

PROBLEMY WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY CZĘŚĆ V

Redakcja naukowa
MONIKA ŁUKOMSKA-SZYMAŃSKA



PROBLEMY WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY CZĘŚĆ V

PROBLEMS IN CONTEMPORARY MEDICINE
PART V

Redakcja naukowa

MONIKA ŁUKOMSKA-SZYMAŃSKA 

Zakład Stomatologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

monika.lukomska-szymanska@umed.lodz.pl



Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.; tekst jednolity: Dz.U. 2022 poz. 661).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska

REDAKCJA

Magdalena Kokosińska

REDAKCJA TEKSTÓW ANGIELSKICH

Katarzyna Kraska

KOREKTA

Magdalena Zagrobelna

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

PROBLEMY WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY. CZĘŚĆ V

Łódź 2025

WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-58-5

WYDANIE PIERWSZE



© 2025. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).
Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Spis treści

Systemy sztucznej inteligencji w biomedycynie: analiza, integracja i zastosowania kliniczne (Jakub Szymański, Gabriela Liese, Izabela Sacewicz-Hofman, Marta E. Łuczak, Michał Gałka)	5
Chłoniak Burkitta – o manifestacji laryngologicznej w populacji pediatrycznej (Magdalena Wcaławek, Dorota Czech)	26
Rola genów CYP1A1 i CYP2D6 w raku błony śluzowej trzonu macicy – nowe spojrzenie na przyczyny powstawania nowotworów (Joanna Wrońska-Stefaniak, Andrzej Bieńkiewicz, Katarzyna Wójcik-Krowiranda).....	35
The Importance of Neuromonitoring and Fluobeam Imaging Techniques in Thyroid Surgery Based on the Current Literature (2024-2025) (Piotr Koza, Michał Kusiński)	54
Gut check: A Narrative Review of Fecal Microbiota Transplantation in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (Mariusz Mianowany, Katarzyna Starska-Kowarska)	62
Wpływ diety zachodniej na rozwój neurozapalnej teorii depresji (Dariusz Górka, Natalia Białoń, Krzysztof Suszyński)	80

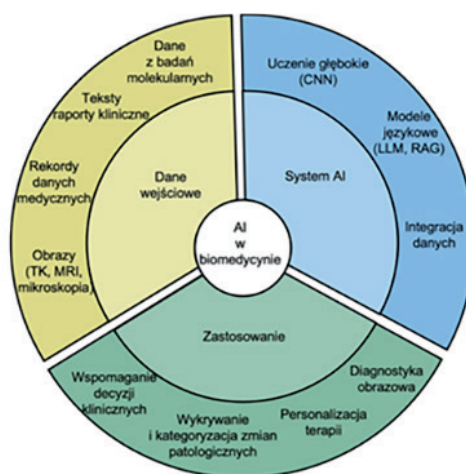
SYSTEMY SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W BIOMEDYCYNIE: ANALIZA, INTEGRACJA I ZASTOSOWANIA KLINICZNE

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN BIOMEDICINE:
ANALYSIS, INTEGRATION, AND CLINICAL APPLICATIONS

Jakub Szymański¹ , Gabriela Liese¹ , Izabela Sacewicz-Hofman¹ ,
Marta E. Łuczak¹  i Michał Gałka^{1*} 

¹ Zakład Molekularnych Mechanizmów Komórkowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* michal.galka@umed.lodz.pl, tel. +48 422 725 823



Streszczenie: Sztuczna inteligencja (AI) coraz mocniej zaznacza swoją obecność w medycynie – zmienia sposób analizy danych, stawiania diagnozy oraz planowania leczenia pacjentów. W pracy opisano, w jaki sposób nowe technologie wspierają specjalistów w codziennej praktyce – od rozpoznawania zmian w badaniach obrazowych (tj. tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (RM) czy preparaty histopatologiczne) po analizę informacji genetycznych i molekularnych, które pozwalają zindywidualizować leczenie. Przedstawiono, jak modele oparte na uczeniu maszynowym są dostosowywane do pracy w rzeczywistych warunkach klinicznych oraz jak łączone są z bazami wiedzy, by dostarczać lekarzom aktualnych zaleceń i rekomendacji, dopasowanych do sytuacji. Choć technologia ta bez wątpienia przynosi wiele korzyści (skraca bowiem czas analizy, zwiększa jej dokładność i wspiera lekarza w podejmowaniu decyzji), należy pamiętać, by jej działanie było zrozumiałe, oparte na wiarygodnych danych i poddane ocenie człowieka. Praca pokazuje zarówno możliwości, jak i ograniczenia AI we współczesnej biomedycynie, a także kierunki rozwoju tego narzędzia w kontekście realnych potrzeb pacjentów oraz zespołów medycznych.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, diagnostyka obrazowa, medycyna spersonalizowana, dane molekularne, uczenie głębokie, aplikacje kliniczne, decyzje medyczne

Abstract: Artificial intelligence (AI) is increasingly becoming a part of modern medicine, transforming how we analyze data, diagnose, and develop treatment plans. This paper explores how new technologies assist specialists in daily clinical practice, from detecting abnormalities in medical imaging (such as CT scans, MRIs, or histopathological slides) to analyzing genetic and molecular data that enable personalized treatment. It also discusses how machine learning models are adapted to real clinical environments and integrated with knowledge bases to provide clinicians with up-to-date, context-specific recommendations. While these technologies provide benefits, including faster processing of medical data, improved diagnostic precision, and better support for clinical decisions, it remains essential that they operate transparently, draw on trustworthy data, and are always subject to human oversight. The paper outlines both the opportunities and the limitations of AI in contemporary biomedicine and highlights future directions that can better address real needs of patients and medical teams.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, medical imaging, personalized medicine, molecular data, deep learning, clinical applications, medical decision-making

Wykaz skrótów

AI – sztuczna inteligencja (ang. Artificial Intelligence)
BIRADS – skala oceny obrazowania piersi (ang. Breast Imaging-Reporting and Data System)
CE – potwierdzenie zgodności z dyrektywami Unii Europejskiej (fr. *conformité européenne*)
CNN – konwolucyjne sieci neuronowe (ang. *convolutional neural networks*)
CRC – rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*)
CYP2C9 – cytochrom P450 2C9 (ang. *cytochrome P450 2C9*)
EHR – elektroniczna dokumentacja medyczna (ang. *electronic health record*)
EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GPU – jednostka przetwarzania grafiki (ang. *graphics processing unit*)
HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)
H&E – hematoksylina i eozyna (ang. *hematoxylin and eosin*)
HIPAA – Ustawa o przenośności i odpowiedzialności w ubezpieczeniach zdrowotnych, USA (ang. Health Insurance Portability and Accountability Act)
ICIs – inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*)
Ki-67 – biomarker proliferacji komórek (ang. *cell proliferation biomarker*)
LLM – duży model językowy (ang. Large Language Model)
METI – Integracja Transkryptomiki Molekularnej i Przestrzennej (ang. Molecular & Spatial Transcriptomic Integration)
NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*)
NHS – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. National Health Service)
PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*)
PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*)
RAG – generowanie wspomagane wyszukiwaniem (ang. Retrieval-Augmented Generation)
RM – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI)
RODO – Rozporządzenie o Ochronie Danych Osobowych (ang. General Data Protection Regulation, GDPR)
TK – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT)
TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)
TMB – obciążenie mutacyjne guza (ang. *tumor mutational burden*)
TNM – klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów guz – węzły chłonne – metastaza (ang. *tumor-node-metastasis*)
TPMT – metylotransferaza tiopurynowa (ang. *thiopurine methyltransferase*)
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. Wprowadzenie

Nowe technologie od dekad stanowią narzędzie wspomagające diagnostykę poprzez możliwość wykorzystania gromadzonych danych medycznych do tworzenia programów opartych na algorytmach uczenia maszynowego (Esteva i in., 2019). Tradycyjne podejście do analizy danych biomedycznych opierało się głównie na metodach statystycznych oraz na interpretacji wyników badań obrazowych i molekularnych przez lekarza lub diagnostę laboratoryjnego. Dlatego znaczącą rolę odgrywało indywidualne doświadczenie specjalisty lub znajomość standardów.

Metody te jednak cechuje szereg ograniczeń. Wynikają one z uwarunkowań poznawczych człowieka (np. percepcyjnej – pominięcia zmiany lub poznawczej – błędnej interpretacji zaobserwowanej zmiany), nieuwagi czy presji czasu (Brady, 2017). W przypadku metod molekularnych, pomimo uzyskania precyzyjnych danych, ich interpretacja także zależy od wielu zmiennych. Wśród nich wyróżniamy jakość próbki, doświadczenie analityka oraz prawidłowy dobór parametrów analizy. Dodatkowym problemem, szczególnie przy zwiększającej się liczbie danych, stała się czasochłonność metod klasycznych (Litjens i in., 2017). Wreszcie brak standaryzacji, różnice w procedurach, sprzeczne i sposoby interpretacji powodowały, że nawet ta sama zmiana patologiczna mogła być różnie klasyfikowana w zależności od ośrodka lub osoby oceniającej (Cao i in., 2020; Traverso i in., 2018).

Wprowadzenie cyfrowych systemów przechowywania i analizy danych ułatwiło pracę diagnostów, jednak nie zmieniło zasadniczo sposobu analizy, w której nadal człowiek pozostaje głównym „algorytmem” podejmującym decyzje diagnostyczne i tylko wspomaganym przez technologie. Dopiero wzrost liczby danych, zarówno generowanych w czasie rzeczywistym, jak i gromadzonych historycznie (czy to w obrazowaniu medycznym, czy w badaniach molekularnych), uwidocznił konieczność zastosowania metod bardziej zautomatyzowanych, umożliwiających w krótkim czasie analizę tych licznych danych zawartych w dużych zbiorach informacji (Bzdok i in., 2018). Z tych powodów pojawiła się potrzeba zastosowania narzędzi, które będą w stanie przetwarzać dane w sposób szybszy, bardziej powtarzalny i mniej zależny od czynnika ludzkiego.

Rozwój sztucznej inteligencji, zwłaszcza metod głębokiego uczenia, zbiegł się z rozwojem diagnostyki cyfrowej, mikroskopii skaningowej, medycyny spersonalizowanej i genomiki populacyjnej. Szczególne zainteresowanie wzbudziły algorytmy sztucznej inteligencji, które początkowo wykorzystywano głównie poza medycyną w analizie danych tekstowych i obrazowych. W kolejnych latach zaczęły one znajdować zastosowanie w praktyce klinicznej, najpierw jako systemy wspomagania decyzji, a następnie jako samodzielne narzędzia interpretujące dane diagnostyczne (Hosny i in., 2018b). To połączenie pozwoliło na tworzenie algorytmów, które nie tylko wspomagają diagnostykę, ale również przewidują rokowanie, klasyfikują pacjentów i wskazują optymalne ścieżki leczenia (Tran i in., 2021; Zhang i in., 2022). W dalszej części pracy omówione zostaną zarówno przykłady skutecznego zastosowania AI w biomedycynie, jak i ograniczenia tych metod oraz wyzwania związane z ich wdrożeniem.

Największy postęp dokonał się w obszarze głębokiego uczenia (ang. *deep learning*), a w szczególności w rozwoju konwolucyjnych sieci neuronowych (ang. *convolutional neural networks*, CNN), które cechują się wysoką skutecznością w analizie obrazów medycznych (Espinoza i Dong, 2020; Hosny i in., 2018a; Litjens i in., 2017) oraz danych molekularnych, umożliwiających m.in. predykcję odpowiedzi poszczególnych pacjentów na wybrane terapie w zależności od ich profilu genetycznego (Tran i in., 2021). Możliwe stało się także integrowanie danych obrazowych, molekularnych i klinicznych w celu budowy bardziej złożonych modeli, które wspierają podejmowanie decyzji terapeutycznych, szczególnie w obszarze onkologii, i uwzględniają dynamikę zmian w stanie pacjenta (Lu i in., 2024). Należy podkreślić, że zastosowania AI nie ograniczają się jedynie do analizy danych, wdrażane są bowiem aplikacje kliniczne, które wykorzystują wcześniej wytrenowane modele do wspomagania diagnozy, klasyfikacji zmian czy planowania terapii (Zhang i in., 2022).

W kolejnych częściach pracy omówione zostaną przykłady takich rozwiązań, mechanizmy ich działania oraz potencjalne korzyści płynące z ich stosowania w praktyce klinicznej. Zwróciliśmy również uwagę na ograniczenia i wady sztucznej inteligencji oraz przedstawiliśmy możliwe kierunki jej rozwoju.

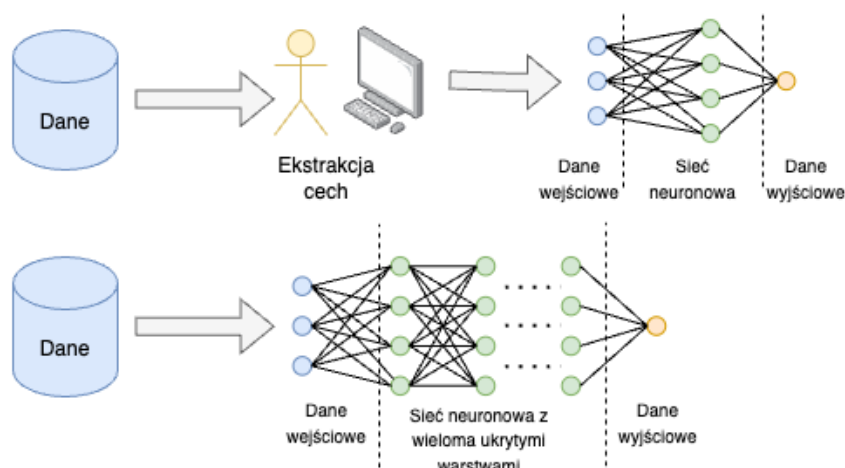
2. Uczenie głębokie i architektury sieci neuronowych

Uczenie maszynowe (ang. *machine learning*) jest od lat wykorzystywane do analizy danych medycznych. Klasyczne podejścia polegają na tym, że dane wejściowe są najpierw przetwarzane ręcznie, gdy użytkownik wybiera istotne cechy (np. wielkość zmiany, intensywność barwienia, kształt komórek), a dopiero potem model na ich podstawie uczy się klasyfikować i/lub przewidywać rezultat końcowy. Skuteczność takich metod w dużym stopniu zależy od jakości wybranych cech oraz doświadczenia osoby przygotowującej dane. Modele tego typu często składają się z jednej lub dwóch warstw obliczeniowych i mają ograniczoną zdolność rozpoznawania bardziej złożonych wzorców (Litjens i in., 2017) (ryc. 1, panel górny).

Wraz ze wzrostem wydajności systemów informatycznych, zwłaszcza wykorzystaniem jednostek przetwarzania grafiki (GPU) w uczeniu maszynowym powstał kolejny jego podzbiór zwany uczeniem głębokim (*deep learning*). W przeciwieństwie do klasycznego uczenia maszynowego uczenie głębokie opiera się na sieciach neuronowych o wielowarstwowej strukturze. Sieci te automatycznie uczą się reprezentacji danych, a model samodzielnie wyodrębnia te, które są najbardziej przydatne do rozwiązania danego zadania (ryc. 1, panel dolny). W przypadku danych obrazowych może to być wykrycie konturów, struktur tkankowych lub wzorców charakterystycznych dla zmian patologicznych (Hosny i in., 2018b).

Najczęściej stosowaną architekturą sieci głębokich w analizie obrazów medycznych są konwolucyjne sieci neuronowe (CNN). Sieci te przetwarzają dane przy użyciu kolejnych warstw i uczą się coraz bardziej złożonych wzorców – od prostych krawędzi do skomplikowanych układów komórek czy struktur narządowych. Działanie sieci CNN opiera się na filtrach, które przeszukują obraz i identyfikują fragmenty istotne diagnostycznie, co znacznie zwiększa ich skuteczność w porównaniu z klasycznymi metodami (Litjens i in., 2017).

W biomedycynie sieci konwolucyjne wykorzystywane są m.in. do segmentacji obrazów, klasyfikacji zmian nowotworowych, rozpoznawania struktur w mikroskopii cyfrowej oraz analizy preparatów histopatologicznych (Espinoza i Dong, 2020). Ich zastosowanie pozwala na znaczne przyspieszenie procesu diagnostycznego i poprawę powtarzalności wyników. Przykładowo, w analizie tomografii komputerowej, sieci CNN wykrywają zmiany nowotworowe z dokładnością porównywalną do radiologów, a w mammografii wspomagają wykrywanie mikrozwapnień i guzków niewidocznych przy pierwszym odczycie (Fico i in., 2023; Hosny i in., 2018a).



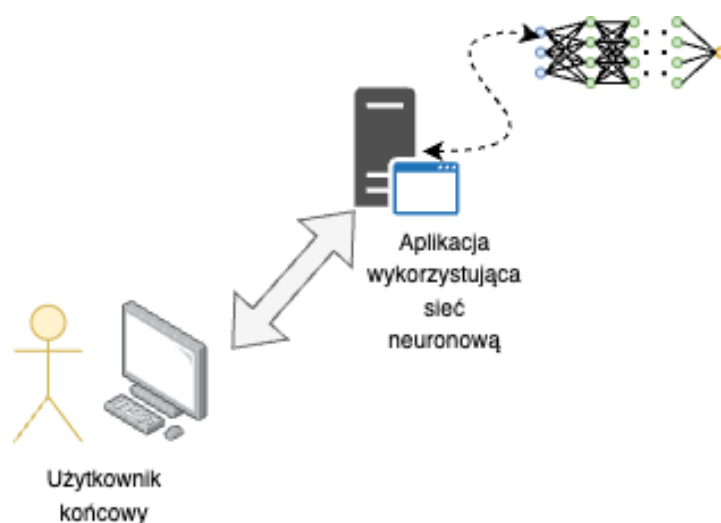
Rycina 1. Różnice w budowie sieci i sposobie przygotowania danych pomiędzy klasycznym uczeniem maszynowym (panel górny) a uczeniem głębokim (panel dolny) (rys. M. Gałka).

3. Podejścia do tworzenia aplikacji wykorzystujących wytrenowane modele AI

Zastosowanie sztucznej inteligencji w biomedycynie nie ogranicza się jedynie do tworzenia algorytmów analitycznych. Równie ważnym etapem jest wdrożenie gotowych modeli do aplikacji, które będą wykorzystywane w rzeczywistych warunkach klinicznych. Najczęściej polega to na zaimplementowaniu wcześniej wytrenowanej i przetestowanej sieci neuronowej w oprogramowaniu, które udostępnia użytkownikowi końcowemu interfejs do przetwarzania danych i uzyskiwania wyników (ryc. 2).

W tradycyjnych systemach diagnostycznych analiza danych wymagała obecności specjalisty, który interpretowałby wyniki i podejmował decyzje. W nowoczesnych rozwiązaniach opartych na AI część tego procesu może być zautomatyzowana. Systemy tego typu są najczęściej realizowane w modelu serwerowym (Dauvin i in., 2019). Aplikacja, działająca jako interfejs użytkownika, przesyła dane wejściowe do modułu analitycznego, w którym został użyty model AI. Po przetworzeniu danych wynik jest przesyłany z powrotem i prezentowany w formie tekstowej, graficznej lub liczbowej. Takie podejście umożliwia integrację z istniejącymi systemami szpitalnymi oraz przetwarzanie dużej liczby danych bez konieczności lokalnego trenowania modeli.

W praktyce medycznej aplikacje wykorzystujące sztuczną inteligencję wspierają m.in. klasyfikację zmian nowotworowych na podstawie obrazów, ocenę ekspresji biomarkerów w analizach molekularnych oraz wykrywanie subtelnych zmian w danych histopatologicznych. Ich wdrażanie pozwala na skrócenie czasu analizy, redukcję błędów oraz standaryzację wyników pomiędzy różnymi ośrodkami (Topol, 2019).



Rycina 2. Schemat działania aplikacji wykorzystującej wytrenowaną sieć neuronową. Użytkownik końcowy dostarcza dane poprzez interfejs (np. obraz medyczny). Aplikacja przesyła dane do modułu AI, który przetwarza je i zwraca wynik poprzez ten sam interfejs (rys. M. Gałka).

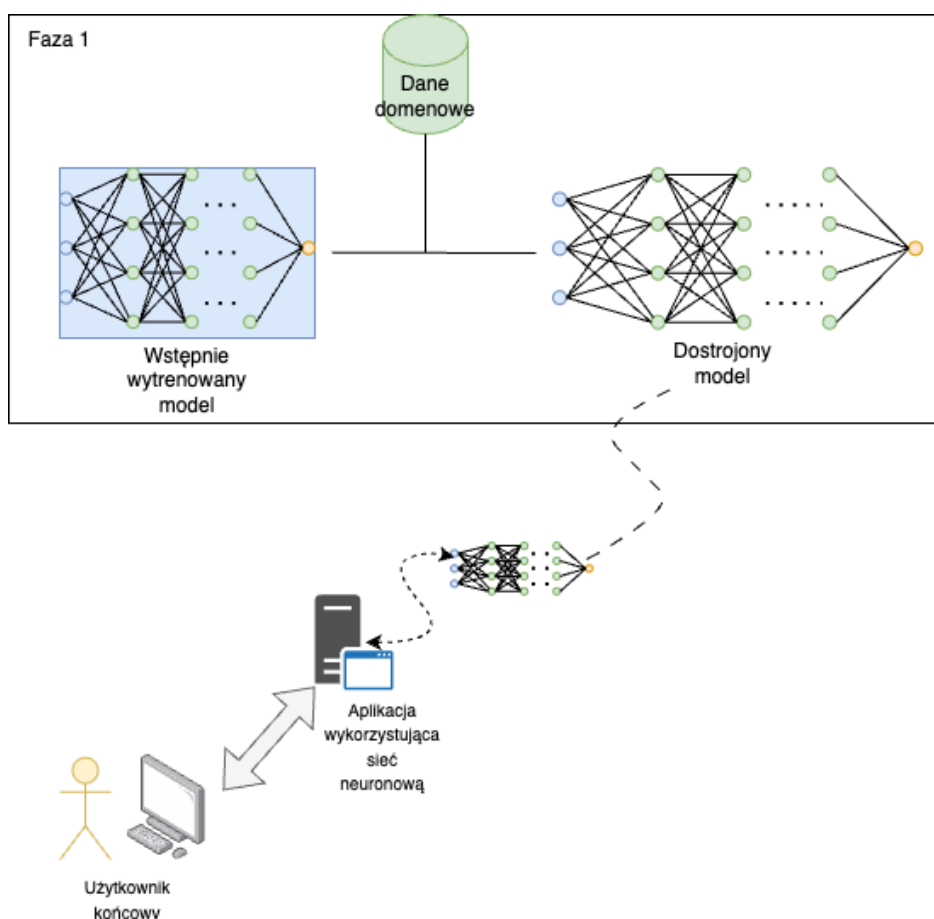
3.1. Dostrajanie modeli AI (*fine-tuning*)

W wielu przypadkach nie ma konieczności tworzenia modelu AI od podstaw. Zamiast tego można wykorzystać już istniejący model wytrenowany na dużym zbiorze danych ogólnych, a następnie odpowiednio sprofilować go do konkretnego zastosowania. Proces ten nazywany jest dostrajaniem (ang. *fine-tuning*) i polega na dalszym uczeniu gotowego modelu przy użyciu danych specyficznych dla danej dziedziny, instytucji lub zadania, nazywanych danymi domenowymi (ryc. 3) (Lu i in., 2024; Mohn i in.,

2023). Dostrajanie pozwala zwiększyć dokładność i trafność modelu w sytuacjach, gdy dane wejściowe różnią się od tych, na których model był oryginalnie trenowany. Może to dotyczyć np. zmian w sposobie barwienia preparatów histologicznych, rozdzielczości obrazów, typu używanego sprzętu lub specyfiki przypadków występujących w danym ośrodku. Dzięki dostrojeniu model staje się bardziej odporny na lokalne różnice i lepiej dopasowany do rzeczywistego zastosowania (Tajbakhsh i in., 2020).

Technika ta jest wykorzystywana m.in. w analizie obrazów mikroskopowych, gdzie ogólne modele rozpoznające typy komórek są dostrajane do wykrywania konkretnych zmian nowotworowych w określonym typie tkanki. Podobnie w analizie danych molekularnych – model ogólny może być dostrojony tak, by rozpoznawał profile ekspresji związane z odpowiedzią na konkretną terapię. W przypadku modeli językowych możliwe jest dostrojenie ich działania do analizy dokumentacji medycznej lub wyników badań w danym języku lub kontekście.

Proces dostrajania może być przeprowadzany lokalnie – przy użyciu danych zgromadzonych w konkretnym szpitalu lub jednostce badawczej – co ma znaczenie z punktu widzenia ochrony danych i dopasowania do lokalnych warunków. W większości przypadków wykorzystuje się architekturę *transfer learning*, gdzie dostrojenie obejmuje jedynie ostatnie warstwy sieci, co skraca czas i zasoby potrzebne do wykonania tego procesu.



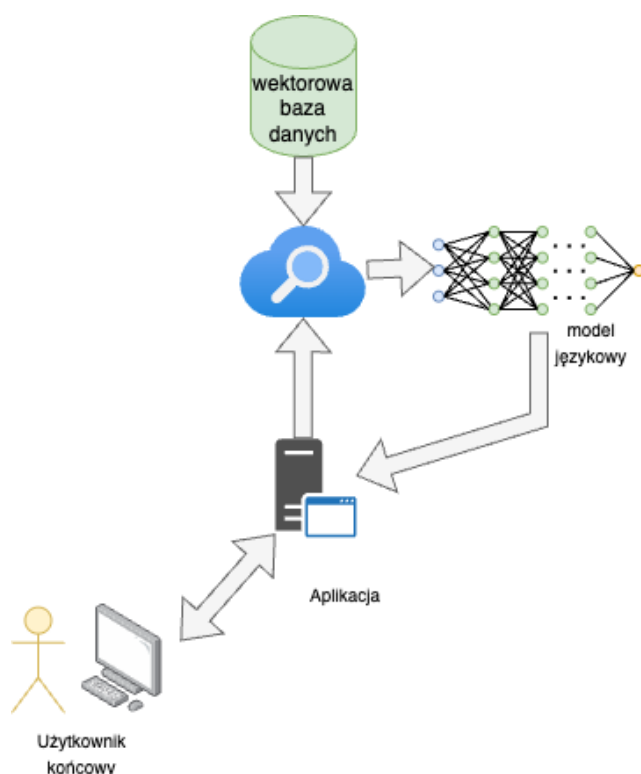
Rycina 3. Dostrajanie modeli AI. Uprzednio dostrojony model zostaje wykorzystywany do przetwarzania danych z aplikacji (rys. M. Gałka).

3.2. Aplikacje typu RAG

W ostatnich latach, równoległe z rozwojem modeli głębokiego uczenia, pojawiła się nowa klasa narzędzi wykorzystujących duże modele językowe (ang. Large Language Model, LLM). Wśród nich coraz częściej stosowana jest technika RAG (ang. Retrieval-Augmented Generation, RAG), która pozwala łączyć możliwości generatywnej sztucznej inteligencji z dodatkowymi danymi pochodzącymi ze źródeł zewnętrznych, najczęściej specjalistycznych baz wiedzy (Ge i in., 2024; Miao i in., 2024).

W podejściu tym dane są wcześniej przetwarzane i dzielone na mniejsze fragmenty (tzw. dokumenty wektorowe), które następnie umieszcza się w bazie danych zoptymalizowanej pod kątem wyszukiwania podobieństw semantycznych. Kiedy użytkownik zadaje pytanie lub przekazuje dane wejściowe, system najpierw przeszukuje tę bazę w celu znalezienia kontekstowych informacji, a dopiero potem przekazuje je do modelu językowego, który generuje odpowiedź. Dzięki temu odpowiedzi modelu mogą uwzględniać aktualne i domenowe informacje, które nie zostały uwzględnione w jego pierwotnym treningu (ryc. 4).

W kontekście biomedycyny technika RAG może znaleźć zastosowanie m.in. w analizie dokumentacji medycznej, generowaniu streszczeń raportów klinicznych oraz automatycznej interpretacji wyników badań laboratoryjnych. Może również wspierać lekarzy w dostępie do najnowszej literatury naukowej i rekomendacji klinicznych, bazując na przeszukiwaniu lokalnych lub ogólnodostępnych zbiorów publikacji. Przykładem jest system wspomagania decyzji klinicznej, który korzysta z lokalnych protokołów leczenia, publikacji naukowych oraz danych pacjenta, aby wygenerować dopasowaną do kontekstu rekomendację. Zaletą tego rozwiązania jest jego elastyczność, gdyż system podlega na bieżąco aktualizacji poprzez uzupełnianie bazy wiedzy bez konieczności ponownego trenowania modelu (Yang i in., 2025).



Rycina 4. Schemat działania aplikacji typu RAG. Użytkownik wprowadza zapytanie, które jest przetwarzane przez moduł wyszukiwania. Znalezione dokumenty kontekstowe trafiają do modelu językowego, który generuje odpowiedź na podstawie zarówno zapytania, jak i odnalezionych treści. Wynik jest zwracany przez ten sam interfejs (rys. M. Gałka).

4. Aplikacje AI w diagnostyce obrazowej

Diagnostyka obrazowa od lat stanowiła podstawowe narzędzie rozpoznawania i monitorowania chorób, jednak przez długi czas opierała się wyłącznie na wiedzy i doświadczeniu specjalisty. Ocena zależała od subiektywnego podejścia diagnostów, a wykrywalność zmian, szczególnie subtelnych lub umiejscowionych nietypowo, nie była w pełni zadowalająca. W badaniach retrospektywnych wykazano, że odsetek zmian nieuwzględnionych w pierwszym opisie potrafił sięgać kilkunastu procent, a wskaźnik ten był mocno związany z dużym obciążeniem pracą (Brady, 2017).

Wprowadzenie metod głębokiego uczenia, przede wszystkim konwolucyjnych sieci neuronowych, umożliwiło istotną zmianę podejścia do analizy obrazów medycznych. Modele te, trenowane na dużych zestawach danych, wykazują wysoką skuteczność w detekcji zmian patologicznych i analizie obrazu. W licznych badaniach porównawczych AI osiągała wyniki zbliżone lub przewyższające rezultaty uzyskiwane przez specjalistów w określonych zadaniach przy jednoczesnym znacznym skróceniu czasu analizy (Ardila i in., 2019; McKinney i in., 2020).

W tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym sieci CNN są wykorzystywane do automatycznej segmentacji narządów, detekcji ognisk patologicznych oraz oceny ich charakterystyki. W praktyce oznacza to, że system może wskazać radiologowi obszary potencjalnie nieprawidłowe, a także zaproponować klasyfikację zmian, np. według skali TNM (ang. Tumor-Node-Metastasis), klasyfikującej stopień zaawansowania nowotworów, lub BIRADS (ang. Breast Imaging-Reporting and Data System), opisującej i klasyfikującej zmiany w badaniach obrazowych piersi, takich jak mammografia, USG i rezonans magnetyczny. Przykładowo, w analizie obrazów klatki piersiowej AI potrafi zidentyfikować drobne guzki płuc, zmiany śródmiąższowe czy nieprawidłowości naczyniowe, także w przypadkach trudnych do oceny w standardowym odczycie radiologicznym (Hwang i in., 2019).

W mammografii zastosowanie AI pozwoliło zmniejszyć liczbę wyników fałszywie dodatnich, które prowadziły do niepotrzebnych biopsji, a jednocześnie zwiększyć wykrywalność zmian nowotworowych w piersiach o dużej gęstości gruczołowej. W jednym z największych badań przeprowadzonych na danych z Wielkiej Brytanii i USA zastosowanie systemu AI pozwoliło zmniejszyć konieczność podwójnego odczytu i jednocześnie wykryć więcej nowotworów niż tradycyjny zespół dwóch radiologów (McKinney i in., 2020).

W obszarze mikroskopii cyfrowej i patologii cyfrowej (ang. *digital pathology*) zastosowanie sztucznej inteligencji umożliwia analizę całych preparatów histopatologicznych w formie cyfrowej. Algorytmy potrafią wykrywać komórki atypowe, lokalizować nacieki zapalne, oceniać liczbę dzielących się komórek oraz klasyfikować tkanki na podstawie cech morfologicznych i sposobu barwienia. Rozwiązania te znalazły praktyczne zastosowanie m.in. w ocenie raka prostaty, gdzie AI wspiera klasyfikację według skali Gleasona (Campanella i in., 2019). Omawiane systemy pomagają m.in. w ocenie ekspresji biomarkerów, takich jak receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu HER2 (w przypadku raka piersi), biomarker proliferacji komórek Ki-67 czy receptor programowanej śmierci komórki (PD-L1), zwiększając precyzję ilościowej oceny i redukując rozbieżności między laboratoriami (Booth i in., 2019; Campanella i in., 2019; Pantanowitz i in., 2020). Dzięki zastosowaniu sztucznej inteligencji możliwa jest szybsza analiza oraz większa powtarzalność wyników w porównaniu z oceną dokonywaną przez diagnostów. Różnice te są szczególnie widoczne, gdy wymagana jest analiza dużej liczby preparatów w krótkim czasie (Pantanowitz i in., 2020).

Wprowadzenie ujednoliconych modeli AI do oceny preparatów cyfrowych pozwala na standaryzację interpretacji między ośrodkami, co jest szczególnie istotne w przypadku oceny ekspresji markerów immunohistochemicznych oraz klasyfikacji stopnia złośliwości nowotworów. Zastosowanie algorytmów opartych na AI przyczynia się do redukcji błędów diagnostycznych w zakresie wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych. Tradycyjne systemy oparte na ocenie specjalisty są wrażliwe na czynniki ludzkie, takie jak zmęczenie, nieuwaga czy brak porównania z wcześniejszymi badaniami. Dzięki wysokiej powtarzalności i odporności na czynniki zewnętrzne AI może identyfikować zmiany przeoczone przez człowieka lub wskazywać przypadki wymagające ponownej oceny. W metaanalizie opublikowanej w „Radiology” wykazano, że systemy wspomaganie decyzji oparte na AI wykrywały do 70% zmian nowotworowych nadinterpretowanych przez radiologów, co

zmniejszyło liczbę wyników fałszywie dodatnich o ponad 20% (Liang i in., 2016). Podobnie wykazano w badaniu dotyczącym mammografii opublikowanym w „The Lancet Digital Health” – integracja AI z praktyką kliniczną pozwalała zmniejszyć liczbę fałszywie dodatnich wyników bez obniżania czułości diagnostycznej (Koehler i in., 2020).

AI funkcjonuje bardzo często jako system drugiego odczytu. Obecnie wyróżnia się dwa modele użycia sztucznej inteligencji: 1) równoległa ocena ze specjalistą; 2) zastosowanie AI jako filtra wstępnego oceniającego poszczególne przypadki i klasyfikującego je według ryzyka zachorowania. W efekcie możliwe stało się przyspieszenie analizy najpoważniejszych przypadków. W szpitalach, gdzie liczba badań obrazowych stale rośnie, takie zastosowanie ma wymierne znaczenie dla organizacji pracy i zmniejszenia obciążenia zespołów diagnostycznych (Topol, 2019).

Nowoczesne systemy raportowania mogą automatycznie generować podsumowania opisów z uwzględnieniem lokalizacji zmian, ich rozmiaru, charakteru oraz przewidywanej klasyfikacji klinicznej. Informacje te mogą być automatycznie integrowane z elektroniczną dokumentacją pacjenta (EHR), co skraca czas oczekiwania na decyzję terapeutyczną i umożliwia szybkie konsultacje interdyscyplinarne pomiędzy radiologami, patomorfologami a klinicystami (Mehdiratta i in., 2025; Najjar, 2023).

Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej znajduje już praktyczne odzwierciedlenie w wielu krajach. W Stanach Zjednoczonych Ameryki systemy oparte na AI zostały zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do wspomagania diagnostyki raka piersi, prostaty oraz udarów mózgu (Benjamins i in., 2020). W Europie technologia ta jest wdrażana w ramach programów pilotażowych w systemach publicznej opieki zdrowotnej. W Wielkiej Brytanii Narodowa Służba Zdrowia (NHS) uruchomiła największe na świecie badanie nad wykorzystaniem AI w diagnostyce raka piersi – przeanalizowano około 700 000 mammografii w ciągu kilku lat (Venkatesan, 2025).

