

Profilaktyka chorób cywilizacyjnych i działania prozdrowotne w obliczu złych nawyków życiowych

Prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak, UQAM/Canada

Wprowadzenie

Już od kilku lat w Studium Podyplomowym Polskiego Klubu Ekologicznego, we współpracy z Uniwersytetem Gdańskim, prezentowany jest m. in. temat działań profilaktycznych i prozdrowotnych wobec wzrastającego zagrożenia naszego społeczeństwa tzw. chorobami cywilizacyjnymi. Według ścisłej definicji pod pojęciem chorób cywilizacyjnych (*man-made diseases*) rozumiemy „*schorzenia o długim okresie powstawania, wynikające z działalności człowieka*”. Definicja obejmuje również zgony nagłe z przyczyn pozamedycznych (wypadki, urazy, zatrucia). Większość materiałów z tego cyklu wykładów została opublikowana lub pochodzi z serii książek autora (copyright Stefan Ball®), wydawnictwo „Medyk”, 01-360 Warszawa, ul. Człuchowska 66, księgarnia internetowa: www.medyk.com.pl.

Zdrowie środowiskowe człowieka można i należy rozumieć bardzo szeroko. Wszelkie niekorzystne zmiany ekologiczne naszej planety mogą w konsekwencji obrócić się przeciw człowiekowi. Nagłaśnianie nieznanymi lub mało znanymi faktami świadczącymi o istniejących, potencjalnych i nadchodzących zagrożeniach środowiskowych i związanych z nimi zagrożeniach zdrowia człowieka jest nie tylko pasjonującym wyzwaniem naszych czasów, lecz przede wszystkim działaniem potrzebnym i celowym. Patrząc na zdrowie i jakość życia naszego społeczeństwa jako wartości wymagające stałego nadzoru, opieki i działań profilaktycznych, starajmy się zrozumieć i docenić to uznane już i coraz powszechniejsze *myślenie ekologiczne* i prozdrowotne, jakie zaczyna obowiązywać w wielu dziedzinach nauk biologiczno-medycznych i społecznych.

Odżywianie a zdrowie człowieka

W styczniu 2000 roku opublikowano w „Białej Księdze bezpieczeństwa żywności w EU” postulaty wprowadzenia nowoczesnego systemu zarządzania bezpieczeństwem żywności w Europie „Od producenta do konsumenta” („*from farm to fork*”). Ustawą EC 178/2002: powołano do życia instytucję: *European Food Safety Authority* (EFSA); www.efsa.eu.int

„Główną misją EFSA jest doradztwo naukowe oraz naukowe i techniczne wspomaganie unijnych legislacji i zarządzania we wszystkich tych obszarach, które bezpośrednio lub pośrednio wiążą się z żywnością i bezpieczeństwem żywności. We wszystkich tych sprawach, zadaniem instytucji EFSA jest dostarczanie niezależnych informacji”.

Status zdrowotny społeczeństwa oceniany jest według procedur międzynarodowych MRA (*Microbiological Risk Assessment*) lub *QMRA: Quantitative Microbiological Risk Assessment* (EFSA), dla produktu (lub grupy produktów), z którym związany jest dany patogen (patogeny). MRA dostarcza bezwzględnej lub względnej oceny ryzyka, np. podaje w liczbach stopień ryzyka, obejmuje wszystkie istotne grupy produktów żywnościowych (również

importowane). W Unii Europejskiej EFSA udzieliła mandat Komitetowi Naukowemu BIOHAZ (*Scientific Panel on Biological Hazard*). W gestii Panelu BIOHAZ pozostają: związane z żywnością choroby zoonotyczne, choroby prionowe (encefalopatie), mikrobiologia żywności, higiena żywności. W okresie pierwszego mandatu BIOHAZ (2003 – 2006) wydano 45 ekspertyz naukowych. Podsumowując: zagrożenie mikrobiologiczne żywności pozostaje w gestii EFSA: Scientific Panel on Biological Hazards BIOHAZ (przyznano pierwszy mandat w latach 2003 – 2006).

HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) jest systemem postępowania mającym na celu identyfikację i oszacowanie skali zagrożeń bezpieczeństwa żywności, z punktu widzenia jej jakości zdrowotnej i ryzyka wystąpienia zagrożeń podczas przebiegu wszystkich etapów produkcji i dystrybucji. Integralną częścią systemu HACCP jest Dobra Praktyka Produkcyjna (GMP) i Dobra Praktyka Higieniczna (GHP). Wdrażanie HACCP po wejściu Polski do Wspólnoty Europejskiej jest obowiązkiem dla wszystkich zakładów produkcyjnych związanych z produkcją i dystrybucją żywności. Do zadań wdrażania HACCP należą:

- podniesienie jakości wyrobów;
- zapewnienie spożywania bezpiecznej żywności;
- spełnienie wymagań legislacyjnych Unii Europejskiej.

W Polsce notuje się kilkaset ognisk zbiorowych zatruc i zakażeń pokarmowych. Najczęstszym typem zachorowań są odzwierzęce typy pałeczek *Salmonella* (63,6% zachorowań), rzadziej *gronkowce* (10%), pałeczki *Klebsiella* (1,4%). Pałeczki *S. enteritidis* są serologicznie dominującym typem w salmonellozach (89,3% zachorowań, źródło: 27,6% potrawy z jaj, 7,2% z potraw mięsnych). Wirusy jako ustalony czynnik etiologiczny dotyczą nielicznych ognisk zbiorowego zatrucia pokarmowego, zaledwie w 0,8% 1,5% przypadków. Ogólnie ustalenie źródła (nośnika) zakażenia w infekcyjnych zatruciach pokarmowych jest zadaniem trudnym, a często niemożliwym. Przykładowo w 2003 r. nie ustalono nośnika dla 22% zachorowań w ogniskach, w tym 100% zakażeń o etiologii wirusowej oraz 60% zakażeń o nieustalonej etiologii. Podsumowując: w ogólnym rozrachunku sprawdzianem sukcesu zarządzania bezpieczeństwem żywności jest zdrowie społeczeństwa.

Pytanie „*powiedz mi co jesz, a wskażę ci kim jesteś*” obowiązuje tym bardziej w naszych czasach, wobec chemizacji środowiska, wzrastających schorzeń związanych z otyłością. Na nasze odżywianie składają się:

- Żywność tradycyjna zdrowego człowieka
- Żywność wysoko przetworzona („fast food”)
- Suplementy diety
- Żywność funkcjonalna (lecnicza)
- Przyprawy
- Dodatki do żywności (dopuszczone w mg/kg masy ciała)
[Codex Alimentarius: 17 grup dodatków do żywności]
- Substancje pomocnicze stosowane w przetwórstwie
- Substancje wzbogacające - dodawane jako składniki odżywcze (mineralne i witaminy)
- Leki, farmaceutyki, anaboliki (doping)
- Zanieczyszczenia chemiczne, biologiczne (toksyny).

- „*złe nawyki żywieniowe są dziesięciokrotnie ważniejszym czynnikiem ryzyka w powstawaniu wszystkich rodzajów nowotworów*” (World Cancer Research Fund)

Według opinii niezującego już amerykańskiego epidemiologa R. Doll'a, sposób odżywiania może być głównym czynnikiem spośród tzw. epigenetycznych (niedziedzicznych) czynników powstawania nowotworów u człowieka:

• Niewłaściwe odżywianie	50 - 20 %
• Palenie tytoniu	31 - 29 %
• Infekcje (wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze)	20 - 10 %
• Hormony rozrodcze (sterydowe)	20 - 10 %
• Promieniowanie UV, jonizujące, elektromagnetyczne	7 - 5 %
• Alkohol	6 - 4 %
• Zanieczyszczenie środowiska	5 - 1 %
• Ryzyko zawodowe, zagrożenie w miejscu pracy	4 - 2 %
• Brak aktywności fizycznej, rekreacji	2 - 1 %
• Leki i produkty przemysłowe	< 1 %

Systematyczna analiza toksykologiczna zanieczyszczeń żywności a nawet dodatków do żywności wykazała ponad wszelką wątpliwość, że szereg tych chemikaliów wywołuje raka u zwierząt laboratoryjnych i może niekorzystnie wpływać na zdrowie człowieka. W 1958 r. kongresmen James Delaney wprowadził do FFDCA następujący amendment: „*Sekretarz FDA nie może wydać zgody na używanie żywności zawierającej substancję chemiczną, co do której istnieją dowody na wywoływanie raka u człowieka lub u zwierząt laboratoryjnych.*” Poprawka Delaneya implikuje „zero tolerancji” na kancerogeny chemiczne, przede wszystkim eliminując świadome dodawanie ich do żywności. Niestety w żywności znajdują się naturalne składniki o potencjale kancerogennym, np. substancje smakowe (safrol, estragol), czy też powstające w termicznej obróbce kancerogeny chemiczne (akrylamid, glicydamid). Poprawka Delaneya obowiązuje do dziś, stojąc w sprzeczności z wprowadzonymi stężeniami granicznymi TTC dla kancerogenów nie-genotoksycznych oraz z wyznaczaniem bezpiecznego progu dla kancerogenów genotoksycznych.

Otyłość, zespół metaboliczny. Na bilans energetyczny człowieka składają się: całkowite wydatkowanie energii TEE (*total energy expenditure*; 100%) jest sumą podstawowej przemiany materii REE (*resting energy expenditure*; 60– 80%), termicznego efektu pokarmu TEF (*thermic effect of food*; 7 – 10%), aktywności fizycznej PAEE (*physical activity energy expenditure*; 10–40%), lub/ oraz NEAT (*non-exercise energy expenditure*; 10-krotne różnice u ludzi). Zdrowy, dorosły 70-kg człowiek o prawidłowej wadze ma ok 15-22 kg tłuszczu (wartość energetyczna 9, 3 kcal/g), odłożonego w 35 miliardach adipocytów. U osób z lipodystrofią, przy braku tkanki tłuszczowej, ok 6 kg ektopowego tłuszczu rozmieszczone jest w mięśniach, wątrobie, innych narządach. Zapas energetyczny człowieka szczupłego: ok 3 mies. Zapas u człowieka otyłego: nawet powyżej 1 roku.

Tłuszcze (tkanka tłuszczowa): 130 000 kcal

Glikogen (wątroba, mięśnie): 1800 kcal

Białka (mięśnie): 110 000 kcal (bezpieczne zużycie: tylko ½ tej ilości)

Błędy żywieniowe Polaków w zasadzie są typowe dla niekorzystnego promiażdżycowego modelu żywienia w Europie: Zjawiska powszechne to:

- nieregularne spożywanie posiłków;
- mała liczba posiłków (mniej niż 3 posiłki: 23 – 25% kobiet, 19 – 23% mężczyzn;

- spożywanie posiłków o dużej wartości energetycznej w godz wieczornych;
- nieregularne spożycie owoców: 28 - 29% kobiet, 41 - 44% mężczyzn;
- brak codziennej konsumpcji warzyw: 19 – 23% kobiet, 23 – 31% mężczyzn;
- spożycie wyłącznie białego pieczywa: 31% kobiet, 57% mężczyzn;
- dosalanie potraw: 99% osób soli potrawy, w tym 68 –69% „umiarkowanie”;
- regularna suplementacja witaminami i solami mineralnymi: 14% kobiet, 7% mężczyzn.

Otyłość jest chorobą wydzielania dokrewnego (*endocrine disease*), której objawy i komplikacje wynikają z braku możliwości uporania się z nadmiarem pobranej energii. Trudno winić geny, zwłaszcza za tzw. otyłość prostą, na którą cierpi większość dorosłych w średnim wieku, zazwyczaj prowadzących niekorzystny sedatywny/ siedzący tryb życia:

- Niski poziom otyłości wśród nowo-przybyłych imigrantów zmienia się na niekorzyść po 10 latach życia w USA, by po 15 latach osiągnąć rozmiary identycznie wysokie, jak dla urodzonych w Stanach Zjednoczonych;
- Otyłość obydwojga rodziców 11-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo otyłości u dziecka;
- Osoby otyłe (BMI > 35), w porównaniu do osób szczupłych, mają 10 – 20-krotnie wyższe ryzyko cukrzycy typu 2;
- Otyłość średnio skraca życie kobiety o 5,8 lat, mężczyzny – o 7,1 lat. Zdaniem niektórych specjalistów, otyłość może skrócić życie o 12 - 13 lat;
- Według szacunkowej oceny Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem IARC, otyłość odpowiada za 9% przypadków raka piersi kobiet w wieku po menopauzie, 11% raka jelita grubego, 25% raka nerek, 37 % raka przełyku, 39% raka macicy (Ogólnie, otyłość obwinia się za 14% wszystkich przypadków raka u mężczyzn i 20% u kobiet).

Dlaczego przegrywamy z nadwagą ? Rozbieżność energetyczna, jaka powstaje u otyłych między pobieraniem kalorii a ich spalaniem, jest bardzo niewielka, rzędu 100 – 200 kcal. U 90% ludzi nadwyżka ta nie przekracza 50 kcal dziennie. Niestety, jeśli ta nadwyżka jest odkładana codziennie, wtedy nieuchronnie prowadzi do nadwagi (ok 25 kg/ 10 lat). Dzienna 50-kcal „nadwyżka energetyczna” to zaledwie kilka kęsów posiłku. Te kalorie sumują się z czasem. Każdy dodatkowy odłożony kilogram wagi oznacza odłożenie ok. 7-tys. kcal energii z pożywienia. Jakakolwiek interwencja eliminująca te 50 kcal z naszego codziennego bilansu energetycznego uchroniła by przed otyłością 90% ludzi mających kłopoty z kontrolowaniem wagi. Teoretycznie, nie ma znaczenia, czy będzie to mniej jedzenia o te kilka kęsów, czy więcej wysiłku (np. 2-km spacer spala 100 kcal). Warunkiem niezbędnym sukcesu jest systematyczność, ograniczenie kaloryczne lub zwiększony wysiłek fizyczny musi odbywać się codziennie.

Dieta wysokotłuszczowa (spożywanie tłuszczów nasyconych) modyfikuje regulację 297 genów (m. in. geny oksydatywnej fosforylacji, kompleksów mitochondrialnych, PPAR-gamma), zmienia poziom indywidualnych markerów tłuszczów/cholesterolu w surowicy krwi (LDL, HDL, chylomikron). U osób otyłych brakuje metabolicznej elastyczności. Mięśnie z opóźnieniem reagują na dopływ glukozy, jej pobieranie i magazynowanie jest mocno zanizone. Spalane jest 3x więcej kwasów tłuszczowych niż u szczupłych, mimo dopływu glukozy wciąż uwalniane są z zapasów kwasy tłuszczowe: (a) upośledzone jest wydzielanie insuliny we wczesnej fazie posiłku (brak hamowania wątrobowej syntezy glukozy i hamowania uwalniania tłuszczów). (b) upośledzone jest przestawianie się z uwalniania

tłuszczów na magazynowanie tłuszczów. (c) upośledzone jest wykorzystywanie energii (zmniejszone rozmiary i liczba mitochondriów). Nadmiar uwolnionych tłuszczów prowadzi do lipotoksyczności (wątroby).

