522S.
6. Kim MH., Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(5).
7. Wang B., Wu G., Zhou Z., Dai Z., Sun Y., Ji Y. et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids*. 2015; 47(10):2143-2154.
8. Cruzat V., Macedo Rogero M., Noel Keane K., Curi R., Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018;10(11):1564.
9. Legault Z., Bagnall N., Kimmerly DS. The Influence of Oral L-Glutamine Supplementation on Muscle Strength Recovery and Soreness Following Unilateral Knee Extension Eccentric Exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2015; 25(5):417-426.
10. Van Acker BA., Hulsewé KW., Wagenmakers AJ., Von Meyenfeldt MF., Soeters PB. Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72(3):790-795.
11. Ehsanipour EA., Sheng X., Behan JW., Wang X., Butturini A., Avramis VI. et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine. *Cancer research*. 2013; 73(10):2998-3006.
12. Wu G., Knabe DA. Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. *The Journal of Nutrition*. 1994; 124(3):415-424.
13. Beutheu S., Ouelaa W., Guérin C., Belmonte L., Aziz M., Tennaoune N. et al. Glutamine supplementation, but not combined glutamine and arginine supplementation, improves gut barrier function during chemotherapy-induced intestinal mucositis in rats. *Clinical Nutrition*. 2014; 33(4):694-701.
14. Wu G. Intestinal Mucosal Amino Acid Catabolism. *The Journal of Nutrition*. 1998; 128(8):1249-1252.
15. Baumgartner MR., Hu CA., Almashanu S., Steel G., Obie C., Aral B. et al. Hyperammonemia with reduced ornithine, citrulline, arginine and proline: a new inborn error caused by a mutation in the gene encoding delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase. *Human Molecular Genetics*. 2000; 9(19):2853-2858.
16. Ścibior D., Czczot H. Arginina - metabolizm i funkcje w organizmie człowieka. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2004; 58:321-332.
17. Coëffier M., Claeysens S., Hecketsweiler B., Lavoinne A., Ducrotté P., Déchelotte P. Enteral glutamine stimulates protein synthesis and decreases ubiquitin mRNA level in human gut mucosa. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 285(2):G266-273.
18. Cruzat VF., Bittencourt A., Scomazzon SP., Leite JSM., de Bittencourt PIH., Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition*. 2014; 30(5):602–611.
19. Wu G., Wu Z., Dai Z., Yang Y., Wang W., Liu C. et al. Dietary requirements of “nutritionally non-essential amino acids” by animals and humans. *Amino Acids*. 2013; 44(4):1107-1113.
20. Nicklin P., Bergman P., Zhang B., Triantafellow E., Wang H., Nyfeler B. et al. Bidirectional Transport of Amino Acids Regulates mTOR and Autophagy. *Cell*. 2009; 136(3):521-534.
21. Sakiyama T., Musch MW., Ropeleski MJ., Tsubouchi H., Chang EB. Glutamine increases autophagy under

- Basal and stressed conditions in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2009; 136(3):924-932.
22. Wu G., Bazer FW., Johnson GA., Knabe DA., Burghardt RC., Spencer TE. et al. Triennial Growth Symposium: Important roles for L-glutamine in swine nutrition and production. *Journal of Animal Science*. 2011; 89(7):2017-2030.
 23. Hall AG. Review: The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 1999; 29(3):238-245.
 24. Singleton KD., Serkova N., Beckey VE., Wischmeyer PE. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Critical Care Medicine*. 2005; 33(6):1206-1213.
 25. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Medical Journal*. 2011; 52(6):892-897.
 26. O'Riordain MG., De Beaux A., Fearon KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition*. 1996; 12(11-12):S82-4.
 27. Zheng YM., Li F., Zhang MM., Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(46):7537-7541.
 28. Gianotti L., Braga M., Biffi R., Bozzetti F., Mariani L. Perioperative Intravenous Glutamine Supplementation in Major Abdominal Surgery for Cancer. *Annals of Surgery*. 2009; 250(5):684-690.
 29. Beale RJ., Bryg DJ., Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(12):2799-2805.
 30. Heys SD., Walker LG., Smith I., Eremin O. Enteral Nutritional Supplementation With Key Nutrients in Patients With Critical Illness and Cancer. *Annals of Surgery*. 1999; 229(4):467-467.
 31. Montejó JC., Zarazaga A., López-Martínez J., Urrútia G., Roqué M., Blesa AL. et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2003; 22(3):221-233.
 32. Chen G., Xie W., Jiang H. [Clinical observation of the protective effect of oral feeding of glutamine granules on intestinal mucous membrane]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2001; 17(4):210-211.
 33. Garrel D., Patenaude J., Nedelec B., Samson L., Dorais J., Champoux J. et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Critical Care Medicine*. 2003; 31(10):2444-2449.
 34. Peng X., Yan H., You Z. et al. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns*. 2004; 30:135-139.
 35. Zhou YP., Jiang ZM., Sun YH. et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2003; 27:241-245.
 36. Houdijk AP., Rijnsburger ER., Jansen J., Wesdorp RI., Weiss JK., McCamish MA. et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet*. 1998; 352(9130):772-776.
 37. Conejero R., Bonet A., Grau T., Esteban A., Mesejo A., Montejó JC. et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition*. 2002; 18(9):716-721.
 38. Singer P., Berger MM., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2009; 28:387-400.
 39. Akobeng AK., Miller V., Stanton J., Elbadri AM., Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000; 30(1):78-84.
 40. Hond E Den, Hiele M., Peeters M., Ghooys Y., Rutgeerts P. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1999; 23(1):7-11.
 41. Ockenga J., Borchert K., Stüber E., Lochs H., Manns MP., Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral

- nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 59(11):1302-1309.
42. Van Gossum A., Cabre E., Hébuterne X., Jeppesen P., Krznaric Z., Messing B. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition*. 2009; 28(4):415-427.
 43. Guzman-Stein G., Bonsack M., Liberty J., Delaney JP. Abdominal radiation causes bacterial translocation. *Journal of Surgical Research*. 1989; 46(2):104-107.
 44. Kumagai T., Rahman F., Smith AM. The Microbiome and Radiation Induced-Bowel Injury: Evidence for Potential Mechanistic Role in Disease Pathogenesis. *Nutrients*. 2018; 10(10).
 45. Sayles C., Hickerson SC., Bhat RR., Hall J., Garey KW., Trivedi M V. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutritional in Clinical Practice*. 2016; 31(2):171-179.
 46. Daniele B., Perrone F., Gallo C., Pignata S., De Martino S., De Vivo R. et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut*. 2001; 48(1):28-33.
 47. Muscaritoli M., Micozzi A., Conversano L., Martino P., Petti MC., Cartoni C. et al. Oral glutamine in the prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *European Journal of Cancer*. 1997; 33(2):319-320.
 48. Ziegler TR., Young LS., Benfell K., Scheltinga M., Hortos K., Bye R. et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116(10):821-828.
 49. Jebb SA. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (A randomised double-blind study) Schloerb P and Amare M. JPEN 1993; 17: 407-413. *Clinical Nutrition*. 1994; 13(1):65.
 50. Suzannec Klimberg V., McClellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *The American Journal of Surgery*. 1996; 172(5):418-424.
 51. Harling H., Balslev I. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *American Journal of Surgery*. 1988; 155(3):517-519.
 52. Regimbeau JM., Panis Y., Gouzi JL., Fagniez PL. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *American Journal of Surgery*. 2001; 182(3):237-242.
 53. Malenda A., Nowis DA. Znaczenie metabolizmu glukozy w diagnostyce oraz terapii nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. *Hematologia*. 2013; 4(3):227-238.
 54. Lenders CM. et al. Evaluation of a novel food composition database that includes glutamine and other amino acids derived from gene sequencing data. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 63(12):1433-1439.

Wpływ kwasów hydroksycynamonowych ziarna kawowego na ośrodkowy układ nerwowy

Joanna Grzelczyk, Grażyna Budryn

Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Instytut Technologii i Analizy Żywności, Politechnika Łódzka
Joanna Grzelczyk: joanna.grzelczyk@p.lodz.pl

Streszczenie

Kwasy hydroksycynamonowe odgrywają istotną rolę w zapobieganiu chorobom ośrodkowego układu nerwowego. Wykazują wysoką aktywność przeciwrodnikową i przeciwutleniającą. Bogatym źródłem kwasów hydroksycynamonowych jest kawa, która zawiera wysoce aktywny kwas kawowy, ferulowy oraz ich estry, utworzone z kwasem chinowym. Udowodniono, że spożywanie przewencyjnie naparów kawowych, przyczynia się do polepszenia funkcji poznawczych oraz wspomaga profilaktykę w schorzeniach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, czy Parkinsona. W artykule przedstawiono obecne poglądy dotyczące wpływu kwasów hydroksycynamonowych na funkcjonowanie układu nerwowego, w tym w stanach patologicznych.

Słowa kluczowe: kawa, kwasy hydroksycynamonowe, ośrodkowy układ nerwowy, właściwości prozdrowotne

Effect of hydroxycinnamic acids of coffee beans on the central nervous system

Summary

Hydroxycinnamic acids play an important role in the prevention of diseases of the central nervous system. They exhibit high antiradical and antioxidant activity. A rich source of hydroxycinnamic acids is coffee, which contains highly active acids, such as caffeic and ferulic and esters formed with quinic acid. It has been proven, that preventive consumption of coffee brews contributes to the improvement of cognitive functions and supports prophylaxis in neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's or Parkinson's disease. This article presents current views on the influence of hydroxycinnamic acids on the functioning of the nervous system, including pathological states.

Keywords: coffee, hydroxycinnamic acids, central nervous system, pro-health properties

1. Wstęp

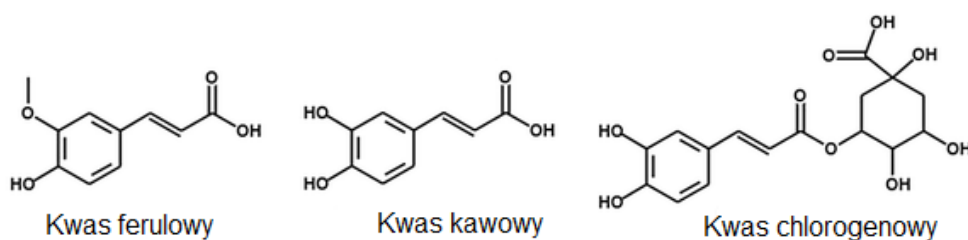
Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest jednym z podstawowych systemów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych w ustroju człowieka. Składa się głównie z rdzenia kręgowego i mózgowia. Fundamentalnym budulcem mózgu są komórki nerwowe, które tworzą połączenia z neuronami [1,2]. Główną funkcją OUN jest kontrolowanie procesów zachodzących w ludzkim organizmie poprzez analizę i przetwarzanie bodźców ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Nieprawidłowe działanie systemu nerwowego, może prowadzić do wielu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, czy Parkinsona, których charakterystyczną cechą patogenezy jest obumieranie neuronów, co skutkuje zaburzeniami funkcji poznawczych oraz fizjologicznych, a w konsekwencji śmiercią mózgu [3,4]. Aktualnie stosowane terapie oferują

wiele dostępnych leków, redukujących postęp i objawy chorób OUN, jednakże przy długotrwałym ich stosowaniu powodują toksyczne zmiany w organizmie, co implikuje stale rosnące zainteresowanie naturalnymi substancjami, a także spożywaniem pokarmów bogatych w działające przeciwzapalnie o, które charakteryzują się łatwym przejściem przez barierę krew-mózg [5].

Potencjalnymi związkami chroniącymi i poprawiającymi funkcjonowanie układu nerwowego są kwasy hydroksycynamonowe (KHC). KHC zalicza się do szeregu związków naturalnych należących do fenylopropanoidów, charakteryzujących się różną liczbą grup hydroksylowych w pierścieniu aromatycznym, a także tworzeniem wiązań estrowych z innymi substancjami. Do KHC zaliczamy głównie kwas kawowy, ferulowy i *p*-kumarowy [6,7]. Związki te są silnymi antyoksydantami, chroniącymi komórki przed uszkodzeniami wywoływanymi między innymi przez reaktywne formy tlenu oraz inne wolne rodniki. Najbardziej rozpowszechnionym związkiem zaliczanym do KHC jest kwas kawowy oraz jego pochodna kwas 5-*O*-kawoilochinowy, którego najbogatszym źródłem w diecie jest ziarno kawowe [8].

2. Kwasy hydroksycynamonowe w ziarnie kawy

Kawa jest napojem spożywanym od wielu wieków. W dawnych czasach dostępna była tylko dla wybranych klas społecznych jako towar „ekskluzywny”, natomiast ówczesnie napój kawowy znajduje się w codziennej diecie. Napar kawowy jest produktem żywieniowym o wysokiej zawartości KHC o udowodnionych właściwościach prozdrowotnych: przeciwnowotworowych, przeciwneurodegeneracyjnych, antydepresyjnych, dzięki którym filiżanka kawy została umieszczona przez Instytut Żywności i Żywienia w 2016 roku w Piramidzie zdrowego żywienia. Ziarna kawowe charakteryzują się wysoką zawartością związków bioaktywnych o silnym charakterze antyoksydacyjnym oraz wysokiej zdolności zmiatania reaktywnych form tlenu. Należą do nich głównie związki, takie jak: kwas kawowy i ferulowy, ale także ich estrы [9,10,11]. Główne struktury związków należących do KHC przedstawiono na Rys. 1.