W ośrodkach onkologicznych sztuczna inteligencja jest wykorzystywana do porównywania badań obrazowych wykonanych w różnych odstępach czasu oraz do automatycznego analizowania progresji choroby. Pozwala to zarówno na wcześniejsze wykrycie nawrotów, jak i obiektywną ocenę skuteczności terapii, co ma istotne znaczenie w badaniach klinicznych. Z kolei w badaniach przesiewowych AI wykazuje wysoką czułość przy jednoczesnym ograniczeniu liczby fałszywie pozytywnych wyników, co przekłada się na większą efektywność programów przesiewowych (Chassagnon i in., 2023).

Mimo obiecujących wyników i rosnącej liczby wdrożeń stosowanie AI w diagnostyce obrazowej nie jest wolne od ograniczeń. Kluczowym problemem pozostaje jakość danych wejściowych. Dotychczas stosowane modele wykazują wysoką wrażliwość na artefakty obecne w medycynie obrazowej, niską jakość skanów czy różnice w protokołach obrazowania między ośrodkami. Może to prowadzić do spadku skuteczności modelu w warunkach rzeczywistych, jeśli różnią się one od warunków, w których model był trenowany (McCradden i in., 2020).

Innym istotnym ograniczeniem jest zjawisko przeuczenia (ang. *overfitting*), czyli sytuacja, w której model działa dobrze na danych treningowych, ale ma ograniczoną zdolność generalizacji. W kontekście diagnostyki obrazowej może to prowadzić do nadmiernego dopasowania do cech technicznych obrazu (np. szumu, kontrastu), a nie do rzeczywistej zmiany chorobowej. Dlatego wprowadzenie AI do praktyki klinicznej wymaga szeroko zakrojonej walidacji na niezależnych zbiorach danych oraz ciągłego monitorowania jakości działania systemu (Montesinos López i in., 2022).

W miarę rozwoju metod integracji danych coraz większą wagę przywiązuje się także do łączenia informacji pochodzących z obrazowania z danymi molekularnymi i klinicznymi. Złożone modele multimodalne, które analizują zarówno obrazy medyczne, jak i dane genetyczne, laboratoryjne oraz historię leczenia, cechują się wyższą skutecznością w przewidywaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowaną terapię czy w klasyfikacji zaawansowania nowotworów (Luchini i in., 2022).

Podsumowując, zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej zrewolucjonizowało wiele aspektów pracy klinicznej. Systemy AI zwiększają czułość i swoistość analiz, ograniczają liczbę błędów, wspierają młodszych specjalistów i skracają czas oczekiwania na diagnozę. Wyzwania, takie jak potrzeba standaryzacji danych, walidacji zewnętrznej i integracji multimodalnej, pozostają aktualne, ale nie przekreślają korzyści płynących z dalszego rozwoju tej technologii.

5. Personalizacja leczenia i AI w analizie molekularnej

Rzeczywisty rozwój biologii molekularnej i genomiki doprowadził do powstania nowych strategii leczenia, w których dobór terapii opiera się nie tylko na rozpoznaniu histopatologicznym, ale także na charakterystyce molekularnej nowotworu. W tradycyjnym modelu leczenia onkologicznego pacjenci byli kwalifikowani do terapii na podstawie lokalizacji guza, stopnia jego złośliwości i ogólnego stanu klinicznego chorego. Podejście to, choć wciąż powszechne, często pomijało istotne różnice biologiczne między nowotworami tej samej lokalizacji, co prowadziło do niejednorodnej skuteczności terapii i trudności w przewidywaniu odpowiedzi.

Wprowadzenie danych omicznych, w tym genomiki, transkryptomiki, epigenomiki i metabolomiki, pozwoliło na bardziej precyzyjną klasyfikację nowotworów, identyfikację celów terapeutycznych i prognozowanie efektów leczenia. Jednak ilość i złożoność tych danych szybko przekroczyły możliwości tradycyjnych metod analizy. Dzięki zastosowaniu AI, a w szczególności techniki głębokiego uczenia, możliwe stały się integracja, analiza i interpretacja danych wielowymiarowych (Kuenzi i in., 2020; Topol, 2019).

Modele AI umożliwiają m.in. klasyfikację molekularną guzów, identyfikację pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanych, a także predykcję oporności na leczenie. Jak opisano powyżej, w przeciwieństwie do klasycznych metod statystycznych modele głębokiego uczenia nie wymagają uprzedniego wyboru zmiennych – mogą analizować całe profile ekspresji genów, mutacji lub metylacji i samodzielnie wydobywać wzorce korelujące z odpowiedzią terapeutyczną.

W ostatnich latach rozwijane są także algorytmy integrujące dane omiczne z danymi nieomicznymi pacjenta, tj. wiekiem, płcią, wskaźnikami zapalnymi, wcześniejszymi terapiami czy wynikami obrazowania. Modele te pozwalają na tworzenie tzw. profili wielowymiarowych pacjenta, w których łączone są cechy biologiczne i kliniczne w celu określenia ryzyka progresji choroby, toksyczności zalecanej terapii lub prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie immunologiczne (Lopez de Maturana i in., 2019; Subramanian i in., 2020).

Jednym z pierwszych obszarów zastosowania AI w analizie molekularnej było wspomaganie interpretacji biomarkerów nowotworowych. Klasyczne podejścia, oparte na analizie pojedynczych genów lub niewielkich paneli markerów, szybko okazały się niewystarczające wobec rosnącej liczby dostępnych danych. Obecnie, przy wykorzystaniu sekwencjonowania nowej generacji (NGS), możliwe jest pozyskanie pełnych profili mutacyjnych, transkryptomicznych oraz metylacyjnych, co wymaga narzędzi do ich skutecznej integracji i interpretacji.

AI pozwala na automatyczną klasyfikację nowotworów na podstawie ekspresji genów, mutacji lub cech regulatorowych. W badaniach nad rakiem jelita grubego (CRC) zastosowano modele głębokiego uczenia do rozróżnienia podtypów molekularnych CRC i wykazano ich związek z odpowiedzią na chemioterapię i immunoterapię (Kather i in., 2019). Podobne podejścia rozwijane są w kontekście raka piersi, płuca, czerniaka oraz nowotworów mózgu, gdzie AI wspiera wybór terapii celowanej i przewidywanie oporności na leczenie (Huang i in., 2024; Khalighi i in., 2024; Vrdoljak i in., 2023).

Dynamicznie rozwijającą się dziedziną jest również transkryptomika przestrzenna. Jest to technika pozwalająca na analizę ekspresji genów z uwzględnieniem ich rozmieszczenia przestrzennego w obrębie tkanki. Połączenie tej technologii z AI umożliwia identyfikację mikrośrodków nowotworowych (niszy guza), trójwymiarowego układu nacieków immunologicznych, a także lokalnych ośrodków oporności (Marx, 2021). Przykładem takiego zastosowania AI jest projekt METI (ang. Molecular & Spatial Transcriptomic Integration), w którym dane z sekwencjonowania przestrzennego są analizowane za pomocą modeli głębokiego uczenia w celu mapowania tzw. immunologicznych krajobrazów nowotworów. Dzięki temu możliwa stała się identyfikacja obecności limfocytów T cytotoksycznych w konkretnych regionach guza, ale także określenie poziomu odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych (ICIs) (Hao i in., 2021). W przypadku raka nerki zastosowanie AI do przestrzennej analizy transkryptomicznej wykazało istnienie lokalnych stref immunosupresji, niemożliwych do zidentyfikowania w klasycznej diagnostyce laboratoryjnej. Takie informacje mogą być kluczowe dla planowania terapii, np. przez wskazanie konieczności łączenia konwencjonalnej terapii z lekami przeciwdziałającymi wyciszeniu odpowiedzi immunologicznej (Moncada i in., 2020).

Zastosowanie AI w personalizacji leczenia obejmuje również analizę zmienności genetycznej wpływającej na metabolizm leków, czyli na farmakogenomikę. W przeszłości identyfikacja wariantów genów kodujących enzymy metabolizujące leki była czasochłonna i ograniczała się do kilku wybranych markerów (np. cytochromu P450 – CYP2C9, metylotransferazy tiopurynowej – TPMT). Dzięki narzędziom AI możliwe stało się równoległe przetwarzanie dużych zestawów danych genotypowych i klinicznych, co pozwala na przewidywanie reakcji organizmu na leki w sposób znacznie bardziej kompleksowy (Relling i Evans, 2015).

Modele uczące się na podstawie danych wielowymiarowych mogą integrować informacje o polimorfizmach, mutacjach somatycznych, danych klinicznych, wcześniejszych odpowiedziach na leczenie oraz interakcjach między lekami. Przykładem są systemy predykcyjne stosowane w terapii przeciwnowotworowej, które oceniają, czy pacjent odniesie korzyść z podania określonego inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI), immunoterapii lub chemioterapii. W niektórych badaniach modele AI przewyższały standardowe algorytmy regresyjne w przewidywaniu toksyczności leczenia u pacjentów z nowotworami hematologicznymi (Abdul Rasool Hassan i in., 2025).

Szczególnym przypadkiem wykorzystania AI w personalizacji terapii jest ocena tzw. *tumor mutational burden* (TMB), czyli liczby mutacji somatycznych w guzie, jako wskaźnika odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię. W tradycyjnym podejściu TMB wyznacza się poprzez sekwencjonowanie całogenomowe lub exomowe, co wiąże się z wysokimi kosztami i ograniczoną dostępnością. Modele AI pozwalają oszacować TMB na podstawie uproszczonych danych, np. z paneli genowych, danych klinicznych lub nawet obrazów histopatologicznych (Katzir i in., 2022). Analiza TMB z preparatów barwionych eozyną i hematoksyliną (H&E) charakteryzowała się wysoką korelacją z wynikami sekwencjonowania. Podejście to umożliwia szybką i nieinwazyjną ocenę pacjentów pod kątem kwalifikacji do leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych PD-1/PD-L1, szczególnie w sytuacjach, gdy pełne dane molekularne nie są dostępne (Zhai i in., 2020).

W kontekście immunoterapii AI znajduje także zastosowanie w analizie mikrosieci sygnałowych i interakcji między komórkami układu odpornościowego. Modele te uwzględniają ekspresję ligandów, receptorów immunologicznych oraz obecność komórek efektorowych w mikrośrodowisku guza, co pozwala lepiej przewidywać szanse odpowiedzi na leczenie oraz unikać niepotrzebnej ekspozycji pacjenta na nieskuteczną terapię (Zhao i in., 2021).

Podobnie jak w innych dziedzinach wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie molekularnej i personalizacji leczenia wiąże się z szeregiem przedstawionych powyżej ograniczeń. Najistotniejszym elementem pozostaje standaryzacja danych, na których trenowane są modele AI. Dane omiczne, w tym profile transkryptomyczne czy sekwencjonowania genowego, różnią się znacząco między platformami technologicznymi, ośrodkami, a nawet metodami przygotowania próbki, co warunkuje konieczność właściwego, specyficznego wytrenowania (Graw i in., 2021).

Kolejnym wyzwaniem jest przeuczenie modeli (ang. *overfitting*). W przypadku analiz omicznych, gdzie liczba genów lub transkryptów może sięgać dziesiątek tysięcy, sieć neuronowa może nie odwzorowywać rzeczywistych zależności biologicznych (Warren i in., 2015). Niezbędna staje się także walidacja zewnętrzna modeli zarówno na poziomie danych, jak i zastosowań klinicznych. Wyniki analiz AI nie powinny być traktowane jako samodzielna decyzja terapeutyczna, ale jako uzupełnienie dotychczasowej wiedzy klinicznej. Wymaga to ścisłej współpracy zespołów bioinformatycznych, molekularnych i klinicznych, a także dostępu do wystandaryzowanych baz danych i transparentnych algorytmów (Almeida Machado Costa i in., 2022).

Nie bez znaczenia pozostają także kwestie etyczne związane z zastosowaniem sztucznej inteligencji w ochronie zdrowia. Główne wyzwania obejmują ochronę prywatności pacjentów, możliwość popełnienia błędów przez modele, a także brak przejrzystości mechanizmów decyzyjnych (tzw. *black-box problem*), co może wpływać na zaufanie: lekarzy do wyników dostarczanych przez modele AI oraz pacjentów do decyzji klinicznych podejmowanych na ich podstawie. (Rajkomar i in., 2018).

Pomimo tych ograniczeń możliwości AI w zakresie integracji danych wielowymiarowych, identyfikowania nieoczywistych wzorców oraz przewidywania skuteczności terapii otwierają nowe perspektywy personalizacji leczenia. Systemy te mogą nie tylko wspomagać wybór optymalnej terapii, ale także

przyczynić się do zmniejszenia toksyczności leczenia i poprawy jakości życia pacjentów (Huanbutta i in., 2024; Johnson i in., 2021; Stafie i in., 2023).

6. Tworzenie aplikacji AI: od modelu do kliniki

Wdrożenie sztucznej inteligencji do praktyki klinicznej nie kończy się na stworzeniu skutecznego modelu predykcyjnego. Kluczowym etapem jest bowiem opracowanie aplikacji, która umożliwi jej wykorzystanie przez użytkownika końcowego – lekarza lub diagnostę laboratoryjnego. Proces ten obejmuje nie tylko integrację wytrenowanej sieci neuronowej z systemem informatycznym, lecz także zapewnienie bezpieczeństwa danych, stabilności działania, czytelnego interfejsu oraz zgodności z regulacjami prawnymi i medycznymi (Mohn i in., 2023).

Typowa architektura aplikacji AI składa się z trzech warstw: interfejsu użytkownika, serwera aplikacyjnego oraz silnika predykcyjnego, w którym działa uprzednio wytrenowany model. Po stronie użytkownika aplikacja pozwala na wprowadzenie danych (np. obrazów, wyników badań, metadanych pacjenta), a po stronie serwera – na ich przetworzenie, analizę i prezentację wyników. W warunkach klinicznych oznacza to m.in. detekcję zmian w obrazach rentgenowskich RTG, klasyfikację tkanek w preparacie histopatologicznym czy rekomendacje terapeutyczne na podstawie danych molekularnych i klinicznych.

W przypadku modeli uczonych ogólnie skuteczność może być niewystarczająca w specyficznych warunkach lokalnych, m.in. ze względu na różnice w rozdzielczości obrazu, metodach barwienia preparatów czy charakterystyce przypadków klinicznych. Rozwiązaniem tego problemu jest *fine-tuning* – ponowne dostosowanie modelu przy użyciu lokalnych danych, co pozwala zwiększyć trafność predykcji oraz odporność na różnice między danymi treningowymi a roboczymi (Lu i in., 2024).

Dostrajane modele są wykorzystywane np. w aplikacjach do klasyfikacji preparatów histopatologicznych lub oceny ekspresji markerów immunohistochemicznych. Dzięki uwzględnieniu lokalnych cech, takich jak specyfika barwienia, typ używanego skanera czy charakter próbek, możliwa jest lepsza adaptacja modelu do warunków pracy konkretnego laboratorium.

Obok klasycznych aplikacji opartych na modelach predykcyjnych coraz większe znaczenie zyskują systemy typu RAG. W rozwiązaniach tych duży model językowy (LLM) wspierany jest przez bazę wiedzy domenowej. Pozwala to na generowanie podsumowań dokumentacji medycznej, rekomendacji diagnostycznych lub streszczeń artykułów naukowych przy jednoczesnym korzystaniu z aktualnych protokołów, lokalnych wytycznych i baz danych medycznych (Ge i in., 2024; Miao i in., 2024).

Integracja LLM z bazami wiedzy pozwala na tworzenie systemów interaktywnych, takich jak asystenci kliniczni, działających w czasie rzeczywistym. Przeszukują oni protokoły diagnostyczne, artykuły naukowe czy bazy leków w odpowiedzi na konkretne zapytanie lekarza. Istotne jest to, że LLM nie „zgaduje”, lecz korzysta z rzeczywistych danych zapisanych w wektorowych bazach semantycznych, co zwiększa wiarygodność i ogranicza ryzyko tzw. halucynacji modelu (Wang i in., 2024; Yang i in., 2025).

Coraz częściej stosuje się podejścia hybrydowe, w których dostrojony do konkretnego zadania model (fine-tuned LLM lub CNN) współpracuje z systemem typu RAG. Przykładem może być system oceniający preparaty histopatologiczne w oparciu o lokalne dane (np. z patomorfologii), ale generujący raport z uwzględnieniem najnowszych wytycznych WHO, lokalnych protokołów oraz wiedzy literaturowej. Hybrydowe podejścia tego typu są szczególnie perspektywiczne w obszarach o szybkim postępie wiedzy, takich jak onkologia, neurologia czy choroby rzadkie (Wu i in., 2024).

Przykłady komercyjnych aplikacji AI pokazują, że integracja modeli z praktyką kliniczną jest nie tylko możliwa, ale coraz szerzej stosowana. System PathAI wspomaga ocenę preparatów histopatologicznych w diagnostyce nowotworów piersi i prostaty, co pozwala na automatyczne oznaczanie obszarów nowotworowych i klasyfikację zmian zgodnie ze skalą Gleasona. Aplikacje Aidoc wspierają radiologów w wykrywaniu krwotoków wewnątrzczaszkowych i zatorowości płucnej na podstawie obrazów TK. Należy podkreślić, że systemy te zostały już zatwierdzone przez FDA i stosowane są w kilkudziesięciu szpitalach (tabela 1). Z kolei zespół DeepMind opracował modele AI do analizy skanów siatkówki – wykryto zmiany charakterystyczne dla retinopatii cukrzycowej i zwyrodnienia plamki żółtej – z wynikami porównywalnymi do ekspertów okulistyki (De Fauw i in., 2018; McKinney i in., 2020).

Tabela 1. Wybrane oprogramowania AI stosowane w praktyce klinicznej, zatwierdzone przez FDA (FDA, 2025)

Aplikacja, firma, data zatwierdzenia	Zastosowanie
Galen™ Second Read™ / Ibex Medical Analytics Lt (24.01.2025)	Wspomagana analiza diagnostyczna paneli preparatów histopatologicznych, która przestrzennie charakteryzuje mikrośrodowisko guza
BriefCase-Triage / Aidoc Medical, Ltd. (14.02.2025)	Platforma scalająca systemy zdrowotne ze specjalizacji radiologicznej, kardiologicznej i naczyniowej oraz dane medyczne celem polepszenia pracy personelu i ogólnej opieki nad pacjentem
Swoop® Portable MR Imaging® System / Hyperfine, Inc. (21.05.2025)	Wspomagana rekonstrukcja obrazów z przenośnego RM o ultraniskim polu, co umożliwia uzyskanie dokładniejszych obrazów dzięki redukcji szumów – diagnostyka bezpośrednio przy pacjencie
Opulus™ Lymphoma Precision / Roche Molecular Systems (23.05.2025)	Wykorzystanie AI i uczenia maszynowego do usprawnienia analizy danych i przewidywań struktury nowych leków i bardziej skutecznego leczenia
MR Contour DL / GE HealthCare (1.04.2025)	Wspomaga pracę kardiologa poprzez umożliwienie łączenia opisów językowych z konkretnymi regionami na obrazach medycznych, co zapewnia stabilność i powtarzalność wyników w czasie rzeczywistym
Second Opinion®3D / Pearl Inc. (23.05.2025)	Analiza w czasie rzeczywistym zdjęć rentgenowskich 2D i 3D pacjentów w stomatologii

Każda aplikacja AI przeznaczona do zastosowania klinicznego musi spełniać określone wymogi prawne i jakościowe, w tym dotyczące walidacji klinicznej, certyfikacji (np. FDA, zgodności europejskiej – CE), zgodności z regulacjami dotyczącymi prywatności danych (RODO, HIPAA) oraz zabezpieczeń przed błędami systemowymi. Skuteczne przejście od modelu do aplikacji wymaga więc nie tylko algorytmu wysokiej jakości, ale również interdyscyplinarnej współpracy inżynierów, klinicystów, informatyków i ekspertów od regulacji medycznych.

Zastosowanie sztucznej inteligencji w biomedycynie nie jest pozbawione istotnych ograniczeń. Problemy te dotyczą, jak wskazano powyżej, zarówno samej technologii, jak i kontekstu jej wdrażania: jakości danych, przejrzystości algorytmów, interoperacyjności systemów szpitalnych oraz odpowiedzialności klinicznej. Jednak jednym z najczęściej dyskutowanych problemów jest brak przejrzystości modeli AI – szczególnie tych opartych na głębokim uczeniu. Wiele z nich działa jako tzw. czarne skrzynki (*black-box*), czyli systemy, których decyzji nie da się łatwo wyjaśnić lub odtworzyć. Dla wielu lekarzy i pacjentów niejasność mechanizmów działania modelu stanowi barierę zaufania, zwłaszcza w przypadkach, gdy decyzje diagnostyczne lub terapeutyczne odbiegają od standardu (Topol, 2019). Brak możliwości wskazania, dlaczego dany przypadek został zaklasyfikowany w określony sposób, utrudnia także weryfikację wyników oraz ewentualne korekty działania modelu.

7. Podsumowanie i kierunki rozwoju

W ostatnich latach sztuczna inteligencja stała się jednym z kluczowych elementów rozwoju medycyny opartej na danych (ang. *evidence-based medicine*, EBM). Wprowadzenie głębokiego uczenia do analizy obrazów medycznych, danych molekularnych oraz informacji klinicznych zmieniło sposób, w jaki przebiegają diagnostyka, kwalifikacja do terapii i monitorowanie leczenia. AI pozwoliła nie tylko

zwiększyć precyzję analizy, ale również przyspieszyć i zautomatyzować wiele procesów, które wcześniej wymagały żmudnej pracy człowieka (Topol, 2019).

Mimo to AI nie jest rozwiązaniem uniwersalnym. Jej skuteczność zależy od jakości danych wejściowych, poprawności procesu trenowania modelu oraz kontekstu klinicznego, w jakim jest wykorzystywana. Wciąż istnieje potrzeba starannej walidacji algorytmów, zapewnienia ich przejrzystości oraz kontroli ryzyka wynikającego z błędnych predykcji. Rola człowieka – zarówno jako projektanta systemu, jak i użytkownika końcowego – pozostaje kluczowa na każdym etapie stosowania AI w biomedycynie (Topol, 2019).

W kolejnych latach można spodziewać się rozwoju systemów hybrydowych, łączyjących modele głębokiego uczenia z dużymi modelami językowymi (LLM) i bazami wiedzy domenowej. Takie podejścia pozwolą nie tylko na analizę danych pacjenta, ale także na dynamiczne uwzględnianie nowych publikacji, protokołów i zaleceń. Integracja narzędzi predykcyjnych z kontekstem klinicznym otwiera drogę do tworzenia spersonalizowanych systemów wsparcia decyzji terapeutycznych (Topol, 2019).

Sztuczna inteligencja zmienia medycynę – ale tylko wtedy, gdy jest wdrażana odpowiedzialnie, transparentnie i z udziałem zespołów interdyscyplinarnych. Jej potencjał nie polega na zastąpieniu człowieka, lecz na wspieraniu procesów, które w erze rosnącej złożoności danych medycznych wymagają nowych narzędzi i nowego podejścia.

Kolejnym istotnym wyzwaniem jest stronniczość danych treningowych (tzw. *bias*). Modele AI uczą się na dostępnych zbiorach danych, które mogą być nierównomiernie rozłożone. Jednym z przykładów tego problemu jest nadreprezentacja pacjentów z określonych grup etnicznych, wiekowych, płciowych lub geograficznych. W efekcie modele AI mogą być mniej skuteczne w analizie przypadków należących do grup niedostatecznie reprezentowanych. Przykładowo, w analizie dermatologicznej obrazów skórnych modele trenowane głównie na danych osób o jasnej karnacji wykazywały niższą trafność w klasyfikacji zmian skórnych u pacjentów o ciemniejszej skórze (Adamson i Smith, 2018).

Zastosowanie AI w praktyce medycznej niesie również ryzyko błędnych diagnoz. Są one efektem zarówno błędów danych wejściowych, jak i wadliwego działania modelu. W przypadku zautomatyzowanych systemów opartych na CNN nawet niewielkie zakłócenia w obrazie (np. artefakty, rozmazania, niestandardowe kontrasty) mogą prowadzić do znaczących błędów klasyfikacyjnych. Bez odpowiedniego nadzoru specjalisty takie pomyłki mogą pozostać niezauważone i prowadzić do błędnych decyzji klinicznych.

Wdrażanie AI w biomedycynie rodzi także poważne pytania etyczne. Szczególnie wrażliwe obszary w tym zakresie to ochrona danych osobowych, zgoda pacjenta na wykorzystanie danych medycznych do trenowania modeli, a także odpowiedzialność za decyzje podejmowane przez algorytmy. W kontekście europejskich regulacji (RODO) oraz wymogów FDA czy Europejskiej Agencji Leków (EMA) konieczne staje się zapewnienie, że dane pacjentów są odpowiednio zanonimizowane i wykorzystywane zgodnie z obowiązującymi przepisami (Larrazabal i in., 2020).

Ograniczenia sprzętowe i organizacyjne również pozostają istotną barierą. W wielu ośrodkach medycznych systemy informatyczne nie są przystosowane do integracji narzędzi AI – brakuje interoperacyjności między szpitalnymi bazami danych, a możliwości obliczeniowe często są niewystarczające dla wdrożeń wymagających dużych zasobów jednostek przetwarzania grafiki (GPU) lub infrastruktury chmurowej. Wdrożenie nowoczesnych narzędzi wymaga nie tylko zakupu licencji, ale także przebudowy przepływów danych, szkoleń zespołów i zapewnienia zgodności z dokumentacją medyczną (Maleki Varnosfaderani i Forouzanfar, 2024).

Dodatkowo część systemów komercyjnych nie udostępnia szczegółów swoich algorytmów (własność intelektualna), co utrudnia ich walidację i adaptację w lokalnych warunkach klinicznych. Powoduje to ryzyko technologicznej zależności od dostawców zewnętrznych oraz trudność w modyfikacji narzędzi zgodnie z lokalnymi potrzebami (Bernal i Mazo, 2022; van Genderen i in., 2024).

Pomimo tych ograniczeń AI coraz szerzej wspiera medycynę, całkowicie zmieniając analizę obrazów medycznych, danych molekularnych i klinicznych dzięki wykorzystaniu głębokiego uczenia, zwłaszcza konwolucyjnych sieci neuronowych. Umożliwia to szybszą, dokładniejszą i bardziej zautomatyzowaną diagnostykę oraz personalizację leczenia, m.in. poprzez analizę profili genetycznych i transkryptomicznych. Wdrożenie AI do praktyki klinicznej wymaga jednak precyzyjnego dostrajania

modeli, zapewnienia bezpieczeństwa danych, walidacji algorytmów oraz przewyższenia barier technicznych i organizacyjnych. W najbliższych latach kluczowe będzie dalsze rozwijanie transparentnych, zintegrowanych systemów AI, które staną się realnym wsparciem dla zespołów klinicznych w podejmowaniu złożonych decyzji terapeutycznych.

Finansowanie: Praca była finansowana z dotacji statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: 6-171-503.

Bibliografia

- Abdul Rasool Hassan B., Mohammed A. H., Hallit S., Malaeb D., Hosseini H. 2025. Exploring the role of artificial intelligence in chemotherapy development, cancer diagnosis, and treatment: present achievements and future outlook. *Frontiers in Oncology* 15, nr art. 1475893. DOI: [10.3389/fonc.2025.1475893](https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1475893).
- Adamson A.S., Smith A. 2018. Machine Learning and Health Care Disparities in Dermatology. *JAMA Dermatology* 154(11), str. 1247–1248. DOI: [10.1001/jamadermatol.2018.2348](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2348).
- Almeida Machado Costa C., Wang X.F., Ellsworth C., Deng W.M. 2022. Polyploidy in development and tumor models in Drosophila. *Seminars in Cancer Biology* 81, str. 106–118. DOI: [10.1016/j.semcancer.2021.09.011](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.011).
- Ardila D., Kiraly A.P., Bharadwaj S., Choi B., Reicher J.J., Peng L., Tse D., Etemadi M., Ye W., Corrado G., Naidich D.P., Shetty S. 2019. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nature Medicine* 25(6), str. 954–961. DOI: [10.1038/s41591-019-0447-x](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x).
- Benjamins S., Dhunoo P., Mesko B. 2020. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. *NPJ Digital Medicine* 3, nr art. 118. DOI: [10.1038/s41746-020-00324-0](https://doi.org/10.1038/s41746-020-00324-0).
- Bernal J., Mazo C. 2022. Transparency of Artificial Intelligence in Healthcare: Insights from Professionals in Computing and Healthcare Worldwide. *Applied Sciences* 12(20), nr art. 10228.
- Booth C.M., Karim S., Mackillop W.J. 2019. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology* 16(5), str. 312–325. DOI: [10.1038/s41571-019-0167-7](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0167-7).
- Brady A P. 2017. Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? *Insights Imaging* 8(1), str. 171–182. DOI: [10.1007/s13244-016-0534-1](https://doi.org/10.1007/s13244-016-0534-1).
- Bzdok D., Altman N., Krzywinski M. 2018. Statistics versus machine learning. *Nature Methods* 15(4), str. 233–234. DOI: [10.1038/nmeth.4642](https://doi.org/10.1038/nmeth.4642).
- Campanella G., Hanna M.G., Geneslaw L., Miraflor A., Werneck Krauss Silva V., Busam K.J., Brogi E., Reuter V.E., Klimstra D.S., Fuchs T.J. 2019. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nature Medicine* 25(8), str. 1301–1309. DOI: [10.1038/s41591-019-0508-1](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1).
- Cao X., Jin C., Tan T., Guo Y. 2020. Optimal threshold in low-dose CT quantification of emphysema. *European Journal of Radiology* 129, nr art. 109094. DOI: [10.1016/j.ejrad.2020.109094](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109094).
- Chassagnon G., De Margerie-Mellon C., Vakalopoulou M., Marini R., Hoang-Thi T.N., Revel M.P., Soyer P. (2023) Artificial intelligence in lung cancer: current applications and perspectives. *European Journal of Radiology* 41(3), str. 235–244. DOI: [10.1007/s11604-022-01359-x](https://doi.org/10.1007/s11604-022-01359-x).
- Dauvin A., Donado C., Bachtiger P., Huang K.C., Sauer C.M., Ramazzotti D., Bonvini M., Celi L.A., Douglas M.J. 2019. Machine learning can accurately predict pre-admission baseline hemoglobin and creatinine in intensive care patients. *NPJ Digital Medicine* 2, nr art. 116. DOI: [10.1038/s41746-019-0192-z](https://doi.org/10.1038/s41746-019-0192-z).

- De Fauw J., Ledsam J.R., Romera-Paredes B., Nikolov S., Tomasev N., Blackwell S., Askham H., Glorot X., O'Donoghue B., Visentin D., van den Driessche G., Lakshminarayanan B., Meyer C., Mackinder F., Bouton S., Ayoub K., Chopra R., King D., Karthikesalingam A., Hughes C.O., Raine R., Hughes J., Sim D.A., Egan C., Tufail A., Montgomery H., Hassabis D., Rees G., Back T., Khaw P.T., Suleyman M., Cornebise J., Keane P.A., Ronneberger O. 2018. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature Medicine* 24(9), str. 1342–1350. DOI: [10.1038/s41591-018-0107-6](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0107-6).
- Espinoza J.L., Dong L.T. 2020. Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening. *Journal of Clinical Medicine* 9(12), nr art. 3860. DOI: [10.3390/jcm9123860](https://doi.org/10.3390/jcm9123860).
- Esteva A., Robicquet A., Ramsundar B., Kuleshov V., DePristo M., Chou K., Cui C., Corrado G., Thrun S., Dean J. 2019. A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine* 25(1), str. 24–29. DOI: [10.1038/s41591-018-0316-z](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z).
- Fico N., Di Grezia G., Cuccurullo V., Salvia A.A.H., Iacomino A., Sciarra A., Gatta G. 2023. Breast Imaging Physics in Mammography (Part I). *Diagnostics (Basel)* 13(20), nr art. 3227. DOI: [10.3390/diagnostics13203227](https://doi.org/10.3390/diagnostics13203227).
- FDA. 2025. Artificial Intelligence-Enabled Medical Devices. Dostępne online: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-enabled-medical-devices> (dostęp: 10.10.2025).
- Ge J., Sun S., Owens J., Galvez V., Gologorskaya O., Lai J. C., Pletcher M.J., Lai K. 2024. Development of a liver disease-specific large language model chat interface using retrieval-augmented generation. *Hepatology* 80(5), str. 1158–1168. DOI: [10.1097/HEP.0000000000000834](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000834).
- Graw S., Chappell K., Washam C.L., Gies A., Bird J., Robeson M.S., 2nd, Byrum S.D. 2021. Multi-omics data integration considerations and study design for biological systems and disease. *Molecular Omics* 17(2), str. 170–185. DOI: [10.1039/d0mo00041h](https://doi.org/10.1039/d0mo00041h).
- Hao Y., Hao S., Andersen-Nissen E., Mauck W.M., 3rd, Zheng S., Butler A., Lee M.J., Wilk A.J., Darby C., Zager M., Hoffman P., Stoeckius M., Papalexi E., Mimitou E.P., Jain J., Srivastava A., Stuart T., Fleming L.M., Yeung B., Rogers A.J., McElrath J.M., Blish C.A., Gottardo R., Smibert P., Satija R. 2021. Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell* 184(13), str. 3573–3587.e29. DOI: [10.1016/j.cell.2021.04.048](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.048).
- Hosny A., Parmar C., Coroller T.P., Grossmann P., Zeleznik R., Kumar A., Bussink J., Gillies R.J., Mak R.H., Aerts H. 2018a. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study. *PLoS Medicine* 15(11), nr art. e1002711. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002711](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002711).
- Hosny A., Parmar C., Quackenbush J., Schwartz L.H., Aerts H. 2018b. Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer* 18(8), str. 500–510. DOI: [10.1038/s41568-018-0016-5](https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5).
- Huanbutta K., Burapapad K., Kraisit P., Sriamornsak P., Ganokratana T., Suwanpitak K., Sangnim T. 2024. Artificial intelligence-driven pharmaceutical industry: A paradigm shift in drug discovery, formulation development, manufacturing, quality control, and post-market surveillance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 203, nr art. 106938. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106938](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106938).
- Huang D., Li Z., Jiang T., Yang C., Li N. 2024. Artificial intelligence in lung cancer: current applications, future perspectives, and challenges. *Frontiers in Oncology* 14, nr art. 1486310. DOI: [10.3389/fonc.2024.1486310](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1486310).
- Hwang E.J., Park S., Jin K.N., Kim J.I., Choi S.Y., Lee J.H., Goo J.M., Aum J., Yim J.J., Cohen J.G., Ferretti G.R., Park C.M., DLAD Development & Evaluation Group. 2019. Development and Validation of a Deep Learning-Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs. *JAMA Network Open* 2(3), nr art. e191095. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.1095](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1095).
- Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. 2021. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clinical and Translational Science* 14(1), str. 86–93. DOI: [10.1111/cts.12884](https://doi.org/10.1111/cts.12884).