Zespół metaboliczny („*Metabolic syndrome*”, „*Dysmetabolic syndrome*”, „*Syndrome X*”) jest rozpoznawany na podstawie szeregu wskaźników diagnostycznych, laboratoryjnych i fizycznych), takich jak centralne rozłożenie nadmiaru tłuszczu, cukrzyca typu 2 (oporność na insulinę), hiperglikemia, nadciśnienie, wysoki poziom triglicerydów (dyslipidemia), zmiany naczyniowe, podwyższony poziom czynników zapalnych, stan prokoagulacji, nadmiar mocznika, podwyższone ryzyko miażdżycy, podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Na podstawie 15-letniego, obszernego projektu obejmującego 160-tys. kobiet w wieku 50–79 lat ustalono, że dieta niskotłuszczowa nie powoduje wzrostu wagi ciała. Wzmógłony głód i obniżenie poziomu wydatkowania energii spoczynkowej, będące fizjologicznymi adaptacjami organizmu w odpowiedzi na odchudzanie, mogą być łagodzone dietą o niskim ładunku glikemicznym. Współczesna medycyna nie dysponuje żadnym pojedynczym lekiem, który mógłby doprowadzić do trwałej utraty wagi ciała, większej niż 4 kg (w skali roku) ponad to, co można uzyskać samą dietą.

Roczne wyniki ograniczania pożywienia:

Rodzaj diety/ utrata wagi po roku:	Dansinger	Gardner
• Ograniczanie węglowodanów (ATKINS)	- 2,1 kg	- 4,7 kg
• Zbalansowanie mikroelementów i witamin (ZONE)	- 3,2 kg	- 1,6 kg
• Organiczanie kalorii (W. WATCHERS, LEARN)	- 3,0 kg	- 2,6 kg
• Ograniczanie tłuszczów (ORNISH)	- 3,3 kg	- 2,2 kg

(wg. Dansinger et al. 2005, *JAMA* 293: 43 & Gardner et al., 2007, *JAMA* 297:969).

Zgodnie z pierwszym prawem termodynamiki, energii nie da się „stworzyć”, czy też „zniszczyć”, natomiast można ją zdeponować, lub wydatkować. Powtórzmy dobitnie, że współczesna medycyna nie dysponuje żadnym pojedynczym lekiem, który mógłby doprowadzić do trwałej utraty wagi ciała, większej niż 4 kg (w skali roku) ponad to, co można uzyskać samą dietą.

Na pozbycie się 1 kg nadwagi wymagany jest deficyt ok. 7 tys kcal - taki wydatek energetyczny (u człowieka ważącego 70 kg) wymaga:

- 6,3 godz wspinaczki górskiej, wychodzenia po schodach (1100 kcal/godz)
- 11 godz jogging’u (9 km/godz; 630 kcal/godz)
- 14 godz pływania (500 kcal/godz)
- 23,3 godz szybkiego marszu (6 km/godz; 300 kcal/godz)
- 24 godz dość forsownych ćwiczeń fizycznych
- 47 godz zmywania naczyń
- 51,8 godz pracy na komputerze (140 kcal/godz)
- 70 godz oglądania telewizji (100 kcal/godz)
- 90 godz odpoczynku na leżąco (77 kcal/godz)

Toksykologia żywności – toksykologia człowieka

Ostre nieinfekcyjne zatrucia w Polsce monitorowane są w Centrach Toksykologicznych; dostępne są dane klinicznych oddziałów toksykologicznych 1970 -2000: Gdańsk, Kraków, Lublin, Łódź, Poznań, Sosnowiec, Rzeszów, Wrocław, Warszawa. Ponad 50% wszystkich przyjęć stanowią zatrucia narkotykami;

- Zatrucia alkoholowe: do 30% przyjęć ;
- Zatrucia tlenkiem węgla (czad): do 15%;
- Na dalszych miejscach: pestycydy, substancje żrące, toksyczne chemikalia;
- Najwyższy odsetek przypadków śmiertelnych: glikol etylenowy, metanol, zatrucia grzybami *Amanita phalloides*.

Główne światowe zatrucia chemiczne drogą pokarmową – lekcją dla wszystkich?

Japonia, katastrofa ekologiczna Minamata (1950-1968) – rtęć: 12 000 osób dotkniętych „chorobą Minamata”; 1043 osoby zmarły; Kompania Chisso w Minamata (Japonia): produkcja acetaldehydu, ścieki odprowadzane bezpośrednio do morza.

- Lata pięćdziesiąte: chore ryby w zatoce, ptaki nagle wpadały do morza, wyginęły koty, w 1953 r. pierwszy oficjalnie zgłoszony przypadek u ludzi;
- 1956: maximum nasilenia przypadków śmiertelnych u ludzi, kompania Chisso odmawia współpracy ;
- 1957: wszystkie sprowadzone do Minamata koty zdechły po 32 – 65 dniach od sprowadzenia, stężenie metylku rtęci 1 mg/kg; ;
- 1959: choroba Minamata atakuje koty w odległych nadbrzeżnych wioskach;
- 1960: amerykański badacz LT Kurland ogłosił „łowienie ryb w zatoce Minamata powinno być zabronione”. Produkcja kompanii Chisso wzrasta pow. 3-tys ton/ mies.
- 1963: najwyższe, dziesięciokrotne nasilenie poronień: 42,9% ciąży, dawniej 4,2%;
- 1964: Związek zawodowy rybaków: „wody Zatoki Minamata całkowicie zdatne do połowów”;
- 1965: „drugie Minamata” w odległym mieście Nigata. Kompania Chisso po 12 latach od oficjalnego uznania „Choroby Minamata” wprowadza zamknięty obieg ścieków;
- 1968: zamknięcie fabryki acetaldehydu Chisso w Minamata, 10-letnie oczyszczanie;
- 1995: oficjalne uznanie choroby przewlekłego zatrucia rtęcią w Minamata
- 1996: połowy ryb w Zatoce Minamata nadal zabronione. Poziom rtęci w organizmach morskich nadal zawyżony w stosunku do średniego poziomu rtęci.

Irak (1971-1972) chleb skażony rtęcią: przeznaczone do zasiewów skażone zboże omyłkowo trafiło do piekarni: 6530 zatrutych, 459 zmarło;

Hiszpania, okolice Madrytu (1981) toksyczny olej jadalny skażony aniliną: zachorowało 20-tys. osób, kilkaset zmarło. Techniczny olej rzepakowy był legalnie skażony we Francji aniliną. Hiszpańska rafineria ITH z Sewilli nieuczciwie rafinowała skażony olej. Olej zmieszany z innymi olejami roślinnymi był sprzedawany w 5 l pojemnikach plastikowych jako czysta oliwa z oliwek. Dystrybucją zajmowała się kompania olejowa RAELCA z Madrytu. Przypuszczalnie jedna z partii oleju została niebezpiecznie podgrzana? Wytworzyły się toksyczne anilidy kwasów tłuszczowych, m. in. anilid oleinowy, smakowo niewykrywalny (< 900 ppm). Faza wstępna: dwa tyg. po spożyciu oleju, chorzy z gorączką, wysypką skarżyli się na problemy z oddychaniem, dolegliwości żołądkowe, jelitowe. Faza pośrednia: zmiany skórne na całym ciele, nadciśnienie płucne, obrzęk twarzy, utrata czucia w nogach. Faza

przewlekła u tych, którzy przeżyli: kompleks problemów zdrowotnych, na które składają się: skleroderma, zespół neuro-mięśniowy, zespół Raynauda, zespół Sjogrena, nadciśnienie płucne, zmiany układu odpornościowego w kierunku reakcji autoimmunologicznych, przeciwciała autoimmunologiczne.

Seveso (Włochy, 1976 r.): zatrucie środowiskowe dioksynami. W Seveso ucierpiało/ wymagało pomocy medycznej ponad 2000 osób: czas połowicznego trwania dioksyn w organizmie wynosi 7 lat. Chronologia wydarzeń:

- Sobota 10 lipca godz 12.37 – niewielka chmura (ok. 30 kg TCDD) opuszcza komin fabryki ICMESA (170 pracowników) w Seveso/Pn Włochy.
- Niedziela 17.00. Przedstawiciele ICMEA informują burmistrzów Seveso i Meda: „mieszkańcy nie powinni jeść lokalnych produktów, bo pewne toksyczne substancje wydostały się z fabryki”
- 13 lipca – żółkną liście drzew; 14 lipca zdychają drobne zwierzęta (króliki, ptaki)
- 15 lipca próbki gleby wysłane do analizy do Zurichu, ICMESA odradza ewakuację;
- 16 lipca pierwsze 14 dzieci trafia do szpitala z chemicznymi poparzeniami twarzy, ramion, nóg. 17 lipca prof Cavallaro sugeruje, że do środowiska wydostały się dioksyny.
- 19 lipca następne dzieci trafiają do szpitala. 20 lipca wiadomość z Zurichu: to dioksyny!
- 26 lipca –2 sierpnia ewakuowano 736 osób, zona A opustoszała (6km wokół fabryki, liniowo z kierunkiem wiatru) : TCDD 1000 g – 1 g/m kw. najbliższe 600 m od komina. Bezpieczną granicę (strefa B) ustalono na TCDD poniżej 50 ug/m kw. W 1977 r ., około 500 osób powróciło do swoich (oczyszczonych) domów na obrzeżach strefy A. W byłej strefie A (1984-86) powstał 73-ha park, z 20 cm pokrywą świeżej ziemi.

Skandal melaminowy (Chiny, 2008 r.): W latach 1990 – 2000 w Chinach, produkcja i użytek przemysłowy melaminy wzrosły, osiągając w 2006 „znaczący nadmiar”. Opłacalność produkcji melaminy w międzyczasie zmalała. Aktualnie Chiny są największym eksporterem melaminy. Nadwyżki melaminy od szeregu lat były nielegalnie stosowane w Chinach jako fałszywie „zawyżające poziom białka” w produktach słabej jakości, rozcieńczonych, itd. W 2007 r amerykańska FDA wykryła melaminę w chińskiej karmie kotów z firmy Xuzhou Anying Biologic Technology. Szef Henan Xinxiang Huaxing Chemical przyznał, że melamina jest dodawana m. in. do produkcji ciastek. We wrześniu 2008 r., 53-tys dzieci w Chinach zatręło się mlekiem z melaminą (4 zgony, 12,8-tys hospitalizowanych).

Rok przed skandalem melaminowym zatrętego mleka u niemowląt, w kwestionowanej karmie chińskiej dla zwierząt (gluten) wykryto 8,4% melaminy, 5,3% kwasu cyjanurowego, 2,3% ammelidu, 1,7% ammeliny i ok 1% pochodnych triazyn. Krysztály w nerkach padłych zwierząt złożone były w 70% z kwasu cyjanurowego i w 30% z melaminy. Mechanizm działania toksycznego: melamina w połączeniu z kwasem cyjanurowym, w mikrotubulach nerek tworzy nierozpuszczalne krysztály blokujące i uszkadzające kanaliki nerkowe, co prowadzi do utraty ich funkcji. Już w latach 50-tych stwierdzono utratę funkcji nerek u kotów i psów spożywających karmę z melaminą. W 1978 r., zakazano dodawania melaminy jako źródła azotu dla bydła (ruminantów). W 2007 r., po stwierdzonych przypadkach padania kotów i psów w USA, melaminę wykryto w chińskiej karmie dla bydła, ryb, kotów i psów. W 2008 r. - w mleku dla niemowląt.

Pierwszy „alarm” melaminowy fałszowanego mleka: (fałszowane mleko dla niemowląt) nastąpił 11 września 2008 r. Przykładowe dane ze szpitala Hangzhou (17 – 25 września 2008): na 15 577 przebadanych niemowląt, u 562 (3,6%) wykazano ultrasonograficznie obecność kamieni w przewodach moczowych. U 41 dzieci wystąpiło zatrzymanie funkcji nerek. Ogólnie, kamienie miały 0,1 – 3 cm średnicy. Dzieci (średnia wieku 18-mies.) leczono iv 5% (2-3 ml/ kg) lub tabletkami (30 – 50 mg/kg) dwuwęglanem sodowym, tradycyjną chińską medycyną (*Herba Lysimachie*), lub operacyjnie.

281 dzieci miało kamienie o średnicy mniejszej niż 0,5 cm;
 227 dzieci miało wielokrotne kamienie;
 34 dzieci miało rozdęcia w układzie moczowym;
 u 9 dzieci wystąpiło poważne uszkodzenie lub brak funkcji nerek;
 u 5 niemowląt kamienie usunięto operacyjnie, funkcje nerek powróciły po tygodniu.

Kompania	Najwyższa zawartość melaminy w mleku [mg/kg]	Występowanie kamieni u niemowląt [%]
Sanlu/ Shijiazhuan	2563.0	15,7
Shengyuan/ Qingdao	150.0	8,9
Yashili/ Shanxi, Guangdong	53,4	7,3
Shien/ Guangzhou	17,0	4,5
Yili/ Neimenggu	12,0	3,4
(pozostałe)		0,4

Ogólnie w 2008 r. w Chinach zatruciu melaminą uległo ponad 290-tys. niemowląt. Szacunkowe obliczenia bezpieczeństwa/ ryzyka dla melaminy: Tolerowana dawka melaminy wg. WHO = 0,2 mg / kg masy ciała. Prowizoryczny próg bezpieczeństwa TDI (*tolerable daily intake*) dla człowieka ustalony przez FDA wynosi 0,63 mg/ kg bw dla melaminy (www.cfscn.fda.gov/~dms/melamra.html). Próg TDI podany przez EFSA wynosi 0,5 mg/kg bw dla melaminy, kwasu cyjanurowego ammelidu (www.efsa.eu.int). Dla dorosłej (50-kg) osoby, tolerowana dzienna dawka (TDD) melaminy wynosi 25 mg, np. w 1l w mleka. Dla dziecka (5kg), TDD melaminy wynosi 2,5 mg, np. w 750 ml mleka. Sproszkowane mleko chińskiej firmy Sanlu zawierało 2500 mg melaminy/kg, tzn. dzieląc przez współczynnik rozpuszczenia proszku w wodzie (7): 357 mg/l. Oznacza to, że tolerowana dzienna dawka dla dzieci została przekroczona ponad stukrotnie!

- Istota oszustwa melaminowego: Poziom azotu w białku wynosi typowo 10 - 12% masy cząsteczkowej, a oznaczanie ilości azotu w białku (Kjeldahl, Dumas) jest rutynowym sposobem obliczenia zawartości białka w produkcie.
- Dodanie do produktów białkowych niskocząsteczkowego związku o wysokiej zawartości azotu (dla melaminy = 66%) znacząco zawyża pomiar azotu w próbce, dając fałszywy wynik wysokiej zawartości białka w produkcie.
- Świadome, celowe (przynoszące profit), wielokrotne/ długotrwałe dodawanie znanego toksycznego (niespożywczego) związku chemicznego w przemysłowej technologii produkcji żywności nie może być tłumaczone nieświadomą pomyłką.