Rys. 1. Struktura głównych kwasów hydroksycynamonowych w ziarnie kawowym [12]

Wśród antyoksydantów ziarna kawowego wymienić należy także alkaloid - kofeinę. Związki bioaktywne ekstraktów kawowych wykazują korzystny wpływ na organizm, przyczyniając się do obniżania stresu oksydacyjnego poprzez inaktywację nadtlenu wodoru. Według badań Stefanello i wsp. dawka kofeiny znacząco obniżająca stres oksydacyjny wynosi ok. 10 mg/kg masy ciała, czyli średnio cztery filiżanki naparu kawowego [13]. Dodatkowo kofeina jest substancją o działaniu neuroprotekcijnym, a poprzez stymulację czynności mózgu wpływa na poprawienie funkcji poznawczych. Aktywność przeciwutleniająca ekstraktów kawowych zależy od wielu czynników, takich jak gatunek, czy proces prażenia ziaren kawy. Kawa gatunku Robusta, ze względu na dwukrotnie wyższą zawartość kwasów hydroksycynamonowych, wykazuje większą aktywność w testach przeciwutleniających, według badań Jeszka-Skowron i wsp. nawet o 30-50% [14,15,16]. Poddawanie ziaren kawy procesowi prażenia, prowadzi do stopniowej degradacji kwasów hydroksycynamonowych i ich estrów, powodując początkowo poprawę efektu przeciwzapalnego kawy, jednakże przy dłuższej obróbce termicznej dochodzi do hydrolizy wiązań estrowych oraz obniżenia właściwości antyoksydacyjnych naparów kawowych nawet o 30 % [17,18]. Związki zawarte w kawie są łatwo metabolizowane przez organizm człowieka. Według badań Farah i wsp. czas wchłaniania oraz obecności w osoczu związków zawartych w kawie po spożyciu napoju trwa do 8 h [19]. Kwas kawowy zostaje prawie całkowicie zaabsorbowany w jelicie cienkim, natomiast kwas chlorogenowy w jednej trzeciej części. Pozostała część kwasu chlorogenowego jest metabolizowana w wyniku działania enzymów bakteryjnych mikrobioty jelitowej, a następnie wchłaniana w formie kwasu kawowego i chinowego [20,21,22]. Dodatkową zaletą KHC zawartych w kawie, oprócz wysokiej biodostępności, jest łatwe przenikanie tych związków przez barierę krew-mózg, dzięki czemu możliwe jest potencjalne działanie ochronne w stosunku do mózgu [23,24]. Ekstrakty kawowe charakteryzują się zatem wysoką zawartością kwasów hydroksycynamonowych o właściwościach antyoksydacyjnych

i przeciwzapalnych. Szczególnie istotnym ich źródłem może być ziarno niepoddawane prażeniu, ponieważ w trakcie tego procesu ulegają one stopniowo degradacji.

3. Choroba Alzheimera a kawa

Choroba Alzheimera (AD, z ang. *Alzheimer's disease*) jest najczęściej występującym schorzeniem OUN. Charakteryzuje się ona postępującym zwyrodnieniem mózgu poprzez odkładanie się pozakomórkowo α - i β -amyloidu, co skutkuje powstaniem blaszek starczych. Natomiast w warstwie wewnątrzkomórkowej kumulują się białka tau, tworząc sploty neurofibrylarne [25,26]. Przeprowadzono wiele badań naukowych, które udowadniają, że AD prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych i fizjologicznych mózgu. Najczęściej opisywanymi teoriami patogenezy choroby są: stres oksydacyjny, zwyrodnienie transmisji cholinergicznej i zapalenie neurologiczne [27,28].

W dalszym ciągu AD jest chorobą nieuleczalną, a dostępne leki mają za zadanie zredukować objawy oraz spowolnić postęp choroby, przy czym przy długotrwałym stosowaniu mogą powodować efekty uboczne. Obiecującymi badaniami nad możliwie wczesnym wykrywaniem choroby Alzheimera są biomarkery synaptyczne, których wskaźnikiem jest neurogranina, obecna w płynie mózgowo-rdzeniowym [29]. Wczesne wykrycie zaburzeń układu cholinergicznego pozwala w pierwszych stadiach choroby wdrożyć odpowiednie leczenie i polepszyć życie pacjentów. W innych badaniach nad dysfunkcją układu cholinergicznego, wskazuje się ważną rolę naturalnych składników pochodzących z diety jako inhibitorów głównych enzymów, biorących udział w hydrolizie deficytowej u pacjentów - acetylocholiny, acetylo- i butyrylocholinoesterazy. Enzymy te odpowiedzialne są zarówno za rozkład neuroprzekaźników, jak i powstanie i rozpowszechnianie α - i β -amyloidu w komórkach nerwowych [30,31,32]. W literaturze znajduje się wiele doniesień opisujących ochronne działanie kawy przed chorobami neurodegeneracyjnymi [33]. Ekstrakty zarówno nieprażonej kawy zielonej, jak i tej prażonej, są bogate w kwasy kawowe i ich estry, kwasy chlorogenowe oraz kofeinę. Związki te wykazują silne potencjalne właściwości inhibujące aktywność cholinoesteraz, co ogranicza hydrolizę acetylocholiny, zabezpiecza ją przed degradacją i zwiększa możliwości przesyłania bodźców nerwowych [34]. Kofeina jest wydajnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, natomiast kwasy hydroksycynamonowe - butyrylocholinoesterazy. Eskelinen i wsp. przeprowadzili badania epidemiologiczne, w których wskazali ochronne działanie kofeiny na funkcje poznawcze [35]. Według autorów picie

naparów kawy w ilości od 3 do 5 filiżanek, w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera [36,37,38]. Przeprowadzone przez Arendash i wsp. badania na myszach również udowadniają pozytywny wpływ spożywania kawy na poprawę funkcji poznawczych oraz obniżenie poziomu białek α - i β -amyloidu w osoczu [39]. Z przedstawionych badań wynika, iż najlepiej poznanym mechanizmem przeciwdziałania objawom AD przez ekstrakty kawowe jest inaktywowanie cholinesteraz, przy czym ekstrakty z ziarna niepoddawanego prażeniu wykazują najwyższy potencjał ze względu na to, iż są bardzo bogatym źródłem kwasów hydroksycynamonowych oraz kofeiny, które chronią acetylocholinę przed degradacją, zwiększając jej biodostępność w układzie nerwowym.

4. Choroba Parkinsona a kawa

Choroba Parkinsona jest to przewlekła, wolno postępująca choroba zwyrodnieniowa komórek nerwowych, objawiająca się behawioralnie drżeniem kończyn oraz sztywnością mięśni. Wpływa ona także na dysfunkcje węchowe oraz powoduje zaburzenia snu. Nowo powstające podczas choroby komórki nerwowe są już uszkodzone, przez co charakteryzują się nieprawidłowym funkcjonowaniem [40,41]. W literaturze znaleźć można wskazania wielu czynników wpływających na patogenezę choroby Parkinsona, głównie wymienia się stres oksydacyjny i stany zapalne [42,43]. Właściwości prozdrowotne kawy w stosunku do choroby Parkinsona wykazuje kwas kawowy i chlorogenowy, a także kwas chinowy oraz pochodna indolu – β -karbolina [44]. Związki te wykazują wysoką aktywność przeciwzapalną, charakteryzują się działaniem neuroprotektynym, a także przeciwdziałają uszkodzeniom mitochondrialnym. Właściwości neuroprotektynne kawy potwierdziły między innymi badania Miyazaki i wsp., którzy podawali doustnie kwas kawowy i chlorogenowy samcom myszy, co przyczyniało się do zmniejszenia ekspresji metalotioneiny (MT-I/II) w komórkach glejowych [45]. Również badania Kim i wsp. wykazały działanie protekcyjne kawy w stosunku do nigrostriatalnych neuronów dopaminergicznych [46]. Związki bioaktywne zawarte w kawie wykazują zatem działanie inhibujące zwyrodnienia neuronów dopaminergicznych, co ogranicza skutki choroby Parkinsona.

5. Podsumowanie

Choroby neurodegeneracyjne są jednymi z najpoważniejszych schorzeń, z jakimi zmaga się ludzkość. Dotyczą one przede wszystkim osób w wieku podeszłym. Starzenie się ludzi stanowi czynnik wzrostu częstości patologicznej utraty komórek nerwowych, czego objawem są pogarszające się funkcje motoryczne oraz postępująca demencja. Podobnie jak w przypadku wielu innych chorób, odpowiednia dieta może opóźnić, czy załagodzić ich objawy. W oparciu o przegląd literatury można wnioskować, iż kwasy hydroksycynamonowe, jak również kofeina, zawarte w ekstraktach kawowych, mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego ze względu na ich właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne, jak również hamowanie aktywności cholinesteraz. Picie 3-5 filiżanek naparów kawowych dziennie, zapewnia dawkę kwasów hydroksycynamonowych oraz kofeiny na poziomie, który może poprawiać funkcje poznawcze i działać ochronnie na układ nerwowy. Jednakże prace źródłowe nie przytaczają wyników badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających, na jakim poziomie konieczne jest wprowadzenie do diety antyoksydantów kawowych, aby poprawić stan cierpiącego na którąkolwiek z tych chorób. Dlatego też niezbędne są dalsze badania, które umożliwią opisanie i potwierdzenie dokładnych mechanizmów ochronnych, w jakich biorą udział związki kawy w stosunku do chorób układu nerwowego.

Bibliografia

1. Pappalardo F., Rajput A.M., Motta S. Computational modeling of brain pathologies: the case of multiple sclerosis. *Briefings in Bioinformatics*. 2018; 19(2):318-324.
2. Walocha J., Iskra T., Gorczyca J. et al. Wprowadzenie do anatomii układu nerwowego [W:] Skawina A. Ośrodkowy układ nerwowy. *Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego*. Kraków 2006; 9-23.
3. Chen G.T., Lu Y., Yang M. et al. Medicinal uses, pharmacology, and phytochemistry of Convolvulaceae plants with central nervous system efficacies: A systematic review. *Phytotherapy Research*. 2018; 32(5):823-864.
4. Saeedi M., Eslamifar M., Khezri K. et al. Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 111:666-675.
5. Zheng Q., Chen Z.X., Xu M.B. et al. Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Drug Delivery*. 2018; 25(1):1617-1633.
6. Budryn G., Rachwał-Rosiak D. Interactions of hydroxycinnamic acids with proteins and their technological and nutritional implications. *Food Reviews International*. 2013; 29(3):217-230.
7. Hossein R., Moosavi F., Rajaian H. Discovery of neurotrophic agents based on hydroxycinnamic acid scaffold. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016; 88(6):926-937.
8. Fuentes E., Palomo I. Mechanisms of endothelial cell protection by hydroxycinnamic acids. *Vascular Pharmacology*. 2014; 63(3):155-161.
9. Mintesnot A., Nigussie D. Effect of altitude, shade, and processing methods on the quality and biochemical composition of green coffee beans in Ethiopia. *East African Journal of Sciences*. 2018; 12(2):87-100.
10. Budryn G., Zaczyńska D., Rachwał-Rosiak D. Effect of green coffee polyphenols on properties of protein hydrolysates in model system. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2016; 41(3):1-10.
11. Sulistyaningtyas A.R., Wilson W. The Potential of liquid tofu waste in increasing antioxidant activity of robusta green coffee. *Biosaintifika*. 2018; 10(2):356-361.
12. Alam Md A., Subhan N., Hossain H. et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *Nutrition & Metabolism*. 2016; 13:27.
13. Stefanello N., Spanevello R.M., Passamonti S. et al. Coffee, caffeine, chlorogenic acid, and the purinergic system. *Food and Chemical Toxicology*. 2019; 123:298-313.
14. Jeszka-Skowron M., Zgoła-Grześkowiak A., Waśkiewicz A. et al. Positive and negative aspects of green coffee consumption – antioxidant activity versus mycotoxins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017; 97(12):4022-4028.
15. Farah A., Donangelo M. C. Phenolic compounds in coffee. *Brazilian Journal of Plant Physiology*. 2006; 18(1):23-36.
16. Samsonowicz M., Regulaska E., Karpowicz D. et al. Antioxidant properties of coffee substitutes rich in polyphenols and minerals. *Food Chemistry*. 2019; 278:101-109.
17. Choi S., Jung S., Ko K.S. Effects of coffee extracts with different roasting degrees on antioxidant and anti-inflammatory systems in mice. *Nutrients*. 2018; 10(3):363-376.
18. Cho A.R., Park W.K., Kim K.M. et al. Influence of roasting conditions on the antioxidant characteristics of Colombian coffee (*Coffea arabica* L.) beans. *Journal of Food Biochemistry*. 2013; 38(3):271-280.
19. Farah A., Monterio M., Donangelo M.C. et al. Chlorogenic Acids from Green Coffee Extract are Highly Bioavailable in Humans. *Journal of Nutrition*. 2008; 138(12):2309-2315.
20. Olthof M., Hollman C.H.P., Katan B.M. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*. 2001; 131(1):66-71.
21. Del Rop D., Stalmach A., Calani L. et al. Bioavailability of coffee chlorogenic acids and green tea flavan-3-ols. *Nutrients*. 2010; 2(8):820-833.
22. Budryn G., Nebesny E. Fenolokwasy – ich właściwości, występowanie w surowcach roślinnych, wchłanianie i przemiany metaboliczne. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*. 2006; 39(2):103-110.
23. Nawrot P., Jordan S., Eastwood J. et al. Effects of caffeine on human health. *Food Additives and Contaminants*. 2003; 20(1):1-30.
24. Ito H., SUN X.L., W M. et al. Chlorogenic acid and its metabolite m-coumaric acid evoke neurite outgrowth in hippocampal neuronal cells. *Bioscience, biotechnology and biochemistry*. 2008; 72(3):885-888.