- Kather J.N., Pearson A.T., Halama N., Jager D., Krause J., Loosen S.H., Marx A., Boor P., Tacke F., Neumann U.P., Grabsch H.I., Yoshikawa T., Brenner H., Chang-Claude J., Hoffmeister M., Trautwein C., Luedde T. 2019. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Medicine* 25(7), str. 1054–1056. DOI: [10.1038/s41591-019-0462-y](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0462-y).
- Katzir R., Rudberg N., Yizhak K. 2022. Estimating tumor mutational burden from RNA-sequencing without a matched-normal sample. *Nature Communications* 13(1), nr art. 3092. DOI: [10.1038/s41467-022-30753-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30753-2).
- Khalighi S., Reddy K., Midya A., Pandav K.B., Madabhushi A., Abedalthagafi M. 2024. Artificial intelligence in neuro-oncology: advances and challenges in brain tumor diagnosis, prognosis, and precision treatment. *NPJ Precision Oncology* 8(1), 80. DOI: [10.1038/s41698-024-00575-0](https://doi.org/10.1038/s41698-024-00575-0).
- Koehler F., Koehler K., Prescher S., Kirwan B.A., Wegscheider K., Vettorazzi E., Lezius S., Winkler S., Moeller V., Fiss G., Schleder J., Koehler M., Zugck C., Störk S., Butter C., Prondzinsky R., Spethmann S., Angermann C., Stangl V., Halle M., von Haehling S., Dreger H., Stangl K., Deckwart O., Anker S.D. 2020. Mortality and morbidity 1 year after stopping a remote patient management intervention: extended follow-up results from the telemedical interventional management in patients with heart failure II (TIM-HF2) randomised trial. *The Lancet Digital Health* 2(1), str. e16–e24. DOI: [10.1016/S2589-7500\(19\)30195-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30195-5).
- Kuenzi B.M., Park J., Fong S.H., Sanchez K.S., Lee J., Kreisberg J.F., Ma J., Ideker T. 2020. Predicting Drug Response and Synergy Using a Deep Learning Model of Human Cancer Cells. *Cancer Cell* 38(5), str. 672–684 e6. DOI: [10.1016/j.ccell.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.014).
- Larrazabal A.J., Nieto N., Peterson V., Milone D.H., Ferrante E. 2020. Gender imbalance in medical imaging datasets produces biased classifiers for computer-aided diagnosis. *PNAS* 117(23), str. 12592–12594. DOI: [10.1073/pnas.1919012117](https://doi.org/10.1073/pnas.1919012117).
- Liang M., Tang W., Xu D.M., Jirapatnakul A.C., Reeves A.P., Henschke C.I., Yankelevitz D. 2016. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Computer-aided Detection of Missed Lung Cancers. *Radiology* 281(1), str. 279–288. DOI: [10.1148/radiol.2016150063](https://doi.org/10.1148/radiol.2016150063).
- Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., Setio A.A.A., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J., van Ginneken B., Sanchez C.I. 2017. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis* 42, str. 60–88. DOI: [10.1016/j.media.2017.07.005](https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005).
- Lopez de Maturana E., Alonso L., Alarcon P., Martin-Antoniano I.A., Pineda S., Piorno L., Calle M.L., Malats N. 2019. Challenges in the Integration of Omics and Non-Omics Data. *Genes (Basel)* 10(3), nr art. 238. DOI: [10.3390/genes10030238](https://doi.org/10.3390/genes10030238).
- Lu M.Y., Chen B., Williamson D.F.K., Chen R.J., Liang I., Ding T., Jaume G., Odintsov I., Le L.P., Gerber G., Parwani A.V., Zhang A., Mahmood F. 2024. A visual-language foundation model for computational pathology. *Nature Medicine* 30(3), str. 863–874. DOI: [10.1038/s41591-024-02856-4](https://doi.org/10.1038/s41591-024-02856-4).
- Luchini C., Pea A., Scarpa A. 2022. Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives. *British Journal of Cancer* 126(1), str. 4–9. DOI: [10.1038/s41416-021-01633-1](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01633-1).
- Maleki Varnosfaderani S., Forouzanfar M. 2024. The Role of AI in Hospitals and Clinics: Transforming Healthcare in the 21st Century. *Bioengineering (Basel)* 11(4), nr art. 337. DOI: [10.3390/bioengineering11040337](https://doi.org/10.3390/bioengineering11040337).
- Marx V. 2021. Method of the Year: spatially resolved transcriptomics. *Nature Methods* 18(1), str. 9–14. DOI: [10.1038/s41592-020-01033-y](https://doi.org/10.1038/s41592-020-01033-y).
- McCradden M.D., Joshi S., Mazwi M., Anderson J.A. 2020. Ethical limitations of algorithmic fairness solutions in health care machine learning. *The Lancet Digital Health* 2(5), str. e221–e223. DOI: [10.1016/S2589-7500\(20\)30065-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30065-0).

- McKinney S.M., Sieniek M., Godbole V., Godwin J., Antropova N., Ashrafian H., Back T., Chesus M., Corrado G.S., Darzi A., Etemadi M., Garcia-Vicente F., Gilbert F.J., Halling-Brown M., Hassabis D., Jansen S., Karthikesalingam A., Kelly C.J., King D., Ledsam J.R., Melnick D., Mostofi H., Peng L., Reicher J.J., Romera-Paredes B., Sidebottom R., Suleyman M., Tse D., Young K.C., De Fauw J., Shetty S. 2020. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 577(7788), str. 89–94. DOI: [10.1038/s41586-019-1799-6](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6).
- Mehdiratta G., Duda J.T., Elahi A., Borthakur A., Chatterjee N., Gee J., Sagreya H., Witschey W.R.T., Kahn C.E., Jr. 2025. Automated Integration of AI Results into Radiology Reports Using Common Data Elements. *Journal of Imaging Informatics in Medicine* 2025. DOI: [10.1007/s10278-025-01414-9](https://doi.org/10.1007/s10278-025-01414-9).
- Miao J., Thongprayoon C., Suppadungsuk S., Garcia Valencia O.A., Cheungpasitporn W. 2024. Integrating Retrieval-Augmented Generation with Large Language Models in Nephrology: Advancing Practical Applications. *Medicina (Kaunas)* 60(3), nr art. 445. DOI: [10.3390/medicina60030445](https://doi.org/10.3390/medicina60030445).
- Mohn S.F., Law M., Koleva M., Lee B., Berg A., Murray N., Nicolaou S., Parker W.A. 2023. Machine Learning Model for Chest Radiographs: Using Local Data to Enhance Performance. *Canadian Association of Radiologists Journal* 74(3), str. 548–556. DOI: [10.1177/08465371221145023](https://doi.org/10.1177/08465371221145023).
- Moncada R., Barkley D., Wagner F., Chiodin M., Devlin J.C., Baron M., Hajdu C.H., Simeone D.M., Yanai I. 2020. Integrating microarray-based spatial transcriptomics and single-cell RNA-seq reveals tissue architecture in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Nature Biotechnology* 38(3), str. 333–342. DOI: [10.1038/s41587-019-0392-8](https://doi.org/10.1038/s41587-019-0392-8).
- Montesinos López O.A., Montesinos López A., Crossa J. 2022. Overfitting, Model Tuning, and Evaluation of Prediction Performance, [w:] Montesinos López O.A., Montesinos López A., Crossa J. (red.) *Multivariate Statistical Machine Learning Methods for Genomic Prediction*. Springer, Cham 2022, str. 109–139. DOI: [10.1007/978-3-030-89010-0_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-89010-0_4).
- Najjar R. 2023. Redefining Radiology: A Review of Artificial Intelligence Integration in Medical Imaging. *Diagnostics (Basel)* 13(17). DOI: [10.3390/diagnostics13172760](https://doi.org/10.3390/diagnostics13172760).
- Pantanowitz L., Quiroga-Garza G.M., Bien L., Heled R., Laifenfeld D., Linhart C., Sandbank J., Albrecht Shach A., Shalev V., Vecsler M., Michelow P., Hazelhurst S., Dhir R. 2020. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study. *The Lancet Digital Health* 2(8), str. e407–e416. DOI: [10.1016/S2589-7500\(20\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30159-X).
- Rajkomar A., Oren E., Chen K., Dai A.M., Hajaj N., Hardt M., Liu P.J., Liu X., Marcus J., Sun M., Sundberg P., Yee H., Zhang K., Zhang Y., Flores G., Duggan G.E., Irvine J., Le Q., Litsch K., Mossin A., Tansuwan J., Wang D., Wexler J., Wilson J., Ludwig D., Volchenbom S.L., Chou K., Pearson M., Madabushi S., Shah N.H., Butte A.J., Howell M.D., Cui C., Corrado G.S., Dean J. 2018. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *NPJ Digital Medicine* 1, nr art. 18. DOI: [10.1038/s41746-018-0029-1](https://doi.org/10.1038/s41746-018-0029-1).
- Relling M.V., Evans W.E. 2015. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526(7573), str. 343–350. DOI: [10.1038/nature15817](https://doi.org/10.1038/nature15817).
- Stafie C.S., Sufaru I.G., Ghiciuc C.M., Stafie I.I., Sufaru E.C., Solomon S.M., Hancianu M. 2023. Exploring the Intersection of Artificial Intelligence and Clinical Healthcare: A Multidisciplinary Review. *Diagnostics (Basel)* 13(12), nr art. 1995. DOI: [10.3390/diagnostics13121995](https://doi.org/10.3390/diagnostics13121995).
- Subramanian I., Verma S., Kumar S., Jere A., Anamika K. 2020. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinformatics and Biology Insights* 14. DOI: [10.1177/1177932219899051](https://doi.org/10.1177/1177932219899051).
- Tajbakhsh N., Jeyaseelan L., Li Q., Chiang J.N., Wu Z., Ding X. 2020. Embracing imperfect datasets: A review of deep learning solutions for medical image segmentation. *Medical Image Analysis* 63, nr art. 101693. DOI: [10.1016/j.media.2020.101693](https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101693).
- Topol E.J. 2019. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine* 25(1), str. 44–56. DOI: [10.1038/s41591-018-0300-7](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7).

- Tran K.A., Kondrashova O., Bradley A., Williams E.D., Pearson J.V., Waddell N. 2021. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Medicine* 13(1), nr art. 152. DOI: [10.1186/s13073-021-00968-x](https://doi.org/10.1186/s13073-021-00968-x).
- Traverso A., Wee L., Dekker A., Gillies R. 2018. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 102(4), str. 1143–1158. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2018.05.053](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.053).
- van Genderen M.E., van de Sande D., Hooft L., Reis A.A., Cornet A.D., Oosterhoff J.H.F., van der Ster B.J.P., Huiskens J., Townsend R., van Bommel J., Gommers D., van den Hoven J. 2024. Charting a new course in healthcare: early-stage AI algorithm registration to enhance trust and transparency. *NPJ Digital Medicine* 7(1), nr art. 119. DOI: [10.1038/s41746-024-01104-w](https://doi.org/10.1038/s41746-024-01104-w).
- Venkatesan P. 2025. Largest trial of AI in breast cancer screening launched. *The Lancet Oncology* 26(3), nr art. 285. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00080-4).
- Vrdoljak J., Kreso A., Kumric M., Martinovic D., Cvitkovic I., Grahovac M., Vickov J., Bukic J., Bozic J. 2023. The Role of AI in Breast Cancer Lymph Node Classification: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 15(8), nr art. 2400. DOI: [10.3390/cancers15082400](https://doi.org/10.3390/cancers15082400).
- Wang A., Liu C., Yang J., Weng C. 2024. Fine-tuning large language models for rare disease concept normalization. *Journal of the American Medical Informatics Association* 31(9), str. 2076–2083. DOI: [10.1093/jamia/ocae133](https://doi.org/10.1093/jamia/ocae133).
- Warren A.S., Aurrecochea C., Brunk B., Desai P., Emrich S., Giraldo-Calderon G.I., Harb O., Hix D., Lawson D., Machi D., Mao C., McClelland M., Nordberg E., Shukla M., Vossall L.B., Wattam A. R., Will R., Yoo H.S., Sobral B. 2015. RNA-Rocket: an RNA-Seq analysis resource for infectious disease research. *Bioinformatics* 31(9), str. 1496–1498. DOI: [10.1093/bioinformatics/btv002](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv002).
- Wu J., Dong H., Li Z., Wang H., Li R., Patra A., Dai C., Ali W., Scordis P., Wu H. 2024. A hybrid framework with large language models for rare disease phenotyping. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 24(1), nr art. 289. DOI: [10.1186/s12911-024-02698-7](https://doi.org/10.1186/s12911-024-02698-7).
- Yang R., Ning Y., Keppo E., Liu M., Hong C., Bitterman D.S., Ong J.C.L., Ting D.S.W., Liu N. 2025. Retrieval-augmented generation for generative artificial intelligence in health care. *NPJ Health Systems* 2(1), nr art. 2. DOI: [10.1038/s44401-024-00004-1](https://doi.org/10.1038/s44401-024-00004-1).
- Zhai B., Ola M., Rolling T., Tosini N.L., Joshowitz S., Littmann E.R., Amoretti L.A., Fontana E., Wright R.J., Miranda E., Veelken C.A., Morjaria S.M., Peled J.U., van den Brink M.R.M., Babady N.E., Butler G., Taur Y., Hohl T.M. 2020. High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation preceding invasive candidiasis. *Nature Medicine* 26(1), str. 59–64. DOI: [10.1038/s41591-019-0709-7](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0709-7).
- Zhang W.B., Hou S.Z., Chen Y.L., Mao F., Dong Y., Chen J.G., Wang W.P. 2022. Deep Learning for Approaching Hepatocellular Carcinoma Ultrasound Screening Dilemma: Identification of alpha-Fetoprotein-Negative Hepatocellular Carcinoma From Focal Liver Lesion Found in High-Risk Patients. *Frontiers in Oncology* 12, nr art. 862297. DOI: [10.3389/fonc.2022.862297](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.862297).
- Zhao B., Yang J., He B., Li X., Yan H., Liu S., Yang Y., Zhou D., Liu B., Fan X., Zhong M., Zhang E., Zhang F., Zhang Y., Chen Y.Q., Jiang S., Yan H. 2021. A safe and effective mucosal RSV vaccine in mice consisting of RSV phosphoprotein and flagellin variant. *Cell Reports* 36(3), nr art. 109401. DOI: [10.1016/j.celrep.2021.109401](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109401).

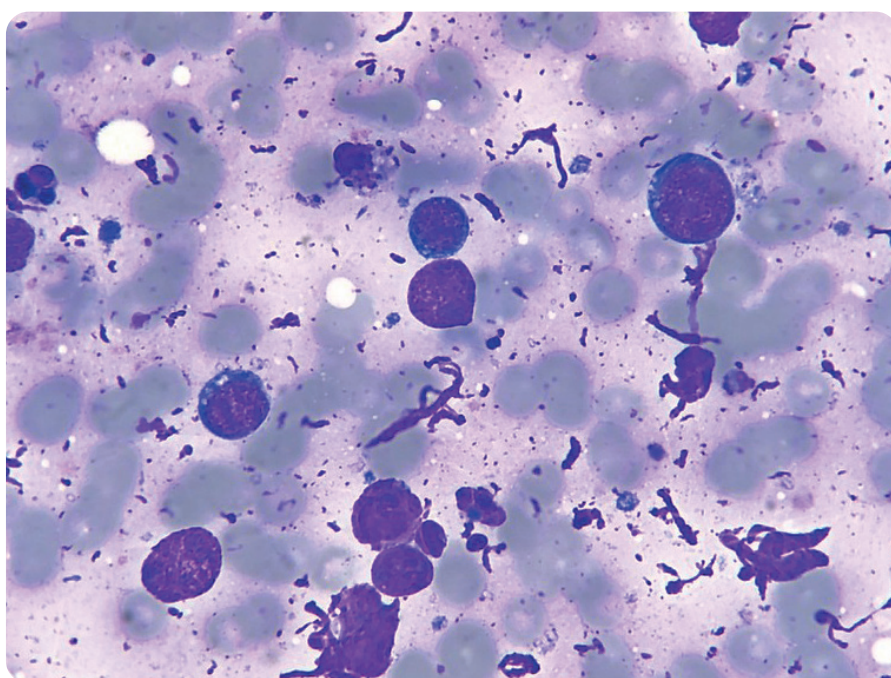
CHŁONIAK BURKITTA O MANIFESTACJI LARYNGOLOGICZNEJ W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ

BURKITT LYMPHOMA – ENT MANIFESTATIONS
IN THE PEDIATRIC POPULATION

Magdalena Waclawek^{1*} , Dorota Czech¹ 

¹ Klinika Otorinolaryngologii, Audiologii i Foniatrii Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Pediatrii
im. Marii Konopnickiej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

* magdalena.waclawek@umed.lodz.pl



Streszczenie

Wprowadzenie. Nowotwory stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów u dzieci (po wypadkach, urazach, zatruciach). Najczęściej występującymi są białaczki, guzy ośrodkowego układu nerwowego oraz chłoniaki. Ostatnie stanowią ok. 15% wszystkich nowotworów złośliwych populacji dziecięcej i pozostają istotnym problemem klinicznym nie tylko dla onkologów. Zdarza się, że pierwszym lekarzem, który wysuwa podejrzenie choroby nowotworowej, jest laryngolog.

Metody i materiały. Analiza literatury dotyczącej rozpoznawania, diagnostyki ze strony laryngologicznej ze szczególnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej.

Rezultaty. Nowotwory umiejscowione w obrębie głowy i szyi stanowią 5–12% wszystkich chorób rozrostowych u dzieci. Z reguły pochodzą one z tkanek nienabłonkowych. Najczęstsze są rozrosty układu chłonnego: chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze. Chłoniak Burkitta jest rzadkim rozrostem spotykanym u dzieci, jednak ze względu na swój agresywny wzrost w momencie rozpoznania może być przyczyną ostrych zagrażających życiu objawów ze strony górnych dróg oddechowych.

Konkluzja. Pierwsze objawy chłoniaków są niecharakterystyczne i często imitują objawy infekcji górnych dróg oddechowych. Brak poprawy lub szybka ich progresja powinna być wskazaniem do pilnej konsultacji laryngologicznej lub onkologicznej.

Słowa kluczowe: chłoniak Burkitta, obturacja górnych dróg oddechowych, guz na szyi

Abstract

Introduction. Cancer is the second leading cause of death in children, after accidents, injuries, and poisoning. The most common types are leukemia, central nervous system tumors, and lymphomas. Lymphomas account for approximately 15% of all malignant tumors in the pediatric population and remain a significant clinical problem, affecting not only oncologists but also other specialists. Sometimes, an ENT specialist is the first physician to suspect cancer.

Methods and Materials. Literature analysis on ENT diagnosis and recognition, with a focus on the pediatric population.

Results. Head and neck tumors account for 5-12% of all proliferative diseases in children. Typically, they originate from non-epithelial tissues. The most common are lymphatic system proliferations: Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. Burkitt lymphoma is rare in children but can cause acute, life-threatening symptoms in the upper respiratory tract due to its aggressive growth at the time of diagnosis.

Conclusion. The initial symptoms of lymphomas are nonspecific and often resemble those of upper respiratory tract infections. A lack of improvement or rapid progression of symptoms should prompt an urgent consultation with an ear, nose, and throat (ENT) specialist or an oncologist.

Keywords: Burkitt's lymphoma, upper airway obstruction, neck mass

Wykaz skrótów

ALAT – aminotransferaza alaninowa

APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*)

ASPAT – aminotransferaza asparaginianowa

CMV – wirus cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*)

CRP – białko c-reaktywne (ang. *c-reactive protein*)

EBV – wirus Ebsteina-Barr (ang. *Ebstein-Barr virus*)

EPOS – europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa (ang. *European position papers on rhinosinusitis and nasal polyp*)

HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

OB – odczyn Biernackiego

OZZP – ostre zapalenie zatok przynosowych

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

PNET – obwodowy prymitywny guz neuroektodermalny (ang. *peripheral primitive neuroectodermal tumor*)

RM – rezonans magnetyczny

RTG - rentgenografia

TK – tomografia komputerowa

USG – ultrasonografia

1. Wprowadzenie

Nowotwory stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów u dzieci (po wypadkach, urazach, zatruciach) (Zawadzka-Głos, 2023). Rozpoznanie choroby nowotworowej napotyka często na trudności diagnostyczne, gdyż objawy mogą imitować chorobę infekcyjną. Zwykle pierwszym lekarzem, do którego zgłasza się rodzic z dzieckiem, jest lekarz pediatra, choć coraz częściej bywa nim również laryngolog dziecięcy.

W literaturze pediatrycznej podkreśla się istnienie tzw. objawów alarmujących, które zawsze powinny budzić czujność onkologiczną (Balwierz i in., 2019). Należą do nich: obecność zlokalizowanego obrzęku lub guza, błądność powłok, ogólne osłabienie, nagła utrata wagi, przewlekła gorączka niejasnego pochodzenia, łatwe siniaczenie się (również częste krwawienia m.in. z nosa), poranne bóle głowy z towarzyszącymi wymiotami, a także nagłe zmiany w obrębie narządu wzroku.

Do laryngologa dziecięcego pacjent najczęściej zgłasza się z objawami o charakterze powiększenia tkanki limfatycznej w obrębie gardła lub/i węzłów chłonnych szyi, zniekształcenia twarzoczaszki i/lub szyi, duszności, zaburzeń przełykania. Każdy z tych objawów wymaga dalszej diagnostyki, choć nie zawsze wskazuje na obecność choroby nowotworowej.

W początkowym etapie procesu rozpoznawania ważną rolę odgrywają pediatrzy. Według wytycznych (Wróbel, 2019) diagnostyka onkologiczna powinna obejmować:

- badanie podmiotowe (wiek, długość trwania i dynamika rozwoju poszczególnych objawów, dodatni wywiad onkologiczny w rodzinie),
- badanie przedmiotowe (pełne badanie pediatryczne),
- badania laboratoryjne (morfologia krwi z pełnym rozmazem), badania biochemiczne (kreatynina, mocznik, bilirubina, LDH, ALAT, ASPAT, fosfataza alkaliczna, OB, CRP), ocenę układu krzepnięcia (APTT, protrombina, fibrynogen), badania wirusologiczne (EBV, CMV, HIV), badania immunologiczne (stężenie immunoglobulin, subpopulacje limfocytów),
- badania obrazowe: USG, RTG, TK, RM, PET, scyntygrafia układu kostnego,
- badania dodatkowe: biopsja chirurgiczna zmiany rozrostowej, trepanobiopsja szpiku kostnego, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego,
- ocenę histopatologiczną wycinka zmiany rozrostowej wraz z testami immunohistochemicznymi, diagnostykę genetyczną.

Pierwsze trzy z wymienionych badań mogą wykonać lekarze pediatrzy pracujący w podstawowej opiece zdrowotnej. Dlatego tak ważna pozostaje edukacja i świadomość dotycząca choroby onkologicznej, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, w której rozpoznanie choroby nowotworowej wciąż budzi pewne niedowierzanie.

2. Chłoniak Burkitta – problem powszechny czy kazuistyczny?

Najczęstszymi nowotworami w populacji pediatrycznej są białaczki, guzy ośrodkowego układu nerwowego oraz chłoniaki. Te ostatnie stanowią ok. 15% wszystkich nowotworów złośliwych populacji dziecięcej (Wróbel, 2019).

Chłoniak Burkitta został po raz pierwszy opisany przez Denisa Burkitta w 1958 roku (Burkitt, 1958). Doktor pracował wówczas w Ugandzie, a jego uwagę zwróciły zmiany guzowate w obrębie żuchwy, które szybko podwajały swoją masę. Pierwotnie traktowano je jako okrogłokomórkowe mięsaki, dopiero w toku późniejszych badań zakwalifikowano je jako chłoniaki (O'Connor, 1960). Przyczynę ich powstania wiązano z zakażeniem wirusem Ebsteina-Barr (de-Thé, Geser i Day, 1978). Wraz z rozwojem medycyny, a zwłaszcza genetyki i biologii molekularnej, odkryto w komórkach nowotworowych translokację chromosomalną, tzw. translokację c-myc dotyczącą chromosomów 8 i 14. Polega ona na przeniesieniu fragmentu chromosomu 8 z genem *MYC* na chromosom 14, gdzie znajduje się locus dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH). W rezultacie tego przemieszczenia opisywany gen znajduje się pod kontrolą promotorów genów immunoglobulin, co prowadzi do jego nadmiernej ekspresji i niekontrolowanego wzrostu komórek nowotworowych (Manolov i Manolova, 1972).

W niektórych publikacjach podnosi się także kwestię zakażenia malarią jako czynnika ryzyka powstawania chłoniaka Burkitta (Kafuko, 1970).

Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia trzy warianty kliniczne choroby: endemiczną, sporadyczną oraz związaną z upośledzeniem odporności (Jaffe, 2009). Pierwsza z nich dotyczy regionów okołorównikowych Afryki. Chorują na nią głównie małe dzieci. Charakterystycznym objawem jest guz żuchwy o dynamicznym wzroście, ale zmiana guzowata może też występować obrębie innych kości twarzoczaszki lub w przylegających tkankach miękkich. Według dostępnej literatury (Burkitt, 1962) 58% zmian zlokalizowanych jest w obrębie kości szczęki lub żuchwy. Częstotliwość waha się w granicach 50–100/milion (Burkitt, 1962; Stefan, 2014).

Postać sporadyczna występuje rzadziej (2–3 przypadki na milion) i w większości lokalizuje się w obrębie jamy brzusznej i w szpiku kostnym (Lopez i in., 2022). Niezwykle rzadko dotyczy innych organów, w tym głowy i szyi (0,7/milion populacji pediatrycznej) (Banthia, Jen i Kacker, 2003). Spotykana wtedy bywa w obrębie gardła oraz w węzłach chłonnych szyi. Zajęcie zatok przynosowych istnieje jako doniesienie naukowe dotyczące pojedynczych przypadków (Lee, Yu i Lee, 2013; Chen i in., 2006; Hong i in., 2019; Nikgoo i in. 2009; Kallel i in., 2023).

Ostatni wariant, czyli chłoniak Burkitta związany z upośledzeniem odporności, dotyczy pacjentów zakażonych wirusem HIV i jest diagnozowany u 6 spośród 1000 nosicieli (Mascarenhas i in., 2014).

3. Rola laryngologa w procesie diagnostycznym

Nowotwory złośliwe u dzieci mogą występować jako choroba układowa z towarzyszącymi objawami ogólnymi lub jako zlokalizowany guz pierwotny. Ok. 50% nowotworów u dzieci stanowią białaczki i chłoniaki, a drugą połowę – guzy łagodne (Nayak i in., 2020). Laryngolog może brać udział w diagnozowaniu każdego z nich.

Jednym z najczęstszych objawów onkologicznych spotykanym w gabinecie laryngologicznym jest limfadenopatia szyjna. Jest to powiększenie węzła chłonnego szyi powyżej 1 cm lub zmiana jego konsystencji oraz struktury (dobrze widoczna pod kontrolą USG). Utrzymywanie się zmian powyżej 6 tygodni nazywamy limfadenopatią przewlekłą (Zawadzka-Głós, 2023).

Rolą laryngologa w przypadku takiego pacjenta jest dokładna ocena tkanki limfatycznej w obrębie gardła. Jej precyzyjną ocenę umożliwia badanie nasofiberoskopowe. Niepokoić powinien patologiczny rozrost migdałka gardłowego, asymetryczne powiększenie migdałków podniebiennych oraz przerost migdałka językowego.

W naszej pracy chcielibyśmy zwrócić szczególną uwagę na odmianę chłoniaka B-komórkowego, jaką jest chłoniak Burkitta. Należy podkreślić, że jest to nowotwór o niezwykle agresywnym przebiegu oraz krótkim czasie podwajania swojej masy, a więc wymaga szybkiej diagnostyki.

Dolegliwości ze strony laryngologicznej u pacjentów z chłoniakiem Burkitta zależą od jego lokalizacji. W postaci endemicznej pacjent najczęściej zgłosi powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz obrzęk i bolesność w rzucie żuchwy. Patologiczny rozrost może być zdiagnozowany także w innym miejscu w obrębie twarzoczaszki (np. szczeka, zatoki przynosowe). Naciekając na okoliczne tkanki, może prowadzić do wytrzeszczu gałki ocznej, nadmiernej ruchomości zębów, parestezji, a nawet porażenia w obrębie nerwów czaszkowych.

Lokalizacja w obrębie pierścienia chłonnego gardła wiąże się najczęściej z objawem obturacji, a zbagatelizowana prowadzi do ostrej niewydolności oddechowej. Dziecko manifestuje dolegliwości takie jak dysfagia, uczucie duszności, czasem słyszalny jest świst wdechowo-wydechowy. Zajęcie nosogardła powoduje w szybkim czasie obturację trąbek słuchowych Eustachiusza, a w jej konsekwencji – niedosłuch i ból uszu. Nie budzi to zwykle niepokoju onkologicznego – jest to typowy objaw obrzękniętego czy przerośniętego migdałka gardłowego. Nie zwalnia to jednak z diagnostyki laryngologicznej (zwłaszcza u pacjentów po adenoidektomii), która polega na wykonaniu rynoskopii tylnej oraz badaniu nasofiberoskopowym.

Zarówno przewody nosowe, jak i zatoki przynosowe bywają zajęte w bardzo rzadkich przypadkach. Dolegliwości przypominają ostre zapalenie zatok przynosowych, a biorąc pod uwagę częstość infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci, są bagatelizowane, co przekłada się na późne rozpoznania.

Dziecko skarży się na zatkanie nosa, mowę nosową, chrapanie, wyciek wydzieliny z nosa (od surowiczej aż po krwistą), bóle głowy, uczucie obrzęku policzka. Czujność onkologiczną u laryngologów powinny budzić: zniekształcenie i asymetria powłok twarzy (uwypuklenie policzka, wytrzeszcz gałki ocznej), zaburzenia neurologiczne, zaburzenia widzenia, zwłaszcza gdy towarzyszy im przedłużająca się gorączka i zatkanie nosa pomimo prawidłowo przeprowadzonego leczenia. Na bazie wytycznych EPOS 2020 można stwierdzić, że objawami alarmującymi, które wymagają pilnej hospitalizacji, są: obrzęk i zaczerwienienie powiek, przemieszczona gałka oczna, podwójne widzenie, zaburzona ruchomość gałki ocznej, pogorszenie ostrości wzroku, silny ból głowy, obrzęk tkanek miękkich w okolicy czołowej, objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ogniskowe objawy neurologiczne, objawy sepsy (Fokkens i in., 2020).

Jednostronne upośledzenie drożności zawsze wymaga przyspieszonej diagnostyki. U dorosłych może być objawem nowotworu, a u dzieci zwykle kończy się znalezieniem ciała obcego. Badanie endoskopowe jest tutaj kluczowe. Polip choanalny – twór polipowaty, wywodzący się z zatoki szczękowej – jest jednym z równie często znajdowanych patologii w czasie diagnostyki laryngologicznej jednostronnego zaburzenia drożności nosa. Jest to zmiana o charakterze przewlekłego stanu zapalnego, która powiększa się z czasem, a rozprzestrzeniając się przez nosogardło, może być widoczna w czasie badania jamy ustnej i gardła przy pomocy szpatułki. W zależności od wyniku badania endoskopowego zazwyczaj pomocne bywa uzupełnienie diagnostyki o tomografię twarzoczaszki.

4. Pułapki diagnostyczne

Każdy z nas wie, jak wygląda infekcja górnych dróg oddechowych. Zatkanie nosa, ból gardła, widoczne w badaniu przedmiotowym rozpulchnienie migdałków podniebiennych, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz podwyższona temperatura ciała to najczęstsze z objawów. Każdy z nich, jeśli występuje przewlekłe, może być objawem nowotworu.

Ostre zapalenie zatok przynosowych najczęściej ma przebieg obustronny. Jeśli występuje jednostronnie, to może wikać się w postaci zapalnego obrzęku powiek (lub innych rzadszych powikłań oczodołowych). Taki pacjent wymaga pilnej diagnostyki laryngologicznej i ścisłej obserwacji, najczęściej w warunkach szpitalnych. Należy pamiętać, że guzy zatok szczękowych mogą dawać podobne dolegliwości. W takich przypadkach niezbędna jest ocena za pomocą badania endoskopowego oraz tomografii twarzoczaszki.

Krwawienia z nosa nasilają się często okołoinfekcyjnie lub w porze suchej, letniej (okres wakacji). W pierwszym przypadku przyczyną jest przekrwienie naczyń krwionośnych dotyczące splotu Kiesselbacha znajdującego się w części przedniej przegrody nosowej. Dodatkowym czynnikiem jest częste drażnienie przez wydmuchiwanie nosa i mechaniczne pocieranie. W okresie wakacyjnym suche powietrze przyczynia się do utraty nawilżenia błony śluzowej nosa. Częściej występują również pylenia alergenów. Jeśli krwawienia z nosa nie wiążą się z wyżej wymienionymi sytuacjami, są częste, nawracające, nasilające się lub występują wraz z łatwym siniaceniem, wymagają poszerzonej diagnostyki. Lekarz POZ najczęściej zleca morfologię krwi wraz z rozmazem oraz koagulogram. Laryngolog powinien ocenić jamy nosowe ze szczególnym uwzględnieniem splotu Kiesselbacha (przednia część przegrody nosowej) oraz splotu Woodruffa (boczna ściana na wysokości małżowiny nosowej środkowej i dolnej). Często wykonywane jest badanie endoskopowe mające na celu wykluczenie zmian rozrostowych w obrębie przewodów nosowych oraz nosogardła. Oprócz rozrostów złośliwych będących przyczyną takich dolegliwości w laryngologii spotkamy się z naczyniakowłóknikiem młodzieńczym. Jest to nowotwór o charakterze łagodnym, ale rosnącym w sposób rozprężający, mogącym niszczyć kostne obramowania zatok przynosowych. Charakteryzuje go występowanie głównie u mężczyzn w wieku młodzieńczym i obfite krwawienia z nosa.

Asymetria szyi to kolejny częsty powód zgłaszania się pacjentów do laryngologa. W populacji pediatrycznej najczęstszymi przyczynami są choroby infekcyjne (głównie mononukleozą), ale też immunologiczne (choroba Kawasaki), wady wrodzone (torbiele środkowe, boczne szyi). W populacji dorosłych najczęściej są to przerzuty nowotworowe. Każda limfadenopatia szyjna przewlekła wymaga poszerzonej diagnostyki (minimum USG szyi oraz konsultacji laryngologicznej).

Asymetryczne powiększenie migdałków podniebiennych również powinno budzić czujność lekarską. Jeśli towarzyszy im ból gardła oraz gorączka, zwykle sugeruje to obecność ropnia, nacieku okołomigdałkowego lub ropnia szyi. Taka sytuacja wymaga pilnej konsultacji laryngologicznej. Jeśli ma charakter przewlekły, a w porozumieniu z onkologiem stwierdzi się istnienie ryzyka występowania choroby nowotworowej, pacjent jest kwalifikowany do obustronnej tonsillektomii, w czasie której pobrany materiał przesyłany jest do weryfikacji histopatologicznej.

5. Podsumowanie

Chłoniak Burkitta jest agresywnym nowotworem o dynamicznym wzroście. Pierwsze dolegliwości mogą nie budzić niepokoju onkologicznego, co może skutkować szybką obturacją gardła środkowego i w konsekwencji prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej.

Bibliografia

- Balwierz W., Klekawka T., Moryl-Bujakowska A., Małydyk J., Drabik G., Małkowski B., Szczepański T., Styczyński J. 2019. Standardy postępowania diagnostycznego w chłoniaku Hodgkina u dzieci. *Przegląd Pediatryczny* 48(3), s. 65–71.
- Banthia V., Jen A., Kacker A. 2003. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (67), s. 59–65. DOI: [10.1016/s0165-5876\(02\)00283-5](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(02)00283-5).
- Barroca H. 2022. Pediatric small round blue cell tumors: cytopathological puzzle or an intriguing scientific window? *Acta Cytologica* 66(4), s. 319–335. DOI: [10.1159/000517167](https://doi.org/10.1159/000517167).
- Burkitt D. 1958. A sarcoma involving the jaws in African children. *The British Journal of Surgery* 46, s. 218–223. DOI: [10.1002/bjs.18004619704](https://doi.org/10.1002/bjs.18004619704).
- Burkitt D. 1962. A 'tumor safari' in East and Central Africa. *British Journal of Cancer* 16(3), s. 379–386.
- Chen D.T., Chen P.R., Hsu L.P., Chiu T.J., Hsu Y.J. 2006. Burkitt's lymphoma in paranasal sinuses. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 135(6), s. 991–993. DOI: [10.1016/j.otohns.2005.09.012](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.09.012).
- de-Thé G., Geser A., Day N. 1978. Epidemiological evidence for casual relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 274(5673), s. 756–761. DOI: [10.1038/274756a0](https://doi.org/10.1038/274756a0).
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. i in. 2020. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 20(58) s. 1–464. DOI: [10.4193/Rhin20.600](https://doi.org/10.4193/Rhin20.600).
- Hong X., Khalife S., Bouhabel S., Bernard C., Daniel S.J., Manoukian J.J., Nguyen L.H.P. 2019. Rhinologic manifestations of Burkitt Lymphoma in a pediatric population: case series and systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 121, s. 127–136. DOI: [10.1016/j.ijporl.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.03.013).
- Huang J., Pang W.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisno 3rd. D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S., NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). 2022. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *Journal of Hematology & Oncology* 15(1), nr art. 57. DOI: [10.1186/s13045-022-01281-9](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9).
- Jaffe ES. 2009. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translocation research. *Hematology* 2009 (1), s. 523–531. DOI: [10.1182/asheducation-2009.1.523](https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.523).
- Kafuko G., Burkitt DP. 1970. Burkitt's lymphoma and malaria. *International Journal of Cancer* 6(1), s. 1–9.
- Kallel S., Ayedi S., Ben Ayed M., Salem N. 2023. Sinonasal Burkitt Lymphoma in a 2-Year-Old Child: An Uncommon Case Report. *Ear Nose & Throat Journal* 104 (Suppl. 2), s. 183S–189S. DOI: [10.1177/01455613231182659](https://doi.org/10.1177/01455613231182659).