Zawartość metali ciężkich w żywności: nasze codzienne posiłki w Polsce dostarczają nam około 20 – 90 ug. ołowiu. Nie stanowi to nawet połowy dawki tolerowanej (w przeliczeniu na tzw. tymczasowe tolerowane tygodniowe pobranie PTWI) lub < 20% dopuszczalnej dawki

ołowiu (500 ug/dzień). Procentowy udział dobowej dawki ołowiu w produktach spożywczych jest następujący: pieczywo/zboża (max. 69%), warzywa (max. 29%, z tego 2/3 w ziemniakach), mięso (max. 13%), mleko i przetwory (6 – 9%), owoce (6 - 8%), tłuszcze (1 – 2%), ryby i przetwory (do 1%), jaja (do 1%).

Metale ciężkie w krajowych warzywach i owocach, przeliczone jako procent dopuszczalnej dawki w 100 g porcji:

	wartości średnie:	wartości ekstremalne:
Rtęć (30 ug metylo-Hg):	warzywa 4 – 7 %, ziemniaki 2 – 9%	Obszary przemysłu hutniczego (1974 r.): pietruszka 186%, marchew 58%, pomidory 5% jabłka 4,9%
Kadm (70-80 ug Cd):	warzywa 2% owoce 1,3% ziemniaki 0,3 – 3%	GOP ogródki działkowe (1987 r): marchew 867%, buraki 710%
Ołów (0,5 mg):	warzywa 1 – 3,9% owoce owoce 0,6 – 9%	ziemniaki z okolic Katowic: 43%
Selen (0,5 mg)	warzywa 1%, jabłka 1%, buraki 0,5%	Zakł. Cynkowe Szopienice: por 15%, seler 7%, ziemniaki 5%.

Warto sobie uświadomić, że człowiek zjada rocznie około 1 tony żywności (pokarmy stałe i płynne) - w tym znajduje się około 6 – 7 kg składników nieodżywczych, m. in. zanieczyszczeń, dodatków, barwników, środków konserwujących. Wszystkie bez wyjątku trucizny chloroorganiczne i bromoorganiczne są antropogenne, tzn. wytworzone przez człowieka. Warto wiedzieć, że brutalna zerokaloryczna głódówka powoduje uwalnianie do krwi chloroorganicznych „złogów”, które (zdeponowane w tkance tłuszczowej) nadal nie mogą opuścić organizmu. Tak nagłe uwolnienie chloroorganicznych złogów może doprowadzić do ostrego schorzenia wątroby (porfiria).

Szacunkowe ilości ważniejszych toksycznych substancji w człowieku:

- Rtęć (90% nerki): 3 – 5 mg
- Kadm (80% wątroba i nerki): 5 – 40 mg
- Ołów (krew, kości*): 2 – 5 mg (*200 mg w kościach 75-latka)
- Pestycydy chlorowane/DDT (tk. tłuszczowa): 30 – 35 mg
- Polichlorowane bifenyly (tk. tłuszczowa): 8 – 25 mg

”Toksyne złogi”. Okres półtrwania substancji chemicznej: jak długo tkwią w nas toksyczne „złogi”? Przyjmuje się, że musi minąć pięć okresów półtrwania, aby praktycznie cała trucizna opuściła nasze ciało:

- Alkohol etylowy (krew, wątroba): 74 min
- Azotany (wątroba, układ trawienny): 5 godz
- Rtęć (nerki): 40 – 70 dni
- Polichlorowane bifenyly (tkanka tłuszczowa): do 3 lat
- Pestycydy/DDT (tkanka tłuszczowa): 3,7 lat
- Dioksyny/TCDD (tkanka tłuszczowa): 7 lat
- Ołów (krew, wątroba): 10 lat
- Kadm (nerki, wątroba, jądra): kilkanaście lat

Podsumowanie: bezwzględny wymóg stałych systemów nadzoru w utrzymaniu wysokiej jakości żywności:

- Prewencja skażeń/ katastrof ekologicznych (nieświadomość konsekwencji zasadniczo należy do historii) – kontrola cykli żywnościowych;
- Kontrola prób zastępowania dobrych produktów produktami słabej jakości;
- Kontrola prób świadomego/ celowego fałszowania wyników analizy jakości żywności;
- Kontrola utrzymywania norm śladowych ilości zanieczyszczeń chemicznych w żywności.

W Europie w wyniku dwóch poważnych przemysłowych katastrof ekologicznych w Europie (1974 pożar w Flixboro/UK, 28 ofiar; 1976 skażenie dioksynami w Seveso/ Włochy: 2000 poszkodowanych), powstała Dyrektywa Seveso I w 1982 r.* Kolejne światowe katastrofy ekologiczne (1984 Bhopal/ Indie, Union Carbide izocyjanian metylowy: 2500 ofiar; 1986 Bazylea/ Sandoz Szwajcaria; zatruty Ren); powstała kolejna Dyrektywa Seveso II (1996 r.). Dyrektywa Seveso jest kluczowym instrumentem w zarządzaniu czynnikami ryzyka w przemyśle (*industrial risk management*):

- ustalenie celów (*goal setting*);
- wymagania inspekcji;
- testowanie planów postępowania w nagłych przypadkach (*emergency plan*);
- systemy zarządzania (*management systems*).

Odrutowanie/ detoksykacja człowieka

Jako komórkowe narzędzia detoksykacji, obrony przed szokiem tlenowym i uszkodzeniami DNA, o szczególnym znaczeniu dla hamowania kancerogenezy, możemy wymienić składniki nieenzymatyczne oraz szereg układów komórkowej kontroli enzymatycznej:

- Kontrola jakości zapisu i odczytu genetycznego (NER, BER, naprawa przełamania nici DNA, systemy nadzorowania tRNA i mRNA);
- Układ ochrony antyoksydacyjnej (dysmutazy ponadtlenkowe SOD, katalazy, peroksydazy, selenoenzymy, układ tioredoksyny, itd);
- Nieenzymatyczne składniki ochrony antyoksydacyjnej (glutation GSH, kwas askorbinowy, ubichinon, alfa-tokoferol, kwas moczowy, itd., - również antyoksydanty żywnościowe: flawonoidy, katechiny, fitoestrogeny, lignany);
- Kontrola jakości składania i fałdowania białek (białka-opiekunowie/ chaperones, białka szoku termicznego HSP);
- Układ detoksykacji komórkowej:
 - Enzymy I fazy (4 rodziny enzymów cytochromowych CYP, dwie klasy hydrolaz epoksydowych EH, dwie N-acetylotransferazy NAT);
 - Enzymy II fazy (7 rodzin transferaz glutationowych GST, 2 podrodziny glukuronidaz UGT, 10 sulfotransferaz SULT);
 - Enzymy eksportujące sprzężone ksenobiotyki (6 rodzin transporterów ABC).

Indukowana genetyczna odpowiedź komórki na szok chemiczny obejmuje:

Składnik odpowiedzi na metale **MRE** (*metal responsive element*);
Składnik odpowiedzi na szok termiczny **HSE** (*heat-shock element*);
Składnik odpowiedzi antyoksydacyjnej **ARE/EPRE** (*antioxidant/ electrophile -responsive element*);
Składnik odpowiedzi na ksenobiotyki **XRE** (*xenobiotic response element*), **PBRE**.

Nie wszystkie enzymy odtruwania są optymalnie sprawne. Zróżnicowanie genetyczne enzymów biotransformacji/ detoksykacji znane jest pod pojęciem polimorfizmu genetycznego. Nie uznajemy tych drobnych zmian za mutacje szkodliwe dla zdrowia, niemniej w pewnych okolicznościach, przy dużym obciążeniu toksycznymi substancjami chemicznymi, enzymatyczne odtruwanie może okazać się niewystarczające, właśnie z powodu „słabych genów” detoksykacji:

- Około 90% wszystkich modyfikacji genetycznych DNA człowieka to tzw. polimorfizm pojedynczo-nukleotydowy SNP (*single nucleotide polymorphism*);
- Do końca marca 2002, w DNA człowieka doliczono się 1 255 000 przypadków polimorfizmu SNP (SNPs Consortium 2002);
- Liczba SNP człowieka, jak się aktualnie szacuje, może sięgać 10 mln;
- Średnio wypada po 3-4 SNP/ gen, z czego ok. 40% jest polimorfizmem funkcjonalnym;
- Te szacunkowe obliczenia nie obejmują mutacji poza obszarem kodującym genu, czyli całkowita liczba SNP jest wyższa.

Imponujące jest bogactwo enzymów I fazy odtruwania enzymatycznego. Wykryto np. ponad 75 alleli CYP2D6 (<http://www.imm.ki.se/cypalleles>). Liczba funkcjonalnych kopii genu CYP2D6 u człowieka może sięgać od 0 do 13. Frekwencja wariantu CYP2D6 słabego metabolizmu sięga: 1% w Chinach, 6,8% w Szwecji. Z kolei frekwencja poligenowego wariantu CYP2D6 szybkiego metabolizmu sięga 29% (Wschodnia Afryka). Konsekwencje farmakokinetyczne i terapeutyczne polimorfizmu CYP2D6 mogą być bardzo poważne, gdyż enzym ten metabolizuje całą grupę różnych strukturalnie leków: opiaty (kodeina), antydepresyjne (nortriptylina), dekstrometorfan, metoprolol.

Krańcowym przykładem może być nieaktywny enzym dehydrogenazy alkoholowej ADH2, który występuje u 93% Japończyków (10% u rasy kaukaskiej), oraz nieaktywny enzym dehydrogenazy aldehydu octowego ALDH2 występujący u 50% Japończyków (nie znaleziono u rasy kaukaskiej). W przypadku nieaktywnego enzymu ALDH2*1/2*2, poziom aldehydu octowego we krwi jest sześciokrotnie wyższy w odniesieniu do pijących posiadających aktywny enzym ALDH2. Nieaktywna dehydrogenaza ADH2*2 występuje u 69% alkoholików i 93% niepijących; nieaktywna ALDH2*1/2*2 występuje u 12% alkoholików i 42% niepijących. Można powiedzieć, że nieaktywna dehydrogenaza ALDH2*1/2*2 „chroni” Azjatów od alkoholizmu z powodu zatrucia aldehydem octowym, lecz efekt ten jest niekompletny: około 10% Japończyków-alkoholików posiada gen ALDH2*1/2*2. Aldehyd octowy jest uznawany za kancerogen środowiskowy. U alkoholików ze zdefektowanym genem dehydrogenazy aldehydu octowego niepomiarowo wzrasta ryzyko raka gardła i przełyku. U alkoholików z podwójną mutacją [ADH2*1/2*1 x ALDH2*1/2*2], prawdopodobieństwo rozwinięcia raka przełyku sięga 63,9%, raka gardła: 82,0%.

<i>Mutacja:</i>	<i>Ryzyko raka przełyku:</i>	<i>Ryzyko raka gardła:</i>
ADH2*1/2*1:	2,6 X	6,7 X
ALDH2*1/2*2:	13,5 X	18,5 X
[ADH2*1/2*1 + ALDH2*1/2*2]:	40,4 X	121,8 X

Mutageneza, kancerogeneza, genotoksyczność

Światowi „wrogowie zdrowia” w opracowaniach WHO - pierwsza dziesiątka:

1. Niedowaga (głód!) (6 mln zgonów dzieci rocznie)
2. Brak zabezpieczenia przeciwko chorobom przenoszonym drogą płciową
3. Nadciśnienie
4. Nałóg palenia tytoniu (4 mln zgonów rocznie)
5. Alkohol (1,7 mln zgonów rocznie)
6. Brak warunków higienicznych i sanitarnych, skażona woda
7. Niedobór żelaza
8. Zanieczyszczenie powietrza w mieszkaniach (dymem z paliw stałych)
9. Wysoki poziom cholesterolu
10. Otyłość.

Światowe statystyki śmiertelności (zgonów):

- choroby serca i naczyń	7,2 mln
- nowotwory	6,3 mln
- zmiany mózgowo-naczyniowe	4,6 mln
- infekcje płucne	3,9 mln
- gruźlica	3,0 mln
- przewlekła niewydolność płuc (COPD)	2,9 mln
- dyzenteria (czerwonka)	2,5 mln
- malaria	2,1 mln
- HIV/AIDS	1,5 mln
- żółtaczka/ hepatitis B (HBV)	1,2 mln

W Polsce notuje się zaledwie 0,5% zgonów z powodu chorób zakaźnych. Przedwczesna umieralność dotyczy wyłącznie chorób cywilizacyjnych: (A): o długim okresie powstawania, z przyczyn działalności człowieka, (B): zgony nagłe z przyczyn pozamedycznych (wypadki, urazy, zatrucia). Do głównych przyczyn zgonów w Polsce aktualnie należą:

Schorzenie:	<u>Kobiety:</u>	<u>Mężczyźni:</u>
Choroby układu krążenia	54,5%	43,6%
Nowotwory złośliwe	20,0%	23,5%
Wypadki	4,1%	10,2%
Choroby układu trawiennego i oddechowego	3,9%	4,8%
- średnia życia:	78,0 lat	69,7 lat

W Polsce co roku na nowotwory złośliwe choruje ponad 100 000 osób;

- co czwarty pacjent w Polsce w różnych okresach choroby poddawany jest niewłaściwemu leczeniu;
- aż 40% pacjentów nie zgłasza się do ośrodków specjalistycznych, preferując leczenie mniej obciążające psychicznie;
- średnie opóźnienie leczenia specjalistycznego wynosi dla tych chorych 4,5 miesiąca;
- dla większości nowotworów, szansa na wyleczenie u tych pacjentów zmniejsza się z 80-90% do 20-30%;
- ocenia się, że z powodu leczenia, które nazywamy niekonwencjonalnym, rocznie umiera ponad 5000 chorych.

Według skandynawskich badań ryzyka występowania 10 rodzajów nowotworów u bliźniaków i osób niespokrewnionych, przytłaczająca większość przyczyn zachorowania na nowotwory (konkretnie 74% wszystkich przypadków raka) należy do tzw. niewspólnych czynników środowiskowych.

- 21 - 42% ryzyka przypada na dziedziczność/ prawa Medla;
 - 58 - 82% ryzyka przypada na różne (niewspólne) czynniki środowiskowe;
 - reszta przypada na tzw. wspólne czynniki środowiskowe, którym podlegamy wszyscy.
- Mutageniza – kiedy jakiś czynnik (chemiczny, fizyczny) powoduje trwałe zmiany w genomie (człowieka);
 - Mutacja – każda utrwalona zmiana sekwencji w genomie;
 - Genotoksyczność – kiedy jakaś substancja lub jej metabolit uszkadza/ modyfikuje DNA komórki;
 - Kancerogeneza – jest procesem wieloetapowym i może być scharakteryzowana w dwóch typach oddziaływania:
 - kiedy jakiś czynnik chemiczny lub metabolit reaguje kowalentnie z DNA komórki, powodując mutację przed-nowotworową i prowadząc do zmian neoplastycznych;
 - kiedy nie ma wiązania kowalencyjnego do DNA (działanie epigenetyczne), a dany związek chemiczny lub metabolit musi osiągnąć pewien poziom, niezbędny do wywołania zmian neoplastycznych w komórce.