25. Santos T.B., Fonseca L.C., Tedrus G.M. et al. Alzheimer's disease: nutritional status and cognitive aspects associated with disease severity. *Nutricion Hospitalaria*. 2018; 35(6):1298-1304.
26. Takeda S. Progression of Alzheimer's disease, tau propagation, and its modifiable risk factors. *Neuroscience Research*. 2019; 141:36-42.
27. Aykaca A., Ozbeylib D., Uncuc M. et al. Evaluation of the protective effect of *Myrtus communis* in scopolamine induced Alzheimer model through cholinergic receptors. *Gene*. 2019; 689:194-201.
28. Gupta S., Yadav K., Mantri S.S. et al. Evidence for compromised insulin signaling and neuronal vulnerability in experimental model of sporadic Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*. 2018; 55(12):8916-8935.
29. Wang L. Association of cerebrospinal fluid Neurogranin with Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019; 31(2):185-191.
30. Pan H., Zhang J., Wang J. et al. Linarin improves the dyskinesia recovery in Alzheimer's disease zebrafish by inhibiting the acetylcholinesterase activity. *Life Sciences*. 2019; 222:112-116.
31. Prassaty V., Radifar M., Istyastono E. Natural peptides in drug discovery targeting acetylcholinesterase. *Molecules*. 2018; 23(9):2344-2365.
32. Jiang Y., Gao H. Pharmacophore-based drug design for the identification of novel butyrylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Phytomedicine*. 2019; 54:278-290.
33. Herden L., Weissert R. The impact of coffee and caffeine on multiple sclerosis compared to other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Nutrition*. 2018; 5:133.
34. Budryn G., Grzelczyk J., Jaśkiewicz A. et al. Evaluation of butyrylcholinesterase inhibitory activity by chlorogenic acids and coffee extracts assed in ITC and docking simulation models. *Food Research International*. 2018; 109:268-277.
35. Eskelinen M.H., Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20(s1):167-174.
36. Ciaramelli C., Palmioli A., Airolti C. Coffee variety, origin and extraction procedure: Implications for coffee beneficial effects on human health. *Food Chemistry*. 2019; 278:47-55.
37. Wu L., Sun D., He Y. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(3):730-736.
38. Wierzejska R. Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. *Archives of Medicine Sciences*. 2016; 13(3):507-514.
39. Arendash G.W., Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20(s1):117-126.
40. Maréchal E., Denoiseux B., Thys E. et al. Impulsive-compulsive behaviours in belgian-flemish Parkinson's disease patients: a questionnaire-based study. *Parkinson's Disease*. 2019; 1-5.
41. Rui Z., Xinyue Z., Xin Z. et al. The related factors of sleep benefit in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019; 14(5):1-9.
42. Zhou H., Ye M., Xu W. et al. DL-3-n-butylphthalide therapy for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 17(5):3800-3806.
43. Young J., Mendoza M. Parkinson's disease: A treatment guide. *The Journal of Family Practice*. 2018; 67(5):276-286.
44. Singh S.S., Rai S.N., Birla H. et al. Effect of chlorogenic acid supplementation in MPTP-Intoxicated mouse. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9:757.
45. Miyazaki I., Isooka N., Wada K. et al. Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells*. 2019; 8(3):221.
46. Kim Y.I., O'Reilly E.J., Hughes K.C. Differences in Parkinson's disease risk with caffeine intake and postmenopausal hormone use. *Journal of Parkinson's Disease*. 2017; 7(4):677-684.

Wpływ kawy oraz jej substancji składowych na samopoczucie i umiejętności poznawcze zgłaszane przez jej konsumentów

Olaf Chmura⁽¹⁾, Jan Koper⁽¹⁾ Barbara Zapła⁽²⁾

¹Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Katedra Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Olaf Chmura: oa.chmura@gmail.com

Streszczenie:

Kawa należy do najczęściej spożywanych napojów na świecie. Niniejsza praca ma na celu usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat wpływu kofeiny oraz innych substancji składowych kawy na zgłaszane samopoczucie. W wyniku analizy prac opublikowanych w bazach EMBASE/MEDLINE wyodrębniliśmy 16 wysokiej jakości prac, wskazujących na istnienie zależności między konsumpcją kawy/kofeiny a nastrojem. Wykazaliśmy korelację między poprawą samopoczucia oraz umiejętności poznawczych a spożyciem kawy. Substancjami o największym wpływie są kofeina oraz polifenole, a ich wpływ jest w dużym stopniu zależny od schematu dawkowania.

Słowa kluczowe: kawa, kofeina, nastrój, umiejętności poznawcze

Influence of coffee and its constituents on self-reported mood and cognitive skills of coffee consumers

Summary:

Coffee is one of the most often consumed beverages around the world. This work is set to systematize recent findings concerning influence of caffeine and other substances found in coffee on consumer reported mood. We analyzed records of EMBASE and MEDLINE databases and we have selected 16 high quality papers regarding correlation between coffee/caffeine consumption and elevated mood. We noticed positive correlation between elevated mood/cognitive skills improvement and coffee consumption. The most notable substances include caffeine and polyphenols, and their influence is strongly dependent on dosing scheme.

Keywords: coffee, caffeine, mood, cognitive skills

1. Wstęp

Wielu z nas nie może wyobrazić sobie poranka bez kubka świeżo zaparzonej kawy. Jej światowe spożycie wynosi ⅓ ogólnego spożycia wody, a produkcja w 2018 roku osiągnęła ponad dziewięć milionów ton. Największymi światowymi producentami są: Brazylia (35%), Wietnam (13%) oraz Kolumbia (8%) [1]. Jest ona konsumowana w równym stopniu przez młode, jak i starsze osoby, o każdej porze dnia – jako pierwsza czynność po przebudzeniu, do śniadania, po posiłku, czy nawet wieczorem. Metody jej przyrządzania sięgają od espresso, intensywnego naparu o małej objętości, do kaw smakowych zawierających duże ilości mleka, cukru oraz innych dodatków. Przyjemny smak oraz zapach kawy są zasługą procesu palenia jej ziaren, w trakcie którego powstają związki lotne o unikalnej charakterystyce.

O kompleksowości naparu kawowego świadczy ich ilość. Dotychczas scharakteryzowano ponad 1000 różnych związków zapachowych, wchodzących w jego skład [2].

Pierwsze wzmianki o kawie w światowej literaturze sięgają XV wieku, opisując historię pasterza imieniem Kaldi. Zaobserwował on, iż po spożyciu owoców kawy kozy stawały się bardziej aktywne. Pierwsze doniesienia, opisujące proces wypalania oraz przyrządzania naparu kawowego w sposób zbliżony do współcześnie nam znanego, pochodzą z Yemenu, gdzie kawa stosowana była przez kapłanów islamu jako stymulant podczas długich rytuałów mistycznych [3]. W XVI wieku kawa dotarła do Persji, Turcji oraz północnej Afryki. Pierwsze nasiona kawy zostały wykradzione z Bliskiego Wschodu oraz posadzone na terenie dzisiejszych Indii przez kapłana imieniem Baba Budan. Przed tym zdarzeniem, cała eksportowana kawa była gotowana przed transportem tak, aby uniemożliwić jej dalszą hodowlę. Od tamtego momentu kawa stopniowo rozpowszechniła się we Włoszech, a następnie kultura jej konsumpcji objęła resztę Europy, Indonezję oraz Amerykę Północną i Południową [4].

Pierwsze podania o zdrowotnych właściwościach kawy pochodzą z roku 1583, kiedy to niemiecki lekarz Leonhard Rauwolf opisał krzew kawowca jako roślinę stosowaną w kulturze plemiennej jako antidotum na wiele chorób, która okazywała się szczególnie pomocna w rozwiązywaniu problemów żołądkowych. Od tego czasu nasza wiedza o wpływie konsumpcji kawy na organizm człowieka zdecydowanie wzrosła. Do niedawna głównym badanym związkiem była kofeina, alkaloid naturalnie występujący w ponad 70 roślinach takich, jak: ziarna kakao, liście herbaty, czy guarana [5]. Obok kofeiny, najnowsze doniesienia naukowe wskazują na dużą zawartość innych związków bioaktywnych z grupy polifenoli o potencjalnie pozytywnym wpływie na organizm ludzki. Badania *in vitro* wykazały ich silne działanie przeciwutleniające oraz potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Co więcej, szeroko zakrojone badania populacyjne wykazały zmniejszoną szansę na rozwinięcie cukrzycy typu 2, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona oraz poprawę profilu lipidowego u konsumentów kawy w porównaniu do reszty populacji [6]. Brak takiego wpływu w badaniach zajmujących się wyłącznie kofeiną podkreśla fakt, iż kawa zawiera wysoce złożoną mieszaninę substancji bioaktywnych. Mimo iż rola kofeiny jako substancji psychoaktywnej poprawiającej nastrój oraz zdolności poznawcze u jej konsumentów jest szeroko udokumentowana [7], wiele prac naukowych błędnie utożsamia kofeinę z kawą.

Niniejsza praca ma na celu analizę dostępnej literatury dotyczącej działania kawy oraz kofeiny na zgłaszany przez jej konsumenta nastrój oraz ich wpływ na umiejętności poznawcze.

2. Materiał i metody

Przeprowadziliśmy analizę prac opublikowanych do kwietnia 2019 w bazach danych MEDLINE, EMBASE oraz Web of Science. Do pracy kwalifikowaliśmy przede wszystkim badania obserwacyjne oraz eksperymentalne, sprawdzające wpływ spożycia kawy/kofeiny na zgłaszany nastrój oraz umiejętności poznawcze na podstawie jednego z poniższych: 1) testów behawioralnych, 2) testów kognitywnych, 3) kwestionariuszy samooceny. Do analizy zakwalifikowaliśmy wyłącznie prace w języku angielskim, wykluczając te, które nie określały ilości spożywanej kawy/kofeiny. Analizowane prace zostały wyszczególnione niezależnie przez dwie osoby na podstawie powyższych kryteriów. Przeprowadziliśmy dodatkową analizę pośród list cytowań spośród zakwalifikowanych prac. Otrzymaliśmy 412 wyników, a po usunięciu duplikatów uzyskaliśmy 249 prac, kwalifikując ostatecznie 40 z nich. Ze względu na różnorodność metodologii analizowanych badań nie przeprowadzono metaanalizy.

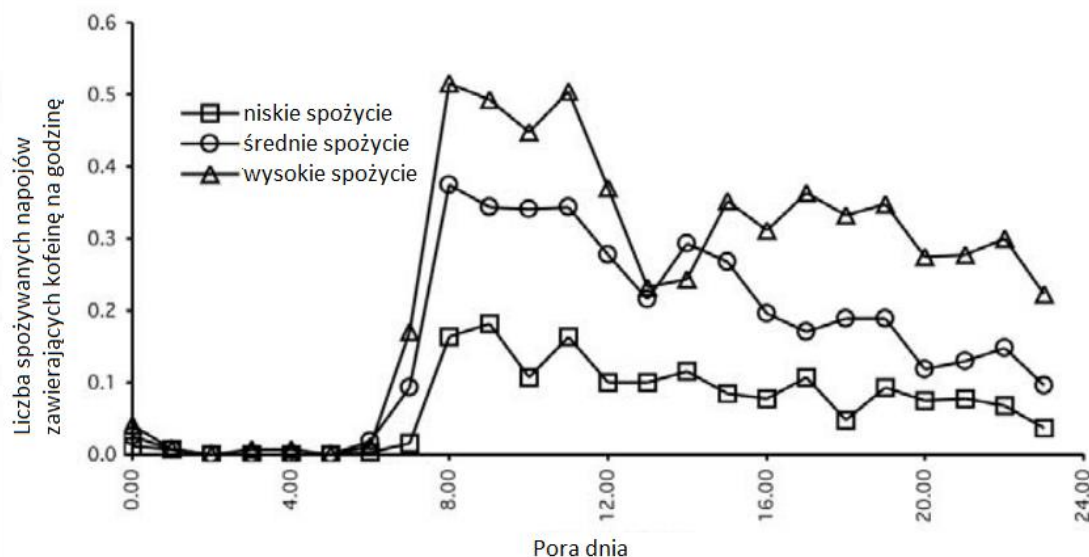
3. Wyniki

Wyodrębniliśmy 40 prac zawierających informacje o wpływie spożycia kawy/kofeiny na samopoczucie lub ich wpływ na umiejętności poznawcze. Obejmowały one łącznie 1244 osoby.