- Lee D.H., Yu M.S., Lee B.J. 2013. Primary Burkitt's Lymphoma in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 6(3), s. 184–186. DOI: [10.3342/ceo.2013.6.3.184](https://doi.org/10.3342/ceo.2013.6.3.184).
- Lopez C., Burkhardt B., Chan J.K.C., Leoncini L., Mbulaiteye S.M., Ogwang M.D., Orem J., Rochford R., Roschewski M., Siebert R. 2022. Burkitt lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers* 8(1), s. 78. DOI: [10.1038/s41572-022-00404-3](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00404-3).
- Manolov G., Manolova Y. 1972. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature* 237(5249), s. 33–32. DOI: [10.1038/237033a0](https://doi.org/10.1038/237033a0).
- Mascarenhas J.G., Araújo Júnior F., Bolzan T.V., Gregório L.C., Kosugi E.M. 2014. Nasopharyngeal Burkitt lymphoma as an early AIDS manifestation. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 80(6), s. 546–548. DOI: [10.1016/j.bjorl.2014.05.030](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.030).
- Nayak S., Adyanthaya A., Adyanthaya S., Shenoy A., Venkatesan M. 2020. Pediatric soft tissue tumors of head and neck – an update and review. *IP Archives of Cytology and Histopathology Research* 5(4), s. 266–273. DOI: [10.18231/j.achr.2020.059](https://doi.org/10.18231/j.achr.2020.059).
- Nikgoo A., Mirafshariyeh S.A., Kazeminajad B., Eshkevari P.S., Fatemitabar S.A. 2009. Burkitt's Lymphoma of Maxillary Sinuses: Review of Literature and Report of Bilateral Case. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 67(8), s. 1755–1763. DOI: [10.1016/j.joms.2009.03.037](https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.037).
- O'Connor G.T., Davies J. 1960. Malignant tumors in African Children, with special reference to malignant lymphoma. *The Journal of Pediatrics* 56(4), s. 526–535. DOI: [10.1016/s0022-3476\(60\)80369-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(60)80369-1).
- Sheikh I.N., Elgehiny A., Ragoonanan D., Mahadeo K.M., Khazal S. 2022. Management of aggressive non-Hodgkin lymphomas in the pediatric, adolescent, and young adult population: an adult vs. pediatric perspective. *Cancers* 14(12), nr art. 2912. DOI: [10.3390/cancers14122912](https://doi.org/10.3390/cancers14122912).
- Stefan D.C. Lutchman R. 2014. Burkitt lymphoma: epidemiological features and survival in a South Africa Centre. *Infectious Agents and Cancer* 9(1), s. 2–7. DOI: [10.1186/1750-9378-9-19](https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-19).
- Wróbel G., Kazanowska B., Latos-Grażyńska E., Małydk J. 2019. Standardy postępowania w nieziarniczych chłoniakach złośliwych (NHL). *Przegląd Pediatryczny* 48(3), s. 56–64.
- Zawadzka-Głós L. 2023. Otorinolaryngologia polska. PZWL, Warszawa.

ROLA GENÓW CYP1A1 I CYP2D6 W RAKU BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY – NOWE SPOJRZENIE NA PRZYCZYNY POWSTAWANIA NOWOTWORÓW

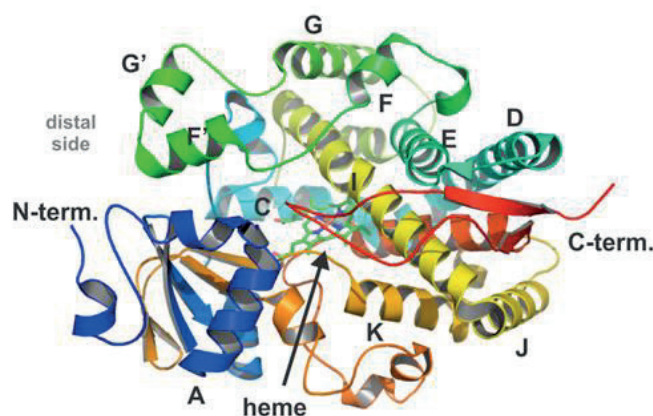
THE ROLE OF CYP1A1 AND CYP2D6 GENES
IN ENDOMETRIAL CARCINOMA – A NEW PERSPECTIVE
ON THE CAUSES OF TUMOR DEVELOPMENT

Joanna Wrońska-Stefaniak^{1*} , Andrzej Bieńkiewicz^{1*} ,
Katarzyna Wójcik-Krowiranda¹ 

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej i Chirurgii Onkologicznej – Oddział Kliniczny
Ginekologii Onkologicznej UM w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii
i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

* abienkiewicz@wp.pl tel. +48 42 689 55 12

* jk.wronska-stefaniak@kopernik.lodz.pl tel. +48 42 689 55 12



Streszczenie: Etiologia nowotworów endometrium wciąż nie jest dobrze poznana. Istnieje wiele czynników, które wpływają na ich powstanie, jak również na wynik leczenia. Jednym z nich może być dysfunkcja białek odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków, co może prowadzić do nagromadzenia szkodliwych substancji i w konsekwencji do procesu nowotworzenia, a w przypadku już istniejącego nowotworu może mieć wpływ na jego reakcję na podawane leki.

Enzymy z rodziny CYP odpowiadają za 75–80% wszystkich reakcji enzymatycznych związanych z metabolizmem.

W pracy dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zależności między aktywnością genów CYP1A1 i CYP2D6 a podatnością na nowotwory błony śluzowej trzonu macicy.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, CYP1A1, CYP2D6

Abstract: The etiology of endometrial cancer is still not well elucidated. Numerous factors could contribute to cancer development and could influence treatment outcomes. The dysfunction of proteins responsible for xenobiotic metabolism can lead to the accumulation of harmful substances and can lead to carcinogenesis. In neoplastic tumors, this dysfunction may also affect the response to administered treatment.

Cytochrome P450 family (CYP) enzymes are responsible for 75–80% of all enzymatic reactions involved in metabolism.

This review of the available literature presents the relationship between the activity of CYP1A1 and CYP2D6 genes and the susceptibility to endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, CYP1A1, CYP2D6

Wykaz skrótów

ASIR – standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności
ASMR – standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności
CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CPTAC – Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium
ER/PR – receptor estrogenowy/progesteronowy
HNPCC – zespół dziedzicznego raka okrężnicy niezwiązanego z polipowatością (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*)
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
Kbps – kilo par zasad
MLH1 – ludzki gen kodujący białko MLH1 (ang. *hMLH1, MutL homolog 1*)
MSH2 – ludzki gen kodujący białko MSH2 (ang. *MutS Homolog 2*)
MSH6 – ludzki gen kodujący białko MSH6 (ang. *MutS homolog 6*)
OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PMA – p-metoksyamfetamina
PMS2 – endonukleaza segregacji postmeiotycznej (ang. *postmeiotic segregation increased 2*)
SD – odchylenia standardowe (ang. *standard deviation*)
SERM – selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*)
SNPs – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms*)
SRI – inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
TAM – tamoxifen, lek z grupy SERM
TCGA – atlas genomu nowotworów (ang. *The Cancer Genome Atlas*)
TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

1. Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na całym świecie. W raporcie Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem wskazano, że w 2020 r. z powodu chorób nowotworowych zmarło 10 milionów osób, a zachorowało 19,3 miliona (Global Health Data Exchange, 2025).

Nowotwory złośliwe stanowią drugą, po schorzeniach układu krążenia, przyczynę zgonów w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów podał informację o 192 922 nowych zachorowaniach na nowotwory w 2023 r. i o 99 676 zgonach z ich powodu. Ponadto 25,7% zgonów u mężczyzn i 23,2% zgonów u kobiet jest spowodowanych chorobą nowotworową. U kobiet w wieku młodym (25–44) i średnim (45–64) nowotwory złośliwe są pierwszą przyczyną zgonów i odpowiadają za 31,7% oraz 46,8 % zgonów w tych grupach wiekowych.

W skali świata (wg bazy danych Global Burden of Disease) w latach 1990–2019 ASIR (standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności) istotnie wzrastał o 0,69% rocznie. Ten trend był widoczny w 160 krajach/terytoriach, niezależnie od ich statusu ekonomicznego i demograficznego. Największy wzrost odnotowano we Włoszech – EAPC (szacowana średnia zmiana procentowa) wynosiła tam 4,81 (95% CI, 4,10–5,53), a także w Arabii Saudyjskiej i Singapurze. Od 1990 do 2019 roku ASMR (standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności) dla raka trzonu macicy uzyskał na całym świecie trend malejący: EAPC = -0,85, ale znacznie wzrósł w 91 krajach/terytoriach, najwięcej w Lesotho (Afryka): EAPC = 3,27. Wskaźnik ASMR-ASIR raka trzonu macicy był najwyższy w krajach rozwijających się, a w krajach rozwiniętych maleł w ciągu ostatnich trzydziestu lat.

W Polsce w roku 2023 do Krajowego Rejestru Nowotworów zgłoszono 6519 nowych przypadków raka błony śluzowej trzonu macicy i odnotowano 1803 zgony z jego powodu. Jest to najczęstszy pod względem zachorowań nowotwór ginekologiczny i czwarty co do częstości występowania nowotwór diagnozowany u kobiet. W przypadku raka endometrium zauważa się stale rosnący trend zarówno w kontekście zachorowań, jak i zgonów w Polsce. W 2005 r. śmiertelność w tej jednostce chorobowej wynosiła 18% (podobnie jak na całym świecie), w 2018 r. było to już 28%, w 2019 r. – 31%, a w 2020 r. śmiertelność wzrosła do 35%.

Najczęstszą przyczyną rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy jest nadmierna stymulacja estrogenami (endogenna lub egzogenna) przy równoczesnym niedoborze progestagenów. Zaburzenia hormonalne mogą być spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, występowaniem cykli bezowulacyjnych czy zespołem policystycznych jajników (Bidziński, 2011). Zastosowanie samych estrogenów bez progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek z zachowaną macicą może indukować proces nowotworowy (Markowska i Mądry, 2018).

Czynnikami ryzyka wystąpienia raka endometrium są:

- wczesna pierwsza miesiączka – menarche po 17 r.ż. vs po 12 r.ż. obniża ryzyko wystąpienia raka endometrium o ponad połowę (OR = 0,49; 95% CI:0,33–0,72);
- późny wiek ostatniej miesiączki (OM w 45 r.ż. vs OM występująca w przedziale 50–55 r.ż. zwiększa ryzyko 2,2-krotnie (OR = 2,27; 95% CI:2,89–11,75);
- niepłodność – urodzenie już jednego dziecka zmniejsza ryzyko (OR = 0,73; 95% [CI]:0,64–0,84);
- cukrzyca, insulinooporność;
- nadciśnienie tętnicze;
- nadmierna masa ciała – już nadwaga (BMI >25 kg/m²) powoduje wzrost ryzyka. Otyłość – zdefiniowana jako BMI w zakresie 30–35 kg/m² – powoduje 2,6-krotny wzrost ryzyka, a w otyłości olbrzymiej (BMI >35 kg/m²) ryzyko raka endometrium wzrasta 4,7-krotnie (Markowska i Mądry, 2018).

Badania Nimptscha i in. potwierdziły, że u kobiet z zespołem metabolicznym skorygowane ryzyko przed menopauzą jest dwukrotnie wyższe niż ryzyko populacyjne, a po menopauzie wzrasta do poziomu 60–230% (Nimptsch, Konigorski i Pischon, 2019).

Brak równowagi hormonalnej powoduje głównie powstawanie raka endometroidalnego – najczęstszego typu histologicznego raka trzonu macicy, wykrywanego u 80% pacjentek. U pozostałych

chorych diagnozuje się raka nieendometrioidalnego, który obejmuje następujące podtypy histologiczne: rak surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak, rak zróżnicowany/niezróżnicowany oraz rak mieszanym (Kumar i in., 2025; Olatunde i in., 2024).

Do czynników genetycznych raka błony śluzowej trzonu macicy zalicza się:

1. Występowanie raka endometrium w wywiadzie rodzinnym: zachorowanie krewnej pierwszego stopnia.
2. Przebyte zachorowanie na raka piersi lub jajnika. Nosicielstwo zmutowanego genu BRCA1 znacznie podwyższa ryzyko rozwoju raka surowiczego endometrium.
3. Zespół Lyncha – zespół dziedzicznego raka okrężnicy niezwiązanego z polipowatością (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) zwiększa ryzyko wystąpienia raka okrężnicy i raka endometrium (ryzyko zachorowania na raka endometrium wynosi 30–60% w ciągu całego życia). Do 5% przypadków raka endometrium stanowią pacjentki z zaburzeniami w genach: MLH1, MSH2, MLH3, MSH6 i PMS2.
4. Zespół Cowdena – w 85% przypadków związany jest z mutacją genu PTEN. Powstałe w wielu tkankach guzy hamartomatyczne powodują zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory piersi, tarczycy, błony śluzowej trzonu macicy, nerek i jelita grubego.
5. Zespół Peutza i Jeghersa (patogenne warianty genu STK11). Do najczęstszych nowotworów związanych z tym zespołem należą: rak jelita, żołądka, trzustki, sutka, trzonu macicy i nowotwór jajnika (ziarniszczyk). Wystąpienie raka endometrium jest uznawane za jedno z „dużych kryteriów” rozpoznania zespołu (Kodada i in., 2025; Spaczyński, Kędzia i Nowak-Markwitz, 2012).

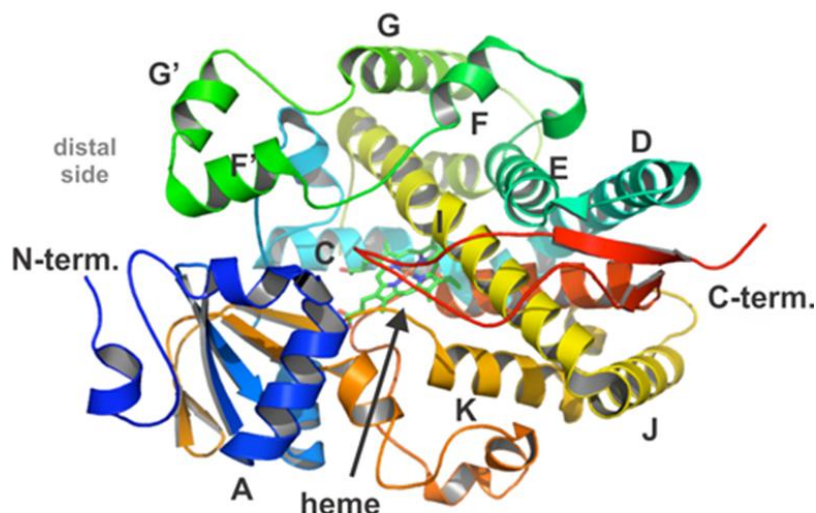
Wiele substancji toksycznych przyczynia się do powstania mutacji nowotworowych. Z powodu zaburzonego metabolizmu i nieprawidłowego działania białek eliminujących związki toksyczne w organizmie dochodzi do nagromadzenia się szkodliwych substancji, co może prowadzić do nowotworzenia. Różnice w aktywności enzymów metabolizujących ksenobiotyki mogą odpowiadać za różnice w podatności na nowotwory, a także odpowiedzi na podawane leki (Shaheed i in., 2025; Reszka, Wasowicz i Gromadzinska, 2006).

W organizmie substancje toksyczne są przekształcane w mniej toksyczne metabolity i wydalone z organizmu. Reakcje I fazy prowadzą do powstania związków dipolowych (polarnych) i zachodzą głównie przy udziale enzymów z rodziny cytochromu P 450.

Reakcje II fazy prowadzą do powstania związków nieaktywnych. Są one wydalone z żółcią i moczem (Androutsopoulos, Tsatsakis i Spandidos, 2009).

2. Budowa cytochromu P 450

Białka rodziny Cytochromu P 450 (CYP) są hemoproteinami. Składają się z 16 łańcuchów aminokwasowych, z czego dwanaście to α -helisy, a cztery – harmonijki (Taylor i in., 2020). Centrum porfirynowo-żelazowe stanowi atom żelaza połączony z czterema atomami azotu pierścienia porfirynowego i dwoma osiowymi ligandami, z których jeden stanowi reszta cysteiny. Części hydrofobowe na N-końcach zakotwiczą CYP w błonie komórkowej, w dwuwarstwach fosfolipidowych retikulum endoplazmatycznego lub mitochondriów (Wiśniewska i Mazerska, 2009). Budowę cytochromu przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Budowa cytochromu P 450 (CYP3A4) z oznakowanymi elementami struktury drugorzędowej (helisy w lokach oznaczone wielkimi literami, nici w paskach). Hem znajduje się w miejscu aktywnym w pobliżu helisy I (Otyepka, Berka i Anzenbacher, 2012).

Reakcja utleniania jest główną reakcją katalizowaną przez CYP i obejmuje monooksygenację, hydroksylację, dealkilację i epoksydację. Enzymy cytochromu P450 mogą brać udział w dehydratacji, dehalogenacji, dehydrogenacji, redukcji, izomeryzacji i dimerizacji.

W genomie człowieka zidentyfikowano 57 aktywnych genów CYP, które pogrupowano w 18 rodzin. Geny należące do rodziny 1, 2 i 3 regulują metabolizm substancji egzogennych, np. leków (Kawajiri i in., 1993).

Enzymy z rodziny CYP odpowiadają za 75–80% wszystkich reakcji enzymatycznych związanych z fazą I metabolizmu (Hirao i in., 2025; Wiśniewska i Mazerska, 2009; Otyepka, Berka i Anzenbacher, 2012).

CYTOCHROM CYP1A1

Cytochrom CYP1A1 znajduje się na chromosomie 15 (15q22-24), ma długość 5987 par zasad i koduje białko zbudowane z 512 aminokwasów (Burns i Helsby, 2025; Sowers i in., 2006).

Omawiany cytochrom został odnaleziony również w tkankach pozawątrobowych – w płucach, gruczole sutkowym i łożysku (Stiborová i in., 2005). Wykryto jego wysoki poziom w tkankach endometrium w macicy i w ogniskach endometriozy (Bulun, Zeitoun i Kilic 2000). Jego obecność może wywołać kancerogenezę inicjującą rozwój nowotworu.

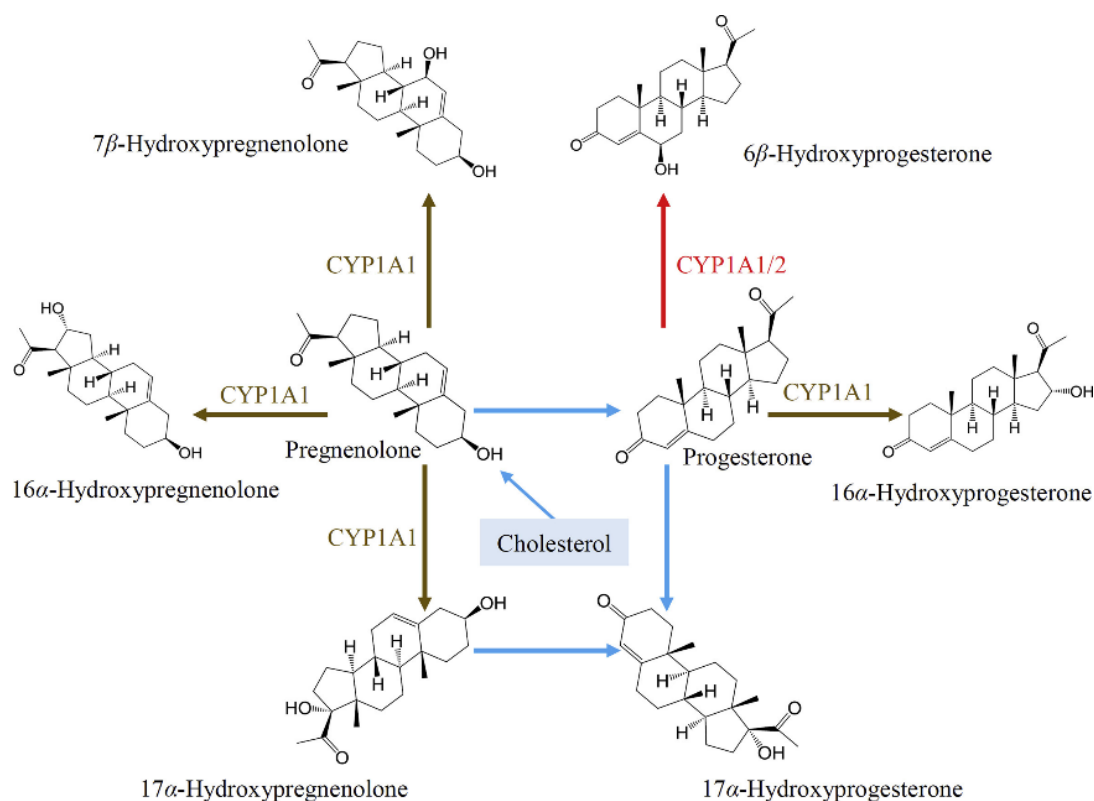
CYP1A1 bierze udział w biotransformacji około 9% leków przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych oraz przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, a także innych związków chemicznych (Zanger i Schwab, 2013; Guengerich i Shimada, 1991).

Cytochrom CYP1A1 odgrywa istotną rolę w powstawaniu wielu endogennych związków chemicznych. Koduje on białko, które jest jednym z głównych enzymów w szlakach biosyntezy hormonów steroidowych: pregnenolonu, progesteronu, estronu, estradiolu, testosteronu, estradiolu-3-metyloeteru, melatoniny, kwasu all-trans-retinowego i all-trans-retinolu (Dobrzyń i Kowalik, 2022; Young, Lo i Tsay, 2010). Substraty metabolizowane przy udziale CYP1A1 przedstawia tabela 1.

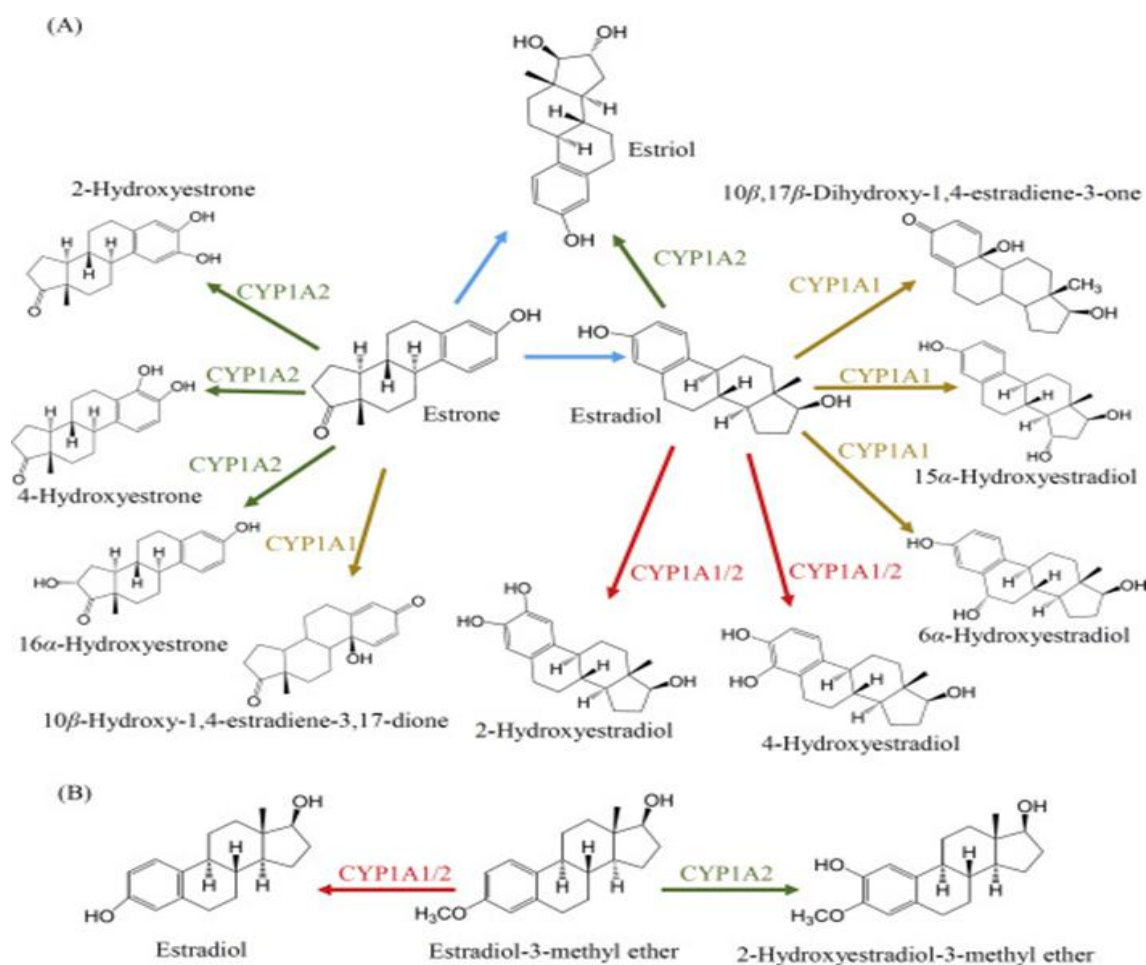
Tabela 1. Substraty metabolizowane przez CYP1A1 (Zanger i Schwab, 2013)

Kategoria	Substancja	Reakcja chemiczna
Hormony płciowe	pregnenolon	16 α /17 α /7 β -hydroksylacja
	progesteron	16 α /6 β -hydroksylacja
	estron	tworzenie chinolu
	estradiol	tworzenie chinolu 2/4/6 α /15 α -hydroksylacja
	testosteron	6 β -hydroksylacja
	eter estradiolo-3-metylowy	O-demetylacja
Hormon aminowy	melatonina	6-hydroksylacja
Witaminy	kwask all-trans-retinowy	utlenianie
	all-trans-retinol	utlenianie

CYP1A1 jest głównym enzymem uczestniczącym w hydroksylacji pregnenonu. Izoformy cytochromu P450 zaangażowane w syntezę progestagenów z cholesterolu przedstawia rycina 2. Enzymy z rodziny CYP odpowiadające za syntezę estrogenów zaprezentowano na rycinie 3.



Rycina 2. Izoformy CYP zaangażowane w metabolizm progestagenów (Dobrzyń i Kowalik, 2022).



Rycina 3. Izoformy CYP zaangażowane w metabolizm estrogenów (Lu i in., 2020).

CYTOCHROM CYP2D6

W latach siedemdziesiątych XX wieku po raz pierwszy opisano u pacjentów labilny metabolizm leków: przeciwnadciśnieniowego – debryzochiny i przeciwyrtmicznego – sparteiny (Mahgoub i in., 1977; Eichelbaum i in., 1979). Zaobserwowano, że część populacji przyjmująca te leki słabo je metabolizowała i określono tę grupę jako „słabo metabolizujących” (PM). Okazało się, że przyczyną było działanie enzymu kontrolowanego przez pojedynczy autosomalny gen – CYP2D6 (uprzednio oznaczanego symbolem CYP1970D2) (Taylor i in., 2020). W późniejszych latach takie obserwacje odnotowano dla wielu innych leków (Brosen i Gram, 1989).

W 1984 r. białko CYP2D6 zostało oczyszczone (Distlerath i Guengerich, 1984), a gen zmapowano na chromosomie 22q13 w 1987 r. (Eichelbaum i in., 1987). W ciągu następnych dwóch lat gen CYP2D6 został sklonowany i zsekwencjonowany (Kimura i in., 1989).

Gen CYP2D6 jest małym genem, obejmuje 4.3 Kbps. Jest kodowany przez dziewięć eksonów. Jego białka znajdują się w retikulum cytoplazmatycznym (Brosen i Gram, 1989).

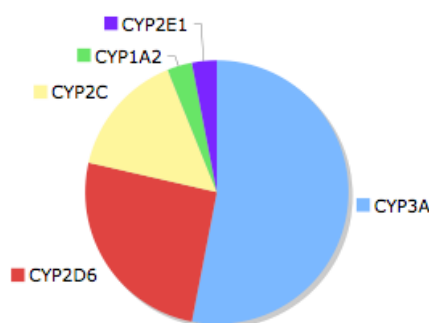
Ekspresja CYP2D6 opisana jest w wątrobie, mózgu, tkance jelitowej i limfocytach (Distlerath i Guengerich 1984).

Gen CYP2D6 jest jednym z najbardziej zmiennych genów rodziny cytochromu P 450 (Caudle i in., 2020). Zmapowano 135 różnych alleli, z których każdy jest związany z normalną, zmniejszoną, nieobecną lub nieznaną funkcją enzymu, a ta międzyosobnicza zmienność ma konsekwencje kliniczne (Burns i Helsby, 2025; Nofziger i in., 2020; Kane, 2021). Najczęstszym SNP CYP2D6 u osób rasy kaukaskiej jest rs3892097 (CYP2D6*4) (He i in., 2015). Wariant allelu prowadzi do niższej aktywności enzymu lub braku aktywności enzymu (Ingelman-Sundberg, 2004).

Chociaż CYP2D6 stanowi 2–4% całkowitej liczby enzymów rodziny cytochromu P450 w wątrobie, jest jednym z najczęściej badanych i najważniejszych enzymów dla metabolizmu leków (Williams i in., 2018).

Yang i in. (2024) wykazali, że CYP2D6 odgrywa kluczową rolę w metabolizmie około 20–35% powszechnie stosowanych leków, takich jak antydepresanty (paroksetyna, fluoksetyna, wenlafaksyna), liczne leki przeciwpsychotyczne (arypiprazol, pimozyd, kłozapina), leki przeciwnowotworowe (tamoksyfen), antagoniści adrenergiczni (karwedilol, metoprolol) i środki przeciwbólowe (kodeina, oksykodon, tramadol, acetaminofen) (Ingelman-Sundberg, 2004; Yang i in., 2024), co przedstawia rycina 4.

Relative Importance of CYP450 in Drug Metabolism



Rycina 4. Udział CYP w metabolizmie leków (Cambridge MedChem Consulting, 2019).

Różnice w szybkości lub zakresie metabolizmu leków z CYP mogą wynikać z polimorfizmu genetycznego. Ekspresja cytochromu różni się między osobnikami (np. CYP2D6 może być nieobecny u niektórych pacjentów). Główne zmiany biochemiczne są spowodowane zmianami w szlakach metabolicznych wpływającymi na to, czy lek może indukować lub hamować daną reakcję cytochromu. Leki będące inhibitorami enzymów CYP mogą być również metabolizowane przez ten enzym. Przykładem jest erytromycyna, która jest metabolizowana zarówno jako substrat, jak i inhibitor CYP3A4. Rodzaje działania CYP2D6 na leki przedstawiono w tabeli 2.

Aktywność enzymów jest redukowana głównie przez hamowanie kompetycyjne, czyli współzawodniczenie między inhibitorem a substratem o wiązanie w miejscu aktywnym. Działanie enzymu będzie ponownie możliwe, gdy kompleks lek–inhibitor zostanie wydalony z organizmu.

Zauważalna jest duża zmienność osobnicza w zakresie ekspresji cytochromu, np. u niektórych osób CYP2D6 może w ogóle nie występować.

Na istotne klinicznie zaburzenia w metabolizmie substancji–substratów danego izoenzymu wpływa zależność, czy podany lek będzie miał zdolność do indukowania lub hamowania danego cytochromu.

Tabela 2. Rola izoenzymu CYP2D6 w metabolizmie leków oraz czynniki wpływające na jego aktywność (na podstawie: Shimada i in., 1994)

Rodzaje działania cytochromu CYP2D6 na leki			
Różnice genetyczne wpływające na aktywność enzymu CYP2D6:	Metabolizm	Inhibicja	Indukcja
• brak aktywnego CYP2D6 (tzw. poor metabolizers) – występuje u ok. 7% populacji kaukaskiej i 2% populacji innych; • nadaktywność CYP2D6 (ultrarapid metabolizers) – stwierdzana u ok. 30% populacji wschodniej Afryki.	Główne grupy: przeciwdepresyjne, TLPD, SRI, neuroleptyki, beta-blokery, antyarytmiczne Przedstawiciele: alprenolol, atenolol, chlorpropamid, dekstrometorfan, dezypramina, flekainid, fenacetyna, guanoksan, haloperidol, hydrokodon, imipramina, klomipramina, klozapina, kodeina, metoprolol, nortryptylina, PMA, proplanolol, tymolol	fluoksetyna, haloperidol, paroksetyna, chinidyna, lewomepromazyna, lobelina, metadon, trifluoperidol, berberyina, ergotamina, gramina, harmalina, winblastyna	deksametazon, ryfampicyna, glutetymid

3. Przegląd badań

Przeszukane bazy danych (Pubmed, Cochrane, Web of Science, Springerlink i inne) obejmowały badania opublikowane od 1997 r. do grudnia 2024 r. dotyczące roli cytochromu P-450, CYP1A1, CYP2D6 i raka macicy. Głównymi hasłami były: cytochrom P-450, CYP1A1, CYP2D6, rak trzonu macicy, rak błony śluzowej trzonu macicy, Tamoxifen, nowotwory hormonozależne, estrogeny, otyłość. Uwzględnione badania spełniały następujące kryteria:

- badano funkcję i aktywność genów CYP1A1 i/lub CYP2D6 w kontekście występowania raka, wszyscy pacjenci mieli potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie nowotworu złośliwego;
- ogólne normy dla różnych typów estrogenów przyjęto zgodnie z normami referencyjnymi danego laboratorium;
- przyjęto ogólnie normy dla otyłości BMI ≥ 30 [kg/m²].

Badania Seremak-Mrozikiewicz przeprowadzone na grupie 71 Polek z rakiem wykazały istotną zależność między obecnością CYP1A1 a chorobą. Obecność genotypu CYP1A1 była istotnie wyższa w grupie pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną, która objęła 212 kobiet (5,6% vs. 1,9%) (Seremak-Mrozikiewicz i in., 2005). Pośrednim dowodem na istnienie takiej zależności okazały się badania He i Feng (2015). Potwierdzili oni, że CYP1A1 współuczestniczy w transformacji estradiolu do estrogenów katecholowych z utworzeniem bardzo niestabilnych wolnych rodników.

W badaniu Acase, które obejmowało 502 pacjentki z rakiem endometrium i 1326 zdrowych kobiet, zespół Rebbecka genotypował następujące geny: COMT, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, PGR, SULT1A1, SULT1E1 i UGT1A1. Udowodniono istotny statycznie związek pomiędzy ryzykiem raka endometrium i CYP1A1 (OR = 1,68), SULT1A1 (OR = 0,51) i wariantem G/A w promotorze SULT1E1 (OR = 1,45) (Rebbeck i in., 2006).

W innym badaniu przeprowadzonym przez Mikhailovą i in. analizowano częstość występowania wariantów CYP1A1, CYP1A2, CYP19 i SULT1A1 oraz ich korelację z ryzykiem raka jajnika i endometrium.

Grupa badawcza składała się z osób rasy kaukaskiej z regionu Nowosybirsk (Rosja). Autorzy badali następujące polimorfizmy: CYP1A1, CYP1A2, CYP19 i SULT1A*2. W tym badaniu, w przeciwieństwie do poprzednich publikacji, nie stwierdzono dodatniej korelacji między polimorfizmem CYP1A1 a zwiększonym ryzykiem tych nowotworów (Mikhailova i in., 2006).

Zbliżone wyniki badań w zakresie raka endometrium i jajnika opublikowali Gulyaeva, Mikhailova i Pustyl'nyak (2008). Oceniali oni częstotliwość występowania polimorfizmów CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP19 i SULT1A1 u kobiet rasy kaukaskiej z obwodu nowosybirskiego. Oceniono ich wpływ na ryzyko rozwoju raka piersi, jajnika i endometrium. Znaleziono istotne statystycznie różnice (OR = 2,34, p = 0,0002) dla polimorfizmu CYP1A1 u kobiet z rakiem piersi (n = 335) i grupą kontrolną (n = 530). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic u pacjentek z rakiem jajnika i endometrium w stosunku do całej grupy badanej.

Biorąc pod uwagę sprzeczne wyniki cytowanych badań, przeprowadzono metaanalizę obejmującą łącznie dwanaście badań z udziałem 2111 pacjentek z rakiem endometrium i 2894 kobiety w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między polimorfizmem CYP1A1 a ryzykiem wystąpienia wspomnianego raka (Han i in., 2013).

U myszy Son i in. (2002) dostrzegli, że zarówno progesteron, jak i gonadotropiny (FSH i LH) nie wykazywały wpływu na aktywność CYP1A1. Estrogeny miały różny wpływ na poziom enzymu: E2 zwiększał poziom aktywności CYP1A1, podczas gdy E3 hamował jego ekspresję.