Chemiczne kancerogeny mogą być podzielone na dwie klasy:

kancerogeny genotoksyczne
(*DNA-reactive*)

- powodują nieodwracalne zmiany w DNA, np. tworzenie adduktów DNA, chemiczną modyfikację zasad azotowych/ nukleotydów;

kancerogeny nie-genotoksyczne
(*non-DNA-reactive*)

-ich mechanizm działania jest inny, np. zaburzenie homeostazy hormonalnej, zaburzenie sygnalizacji komórkowej, uszkodzenie napraw DNA itd.;

- Punktem wyjścia oceny ryzyka w toksykologii chemikaliów nie-genotoksycznych jest najniższa ustalona dawka „nieszkodliwa” NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*)

- Nie da się zastosować wskaźnika NOAEL w ocenie ryzyka rakotwórczego działania kancerogenów genotoksycznych – teoretycznie już jedna cząsteczka takiego kancerogenu mogłaby spowodować uszkodzenie genu i nowotworzenie.

Przykłady genotoksycznych kancerogenów chemicznych w żywności:

- Wielopierścieniowe aromatyczne aminy HAAs (*heterocyclic aromatic amines*)
- Polichlorowane bifenyle PCB (*polychlorinated biphenyls*)
- Dioksyny/tetrachlorodoksyny TCDD (*tetrachlorodibenzo-p-dioxins*) (polychlorinated dibenzodioxins)
- Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne PAH (*polycyclic aromatic hydrocarbons*).

W listopadzie 2005 r. wypracowany został konsensus EFSA (*Europ. Food Safety Authority*), WHO (*World Health Org.*), JEFCA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) oraz ILSI Europe (*Int. Life Sci. Inst., Europe Branch*), dotyczący skażeń żywności, potencjalnie genotoksycznych i zarazem kancerogennych. Wyodrębniono cztery sposoby charakteryzowania ryzyka:

- (1) ALARA (*as low as reasonably achievable*) – dąży się do zredukowania ekspozycji na kancerogen, tak bardzo, jak jest to realnie możliwe.
- (2) Low-dose extrapolation – ekstrapolacja ekspozycji na niskie dawki kancerogenu w modelach zwierzęcych (gryzoni), w odniesieniu do człowieka.
- (3) TTC (*threshold of toxicological concern*) – próg zagrożenia toksykologicznego.
- (4) MOE (*margin of exposure*) – margines ekspozycji: proporcja tzw. punktu referencyjnego z krzywej dawka: efekt (uzyskanego z danych epidemiologicznych lub ekperymentalnych) do wartości szacunkowej ekspozycji u człowieka.

Czy TTC może być stosowane jako bezpieczny próg zanieczyszczenia żywności genotoksycznym kancerogenem? Dla związków chemicznych o niższym potencjale genotoksycznych kancerogenów (alert strukturalny), ekspozycja na 0,15 ug/dzień/ osobę (lub mniej) oznacza ryzyko powstania nowotworu mniejsze niż 1: 1 000 000. Polichlorowane dibenzodioksyny (TCDD) i dibenzofurany, związki typu aflatoksyn, nitrozozwiązki, zostały wykluczone z tych obliczeń, jako związki o ekstremalnie wysokim potencjale kancerogennym i wysokiej bioakumulacji. Podobnie z szacunkowych obliczeń TTC wykluczono metale ciężkie. W minionej dekadzie oceniono metodą TTC ponad 1600 dodatków smakowych do żywności (*flavouring substances*) (JEFCA). Dla ponad 99% dodatków smakowych ocenionych metodą TTC, margines bezpieczeństwa był wyższy od 100. Szacunkowe ryzyko nowotworu przy dziennej ekspozycji 0,15 ug/osobę przewyższało 1: 10⁶ dla większości aflatoksyn, azoksy-związków i nitrozozwiązków, w związku z czym metoda TTC okazała się nieodpowiednia dla tych substancji.

Jednomyślnie wskazano na MOE, jako na optymalną metodę oceny ryzyka, ponieważ metoda ta nie wymaga ekstrapolacji i jest oparta na danych dawka: efekt, uzyskanych w modelach zwierzęcych (charakterystyka oparta na wskaźniku NOAEL nie nadaje się do oceny kancerogenów genotoksycznych). Metoda MOE (*margin of exposure*), jako najlepsze narzędzie wykorzystuje punkt krytyczny BMD (*benchmark dose*) na krzywej dawka-efekt (*dose-response*) indukcji nowotworu, w oparciu o dane eksperymentalne (model zwierzęcy), lub/ oraz dane epidemiologiczne dla ludzi. Oprócz BMD jako punktu wyjścia (*point of departure*), możliwe jest również uwzględnienie wartości LOAEL, oraz szacunkowa ocena

potencjału tworzenia nowotworów: TD50 (znane jest TD50 dla ponad 700 substancji) lub T25 (*fixed incidence of tumors: 25%, 50%*); MOE (jako proporcja dwóch liczb) jest wartością niemianowaną, np. EFSA uznaje, że MOE rzędu 10 000 lub wyższe oznacza w zasadzie niskie ryzyko (do pominięcia) dla zdrowia człowieka. MOE jest pragmatyczną i użyteczną opcją oceny ryzyka ekspozycji człowieka na genotoksyczne kancerogeny w żywności [konferencja EFSA/WHO/ILSI Europe, 2005]. Przyjmując jako punkt wyjścia wartość BMDL10 (dawka kancerogenu powodująca 10% wzrost incydentów nowotworów u zwierząt ponad poziom podstawowy) - EFSA uznała (arbitralnie), że współczynnik marginesu bezpieczeństwa MOE (margin of exposure) rzędu:

MOE = 10-tys. lub powyżej

- oznacza względnie niskie ryzyko nowotworu dla człowieka.

Definicja zanieczyszczenia: „każda substancja nie dodana celowo do żywności, a której obecność jest wynikiem produkcji, hodowli zwierząt, zabiegów weterynaryjnych, przetwarzania, obróbki i pakowania, transportu i przechowywania lub rezultatów zanieczyszczenia środowiska” (Dyrektywa Rady 93/315/EWG);

Trwałe zanieczyszczenia organiczne (TZO):

- 8 pestycydów chloroorganicznych (aldrin, chlordan, epsilon-DDT, endrin, dieldrin, heptachlor, mirex, toxafen);
- Dwie grupy związków chemicznych stosowanych w przemyśle: heksachlorobenzen (HCB) i polichlorowane bifenyle (PCB);
- Dwie grupy związków chemicznych będących ubocznym efektem przemysłu: dioksyny (TCDD) i furany (TCDF).

Ponad 90% ekspozycji człowieka na PCB i PCDD (dioksyny) pochodzi z tłuszczu zwierzęcego. Ustalony przez WHO (1998 r.) limit TDI (*tolerable daily intake*) wynosi 1 – 4 pg ekwiwalentów toksycznych (TEQ) na kg masy ciała (75 - 300 pg/ dorosłą osobę 75 kg). Limit zanieczyszczeń w paszy dla zwierząt (kurczaki, prosięta): 2 pg/g;

- W trakcie incydentu belgijskiego (2000 r.) do 800 ton tłuszczu dodano 8 litrów PCB (wyprodukowano 1600 ton paszy): w konsekwencji w tłuszczu kurczaków znajdowano PCB w ilości 958 pg/ g. (Neuberger 2000, *Lancet* 355: 1883.)
- W Finlandii 80% PCB i dioksyn trafia do człowieka z ryb i przetworów rybnych. Zbadano poziom dioksyn w lipidach krwi obwodowej (na czczo):
Rybacy (TEQ): Finlandia: 110 pg/ g (30 - 280 pg); Kanada: 57 pg/ g tłuszczu;
Porównano powyższe wartości z danymi zawartości dioksan u ludzi z okresu katastrofy ekologicznej w Seveso (Włochy) z 1976 r:
Seveso zona R (TCCD): 48 pg/ g; zona B: 94 pg/ g, Zona A: 447 pg/ g tłuszczu.

Podsumowując: osoby często/nadmiernie spożywające ryby bałtyckie są narażone na dioksyny porównywalnie z wypadkiem w Seveso (Włochy 1976 r.) wg Kiviranta 2000, *Lancet* 355: 1883.

Akrylamid w termicznej obróbce żywności. Akrylamid powstaje w temp. powyżej 130 st. C., w wyniku smażenia, pieczenia, itd. Jest neurotoksyczny i ma działanie rakotwórcze w modelu gryzoni (szczur). Na liście IARC akrylamid jest sklasyfikowany jako przypuszczalny kancerogen (*probable human carcinogen*). Akrylamid reaguje kowalencyjnie z hemoglobina, metabolitem jest glicydamid. Tolerowana neurotoksyczna dzienna dawka akrylamidu dla

człowieka TDI (*tolerable daily intake*) została ustalona na poziomie 40 ug/ kg masy ciała, natomiast TDI dla działania rakotwórczego na poziomie 2,6 ug/ kg m.c (akrylamid) do 16 ug/ kg m.c (glicydamid). Margines ekspozycji MOE dla średniej podaży akrylamidu został obliczony jako 300 – 500 (co oznacza wartość znacznie poniżej przyjmowanej bezpiecznej wartości MOE = 10-tys.). Niemniej oznacza to zarazem, że dzienne dawki akrylamidu dostarczane w pożywieniu są co najmniej 300-krotnie niższe od wyliczonej z modelu zwierzęcego najmniejszej znaczącej dawki rakotwórczej. Przeciętny smakosz (3- 5 filiżanek x 30 ml) otrzymuje około 4 – 6 ug akrylamidu dziennie z kawy ekspreso. Z powodu doskonałej rozpuszczalności akrylamidu w wodzie jego całkowita zawartość (98 -99%) w zmielonych ziarnach kawy przechodzi już do 70 ml ekstraktu (59 – 62% do 30 ml ekstraktu). Wspólny Komitet Ekspertów FAO/WHO (2005 r.) stwierdził, że marginesy narażenia konsumentów przeciętnych i konsumentów spożywających znaczne ilości żywności zanieczyszczonej akrylamidem są niskie oraz że może to stanowić zagrożenie dla zdrowia człowieka. Warto jednak uzupełnić te dane w kontekście badań środowiskowych człowieka (choroby zawodowe): z badań epidemiologicznych wynika, że z wyjątkiem jednych badań, nie wykazano udziału akrylamidu w powstawaniu nowotworów jelita grubego, rectum, pęcherza, nerek, jamy ustnej, przełyku, nerek, jajników (Kutting 2009, *Int. J Hyg Environ Health* 212: 470.).

Szok tlenowy i antyoksydanty.

Szok tlenowy jest to nieodłączny produkt uboczny mitochondrialnej produkcji energii, zatruc, procesów zapalnych, oraz/lub niedoborów układu antyoksydacyjnego ustroju.

- Około 1-2% tlenu konsumowanego przez mitochondrialny łańcuch oddechowy uchodzi w postaci „wycieku jednoelektronowego”, co w konsekwencji prowadzi do produkcji reaktywnych form tlenu i azotu;
- Reaktywne formy tlenu RFT/ROS i azotu RFA/RNS zasadniczo są pod kontrolą układu antyoksydacyjnego ustroju;
- Szok tlenowy towarzyszy procesom zapalnym i aktywacji czynników prozapalnych (cytokiny, prostaglandyny, białka ostrej fazy, itp.) w infekcjach, zatruciach, chorobach autoimmunologicznych;
- Szok tlenowy powstaje w wyniku zachwiania równowagi pomiędzy stałą produkcją reaktywnych form tlenu a ich likwidacją w enzymatycznych i nieenzymatycznych reakcjach neutralizacji i zmiatania, oraz w wyniku działania egzogennych antyoksydantów, np. uzyskiwanych z pożywienia.

Do znanych i przypuszczalnych przyczyn powstawania szoku tlenowego w organizmie człowieka możemy zaliczyć takie zjawiska/ zdarzenia, jak:

- Ischemia (niedokrwienie, uraz reperfuzyjny);
- Nadmierny wysiłek (przede wszystkim u osoby niewytrenowanej);
- Toksyny/ ksenobiotyki/ cytostatyki (chemioterapia);
- Promieniowanie jonizujące (radioterapia);
- Infekcje / odczyny zapalne;
- Nadmierna aktywacja endogennych systemów generujących wolne rodniki (ROS – *reactive oxygen species*);
- Zatrucia/ lekomania, słabnące enzymy układu antyoksydacyjnego w starzejącym się organizmie;

- Wrodzone lub nabyte uszkodzenia mitochondriów (*Mitochondriopathies/ MCPs*), głównie uszkodzenia I kompleksu mitochondrialnego;
- Niektóre niedobory genetyczne (*ataxia teleangiectasia*, niedokrwistość Fanconiego, zespół Blooma, zespół Downa, zespół MELAS, zespół MERF, zespół Nijmegen, zwłóknienie torbielowate płuc/ mukowiscydoza, *xeroderma pigmentosum*.)

Szkodliwe działanie szoku tlenowego uwidacznia się m. in. jako zwiększone występowanie nowotworów w genetycznych niedoborach detoksykacji i kontroli jakości procesów komórkowych. Stosunkowo dobrze poznano następujące zespoły niedoborów genetycznych:

- Zespół Nijmegen (*Nijmegen breakage syndrome*);
- Niedokrwistość Fanconiego (*Fanconi's anaemia*);
- Zespół Blooma (*Bloom's syndrome*);
- Zwłóknienie torbielowate płuc/ mukowiscydoza (*cystic fibrosis*);
- *Xeroderma pigmentosum* (1000-krotnie podwyższona podatność na raka skóry);
- Zespół Li-Fraumeni (*Li-Fraumeni syndrome*)

Poznane skutki tych niedoborów genetycznych dotyczą kontroli szoku tlenowego w komórce. Są to odpowiednio: mutacja białka nibryny, defekt naprawy dwuniciowego DNA, niedobór napraw tlenowych uszkodzeń DNA; obniżona aktywność katalazy; 1000-krotnie zwiększony naciek płuc neutrofilami, nadprodukcja ROS; defekt naprawy nukleotydów NER (*nucleotide excision repair*); mutacja TP57 lub hCHK2 genów włączania apoptozy/ fazy G1.