3.1 Kofeina

Kofeina, a właściwie 1,3,7-trimetyloksantyna, jest farmakologicznie najbardziej aktywnym związkiem obecnym w ziarnach kawowca [8]. Jest również najczęściej zażywaną substancją psychoaktywną na świecie – ponad 80% światowej populacji, niezależnie od wieku, płci czy kultury spożywa ją codziennie, a jej głównymi źródłami są kawa, herbata i napoje energetyczne [9]. Średnie dzienne spożycie kofeiny dla dorosłych konsumentów sięga 2,4-4,0 mg/kg w Ameryce Północnej i Wielkiej Brytanii oraz do 7,0 mg/kg w Skandynawii. Wśród osób poniżej 18. r.ż. średnie dzienne spożycie kofeiny wynosi od około 1,0 mg/kg w Stanach Zjednoczonych do niemal 2,5 mg/kg w Danii [10]. Konsumpcja kawy ma miejsce głównie w godzinach porannych (Rys. 1), wykazując tendencje spadkową w późniejszych godzinach. Właściwości farmakologiczne kofeiny były badane od wielu lat, dzięki czemu przypisano jej różne mechanizmy farmakologiczne. Główną jej cechą jest kompetytywna blokada receptorów adenozynowych A1 i A2a [7], które na wysokim poziomie ulegają ekspresji

w prążkowie, opuszkach węchowych i guzku [11], ale także w obszarach takich jak ciało migdałowe, hipokamp lub kora przedczołowa [12], przez co mogą brać udział w regulacji złożonych procesów, takich jak funkcje kognitywne, motywacja i emocje [13].



Rys. 1. Spożycie kofeiny jako funkcja pory dnia, mierzona w „niskiej”, „średniej” i „wysokiej” konsumpcji kofeiny [10]

3.1.1. Funkcje poznawcze

Jednym ze stosunkowo nowych wykładników aktywności korowej jest entropia mózgowa, rozumiana jako różnorodność stanów, jakie dana sieć neuronalna może osiągnąć [14]. W jednym z badań [15] mierzona entropia silnie korelowała z IQ i inteligencją werbalną. Kofeina jest jedną z substancji poprawiających entropię mózgu, zwłaszcza w obszarze kory przedczołowej, prążkowie bocznym, korze wzrokowej i części motorycznej. Stymulacja wymienionych obszarów, odpowiedzialnych między innymi za uważność, czujność i szybkość reakcji oraz motorykę, tłumaczy znamieny wpływ kofeiny na powyższe [16].

Innym stymulującym działaniem kofeiny jest wpływ na metabolizm kortyzolu, zależny od pory dnia i okoliczności. Spożywana po przebudzeniu kofeina zmniejszała fizjologiczną sekrecję kortyzolu, jednocześnie powodując dłuższe utrzymywanie się poziomu tego hormonu w późniejszych godzinach [17]. Jednakże, w obecności stresora, wyrzut kortyzolu był wyższy u osób będących pod wpływem kofeiny, a rzeczona zależność była bardziej wydatna u badanych mężczyzn [18]. Kortyzol jest zarówno predykatem wrażliwości na stres, jak i wykładnikiem pobudzenia i czujności [19].

W literaturze opisano również korzystny wpływ konsumpcji kofeiny na różne rodzaje pamięci. Wpływ na pamięć roboczą był już postulowany we wcześniejszych badaniach [20], natomiast początkowo nie rozróżniano jej z pamięcią synkratyczną. Z badania przeprowadzonego przez Johns Hopkins University wynika, iż kofeina wpływa na pamięć długotrwałą nawet wstecznie, co wykazano, podając ją uczestnikom po okazaniu panelu obrazów, prosząc o ich rozpoznanie po 24 godzinach [21]. Co ważne z punktu widzenia studentów, poranna dawka kofeiny istotnie poprawiała dostęp do pamięci długotrwałej [22].

3.1.2. Zastosowanie w sporcie

Opinia świata naukowego na temat skuteczności kofeiny jako suplementu sportowego podlegała ciągłym zmianom na przestrzeni ostatnich 30 lat, prowadząc w pewnym momencie do jej częściowej penalizacji przez Międzynarodowy Komitet Olimpijski (IOC). Dzięki szeroko zakrojonym badaniom, na dzień dzisiejszy kofeina jest dopuszczona do użytku jako legalny środek dopingujący [2]. W badaniach tych podkreślano jej szeroki wpływ na przestrzeniach, takich jak: poprawa refleksu, osiągnięcia kondycyjnych, zwiększenie siły maksymalnej i postępów w ujęciu długofalowym, jak i zmniejszenie odczuwanego zmęczenia. Ostatecznie, na podstawie dowodów pochodzących z przeglądów systematycznych o wysokiej jakości – ergogeny wpływ kofeiny na wytrzymałość i siłę mięśni, wytrzymałość w ćwiczeniach beztlenowych, jak i wydolność tlenową, potwierdzono szczególnie podkreślając jej rolę w ćwiczeniach aerobowych [23].

3.1.3. Nastroj konsumenta

Jedna z prac przeglądowych zakwalifikowanych do niniejszej pracy sugeruje, iż podawanie 75 mg kofeiny wielokrotnie co 4 godziny, może spowodować trwałą poprawę nastroju w ciągu dnia [24]. Osoby o dużym stopniu zmęczenia mogą doświadczać większych subiektywnych zmian nastroju, niż osoby wcale lub umiarkowanie zmęczone [25]. Wiele prac podejmowało temat konkretnego schematu dawkowania w celu optymalizacji jej działania. Wnioskiem płynącym z jednej z nich jest fakt, iż pojedyncza dawka 60 mg kofeiny wywoływała najwyraźniejsze zwiększenie uwagi, czujności i samopoczucia [26]. Ponadto, wraz ze wzrostem spożycia kofeiny, rósł zgłaszany zapał do pracy [27], a efekt motywacyjny był najsilniej skorelowany z jej spożyciem tuż przed południem [28]. W porównaniu z osobami o wysokiej podaży kofeiny, osoby nie spożywające jej regularnie doświadczały wyższej poprawy

wydajności, przy jednocześnie niższej poprawie nastroju [29,30]. Dorośli wydają się być bardziej wrażliwi na poprawiające nastrój działanie kofeiny niż osoby młodsze [10].

3.2. Kawa

Złożoność naparu kawowego nie odróżnia go od czystej kofeiny jedynie pod względem walorów smakowych. Szereg wyekstrahowanych substancji, naturalnie znajdujących się w ziarnach roślin z rodzaju *Coffea*, również wykazuje działanie prokognitywne [31]. Uwidoczniono również ich synergistyczne działanie w połączeniu z kofeiną [32]. Składniki takie jak pochodne kwasu chlorogenowego mogą ponadto redukować negatywne skutki spożycia kofeiny, takie jak niepokój czy drżenie [33] oraz poprawiać samopoczucie u jej konsumentów po wysiłku fizycznym [34]. W badaniach analizujących skutki długofalowego spożycia, kawa wykazywała silniejsze działanie neuroprotekcyjne niż sama kofeina [35,36].

Przytaczany często negatywny wpływ kawy na ciśnienie stanowi faktyczne przeciwwskazanie jedynie u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem, którzy dotychczas nie spożywali kawy regularnie. Podwyższenie ciśnienia krwi następujące po spożyciu kawy (będące również jednym z odczuwanych wykładników jej pobudzającego efektu) jest chwilowe, a przy nawykowym picu kawy wahania te wykazują nieznaczną amplitudę [36]. Obecny stan wiedzy nie potwierdza tezy, jakoby kawa przyczyniała się do rozwoju nadciśnienia, a pojedyncze opracowania sugerują, iż wykazuje ona działanie protekcyjne [37]. Napar kawowy jest również bogatym źródłem antyoksydantów, stanowiąc równie duże ich źródło, jak warzywa czy produkty pełnoziarniste [38]. Badania wskazują na dużą rolę substancji z grupy antyoksydantów jako czynnika poprawiającego przeżywalność komórek nerwowych. W przypadku ich doraźnego spożycia wykazano działanie wspomagające szereg właściwości poznawczych, w tym pamięć długotrwałą [39]. Ich stężenie jest zależne od rodzaju użytej kawy i stopnia wyprżenia [40], a także samej metody przygotowania naparu [41].

3.2.1. Spożycie kawy a depresja

Wpływ kawy na nastrój nie ogranicza się do zmiany chwilowego stanu emocjonalnego. Dostępne analizy wskazują na ochronny wpływ spożycia kawy wobec zaburzeń depresyjnych w różnych grupach wiekowych [42]. Pomimo ujemnej korelacji między spożyciem kawy a częstością występowania depresji [43], nie należy uznawać kofeiny za skuteczne lekarstwo. Jednym z potencjalnie korzystnych aspektów jest społeczno-kulturowy wymiar kawy,

gdyż jako pretekst do spotkań, napoje kawowe mogą przyczynić się do niższego poczucia samotności [44].

4. Wnioski

Na podstawie aktualnych doniesień naukowych można stwierdzić, iż kofeina stanowi najbardziej aktywną farmakologicznie substancję w ziarnach kawowca w przypadku oceny wpływu naparu kawowego na nastrój oraz umiejętności poznawcze u jego konsumenta. Głównym mechanizmem tego działania jest blokowanie receptorów adeninowych, co znosi częściowo uczucie zmęczenia. Kawa, dzięki wysokiej zawartości kofeiny oraz antyoksydantów (głównie z grupy polifenoli), polepsza sprawność intelektualną zarówno w zadaniach wymagających pamięci operacyjnej, pamięci długotrwałej, czy umiejętności rozwiązywania problemów. Jest również legalnym i cenionym suplementem sportowym, w szczególności poprawiającym wydolność podczas ćwiczeń aerobowych. Jej umiarkowane spożycie zmniejsza między innymi ryzyko nadciśnienia, chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeń depresyjnych, czyniąc ją cennym urozmaicheniem zdrowej diety. Aktualne badania nie pozwalają na ustalenie optymalnej dawki kawy/kofeiny, mającej na celu maksymalizację ich pozytywnego wpływu. Dodatkowe czynniki w postaci różnych gatunków kawy, stopnia ich wypalenia i metod przyrządzania, również mogą wpływać na występowanie różnic w wynikach między poszczególnymi badaniami. Potrzebne są dalsze badania wysokiej jakości, mające na celu ustalenie wpływu tychże czynników na potencjał zdrowotny kawy oraz optymalizację procesu jej przyrządzania i podawania.

Bibliografia

1. FAOSTAT Core Trade Data (commodities/years). FAO Statistics Division. 2007
2. Grgic J., Grgic I., Pickering C. et al. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance - an umbrella review of 21 published meta-analyses. *British Journal of Sports Medicine*. 2019; 1-9.
3. Nestlé Professional, History of Coffee, 2009.
4. Weinberg B.A., Bealer B.K. The world of caffeine: The Science and Culture of the World's Most Popular Drug. *Routledge* 2001.
5. Ukers W.H. All About Coffee. *New York, The Tea and Coffee Trade Journal Co*, 1922.
6. Poole R., Kennedy O.J., Roderick P. et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2018; 360:k194.
7. Ferré S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 105(4):1067-1079.
8. Cronstein B.N. Caffeine, a drug for all seasons. *Journal of Hepatology*. 2010; 53(1):207-208.