Kolejnym kierunkiem badań związanych z cytochromem CYP1A i nowotworami endometrium była ocena wpływu różnych polimorfizmów tego cytochromu na procesy kancerogenezy w obrębie endometrium. W swoich badaniach Esteller i in. (1997) wykazała istotny związek między polimorfizmem CYP1A1 m4 (Thr461Asn) a zwiększonym ryzykiem raka endometrium. W badaniu wzięło udział 80 pacjentek z chorobą nowotworową i 60 pacjentek z ujemnym wywiadem onkologicznym. Z kolei Jennifer Doherty, badająca polimorfizmy CYP1A1 m1 (T6235C) i m2 (Ile462Val) u 371 chorych i 420 osób w grupie kontrolnej, stwierdziła, że allele te zwiększają 2-hydroksylację estrogenów, co może być związane z mniejszym zagrożeniem wystąpienia nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy (Doherty i in., 2005).

Xu i Tan w badaniu przeprowadzonym w chińskiej populacji Han wykazali, że allele T rs1048943 i T rs4646421 są związane ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium. Udowodnili, że czynniki środowiskowe, takie jak otyłość brzuszna, mogą wchodzić w interakcje z tymi wariacjami genetycznymi, aby jeszcze bardziej wpłynąć na ryzyko zachorowania na raka. Badanie, w którym wzięło udział 310 pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy i 624 zdrowe kobiety, wykazało, że osoby z allelem T rs4646421 i z otyłością brzuszną miały najwyższe ryzyko raka endometrium w badanej populacji – OR (95% CI wynosił 2,23) (Xu i Tan, 2024).

Kolejnym badaniem pod kątem związków z rakiem endometrium jest cytochrom CYP2D6. Paul Gougis z zespołem dokonał metaanalizy na podstawie 140 z 3125 badań klinicznych, 236 z 3374 badań *in vitro*, badań na modelach zwierzęcych i opisów przypadków. Stwierdził, że powyższy cytochrom bierze udział w metabolizmie 17 β -estradiolu, zwiększając jego stężenie (Gougis i in., 2021).

Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) jest enzymem biorącym udział w metabolizowaniu różnych substancji, w tym tamoksyfenu, leku stosowanego w leczeniu raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym.

Chociaż rola CYP2D6 w rozwoju raka trzonu macicy pozostaje mniej zbadana w porównaniu z jego rolą w raku piersi, pewne warianty genetyczne CYP2D6 są związane ze zmianami grubości endometrium u kobiet leczonych tamoksyfenem.

Tamoxifen jako SERM nasila rozrost endometrium. Terapia tamoksyfenem wiąże się z wyższym ryzykiem zmian w wyściółce macicy, takich jak hiperplazja, polipy, rak i mięsaki macicy (głównie mieszane nowotwory złośliwe pochodzące z przewodów Müllera). Mechanizmy tych zmian nie są dobrze scharakteryzowane, ale ich częstotliwość i charakterystyka sugerują, że mogą być związane z estrogenowymi właściwościami tamoksyfenu (Tamoxifen-EGIS, 2025).

CYP2D6 przekształca tamoksifen w jego aktywny metabolit – endooksyfen. Dieudonné i in., po przebadaniu 184 kobiet, stwierdzili, że wariant rs1800716 CYP2D6 jest związany ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia podwójnej grubości endometrium (DET) wynoszącej ≥ 5 mm u kobiet

po menopauzie przyjmujących tamoksyfen. Wariant ten jest związany ze zmniejszoną aktywnością enzymu CYP2D6 (Dieudonné i in., 2014)

Surekha i in. potwierdzili, że polimorfizm CYP2D6*4 pełni ważną rolę w etiologii raka piersi, jednak nie ma wpływu na inne hormonozależne nowotwory, w tym raka endometrium. Przebadali oni 250 pacjentek z potwierdzonym rakiem piersi. Grupę kontrolną stanowiło 250 kobiet z ujemnym wywiadem onkologicznym w kierunku raka piersi (Surekha i in., 2010).

U 141 pacjentek, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem wykazano statystycznie istotny wpływ CYP2D6 na ryzyko nawrotu raka piersi. Genotypy słabych metabolizerów (PM) mogą niecałkowicie przekształcać tamoksyfen w jego aktywny metabolit – endoksyfen (100 razy silniejszy), co skutkuje zmniejszoną skutecznością terapii antyestrogenowej w tej grupie pacjentów (Morrow i in., 2011).

Powiązano CYP2D6 ze zmniejszonym stężeniem endooksyfenu w osoczu u 249 pacjentek z rakiem piersi, chociaż dowody dotyczące związku CYP2D6 z wynikami klinicznymi wskazującymi na zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu są niespójne (Martinez in., 2014).

W innych pracach wykazano większe ryzyko nawrotu u chorych na raka piersi, u których wykryto warianty alleli *10, *3, *4 (wariant c.1846G>A, rs3892097, MAF 18,4%) cytochromu CYP2D6 (Cronin-Fenton i Damkier, 2018).

Niektóre publikacje nie potwierdzają powyższych obserwacji. Ahern i in. (2011) oraz Lash i in. (2011) stwierdzili, że warianty genetyczne, w tym CYP2D6*4, nie modyfikują wskaźnika nawrotu choroby u pacjentów leczonych TAM.

TCGA i Atlas proteomu raka (CPTAC) sugerują, że ekspresja CYP2D6 w tkankach nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy jest niska. W próbkach raka endometrium średnia liczba transkryptów na milion (TPM) dla CYP2D6 wynosi 0,1, co wskazuje na minimalną ekspresję. Ekspresja CYP2D6 jest rzadko wykrywana w tkankach raka endometrium, dlatego to białko prawdopodobnie nie jest istotnym czynnikiem patogenezy raka endometrialnego.

Nie znaleziono w bazach danych publikacji, które bezpośrednio analizowałyby związek między aktywnością CYP2D6 a rakiem endometrium.

Przeanalizowano natomiast rolę CYP2D6 w nowotworach o innej lokalizacji. Niektóre dane z piśmiennictwa wykazywały istotną rolę CYP2D6 w rozwoju raka płuc. W innych badaniach nie potwierdzono takiej zależności (London, 1997).

Stwierdzono również częste występowanie polimorfizmu CYP2D6 w nowotworach wątroby i oskrzeli (Agúndez i in., 2001). W większości przypadków funkcjonalne znaczenie tych polimorfizmów nie zostało dotychczas potwierdzone.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Zhou i in. (2012) nie stwierdzono zależności między poziomem ekspresji CYP2D6 a ryzykiem raka. Analizy podgrup według pochodzenia etnicznego wyraźnie wykazały predyspozycje do raka w populacji azjatyckiej.

Badania opublikowane w 2024 roku powiązały niedobór CYP2D6 z ryzykiem raka jelita grubego, płuc i gardła (Kuchinski i in., 2024).

Przeanalizowano badania, w których porównywano aktywności CYP1A1 i CYP2D6 dla różnych nowotworów na tym samym materiale genetycznym. Ahmad i in. (2013) udowodnili istotny związek pomiędzy CYP1A1 a rakiem nerki. Nie wykazano natomiast żadnego związku aktywności CYP2D6 z nowotworzeniem.

W raku szyjki macicy również nie wykazano korelacji między występowaniem tej choroby a poziomami CYP1A1 i CYP2D6 (Gutman i in., 2009).

Podobnie w przypadku raka płuc nie wykazano istotnej statystycznie zależności między aktywnością CYP1A1 i CYP2D6 a badanym nowotworem (Hirvonen i in., 1993).

W badaniach nad ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) stwierdzono, że wzrost ryzyka zachorowania na ALL może być powiązany z poziomem ekspresji CYP1A1 (Sinnott, Krajnovic i Labuda, 2000).

Podobne wnioski opublikował zespół Idris i in. (2020). W pracy dotyczącej przewlekłej białaczki mieloblastycznej (CML) stwierdzono, że geny CYP1A1 i CYP2D6 mają związek z tym rodzajem białaczki.

Na podstawie metaanalizy nowotworów głowy i szyi Han i in. (2014) potwierdzili związek między tymi nowotworami a poziomem aktywności CYP1A1 i CYP2D6.

Na podstawie analizy wszystkich dostępnych danych dotyczących aktywności CYP2D6 u ludzi, Zarezadeh i in. (2020) stwierdzili, że obecne badania na temat poziomu CYP2D6 u ludzi są sprzeczne i potrzebne są dalsze analizy aktywności tego cytochromu.

W eksperymentach na myszach, gdzie cytochrom P450 (CYP) 2A5 jest mysim reprezentantem ludzkiego CYP2A6, Wang i in. (2018) wykazali, że wysokie poziomy CYP2A5 chronią przed otyłością. Autorzy wnioskują z tego, że niski poziom CYP2D6 może być związany z otyłością u ludzi.

Z kolei badania Niederberger i Parnhama (2021) dotyczące wpływu znacznej niedowagi na układ CYP wykazały niezmienny poziom cytochromu CYP2D6 w tej grupie pacjentów.

4. Podsumowanie

Całościowe objęcie aktualnego stanu wiedzy na temat związków między aktywnością omawianych cytochromów a kancerogenezą, ze szczególnym uwzględnieniem żeńskich narządów płciowych, pozwala stwierdzić, że dostępne są istotne dane świadczące o możliwym związku raka endometrium z ekspresją cytochromu CYP1A, natomiast informacje dotyczące cytochromu CYP2D6 w kontekście powyższych nowotworów są wysoce niepewne i rozbieżne i wymagają dalszych badań.

Chociaż CYP2D6 jest zaangażowany w metabolizm tamoksyfenu, jego bezpośredni udział w kancerogenezie endometrium nie został dobrze zbadany. Związek między polimorfizmami CYP2D6 a zmianami endometrialnymi u pacjentek leczonych tamoksyfenem podkreśla, że genetyka powinna informować o decyzjach terapeutycznych. Niemniej jednak potrzebne są dodatkowe badania, aby w pełni zrozumieć potencjał polimorfizmów CYP2D6 w raku endometrium.

Również dalsze badania na temat polimorfizmów cytochromu P450 i rozkładu jego alleli mogą ujawnić różnice w ich występowaniu w różnych grupach etnicznych. Dodatkowa wiedza na temat genetycznych czynników ryzyka rozwoju nowotworu, takich jak CYP1A1 i CYP2D6, pozwoli określić związek pomiędzy rozkładem specyficznych alleli wariantów cytochromu P450 a zachorowaniem na ten nowotwór. W przypadku zdefiniowania określonych wariantów genetycznych CYP1A1 i CYP2D6 możliwe będzie prognozowanie odpowiedzi na leczenie tego najczęstszego w populacji Polski nowotworu żeńskich narządów płciowych.

Bibliografia

- Agúndez J.A.G., Gallardo L., Ledesma M.C., Lozano L., Rodriguez-Lescure A., Pontes J.C., Iglesias-Moreno M.C., Poch J., Ladero J.M., Benítez J. 2001. Functionally active duplications of the CYP2D6 gene are more prevalent among larynx and lung cancer patients. *Oncology* 61(1), str. 59–63. DOI: [10.1159/000055354](https://doi.org/10.1159/000055354).
- Ahern T.P., Christensen M., Cronin-Fenton D.P., Lunetta K.L., Sjøiland H., Gjerde J., Garne J.P., Rosenberg C.L., Silliman R.A., Sørensen H.T., Lash T.L., Hamilton-Dutoit S. 2011. Functional polymorphisms in UDP-glucuronosyl transferases and recurrence in tamoxifen-treated breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 20(9), str. 1937–1943. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-11-0419](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0419).
- Ahmad S.T., Arjumand W., Seth A., Nafees S., Rashid S., Ali N., Hamiza O.O., Sultana S. 2013. Risk of renal cell carcinoma and polymorphism in phase I xenobiotic metabolizing CYP1A1 and CYP2D6 enzymes. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31(7), str. 1350–1357. DOI: [10.1016/j.urolonc.2011.12.009](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.12.009).
- Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. 2009. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer* 9, nr art. 187. DOI: [10.1186/1471-2407-9-187](https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-187).
- Bidziński M. 2011. Nowotwory trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa.

- Brosten K., Gram L.F. 1989. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *European Journal of Clinical Pharmacology* 36(6), str. 537–547. DOI: [10.1007/bf00637732](https://doi.org/10.1007/bf00637732).
- Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G. 2000. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *American Journal of Obstetrics And Gynecology* 182(4), str. 767–775. DOI: [10.1016/s0002-9378\(00\)70325-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70325-5).
- Burns K., Helsby N.A. 2025. Cytochrome P450 (version 2025.3) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE* 2025(3). DOI: [10.2218/gtopdb/F242/2025.3](https://doi.org/10.2218/gtopdb/F242/2025.3).
- Cambridge MedChem Consulting. 2019. Cytochrome P450 mediated metabolism. Dostępne online: <https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/ADME/metabolism.html> (dostęp: 19.12.2025).
- Caudle K.E., Sangkuhl K., Whirl-Carrillo M., Swen J.J., Haidar C.E., Klein T.E., Gammal R.S., Relling M.V., Scott S.A., Hertz D.L., Guchelaar H.J., Gaedigk A. 2020. Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science* 13(1), str. 116–124. DOI: [10.1111/cts.12692](https://doi.org/10.1111/cts.12692).
- Chen Y., Yang J., Wang Y., Shen W., Liu J., Yuan M., Hao X., Zhong L., Guo R. 2022. Identification and analysis of hub genes in diabetic cardiomyopathy: potential role of cytochrome P450 1A1 in mitochondrial metabolism and STZ-induced myocardial dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9, nr art. 835244. DOI: [10.3389/fcvm.2022.835244](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.835244).
- Cronin-Fenton D.P., Damkier P. 2018. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Advances in Pharmacology* 83, str. 65–91. DOI: [10.1016/bs.apha.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.001).
- Dieudonné A.S., Lambrechts D., Smeets D., Belmans A., Wildiers H., Paridaens R., Hyonil C., Timmerman D., Christiaens M.R., Vergote I., Neven P. 2014. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Annals of Oncology* 25(1), str. 90–95. DOI: [10.1093/annonc/mdt399](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt399).
- Distlerath L.M., Guengerich F.P. 1984. Characterization of a human liver cytochrome P-450 involved in the oxidation of debrisoquine and other drugs by using antibodies raised to the analogous rat enzyme. *National Academy of Sciences* 81(23), str. 7348–7352. DOI: [10.1073/pnas.81.23.7348](https://doi.org/10.1073/pnas.81.23.7348).
- Dobrzyń K., Kowalik M.K. 2022. Molekularny mechanizm działania progesteronu w żeńskim układzie rozrodczym. *Postępy Biochemii* 68(3), str. 336–343. DOI: [10.18388/pb.2021.458](https://doi.org/10.18388/pb.2021.458).
- Donato M.T., Jiménez N., Serralta A., Mir J., Castell J.V., Gómez-Lechón M.J. 2007. Effects of steatosis on drug-metabolizing capability of primary human hepatocytes. *Toxicology In Vitro* 21(2), str. 271–276. DOI: [10.1016/j.tiv.2006.07.008](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.07.008).
- Doherty J.A., Weiss N.S., Freeman R.J., Dightman D.A., Thornton P.J., Houck J.R., Voigt L.F., Rossing M.A., Schwartz S.M., Chen C. 2005. Genetic factors in catechol estrogen metabolism in relation to the risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14, str. 357–366. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-04-0479](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0479).
- Esteller M., Garcia A., Martinez-Palones J.M., Xercavins J., Reventos J. 1997. Germ line polymorphisms in cytochrome-P450 1A1 (C4887 CYP1A1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 18(12), str. 2307–2311. DOI: [10.1093/carcin/18.12.2307](https://doi.org/10.1093/carcin/18.12.2307).
- Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H.J. 1979. Defective N-oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *European Journal of Clinical Pharmacology* 16, str. 183–187. DOI: [10.1007/bf00562059](https://doi.org/10.1007/bf00562059).
- Eichelbaum M., Baur M., Dengler H., Osikowska-Evers B., Tieves G., Zekorn C., Rittner C. 1987. Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *British Journal of Clinical Pharmacology* 23(4), str. 455–458. DOI: [10.1111/j.1365-2125.1987.tb03075.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03075.x).
- Global Health Data Exchange. 2025. Dostępne online: <https://ghdx.healthdata.org/> (dostęp: 8.12.2025)

- Gougis P., Hilmi M., Geraud A., Mir O., Funck-Brentano C. 2021. Potential Cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, and dietary supplements and cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 166, nr art. 103342. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2021.103342](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103342).
- Guengerich F.P., Shimada T. 1991. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes. *Chemical Research in Toxicology* 4(4), str. 391–407. DOI: [10.1021/tx00022a001](https://doi.org/10.1021/tx00022a001).
- Gulyaeva L.F., Mikhailova O.N., Pustyl'nyak V.O. 2008. Comparative analysis of SNP in estrogen-metabolizing enzymes for ovarian, endometrial, and breast cancers in Novosibirsk, Russia. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 617, str. 359–366. DOI: [10.1007/978-0-387-69080-3_34](https://doi.org/10.1007/978-0-387-69080-3_34).
- Gutman G., Morad T., Peleg B., Peretz C., Bar-Am A., Safra T., Grisaru D. 2009. CYP1A1 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Israeli Jewish Women With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 19(8), str. 1300–1302. DOI: [10.1111/igc.0b013e3181b9fa5d](https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181b9fa5d).
- Han J., Wang L., Yang Y., Zhang J. 2014. Meta-Analyses of the Effect of CYP1A1 and CYP2D6 Polymorphisms on the Risk of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncology Research and Treatment* 37(7-8), str. 406–411. DOI: [10.1159/000363428](https://doi.org/10.1159/000363428).
- Han L., Liu Y., Cao W., Yuan X., Li C. 2013. Association between cytochrome P450 1A1 MspI polymorphism and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biology* 34(5), str. 2545–2550. DOI: [10.1007/s13277-013-0798-8](https://doi.org/10.1007/s13277-013-0798-8).
- He X., Feng S. 2015. Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and their Polymorphisms on the Risk of Cancers. *Current Drug Metabolism* 16(10), str. 850–863. DOI: [10.2174/138920021610151210164501](https://doi.org/10.2174/138920021610151210164501).
- He Z.-X., Chen X.-W., Zhou Z.-W., Zhou S.-F. 2015. Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug Metabolism Reviews* 47(4), str. 470–519. DOI: [10.3109/03602532.2015.1101131](https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1101131).
- Hirao H., Yue D., Xia S., Zhang E., Zhang H., Yan J., Xiao Z. 2025. Computational studies on human cytochrome P450: advancing insights into drug metabolism. *Trends Chemistry* 7(7), str. 358–371. DOI: [10.1016/j.trechm.2025.05.002](https://doi.org/10.1016/j.trechm.2025.05.002).
- Hirvonen A., Husgafvel-Pursiainen K., Anttila S., Karjalainen A., Vainio H. 1993. Polymorphism in CYP1A1 and CYP2D6 Genes: Possible Association with Susceptibility to Lung Cancer. *Environmental Health Perspectives* str. 101-109. DOI: [10.1289/ehp.93101s3109](https://doi.org/10.1289/ehp.93101s3109).
- Huang Q., Lan F., Zheng Z., Xie F., Han J., Dong L., Xie Y., Zheng F. 2011. Akt2 Kinase Suppresses Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase (GAPDH)-mediated Apoptosis in Ovarian Cancer Cells via Phosphorylating GAPDH at Threonine 237 and Decreasing Its Nuclear Translocation. *Journal of Biological Chemistry* 286(49), str. 42211–42220. DOI: [10.1074/jbc.m111.296905](https://doi.org/10.1074/jbc.m111.296905).
- Human Protein Atlas. B.R. Expression of CYP2D6 in endometrial cancer. Dostępne online: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100197-CYP2D6/cancer/endometrial%2Bcancer> (dostęp: 8.2.2025).
- Idris H.M.E., Khalil H.B., Mills J., Elderderly A.Y. 2020. CYP1A1 and CYP2D6 Polymorphisms and Susceptibility to Chronic Myelocytic Leukaemia. *Current Cancer Drug Targets* 20(9), str. 675–680. DOI: [10.2174/1570163817666200518081356](https://doi.org/10.2174/1570163817666200518081356).
- Ingelman-Sundberg M. 2004. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics Journal* 5(1), str. 6–13. DOI: [10.1038/sj.tpj.6500285](https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500285).
- Kane M. 2021. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies [w:] Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L. (red.) *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information, Bethesda. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/> (dostęp: 8.12.2025).
- Kawajiri K.N., Nakachi K.I., Imai K.Z., Watanabe J., Hayashi S.I. 1993. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 14(1), str. 77–87. DOI: [10.1016/1040-8428\(93\)90007-q](https://doi.org/10.1016/1040-8428(93)90007-q).

- Kim S.K., Novak R.F. 2007. The role of intracellular signaling in insulin-mediated regulation of drug metabolizing enzyme gene and protein expression. *Pharmacology & Therapeutics* 113(1), str. 88–120. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2006.07.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.07.004).
- Kimura S., Umeno M., Skoda R.C., Meyer U.A., Gonazlez F.J. 1989. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *American Journal of Human Genetics* 45(6), str. 889–904.
- Kodada D., Gergely L., Krumpolec P., Janoštiaková N., Bľandová G., Janega P., Minárik G., Repiská V. 2025. Multigene analysis in women with precancerous conditions of the endometrium and in patients with endometrial carcinoma. *Bratislava Medical Journal* 126, str. 1381–1387. DOI: [10.1007/s44411-025-00155-z](https://doi.org/10.1007/s44411-025-00155-z).
- Krajowy Rejestr Nowotworów. 2025. Dostępne online: <https://onkologia.org.pl/pl> (dostęp: 8.12.2025).
- Kuchinski K., King N., Driggers J., Lawson K., Vo M., Skrtic S., Slattery C., Lane R., Simone E., Mills S.A., Escorcía W., Wetzel H. 2024. COSMIC database and structural modeling analysis of CYP2D6 mutations in human cancers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 391(3), str. 441–449. DOI: [10.1124/jpet.124.002136](https://doi.org/10.1124/jpet.124.002136).
- Kumar H., Deshwal A., Datwani S., Li Z. 2025. Decoding high-grade endometrial cancer: a molecular-histologic integration using the Cancer Genome Atlas framework. *Journal of Clinical and Translational Pathology* 5(3), str. 104–113. DOI: [10.14218/JCTP.2025.00021](https://doi.org/10.14218/JCTP.2025.00021).
- Lash T.L., Cronin-Fenton D., Ahern T.P., Rosenberg C.L., Lunetta K.L., Silliman R.A., Garne J.P., Sorensen H.T., Hellberg Y., Christensen M., Pedersen L., Hamilton-Dutoit S. 2011. CYP2D6 Inhibition and Breast Cancer Recurrence in a Population-Based Study in Denmark. *Journal of the National Cancer Institute* 103(6), str. 489–500. DOI: [10.1093/inci/djr010](https://doi.org/10.1093/inci/djr010).
- London S. 1997. Genetic polymorphism of CYP2D6 and lung cancer risk in African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Carcinogenesis* 18(6), str. 1203–1214. DOI: [10.1093/carcin/18.6.1203](https://doi.org/10.1093/carcin/18.6.1203).
- Lu J., Shang X., Zhong W., Xu Y., Shi R., Wang X. 2020. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10(1), str. 91–104. DOI: [10.1016/j.apsb.2019.11.016](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.016).
- Mahgoub A., Dring L.G., Idle J.R., Lancaster R., Smith R.L. 1977. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *The Lancet* 310(8038) 584–586. DOI: [10.1016/s0140-6736\(77\)91430-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91430-1).
- Markowska J., Mądry R. (red.) 2018. Zarys ginekologii onkologicznej, wyd. 3. Tom 2: Etiologia i etiopatogeneza raka endometrium. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań.
- Martinez de Dueñas E., Ochoa Aranda E., Blancas Lopez-Barajas I., Ferrer Magdalena T., Bandrés Moya F., Chicharro García L.M., Gómez Capilla J.A., Zafra Ceres M., de Haro T., Romero Llorens R., Ferrer Albiach C., Ferriols Lisart R., Chover Lara D., López Rodríguez Á., Munárriz Ferrandis J., Olmos Antón S. 2014. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *The Breast* 23(4), str. 400–406. DOI: [10.1016/j.breast.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.02.008).
- Mikhailova O.N., Gulyaeva L.F., Prudnikov A.V., Gerasimov A.V., Krasilnikov S.E. 2006. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk. *The Pharmacogenomics Journal* 6(3), str. 189–193. DOI: [10.1038/sj.tpi.6500365](https://doi.org/10.1038/sj.tpi.6500365).
- Morrow P.K., Serna R., Broglio K., Pusztai L., Nikoloff D.M., Hillman G.R., Fontecha M., Li R., Michaud L., Hortobagyi G., Gonzalez-Angulo A.M. 2011. Effect of CYP2D6 polymorphisms on breast cancer recurrence. *Cancer* 118(5), str. 1221–1227. DOI: [10.1002/cncr.26407](https://doi.org/10.1002/cncr.26407).
- Mrozikiewicz P., Grześkowiak E., Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Barlik M., Semczuk A., Bartkowiak-Wieczorek J., Drews K. 2011. Importance of CYP1A1 polymorphism and its transcriptional regulation in ovarian and endometrial cancer. *Ginekologia Polska* 82(12), str. 925–932.
- Niederberger E., Parnham M.J. 2021. The Impact of Diet and Exercise on Drug Responses. *International Journal of Molecular Sciences* 22(14), nr art. 7692. DOI: [10.3390/ijms22147692](https://doi.org/10.3390/ijms22147692).
- Nimptsch K., Konigorski S., Pischon T. 2019. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism* 92, str. 61–70. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006).

- Nofziger C., Turner A.J., Sangkuhl K., Whirl-Carrillo M., Agúndez J.A.G., Black J.L., Dunnenberger H.M., Ruano G., Kennedy M.A., Phillips M.S., Hachad H., Klein T.E., Gaedigk A. 2020. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 107(1), str. 154–170. DOI: [10.1002/cpt.1643](https://doi.org/10.1002/cpt.1643).
- Olatunde O.A., Samaila M.O., Imam M.I., Uchime K.E., Dauda S.E. 2024. Histopathological patterns of endometrial carcinoma in a tertiary hospital in North-West Nigeria. *Ecancermedicalscience* 18, nr art. 1651. DOI: [10.3332/ecancer.2024.1651](https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1651).
- Otyepka M., Berka K., Anzenbacher P. 2012. Is there a relationship between the substrate preferences and structural flexibility of cytochromes P450? *Current Drug Metabolism* 13(2), str. 130–142. DOI: [10.2174/138920012798918372](https://doi.org/10.2174/138920012798918372).
- Rebbeck T.R., Troxel A.B., Wang Y., Walker A.H., Panossian S., Gallagher S., Shatalova E.G., Blanchard R., Bunin G., DeMichele A., Rubin S.C., Baumgarten M., Berlin M., Schinnar R., Berlin J.A., Strom B.L. 2006. Estrogen sulfation genes, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 98(18), str. 1311–1320. DOI: [10.1093/jnci/djj360](https://doi.org/10.1093/jnci/djj360).
- Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *British Journal of Nutrition* 96(4), str. 609–619. DOI: [10.1079/BJN20061878](https://doi.org/10.1079/BJN20061878).
- Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Semczuk A., Jakowicki J.A., Mrozikiewicz P.M. 2005. CYP1A1 alleles in female genital cancers in the Polish population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 118, str. 246–250. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2004.06.036](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.06.036).
- Shaheed S.U., Al-Eidan A.A., Pors K., Patterson L., Sutton C.W. 2025. Comprehensive proteome profiling of cytochrome P450 isoforms in cancer models. *Clinical Proteomics* 22, nr art. 41. DOI: [10.1186/s12014-025-09565-1](https://doi.org/10.1186/s12014-025-09565-1).
- Shen C., Li W., Wang Y. 2023. Research on the oncogenic role of the house-keeping gene GAPDH in human tumors. *Translational Cancer Research* 12(3). DOI: [10.21037/tcr-22-1972](https://doi.org/10.21037/tcr-22-1972).
- Shi J., Leonardo T.R., Han C., Bangash H.I., Chen D., Trivedi H.M., Chen L. 2023. L-Arginine Enhances Oral Keratinocyte Proliferation under High-Glucose Conditions via Upregulation of CYP1A1, SKP2, and SRSF5. *Molecules* 28(20), nr art. 7020. DOI: [10.3390/molecules28207020](https://doi.org/10.3390/molecules28207020).
- Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich F.P. 1994. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270(1), str. 414–423. DOI: [10.1016/s0022-3565\(25\)22379-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3565(25)22379-5).
- Sinnett D., Krajcinovic M., Labuda D. 2000. Genetic Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 38(5-6), str. 447–462. DOI: [10.3109/10428190009059264](https://doi.org/10.3109/10428190009059264).
- Son D.S., Roby K.F., Rozman K.K., Terranova P.F. 2002. Estradiol enhances and estril inhibits the expression of CYP1A1 induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a mouse ovarian cancer cell line. *Toxicology* 176(3), str. 229–243. DOI: [10.1016/s0300-483x\(02\)00162-2](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00162-2).
- Sowers M.R., Wilson A.L., Kardia S.R., Chu J., McConnell D.S. 2006. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and their association with estradiol and estrogen metabolites in women who are premenopausal and perimenopausal. *The American Journal of Medicine* 119(9), Suppl. 1), str. S44–S51. DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.07.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.006).
- Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. 2012. *Praktyczna ginekologia onkologiczna*. Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej i Klinika Onkologii Ginekologicznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań.
- Stiborová M., Martínek V., Rýdlová H., Koblas T., Hodek P. 2005. Expression of cytochrome P450 1A1 and its contribution to oxidation of a potential human carcinogen 1-phenylazo-2-naphthol (Sudan I) in human livers. *Cancer Letters* 220(2), str. 145–154. DOI: [10.1016/j.canlet.2004.07.036](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.07.036).
- Surekha D., Sailaja K., Nageswara Rao D., Padma T., Raghunadharao D., Vishnupriya S. 2010. CYP2D6*4 polymorphisms and breast cancer risk. *Biology and Medicine* 2(4), str. 49–55. Dostępne w Internecie: <https://www.walshmedicalmedia.com/abstract/cyp2d64-polymorphisms-and-breast-cancer-risk-20002.html> (dostęp: 8.12.2025).

- Tamoxifen-EGIS. 2025. Dostępny w Internecie: <https://baza-lekow.com.pl/tamoxifen-egis-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie/> (dostęp: 26.03.2025).
- Taylor C., Crosby I., Yip V., Maguire P., Pirmohamed M., Turner R.M. 2020. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. *Genes* 11(11), nr art. 1295. DOI: [10.3390/genes11111295](https://doi.org/10.3390/genes11111295).
- Wang K., Chen X., Ward S.C., Liu Y., Ouedraogo Y., Xu C., Cederbaum A.I., Lu Y. 2018. CYP2A6 is associated with obesity: studies in human samples and a high fat diet mouse model. *International Journal of Obesity* 43(3), str. 475–486. DOI: [10.1038/s41366-018-0037-x](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0037-x).
- Williams I.S., Gatchie L., Bharate S.B., Chaudhuri B. 2018. Biotransformation, using recombinant CYP450-expressing baker's yeast cells, identifies a novel CYP2D6.10A122V variant which is a superior metabolizer of codeine to morphine than the wild-type enzyme. *ACS Omega* 3(8), str. 8903–8913. DOI: [10.1021/acsomega.8b00809](https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00809).
- Wiśniewska A., Mazerska Z. 2009. Izoenzymy cytochromu P450 w metabolizmie związków endo- i egzogennych. *Postępy Biochemii* 55(3), str. 259–271.
- Xu J., Tan C. 2024. Interaction between CYP1A1 gene polymorphism and environmental factors on risk of endometrial cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine* 29, str. 54–[59]. DOI: [10.1265/ehpm.24-00007](https://doi.org/10.1265/ehpm.24-00007).
- Yang Y., Botton M.R., Scott E.R., Scott S.A. 2017. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics* 18(7), str. 673–685. DOI: [10.2217/pgs-2017-0033](https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0033).
- Yang Y., Zhang X., Wang Y., Xi H., Xu M., Zheng L. 2024. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict the pharmacokinetics of codeine in different CYP2D6 phenotypes. *Frontiers in Pharmacology* 15, nr art. 1342515. DOI: [10.3389/fphar.2024.1342515](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1342515).
- Young C.H., Lo Y.L., Tsai Y.Y., Shih T.S., Lee H., Cheng Y.W. 2010. CYP1A1 gene polymorphisms as a risk factor for pterygium. *Molecular Vision* 1(1054), str. 1054–1058.
- Zanger U.M., Schwab M. 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics* 138(1), str. 103–141. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2012.12.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007).
- Zarezadeh M., Saedisomeolia A., Shekarabi M., Khorshidi M., Emami M.R., Müller D.J. 2020. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *European Journal of Nutrition* 60, str. 2905–2921. DOI: [10.1007/s00394-020-02421-y](https://doi.org/10.1007/s00394-020-02421-y).
- Zhou L.P., Luan H., Dong X.H., Jin G.J., Man D.L., Shang H. 2012. Genetic Variants of CYP2D6 Gene and Cancer Risk: A HuGE Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13(7), str. 3165–3172. DOI: [10.7314/apjcp.2012.13.7.3165](https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.7.3165).

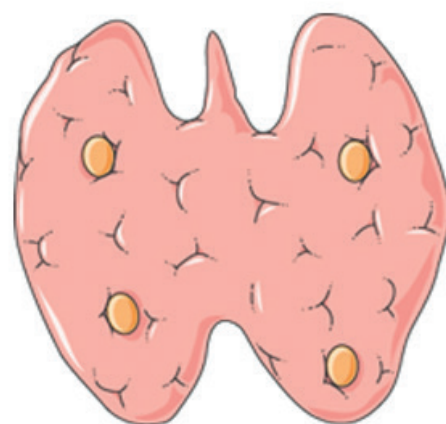
THE IMPORTANCE OF NEUROMONITORING AND FLUOBEAM IMAGING TECHNIQUES IN THYROID SURGERY BASED ON THE CURRENT LITERATURE (2024-2025)

ZNACZENIE TECHNIK OBRAZOWANIA
NEUROMONITORINGU I OBRAZU W KAMERZE FLUOBEAM
W OPERACJACH TARCZYCY NA PODSTAWIE AKTUALNEGO
PIŚMIENNICTWA (2024-2025)

Piotr Koza^{1*} , Michał Kusiński¹ 

¹ Department of Endocrine, General and Vascular Surgery, Medical University of Lodz,
pa.koza@poczta.kopernik.lodz.pl, michal.kusinski@umed.lodz.pl

* pa.koza@poczta.kopernik.lodz.pl, +48 600 247 286, 42 689 51 71



Abstract: Endocrine gland surgery, especially thyroid surgery as a specific range of general surgery procedures, is burdened with the risk of certain intraoperative complications. Although their number has already been significantly reduced, they still constitute a problem that doctors, mainly those treating patients with thyroid cancer, have to face every day. Tools that support such procedures and aim to reduce these complications include intraoperative neuromonitoring and fluorescence-based camera imaging.

Aim: This paper analyzes data on neuromonitoring and Fluobeam imaging currently available in the literature and collected over the past year.

Material and methods: The data primarily refer to currently available analyses of thyroid surgeries performed. They include works published over the past 12 months, beginning from March. A total of 11 articles on the aforementioned issues are discussed, including one detailed meta-analysis.

Results: Most of the analyzed papers concerned the use of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery, and only two focus on the autofluorescence imaging technique.

Discussion: The authors emphasize the high sensitivity and specificity of the neuromonitoring examination, which supports the procedure itself and allows for safe surgical treatment of patients.

Conclusions: The wide application of the method in practically a majority of thyroid surgeries is confirmed by the fact that relevant data are published by more than half of the centers mentioned in the studies. In contrast, the technique of parathyroid autofluorescence and imaging with a fluobeam camera is not widely used at present, as evidenced by only two available publications.

Keywords: neuromonitoring, thyroid surgery, recurrent laryngeal nerve, parathyroid glands, fluobeam

Streszczenie: Chirurgia gruczołów dokrewnych, a zwłaszcza chirurgia tarczycy, jako specyficzny zakres zabiegów z zakresu chirurgii ogólnej obarczona jest ryzykiem występowania charakterystycznych powikłań zabiegu, które – choć w coraz bardziej niewielkim procencie – stanowią problem, z którym na co dzień muszą stykać się lekarze leczący pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami nowotworowymi tarczycy. Do narzędzi wspomagających zabiegi i mające na celu ograniczenie omawianych powikłań należą neuromonitoring śródoperacyjny i obrazowanie kamerą wykorzystującą fluorescencję.