- Obniżony poziom kwasu askorbinowego notuje się u palaczy (5 papierosów likwiduje całodobowy zapas witaminy C!), alkoholików, w zapaleniu wątroby, cukrzycy, nowotworach, HIV;
- Starzenie się wiąże się z ok. 20% obniżeniem poziomu askorbinianu w surowicy krwi, limfocytach;
- Dzienna konsumpcja witaminy C powyżej 100 mg powoduje nasycenie askorbinianem tkanek i surowicy krwi;
- W rzadkich przypadkach dziedzicznego niedoboru glutationu (delecja enzymu syntetazy glutationowej), suplementacja witaminy C powodowała 4-krotny wzrost GSH w limfocytach i 8-krotny wzrost poziomu GSH w surowicy krwi;
- Dane epidemiologiczne (30-tys osób, badania 4-letnie) wskazują na pozytywny związek suplementacji witaminy C z podwyższeniem się poziomu glutationu/ GSH u zdrowych osób;
- Każdorazowa zmiana rzędu 1 mola askorbinianu pociąga za sobą zmianę rzędu 0,5 mola GSH;
- Nadal brak jest wyjaśnienia, dlaczego w różnych regionach świata częstotliwość zachorowań na raka jelita grubego różni się aż dwudziestokrotnie;
- Uznaje się, że dieta jest dziesięciokrotnie istotniejszym czynnikiem ryzyka raka, w stosunku do całej reszty tzw. czynników epigenetycznych;
- Obszerne badania epidemiologiczne 80 tys kobiet (okres 16 lat) nie wykazały osłaniającej roli błonnika w kancerogenezie jelita grubego;
- Uważa się, że poziom heterocyklicznych amin w mięsie (np. w grilowaniu białego mięsa tworzy się ich więcej, niż w mięsie czerwonym) nie jest pierwszorzędowym czynnikiem kancerogenezy w jelicie grubym;
- Tłuste jedzenie jest przyczyną 13-krotnie zwiększonego poziomu reaktywnych form tlenu RFT/ROS w końcowym odcinku jelita grubego;

- Wydaje się, że głównym „winowajcą” zwiększonego szoku tlenowego jest hem pochodzący z czerwonego mięsa:
 - jest słabo absorbowany w przewodzie pokarmowym, dostaje się głównie do jelita grubego;
 - jest cytotoksyczny, powoduje nadmierną proliferację nabłonka jelita grubego;
 - wzrasta poziom żelaza – katalizatora reakcji Fentona, w której tworzą się duże ilości anionorodnika ponadtlenkowego O₂⁽⁻⁾

Idea chemoprewencji. Pod pojęciem chemoprewencji rozumiemy stosowanie nietoksycznych składników diety, fitozwiązków, subst. farmakologicznie aktywnych, celem zahamowania lub spowodowania cofnięcia zmian przed-nowotworowych. Podstawowe założenia chemoprewencji: kancerogeneza jest zazwyczaj wynikiem kombinacji mutacji i wielu czynników epigenetycznych, zwłaszcza związanych z mechanizmami regulacji (cytokiny, hormony). Zapobieganie mutagenezie i uszkodzeniom DNA może powstrzymać proces kancerogenezy. Ograniczanie procesów zapalnych, włączając w to hamowanie syntezy prostaglandyn, białek szoku termicznego, cytokin zapalnych, indukowanej syntetazy tlenu azotu (iNOS), może odwrócić lub/oraz opóźnić promocję raka. Regulacja cyklu komórkowego, jak np. indukcja programowanej śmierci komórek (apoptoza), przywracanie/zastępowanie funkcji genów supresji raka, hamowanie onkogenów i ich produktów, może doprowadzić do likwidacji uszkodzonych komórek. Blokowanie enzymatycznej aktywacji kancerogennych ksenobiotyków w tkankach (np. w płucach) może powstrzymać lub opóźnić proces kancerogenezy - prewencyjne znaczenie może mieć aktywacja niektórych enzymów odtruwania komórkowego, jak np. enzymów naprawy DNA, enzymów ochrony antyoksydacyjnej, enzymów neutralizacji i eksportu ksenobiotyków.

Chemoprewencja, której celem jest farmakologiczne odwrócenie lub zatrzymanie kancerogenezy, nie jest i nie może być *leczeniem* zaawansowanych nowotworów;
 - jakkolwiek podstawy naukowe chemoprewencji zostały obszernie udokumentowane w eksperymentach zwierzęcych i w badaniach klinicznych, żaden z istniejących chemoprewencyjnych środków farmakologicznych nie jest doskonały;
 - sporo badań klinicznych (wielu pacjentów cierpiało na przewlekłe dolegliwości) przyniosło wyniki wręcz negatywne, wykazując nieskuteczność badanych środków - co więcej, w przypadku suplementacji witaminy A stwierdzono wręcz szkodliwość stosowania beta-karotenu;
 - zasadność chemoprewencji podkreślają niedawne rezultaty stosowania środków przeciwdziałających powstawaniu raka piersi (*tamoxifen, raloxifene, fenretinide*), polipów jelita grubego (*celecoxib*), raka skóry typu s.c.c. (*retinol*).

Uznaje się, że mechanizmy farmakologicznego oddziaływania fitozwiązków rozmaitych roślin jadalnych, o korzystnym wpływie na zdrowie człowieka, są oddziaływaniami słabego typu:

- Inhibicja aktywacji ksenobiotyków (inhibicja enzymów I fazy odtruwania), np. hamowanie monoooksygenaz CYP (epikatechiny, kwas elagowy);
- Stymulacja sprzęgania ksenobiotyków w II fazie odtruwania, np. aktywacja enzymów S-transferazy glutationowej GST, reduktazy chinonowej QR (flawonoidy, glukozynolany);
- Usuwanie reaktywnych form tlenu RFT/ROS za pomocą antyoksydantów roślinnych;
- Ochrona DNA – blokowanie tworzenia adduktów antyoksydantami roślinnymi;
- Stymulacja enzymów antyoksydacyjnych np. peroksydaz glutationowych, katalaz (kurkumina, kwas elagowy);

- Ochrona międzykomórkowych połączeń typu „gap” (np. genisteina);
- Inhibicja kinaz tyrozynowych (np. genisteina, daidzeina);
- Indukcja / promocja apoptozy (np. kurkumina, izotiocyjaniiny);
- Inhibicja angiogenezy w guzach litych (np. genisteina);
- Inhibicja białek szoku termicznego (heat shock proteins HSPs) (np. genisteina);
- Inhibicja prenylacji białek regulatorowych (np. monoterpenu);
- Inhibicja procesów zapalnych (np. flawonoidy);
- Inhibicja enzymu aromatazy.

Rośliny jadalne stanowią bogaty i nie do końca zbadany rezerwuar naturalnych substancji o potencjalnie chemoprewencyjnym (np. antyoksydantów):

- Wykazano obecność antymutagennych lub/ i chemoochronnych związków w ponad 300 roślinach jadalnych i ziołach;
- Aktualnie uznaje się lub rozważa około 600 związków roślinnych jako substancji chemoochronnych;
- Spośród znanych 4000 flawonoidów roślinnych, ponad sto flawonoidów rozważa się jako substancje chemoochronne;
- Rozważa się do 30 chemicznie różnych typów związków roślinnych jako potencjalnie chemoochronnych;
- Uważa się, że ponad dwie-trzecie warzyw zawiera substancje o charakterze antymutagennym i chemoochronnym;
- Zdrowa dieta śródziemnomorska dostarcza do 1000 mg flawonoidów dziennie;
- Resweratrol, obecny w ponad 70 roślinach (m. in. w winogronach, winie) jest jedną z substancji uważanych za chemoochronne i odpowiedzialne za tzw. „paradoks francuski”, tzn. ochronę przed chorobami serca;
- Genisteina sojowa jest głównym flawonoidem, konsumowanym dziennie w wysokich ilościach (20–80 mg) w krajach Azji;
- Herbata jest głównym źródłem epikatechin;
- Jedna szklanka soku z owoców cytrusowych zawiera około 100 mg flawonoidów;
- Całkowita dzienna konsumpcja flawonoidów jest bardzo zróżnicowana, - od 20 mg, nawet do 1000 mg!

Podsumowując: rak zdecydowanie jest *końcowym* etapem przewlekłej choroby, prowadzącej do anormalnego różnicowania komórek i tkanek. Podstawowym współczesnym postępowaniem w stadium zaawansowanego nowotworu jest strategia „wytnij, otruj, lub spal”. Leki cytotoksyczne są zasadniczo toksyczne dla większości zdrowych tkanek. W podsumowaniu należy również stwierdzić, że w licznych eksperymentalnych modelach chorób, w badaniach *in vitro*, oraz w badaniach epidemiologicznych, udokumentowano korzystne współdziałanie naturalnych antyoksydantów żywności z układem detoksykacji i osłony antyoksydacyjnej ustroju. Doświadczenia prekliniczne i wstępne badania kliniczne wskazują na możliwości wykorzystania antyoksydantów głównie w celach profilaktycznych (prewencyjnych) w wielu chorobach przewlekłych/ degeneracyjnych. Nie ma przeciwwskazań do farmakologicznego wspomaganie (utrzymania) prawidłowego statusu antyoksydacyjnego w schorzeniach przewlekłych (degeneracyjnych). Realistycznie rzecz biorąc, ryzyko choroby przewlekłej jest funkcją oddziaływania indywidualnego zestawu genów i czynników środowiskowych, w czasie całego naszego życia.

Alergie pokarmowe, anafilaksja, profilaktyka.

Aktualna nauka próbuje odpowiedzieć na wciąż aktualne pytania: dlaczego większość białek nie posiada właściwości alergicznych? Dlaczego białka alergenne stanowią tak małą grupę białek? Dlaczego w społeczeństwie (zwłaszcza u dzieci!) wzrasta liczba alergii? Zasadniczo przed alergiami chroni nas zjawisko tolerancji pokarmowej - jest to zahamowanie odpowiedzi immunologicznej - zarówno typu późnego (DTH), jak i wytwarzania przeciwciał (także IgE) - po powtórnym podaniu pozajelitowym (np. podskórnie) antygeny, który pierwotnie podano doustnie.

- zależy od wieku (stąd częste alergie pokarmowe u dzieci i ich przemijanie z wiekiem?);
- zależy od ilości podanego antygeny, częstości podawania, adjuwantów;
- antygeny typu LPS (T-niezależne) nie indukują tolerancji pokarmowej.

Ustalono (arbitralnie) kryteria dla bioinformatycznej oceny alergenów ALLERDB:

- (1) identyczność 6-ciu lub więcej kolejnych aminokwasów, lub:
- (2) minimum 35% identyczności w obrębie 80-aminokwasowego segmentu.

Profesjonalne bazy danych alergenów zawierają: wykaz ok. 500 udokumentowanych białek-alergenów: The Allergen nomenclature database, *Int. Union of Immunol. Societies (IUIS allergens)* <http://www.allergen.org> (Emanuelsson 2007, *Mol. Immunol.* 44: 3256.).

- Baza sekwencji białkowych, 391 białek oznaczonych jako „alergen” *UniProt Knowledgebase/Swiss-Prot Release* <http://www.expasy.org/prot>
- Wykaz ok. 700 alergenów w *Protein Family Databases Pfam*, zgrupowanych w 134 rodziny białek, 184 domeny Pfam (2% z 9318 rodzin Pfam, 5% z 3012 strukturalnej klasyfikacji rodzin białkowych) *Allfam*: <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/> (Radauer 2008, *J Allergy Clin Immunol.* 121: 847.)
- Sekwencje alergenów i reaktywność krzyżowa; 398 alergenów, 273 izoalergenów, 358 linków do domen Pfam, 128 przypadków reaktywności krzyżowej alergenów: ALLERDB database, stworzona w oparciu o IUIS allergens: <http://research.i2r.a-star.edu.sg/Templar/DB/Allergen>.

„Alergeny ograniczone są do kilku rodzin białkowych i posiadają ograniczoną liczbę funkcji biochemicznych” (Radauer, 2008). Alergeny stanowią zaledwie 5% z 3012 klasyfikacji strukturalnych rodzin białkowych (*Structural Classification of Proteins families*). Ujmując temat nieco inaczej, alergeny stanowią zaledwie 2% spośród wszystkich 9318 rodzin białkowych bazy danych Pfam. Rodziną z najwyższą liczbą (58) alergenów (8%) jest rodzina prolamin. Dziesięć najpowszechniej występujących rodzin zawiera 300 alergenów (42%), z kolei 53 rodziny białkowe zawierają pojedyncze alergeny. Wydaje się, że nie istnieje pojedyncza struktura aminokwasowa, która czyni białko alergenem. Inaczej mówiąc, białka alergenne nie posiadają „specjalnych właściwości”, które czynią je alergenami. Interesujące jest, że wiele rodzin alergenów ma swój udział w obronie przeciw patogenom i agresorom, jak np. jady owadzie, bifunkcjonalne inhibitory zbożowe, białka ochronne patogenezы roślin.

Według hipotezy nadmiernej higienizacji życia (D.P. Strachan, 1989 r.) „brak ekspozycji na patogenne bakterie i wirusy powoduje przesunięcie równowagi w układzie odpornościowym w kierunku typu odpowiedzi ułatwiającej rozwój alergii”. Istnieje szereg dowodów pośrednich wskazujących na rolę braku/ pomijania higieny. Alergie występują bardzo rzadko w krajach rozwijających się, w rodzinach wielodzietnych, o niskim standardzie

i poziomie higieny, w tradycyjnych wiejskich gospodarstwach. Nadmiar higieny i zarazem zwiększoną zachorowalność na alergię notuje się w krajach wysoko rozwiniętych, w rodzinach o niskiej liczebności, o wysokim poziomie życia i standardzie higieny, oraz wskutek częstego przyjmowania antybiotyków. Jako argumenty przemawiające za słusnością hipotezy nadmiernej higienizacji wymienia się:

- (1) Efekt licznego rodzeństwa: przy trójce lub więcej rodzeństwa, współczynnik ryzyka alergii maleje (OR = 0,66).
- (2) Efekt wczesnej kolonizacji jelit komensalami: zakłada się, że wczesna kolonizacja układu pokarmowego dziecka bakteriami mikroflory jelit chroni przed rozwojem chorób alergicznych.

„Wiele obserwacji wskazuje na związek alergii z opóźnionym ustaleniem się pokarmowej flory bakteryjnej u dzieci”. Badania norweskie wykazały, że poród przez cesarskie cięcie jest czynnikiem ryzyka alergii u dziecka. Ciekawe wyniki przyniosły również analizy baz danych alergenów: spośród 200-tys. sekwencji białkowych w bazie danych Swiss-Prot, ok. 400 (tzn. 0,2%) oznaczonych jako „alergeny” wybrano (- co 12) przypadkowo 30 sekwencji alergenów, został użyty program BLAST do skrzyżowania z bazą danych dla „Bacteria + Archae”, w poszukiwaniu homologii struktur białkowych. Aż 25 spośród 30 przypadkowo wybranych sekwencji białkowych alergenów nie posiadało swoich bakteryjnych homologów białkowych.

„Wcześniejsze strategie unikania alergenów pokarmowych w okresie ciąży, karmienia piersią, wieku niemowlęcego dziecka, są aktualnie kwestionowane”. Dane afrykańskie i azjatyckie wskazują na to, że alergię na orzeszki ziemne są minimalne tam, gdzie jest ich wysoka konsumpcja w czasie ciąży matek i we wczesnym dzieciństwie” (wg Lack 2008, *J Allergy Clin Immunol.* 121: 1331).

Około 35% dzieci (szczególnie u niemowląt i małych dzieci) ze skórnymi reakcjami atopowymi ma alergię pokarmową. Prognozy: z alergii wyrośnie: mniej niż 10% dzieci uczulonych na orzechy, około 20% dzieci uczulonych na arachidy, 69% uczulonych na jaja, i około 79% dzieci uczulonych na mleko krowie (po 16 roku życia).

Około 20% dorosłych w krajach uprzemysłowionych cierpi na nietolerancję pokarmową. Alergie pokarmowe mają podłoże immunologiczne (około połowy wszystkich przypadków). Nietolerancje pokarmowe mają inne podłoże:

- nietolerancja laktozy (prawidłowo: złe wchłanianie/ brak laktazy)
- nietolerancja amin biogennych (histamina, serotonina, tyramina)
- zespół drażliwego jelita (dolegliwość psychosomatyczna?)
- fizjologiczna nietolerancja na poszczególne składniki pożywienia (np. płatki kukurydziane/gazy)
- nietolerancje psychosomatyczne (testy prowokacyjne są zazwyczaj negatywne).