9. Klatsky A.L., Hasan A.S., Armstrong M.A. et al. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *The Permanente Journal*. 2011; 15(3):19-25.
10. Smith H.J. and Rogers P.J. Effects of caffeine on mood. In Caffeine and the activation theory. Effects on health and behavior, Smith B.D., Gupta U., Gupta B.S., eds, CRC Press, Boca Raton, FL. 2006; 229-82.
11. Fredholm B.B., IJzerman A.P., Jacobson K.A. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors - an update. *Pharmacological Reviews*. 2011; 63(1):1-34.
12. Simões A.P., Machado N.J., Gonçalves N. et al. Adenosine A2A Receptors in the Amygdala Control Synaptic Plasticity and Contextual Fear Memory. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(12):2862-2871.
13. Salamone J.D., Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012; 76(3):470-485.
14. Saxe G.N., Calderone D., Morales L.J. Brain entropy and human intelligence: A resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2018; 13(2):e0191582.
15. Chan D., Song D., Zhang J. et al. Caffeine caused a widespread increase of resting brain entropy. *Scientific Reports*. 2018; 8(1).
16. Binder J.R. Task-induced deactivation and the “resting” state. *NeuroImage*. 2012; 62(2):1086-1091.
17. Lovallo W.R., Whitsett T.L., Al'Absi M. et al. Caffeine stimulation of cortisol secretion across the waking hours in relation to caffeine intake levels. *Psychosomatic Medicine*. 2005; 67(5):734-739.
18. Lovallo W.R., Farag N.H., Vincent A.S. et al. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 2006; 83(3):441-447.
19. Henckens M.J., Klumpers F., Everaerd D. et al. Inter-individual differences in stress sensitivity: basal and stress-induced cortisol levels differentially predict neural vigilance processing under stress. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2016; 11(4):663-673.
20. Smillie L.D., Gökçen E. Caffeine enhances working memory for extraverts. *Biological Psychology*. 2010; 85(3):496-498.
21. Borota D., Murray E., Keceli G. et al. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nature Neuroscience*. 2014; 17(2):201-203.
22. Sherman S.M., Buckley T.P., Baena E. et al. Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Frontiers in Psychology*. 2016; 7:1764.
23. Beaven C.M., Hopkins W.G., Hansen K.T. et al. Dose effect of caffeine on testosterone and cortisol responses to resistance exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2008; 18(2):131-141.
24. Shen J.G., Brooks M.B., Cincotta J. et al. Establishing a relationship between the effect of caffeine and duration of endurance athletic time trial events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2019; 22(2):232-238.
25. Nehlig A. Is Caffeine a Cognitive Enhancer? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20(suppl1):s85-94.
26. Wilhelmus M.M., Hay J.L., Zuiker R.G. et al. Effects of a single, oral 60mg caffeine dose on attention in healthy adult subjects. *Journal of Psychopharmacology*. 2016; 31(2):222-232.
27. Ullrich S., de Vries Y.C., Kuhn S. et al. Feeling smart: Effects of caffeine and glucose on cognition, mood and self-judgment. *Physiology & Behaviour*. 2016; 151:629-637.
28. Quinlan P.T., Lane J., Moore K.L. et al. The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 2000; 66(1):19-28.
29. Haskell C.F., Kennedy D.O., Wesnes K.A. et al. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology*. 2005; 179(4):813-825.
30. Dawkins L., Shahzad F.Z., Ahmed S.S. et al. Expectation of having consumed caffeine can improve performance and mood. *Appetite*. 2011; 57(3):597-600.
31. Cropley V., Croft R., Silber B. et al. Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. *Psychopharmacology*. 2012; 219(3):737-749.

32. Adan A., Prat G., Fabbri M. et al. Early effects of caffeinated and decaffeinated coffee on subjective state and gender differences. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008; 32(7):1698-1703.
33. Camfield D.A., Silber B.Y., Scholey A.B. et al. A randomised placebo-controlled trial to differentiate the acute cognitive and mood effects of chlorogenic acid from decaffeinated coffee. *PLoS One*. 2013; 8(12):e82897
34. Nieman D.C., Goodman C.L., Capps C.R. et al. Influence of 2-Weeks Ingestion of High Chlorogenic Acid Coffee on Mood State, Performance, and Postexercise Inflammation and Oxidative Stress: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2018; 28(1):55-65.
35. Shukitt-Hale B., Miller M.B., Chu Y.F. et al. Coffee, but not caffeine, has positive effects on cognition and psychomotor behavior in aging. *Age*. 2013; 35(6):2183-2192.
36. Kim J. Lee K.W. Coffee and its active compounds are neuroprotective. In: Preedy VR, editor. *Coffee in health and disease prevention*. London (UK): Elsevier Inc.; 2015. p. 423–27
37. Zimmermann-Viehoff F., Thayer J., Koenig J. et al. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers - A randomized crossover study. *Nutritional Neuroscience*. 2016; 19(4):169-175.
38. Xie C., Cui L., Zhu J. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Journal of Human Hypertension*. 2018; 32(3):83-93.
39. Rautiainen-Lagerström S. Antioxidants from Diet and Supplements in Relation to Cardiovascular Diseases. PhD thesis. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden 2012.
40. Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012; 2012:914273.
41. Hecimovic I., Belscak-Cvitanovic A., Horzic D. et al. Comparative study of polyphenols and caffeine in different coffee varieties affected by the degree of roasting. *Food Chemistry*. 2011; 129(3):991-1000.
42. Kwak H., Seokgeun J.I., Misook K. et al. Antioxidant activity and total polyphenol content of coffee extracted by three extraction methods. *Agro Food Industry Hi Tech*. 2016; 27(1):15-19.
43. Navarro A.M., Abasheva D., Martínez-González M.Á. et al. Coffee Consumption and the Risk of Depression in a Middle-Aged Cohort: The SUN Project. *Nutrients*. 2018; 10(9):1333.
44. Grosso G., Micek A., Castellano S. et al. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2016; 60(1):223-234.

Laktony seskwiterpenów z cykorii i ich właściwości wspomagające profilaktykę chorób cywilizacyjnych

Andrzej Jaśkiewicz, Grażyna Budryn

Instytut Technologii i Analizy Żywności, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka
Andrzej Jaśkiewicz: andrzej.jaskiewicz@edu.p.lodz.pl

Streszczenie

Jednym z warzyw posiadających interesujące właściwości prozdrowotne jest cykoria podróżnik (*Cichorium intybus* L.). Cykoria, oprócz zawartości w swoim składzie inuliny i związków polifenolowych, posiada również wtórne metabolity charakteryzujące się gorzkim smakiem z grupy laktonów seskwiterpenów. Większość tych związków wyizolowano z roślin rodziny *Asteraceae*. Laktony te wykazują szeroką i wielokierunkową aktywność biologiczną. Substancje te działają m.in. przeciwnowotworowo, przeciwzapalnie, przeciwbólowo, przeciwcukrzycowo, przeciwpasożytniczo i przeciwgrzybiczo. Laktony seskwiterpenów mogą być w przyszłości stosowane w profilaktyce, jak również terapii chorób cywilizacyjnych.

Słowa kluczowe: laktony seskwiterpenów, cykoria, bioaktywne składniki, aktywność biologiczna, choroby cywilizacyjne

Sesquiterpenes lactones from chicory and their properties supporting the prevention of civilization diseases

Summary

One of the vegetables with interesting pro-health properties is chicory (*Cichorium intybus* L.). Chicory, in addition to the content of inulin and polyphenol compounds, also has secondary metabolites characterized by bitter taste from the group of sesquiterpenes lactones. Most of these compounds were isolated from the plants of the *Asteraceae* family. These lactones have a wide and multidirectional biological activity. These substances work among others anticancer, anti-inflammatory, analgesic, antidiabetic, antiparasitic and antifungal. The sesquiterpenes lactones may be used in the future in prevention as well as in the therapy of civilization diseases.

Keywords: sesquiterpenes lactones, chicory, bioactive compounds, biological activity, civilization diseases

1. Wstęp

Cykoria podróżnik (*Cichorium intybus* L.) jest ceniona jako warzywo o delikatnym, lekko gorzkim smaku [1]. Cykoria zaliczana jest do rodziny roślin astrowatych, dwuletnich. W pierwszym roku wegetacyjnym z wysianych nasion wytwarza się korzeń spichrzowy, kumulujący energię i zapasy pokarmowe. Korzeń jest zbierany, a liście, które wypuścił podczas wzrostu, są przycinane. W drugim roku wegetacji z korzeni wyrastają i formują się wydłużone, białe-żółte główki o charakterystycznym orzeźwiająco-gorzkawym smaku. Główki te w rzeczywistości to zawiązek pędu kwiatowego okrytego liśćmi.



Rys. 1. Cykoria podróżnik – korzeń i główka [źródło własne]

Cykoria przemysłowo wykorzystywana jest do produkcji główek cykorii sałatowej. Z korzeni cykorii na skalę przemysłową pozyskuje się inulinę lub po wyprażeniu namiastkę kawy. Cykoria znana była już w starożytności i ceniona za dobroczynny wpływ na zdrowie i urodę. W swoim składzie zawiera witaminy A i C, kwas foliowy, błonnik, jak również makro- i mikroelementy, takie jak: mangan, potas, cynk, żelazo [2, 3]. Błonnik pochodzący z cykorii to głównie inulina, która jak dotąd była najlepiej poznany i wykorzystywanym składnikiem cykorii. W warzywie tym, oprócz inuliny, znajdują się również laktony seskwiterpenów. Laktony te należą do grupy terpenów, a ich cechą charakterystyczną jest nadawanie warzywom gorzkiego smaku. Za gorzki smak cykorii odpowiedzialne są występujące w największych ilościach laktony seskwiterpenów, takie jak laktucyna i laktukopikryna [3]. Cykoria, z uwagi na zawartość laktonów seskwiterpenów, wykazuje m.in. działanie uspokajające, uśmierzające ból, przeciwcukrzycowe, przeciwmiażdżycowe, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwneurodegeneracyjne [4].

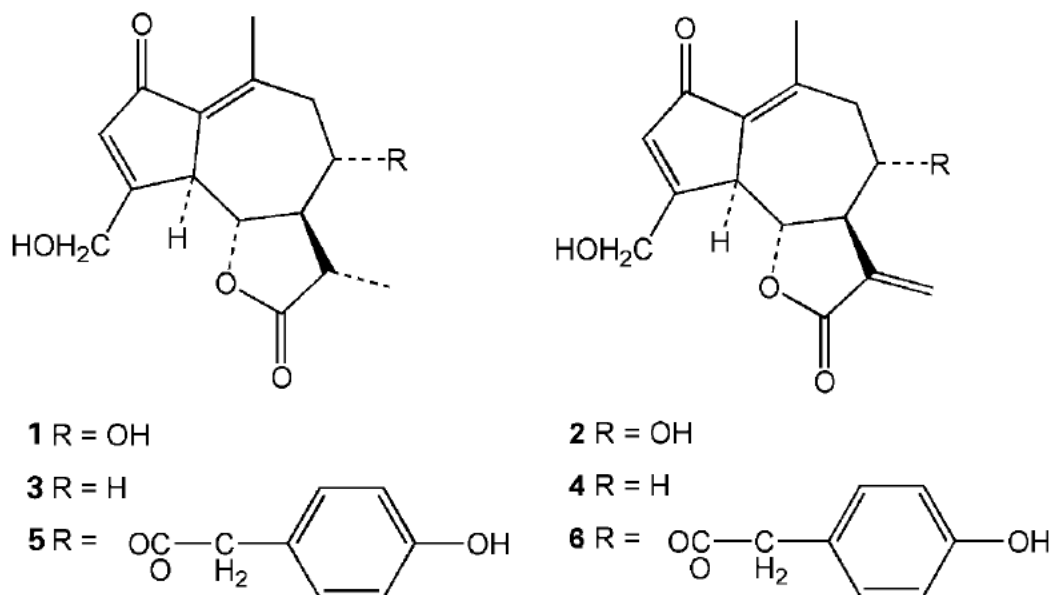
2. Chemiczne struktury laktonów seskwiterpenów

Laktony seskwiterpenów są metabolitami wtórnymi, występującymi powszechnie w roślinach wyższych, a także w mchach, porostach i grzybach. Obecnie znanych jest ponad 5000 związków z tej grupy, z czego większość wyizolowano z roślin należących do rodziny *Asteraceae*. Cechą charakterystyczną omawianych związków jest zróżnicowanie struktury chemicznej, wynikające z obecności różnych typów szlaków węglowych oraz grup funkcyjnych, które modyfikują działanie farmakologiczne. Ze względu na właściwości fizyczne, laktony półtora terpenowe są substancjami bezbarwnymi, rozpuszczalnymi w tłuszczach, alkoholach lub wodzie, opisywanymi jako substancje gorzcowe [5].

Seskwiterpeny są klasą terpenów, które składają się z trzech jednostek izoprenowych i mają wzór cząsteczkowy $C_{15}H_{24}$. Seskwiterpeny mogą być acykliczne lub zawierać pierścienie, w tym wiele unikalnych kombinacji. Modyfikacje biochemiczne, takie jak utlenianie lub

przegrupowanie, wytwarzają pokrewne seskwiterpenoidy, które naturalnie występują w roślinach i owadach jako środki obronne lub feromony. Stanowią one ważną grupę metabolitów wtórnych, które odgrywają istotną rolę w obronie roślin jako środki przeciwdrobnoustrojowe i insektycydy. Powyższa grupa metabolitów wtórnych wykazuje działanie allelopatyczne.