Materiał i metody: W niniejszej pracy zanalizowano aktualnie dostępne dane z piśmiennictwa dotyczącego neuromonitoringu i obrazowania metodą Fluobeam, powstałe w ciągu ostatniego roku. Dane dotyczyły przede wszystkim dostępnych aktualnie analiz dotyczących wykonanych operacji tarczycy. Dane objęły prace opublikowane w ciągu ostatnich 12 miesięcy – licząc od marca bieżącego roku. Zanalizowano w sumie 11 artykułów traktujących o ww. zagadnieniach, w tym jedną szczegółową metaanalizę.

Wyniki: Większość analizowanych prac dotyczyła zastosowania śródoperacyjnego neuromonitoringu w zakresie chirurgii tarczycy, a jedynie dwa artykuły odnosiły się do techniki obrazowania za pomocą autofluorescencji.

Dyskusja: Publikowanie danych przez ponad połowę wymienianych w pracach ośrodków świadczy o szerokim zastosowaniu metody neuromonitoringu, praktycznie przy większości operacji tarczycy. Technika stosowania autofluorescencji przytarczyc i obrazowania w kamerze fluobeam nie jest obecnie szeroko stosowana, o czym świadczą jedynie dwie dostępne publikacje.

Słowa kluczowe: neuromonitoring, chirurgia tarczycy, nerw krtaniowy wsteczny, przytarczyce, fluobeam

List of abbreviations:

PHP – postoperative hypoparathyroidism

ENT – ear, nose and throat

LNI – laryngeal nerve injury

SLN – superior laryngeal nerve

1. Introduction

Endocrine surgery, specially thyroid surgery as a specific range of general surgery procedures, is burdened with the risk of certain intraoperative complications. Although their number has already been significantly reduced, they still constitute a problem that doctors, mainly those treating patients with thyroid cancer, have to face every day. Despite the fact that these procedures are performed in most surgical departments, the following complications (own data) still occur:

- postoperative hypoparathyroidism (PHP) - approx. 1%;
- temporary paralysis, laryngeal nerve injury (LNI) and damage of the external branch of the superior laryngeal nerve (SLN) – 13.68%.

The authors emphasize the insufficient role of the otolaryngological examination, which does not fully illustrate the paralysis, visible only in phonation disorders, especially in individuals who work professionally with their voice.

Hence there has been an increasing , interest in the use of specific tools to that support procedures and reduce the complications discussed. These include intraoperative neuromonitoring and fluorescence imaging, i.e., methods presented below.

INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING

The standards applied in Poland are largely based on the recommendations of the International Neural Monitoring Study Group. The current monitoring scheme uses the identification and assessment of the vagus nerve (V1) and laryngeal nerve (R1) before and after thyroid lobectomy removal (R2 and V2, respectively)². An ENT examination performed before surgical treatment allows for diagnosing even discrete subtle function disorders, which can often be asymptomatic. The “gold standard” in thyroid surgery is visual identification of SLN, however, the use of neuromonitoring itself is successfully implemented in virtually every surgical center.

IMAGING OF PARATHYROID GLANDS WITH A FLUOBEAM CAMERA

Imaging of parathyroid glands with a camera using fluorescence imaging is a modern tool that increases the safety of the procedure itself by and reduces reducing the risk of the abovementione complications. Currently, the imaging system for autofluorescence of parathyroid glands in thyroidectomy certified by FDA and CE is the Fluobeam Lx camera by Fluobeam. The Fluobeam Lx head has cameras and a laser that emits light in the near- infrared range. Additionally, the surgical field is recorded by the Fluobeam Lx head cameras, and the fluorescent light emitted by the parathyroid gland is displayed.

Aim: This paper analyzes data on, neuromonitoring and Fluobeam imaging currently available data fromin the literature and obtained over the past year. The reported results primarily refer to currently available analyses of thyroid surgeries performed.

2. Material and methods

The data included works published over the past 12 months, beginning from March 2025. A total of 11 articles on the aforementioned issues are discussed, including one detailed meta-analysis. The available literature is dominated by findings from Asian centers. The papers, examined include three analyses, four original works, and the remaining ones are reviews.

3. Results

Most of the analyzed papers concerned the use of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery, and only two focus on the autofluorescence imaging technique. The types of analyzed papers are presented in Table 1 below.

Table 1. Summary of the analyzed studies

Main author	Type of work	Analyzed method	Time of research analyzed (years)	No of patients / researches involved
A. Sanabria	Analysis	Neuromonitoring	1966-2022	11 researches
Y. Li	Analysis	Neuromonitoring	2004-2023	3655
Y. Zhao	Analysis	Neuromonitoring	2015-2023	3000
H. Katoh	Original paper	Neuromonitoring	2015-2023	510
A. Fassari	Original paper	Neuromonitoring	2024	300
A. Saxe	Metaanalysis	Neuromonitoring	2013-2022	60 researches
J. Croft	Illustrative study	Fluobeam	2021-2024	454
P.D. Mc Entee	Original paper	Fluobeam	2020-2023	70

In two works, one of which is a meta-analysis (Saxe et al.), the authors focused on a collective comparison of data from more than one center.

4. Discussion

The authors of both papers analyzing multicenter studies (Saxe, Sanabria et al., 2025) focused on the issue of a significant reduction in the risk of laryngeal nerve injury. In their paper presenting various available techniques, Sanabria et al. compared data obtained by 11 centers between 1966 to 2018. The reported data show that in five of these centers, the use of neuromonitoring resulted in a significant reduction in laryngeal nerve injury. Similarly, in its meta-analysis comparing 60 papers from the years 2013-2018, A. Saxe (2025) showed that the risk of injury in the case of the nerve identified using neuromonitoring prior to surgery was only 0.66%.

Significant differences in thyroid surgery in children and adolescents, referring to the American Thyroid Association recommendations from 2015 drew attention recommending neuromonitoring as a standard procedure for thyroid cancer. The cited article focused on significant differences in physiology and pathophysiology, indicating mainly the following: : a higher risk of laryngeal nerve injury (up to 8.0% vs. 3.5% in the adult population), safer use of the laryngeal mask (up to 7% of reported complications after intubation vs. 47% with classic intubation) and the need to perform the thyroidectomy procedure by surgeons experienced in this field. (Ji et al., 2024, Lori et al., 2024). The authors compared seven papers on thyroid surgery in children and adolescents (age limit 19 years). This paper also demonstrated a prospective role of artificial intelligence (AI) in nerve identification using AI, as well as the chance for earlier diagnosis of thyroid cancer. Another important issue raised by Asian authors is regular data reporting by research centers. In an analysis of 37 Chinese centers including data from over 3,000 patients (2011-2015), Y. Zhao et al. (2025) showed that neuromonitoring was used in 67.5% of the centers, of which 52.5% published the data received.

The publication of data by over half of the centers indicates a wide application of the method, practically in most of thyroid surgeries performed (Ramesh et al, 2024; Bae et al., 2024).

The only work describing the practical application neuromonitoring was published by an Irish-Swiss team (Croft et al., 2025), based on the results obtained using the recommended device (Fluobeam Lx camera by Fluobeam).

In their work, McEntee et al. (2024) demonstrated nearly 100% specificity (93.3% in the control group) of the parathyroid autoimmunofluorescence method, in relation to 22 correctly imaged glands (37 in the control group, in 70 patients; , with a margin of error of 0.6), using AI tools (comparative

model in comparison with previous angiography, confirming the location of the parathyroid glands). As in other cases, the authors announced further work using this method. It is also worth mentioning that although the articles tackle the topic of using AI tools as another supporting technique, this issue is not given much importance.

5. Conclusions

1. The wide application of the method in practically a majority of thyroid surgeries is confirmed by the fact that relevant data are published by more than half of the centers mentioned in the studies.
2. In contrast, the technique of parathyroid autofluorescence and imaging with a fluobeam camera is not widely used at present, as evidenced by only two available publications.

References

- Bae H.L., Oh M.Y., Han M., W C.W., Chai Y.J. 2024. Intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy does not decrease vocal cord palsy risk, but the cumulative experience of the surgeon may. *Surgery Today* 54(11), pp. 1401-1409. DOI: [10.1007/s00595-024-02979-8](https://doi.org/10.1007/s00595-024-02979-8).
- Croft J., Ainsworth G., Corrigan N., Gordon K., Perry A., Twiddy M., Strachan M., Wadsley J., Mehanna H., Sharma N., Glenister E., Stocken D.D., Balasubramanian S.P.P. 2025. NIFTy: near-infrared fluorescence (NIRF) imaging to prevent postsurgical hypoparathyroidism (PoSH) after thyroid surgery—a phase II/III pragmatic, multicentre randomised controlled trial protocol in patients undergoing a total or completion thyroidectomy. *BMJ Open* 15(1), article no. 092422. DOI: [10.1136/bmjopen-2024-092422](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-092422).
- Fassari A., Micalizzi A., Lelli G., Gurrado A., Polistena A., Iossa A., De Angelis F., Martini L., Traumüller Tamagini G., Testini M., Cavallaro G. 2024. Impact of Intermittent Intraoperative Neuromonitoring (IONM) on the Learning Curve for Total Thyroidectomy by Residents in General Surgery. *Surgical Innovation* 31(4), pp. 355-361. DOI: [10.1177/15533506241248974](https://doi.org/10.1177/15533506241248974).
- Ji S., Hu M., Zhang C., Pei M. 2024. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroid reoperation. *Pakistan Journal of Medical Science* 40(8), pp. 1860-1866. DOI: [10.12669/pjms.40.8.8241](https://doi.org/10.12669/pjms.40.8.8241).
- Katoh H., Okamoto R., Naito K., Mitsuima T., Kikuchi M., Tokito T., Naitoh T., Hiki N., Kumamoto Y., Sangai T. 2025. A quantitative amplitude of vagus nerve obtained by intraoperative neuromonitoring predicts postoperative vocal cord paralysis among patients in thyroid/parathyroid surgery as a second option. *Surgery Open Science* 23, pp. 57-65. DOI: [10.1016/j.sopen.2024.12.009](https://doi.org/10.1016/j.sopen.2024.12.009).
- Li Y., Zhang C., Zhang Y., Dionigi G., Zhao Y., Sun H., Wang Y. 2025. Paradigms of intraoperative neuromonitoring in paediatric thyroid surgery. *Frontiers in Endocrinology* 15, article no. 1455217. DOI: [10.3389/fendo.2024.1455217](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1455217).
- Lori E., Cappellacci F., Medas F., Canu G.L., Sorrenti S., Calò P.G. 2024. State of the art of neuromonitoring in thyroid surgery. *Minerva Surgery* 79(6), pp. 648-656. DOI: [10.23736/S2724-5691.24.10547-3](https://doi.org/10.23736/S2724-5691.24.10547-3).
- McEntee P.D., Greevy J.E., Triponez F., Demarchi M.S., Cahill R.A. 2024. Parathyroid gland identification and angiography classification using simple machine learning methods. *BJS Open* 8(5). DOI: [10.1093/bjsopen/zrae122](https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrae122).
- Ramesh S., Van Den Berg N.H., Sheahan P. 2024. Outcomes of Immediate Total Thyroidectomy in First-Side Loss of Neuromonitoring Signal. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery* 150(6), pp. 509-516. DOI: [10.1001/jamaoto.2024.0698](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2024.0698).

- Sanabria A., Novelli J.L., Volpi E., Zund S., Voogd A., Zund S., Kowalski L.P., Dueñas J.P. 2025. Use of technologies in thyroid surgery: Latin American Thyroid Society Surgical Affairs Committee Expert Opinion. Part 1. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 69(2), article no. e240111. DOI: [10.20945/2359-4292-2024-0111](https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0111).
- Zhao Y., Wang P., Dionigi G., Kou J., Li C., Li F., Wang T., Tian W., Jiang K., Wang P., Zhang H., Sun H. 2025. Utilization of recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid surgery in China: a point prevalence survey (2015-2023), Chinese Neuromonitoring Study Group (CNMSG). *International Journal of Surgery* 111(1), pp. 439-449. DOI: [10.1097/JS9.0000000000002084](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002084).

GUT CHECK: A NARRATIVE REVIEW OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

PRZEGLĄD NARRACYJNY DONIESIEŃ O PRZESZCZEPIE
MIKROBIOTY KAŁOWEJ W PROFILAKTYCE
I LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

Mariusz Mianowany^{1*} , Katarzyna Starska-Kowarska¹ 

¹ Department of Physiology, Pathophysiology and Clinical Immunology,
Medical University of Lodz, Poland

* mariusz.mianowany@umed.lodz.pl



Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic and progressive metabolic disease that involves peripheral tissue-specific insulin resistance and pancreatic β -cell abnormalities. Its pathomechanisms lead to impaired cellular metabolism and localized low-grade inflammation. The intestinal microbiota (IM) is as a complex ecosystem in the digestive tract environment. It plays a pivotal role in enhancing host immunity, digestion of food, intestinal endocrine function, neural signaling, drug action, overall metabolism, and detoxication. Dysbiosis is defined as specific alterations in the IM, associated with gastrointestinal, metabolic, autoimmune, allergic, and neuropsychiatric disorders. The composition of IM, including unique bacterial taxa, may have a major impact on the onset and course of T2DM. Fecal microbiota transplantation (FMT) has been successfully administered in the treatment of *Clostridioides difficile* infections (CDI), as well as inflammation, autoimmune diseases, allergy, and metabolic disorders. The FMT ameliorates patients' blood glucose, insulin sensitivity, blood pressure, lipid profile, and quality of life. Most adverse events after FMT are mild and self-limiting. Future investigations will deepen our understanding of FMT effectiveness and facilitate developing therapeutic strategies. Scientific bodies are considering adding FMT to the list of publicly available methods of T2DM treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, intestinal microbiota, gut microbiota, dysbiosis, fecal microbiota transplantation

Streszczenie: Cukrzyca typu 2 to przewlekła i postępująca choroba metaboliczna, której złożony patomechanizm polega na specyficznej dla tkanek obwodowych insulinooporności i dysfunkcji komórek β trzustki. Choroba ta obejmuje także zaburzony metabolizm komórkowy i miejscowy stan zapalny o niewielkim nasileniu. Mikrobiota jelitowa funkcjonuje jako złożony ekosystem w przewodzie pokarmowym. Odgrywa kluczową rolę w podnoszeniu odporności gospodarza, trawieniu pokarmu, funkcjonowaniu układu hormonalnego jelit, impulsacji nerwowej, działaniu leków, ogólnym metabolizmie i detoksykacji. Dysbioza definiowana jest jako specyficzne zmiany w mikrobiocie jelitowej, które obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, autoimmunologiczne, o podłożu alergicznym i neuropsychiatryczne. Skład mikrobioty jelitowej, w tym unikalne kolonie bakterii, może mieć istotny wpływ na początek i przebieg cukrzycy typu 2. Przeszczep mikrobioty kałowej został pomyślnie przeprowadzony w leczeniu zakażeń *Clostridioides difficile*, a także chorób zapalnych autoimmunologicznych, alergii i zaburzeń metabolicznych. Przeszczep normalizuje poziom glukozy we krwi, wrażliwość na insulinę, ciśnienie krwi, profil lipidowy, przyczyniając się do poprawy stanu zdrowia i w efekcie do poprawy jakości życia ludzi. Większość działań niepożądanych po przeszczepie przebiega łagodnie i ustępuje samoistnie. Przyszłe badania pogłębią wiedzę na temat skuteczności tej procedury i ułatwią opracowanie strategii terapeutycznych. Gremia naukowe rozważają umieszczenie przeszczep mikrobioty jelitowej na liście ogólnodostępnych metod leczenia cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, mikrobiota jelitowa, dysbioza, przeszczep mikrobioty kałowej

List of abbreviations

AE – adverse event
AST – aspartate aminotransferase
ALT – alanine transaminase
BMI – body mass index
BG – blood glucose
CDI – *Clostridioides difficile* infection
CT – clinical trial
FBG – fasting blood glucose
FMT – fecal microbiota transplantation
GGT – gamma-glutamyl transferase
GM – gut microbiota
HbA_{1c} – glycated hemoglobin
HDL – high-density lipoprotein
HOMA-HBCI – Homeostasis Model Assessment for β -Cell Function Impairment
HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance
IgA – immunoglobulin A
IL-4 – interleukin 4
IL-6 – interleukin 6
IL-12 – interleukin 12
IM – intestinal microbiota
IR – insulin resistance
LSI – lifestyle intervention
MS – metabolic syndrome
NRCT – non-randomized clinical trial
PBG – postprandial blood glucose
PLoS – Public Library of Science
rCDI – recurrent *Clostridioides difficile* infection
RCT – randomized clinical trial
SCFA – short-chain fatty acid
T2DM – type 2 diabetes mellitus
TC – total cholesterol
TG – triglycerides
TNF- α – tumor necrosis factor α

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic and progressive metabolic condition that involves both peripheral tissue-specific insulin resistance (IR) and pancreatic β -cell abnormalities. Essentially, the pathomechanisms of T2DM are associated with cellular metabolism (e.g., metabolic signaling, disturbances in mitochondrial metabolism, oxidative or endoplasmic reticulum stress) and localized low-grade inflammation. Epidemiological studies report that in 2019, more than 460 million adults worldwide had T2DM, and this number is estimated to increase to 700 million by 2045. Due to societal advances and technological progress causing a great shift in the way we live, the human race, leading mainly sedentary lifestyle, has been adversely affected by a plague of ultra-processed foods. It all results in a suboptimal state of metabolic health, a high incidence rate of obesity, T2DM, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and cardiometabolic disease. The two basal pathomechanisms of T2DM are the relative scarcity of insulin secretion and insulin resistance (IR), with the “center of gravity” shifted towards the IR. The commonly known diabetes biomarkers, such as levels of blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c), have limitations as predictive factors, mostly in the elderly. Hence, other early predictors need to be identified (Hrncir, 2022; Zhou et al., 2022; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su, Hong et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024; Aslam et al., 2024).

Intestinal microbiota (IM) or gut microbiota (GM) appears as a complex ecosystem in the human digestive tract environment. The IM can be considered an internal “organ” which plays a pivotal role in enhancing many vital functions and processes in the human body, e.g., host immunity, digestion of food, intestinal endocrine function, neural signaling, drug action, overall metabolism and detoxication. The IM is composed of bacteria, archaea, fungi, viruses, and protozoa. These can be categorized as beneficial, harmful, and neutral microorganisms. The human IM is a very complex community of microorganisms, comprising 100 trillion bacteria, quadrillion viruses, fungi, parasites, and archaea. A normal IM consists of 500 to 1000 species which belong to a few phyla only. Microbial colonization of the human intestines occurs during birth. The most abundant are the *Bacteroidetes* and *Firmicutes* phyla, while other bacterial species are mostly members of the *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, and *Cyanobacteria* phyla. The IM is vital for the proper functioning of the human body, including the metabolism of indigestible polysaccharides, biosynthesis of essential vitamins, development and differentiation of the host’s intestinal epithelium along with the immune system, maintenance of tissue homeostasis, and providing a barrier against pathogens. It has been found that IM is closely linked to various diabetes-induced complications such as nephropathy, cognitive impairment, retinopathy, and peripheral neuropathy. The intestinal dysbiosis is strongly related to T2DM, albeit the real cause of dysbiosis is still unclear. The intestinal barrier dysfunction increases the leakage of microbes or microbial metabolites and products, thus leading to chronic inflammation and various metabolic ailments. In healthy adults, the IM typically has about ten times the number of microbial cells as human cells with bacterial genomes, being one hundred times more profuse. The large variability in the composition of bacterial species, their abundance and quantity, from the esophagus to the rectum, results from an individual’s genetic predispositions, dietary factors, antibiotic use and, in particular, recurrent or difficult-to-treat CDI which is considered the main and most harmful condition that alters the microbiome and leads to dysbiosis (Hou W et al., 2025; Choi HH et al., 2016; Zhou Z et al., 2022; Teigen et al., 2025; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Qiu et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou X et al., 2024; Aslam et al., 2024) (Fig. 1).

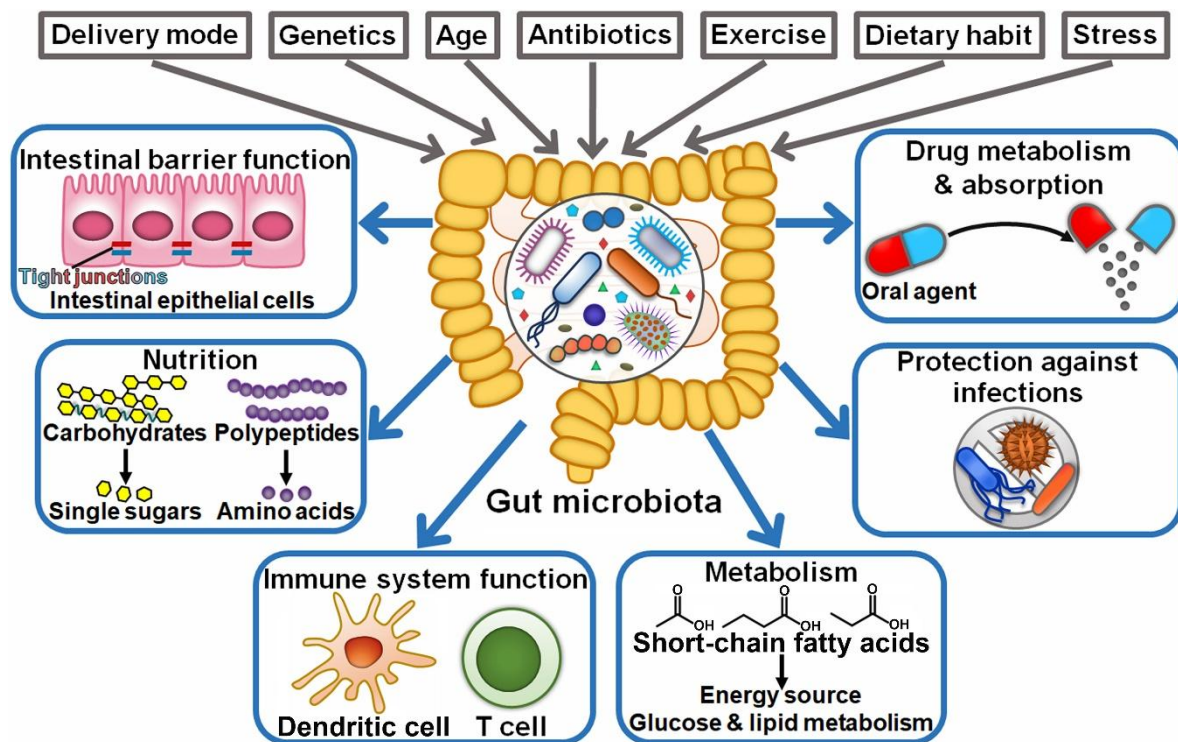


Figure 1. Schematic representation of the beneficial functions of the IM (Wang et al., 2023).

2. Methods of Literature Search and Review Criteria

To prepare this review, the authors used the following search keywords: “fecal microbiota transplantation”, “gut microbiota”, “gut dysbiosis”, “intestinal microbiota”, “insulin resistance”, and “type 2 diabetes mellitus”. They were used in all their possible juxtapositions to find the available scientific papers published in the MEDLINE Ultimate, Embase, Scopus, Public Library of Science (PLOS), and Web of Science on-line literature databases. The time range covered the period from January, 2020 to April, 2025. The literature search encompassed articles springing from all geographical locations, written in English, Spanish, and Polish language (Fig. 1).

Inclusion criteria:

1. Review articles.
2. Meta-analyses.
3. Randomized clinical trials (RCTs).
4. Non-randomized clinical trials (NRCTs).
5. Prospective epidemiological observations.
6. Retrospective epidemiological observations.
7. Pivotal studies.
8. Diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM).
9. Fecal microbiota transplantation (FMT).
10. Observed and possible adverse events (AEs).

Exclusion criteria:

1. Duplicate reports.
2. Studies conducted on animals.
3. Non-inferiority studies.

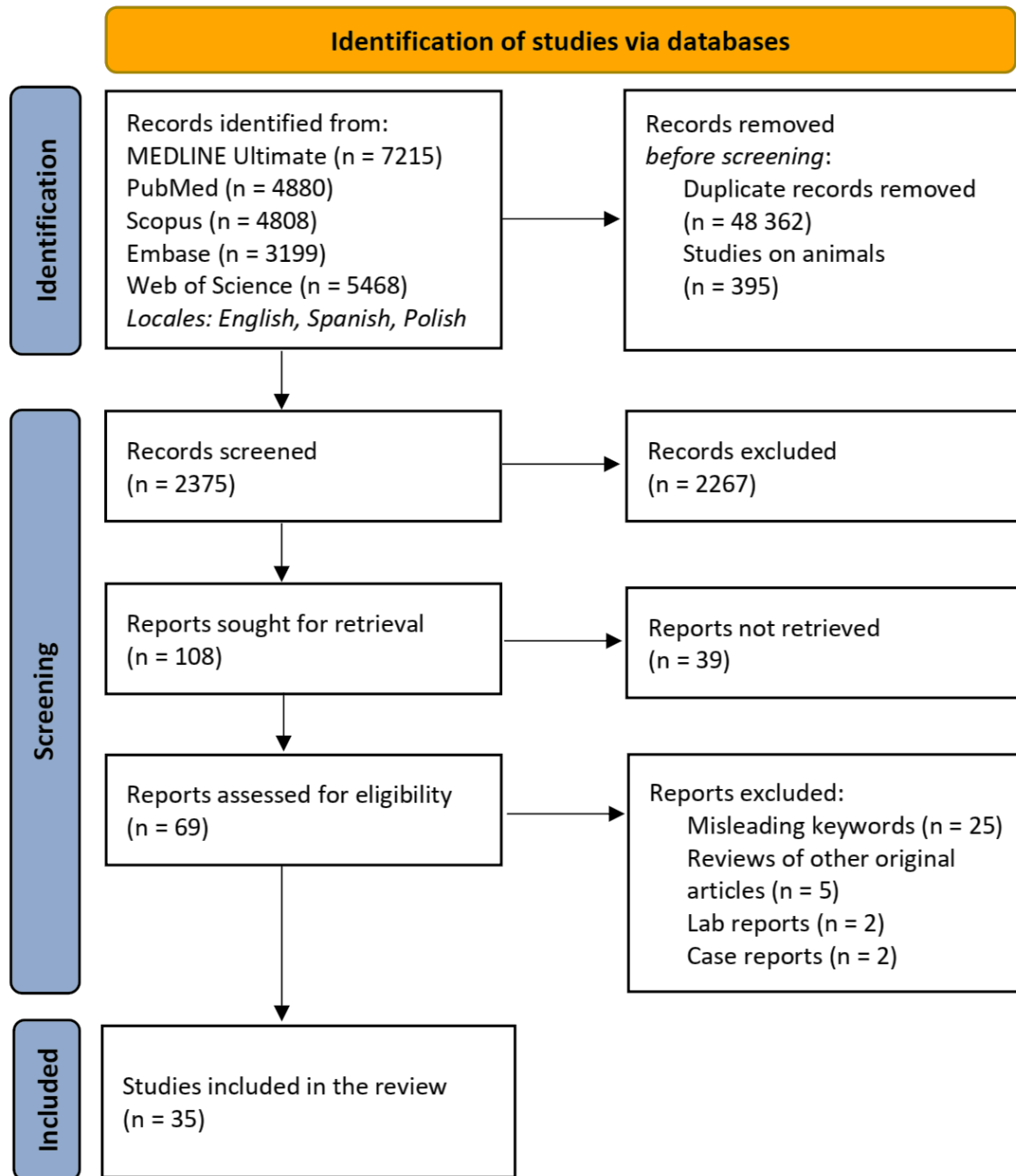


Figure 2. PRISMA flow diagram for searches of the databases performed designedly for the present narrative review (Page et al., 2021).

3. Fecal Microbiota Transplant

3.1. Dysbiosis

IM dysbiosis is defined as specific alterations in the composition of IM, i.e., bacteria, viruses, fungi, and other microorganisms. It can lead to a reduction in the diversity of microorganisms, excessive growth of harmful bacteria, or extinction of beneficial species. Factors that contribute to the IM dysbiosis can be intrinsic (e.g., age, gender, genetics, ethnicity, immune system, chronic diseases, way of delivery, stress, behavioral disorders) and extrinsic (e.g., environment, geographical location, climatic zone,

diet, infectious diseases and exposition to various pathogens, lifestyle patterns including smoking and alcohol consumption, medications and treatment procedures, such as antibiotics, sleep deprivation, exposition to chemicals). The consequences may be temporary and reversible or permanent. The dysbiosis is associated with numerous diseases, including CDI, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, metabolic syndrome, obesity, type 1 and type 2 diabetes mellitus, atopy, multiple sclerosis, autism, colorectal cancer, to name a few. Accordingly, dysbiosis management aimed at rebuilding a healthy IM community translates into a solid therapeutic strategy for the related diseases (Safarchi et al., 2025; Hrnčir, 2022; Choi et al., 2016; Teigen et al., 2025; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024) (Fig. 3).

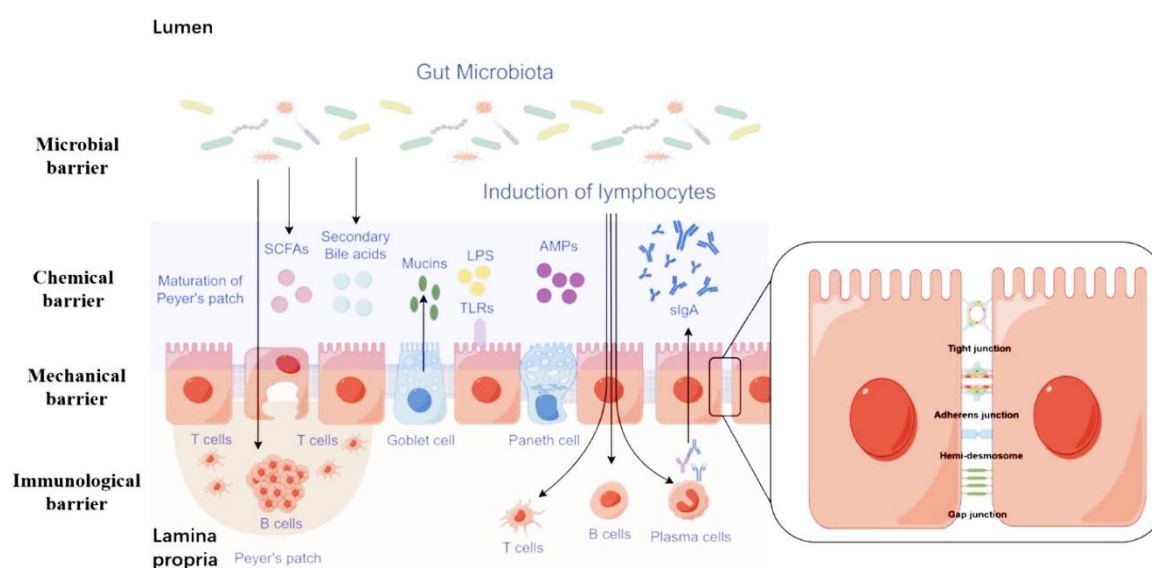


Figure 3. Graphic representation of the molecular “interplay” between gut microbiota and host health in healthy and dysbiotic guts (Halдар et al., 2023).

3.2. IM and T2DM

The studies of host microbiota, along with its various multidimensional and multidirectional associations, have built firm fundamentals for examination of the etiopathogenesis of many chronic diseases and development of new treatment methods and preventive strategies. The IM composition, including the prevalence of unique bacterial taxa, may have a major impact on the onset and course of T2DM. Hyperglycemia can cause intestinal damage, compromising the integrity of intestinal barrier. This disruption causes dysregulation of the IM, impairing the intestinal detoxication of detrimental metabolites and increasing the profusion of pathogenic microorganisms. The bacteria and their products that enter the bloodstream through the damaged intestinal barrier disturb the immune system. In adults with T2DM, the increased intestinal permeability may lead to observable inflammatory response. The resultant immune imbalance intensifies and accelerates the development of T2DM. Hyperglycemia also drives the leakage of endotoxins (e.g., lipopolysaccharides) and other microbial harmful products into the bloodstream, thus triggering the systemic immune response (metabolic endotoxemia). It has been proven that the “interplay” between the microbial components and the human immune receptors boosts the expression of proinflammatory cytokines such as interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor α (TNF- α) in the insulin-sensitive tissues and blood vessels. The rise in the concentrations of these substances exacerbates the chronic low-grade systemic inflammation in T2DM and its long-term complications. The low production of

short-chain fatty acids (SCFAs) is crucial. It is associated with alterations in insulin sensitivity and inadequate immune system modulation, which are risk factors for prediabetes and T2DM. One of the main changes in the IM composition in patients with T2DM is the increase in opportunistic pathogens accompanied by a simultaneous depletion of SCFA-producing genera (Safarchi et al., 2025; Zhou et al., 2022; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024; Aslam et al., 2024).

3.3. Fecal Microbiota Transplant in the Past and the Present

A few decades ago, it was hypothesized that the conditions caused by significant changes in IM may be reversed through restoration of the IM community. Hence, a successful technique applied for the last two decades involves administration of stool-derived bacterial community of a healthy donor to restore the microbial balance in a diseased recipient. The procedure was called fecal microbiota transplantation (FMT). Recent studies have shown that the butyrate-producing *Clostridia* strains were less frequently found in patients with T2DM. Non-butyrate-producing *Clostridiales* were detected in a larger abundance after FMT. They also ameliorated insulin sensitivity and levels of butyrate-producing intestinal microbiota (Nigam et al., 2022; Wang X et al., 2025; Teigen et al., 2025; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024).

The interest in FMT and IM has increased outstandingly in the last decade. In the Modern Period, the procedure was first mentioned in the United States in 1958. Then, Ben Eiseman, a Colorado-based surgeon, and his cooperators successfully used fecal enemas to treat four patients with pseudomembranous enterocolitis. Both historically and contemporary, FMT is defined as the infusion of stool from a healthy individual (donor) to a patient with suspected gut dysbiosis (recipient). FMT can be also performed enterally (e.g., by using an endoscope, nasoenteric tube, or ingestible capsules). In general, the intended mechanism of FMT was originally aimed at building a new IM community and restoring the normal function of the intestine. It could also be viewed as repopulating the bowel with a diverse and balanced donor-derived microbiota (Kim et al., 2019; Bowman et al., 2015; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Qiu et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhou X et al., 2024).

It should be highlighted that FMT has been successfully administered in the treatment of *Clostridioides difficile* infection (CDI). Medical professionals recommend FMT for other ailments, such as inflammatory bowel disease, autoimmune disorders, allergic diseases, and metabolic conditions, including obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Several randomized clinical trials (RCTs) have proven the efficacy of FMT in the treatment of recurrent CDI (rCDI). Therefore, the guidelines explicitly recommend the use of FMT as a second-line treatment. To reduce the risk of infection or other disease transmission, donors undergo rigorous screening, including thorough anamnesis connected with meticulous serological, parasitological, virological, and bacterial tests. Donor stool can be obtained from two sources: patient-directed donors and universal donors through stool banks (Hrncir, 2022; Kim et al., 2019; Ghorbani et al., 2021; Qiu et al., 2023; Zhou et al., 2024).

The human gastrointestinal tract (GIT) is the habitat of trillions of microorganisms. In the recent years, researchers have focused on the role of specific bacterial taxa in the pathogenesis and treatment of IR or T2DM (Safarchi et al., 2025; Hrncir, 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Qiu et al., 2023; Zhang et al., 2024).

The amelioration of insulin sensitivity by modifying the IM composition has gained recognition within many scientific bodies. Accordingly, FMT has been officially considered a new treatment method. Through closer examination, researchers have acquired knowledge on a very important role of the fermentation of undigested dietary ingredients (e.g., fiber and starch) in the colon. The key products are three SCFAs: acetate, propionate, and butyrate. These SCFAs are the best-known metabolites of IM. In the context of IR and T2D, they play a number of roles. They demonstrate various immunomodulatory properties, protect the integrity of the intestinal epithelium and regulate the insulin secretion and pancreatic β -cell proliferation (Zhou et al., 2022; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su, Hong et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023;

Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024; Aslam et al., 2024; Singh et al., 2023).