Do typowych alergii pokarmowych należą:

- Uczulenie na orzeszki ziemne (0,5% - do 7% dorosłych w USA i UK) – bardzo niebezpieczne, w wielu przypadkach następuje atak astmy, potencjalnie możliwy wstrząs anafilaktyczny!

- Zespół lateksowo-pokarmowy (21% – 58% przypadków wspólnych z alergią pokarmową: banany, awokado, orzechy włoskie, kiwi) – identyczne objawy/ świąd, wysypka, OAS, astma, w wyjątkowych przypadkach możliwy wstrząs anafilaktyczny;
- Celiakia (około 1% populacji) – jako leczenie stosuje się permanentne unikanie glutenu w pożywieniu.

Krótką listą typowych alergenów pokarmowych: orzeszki ziemne, jaja kurze, mleko krowie, soja, pszenica, ryby, małże, kraby, orzechy, ziarno sezamowe. Podstawowym działaniem w leczeniu alergii pokarmowych jest eliminacja alergenu z pożywienia. U dzieci (2 – 4 lata), podawanie probiotyków (*Lactobacillus rhamnose GG*) zmniejsza występowanie alergii pokarmowych. W przypadku podejrzenia skłonności do szoku anafilaktycznego niezbędne jest posiadanie zastawu ratującego życie ("emergency kit"): -adrenalina/ antyhistamina, kortykosterydy.

Podsumowując: częstość występowania alergii pokarmowych sięga 1% – 2% populacji dorosłych i 4% - 8% dzieci w wieku do 6 – 7 lat. Pokarmowe alergie dziecięce mogą zanikać spontanicznie. Około 90% alergii pokarmowych powodowanych jest przez niewielką liczbę alergenów. Około 20% dorosłych w krajach uprzemysłowionych cierpi na nietolerancję pokarmową (*food intolerance*), z których większość nie ma podłoża immunologicznego (np. nietolerancja laktozy).

Genetycznie zmodyfikowana żywność (GMO)

Strategicznym celem nowoczesnego rolnictwa jest maksymalna wydajność produkcji, tzn. uzyskanie jak największej ilości plonów z możliwie ograniczonego areалу, przy możliwie ograniczonym użyciu pestycydów i ograniczonej erozji gleby. Idealnym środkiem do uzyskania tego celu wydają się być genetycznie zmodyfikowane (GM) rośliny, których wysoka wydajność i odporność na szkodniki jest niekwestionowana. W ciągu najbliższych dwóch lat firmy biotechnologiczne planują wprowadzenie nowych odmian odpornych na fale upałów i susze. Procedury legislacyjne EFSA (dyrektywa 2001/ 18/ EC) i krajów członkowskich Unii Europejskiej mają w założeniu zapewnić pełną kontrolę nad przemysłową hodowlą GM-roślin i ich komercjalizacją. Regulacja 1829/ 2003 (EC) wymaga, aby GM-żywność:

- (a) nie wpływała negatywnie na zdrowie ludzkie, zdrowie zwierząt, oraz na środowisko;
- (b) nie było wprowadzania w błąd konsumentów;
- (c) korzyści płynące z zastąpienia żywności konwencjonalnej GM-żywnością były odpowiednio zrozumiałe i zadowalająco wyjaśnione.

Co więcej, wspomniane ustawy nakładają wymóg ścisłego monitorowania środowiskowego GM-roślin. Nie zmienia to faktu, że głównym hamulcem przemysłowego rozwoju odmian transgenicznych w rolnictwie jest opór społeczny. Oddzielenie argumentów emocjonalnych od konkretnych faktów dokonanych i ich krytyczna ocena wydaje się być tą właściwą drogą w racjonalnej analizie problemu. Rozwój przemysłowej produkcji GM-roślin ma już swoją krótką, lecz bogatą w fakty historię: niejednokrotnie zdarzały się (i trwają) incydenty nieprzewidziane, których negatywny odbiór społeczny *de facto* jest uzasadniony. Składają się na to różne elementy – od restrykcyjnej polityki kompanii biotechnologicznych kontrolujących wyniki niezależnych badań naukowych po wielokrotne wypuszczanie niezalegalizowanych GM-roślin i znane przykłady ich „ucieczek” do środowiska.

Zakaz niezależnych badań GM-roślin Wyniki badań nad transgenicznymi odmianami upraw przemysłowych mogą być publikowane jedynie za zgodą i pod ścisłą kontrolą kompanii biotechnologicznych, które *de facto* są właścicielami tych badań. Czuwa nad tym wymóg podpisania

przez każdego użytkownika przy zakupie nasion GM-roślin odpowiedniej zgody na szereg ograniczeń. Kompanie Monsanto, Pioneer, Syngenta poszły bardzo daleko z wymogami: nabywcy nie wolno badać warunków hodowli, w których GM-roślina rozwinie się lub nie. Nie wolno oceniać nasion jednej firmy względem podobnych nasion innego producenta GM-roślin. I chyba co najistotniejsze, nabywcy nie wolno prowadzić badań w kierunku wpływu zakupionych GM-roślin na środowisko (Editorial, *Am. Scientist* 2009). Grupa 24 amerykańskich naukowców wystosowała ostatnio protest do *Environmental Protection Agency* (EPA), domagając się swobodnego dostępu do danych oraz swobody publikacji wyników, jakkolwiek byłyby niekorzystne dla kompanii-producentów GM-roślin.

„Przypadkowe” lub „niezamierzone” wprowadzenia GM-roślin niedopuszczonych do konsumpcji lub w ogóle nie posiadających licencji hodowli przemysłowej zdarzały się wielokrotnie. Co istotne, dochodziło do międzynarodowych incydentów eksportowania niedopuszczonych GM-odmian. Do najbardziej znanych „ucieczek” niezalegalizowanych GM-roślin należą odmiany kukurydzy StarLink (Aventis/ wytworzona w 2000 r.), kukurydzy bt10 (Syngenta/ wytw. 2005 r.), ryżu LLRICE601 (Bayer CropScience/ wytw. 2006 r.). Syngenta została ukarana grzywną 375-tys dolarów przez USDA oraz w 2006 r. grzywną 1,5-mln dolarów (USEPA) za uwolnienie eksperymentalnej, nielicencjonowanej kukurydzy bt10. Głośnym incydem było ujawnienie w 1995 r. przez FDA szmuglowania do Brazylii transgenicznego siewka tytoniowego „Y-1” o wyjątkowo wysokiej zawartości nikotyny oraz reimportowania „podrasowanego” tytoniu do Stanów Zjednoczonych. O proceder ten podejrzewana była kalifornijska firma DNA Plant Technology.

W podsumowaniu: obowiązkowa ocena bezpieczeństwa/ ryzyka GM-roślin w Unii Europejskiej, dobrowolne konsultacje bezpieczeństwa GM-roślin w USA oraz kanadyjskie wymagania oceny bezpieczeństwa nowych produktów żywnościowych wpisują się w wymagania *Codex Alimentarius*. Nie krytykując słuszności wprowadzania GM-roślin do przemysłowej produkcji rolniczej można się jednak doliczyć sporej liczby incydentów omijających istniejącą legislację, incydentów przypadkowych, lub incydentów nieprzewidywanych. Unikanie i niedopuszczenie do takich incydentów bez wątplenia może dodatkowo wpłynąć na społeczne odczucia bezpieczeństwa zdrowotnego i środowiskowego GM-roślin. Do lepszego społecznego postrzegania GM-agrobiznesu może przyczynić się promocja korzyści środowiskowych wynikających z innowacyjnych rozwiązań, jak wprowadzenie zmodyfikowanych genetycznie roślin do usuwania z gleby metali ciężkich, czy np. przemysłowa produkcja leczniczych biopreparatów i istotna redukcja kosztów terapii. Perspektywicznie rzecz biorąc szacuje się, że koszty leczenia można będzie obniżyć nawet o dwa rzędy wielkości, produkując np. terapeutyczne przeciwciała monoklonalne w hodowli przemysłowej GM-roślin.

Sezonowe infekcje wirusowe, epidemie grypy.

Oceniając poziom chorób zakaźnych w Europie możemy obiektywnie stwierdzić, że skuteczna kontrola sanitarna, poziom higieny i dobrobyt społeczeństw Unii Europejskiej gwarantują korzystną sytuację zdrowotną. Aktualny światowy poziom epidemii z początkiem XXI wieku jest bardzo różny od epidemiologii chorób zakaźnych w Unii Europejskiej:

Czerwonka - 2,5-mln. zgonów rocznie;

Gruźlica – zakażona jest 1/3 ludności świata, 66% w Azji, 50 mln. zainfekowanych prątkami opornymi na leki, umiera rocznie 2 mln.

W XX wieku, gruźlica zabiła 100 mln. osób (AIDS – 22-mln osób);

Malaria – 2,1-mln. zgonów rocznie;

HIV/AIDS – 1, 5-mln. zgonów rocznie, 40-mln. zainfekowanych;

Wirusowe zapalenie wątroby B (HBV) – 1,2-mln. zgonów rocznie;

Dur brzuszny- 17-mln. zachorowań (600-tys. zgonów rocznie);

Denga – aktualnie na świecie choruje 100-mln. osób;
Wirusowe zapalenie wątroby C (HCV) – choruje na świecie ok. 300-mln. osób (w Polsce szacuje się na 0,5-mln. osób).

Na naszych oczach pojawiają się kolejne „nowe” groźne patogeny, nowe epidemie. Warto jednak podkreślić, że nie ma takiego zjawiska, jak pojawienie się całkowicie nowego patogenu. W większości przypadków źródłem zakażeń są infekcje zoonotyczne („przeskakiwanie” wirusa z zwierzęcia na człowieka), lub dochodzi do rekombinacji szczepów bakteryjnych, czy też działania innych czynników uzjadliwiania patogenu.

Małpia ospa (*monkeypox*) – 2003 r., (trzy stany USA) 4 osoby zarażone, 33 na obserwacji, źródło: gambijskie szczury olbrzymie – pieski periowe, śmiertelność u ludzi: 1 – 10%.

- SARS – 2002/2003 r., 8-tys. zarażonych, śmiertelność 10%, źródło: łaskun chiński (?) nietoperze, lub rekombinant koronawirusa (?)
- Flawowirus „West Nile” – 1999 r., Nowy Jork 62 przypadki/7 zgonów (w 2002 r. 39 stanów, 2942 przypadków/276 zgonów, 2005 r. wszystkie stany w USA i większość prowincji kanadyjskich), śmiertelność: 6%.
- Nipah – 1998/99 r., Malezja 105 osób, 40% śmiertelność. Źródło – nietoperze – świnię.
- Hendra – 1994/1995 r., 3 przypadki śmiertelne, źródło: nietoperze – konie.
- Sin Nombre – 1993 r., hantawirusowy zespół płucny w USA: 250 przypadków, śmiertelność 40%. Źródło: gryznie domowe.
- Ptasia grypa (H5N1) – 1997 r., Hongkong zmarło 4/18 chorych, 2005: zmarło 80 osób, 2006: zmarło 57 osób w samej tylko Indonezji.

Jako przyczyny nowych epidemii możemy wymienić:

- przeniesienie wirusa/nosiciela w inny region geograficzny (Wirus Zachodniego Nilu w USA);
- urbanizacja i niszczenie niszy ekologicznej zwierzęcych nosicieli wirusa (Hantawirusy-gryznie, wirus Nipah: nietoperze- świnię);
- rekombinacja genomów wirusowych („ptasia grypa”: świnię?);
- mutacje, „przeskoczenie” bariery międzygatunkowej (wirus HIV-1 od szympansa, HIV-2 od mangaby szarej);
- bioterroryzm (?)

Przypuszcza się, że w 1918 r. grypa „Hiszpanka” H1N1 pochłonęła co najmniej 20 – 25 mln. (a może nawet 50-mln?) istnień ludzkich – tzn. więcej, niż liczba ofiar I Wojny Światowej. W 1997 r. w Hong-Kongu wybuchła epidemia ptasiej grypy H5N1, przy czym okazało się, że wirus może przejść z ptaka na człowieka (43 zakażenia, śmiertelność 70%), ale nie z człowieka na człowieka (nieznane, nieliczne przypadki wątpliwe). W 2003 r. w Holandii epidemia ptasiej grypy H7N7 (wybito 31 mln. kurcząt) zabiła 1 weterynarza, zakażyła 450 osób (*conjunctivitis*/ infekcje oczne, wirusa H7N7 wykryto w wydzielinie oka u 89 osób), chorzy zakażyli domowników w 59%. Ogółem mogło się zakażyć nawet 1000 osób, większość bez objawów. W roku 2005/06 ptasia grypa H5N1 zabiła 80 osób w Azji (4 w Turcji), wybito 150 mln. drobiu. Kolejne lata przyniosły kilkaset przypadków śmiertelnych ptasiej grypy, niemniej wirusa H5N1 nadal uważa się za niezdolnego do transmisji horyzontalnej (człowiek – człowiek).

W opiniach specjalistów profilaktyczna farmakoterapia przeciwgrypową nie jest wskazana. Karboksylan oseltamiwiru (tamiflu), selektywny inhibitor enzymów

neuraminidazowych (glikoprotein na powierzchni wirionu grypy A i B), podawany doustnie 2 x 72 mg, hamuje replikację i patogenność wirusa grypy (aktywność neuraminidazy wirusowej jest niezbędna do uwolnienia świeżo wytworzonych cząstek wirusa i dalszego rozprzestrzeniania w organizmie). Oseltamiwir i zanamiwir są efektywne w 70% - 90% w hamowaniu symptomów grypy, oraz mogą zredukować czas choroby o 1 – 2 dni, jeżeli leczenie rozpocznie się w ciągu 48-godz. od wystąpienia pierwszych objawów. Oporność na oseltamiwir stwierdzono w Japonii: u 18% japońskich dzieci chorych na grypę A (szczepy H1N1 lub H3N2) stwierdzono oporność wirusa na ten lek. Nie wyizolowano jeszcze szczepów opornych na zanamiwir (od chorych leczonych tym lekiem), jednak zanamiwir jest stosowany znacznie mniej ekstensywnie niż tamiflu i nie jest stosowany w celach profilaktycznych.

Z praktycznych wiadomości:

- Termiczna inaktywacja H5N1 w mięsie kurczaka: badano utratę infektywności wirusa w temp. 40 – 50 – 60 – 70 oC, w czasie 1 sek, 10 sek, 30 sek, 60 sek. Już po 1 sek w 70 oC (różowy kolor mięsa przechodzi w biały kolor) wirus H5N1 był inaktywowany!
- Asymptomatyczny wirus H5N1 w dzikich ptakach: w badaniach dzikich ptaków w Chinach wyizolowano szereg podtypów H5N1 z ewidentnie zdrowych zwierząt, co wskazuje na długoterminową endemiczność zakażeń;
- Spośród znanych 16 subtypów H i 9 subtypów N, tylko kilka subtypów wirusa wyizolowano z ssaków, ale wszystkie z ptaków. Do roku 1995, zgłoszono tylko trzy incydenty infekcji człowieka ptasimi wirusami grypy: w 1959, 1977 i 1981 (wszystkie H7N7!), ale od roku 1996 jest ich coraz więcej: Anglia 1996(H7N7), Hong Kong 1997 (H5N1), 1999 (H9N2), 2003 (H5N1), Holandia 2003 (H7N7), Kanada 2004 (H7N3), Wietnam 2004 (H5N1), Tajlandia 2004 (H5N1) (Alexander 2006, *Dev Biol.* 124;77).
- Z teoretycznych 135 kombinacji (15xH i 9xN) wyizolowano już 48 kombinacji z fekalii dzikich ptaków azjatyckich. Jak dotąd, sztucznie zrekombinowano już 73 kombinacje w embrionach kurcząt, w laboratorium. (Swayne 2006 *Dev Biol.* 124: 61).