W ostatnich latach wzrasta zapotrzebowanie na laktony seskwiterpenów, głównie ze względu na ich wysoki potencjał terapeutyczny jako środków cytotoksycznych i przeciwnowotworowych. Ponad 90% laktonów seskwiterpenów wyizolowano z wyciągów roślin będących przedstawicielami rodziny *Asteraceae*. Są one spotykane także w roślinach z rodzin *Magnoliaceae*, *Lauraceae* i *Apiaceae*, gdzie występują w postaci prostszych struktur. Do ekstrakcji laktonów seskwiterpenów z materiału roślinnego stosuje się rozpuszczalniki lipofilowe, najkorzystniej z wykorzystaniem technologii cieczy nadkrytycznych. Oczyszczanie i identyfikację struktur prowadzi się najczęściej z wykorzystaniem technik chromatograficznych i NMR oraz spektroskopii masowej. Obecność α - lub β -nienasyconego pierścienia γ -laktonowego w laktonach seskwiterpenowych intensyfikuje aktywność terapeutyczną tych związków [7].



Rys. 2. Laktony seskwiterpenów znajdujące się w korzeniu cykorii: **1:** 11(S),13-dihydrolaktucyna; **2:** laktucyna; **3:** 11(S),13-dihydro-8-deoksylaktucyna; **4:** 8-deoksylaktucyna; **5:** 11(S),13-dihydrolaktukopikryna; **6:** laktukopikryna [6]

3. Możliwości wykorzystania laktonów seskwiterpenów jako związków bioaktywnych

Dzięki unikalnym właściwościom chemicznym i biologicznym, laktony seskwiterpenów znajdują wielokierunkowe zastosowanie profilaktyczne i terapeutyczne. Są one stosowane w prewencji i leczeniu nowotworów, cukrzycy, uśmierzaniu bólu, wykazują także działanie przeciwzapalne [5].

3.1. Właściwości przeciwnowotworowe

Przy obecnym stylu życia i zagrożeniach środowiskowych nowotwory są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na świecie. Szacuje się, że w 2018 r. na świecie wystąpiło około 18,1 mln zachorowań na nowotwory, z czego około 9,5 mln spowodowało zgony [8]. Globalne problemy związane z zachorowalnością na nowotwory mogą stale się nasilać, dlatego niezmiennie istotne jest poszukiwanie leków przeciwnowotworowych, jak również składników diety, które mogłyby działać prewencyjnie. Obecnie w projektowaniu leków szeroko wykorzystuje się naturalne składniki pochodzące z wyciągów roślinnych. Jak wynika z danych literaturowych, produkty naturalne (w tym środki pochodzące z produktów naturalnych i półsyntezy) były źródłem 28% leków zatwierdzonych między 1981 a 2006 r. i 42% wszystkich zatwierdzonych leków przeciwnowotworowych [9].

Niektóre laktony seskwiterpenów, izolowane z gatunków *Arnica*, testowano na linii komórek ludzkiego raka jelita grubego COLO 320, gdzie wykazały aktywność cytotoksyczną. Związki te wykazywały działanie przeciwnowotworowe także w stosunku do linii komórek Walter 256 carcinosarcoma i ludzkich komórek białaczki, a ich aktywność może polegać na hamowaniu syntezy DNA w komórkach nowotworowych [10]. Aktywność cytotoksyczną wykazują również pochodne laktonów seskwiterpenów, np. addukty uzyskane z dipeptydu L-Cys-L-Ala-OCH₃ oraz alantolaktonu [11]. Lakton seskwiterpenów występujący w cykorii, laktukopikryna, zastosowany został w badaniach oddziaływania na komórki nowotworowe raka skóry. Obserwowano zahamowanie szlaku sygnałowego m-TOR/PI3K/AKT (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), kinaza serynowo-treoninowa (AKT), ssaczy cel rapamycyny (m-TOR)), cyklu komórkowego i indukcję apoptozy, co wskazuje na możliwość wykorzystania laktukopikryny jako substancji wspomagającej leczenie raka skóry [12]. Pochodna 11(S),13-dihydrolaktukopikryny uzyskana w wyniku hydrolizy ugrupowania laktonowego, zawierająca grupę estrową przy C-8, wykazywała silne właściwości cytotoksyczne w stosunku do komórek

raka jamy nosowo-gardłowej i wątroby. Z kolei pochodna 11(S),13-dihydrolaktukopikryny zawierająca ugrupowanie laktonu, natomiast pozbawiona ugrupowania estrowego przy C-8, nie wykazywała już tak silnych właściwości cytotoksycznych [13]. Powyższe wyniki mogą świadczyć o tym, że liczba i rodzaj centrów alkilujących ma duże znaczenie w wykazywanej aktywności przeciwnowotworowej.

Analiza wpływu ekstraktów z cykorii, uzyskanych z wykorzystaniem octanu etylu jako rozpuszczalnika, na hamowanie wytwarzania prostaglandyny E2 (PGE2) w ludzkich komórkach raka jelita grubego HT29, traktowanych czynnikiem prozapalnym TNF- α (kachektyna), wykazała możliwość działania bioaktywnego według dwóch mechanizmów. Pierwszy z nich polega na drastycznym zahamowaniu indukcji ekspresji cyklooksygenazy-2 (COX-2), wywoływanym przez TNF- α , natomiast drugi to bezpośrednie hamowanie aktywności enzymatycznej COX ze znacznie wyższą selektywnością w odniesieniu do COX-2. W hamowaniu zależnej od TNF- α indukcji ekspresji COX-2, pośredniczyło ponadto ograniczanie aktywacji NF- κ B (kompleks białkowy działający jako czynnik transkrypcyjny). Jednym z głównych laktonów seskwiterpenów pochodzących z korzenia cykorii jest 8-deoksylaktucyna. Lakton ten został zidentyfikowany w ekstrakcie cykorii jako kluczowy inhibitor ekspresji białka COX-2. Przedstawione dane pokazują, że korzeń cykorii jest źródłem laktonów, które posiadają właściwości przeciwzapalne [14, 15].

3.2. Właściwości przeciwneurodegeneracyjne

Choroba Alzheimera jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną. Charakteryzowana jest przez zmniejszoną aktywność neuronalną i utratę komórek neuronalnych, co powoduje upośledzenie pamięci i funkcji poznawczych [16]. Z wiekiem upośledzenie pamięci staje się bardziej dotkliwe, co negatywnie wpływa na wykonywanie codziennych czynności i jakość życia [17]. Aktywność neuronów może być kontrolowana przez przemiany metaboliczne, pozakomórkową równowagę jonową, transmisję synaptyczną i czynniki neurotroficzne, które to wszystkie związane są z funkcjami pamięci [18]. Choroba Alzheimera to złożone zaburzenie neurodegeneracyjne, a badania zorientowane wyłącznie na neurony nie dają pełnej odpowiedzi, pozwalającej na skuteczną terapię tego schorzenia. Poza procesem degeneracji neuronów cholinergicznym, konieczne jest zrozumienie roli komórek glejowych i mikrogleju w patogenezie choroby Alzheimera, gdyż

komórki glejowe uważane są za kluczowy element rozwoju tej choroby [19]. Wśród objawów neurodegeneracyjnych choroby Alzheimera wymienia się również dysfunkcyjny zespół antymuskarynowy, wywołany przez skopolaminę, związany z zaburzeniami funkcji poznawczych i psychosomatycznych [20, 21].

Badania mechanizmów molekularnych, leżących u podstaw przeciwdziałania przez laktukopikrynę cytotoksyczności wywołanej skopolaminą, obejmowały analizę poziomu receptora acetylocholinowego mAChR i białka sygnałowego (fosforylowanej AKT) oraz białka antyapoptotycznego i proapoptotycznego (odpowiednio Bcl-2 i Bax). Wyniki wykazały jednoznacznie, że laktukopikryna zwiększa poziom mAChR i p-AKT w sposób podobny do galantaminy [22]. W innym badaniu wykazano, że ekstrakt z korzeni cykorii (*Cichorium intybus* L.), uzyskany przy użyciu dichlorometanu, wykazywał wyraźny efekt hamujący (70%) w stosunku do acetylocholinoesterazy. Ze względu na zawartość w ekstrakcie z cykorii dwóch bardzo aktywnych laktonów seskwiterpenów (8-deoksylaktucyny i laktukopikryny), zasugerowano, że roślina ta może być stosowana w leczeniu choroby Alzheimera [23].

3.3. Właściwości przeciwmiażdżycowe

Miażdżycą jest przewlekłym procesem zapalnym dotyczącym aorty i tętnic średniej wielkości (wieńcowe, szyjne, nerkowe, biodrowe). Z histopatologicznego punktu widzenia, proces polega na gromadzeniu się w przestrzeni pomiędzy śródbłonkiem i warstwą mięśniową naczyń (intima) najpierw tylko złogów składających się z makrofagów, lipoprotein o małej gęstości (LDL), komórek piankowatych (makrofagów obciążonych utlenionym LDL) i pozakomórkowych skupisk cholesterolu. Powstające w ten sposób i widoczne na wewnętrznej powierzchni naczyń „pasma tłuszczowe” (fatty streaks), są najwcześniejszą postacią zmian miażdżycowych i znakiem rozpoznawczym choroby w badaniach autopsyjnych. Z czasem do elementów składających się na pasma tłuszczowe, dołączają elementy włókniste tkanki łącznej, które przerastając i otaczając pierwotne ognisko zapalne, separują je od reszty naczyń. Kliniczne objawy procesu miażdżycowego (choroba wieńcowa, zawał, udar) stanowią najczęstszą przyczynę ogólnej zachorowalności i śmiertelności w krajach cywilizacji zachodniej i pojawiają się głównie u osób w średnim i starszym wieku [24].

Badania dotyczące przeciwutleniających właściwości wodnego ekstraktu z korzenia cykorii, przeciwdziałających utlenianiu tokoferolu oraz cholesterolu LDL, katalizowanego

kationami miedzi, wykazały efektywne działanie antyoksydacyjne w stosunku do tej grupy lipoprotein i działanie hamujące tworzenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) oraz ograniczające degradację kwasów tłuszczowych w LDL [25].

3.4. Działanie przeciwbólowe

Laktucyna, laktukopikryna i 11(S),13-dihydrolaktucyna, występujące w *Cichorium intybus* L., wykazywały działanie przeciwbólowe u myszy w testach termicznych. Wszystkie trzy związki wywierały działanie przeciwbólowe, przy czym najsilniej działającym związkiem była laktukopikryna. Działanie przeciwbólowe wszystkich badanych związków w dawce 30 mg/kg masy ciała było porównywalne do działania ibuprofenu, zastosowanego w dawce podwójnej w stosunku do tej użytej w przypadku przytoczonego laktonu seskwiterpenu. Wykazano również, że laktucyna i laktukopikryna mają działanie uspokajające, które może częściowo przyczyniać się do działania przeciwbólowego, co obserwowano jako zmniejszoną spontaniczną aktywność lokomotoryczną u myszy [26].

4. Podsumowanie

Laktony seskwiterpenów pochodzące z cykorii podróżnik (*Cichorium intybus* L.) posiadają wielokierunkową aktywność biologiczną. Aktywność ta przejawia się m.in. działaniem przeciwnowotworowym, przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwmiażdżycowym. Prowadzone aktualnie badania nad pozyskiwaniem substancji aktywnych pochodzących z cykorii i ich półsyntetycznych pochodnych, pokazują, że związki te w przyszłości mogą zostać wykorzystane w prewencji, jak również terapii chorób cywilizacyjnych. Dalsze badania nad tą grupą związków powinny być skupione na zagadnieniach takich jak: właściwości ekstraktu cykorii w zależności od stosowanych rozpuszczalników i stopnia oczyszczenia, możliwy synergizm poszczególnych laktonów seskwiterpenów.