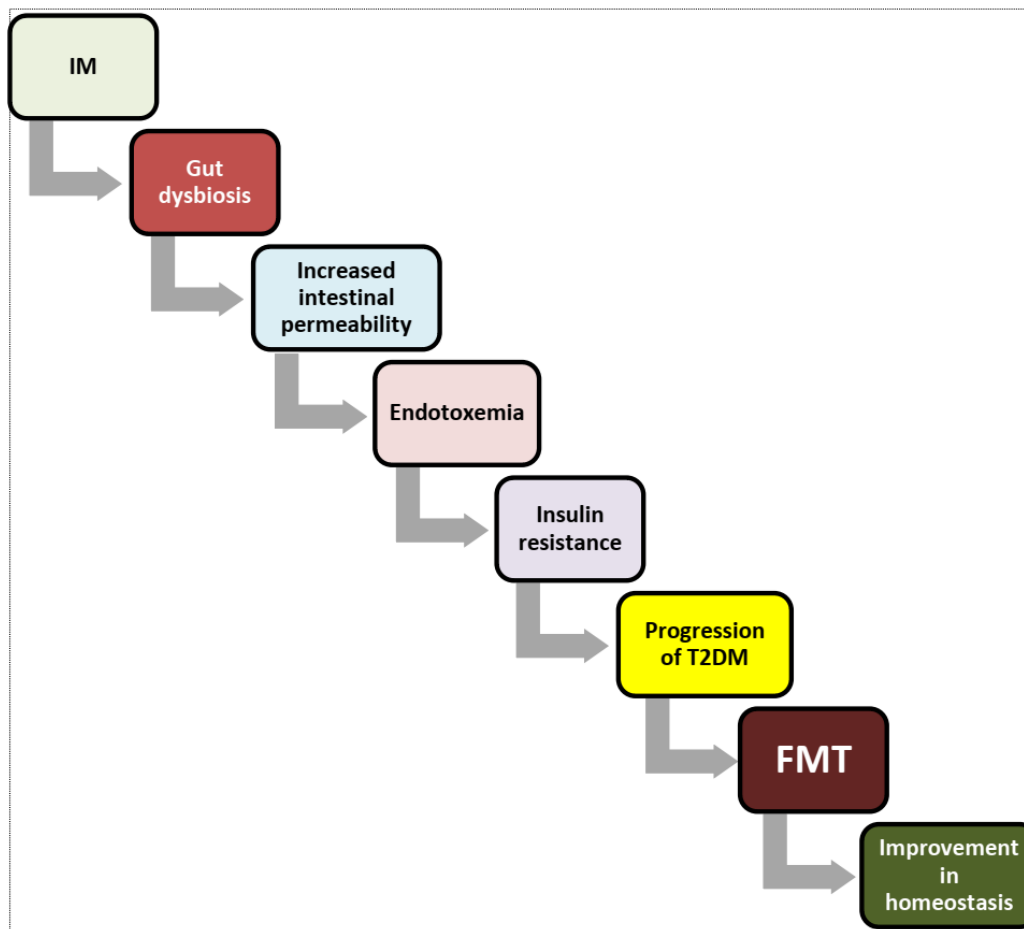


Figure 4. Schematic representation of the FMT's *modus operandi* (the Authors' own elaboration).

Among the SCFAs, a compound considered to be of great importance is butyrate. It is involved in crucial physiological functions, such as trans-epithelial transport, alleviation of mucosal inflammation, reduction of oxidative stress, enforcement of the epithelial barrier and proven protection against colorectal malignancy. Colonic butyrate is actively transported into colonocytes by monocarboxylate transporters, whereas unmetabolized butyrate is carried to the hepatic portal system. Importantly, butyrate enhances the intestinal defense against pathogens, not causing any tissue-damaging inflammation or hyper-responsiveness. Butyrate-induced macrophages also have higher levels of ATP which is strongly associated with the inner defense against cancer, IR, and other chronic and wasting illnesses (Zhou et al., 2022; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su, Hong et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024; Aslam et al., 2024; Singh et al., 2023) (Fig. 4).

It should be stressed that butyrate is of greater physiological importance than acetate and propionate. It has been proven that butyrate is used by colonocytes as a source of energy. It also stabilizes the hypoxia-inducible factor to sustain the anaerobic conditions in the colon, maintains intestinal barrier integrity, restricts pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-12) and restrains oncogenic pathways (e.g., TGF- β signaling). Investigators have identified more than twenty species of bacteria that are major producers within the GIT. This very interesting group includes the following species:

Faecalibacterium prausnitzii, *Subdoligranulum variabile*, *Anaerotruncus colihominis*, *Ruminococcus bromii*, *Ruminococcus callidus*, *Ruminococcus champanellensis*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Anaerostipes caccae*, *Anaerostipes hadrus*, *Anaerostipes butyraticus*, *Anaerostipes rhamnosivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Eubacterium limosum*, *Coprococcus cactus*, *Coprococcus eutactus*, *Coprococcus comes*, and *Anaerobutyricum soehngenii*. The butyrate producers form to protect IM by secreting various anti-microbial molecules (e.g., cathelicidins, reuterin and β -defensin-1). They also maintain the luminal homeostasis by releasing anti-inflammatory molecules (e.g., IgA and vitamin B complex). Moreover, *Roseburia* species secrete antineoplastic substances. During fermentation, the butyrate producers cause substrate-level phosphorylation of the dietary substrates to generate energy (in the form of ATP). The process leads to the formation of various end-products, including butyrate. It should be mentioned that butyrate-producing bacteria improve mucus formation by increasing goblet cell differentiation and expression of genes encoding the mucin glycosylation pathway. Researchers have identified various intestine-organ axes in the human body where the butyrate producers play a very important role, e.g., the intestine-brain, intestine-lung, intestine-liver, intestine-kidney, and intestine-heart axes. These bacteria act as microbial regulators producing signaling molecules in the form of their metabolites. A distinctive and unique trait of the butyrate-producing microbes is the cross-feeding phenomenon. It consists in metabolic cross-feeding, or the utilization of end products of a specific microorganism (i.e., its metabolites) by another one. It also involves substrate cross-feeding, or the utilization of energy-rich complex breakdown products formed by a given microbe by another bacterial cell. For this reason, these genera were named “the sentinels of the intestine” (Singh et al., 2023) (Fig. 5).

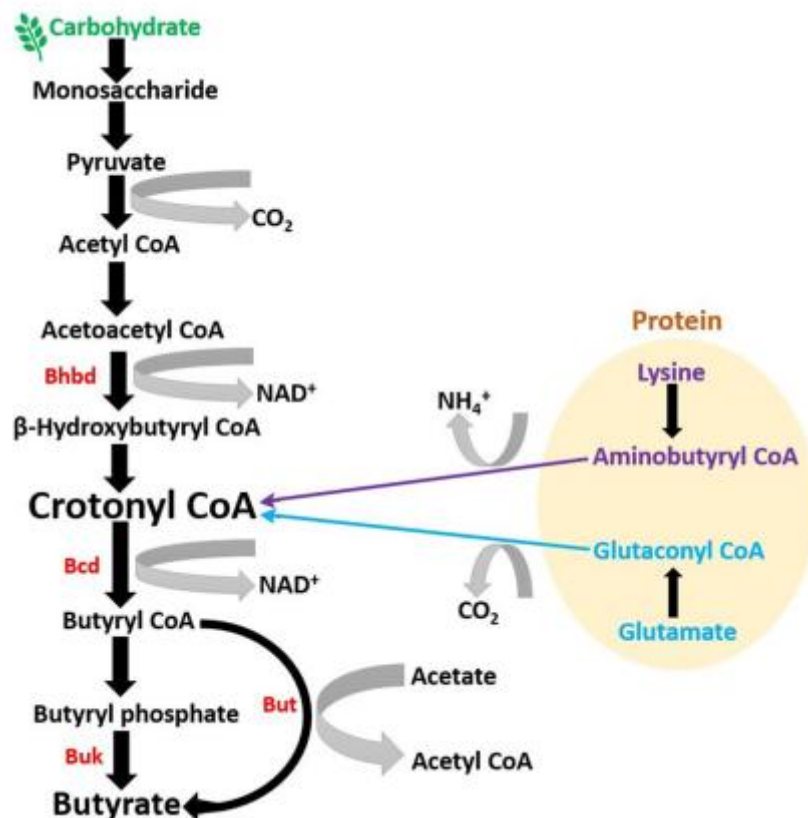


Figure 5. Microbial pathway to obtain butyrate in the colon (Singh et al., 2023).

According to relevant data, an abundance of *Lactobacillus* species was positively correlated with fasting glucose and HbA_{1c}, while an abundance of *Clostridium* species was negatively correlated with fasting glucose, HbA_{1c} and plasma triglycerides. This may indicate a significant relationship between the bacterial taxa and the pathogenesis of T2DM (Zhou et al., 2022; Yang et al., 2024; Ding et al., 2022; Su, Hong et al., 2022; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Neri-Rosario et al., 2023; Liu et al., 2022; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024; Aslam et al., 2024).

Recent studies have demonstrated that FMT ameliorates such body parameters as body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function Impairment (HOMA-HBCI), and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) in T2DM patients. It has also been shown to improve the engraftment of donor-associated microbiota (Choi et al., 2016; Teigen et al., 2025; Ghorbani et al., 2021; Wang et al., 2024; Zikou et al., 2024; Wu et al., 2023; Liu et al., 2022).

Applied as a new method of T2DM treatment, FMT can reverse the pathological intestinal microenvironment and re-establish the IM. Clinical trials (CTs) examining the effectiveness of FMT showed that the clinical condition of individuals with T2DM improved after the therapy. The investigators observed that FMT had altered the IM faster than dietary interventions. The study subjects manifested further ameliorations of their metabolic parameters. It should be noted that the conventional treatment method in T2DM continues involving administration of insulin or hypoglycemic drugs (e.g., metformin and acarbose). However, FMT creates new perspectives and directions for T2DM management. Thoughtful lifestyle modifications, diet therapy, pharmacotherapy, administration of exogenous prebiotics, probiotics or synbiotics can undoubtedly influence the IM. In this context, FMT is considered the most direct and effective therapeutic strategy. Therefore, the scope of FMT action has been expanding (Hrncir, 2022; Wang et al., 2025; Gómez-Pérez et al., 2024; Qiu et al., 2023; Zhang et al., 2024) (Fig. 3).

3.4. A review of substantial CTs using FMT in the treatment of metabolic disorders

Due to the relatively recent interest in FMT, this study analyzes seven CTs that closely reflect thematic scope of this narrative review. All crucial details of these clinical studies are presented in Table 1. In a study conducted in China, Ding et al. reported that subjects with T2DM who responded well to FMT revealed a significant decrease in FBG, PBG, HbA_{1c}, uric acid, TG, and postprandial C-peptide (Ding et al., 2022). Whereas, other Chinese researchers, Wu et al., observed that subjects with T2DM, following FMT, showed a significantly more remarkable reduction in BMI, FBG, PBG, HbA_{1c}, TG, AST, ALT, HOMA-IR, alkaline phosphatase, alpha-L-fucosidase, and globulin (Wu et al., 2023). While in another Chinese study, Ng et al. reported that FMT in obese individuals with T2DM led to permanent engraftment of lean-associated IM (irrespective of the investigated LSI), and brought beneficial changes in its richness and diversity, particularly in butyrate-producing bacteria (Ng et al., 2021). Also, Su et al. conducted their experiment in small samples, therefore its results should be analyzed with caution. The Chinese researchers found that subjects with T2DM after FMT showed IM enrichment and diversity, a diminution of “undesirable” species and, importantly, a decline in FBG, BMI, HbA_{1c}, and systolic blood pressure. According to the investigators, the observed effect of FMT was relatively more rapid in that study group as compared to individuals receiving dietary therapy only (Su et al., 2022). Whereas Yu et al. conducted a placebo-controlled RCT including American individuals with obesity and IR. The research team found that subjects who underwent FMT experienced a significant decrease in FBG, HbA_{1c}, and TC, as compared to the placebo group. Importantly, IM composition significantly altered in the FMT group (Yu et al., 2020). In Canada, Craven et al. recruited and examined individuals with MASLD. It should be highlighted that this particular RCT lasted six months (with its designedly extended follow-up period). The investigators reported no significant alterations in IR in any of the arms. However, participants who had received allogenic FMT showed decreased intestinal permeability and altered TC/HDL ratio, which was undoubtedly a health-enhancing effect (Craven et al., 2020). Whereas, in the Netherlands, Witjes et al. conducted a RCT on individuals with MASLD, obesity and MS. The study design was analogous to the previously described CT, i.e., subjects received autologous or allogeneic FMT grafts. Witjes et al. found decreased GGT and ALT and a higher IM abundance in

subjects after allogenic FMT. The investigators also observed an increase in fasting plasma metabolites in both study groups (Witjes et al., 2020) (Tab. 1).

It should be mentioned that there are some differences between the discussed RCTs. Additionally, they all have certain limitations. The differences encompass, among others, strong protocol variabilities, lack of end-point standardization, and undefined FMT operating time. As regards limitations, these are small sample sizes, short follow-up periods, and lack of firm standards for FMT donation and preparation, among others. Therefore, the cited results, although innovative and interesting, should be treated with caution.

3.5. Clinical Safety and Possible Adverse Events

It should be emphasized that not everyone can benefit from FMT. The treatment procedure is not recommended for individuals with autoimmune deficiencies, malignant neoplasms, acute complications of T2DM, uncontrolled infections, serious gastrointestinal disorders (e.g., severe nausea, diarrhea and vomiting), and alarming adverse events following the FMT. Researchers have found that the FMT-related adverse events are predominantly caused by the severity of the underlying (primary) disease itself, rather than FMT as such. It is therefore necessary to fully assess the patients' conditions before the procedure. If their immune status is worsened (it means that FMT may increase the risk of infection), they should not be qualified for FMT. Undoubtedly, the patient's tolerance to FMT should always be assessed (Yadegar et al., 2024; Qiu B et al., 2023; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2024).

Adverse events (AEs) occurring after FMT depend on donor screening, indication for FMT, route of delivery, and the recipient's immune status. In general, most AEs are mild and self-limiting, although severe ones, including death and hospitalization, have been also reported. Systematic reviews, including up to 5,000 subjects, have shown the overall rates of reported AEs to be approximately 39%. The majority of them were mild and transient (e.g., abdominal pain or cramps, meteorism, nausea, vomiting, fever, constipation, and diarrhea). Thus, FMT tends to be a safe treatment modality, including special or vulnerable populations such as pediatric, immunosuppressed, and hepatological patients. However, the discussed FMT adverse events in T2DM patients have not yet been fully examined and therefore further research is required to thoroughly explore the issue (Yadegar et al., 2024; Qiu B et al., 2023; Zhou et al., 2024).

Table 1. List of described CTs aimed at investigating the relationship between FMT and the alleviation of key symptoms and improvement of selected parameters in patients with T2DM (mainly) and other metabolic disorders

Authors, year of publication	Geographical location	CT type	Number of participants who completed the trial	Study duration	Arms and no. of subjects	Indication	Keynotes
Ding et al., 2022	People's Republic of China	Non-blinded one-arm CT	37	12 weeks	1. T2DM (n=17) 2. Control group (n=20)	T2DM	Responders (11 out of 17) revealed a significant decrease in FBG, PBG, HbA _{1c} , uric acid, postprandial C-peptide, and TG.
Wu et al., 2023	People's Republic of China	RCT	29	4 weeks	1. Metformin alone (n=12) 2. FMT alone (n=9) 3. Metformin + FMT (n=8)	T2DM	Subjects after FMT manifested a significantly more beneficial reduction of BMI, FBG, PBG, HbA _{1c} , HOMA-IR, alkaline phosphatase, alpha-L-fucosidase, TG, AST, ALT, and globulin.
Ng et al., 2021	People's Republic of China	RCT	52	24 weeks	1. FMT + LSI (n=17) 2. FMT alone (n=17) 3. LSI alone (n=18)	T2DM and obesity	FMT led to permanent engraftment of lean-associated IM (irrespective of the LSI) along with beneficial changes in its richness and diversity (particularly in butyrate-producing bacteria).
Su et al., 2022	People's Republic of China	Controlled open-label	13	90 days	1. Diet only (n=8) 2 Diet + FMT (n=5)	T2DM	Subjects after FMT showed IM enrichment and diversity, a depletion of "undesirable" species, decreased levels of FBG, BMI, HbA _{1c} , and lower systolic blood pressure. The observed effect of FMT was relatively more rapid as compared to the dietary intervention alone (Caution: small sample sizes)

Table 1. List of described CTs... (cont.)

Yu et al., 2020	United States of America	RCT	23	12 weeks	1. Placebo (n=11) 2. FMT (n=12)	Obesity and IR	Subjects after FMT showed significantly decreased levels of FBG, HbA _{1c} , and TC, as compared to the placebo group. Also, IM composition in these individuals improved remarkably.
Craven et al., 2020	Canada	RCT	21	6 months	1. Allogenic FMT (n=15) 2. Autologous FMT (n=6)	MASLD	No significant changes in IR between the arms. Subjects after allogenic FMT presented decreased intestinal permeability and increased TC/HDL ratio.
Witjes et al., 2020	The Netherlands	RCT	21	24 weeks	1. Autologous FMT (n=11) 2. Allogenic FMT (n=10)	MASLD, obesity, MS	Subjects after allogenic FMT showed a decrease in GGT and ALT, and a rise in IM abundance. In both groups, an increase in fasting plasma metabolites was observed.

4. Summary and Concluding Remarks

Undeniably, FMT is considered a novel method of treatment in IM-related conditions. Although FMT is not an antidote, it is currently one of the most discussed and investigated ways to understand the relationship between the IM and a large group of chronic diseases. Meticulous research has corroborated the association between T2DM and IM dysbiosis. Clinical evidence on FMT has shown promising results, confirming that the treatment effectively rebuilds and enhances the host microbiota and thereby exerts beneficial effects on hyperglycemia, IR, and metabolic abnormalities. FMT can successfully regulate blood glucose levels and metabolism, reduce the patient's drug dependency, alleviate AEs, as well as improve patient-related prognostic factors and the health-related quality of life.

As regards the impact of various factors on the IM, further research must be conducted to deepen our understanding of FMT effectiveness and facilitate the development of more elaborate therapeutic strategies. Another question to be answered is whether FMT can help to underpin up-to-date dietary and pharmacological regimens against the metabolic diseases. Further research is definitely needed to better grasp the tangible effects of FMT on the T2DM mechanisms. Studies should focus on conscientious selection of FMT donors, modus operandi, posology, patient acceptance, and dietary therapies after FMT. Notably, the researchers have proven the effectiveness and feasibility of FMT in the T2DM. The scientific bodies involved in research on FMT endeavor to include it in the list of available treatment options for patients with T2DM.

References

- Aslam M., Perala A., Wishart A.V., Hamouda R.K., Elsaady E., Khan S. 2024. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus* 16, art. no. e70642. DOI: [10.7759/cureus.70642](https://doi.org/10.7759/cureus.70642).
- Bowman K.A., Broussard E.K., Surawicz C.M. 2015. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 8, pp. 285-291. DOI: [10.2147/CEG.S61305](https://doi.org/10.2147/CEG.S61305).
- Choi H.H., Cho Y.S. 2016. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clinical Endoscopy* 49, pp. 257-265. DOI: [10.5946/ce.2015.117](https://doi.org/10.5946/ce.2015.117).
- Craven L., Rahman A., Nair Parvathy S., Beaton M., Silverman J., Qumosani K., Hramiak I., Hegele R., Joy T., Meddings J., Urquhart B., Harvie R., McKenzie C., Summers K., Reid G., Burton J.P., Silverman M. 2020. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *The American Journal of Gastroenterology* 115(7), pp. 1055-1065. DOI: [10.14309/ajg.0000000000000661](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000661).
- Ding D., Yong H., You N., Lu W., Yang X., Ye X., Wang Y., Cai T., Zheng X., Chen H., Cui B., Zhang F., Liu X., Mao J.H., Lu Y., Chang H. 2022. Prospective Study Reveals Host Microbial Determinants of Clinical Response to Fecal Microbiota Transplant Therapy in Type 2 Diabetes Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12, art. no. 820367. DOI: [10.3389/fcimb.2022.820367](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.820367).
- Ding D., Yong H., You N., Lu W., Yang X., Ye X., Wang Y., Cai T., Zheng X., Chen H., Cui B., Zhang F., Liu X., Mao J.H., Lu Y., Chang H. 2022. Prospective Study Reveals Host Microbial Determinants of Clinical Response to Fecal Microbiota Transplant Therapy in Type 2 Diabetes Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12, art. no. 820367. DOI: [10.3389/fcimb.2022.820367](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.820367).
- Ghorbani Y., Schwenger K.J.P., Allard J.P. 2021. Manipulation of intestinal microbiome as potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition* 60, pp. 2361–2379. DOI: [10.1007/s00394-021-02520-4](https://doi.org/10.1007/s00394-021-02520-4).
- Gómez-Pérez A.M., Muñoz-Garach A., Lasserrot-Cuadrado A., Moreno-Indis I., Tinahones F.J. 2024. Microbiota Transplantation in Individuals with Type 2 Diabetes and a High Degree of Insulin Resistance. *Nutrients* 16, art. no. 3491. DOI: [10.3390/nu16203491](https://doi.org/10.3390/nu16203491).

- Haldar S., Jadhav S.R., Gulati V., Beale D.J., Balkrishna A., Varshney A., Palombo E.A., Karpe A.V., Shah R.M. 2023. Unravelling the gut-lung axis: insights into microbiome interactions and Traditional Indian Medicine's perspective on optimal health. *FEMS Microbiology Ecology* 99 (10), pp. 1-17. DOI: [10.1093/femsec/fiad103](https://doi.org/10.1093/femsec/fiad103).
- Hou W., Cao Y., Wang J., Yin F., Wang J., Guo N., Wang Z., Lv X., Ma C., Chen Q., Yang R., Wei H., Li J., Wang R., Qin H. 2025. Single-cell nanocapsules of gut microbiota facilitate fecal microbiota transplantation. *Theranostics* 15(5), pp. 2069-2084. DOI: [10.7150/thno.104852](https://doi.org/10.7150/thno.104852).
- Hrncir T. 2022. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms* 10(3), art. no. 578. DOI: [10.3390/microorganisms10030578](https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578).
- Kim K.O., Gluck M. 2019. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clinical Endoscopy* 52, pp. 137-143. DOI: [10.5946/ce.2019.009](https://doi.org/10.5946/ce.2019.009).
- Liu L., Zhang J., Cheng Y., Zhu M., Xiao Z., Ruan G., Wei Y. 2022. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment. *Frontiers in Endocrinology* 13, art. no. 958218. DOI: [10.3389/fendo.2022.958218](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958218).
- Neri-Rosario D., Martínez-López Y.E., Esquivel-Hernández D.A., Sánchez-Castañeda J.P., Padron-Manrique C., Vázquez-Jiménez A., Giron-Villalobos D., Resendis-Antonio O. 2023. Dysbiosis signatures of gut microbiota and the progression of type 2 diabetes: a machine learning approach in a Mexican cohort. *Frontiers in Endocrinology* 14, art. no. 1170459. DOI: [10.3389/fendo.2023.1170459](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1170459).
- Ng S.C., Xu Z., Mak J.W.Y., Yang K., Liu Q., Zuo T., Tang W., Lau L., Lui R.N., Wong S.H., Tse Y.K., Li A.Y.L., Cheung K., Ching J.Y.L., Wong V.W.S., Kong A.P.S., Ma R.C.W., Chow E.Y.K., Wong S.K.H., Ho I.C.H., Chan P.K.S., Chan F.K.L. 2021. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized controlled trial. *Gut* 71(4), pp. 716-723. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-323617](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323617).
- Nigam M., Panwar A.S., Singh R.K. 2022. Orchestrating the fecal microbiota transplantation: Current technological advancements and potential biomedical application. *Frontiers in Medical Technology* 4, art. no. 961569. DOI: [10.3389/fmedt.2022.961569](https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.961569).
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., David Moher D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, art. no. n71. DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).
- Qiu B., Liang J.X., Li C. 2023. Effects of fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Public Library of Science, One* 18, art. no. e0288718. DOI: [10.1371/journal.pone.0288718](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288718).
- Safarchi A., Al-Qadami G., Tran C.D., Conlon M. 2025. Understanding dysbiosis and resilience in the human gut microbiome: biomarkers, interventions, and challenges. *Frontiers in Microbiology* 1, art. no. 1559521. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1559521/full](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1559521/full).
- Singh V., Lee G., Son H., Koh H., Kim E.S., Unno T., Shin J-H. 2023. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Frontiers in Microbiology* 13, art. no. 1103836. DOI: [10.3389/fmicb.2022.1103836/full](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103836/full).
- Su L., Hong Z., Zhou T., Jian Y., Xu M., Zhang X., Xiaoyan ZhuX., Wang J. 2022. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Scientific Reports* 12, art. no. 1152. DOI: [10.1038/s41598-022-05127-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9).
- Su L., Hong Z., Zhou T., Jian Y., Xu M., Zhang X., Zhu X., Wang J. 2022. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Nature – Scientific Reports* 12, art. no. 1152. DOI: [10.1038/s41598-022-05127-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9).
- Teigen L.M., Hoeg A., Zehra H., Shah P., Johnson R., Hutchinson K., Kocher M., Lin A.W., Jonhson A.J., Vaughn B.P. 2025. Nutritional optimization of fecal microbiota transplantation in humans: a scoping review. *Gut Microbes* 17, art. no. 2446378. DOI: [10.1080/19490976.2024.2446378](https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2446378).

- Wang H., Li S., Zhang L., Zhang N. 2024. The role of fecal microbiota transplantation in type 2 diabetes mellitus treatment. *Frontiers in Endocrinology* 15, art. no. 1469165. DOI: [10.3389/fendo.2024.1469165](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1469165).
- Wang M., Zhang L., Chang W., Zhang Y. 2023. The crosstalk between the gut microbiota and tumor immunity: Implications for cancer progression and treatment outcomes. *Frontiers in Immunology* 13, art. no. 1096551. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1096551/full](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1096551/full).
- Wang X., Zhao D., Bi D., Li L., Tian H., Yin F., Zuo T., Ianiro G., Li N., Chen Q., Quin H. 2025. Fecal microbiota transplantation: transitioning from chaos and controversial realm to scientific precision era. *Science Bulletin* 70, pp. 970–985. DOI: [10.1016/j.scib.2025.01.029](https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.01.029).
- Witjes J.J., Smits L.P., Pekmez C.T., Prodan A., Meijnikman A.S., Troelstra M.A., Bouter K.E.C., Herrema H., Levin E., Holleboom A.G., Winkelmeijer M., Beuers U.H., van Lienden K., Aron-Wisnewsky J., Mannisto V., Bergman J.J., Runge J.H., Nederveen A.J., Dragsted L.O., Konstanti P., Zoetendal E.G., de Vos W., Verheij J., Groen A.K., Nieuwdorp M. 2020. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. *Hepatology Communications* 4(11), pp. 1578-1590. DOI: [10.1002/hep4.1601](https://doi.org/10.1002/hep4.1601).
- Wu Z., Zhang B., Che F., Xia R., Zhu D., Chen B., Lin A., Zheng C., Hou D., Li X., Zhang S., Chen Y., Hou K. 2023. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12, art. no. 1089991. DOI: [10.3389/fcimb.2022.1089991](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991).
- Yadegar A., Bar-Yoseph H., Monaghan T.M., Pakpour S., Severino A., Kuijper E.J., Smits W.K., Terveer E.M., Neupane S., Nabavi-Rad A., Sadeghi J., Cammarota G., Ianiro G., Nap-Hi; e., Leung D., Kao D. 2024. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clinical Microbiology Reviews* 37, pp. 1-55. DOI: [10.1128/cmr.00060-22](https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22).
- Yang Y., Yan J., Li S., Liu M., Han R., Wang R., Wang Z., Wang D. 2024. Efficacy of fecal microbiota transplantation in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 84, 48-62. DOI: [10.1007/s12020-023-03606-1](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03606-1).
- Yu E.W., Gao L., Stastka P., Cheney M.C., Mahabamunuge J., Torres Soto M., Ford C.B., Bryant J.A., Henn M.R., Hohmann E.L. 2020. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMTTRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Medicine* 17(3), art. no. e1003051. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003051](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051).
- Zhang J., Wang H., Liu Y., Shi M., Zhang M., Zhang H., Chen J. 2024. Advances in fecal microbiota transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 14, art. no. 1370999. DOI: [10.3389/fcimb.2024.1370999](https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1370999).
- Zhou X., Chen R., Cai Y., Chen Q. 2024. Fecal Microbiota Transplantation: A Prospective Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 17, pp. 647–659. DOI: [10.2147/DMSO.S447784](https://doi.org/10.2147/DMSO.S447784).
- Zhou Z., Sun B., Yu D., Zhu C. 2022. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12, art. no. 834485. DOI: [10.1016/j.scib.2025.01.029](https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.01.029).
- Zikou E., Koliaki C., Makrilakis K. 2024. The Role of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in the Management of Metabolic Diseases in Humans: A Narrative Review. *Biomedicines* 12, art. no. 1871. DOI: [10.3390/biomedicines12081871](https://doi.org/10.3390/biomedicines12081871).

WPŁYW DIETY ZACHODNIEJ NA ROZWÓJ NEUROZAPALNEJ TEORII DEPRESJI

THE INFLUENCE OF THE WESTERN DIET
ON THE DEVELOPMENT OF THE NEUROINFLAMMATORY
THEORY OF DEPRESSION

Dariusz Górka¹ , Natalia Białoń^{1,2*} , Krzysztof Suszyński¹ 

¹ Zakład Medycyny Sportowej i Fizjologii Wysiłku Fizycznego,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

* natalia.bialon@sum.edu.pl, +48 535 116 081



Streszczenie: Przegląd literatury sugeruje, iż kluczowe czynniki biologiczne wpływające na rozwój depresji są modyfikowane przez dietę. Praca ma na celu przedstawić wpływ diety zachodniej, bogatej w tłuszcze nasycone, cukry proste i żywność wysokoprzetworzoną, na rozwój depresji w świetle neurozapalenia. Przewlekłe spożywanie produktów stanowiących podstawę diety zachodniej przyczynia się do zaburzeń w obrębie osi jelitowo-mózgowej, zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej oraz doprowadza do aktywacji układu immunologicznego, co skutkuje wzrostem poziomu cytokin prozapalnych. Cytokiny prozapalne, inicjujące reakcję zapalną, negatywnie wpływają na funkcjonowanie mózgu i wywołują objawy takie jak: apatia, senność, zmęczenie czy brak energii. Stan zapalny doprowadza do zaburzenia gospodarki hormonalnej, aktywuje oś HPA (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza), zwiększa degradację tryptofanu i obniża poziom serotoniny. Zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego biorą udział w patogenezie depresji. Dieta zachodnia przyczynia się do wystąpienia depresji, wywołuje stan zapalny, zwiększa otyłość oraz podnosi wskaźnik BMI, co może stanowić potencjalny problem współczesnej medycyny ze względu na intensywny wzrost częstości zaburzeń nastroju. Etiologia depresji jest wieloczynnikowa – to schorzenie coraz bardziej rozpowszechniające się we współczesnym społeczeństwie. W świetle przedstawionych badań naukowych niewłaściwy sposób odżywiania może być traktowany jako istotny, modyfikowalny czynnik ryzyka w prewencji i leczeniu depresji, co wskazuje na potrzebę integracji zaleceń dietetycznych z podejściem terapeutycznym w opiece psychiatrycznej.

Słowa kluczowe: cytokiny prozapalne, stres oksydacyjny, żywność wysokoprzetworzona, proces zapalny, HPA, depresja

Abstract: A review of the literature suggests that key biological factors affecting the development of depression are modified by diet. This chapter aims to present issues concerning the impact of the Western diet, rich in saturated fats, simple sugars and highly processed foods, on the development of depression in light of neuroinflammation. Chronic consumption of foods that are a staple of the Western diet contributes to disruption of the gut-brain axis, increases permeability of the intestinal barrier and leads to activation of the immune system, resulting in increased levels of pro-inflammatory cytokines. Pro-inflammatory cytokines, which initiate the inflammatory response, negatively affect brain function, causing symptoms: apathy, lethargy, fatigue or lack of energy. Inflammation leads to endocrine disruption, activates the HPA axis (hypothalamus-pituitary-adrenal axis), increases the degradation of tryptophan, reducing serotonin levels. Changes in the functioning of the immune system are involved in the pathogenesis of depression. Western diet contributes to the onset of depression, induces inflammation, increases obesity and raises BMI, which could be a potential problem for modern medicine, due to the intense increase in the prevalence of mood disorders. The etiology of depression is multifactorial and is a condition that is becoming increasingly prevalent in modern society. In light of the scientific studies presented here, inadequate diet may be considered an important modifiable risk factor in the prevention and treatment of depression, which may indicate the need to integrate dietary recommendations with therapeutic approaches in psychiatric care.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, highly processed food, inflammatory process, HPA, depression

Wykaz skrótów

BBB – bariera krew–mózg (ang. *blood-brain barrier*)

BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)

HPA – oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)

LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long-term potentiation*)

WD – dieta zachodnia (ang. *western diet*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

1. Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania wpływem czynników środowiskowych, w szczególności stylu życia i diety, na rozwój zaburzeń psychicznych. Celem niniejszego rozdziału jest wykazanie związku między sposobem odżywiania – w szczególności wpływem diety zachodniej – a aktywacją osi immunologicznej w mózgu, która może przyczyniać się do rozwoju neurozapalnej teorii depresji. Dieta zachodnia charakteryzuje się wysokim spożyciem tłuszczów nasyconych, cukrów prostych oraz żywności wysoko przetworzonej, co może nasilać procesy zapalne w organizmie. Co istotne, jak wynika z przeglądu literatury, rozwój przewlekłego stanu zapalnego, w tym neurozapalenia, odgrywa istotną rolę w patogenezie rozwoju depresji, która według przypuszczeń w roku 2030 będzie najczęściej diagnozowaną chorobą na świecie (Tokarczyk, Sas i Piegza, 2024). Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), na zaburzenia depresyjne w 2023 roku cierpiało 280 mln osób na całym świecie, z kolei raport Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce wykazał, iż problem ten dotyczy około 1,2 mln pacjentów. Depresja dotyczy ludzi w każdym wieku, a wraz z wiekiem wzrasta częstość jej występowania. Po 50. roku życia dotyczy około 6% populacji (Tokarczyk, Sas i Piegza, 2024). Depresja jest klasyfikowana jako zaburzenie psychiczne, charakteryzujące się różnymi objawami, które występują przez okres co najmniej dwóch tygodni. Pojawiające się zmiany nastroju obejmują: pogrążenie się w smutku, przygnębienie, spadek zainteresowań, anhedonię (definiowaną jako utratę zdolności do odczuwania przyjemności), a także zaburzenia psychoruchowe, zmniejszony apetyt, zaburzenia koncentracji i funkcji poznawczych. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa, a współczesna dieta – uboga w składniki odżywcze, witaminy i sole mineralne, a obfita w cukier – może wpływać na tendencję wzrostową ryzyka zachorowania na depresję.

2. Charakterystyka diety zachodniej i jej implikacje zdrowotne

Termin diety zachodniej (ang. *Western diet*, WD) w literaturze znajduje szerokie zastosowanie, jednak brakuje jego precyzyjnej definicji. Ogólną cechą charakterystyczną diety zachodniej jest przejadanie się i częste podjadanie między posiłkami, co prowadzi do przedłużonego stanu poposiłkowego (Malesza i in., 2021; Clemente-Suárez i in., 2023; Varlamov, 2017; Carrera-Bastos i in., 2011). Zmiany zarówno w diecie, jak i stylu życia obserwuje się od czasów rewolucji neolitycznej (przełom w historii ludzkości, polegający na przejściu od koczowniczego trybu życia, obejmującego łowiectwo czy zbieractwo, do osiadłego – związanego z hodowlą i udomowieniem zwierząt, rolnictwem i postępem technologicznym). Dostęp do żywności stał się łatwiejszy, a koszty jedzenia uległy obniżeniu. Ponadto dieta WD, obfita w kalorie, w połączeniu z przewlekłym przejadaniem się ściśle koreluje ze stylem życia zachodniego, który cechuje się brakiem aktywności fizycznej, niewystarczającą ilością snu, niedoborami ekspozycji słonecznych, zwiększonym, przewlekłym stresem psychicznym, zanieczyszczeniem środowiska czy paleniem (Christ, Lauterbach i Latz, 2019). Z ewolucyjnego punktu widzenia opisane zmiany zaszyły stosunkowo niedawno, co spowodowało, że ludzki genom nie otrzymał wystarczająco dużo czasu na przystosowanie się – adaptację. W rezultacie niedopasowanie mechanizmów fizjologii człowieka do współczesnej diety zachodniej (WD) i stylu życia w połączeniu z wydłużonym okresem życia stało się jednym z czynników sprzyjających rozwojowi tzw. chorób cywilizacyjnych.