Ptasia grypa jest realnym zagrożeniem, jeżeli dojdzie do pełnej adaptacji wirusa, która spowodowała by łatwość transmisji tego patogenu z człowieka na człowieka. Nadzieje budzi ekspansywny rozwój nowych technologii produkcji szczepionek. Prowadzone są nowe kierunki badań w wyprodukowaniu skutecznych szczepionek nowych generacji:

- Szczepienia pasywne;
- Wszczepianie pacjentowi zabitych lub inaktywowanych patogenów;
- Rekombinowane szczepionki zawierające antygeny dwóch lub więcej różnych patogenów, np. szczepionki przeciwmalaryczne:
 - szczepionka SPf66 (różne epitopy antygenów w syntetycznym peptydzie) – 23% efektywności;
 - szczepionka RTS (białko CSP *Plasmodium falciparum* i antygen S wirusa hepatitis B) – 34% efektywności;
 - szczepionka trójantygenowa [MSP1,amp;2,RESA, Combination B] – 62% efektywności
- Szczepionki lipopeptydowe – idealnie nadają się do walki z patogenami atakującymi błony śluzowe (AIDSWAX –nieskuteczna);
- Szczepionki anty-DNA patogenów – szczepionka przeciwko *Brucella abortus.*;
- Szczepionka anty-DNA przeciw Ebola – pierwsze sukcesy stosowania u małp człekokształtnych

Przykładem w dziedzinie tworzenia szczepionek nowych generacji jest sukces wyprodukowania szczepionek przeciw-rotawirusowych. W krajach rozwijających się z powodu infekcji rotawirusami umiera rocznie 440-tys. dzieci w wieku do 5 lat (wg. innych danych - 590-tys., tylko w Indiach 100-tys. rocznie), głównie w Chinach, Indiach, Indonezji. W krajach rozwiniętych, śmiertelność dzieci z powodu rotawirusów jest minimalna. Wg. danych wietnamskich rocznie umiera w Wietnamie 5,3-tys. – 6,8-tys. dzieci < 5 lat, co stanowi 8 – 11% wszystkich zgonów w tej grupie wiekowej. Wg. danych japońskich, co drugie dziecko w wieku poniżej 6 lat było u lekarza z powodu gastroenteritis wywołanych rotawirusem (800-tys. rocznie). Rocznie hospitalizowanych jest 10 – 15 dzieci na 1000 (78-tys. dzieci; kumulatywnie 1: 30 – 1: 50). Wg. danych amerykańskich, jedno na 8 dzieci poniżej 5 lat było u lekarza z powodu infekcji rotawirusem. Liczba hospitalizacji zmalała (z 1: 40 w latach 1980-tych, do obecnie 1:70). Rocznie jest to 0,5 mln wizyt, 50-tys. hospitalizacji, 20 zgonów dzieci. W Europie, hospitalizacja dzieci poniżej 5 lat z powodu rotawirusów jest następująca:

Hiszpania:	1: 70
Polska:	1: 65
Anglia:	1: 39
Finlandia:	1: 31
Irlandia:	1: 19

- Atenuowane szczepionki poliwalentne: RotaShield (wycofana w USA w 1999 z powodu efektów ubocznych), Rotateq, Rotarix (dostępna w Meksyku, Rep. Dominikany);
- Białko niestrukturalne NSP4: serokonwersja u 54% dzieci naturalnie chorujących na biegunkę rotawirusową i tylko u 4% dzieci zaszczepionych RRV-TV (*rhesus rotavirus tetravalent vaccine*);
- Atenuowana szczepionka RIX4414 w oparciu o rotawirusa G1P1A (dwie dawki) daje u niemowląt wysoką (77% - 79%) krzyżową ochronę przeciwko szczepom G1 i G9 i innym rotawirusom (w innych badaniach 82%), daje wczesną ochronę już po 1 dawce
- Pięciodawentna szczepionka HBRV (*human-bovine reassortment rotavirus vaccine*), obejmująca szczepy G1, G2, G3, G4, P1, daje wysoką (68%- 76%) ochronę i 100% ochronę przeciw gastroenteritis bezpośrednio po szczepieniu, w pierwszym sezonie infekcji.

Podsumowując: uznaje się, że profilaktyka przeciw epidemii grypy nie powinna być oparta na farmakoterapii, lecz na szczepieniach ochronnych. Masowe stosowanie leków przeciwwirusowych typu tamiflu czy adamantanów wiąże się z ryzykiem promocji wysokiej oporności wirusów grypy na te leki. Standardowe leki typu aspiryny, leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, były porównywalnie skuteczne do amantadyny (skrócenie długości choroby), lecz nie zmniejszyły stopnia namnażania wirusa grypy. Brak jest wiarygodnych przesłanek do stosowania adamantanów i inhibitorów neuraminidazy (tamiflu) w ewentualnej pandemii ptasiej grypy H5N1. Nadzieje ochrony społeczeństwa przed skutkami pandemii wiązane są z wytworzeniem odpowiednio skutecznych szczepionek i masowymi szczepieniami ochronnymi.

Regeneracja organizmu po wysiłku i chorobie.

Wprowadzenie pojęcia „odnowa biologiczna” wiąże się z nowym ujęciem potrzeb organizmu po wysiłku czy wyczerpaniu sił. Z punktu widzenia fizjoterapii, odnowa

biologiczna, podobnie jak rehabilitacja, obejmuje: „zapobieganie stanom przewlekłego upośledzenia sprawności fizycznej oraz trwałego kalectwa, skrócenie okresu niewydolności fizycznej i psychicznej oraz przywrócenie człowiekowi zdolności do pracy i zarobkowania a także czynnego udziału w życiu społecznym”. W ujęciu wysiłku sportowego odnowa biologiczna, to: „całokształt procesów wewnątrz-ustrojowych przebiegających w okresie powysiłkowym oraz zespół czynników, oddziaływań z zewnątrz pochodnych, mających na celu wspomaganie wewnętrznych procesów biologicznych”.

- Termin „odnowa biologiczna” w ujęciu profesjonalnym jest zastrzeżony dla technik i zabiegów mających na celu przyspieszenie procesów gojenia tkanek po urazach, stanach zapalnych, uszkodzeniach spowodowanych infekcjami, kontuzjach sportowych, po wyczerpaniu w sporcie ekstremalnym.
- W tym sensie, rozumienie odnowy biologicznej jest zbliżone do zadań traumatologii sportowej, w której dąży się do przyspieszenia procesów naprawczych tkanek.
- Narzędziami odnowy biologicznej mogą być zatem: wypoczynek po wysiłku fizycznym, masaże, balneoterapia (masaże wodne, kąpiele solankowe), zabiegi fizykoterapeutyczne (sauna, ultradźwięki, magnetoterapia, laseroterapia, elektroterapia), zabiegi kinezyterapeutyczne.
- W rekreacji i sporcie jako podstawę wyników w każdej dyscyplinie uznaje się współdziałanie trzech czynników: - trening sportowy; - prawidłowe odżywianie; - odnowa biologiczna.

Wśród powszechnie występujących problemów zdrowotnych sportowców i osób intensywnie trenujących wymieniane są:

- zespół przetrenowania (ang. *overtraining syndrome*);
- zasłabnięcia związane z nadmiernym wysiłkiem i hyponatremią;
- hyponatremia (niedobór sodu/soli);
- nadmierne nawodnienie hypotonicznymi płynami;
- astma sportowca;
- kontuzje i urazy/uszkodzenia mięśniowo-stawowe, ścięgien i kości;
- zespoły bólu

Do przyczyn zmęczenia i bólu mięśni należą: nadmierny wysiłek u osoby niewytrenowanej, dług tlenowy i przekroczenie tzw. progu mleczanowego; choroby neurometaboliczne (rzadkie). **Urazy i kontuzje:** największa liczba urazów dotyczy ludzi młodych w przedziale wiekowym 5 –14 i 15 – 24 lat (najczęściej stawów kolanowych i skokowych) oraz poszkodowanych w wypadkach komunikacyjnych, wypadkach w miejscu pracy i podczas uprawiania różnych dyscyplin sportowych oraz rekreacyjnej aktywności ruchowej. W takich dyscyplinach sportu jak piłka ręczna u około 60% zawodników notuje się ostre urazy stawu skokowego. **Urazy tkanek miękkich** w obrębie kończyny dolnej: typowymi poszkodowanymi są młodzi mężczyźni (74%), w młodym wieku. Większość urazów tkanek miękkich dotyczy urazów sportowych i wypadków. Najczęstszym spotykanym typem są **urazy łąkotki kolana** (23,8/100-tys. na rok), głównie mężczyzn (75.6%), średnia wieku 32,9 lat. W następnej kolejności są urazy **ścięgna mięśnia prostownika** kończyny górnej (18/100-tys.), **urazy stawu barkowo-obojęzycznego** (14,5/100-tys.), **zerwanie ścięgna Achillesa** (11,3/100-tys.). Najczęstsze następstwa urazu to: ostry odczyn zapalny, miejscowy ból (46% urazów kolana zachodzi w sytuacjach innych niż bezpośredni kontakt), zwiększony lokalny efekt termiczny urazu, krwiak, ograniczenie lub utrata funkcji. **Złamania w sporcie** są trzecią co do częstości przyczyną, po upadkach osób starszych (45,3%) oraz uderzeniach bezpośrednich (wypadkach i bójkach) (14,1%). Wg danych brytyjskich,

przyczyną aż 12,8% złamań są urazy sportowe, w większości u mężczyzn (83%). Są to głównie złamania w obrębie kończyn górnych (76,7% wszystkich złamań), w większości u mężczyzn (82%). Ogólnie częstość złamań w sporcie wynosi 261/100-tys. mężczyzn i 35/100-tys. kobiet, dotyczą głównie młodych sportowców w wieku 12 –19 lat (900/ 100-tys.).

Lokalny obrzęk zapalny towarzyszy kontuzjom, urazom mechanicznym, w których współwystępuje kilka czynników:

- lokalne zwolnienie przepływu krwi;
- wzrost ciśnienia krwi we włosniczkach;
- zakrzepy i niedrożność drobnych żył;
- zwiększenie powierzchni przesączania ścianek naczyń;
- niedrożność naczyń chłonnych.

W gojeniu się złamań i urazów stosowane są nowe techniki wspomagające, np. ultradźwięki, które mogą nawet do 40% przyspieszyć proces gojenia się kości. W 1994 r. w USA zatwierdzono ultradźwięki jako metodę stymulacji gojenia się świeżych złamań, a w 2000 r. do leczenia niezrośnięć. Co więcej, wykazano korzystny wpływ ultradźwięków na angiogenezę (tworzenie się naczyń krwionośnych), chondriogenezę (tworzenie chrząstki) i osteogenezę (tworzenie tkanki kostnej). Komórki kościotwórcze są podatne na farmaceutyczne wspomaganie gojenia, które polega na podawaniu rekombinowanych białek – czynników wzrostowych (OP-1, FGF-2, MP52, BMP-2). Od lat 80-tych poznano około dwudziestu białek morfogenetycznych BMP (ang. *bone morphogenetic proteins*), potencjalnie wspomagających osteogenezę i regenerację kości. Leczenie zespołu przeciążeniowego polega na wyłączeniu bodźców powodujących przeciążenie, zatem przerwę w treningu, oszczędzający tryb życia, aż do czasu, kiedy chodzenie przestanie sprawiać ból. W postępowaniu uzupełniającym w ostrej fazie urazu stosuje się masaż lodem, ultradźwięki, masaż leczniczy, blokady znieczulające, kąpiel w jacuzzi, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Zmęczenie mięśni można określić jako niemożność wytworzenia przez mięśnie żądanej siły. Przyczyny zmęczenia mogą być bardzo złożone, a zmęczenie mięśni może powstać na każdym poziomie układu nerwowo-mięśniowego: od niezdolności do ośrodkowego pobudzenia neuronów ruchowych – do zaburzenia tworzenia energii/ATP. Do przyczyn zmęczenia i bólu mięśni należą:

- nadmierny wysiłek u osoby niewytrenowanej;
- dług tlenowy i przekroczenie tzw. progu mleczanowego;
- choroby neurometaboliczne (rzadkie).

Nadmierny wysiłek u osób niewytrenowanych powoduje ultrastrukturalne uszkodzenia białek sarkomerów i odczyn zapalny w ciągu 24-48 godz, późny ból mięśni, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej i innych enzymów mięśniowych we krwi, utrzymujące się do tygodnia po wysiłku. Przy ekstremalnym wysiłku i odpowiednio niedostatecznej podaży tlenu, w mięśniach występuje gwałtowne spalanie glukozy (tzw. glikoliza „beztlenowa”) z wytworzeniem kwasu mlekowego (mleczanu).

- Stężenie spoczynkowe kwasu mlekowego w mięśniach i krwi może wzrosnąć nawet dwudziestokrotnie w czasie intensywnej pracy mięśni, od około 100 mg/l nawet do 2000 mg/l. Jest to wybitnie nieekonomiczny sposób zdobywania energii, ponieważ w warunkach beztlenowych ilość dostępnej energii (z jednego mola glukozy) wynosi zaledwie 47 kcal/mol, czyli 7%, podczas gdy tlenowy rozpad glukozy dostarcza 686 kcal/mol, czyli 93% (łącznie z utlenieniem mleczanu). Inaczej mówiąc, za cenę

beztlenowego uzyskania energii, komórka płaci wielkim marnotrawstwem 93% całkowitej energii będącej do uzyskania z glukozy.

- W glikolizie beztlenowej komórki mięśni muszą zużyć 10-krotnie więcej glukozy niż przy reakcji tlenowej, aby wkonać tę samą pracę.
- Osoby wytrenowane, które osiągnęły wysoki stopień wytrenowania, są zdolne do długotrwałych wysiłków bez zwiększania poziomu kwasu mlekowego w mięśniach i bez zaciągania długu tlenowego.

Zespół przetrenowania OTS został opisany w sposób metodyczny w latach 90-tych. Przetrenowanie (ang. *overtraining*) lub przesilenie (ang. *overreaching*) określane jest jako ostry stres skutkujący czasowym pogorszeniem się formy, której pełne odzyskanie wymaga kilku tygodni lub miesięcy. Nie ma pojedynczego markera diagnostycznego zespołu przetrenowania. Zdefiniowano 33 kryteria fizjologiczne, 11 kryteriów biochemicznych, 11 immunologicznych, 12 psychologicznych.