Bibliografia

1. Broda B. Zarys botaniki farmaceutycznej. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*. Warszawa 1998; 294.
2. Chandra K. Therapeutic potential of *Cichorium intybus* in lifestyle disorders: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016; 9(3):20-25.
3. Nartowska J. Cykoria podróżnik – wędrujące ziele. *Panacea*. 2015; 1(50):5-7.
4. Chadwick M., Trewin H., Gawthrop F. et al. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14(6):12780-12805.
5. Olesińska K. Laktony seskwiterpenowe – występowanie i właściwości biologiczne. Praca przeglądowa. *Agronomy Science*. 2018; 73(3):83-95.
6. Malarz J., Stojakowska A., Kisiel W. Sesquiterpene lactones in a hairy root culture of *Chicorium intybus*. *Zeitschrift für Naturforschung*. 2002; 57c:994-997.
7. Petrovic S., Maksimovic Z., Kundakovic T. Priručnik za teorijsku i praktičnu nastavu iz predmeta Farmakognozija. *Faculty of Pharmacy*. University of Belgrade, 2009.
8. International Agency for Research on Cancer. WHO. Cancer Fact Sheets. [online] [dostęp: 26.04.2019] Dostępny: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
9. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*. 2007; 70(3):461-477.
10. Woerdenbang H.J., Merfort I., Pabreiter C.M. et al. Cytotoxicity of flavonoids and sesquiterpene lactones from Arnica species against the GLC4 and the COLO320 cell lines. *Planta Medica*. 1994; 60(5):434-437.
11. Ginanneschi M., Chelli M., Papini A.M. et al. Structure of the adduct of alantolactone with (Z)-L-Cys-Ala-OCH₃; H1-C13 assignment of the alantolactone moiety by NMR at 14T. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1996; 34(2):95-99.
12. Zhang X., Lan D., Ning S. et al. Anticancer action of lactucopicrin in SKMEL-5 human skin cancer cells is mediated via apoptosis induction, G2/M cell cycle arrest and downregulation of m-TOR/PI3K/AKT signaling pathway. *Journal of Balkan Union of Oncology*. 2018; 23(1): 224-228.
13. Ren Y., Zhou Y., Chen X. et al. Discovery, structural determination and anticancer activities of lactucin-like guaianolides. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2005; 2(6):444-450.
14. Cavin C., Delannoy M., Malnoe A. et al. Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 327(3):742-749.
15. Ripoll C., Schmidt B.M., Ilić N. et al. Anti-inflammatory effects of a sesquiterpene lactone extract from chicory (*Cichorium intybus* L.) roots. *Natural Product Communications*. 2007; 2(7):717-722.
16. Ghezzi L., Scarpini E., Galimberti D. Disease-modifying drugs in Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013; 6(7):1471-1478.
17. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K. et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2007; 3(3):186-191.
18. Pandareesh M.D., Anand T. Neuromodulatory propensity of *Bacopa monniera* against scopolamine-induced cytotoxicity in PC12 cells via down-regulation of AChE and up-regulation of BDNF and muscarinic-1 receptor expression. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2013; 33(7):875-884.
19. Dzamba D., Harantova L., Butenko O. et al. Glial cells-the key elements of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2016; 13(8):894-911.
20. Barak S., Weiner I. Towards an animal model of an antipsychotic drug resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009; 12(2):227-241.
21. Lee J.S., Kim H.G., Han J.M. et al. Ethanol extract of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae radix, Myelophil, exerts anti-amnesic effect in a mouse model of scopolamine-induced memory deficits. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 153(3):782-792.

22. Venkatesan R., Subedi L., Yeo E.J. et al. Lactucopicrin ameliorates oxidative stress mediated by scopolamine-induced neurotoxicity through activation of the NRF2 pathway. *Neurochemistry International*. 2016; 99:133-146.
23. Rollinger J.M., Mocka P., Zidorn C. et al. Application of the in combo screening approach for the discovery of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Cichorium intybus*. *Current Drug Discovery Technologies*. 2005; 2(3):185-193.
24. Beręsewicz A., Skierczyńska A. Miażdżycy - choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyń*. 2006; 3(1):1-6.
25. Kim T.W., Yang K.S. Antioxidative effects of *Cichorium intybus* root extract on LDL (low density lipoprotein) oxidation. *Archives of Pharmacal Research*. 2001; 24(5):431-436.
26. Wesołowska A., Nikiforuk A., Michalska K. Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 107(2):254-258.

Dysmorfia mięśniowa – hipochondria czy zaburzenie odżywiania?

Angelika Dziuba¹, Ewelina Dubas-Szweda², Paweł Szewczyk¹

¹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

Angelika Dziuba: angelika.tessmer.bb@gmail.com

Streszczenie

Bigoreksja, zwana także dysmorfia mięśniową, jest zaburzeniem, na które uwagę zwrócono stosunkowo niedawno. Polega na nadmiernej koncentracji i niezadowoleniu z zawartości tkanki mięśniowej lub rozmiarów swojego ciała. W klasyfikacji chorób ICD-10 uznana została za podtyp zaburzenia hipochondrycznego. Z kolei Amerykańska Klasyfikacja Chorób DMS-V umieszcza bigoreksję w kręgu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Charakterystyka zachowań osób z dysmorfia mięśniową sugeruje jej związek z jadłowstrętem psychicznym oraz uzależnieniem behawioralnym.

Słowa kluczowe: bigoreksja, zaburzenia odżywiania, jadłowstręt psychiczny, kulturystyka

Muscle dysmorphia – hypochondria or eating disorder?

Summary

Bigorexia, also known as muscle dysmorphia, is relatively new diagnosed disorder. The essential feature of muscle dysmorphia is concentration on and dissatisfaction of amount of muscle mass or body composition. In ICD-10 bigorexia is classified as subtype of hypochondriac disorder. Parallely in American Classification of Diseases - DSM-V - it's put in obsessive-compulsive disorders group. Typically people suffering from bigorexia present behaviour which suggest correlation between muscle dysmorphia and anorexia nervosa or behavioral dependence.

Keywords: bigorexia, eating disorders, anorexia nervosa, weightlifting

1. Wstęp

W ostatnich latach wzrasta częstość diagnozowania i opisywania w literaturze fachowej przypadków zaburzeń odżywiania się. Najwięcej uwagi poświęca się jadłowstrętowi psychicznemu (AN, ang. *anorexia nervosa*) oraz żarłoczności psychicznej (BN, ang. *bulimia nervosa*). Innym, coraz częściej rozpoznawanym zaburzeniem, jest dysmorfia mięśniowa (MD, ang. *muscle dysmorphia*), określana również bigoreksją lub odwrotną anoreksją (ang. *reverse anorexia*). Jednostka ta jest rozbieżnie przyporządkowywana w Klasyfikacji Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-V, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) i Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

W DSM-V MD przypisana została do zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD, ang. *obsessive-compulsive disorder*). Rozpoznanie stawiane jest przy spełnieniu następujących kryteriów:

- nadmierna koncentracja na wyglądzie fizycznym i uznanie ciała za niedostatecznie umięśnione lub zbyt małe,
- powtarzające się zachowania (np. sprawdzanie wyglądu w lustrze) lub myśli (np. porównywanie swojego wyglądu z wyglądem innych) w odniesieniu do fizyczności,
- zaabsorbowanie wyglądem skutkuje klinicznie istotnym lękiem lub zaburzeniem funkcjonowania społecznego, zawodowego lub innego [1].

W ICD-10 MD przyporządkowana jest do kategorii F45.2 (zaburzenie hipochondryczne), w której istotą są objawy somatyczne, nadmierne skupienie na aparycji oraz lęk w relacjach interpersonalnych związany z wyglądem fizycznym [2].

MD najczęściej dotyczy mężczyzn i rozpoczyna się około 19. roku życia [3]. Uznana jest za czynnik ryzyka rozwoju stanów lękowych i depresji [4]. Osoby z MD są patologicznie zaabsorbowane wyglądem swojego ciała jako całości - uważają, że są słabo umięśnione lub zbyt małe. Ich codzienność zaczynają pochłaniać: treningi siłowe, przestrzeganie diety i związane z tym czynności [5]. Mimo iż jednym z głównych komponentów MD pozostaje związek ze sposobem żywienia, nie jest ona rozpatrywana w kategoriach zaburzeń odżywiania, co skłaniać może do rozważań w tym aspekcie. Niniejsza praca stanowi przegląd doniesień dotyczących MD oraz próbę odpowiedzi na pytanie postawione w tytule.

2. Dyskusja

2.1. Związek DM z zaburzeniami odżywiania

Zwiększone zapotrzebowanie na białko wśród osób aktywnych fizycznie związane jest głównie z przyspieszeniem procesów metabolicznych oraz jego udziałem w aktywacji procesu syntezy białek mięśniowych [6]. Odpowiada również za regenerację powysiłkową, a jego niedobór skutkuje nasilonymi procesami katabolizmu [7,8]. Według stanowiska American College of Sport Medicine, spożycie białka u osób aktywnych powinno wynosić 1,2-2,0 g/kg m.c. Rekomendacje dla naturalnych kulturystów, opublikowane przez Helms i wsp., proponują spożycie białka na poziomie 2,3-3,1 g/kg beztłuszczowej masy ciała (LBM, ang. *lean body mass*) [9].

W pracach analizujących sposób żywienia osób ćwiczących na siłowni, zwraca się uwagę na konsumpcję białka ponad zalecane dzienne spożycie (RDA, ang. *recommended dietary allowances*). Według badania Martinez'a i wsp. jest to szczególnie zauważalne u osób z MD [10]. Włączają one do jadłospisu produkty wzbogacane w proteiny oraz stosują suplementy diety będące ich źródłem [11]. W swojej pracy Pereira i Cablar zwrócili uwagę na ryzyko wystąpienia niedoborów żywieniowych, natomiast Damasceno na nieprawidłowe zbilansowanie żywienia osób aktywnych fizycznie [12,13].

Zarówno w MD, jak i AN, występuje lęk przed nadmierną akumulacją tkanki tłuszczowej, co skutkuje spożywaniem żywności skrajnie niskotłuszczowej i kontrolą jej energetyczności. Posiłki są skrupulatnie planowane, a pozostałe aspekty życia są im podporządkowane [14]. W AN dodatkowo obserwuje się rytuały, takie jak: dzielenie jedzenia na małe kawałki i formowanie go w geometryczne kształty, wolne spożywanie posiłków, ukrywanie jedzenia lub wyrzucanie go [15]. OCD i zaburzenia lękowe występują ze zbliżoną częstością w obu grupach chorych, depresja natomiast istotnie częściej dotyka cierpiących na AN [16]. Oba schorzenia charakteryzuje egosyntoniczność, co wiąże się ze słabą odpowiedzią na leczenie [17,18].

W AN celem jest szczupła sylwetka, a w MD - umięśniona. W MD szczególną uwagę zwraca się na górną część ciała [19-21], zaś w AN przeważa koncentracja na partiach dolnych [22]. Oba zaburzenia charakteryzuje unikanie ekspozycji ciała i zakrywanie go ubraniami [23]. W przypadku osób z AN obserwuje się noszenie grubych ubrań, ponieważ odczuwają one zimno [24]. AN częściej występuje u kobiet, głównie w wieku 13-18 lat [25], zaś chłopcy stanowią 5-10% osób z tym rozpoznaniem [26]. DM natomiast dotyczy głównie mężczyzn, szczególnie zawodników dyscyplin oporowych [27].

2.2. Związek MD z OCD

Nasilenie problemu bigoreksji skorelowane jest z rosnącą popularnością sportów sylwetkowych, takich jak kulturystyka. Trening siłowy powoduje znaczne zwiększenie masy i siły mięśniowej, przy równoczesnym niewielkim wpływie na syntezę białek mitochondrialnych. To właśnie sprawia, że jest ona wiodącą aktywnością fizyczną wśród osób z MD. Równocześnie MD obserwuje się znacznie częściej wśród użytkowników siłowni niż osób podejmujących inną formę aktywności [27]. Osoby te spędzają wiele godzin na siłowni, każde

ćwiczenie wykonują z odpowiednią, stałą liczbą powtórzeń w kilku seriach oraz w określonej kolejności. Zarówno w czasie aktywności, jak i poza nią, kontrolują swój wygląd w lustrze oraz dokonują pomiarów obwodów ciała, notując je. Wykształca się przymus pójścia na trening, kosztem innych aktywności życiowych. Pominięcie jednostki treningowej skutkuje narastającym napięciem wewnętrznym i rozdrażnieniem, utrudniającym codzienne funkcjonowanie [28,29].

Osoby dotknięte MD charakteryzuje występowanie natrętnych myśli na temat wyglądu, muskulatury, kompulsyjne wykonywanie ćwiczeń oraz restrykcyjne przestrzeganie ustalonego schematu żywienia. Ćwiczenia są starannie zaplanowane, powtarzające się, towarzyszy im odliczanie wykonanych powtórzeń na daną partię mięśniową [28].

W przypadku odstępstwa od założeń dietetycznych, osoby z MD podejmują dodatkowy wysiłek fizyczny, mający na celu spalenie nadmiaru spożytych kalorii. Natomiast w przypadku ominięcia jednostki treningowej, odczuwany jest lęk oraz napięcie związane z ewentualną utratą wypracowanych efektów. W literaturze odnotowuje się przypadki osób rezygnujących lub zwalnianych z pracy, ponieważ celem nadrzędnym stają się treningi i terminy spożywanych posiłków [30]. Zarówno u osób z OCD, jak i MD, zaburzone jest społeczne i indywidualne funkcjonowanie z powodu zbyt dużej ilości czasu, poświęconego występującym objawom [28,29]. Obu zaburzeniom może towarzyszyć depresja [4].

W przeciwieństwie do OCD, osobom z MD nie towarzyszą negatywne odczucia związane z wykonywanymi czynnościami i natrętne myśli o wyglądzie, a także kompulsyjne ćwiczenia nie są uznawane przez chorego za przesadne [28,31].