Dieta zachodnia charakteryzuje się wysokim spożyciem rafinowanego cukru, opiera się między innymi na produktach takich jak: słodycze, napoje gazowane o wysokiej zawartości cukru, tłuszcze zwierzęce (tu głównie nasycone kwasy tłuszczowe i omega-6 przy jednoczesnym ograniczeniu tłuszczów omega-3), przetworzone mięso (zwłaszcza czerwone), rafinowane zboża, wysokotłuszczowe produkty mleczne, produkty zwierzęce z konwencjonalnych hodowli, sól, jaja, ziemniaki i kukurydza. Dominują w niej produkty przetworzone, rafinowane, smażone oraz pakowane przemysłowo. Jednocześnie dieta ta cechuje się niskim spożyciem nieprzetworzonych owoców, warzyw, pełnoziarnistych produktów zbożowych, ryb, orzechów, nasion oraz mięsa pochodzącego od zwierząt karmionych trawą. W rezultacie jest uboga w błonnik, witaminy, składniki mineralne oraz związki bioaktywne pochodzenia roślinnego, takie jak przeciwutleniacze (Malesza i in., 2021; Mozaffarian, 2016; Clemente-Suárez i in., 2023). W diecie zachodniej nie tylko liczba spożywanych makroskładników budzi zastrze-

żenia, z punktu widzenia zdrowia również ich jakość pozostaje niekorzystna. Znaczne spożycie węglowodanów prostych, zwłaszcza tych uprzednio rafinowanych, stanowi istotny czynnik metabolicznej szkodliwości diety zachodniej. Problem ten dodatkowo pogłębia jednocześnie niskie spożycie węglowodanów, które pochodzą z pełnowartościowych źródeł, takich jak owoce, warzywa, rośliny strączkowe, fasola czy pełnoziarniste produkty zbożowe, dostarczające niezbędnych witamin, składników mineralnych oraz innych substancji odżywczych (Malesza i in., 2021). Równie niekorzystny wpływ na metabolizm ma nadmiar tłuszczów nasyconych, a także przewaga wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 (PUFA) przy jednoczesnym niedoborze kwasów omega-3. Niekorzystny stosunek omega-6 do omega-3, sięgający nawet 20:1, jest uznawany za szczególnie niebezpieczny pod względem konsekwencji metabolicznych (Jain, Aggarwal i Zhang, 2015; Shahidi i Ambigaipalan, 2018). Dodatkowo warto zwrócić jeszcze uwagę na stosowane dodatki do żywności, takie jak emulgatory czy słodziki. Emulgatory, dodawane do produktów na bazie tłuszczu, zaburzą funkcjonowanie bariery jelitowej, pobudzają także stany zapalne i mogą przyczyniać się do rozwoju otyłości i zespołu metabolicznego (Chassaing i in., 2015; Laster, Bonnes i Rocha, 2019).

3. Mechanizmy biologiczne leżące u podstaw neurozapalnej teorii depresji

Nawracające zaburzenia depresyjne na przełomie ostatnich lat stanowią istotny problem cywilizacyjny. W obrębie biologicznych i psychologicznych teorii, które wyjaśniają przyczyny depresji, szczególną wagę przypisuje się aktywnym procesom zapalnym, które rozwijają się w organizmie człowieka. U pacjentów z objawami depresji obserwuje się wzrost markerów prozapalnych, zaangażowanych w rozwój czynnego procesu zapalnego, między innymi: interleukin (IL-1b, IL-6), TNF-alfa czy INF-gamma. Warto także wyróżnić enzymy zapalne, zaangażowane w rozwój zapalenia, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa manganowa (MnSOD), mieloperoksydaza (MPO) czy zjawisko stresu oksydacyjnego (Gałęcki i Talarowska, 2018). Znaczenie procesów zapalnych w rozwoju depresji po raz pierwszy zostało podkreślone przez Roberta Smitha w 1991 roku, który zaproponował cytokinową, zwaną również makrofagową, teorię depresji jako jedną z możliwych koncepcji patogenezy tego zaburzenia (Smith, 1991). Koncepcja ta znalazła jednak szerokie potwierdzenie w licznych badaniach klinicznych i przeglądowych, które prowadzono w ostatnich latach, wskazując one na istotną rolę cytokin prozapalnych, aktywacji mikrogleju oraz przewlekłego stanu zapalnego w patofizjologii depresji (Sălcudean i in., 2025; Jiao i in., 2025; Yin i in., 2024).

Wśród mechanizmów, które leżą u podstaw zapalnej teorii depresji, szczególną uwagę warto poświęcić takim strukturom i szlakom biologicznym, jak: bariera krew–mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB), oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) oraz szlak kynureninowy. Każdy z powyższych czynników odgrywa istotną rolę w pośredniczeniu między odpowiedzią immunologiczną a funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego.

3.1. Bariera krew–mózg

Bariera krew–mózg jest wysoce wyspecjalizowana w ochronie mózgu przed szkodliwymi czynnikami krążącymi we krwi i utrzymywaniu homeostazy mózgu (Chow i Gu, 2015; Banks i in., 2021). Integralność BBB i jej genetyczna regulacja mają kluczowe znaczenie w depresji związanej ze stresem i stanem zapalnym (Gal i in., 2024; Medina-Rodriguez i Beurel, 2022). Glikokaliks śródbłonkowy mózgu, tj. zbudowana z węglowodanów siateczka złożona głównie z proteoglikanów, glikoprotein i glikolipidów, pokrywająca światło bariery krew–mózg, stanowi jej kluczowy element strukturalny (Kutuzov, Flyvbjerg i Lauritzen, 2018). W kontekście zapalnej teorii depresji coraz więcej badań potwierdza, że przewlekły stan zapalny może prowadzić do dysfunkcji BBB i zwiększać jej przepuszczalność. W efekcie cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , IL-6 czy TNF- α , mogą przenikać do mózgu, aktywować komórki glejowe i nasilać procesy neurozapalne. Tego rodzaju odpowiedź zapalna w obrębie ośrodkowego układu nerwowego sprzyja dysregulacji neuroprzeżywalności, neurotoksyczności oraz zaburzeniom neuroplastyczności, co może prowadzić do rozwoju objawów depresyjnych. Z tego względu zaburzenia funkcji bariery BBB stanowią ważne ogniwo łączące stan zapalny z patofizjologią depresji.

3.2. Oś HPA i szlak kynureninowy

W rozwój neurozapalnej teorii depresji zaangażowana są także oś HPA oraz szlak kynureninowy jako kluczowe elementy łączące przewlekły stan zapalny z zaburzeniami funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, aktywująca się w odpowiedzi na stres, odgrywa istotną rolę w patofizjologii lęku i depresji oraz w procesach poznawczych. Tworzy ją system wzajemnych powiązań między mózgiem, przysadką i nadnerczami, które za pomocą mechanizmów sprzężenia zwrotnego dodatniego i ujemnego, regulują wydzielanie glikokortykoidów – między innymi hormonu stresu. Kortyzol, nazywany hormonem stresu, jest końcowym produktem aktywacji osi HPA, a w sytuacjach stresowych jego wydzielanie mobilizuje organizm i dostosowuje się do zagrożenia. W sytuacji przewlekłego stresu bądź dysregulacji osi HPA poziom kortyzolu może pozostawać trwale podwyższony. Nadmiar kortyzolu wywołuje negatywny wpływ na funkcjonowanie mózgu – szczególnie wykazuje negatywne oddziaływanie na hipokamp czy korę przedczołową, co osłabia procesy neuroplastyczności i regulację emocji. W neurozapalnej teorii depresji nadaktywność osi HPA i związane z nią zaburzenia hormonalne są uznawane za jeden z mechanizmów prowadzących do rozwoju objawów depresyjnych (Keller i in., 2017).

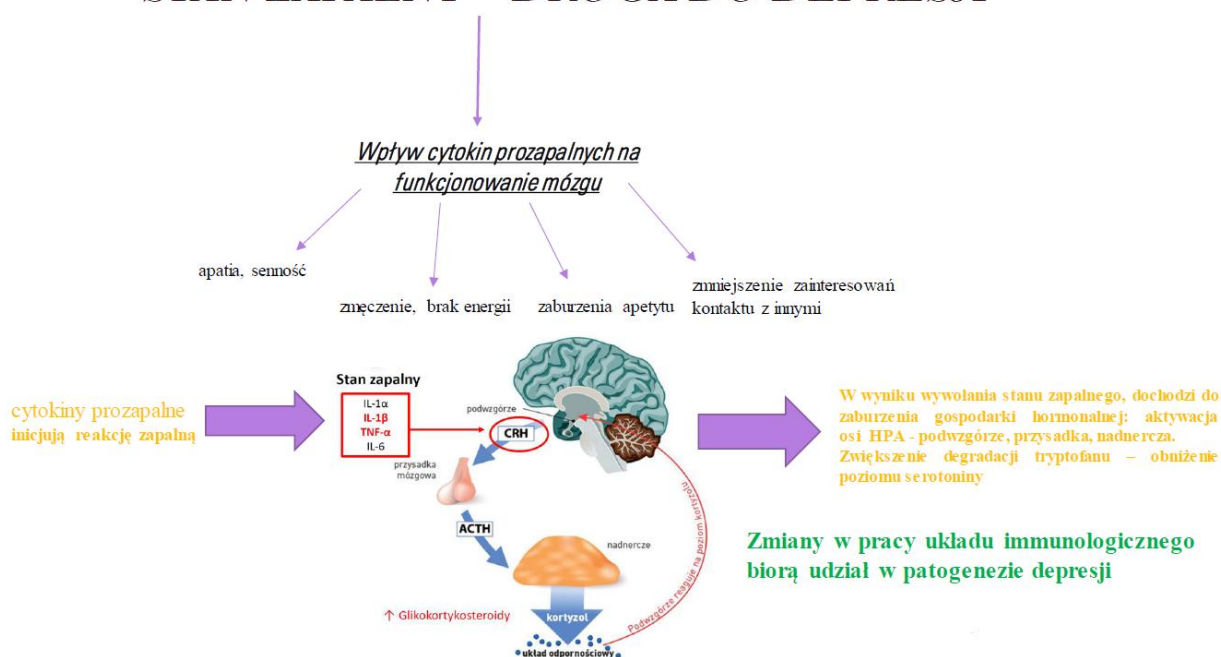
Lei i in. (2025) pokazują, że długotrwałe pobudzenie osi HPA i związany z tym wysoki poziom kortyzolu prowadzą do dysfunkcji hipokampu, m.in. zmniejszenia jego funkcji i struktury, co sprzyja objawom depresyjnym i obniżeniu neuroplastyczności.

Nadmierna aktywność osi HPA, prowadząca do przewlekłe podwyższonego poziomu kortyzolu, ma istotny wpływ na aktywację szlaku kynureninowego – jednego z kluczowych mechanizmów łączących stres, stan zapalny i objawy depresyjne. Stanowi źródło nieprawidłowości w działaniu szlaku kynureninowego, którego podstawową rolę w prawidłowej homeostazie organizmu odgrywa przemiana tryptofanu w dwa kluczowe neuroprzekaźniki, zaangażowane w regulację nastroju: melatoninę i serotoninę (Gałecki i Talarowska, 2018; Kanchanatawan i in., 2017). Kortyzol, poprzez oddziaływanie na układ odpornościowy, powoduje wzrost poziomu cytokin prozapalnych, takich jak interferon- γ czy IL-1 β . Te z kolei aktywują enzym IDO (indoleamina 2,3-dioksygenaza) obecny w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach, który przekształca tryptofan – aminokwas niezbędny do syntezy serotoniny – w kynureninę. W efekcie dochodzi do obniżenia poziomu serotoniny oraz wzrostu neurotoksycznych metabolitów kynureniny, takich jak kwas chinolinowy. Taki stan nie tylko zaburza równowagę neuroprzekaźników, ale także nasila procesy neurozapalne, co przyczynia się do rozwoju objawów depresji. W ten sposób oś HPA i szlak kynureninowy tworzą współzależną oś patofizjologiczną, łączącą stres, zapalenie i dysfunkcje neurochemiczne (Gałecki i Talarowska, 2018).

3.3. Stres oksydacyjny jako mediator neurozapalnych zmian w depresji

Stres oksydacyjny to stan, który wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) i azotu (RNS) a skutecznością komórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych. W warunkach fizjologicznych reaktywne cząsteczki ROS i RNS pełnią istotne funkcje – w niskich stężeniach działają jako przekaźniki sygnałów komórkowych, wspierając m.in. rozwój komórek nerwowych oraz procesy neuroplastyczności, takie jak długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long-term potentiation*, LTP), które leży u podstaw uczenia się i zapamiętywania. Z kolei w sytuacjach, gdy dochodzi do nadprodukcji ROS i RNS, a jednocześnie osłabieniu ulega aktywność układów antyoksydacyjnych, rozwija się stres oksydacyjny. W efekcie obserwuje się wzrost toksycznych pochodnych tlenu i azotu w środowisku komórkowym, co prowadzi do uszkodzeń białek, lipidów oraz DNA. Taki stan nie tylko zaburza funkcjonowanie neuronów, ale również może indukować przewlekły stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W kontekście zapalnej teorii depresji stres oksydacyjny stanowi istotne ogniwo patofizjologiczne poprzez nasilenie procesów neurozapalnych, wpływa na aktywację mikrogleju, a także może zakłócać równowagę neuroprzekaźników i funkcje synaptyczne. Nadmierna obecność wolnych rodników mobilizuje mechanizmy obronne organizmu, z kolei w dłuższej perspektywie prowadzi do degeneracyjnych zmian w tkankach nerwowych, co sprzyja rozwojowi objawów depresyjnych (Wigner i Śliwiński, 2022; Gałecki i Talarowska, 2018).

STAN ZAPALNY – DROGA DO DEPRESJI



Rycina 1. Stan zapalny – droga do depresji (rys. na podst. Jurek, 2021 z własnymi modyfikacjami).

3. Związek między dietą zachodnią a ryzykiem rozwoju depresji i zaburzeń funkcji poznawczych – przegląd badań

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się istotny wzrost spożycia produktów bogatych w węglowodany, w szczególności rafinowane cukry, co znajduje odzwierciedlenie w zmieniających się wzorcach żywieniowych populacji. Produkty te są powszechnie postrzegane jako główne źródło energii, redukcji zmęczenia oraz krótkotrwałej poprawy samopoczucia, jednak coraz więcej badań wskazuje, że ich nadmierne spożycie może wiązać się z negatywnymi konsekwencjami dla zdrowia psychicznego. Analizy epidemiologiczne i badania obserwacyjne wykazują dodatnią zależność między wysokim spożyciem cukrów a nasileniem objawów depresyjnych oraz zaburzeń nastroju (Jacques i in., 2019; Li i in., 2023; Graybeal i in., 2024; Xiong i in., 2024; Fish-Williamson i in., 2024). Ponadto przegląd literatury sugeruje, że przewlekłe spożycie cukrów może wpływać na mechanizmy neurobiologiczne związane z regulacją emocji, stresem i zachowaniem, co może sprzyjać rozwojowi zaburzeń afektywnych (Noerman i in., 2025). Klasyczne badania eksperymentalne wskazujące na krótkoterminowy efekt spożycia cukrów, poprawiający nastrój (Gold i Stone, 1988), stanowią historyczne tło dla współczesnych doniesień, które podkreślają długofalowe, potencjalnie niekorzystne skutki tego zjawiska.

Zaobserwowano, że osoby cierpiące na depresję, w tym na sezonowe zaburzenia afektywne, wykazują tendencję do zwiększonego spożycia produktów i napojów bogatych w węglowodany w porównaniu z osobami zdrowymi (Sünram-Lea i Owen, 2017). Dostępna literatura przedstawia, że dieta typu zachodniego prowadzi do podwyższenia wskaźnika otłuszczenia i wzrostu otyłości, co wywołuje stan zapalny. López-Taboada, González-Pardo i Conejo (2020) potwierdzili, że dieta wysokotłuszczowa bogata w cukry proste doprowadza do zaburzeń funkcji hipokampa, co powoduje osłabienie funkcji poznawczych. Ponadto wykazano, że spożywane produkty bogate w tłuszcze nasycone i cukry proste mogą doprowadzić do wywołania stresu oksydacyjnego w metabolizmie mózgu i powodować neurochemiczne modyfikacje i dysfunkcje w obrębie hipokampa, kory i podwzgórza (Lizarbe i in., 2019).

Z drugiej strony zauważono, że spożywanie produktów bogatych w węglowodany (CHO) może wykazywać działanie ochronne przed obniżeniem nastroju, spadkiem energii czy zmniejszeniem wydajności psychofizycznej (Clemente-Suárez i in., 2022). Potwierdzono również, że w porównaniu z produktami wysokobiałkowymi żywność obfitująca w produkty węglowodanowe skutecznie redukuje uczucie zmęczenia. Dodatkowo, długotrwałe stosowanie diet ubogich w węglowodany może prowadzić do nasilenia objawów depresji, zmęczenia, stresu i gniewu (Deijen, Heemstra i Orlebeke, 1989; Clemente-Suárez i in., 2022), podczas gdy diety o wysokiej zawartości węglowodanów mogą obniżać fizjologiczną reakcję organizmu na stres. Sugeruje to, że węglowodany mogą pełnić rolę ochronną w kontekście stresu i zaburzeń nastroju (Dallman i in., 2003).

Zaobserwowano także, że większe dzienne spożycie produktów węglowodanowych wiąże się z niższymi wskaźnikami depresji (Soh i in., 2009). Analiza niektórych wyników badań dotyczących korelacji pomiędzy spożyciem CHO, poziomem serotoniny a poprawą nastroju pokazała, że osoby z zaburzeniami nastroju mogą celowo sięgać po produkty bogate w węglowodany jako tzw. jedzenie poprawiające nastrój (Wurtman i Wurtman, 2018; Clemente-Suárez i in., 2022).

Wykorzystanie modeli zwierzęcych w badaniach potwierdziło, że wywołana dietą zachodnią odpowiedź neurozapalna prowadzi do podwyższenia poziomu markerów zapalnych w mózgu, co przyczynia się do zaburzeń funkcji poznawczych i nastroju. Jak pokazują dane uzyskane z kilku eksperymentów przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, spożywanie diety zachodniej skutkuje pogorszeniem wyników w zadaniach pamięciowych zależnych od funkcji hipokampa (Francis i Stevenson, 2013; Ke i in., 2020). Badania wykazały, że myszy karmione dietą zachodnią (WD) konsekwentnie wykazywały istotne obniżenie długoterminowego wzmocnienia synaptycznego, co świadczy o zmniejszonej plastyczności synaptycznej (López-Taboada, González-Pardo i Conejo, 2020). Zaobserwowano również, że sposób odżywiania może wpływać na poziom białek mózgowych zaangażowanych w mechanizmy plastyczności synaptycznej, takich jak: acetylocholina, dopamina, gefiryna, serotonina, synaptofizyna, białko gęstości postsynaptycznej 95 (PSD-95) oraz czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (Lizarbe i in., 2019).

Wyniki badań wykazują, że dieta bogata w tłuszcze może sprzyjać namnażaniu makrofagów, czyli komórek żernych układu odpornościowego w tkance tłuszczowej. Komórki te aktywują odpowiedź immunologiczną m.in. poprzez nasilanie procesu fagocytozy. W jego wyniku uwolnione zostają cytokiny prozapalne, co uruchamia dalszą aktywację układu odpornościowego i może prowadzić do zaburzeń metabolicznych, w tym do rozwoju stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Wang i in., 2012; Sousa Rodrigues i in., 2017; Seong i in., 2019). Rozwój neurozapalenia, czyli przewlekłego stanu zapalnego w mózgu, jest istotnie powiązany z występowaniem depresji oraz pogorszeniem funkcji poznawczych. Neurozapalenie wpływa również na rozwój tzw. zespołu metabolicznego, który obejmuje takie schorzenia jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, a także zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu (Baumgarner i in., 2014; Guillemot-Legris i Muccioli, 2017). Ponadto, jak wynika z przeglądu literatury, liczne badania wykazują związek między poziomem biomarkerów stanu zapalnego, zarówno w obrębie obwodowego, jak i centralnego układu nerwowego, a rozwojem zaburzeń psychicznych. Podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz cytokin prozapalnych był wielokrotnie łączony z objawami depresji i lęku (Copeland i in., 2012; Kim i in., 2016; Köhler-Forsberg i in., 2017; Rossi i in., 2017). Również wyniki eksperymentu Puig i in. (2012) potwierdziły, iż spożywanie diety bogatej w tłuszcze aktywuje odpowiedź prozapalną i zwiększa cytokiny prozapalne (Puig i in., 2012; López-Taboada, González-Pardo i Conejo, 2020).

4. Podsumowanie

Dieta zachodnia, bogata w cukry rafinowane, tłuszcze nasycone oraz żywność wysoko przetworzoną, przyczynia się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego zarówno na poziomie ogólnoustrojowym, jak i w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Aktywacja układu odpornościowego, zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, stres oksydacyjny oraz nadmierna aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) to mechanizmy, które leżą u podstaw neurozapalnej teorii depresji. Coraz więcej dowodów naukowych potwierdza, że przewlekły stan zapalny wywołany nieprawidłową dietą

może prowadzić do zaburzeń neuroprzebiegu, obniżenia neuroplastyczności i rozwoju objawów depresyjnych.

W świetle współczesnych badań coraz wyraźniej zwraca się uwagę na potrzebę integracji wiedzy z zakresu dietetyki i psychiatrii. Obserwuje się wyraźny kierunek w stronę przeciwwzapalnych strategii żywieniowych, takich jak dieta śródziemnomorska czy dieta MIND, bogata w antyoksydanty, błonnik, kwasy omega-3 oraz produkty nieprzetworzone, które mogą wspierać zdrowie psychiczne i wykazywać działanie protekcyjne wobec rozwoju depresji. W przyszłości badania powinny koncentrować się na dalszym wyjaśnieniu związków między żywieniem a mechanizmami neurozapalnymi, co może przyczynić się do rozwoju nowych, nieinwazyjnych form prewencji i terapii depresji.

Bibliografia

- Banks W.A., Reed M.J., Logsdon A.F., Rhea E.M., Erickson M.A. 2021. Healthy aging and the blood-brain barrier. *Nature Aging* 1(3), str. 243–254. DOI: [10.1038/s43587-021-00043-5](https://doi.org/10.1038/s43587-021-00043-5).
- Baumgarner K.M., Setti S., Diaz C., Littlefield A., Jones A., Kohman R.A. 2014. Diet-induced obesity attenuates cytokine production following an immune challenge. *Behavioural Brain Research* 267, str. 33–41. DOI: [10.1016/j.bbr.2014.03.017](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.017).
- Carrera-Bastos P., Fontes-Villalba M., O'Keefe J.H., Lindeberg S., Cordain L. 2011. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2, str. 15–35. DOI: [10.2147/RRCC.S16919](https://doi.org/10.2147/RRCC.S16919).
- Chassaing B., Koren O., Goodrich J.K., Poole A.C., Srinivasan S., Ley R.E., Gewirtz A.T. 2015. Dietary Emulsifiers Impact the Mouse Gut Microbiota Promoting Colitis and Metabolic Syndrome. *Nature* 519, str. 92–96. DOI: [10.1038/nature14232](https://doi.org/10.1038/nature14232).
- Chow B.W., Gu C. 2015. The molecular constituents of the blood-brain barrier. *Trends in Neurosciences* 38(10), str. 598–608. DOI: [10.1016/j.tins.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.003).
- Christ A., Lauterbach M., Latz E. 2019. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 51, str. 794–811. DOI: [10.1016/j.immuni.2019.09.020](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020).
- Clemente-Suárez V.J., Beltrán-Velasco A.I., Redondo-Flórez L., Martín-Rodríguez A., Tornero-Aguilera J.F. 2023. Global impacts of Western diet and its effects on metabolism and health: A narrative review. *Nutrients* 15(12), nr art. 2749. DOI: [10.3390/nu15122749](https://doi.org/10.3390/nu15122749).
- Clemente-Suárez V.J., Mielgo-Ayuso J., Martín-Rodríguez A., Ramos-Campo D.J., Redondo-Flórez L., Tornero-Aguilera J.F. 2022. The Burden of Carbohydrates in Health and Disease. *Nutrients* 14(18), nr art. 3809. DOI: [10.3390/nu14183809](https://doi.org/10.3390/nu14183809).
- Copeland W.E., Shanahan L., Worthman C., Angold A., Costello E.J. 2012. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis. *Psychological Medicine* 42, str. 2641–2650. DOI: [10.1017/S0033291712000554](https://doi.org/10.1017/S0033291712000554).
- Dallman M.F., Pecoraro N., Akana S.F., La Fleur S.E., Gomez F., Houshyar H., Bell M.E., Bhatnagar S., Laugero K.D., Manalo S. 2003. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 100, str. 11696–11701. DOI: [10.1073/pnas.1934666100](https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100).
- Deijen J.B., Heemstra M.L., Orlebeke J.F. 1989. Dietary effects on mood and performance. *Journal of Psychiatric Research* 23, str. 275–283. DOI: [10.1016/0022-3956\(89\)90033-2](https://doi.org/10.1016/0022-3956(89)90033-2).
- Fish-Williamson A., Davis J., Winpenny E., Marteau T.M. 2024. Role of total and sugar-sweetened beverage consumption in predicting depressive symptoms: A prospective cohort study. *Public Health Nutrition* 27(2), str. 456–465. DOI: [10.1017/S1368980023002137](https://doi.org/10.1017/S1368980023002137).
- Francis H., Stevenson R. 2013. The longer-term impacts of western diet on human cognition and the brain. *Appetite* 63, str. 119–128. DOI: [10.1016/j.appet.2012.12.018](https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.018).

- Gal Z., Torok D., Gonda X., Eszlari N., Anderson I.M., Deakin B., Petschner P., Juhasz G., Bagdy G. 2024. New evidence for the role of the blood–brain barrier and inflammation in stress-associated depression: A gene–environment analysis covering 19,296 genes in 109,360 humans. *International Journal of Molecular Sciences* 25(20), nr art. 11332. DOI: [10.3390/ijms252011332](https://doi.org/10.3390/ijms252011332).
- Gałecki P., Talarowska M. 2018. Inflammatory theory of depression. *Psychiatria Polska* 52(3), str. 437–447. DOI: [10.12740/PP/76863](https://doi.org/10.12740/PP/76863).
- Gold P.E., Stone W.S. 1988. Neuroendocrine effects on memory in aged rodents and humans. *Neurobiology of Aging* 9, str. 709–717.
- Graybeal A.J., Stavres J., Swafford S.H., Compton A.T., McCoy S., Huye H., Thorsen T., Renna M.E. 2024. The associations between depression and added sugar intake in young adults. *Healthcare* 12(19), nr art. 1944. DOI: [10.3390/healthcare12191944](https://doi.org/10.3390/healthcare12191944).
- Guillemot-Legris O., Muccioli G.G. 2017. Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends in Neurosciences* 40, str. 237–253. DOI: [10.1016/j.tins.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005).
- Jacques A., Chaaya N., Beecher K., Ali S.A., Belmer A., Bartlett S. 2019. The impact of sugar consumption on stress-driven, emotional and behavioural outcomes: A review of evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 103, str. 178–199. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2019.05.021](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.021).
- Jain A.P., Aggarwal K.K., Zhang P.Y. 2015. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19, str. 441–445.
- Jiao W., Lin J., Deng Y., Ji Y., Liang C., Wei S., Jing X., Yan F. 2025. The immunological perspective of major depressive disorder: unveiling the interactions between central and peripheral immune mechanisms. *Journal of Neuroinflammation* 22(1), nr art. 10. DOI: [10.1186/s12974-024-03312-3](https://doi.org/10.1186/s12974-024-03312-3).
- Jurek J. 2021. *Dieta w profilaktyce i podczas leczenia depresji*. Niepublikowane materiały szkoleniowe Instytutu Psychodietetyki.
- Kanchanatawan B., Sirivichayakul S., Thika S., Ruxrungtham K., Carvalho A.F., Geffard M., Anderson G., Noto C., Ivanova R., Maes M. 2017. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metabolic Brain Disease* 32(4), str. 1003–1016. DOI: [10.1007/s11011-017-9982-7](https://doi.org/10.1007/s11011-017-9982-7).
- Ke X., Fu Q., Sterrett J., Hillard C.J., Lane R.H., Majnik A. 2020. Adverse maternal environment and western diet impairs cognitive function and alters hippocampal glucocorticoid receptor promoter methylation in male mice. *Physiological Reports* 8, nr art. e14407. DOI: [10.14814/phy2.14407](https://doi.org/10.14814/phy2.14407).
- Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzeroni L., Murphy G.M. Jr., Schatzberg A.F. 2017. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry* 22(4), str. 527–536. DOI: [10.1038/mp.2016.120](https://doi.org/10.1038/mp.2016.120).
- Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. 2016. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 64, str. 277–284. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008).
- Köhler-Forsberg O., Buttenschøn H.N., Tansey K.E., Maier W., Hauser J., Dernovsek M.Z., Henigsberg N., Souery D., Farmer A., Rietschel M., McGuffin P., Aitchison K.J., Uher R., Mors O. 2017. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 62, str. 344–350. DOI: [10.1016/j.bbi.2017.02.020](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.020).
- Kutuzov N., Flyvbjerg H., Lauritzen M. 2018. Contributions of the glycocalyx, endothelium, and extravascular compartment to the blood-brain barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 115(40), str. E9429–E9438. DOI: [10.1073/pnas.1802155115](https://doi.org/10.1073/pnas.1802155115).
- Laster J., Bonnes S.L., Rocha J. 2019. Increased Use of Emulsifiers in Processed Foods and the Links to Obesity. *Current Gastroenterology Reports* 21, nr art. 61. DOI: [10.1007/s11894-019-0723-4](https://doi.org/10.1007/s11894-019-0723-4).
- Lei A.A., Phang V.W.X., Lee Y.Z., Kow A.S.F., Tham C.L., Ho Y.C., Lee M.T. 2025. Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus – A mini review. *International Journal of Molecular Sciences* 26(7), nr art. 2940. DOI: [10.3390/ijms26072940](https://doi.org/10.3390/ijms26072940).

- Li P., Yin F., Zhao Y., Liu Y., Zhang R., Wang J., Lu W., Wang Q., Zhang J. 2023. Total sugar intake is associated with higher prevalence of depressive symptoms in obese adults. *Front Public Health* 13, nr art. 1069162. DOI: [10.3389/fpubh.2022.1069162](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1069162).
- Lizarbe B., Soares A.F., Larsson S., Duarte J.M.N. 2019. Neurochemical Modifications in the Hippocampus, Cortex and Hypothalamus of Mice Exposed to Long-Term High-Fat Diet. *Frontiers in Neuroscience* 12, nr art. 985. DOI: [10.3389/fnins.2018.00985](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00985).
- López-Taboada I., González-Pardo H., Conejo N.M. 2020. Western Diet: Implications for Brain Function and Behavior. *Frontiers in Psychology* 11, nr art. 564413. DOI: [10.3389/fpsyg.2020.564413](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.564413).
- Malesza I.J., Malesza M., Walkowiak J., Mussin N., Walkowiak D., Aringazina R., Bartkowiak-Wieczorek J., Mądry E. 2021. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells* 10(11), nr art. 3164. DOI: [10.3390/cells10113164](https://doi.org/10.3390/cells10113164).
- Medina-Rodriguez E.M., Beurel E. 2022. Blood–brain barrier and inflammation in depression. *Neurobiology of Disease* 175, nr art. 105926. DOI: [10.1016/j.nbd.2022.105926](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105926).
- Mozaffarian D. 2016. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 133, str. 187–225. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585).
- Noerman S., Nöthlings U., Ristić-Medić D., Birgisdóttir B.E., Tetens I., Kolehmainen M., Working Group 1 of the Presidential Activity of Federation of European Nutrition Societies (FENS). 2025. Multi-faceted nutritional science demonstrated through the prism of sugar: a scoping review on sugar intake and association with quality of life in children and adolescents. *European Journal of Nutrition* 24, nr art. 137. DOI: [10.1007/s00394-025-03648-3](https://doi.org/10.1007/s00394-025-03648-3).
- Puig K.L., Floden A.M., Adhikari R., Golovko M.Y., Combs C.K. 2012. Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE* 7, nr art. e30378. DOI: [10.1371/journal.pone.0030378](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030378).
- Rossi S., Studer V., Motta C., Polidoro S., Perugini J., Macchiarulo G., Giovannetti A.M., Pareja-Gutierrez L., Calò A., Colonna I., Furlan R., Martino G., Centonze D. 2017. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 89, str. 1338–1347. DOI: [10.1212/WNL.0000000000004411](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004411).
- Sălcudean A., Bodo C.R., Popovici R.A., Cozma M.M., Păcurar M., Crăciun R.E., Crisan A.I., Enătescu V.R., Marinescu I., Cimpian D.M., Nan A.G., Sasu A.B., Anculia R.C., Strete E.G. 2025. Neuroinflammation – A crucial factor in the pathophysiology of depression – A comprehensive review. *Biomolecules* 15(4), nr art. 502. DOI: [10.3390/biom15040502](https://doi.org/10.3390/biom15040502).
- Seong J., Kang J.Y., Sun J.S., Kim K.W. 2019. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Archives of Pharmacal Research* 42, str. 383–392. DOI: [10.1007/s12272-019-01138-9](https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9).
- Shahidi F., Ambigaipalan P. 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits Annual Review of Food Science and Technology 9, str. 345–381. DOI: [10.1146/annurev-food-111317-095850](https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850).
- Smith R.S. 1991. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 35(4), str. 298–306. DOI: [10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z).
- Soh N.L., Walter G., Baur L., Collins C. 2009. Żywnienie, nastrój i zachowanie: przegląd. *Acta Neuropsychiatrica* 21, str. 214–227. DOI: [10.1111/j.1601-5215.2009.00413.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00413.x).
- Sousa Rodrigues M.E., Bekhbat M., Houser M.C., Chang J., Walker D.I., Jones D.P., Oller do Nascimento C.M.P., Barnum C.J., Tansey M.G. 2017. Chronic psychological stress and high-fat high-fructose diet disrupt metabolic and inflammatory gene networks in the brain, liver, and gut and promote behavioral deficits in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 59, str. 158–172. DOI: [10.1016/j.bbi.2016.08.021](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.021).
- Sünram-Lea S.I., Owen L. 2017. The impact of diet-based glycaemic response and glucose regulation on cognition: evidence across the lifespan. *Proceedings of the Nutrition Society* 76(4), str. 466–477. DOI: [10.1017/S0029665117000829](https://doi.org/10.1017/S0029665117000829).
- Tokarczyk K., Sas K., Piegza M. 2024. The association between beta-blockers use and depression – narrative review. *Psychiatria Polska*, str. 1–15. DOI: [10.12740/PP/OnlineFirst/192685](https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/192685).

- Varlamov O. 2017. Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease* 1863, str. 1147–1155. DOI: [10.1016/j.bbadis.2016.05.025](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.05.025).
- Wang X., Ge A., Cheng M., Guo F., Zhao M., Zhou X., Liu L., Yang N. 2012. Increased hypothalamic inflammation associated with the susceptibility to obesity in rats exposed to high-fat diet. *Experimental Diabetes Research* 2012, nr art. 847246. DOI: [10.1155/2012/847246](https://doi.org/10.1155/2012/847246).
- Wigner P., Śliwiński T. 2022. Rola stresu oksydacyjnego i nitracyjnego oraz szlaku katabolitów tryptofanu w patogenezie depresji. *Postępy Biochemii* 68(1), str. 80-95.
- Wurtman J., Wurtman R. 2018. Trajektoria od nastroju do otyłości. *Current Obesity Reports* 7, str. 1–5. DOI: [10.1007/s13679-017-0291-6](https://doi.org/10.1007/s13679-017-0291-6).
- Xiong J., Wang L., Huang H., Xiong S., Zhang S., Fu Q., Tang R., Zhang Q. 2024. Association of sugar consumption with risk of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 16, nr art. 1472612. DOI: [10.3389/fnut.2024.1472612](https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1472612).
- Yin Y., Ju T., Zeng D., Duan F., Zhu Y., Liu J., Li Y., Lu W. 2024. “Inflamed” depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacological Research* 207, nr art. 107322. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107322](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107322).