Rabdomioliza – jest to masywny powysiłkowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, wyczerpanie ATP w komórkach, wzmożone wydalanie żelaza, podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi, mioglobinuria, 10-krotne podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatyniny. Konsekwencją rabdomiolizy może być zagrażające życiu zapalenie wątroby, ostra niewydolność nerek, arytmia serca i zawał, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Ogólnie rabdomiolizę mogą wywołać: przetrenowanie, trauma, przegrzanie (hypertermia), toksyny, infekcje, zaburzenia metaboliczne i hormonalne. W rzadkich przypadkach może dojść do rabdomiolizy polekowej – miopatii połączonej z uszkodzeniem nerek, w odpowiedzi np. na łączoną terapię statynami i fibratami, zwłaszcza u starszych osób.

Rekonwalescencja. Ciężkie ostre schorzenia i wypadki, wymagające umieszczenia pacjenta na oddziale OIOM (odział intensywnej opieki medycznej) wiążą się z dużą utratą wagi, nierzadko > 10 kg. Przykładowo, przy utracie rzędu 16 % wagi ciała, aż 36% przypadało na utratę masy mięśni szkieletowych. Głównymi przejawami utraty wagi w stanach ostrych jest osłabienie i szybko postępująca atrofia mięśni (zanik) (ang. *muscle wasting*) oraz utrata białek, nawet do 16% białka całkowitego z czego 67% ubytku pochodzi z mięśni szkieletowych. Szczuplejsi pacjenci tracą relatywnie więcej masy mięśniowej. W czasie powolnej wielomiesięcznej rekonwalescencji pacjent stopniowo odzyskuje sprawność (uścisk dłoni z 24% do 81,3 %) oraz wagę ciała, przy czym odzyskanie masy mięśni/ tkanki nietłuszczowej (ang. *lean tissue*) jest niekompletne, rzędu 30 – 40% masy mięśni z okresu poprzedzającego intensywną terapię. Inaczej mówiąc, około 70 % odzyskanej masy ciała przypada na tkankę tłuszczową, natomiast pacjenci mogą nadal skarżyć się na zmęczenie i brak formy. Czyli odzyskanie dawnej wagi nie jest miernikiem pełnego powrotu do zdrowia. Całkowita rekonwalescencja i odzyskanie sprawności po ciężkiej ostrej chorobie lub wypadku wymaga okresu do 2 lat, szczególnie po dłuższym pobycie na OIOM-ie. Warto dodać, że utratę masy mięśni i wzrost wagi (zmiany metabolizmu i redystrybucję tkanki tłuszczowej), notuje się w trakcie leczenia kortykosteroidami.

Starcza sarkopenia jest główną przyczyną niedożywności w podeszłym wieku. Objawia się zarówno na poziomie pojedynczych włókien, jak i całych jednostek mięśniowościętnowych. Redukcja masy mięśni jest poprzedzona ubytkiem siły mięśni, a na poziomie pojedynczych miofibrili objawia się to utratą zawartości białka. W szerokim zakresie wieku 20 – 80 lat następuje 30% utraty masy mięśni, z powodu zarówno redukcji wielkości mięśni i redukcji liczby włókien. Sarkopenię związaną z wiekiem tłumaczy się zwiększonym szokiem

tlenowym, atakiem wolnych rodników i apoptotyczną śmiercią miocytów. Co istotne, trening oporowy (ang. *resistance training*), polegający na 6-mies. ćwiczeniach o wysokiej i niskiej intensywności, u starszych osób może w dużym stopniu przywrócić masę i siłę mięśni, oraz częściowo chroni przed zmianami komórkowymi i molekularnymi w starzejącym się mięśniu, najistotniej przywracając sztywność ścięgien. U starszych mężczyzn, po 12-tyg. treningu maksymalna szybkość przesuwania się aktywny względem miozyny wzrosła o 19%. Ochronny efekt treningu przypomina pozytywne skutki ćwiczeń wysiłkowych u elity sportowców.

„Paradoks oksydacyjny sportowca”. Aktywność oddechowa sportowca w czasie wysiłku może 10 – 40-krotnie przekraczać średni pobór tlenu, co wiąże się z odpowiednio podwyższoną produkcją reaktywnych form tlenu. Wykazano, że ochrona antyoksydacyjna organizmu trenującego sportowca wręcz przewyższa możliwości neutralizowania skutków szoku tlenowego u osób nietrenujących. Zjawisko to określane jest jako oksydacyjny paradoks sportowca. U sportowców potencjał przeciwutleniający krwi jest wyższy o 25%, podwyższony jest poziom „dobrej” frakcji cholesterolu HDL, aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i innych enzymów biorących udział w neutralizowaniu wolnych rodników tlenowych. Nie stwierdzono zwiększonej peroksydacji lipidów u osób bardzo wytrenowanych.

„Paradoks insulinowy sportowca” Kluczowym czynnikiem otyłościowej insulinooporności mięśni szkieletowych jest nadpodaż kwasów tłuszczowych: - z jednej strony, istnieje zjawisko znane jako „insulinowy paradoks atlety” polegający na wysokiej insulinooporności pomimo wysokiej zawartości tłuszczów w mięśniach. - z drugiej strony, istnieje oczywisty związek pomiędzy ilością tłuszczów IMTG (wewnątrzmięśniowych) a ostrością insulinooporności u nietrenujących osób otyłych. Nieleczona insulinooporność prowadzi do cukrzycy typu 2. Ostatnio wykazano, że już pojedyncza sesja ćwiczeń u otyłego jest korzystna w eliminowaniu lipotoksyczności kwasów tłuszczowych (insulinooporności wywołanej nadpodażą wolnych kwasów tłuszczowych WKT).

Obiektywizacja efektów fizykoterapii. W ostatnim dwudziestolecu znaczące miejsce w medycynie i fizjoterapii znalazły sobie **procedury EBM** (ang. *evidence-based medicine*), czyli **medycyna oparta na dowodach naukowych**, wykorzystująca **randomizowane badania kontrolowane RCT** (ang. *randomized controlled trials*) z podwójną ślepą próbą. Pomocą w fizjoterapii jest **informatyczna baza danych PEDro** (ang. *Physiotherapy Evidence Database*), prowadzona przez uniwersytety w Sydney i Maastricht. Oprócz klasycznej już **bazy danych klinicznych Medline** (*Entrez Pubmed*), pionierską rolę w udostępnianiu gotowych opracowań wyników opublikowanych badań odegrała **Biblioteka Cochrane** (ang. *Cochrane Library*) z ponad 2200 przeglądów systematycznych literatury medycznej, z których kilkaset dotyczy rehabilitacji medycznej i fizjoterapii.

Podsumowując: przetrenowanie (ang. *overtraining*) lub przesilenie (ang. *overreaching*) określane jest jako ostry stres skutkujący czasowym pogorszeniem się formy, której pełne odzyskanie wymaga kilku tygodni lub miesięcy. Przetrenowanie jest zaburzeniem wieloskładnikowym i ma swoje odwzorowanie w braku równowagi energetycznej/żywnieniowej, wzroście markerów zapalenia i szoku tlenowego. Głównym diagnostycznym kryterium zespołu przetrenowania jest niezdolność do uzyskania podstawowej formy po zazwyczaj odpowiednio długim okresie odpoczynku;

Nieoczekiwane i nieznanne skutki współczesnych przemian cywilizacyjnych i środowiska.

Epidemiologia wzrastającej światowej niepłodności męskiej skutkowałą utworzeniem tzw. „hipotezy DoHAD”. Hipoteza DoHAD (*developmental origins of human health and disease*): zdrowie/ schorzenia człowieka są związane z jego rozwojem osobniczym. Sharpe & Skakkebaek (1993 r.) „...wzrastająca liczba anomalii męskiego układu rozrodczego wiąże się z podwyższoną ekspozycją in utero na estrogeny środowiskowe...”

- Zespół dysgenezy jąder TDS (*testicular dysgenesis syndrome*)
- Wnętrostwo (*cryptorchidism*)
- Spodziectwo (*hypospadiasis*)
- Hypogonadyzm (*hypogonadism*)
- Zespół zanikających jąder TRS (*testicular regression syndrome*)
- Nowotwory jąder TGCT (*testicular germ-cell tumor*)
- Zespół samych komórek Sertoliego SCOS (*Sertoli cell only syndrome*)
- Żyłki powrózka nasiennego (*varicocele*)
- Zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny CAIS (*complete androgen insensitivity syndrome/ testicular feminisation*)

Powyższe malformacje wydają się być związane z wczesnoplodowymi uszkodzeniami. Pomiedzy 8 – 11 tygodniem ciąży aż 10-krotnie wzrasta liczba komórek zarodkowych jąder płodu męskiego. W tym czasie dochodzi do ekspresji receptora węglowodorów arylowych ARH w jądrach, którego indukcja pod wpływem ksenobiotyków może prowadzić do apoptotycznej śmierci komórek. **Hormony sterydowe** stosowane w hodowli opasów (USA, Kanada): dorośli (płodni) synowie zrodzeni z matek, które w czasie ciąży spożywały często i w dużych ilościach wołowinę, mają średnio o 24% mniej plemników i trzykrotnie częściej nie spełniają kryteriów liczby plemników 20 mln/ml (17,7% wobec kontroli 5,7%). **Nałóg palenia w ciąży**: dorośli synowie matek palących w ciąży będą mieli o 20% – 48% niższą liczbę plemników i mniejszą objętość jąder, niż synowie matek niepalących. **Ksenobiotyki** (pestycydy, bisfenol A, ksenoestrogeny, kadm, PCB, dioksyny).

U młodego dorosłego mężczyzny często dochodzi do zaburzeń płodności w związku z anabolikami sterydowymi. Steroidy anaboliczno-androgenne AAS (ang. *anabolic-androgenic steroids*) stosowane są w ponad 50% dopingu farmakologicznego (dane MKOL), lista WADA (*World Anti-Doping Agency*) obejmuje już ponad 70 zakazanych substancji steroidowych.

Znane są przypadki stosowania dawek AAS nawet 40-krotnie przewyższających fizjologiczny poziom androgenów! U mężczyzn notowano wielorakie skutki, od zmian skórnych (trądzik, dermatozy) po zaburzenia krążenia mózgowego, funkcji wątroby, nerek, uszkodzenia mięśnia sercowego, zawały serca, uszkodzenia struktury kości i mięśni (np. zerwanie przyczepów mięśni), zmiany osobowości, depresję, gwałtowne obniżenie jakości życia z powodu zaburzeń potencji, atrofię jąder. W wyniku podawania wysokich dawek anabolików androgenowych następuje ich enzymatyczna zamiana (aromatyzacja) do estrogenu w tkankach obwodowych, co może prowadzić np. do nieodwracalnej ginekomastii (*gynecomastia*), czyli powiększenia sutków. Z krajowych badań wynika, że spośród zgłaszających się do poradni mężczyzn stosujących doping, ponad 70% cierpi na średnio intensywne zaburzenia potencji, a 12% na poważne zaburzenia potencji.

Zebrano bezpośrednie dane negatywnych skutków chemikaliów środowiskowych

na jakość nasienia mężczyzn w USA, Meksyku, Tajwanie, Niemczech, Holandii, Szwecji, Indii. Co się bezpowrotnie zmieniło?

Liczba plemników: 113 mln/ml (1940) 66 mln/ml (1990) norma WHO: 20 mln/ml (2006) (meta-analiza z 61 zliczeń; ogólnie 40% spadek liczby plemników, średnio 1-2% rocznie)

Poziom testosteronu 40-latków: 501 ng/dl (1987-89) 435 ng/dl (1995-97) 391 ng/dl (2004)

Proporcja chłopców do dziewcząt (ma być 102 – 108 na 100 dziewczynek)

Sarnia (Ont, Kanada): 51,2% (1984-92) 41,2% (1992-03) 34,8% (1999 – 03)

Dystans anogenitalny AGD u męskich noworodków (proporcjonalny do wielkości penisa), w grupie najwyższych prenatalnych stężeń ftalanów o 18% niższy od kontroli.

Wzrost przypadków spodziewania i wnętrstwa w Szwecji, Norwegii, Danii, Anglii, USA, Węgrzech; ojcowie mają mniejszą liczbę plemników (54 mln/ml wobec 81 mln/ml kontr.)

Dojrzewanie płciowe chłopców (1988 – 94): 9,5 – 10,4 lat; obecnie 32 – 58% chłopców osiąga I i II etap dojrzewania (w skali Tannera) w wieku 9 lat .

Podsumowując: aby powstała płeć męska, musi nastąpić prawidłowe androgeno-zależne różnicowanie gonad. Zanika uznawane za „barometr zdrowia reprodukcyjnego mężczyzn” utrzymywanie się nieznaczonej przewagi żywych noworodków męskich nad dziewczynkami. Powszechnie notowane są : obniżona liczba i ruchliwość plemników, obniżony poziom testosteronu u mężczyzn, zmniejszenie dystansu anogenitalnego u męskich noworodków, spadek liczby nowo-narodzonych chłopców. W ciągu minionego ćwierćwiecza nie udało się wyeliminować ze środowiska *żadnego* z poznanych już czynników upośledzających męską płodność. Aż 90% mężczyzn z niskim poziomem testosteronu (poniżej 350 –400 ng/ dl) mieści się w kryteriach zespołu metabolicznego. Nadwaga rzędu 6 – 8 kg powoduje spadek testosteronu porównywalny z 10-letnim okresem starzenia się.

Piśmiennictwo – wydania książkowe autora:

Stefan Ball. Długowieczność - mity i rzeczywistość . (1996)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. med. Andrzej Górski, Akademia Medyczna, Warszawa) Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 134 str.

Stefan Ball. Toksykologia żywności bez tajemnic. (1998)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr Wanda Smorągiewicz, Univ. du Quebec a Montreal). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 144 str.

Stefan Ball. Papieros na ławie oskarżonych. (1998)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. med. Witold Zatoński, Centrum Onkologii, Warszawa). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 145 str.

Stefan Ball. Naturalne substancje przeciwnowotworowe (2000)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. med. Mieczysław Chorąży, Instytut Onkologii, Gliwice). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 232 str.

Stefan Ball. Antyoksydanty w medycynie i zdrowiu człowieka (2001)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. Sławomir Pikula, Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. Nenckiego). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 146 str.

Stefan Ball. Odrutowanie człowieka. (2001)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. Grzegorz Gryniewicz, Instytut Farmaceutyczny, Warszawa). Wydawnictwo Medyk, Warszawa 171 str.

Stefan Ball. SARS i nowe, nieznane epidemie (2003)(Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. Andrzej Krzysztof Siwicki, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 135 str.

Stefan Ball. Zespół metaboliczny w otyłości i nadwadze. 2005. (Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. Elżbieta Skierska, Akademia Wychowania Fizycznego, Warszawa, dr med Janusz Skierski, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa, prof. dr hab. med. Waldemar Karnafel, Akademia Medyczna, Warszawa). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 150 str.

Stefan Ball. Zumaby. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne. 2007. Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 112 str.

Stefan Ball. Męska (nie)płodność. Fizjologia, zagrożenia, leczenie. 2008. (Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. Zbigniew Lew-Starowicz, Konsultant Krajowy d/s seksuologii, Prezes Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego). Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 186 str.