2.3. Uzależnienie wśród osób z MD

Większość osób dotkniętych MD jest przeświadczona, że zbilansowana dieta oraz trening siłowy przynoszą zbyt wolne efekty w zakresie redukcji tkanki tłuszczowej oraz rozbudowy tkanki mięśniowej. Uznają używanie steroidów anaboliczno-androgennych (AAS, ang. *androgenic-anabolic steroids*) za niezbędne w szybkim przyroście masy mięśniowej [32]. Na ścisłą korelację stosowania AAS z dysmorfią mięśniową, zwrócono uwagę w wielu pracach [33-35]. Zależność ta jest dwukierunkowa - blisko połowa osób z bigoreksją stosuje AAS [36], choć istnieją też prace na mniejszych grupach pacjentów, gdzie używanie AAS sięga 100% [37]. Z drugiej zaś strony, używanie AAS jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju tego

zaburzenia [38,39]. Co ciekawe, pojawiło się również badanie, w którym pacjenci z MD raportowali obecność objawów bigoreksji średnio na rok przed rozpoczęciem używania AAS, co skłoniło badaczy do postawienia hipotezy, że używanie AAS stanowi jeden z objawów chorobowych MD [40]. Współcześnie uznaje się, że AAS są przede wszystkim substancjami utrwalającymi objawy MD [41]. Najczęściej stosowaną substancją jest testosteron (w tym zwierzęcy) oraz jego pochodne i metabolity [42]. Psychiatryczne konsekwencje nadużywania AAS obejmują zmiany zachowania i nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych oraz objawy odstawienne. Osoby wykazujące cechy zależności od AAS, częściej są agresywne lub stosują przemoc oraz współwystępuje u nich uzależnienie od opioidów [34,43].

DM można by rozpatrywać również jako uzależnienie behawioralne, w którym istotą są zachowania i działania akceptowane społecznie, a nie substancje chemiczne. W MD rzeczywistą czynnością uzależniającą jest utrzymanie obrazu własnego ciała, co osiągane jest poprzez szereg różnych działań i zachowań, takich jak: ćwiczenia fizyczne, spożywanie określonych pokarmów, zakup suplementów diety oraz akcesoriów do ćwiczeń fizycznych [44]. Odbywa się to kosztem zaniedbywania alternatywnych sfer życia.

3. Wnioski

Ze względu na wielowymiarowy charakter objawów, istnieje trudność w sklasyfikowaniu MD. ICD-10 opisuje to schorzenie w kategorii zaburzeń hipochondrycznych: zaburzenie obrazu ciała, natomiast DSM-V w kategorii OCD. Warto zastanowić się nad tym, czy MD i AN nie są w rzeczywistości tym samym zaburzeniem, zależnym jednak od płci. Argumentem na potwierdzenie takiego przekonania może być odmienna budowa ciała, pożądana społecznie – u kobiet szczupła, u mężczyzn natomiast muskularna [45,46]. Pomimo zewnętrznych różnic w wyglądzie osób z AN i MD, w obu schorzeniach nieprawidłowości dotyczą tych samych sfer: żywienia, postrzegania obrazu własnego ciała oraz aktywności fizycznej, przy czym forma treningu i zachowania okołotreningowe osób z MD noszą znamiona kompulsji. Zauważono także, że u mężczyzn, u których w przeszłości rozpoznano AN, w późniejszym czasie często można postawić rozpoznanie MD [47]. Silna zależność między symptomatologią MD, OCD oraz zaburzeniami odżywiania, sugeruje konieczność zmiany dotychczasowej pozycji MD w klasyfikacji chorób. W ciągu ostatnich 20 lat nie odnotowano wzrostu rozpoznawalności zaburzeń odżywiania wśród mężczyzn, a równocześnie zauważono powszechniejsze

występowanie u nich zaburzonego obrazu własnego ciała, obecnie zbliżonego częstością do poziomu raportowanego w grupie kobiet [48]. Prawdopodobnie związane jest to z brakiem w kategorii zaburzeń odżywiania jednostek chorobowych koncentrujących się na typowo "męskim", uwarunkowanym kulturowo modelu patologii w zakresie żywienia. Przeanalizowana przez nas literatura oraz porównanie cech charakterystycznych MD z innymi zaburzeniami psychicznymi, sugeruje, że MD powinna być rozpatrywana jako nowa kategoria zaburzeń odżywiania.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – Text revision (Fifth ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Pużyński S., Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Wydawnictwo Vesalius. Kraków 2000.
3. Olivardia R. Mirror, mirror on the wall, who's the largest of them all? The features and phenomenology of muscle dysmorphia. *Harvard Review of Psychiatry*. 2001; 9(5):245-259.
4. Michalska A., Szejko N., Jakubczyk A. et al. Niespecyficzne zaburzenia odżywiania się – subiektywny przegląd. *Psychiatria Polska*. 2016; 50(3):497-507.
5. Pope H., Gruber A., Choi P. et al. Muscle dysmorphia. An underrecognized form of body dysmorphic disorder. *Psychosomatics*. 1997; 38(6):548-557.
6. Heaton L., Davis J., Rawson E. et al. Selected in-season nutritional strategies to enhance recovery for team sport athletes: a practical overview. *Sports Medicine*. 2017; 47(11):2201-2218.
7. Stokes T., Hector A., Morton R. et al. Recent perspectives regarding the role of dietary protein for the promotion of muscle hypertrophy with resistance exercise training. *Nutrients*. 2018; 10(2):180.
8. Jager R., Kerksick C., Campbell B. et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sport Nutrition*. 2017; 14:20.
9. Helms E., Aragon A., Fitschen P. Evidence-based recommendations for natural bodybuilding contest preparation: nutrition and supplementation. *Journal of the International Society of Sport Nutrition*. 2014; 11:20.
10. Martínez S., Cortés C., Rizo B. et al. Evaluation of gym users' diet with muscle dysmorphia (bigorexia). *Nutricion Hospitalaria*. 2015; 32(1):324-329.
11. Contesini N., Adami F., de-Toledo Blake M. et al. Nutritional strategies of physically active subjects with muscle dysmorphia. *International Archives of Medicine*. 2013; 6(1):25.
12. Pereira J., Cabral P. Evaluation of basic knowledge about nutrition bodybuilders at a gym in the city of Recife. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. 2007; 1:40-47.
13. Damasceno M. Eating disorders: consequences of the pursuit of the perfect body. *Revista Horus*. 2010; 4:254-271.
14. Behar R., Molinari D. Dismorfia muscular, imagen corporal y conductas alimentarias em dos poblaciones masculinas. *Revista Médica de Chile*. 2010; 138:1386-1394.
15. Calugi S., Chignola E., Grave R. A Longitudinal Study of Eating Rituals in Patients with Anorexia Nervosa. *Frontiers in Psychology*. 2019; 10:15.
16. Hertmann A., Thomas J., Greenberg J. Accept, distract, or reframe? An exploratory experimental comparison of strategies for coping with intrusive body image thoughts in anorexia nervosa and body dysmorphic disorder. *Psychiatry Research*. 2015; 225(3):643-650.
17. Guarda A. Treatment of anorexia nervosa: insights and obstacles. *Physiology & Behaviour*. 2008; 94(1):113-120.

18. Griffiths S., Mond J., Murray S. Positive beliefs about anorexia nervosa and muscle dysmorphia are associated with eating disorder symptomatology. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015; 49(9):812-820.
19. Phillips K. The presentation of body dysmorphic disorder in medical settings. *Primary psychiatry*. 2006; 13(7):51-59.
20. Hartmann A., Thomas J., Wilson A. et al. Insight impairment in body image disorders: delusionality and overvalued ideas in anorexia nervosa versus body dysmorphic disorder. *Psychiatry Research*. 2013; 210(3): 1129-1135.
21. Rosen J., Ramirez E. A comparison of eating disorders and body dysmorphic disorder on body image and psychological adjustment. *Journal of Psychosomatic Research*. 1998; 44(3-4):441-449.
22. Moses N., Banilivy M., Lifshitz F. Fear of obesity among adolescent girls. *Pediatrics*. 1989; 83(3):393-398.
23. Kropiwnicki P., Rabe-Jabłońska J. Dysmorfia mięśniowa – wariant dysmorfofobii? Badania nad zaburzeniami obrazu ciała u mężczyzn. *Psychiatria i Psychologia kliniczna*. 2005; 5(1): 44-51.
24. Akridge K. Anorexia Nervosa. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 1989; 18(1):25-30.
25. Halmi K., Casper R., Eckert E. et al. Unique features associated with age of onset of anorexia nervosa. *Psychiatry Research*. 1979; 1(2): 209-215.
26. Nogal P., Lewiński A. Anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*. 2008; 59(2): 148-155.
27. Cerea S., Bottesi G., Pacelli Q. et al. Muscle dysmorphia and its associated psychological features in three groups of recreational athletes. *Scientific Reports*. 2018; 8:8877.
28. Mosley P. Bigorexia: bodybuilding and muscle dysmorphia. *European Eating Disorders Review*. 2009; 17(3):191-198.
29. Strother E., Lemberg R., Stanford S. et al. Eating Disorders in Men: Underdiagnosed, Undertreated, and Misunderstood. *Eating Disorders*. 2012; 20(5):346-355.
30. Pope H., Phillips K., Olivardia R. The adonis complex: The secret crisis of male body obsession. *The Free Press*. New York 2000.
31. Grasewicz J. Wpływ zaburzonego wizerunku ciała na powstawanie zaburzeń odżywiania się. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*. 2016; 6(4): 315-322.
32. Iriart J., Chaves J., Orleans R. Body cult and use of anabolic steroids by bodybuilders. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009; 25(4):773-782.
33. Hildebrandt T., Harty S., Langenbucher J. Fitness supplements as a gateway substance for anabolic-androgenic steroid use. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2012; 26(4): 955-962.
34. Kanayama G., Hudson J., Pope J. Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: a comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009; 102(1-3): 130-137.
35. Pope C., Pope H., Menard W. et al. Clinical features of muscle dysmorphia among males with dysmorphic disorder. *Body Image*. 2005; 2(4):395-400.
36. González-Martí I., Fernández-Bustos J., Contreras Jordán O. et al. Muscle dysmorphia: detection of the use-abuse of anabolic androgenic steroids in a Spanish sample. *Adiccione*. 2018; 30(4):243-250.
37. Pope H., Katz D. Psychiatric and medical effects of anabolic androgenic steroid use: A controlled study of 160 athletes. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51(5):375-382.
38. Kanayama G., Barry S., Hudson J. et al. Body image and attitudes toward male role in anabolic-androgenic steroid users. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(4):697-703.
39. Jampel J., Murray S., Griffiths S. et al. Self-perceived weight and anabolic steroids misuse among US adolescent boys. *Journal of Adolescent Health*. 2016; 58(4):397-402.
40. Cole J., Smith R., Halford J. et al. A preliminary investigation into the relationship between anabolic-androgenic steroid use and the symptoms of reverse anorexia in both current and ex-users. *Psychopharmacology*. 2003; 166(4): 424-429.
41. Rohman L. The Relationship Between Anabolic Androgenic Steroids and Muscle Dysmorphia: A Review. *Eating disorders*. 2009; 17(3):187-199.

42. Pinto M., Araújo A. Analysis of dietary habits and use of ergogenic resources used by bodybuilders in order to muscle hypertrophy. *Educación Física y Deportes*. 2007; 115:137-142.
43. Klötz F., Garle M., Granath F. et al. Criminality among individuals testing positive for the presence of anabolic androgenic steroids. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63(11):1274-1279.
44. Griffiths M., Foster A., Shorter G. Commentary on Muscle dysmorphia as an addiction: a response to Grant (2015) and Nieuwoudt (2015). *Journal of behavioral addictions*. 2015; 4(1):11-13.
45. Ridgeway R., Tylka T. College men's perceptions of ideal body composition and shape. *Psychology of Men & Masculinity*. 2005; 6(3):209-220.
46. Oehlhof M., Musher-Eizenman D., Neufeld J. et al. Self-objectification and ideal body shape for men and women. *Body Image*. 2009; 6(4):308-310.
47. Murray S., Griffiths S., Mirchison D. et al. The Transition From Thinness-Oriented to Muscularity-Oriented Disordered Eating in Adolescent Males: A Clinical Observation. *The Journal of Adolescent Health*. 2017; 60(3):353-355.
48. Murray S., Rieger E., Touyz S. et al. Muscle Dysmorphia and the DSM-V Conundrum: Where Does It Belong? A Review Paper. *International Journal of Eating Disorders*. 2010; 43(6):483-491.

Psychika a Dietetyka - nierozzerwalne połączenie to pierwsza tego rodzaju publikacja w polskiej literaturze naukowej, która dotyczy najnowszych doniesień z dziedziny dietetyki i psychologii.

W monografii zostały szczegółowo omówione mechanizmy oceniające związek diety i wybranych składników odżywczych ze stanem psychicznym.

W opracowaniu oceniono rolę, jaką pełnią wybrane składniki odżywcze w kontekście działania fizjologicznego ośrodkowego układu nerwowego i wpływu na zdolności poznawcze. Scharakteryzowane zostały metaboliczne i hormonalne następstwa otyłości, wpływ alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy oraz aktualne informacje dotyczące prowadzenia dietoterapii w chorobie Alzheimera. Na przykładzie dysmorfii mięśniowej zwrócono uwagę na problemy dotyczące postrzegania obrazu własnego ciała i związane z tym zmiany przyjmowania pokarmów.

Książka ma na celu przybliżenie czytelnikom ogromnego związku, jaki występuje między spożywaniem posiłków a stanem psychicznym, a także uświadomić, że sposób myślenia i określone emocje determinują wiele mechanizmów związanych z przyjmowaniem pokarmu.

ISBN 978-83-953593-0-9

