

ISSN 2956-4441
ISSN on-line 2956-445X

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

VOL. XXXII
NUMBER 1
2026

KWARTALNIK WYDZIAŁU MEDYCZNEGO
UCZELNI ŁAZARSKIEGO



REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

Od 1994 / Formerly since 1994:

INTERNATIONAL REVIEW OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

ORGAN WYDZIAŁU MEDYCZNEGO UCZELNI ŁAZARSKIEGO
ORGAN OF FACULTY OF MEDICINE OF THE LAZARSKI UNIVERSITY

VOL. XXXII, No. 1/2026

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026

RADA NAUKOWA / ADVISORY BOARD

prof. Walter Canonica, Genova, Italy
prof. Halina Car
prof. Marek Czarkowski
prof. Zbigniew Gaciong
prof. Stephen Holgate, Southampton, UK
prof. Stefan Kiesz, San Antonio, TX, USA
prof. Józef Knap
prof. Artur Mazur
prof. Anna Maria Nasierowska-Guttmejer
prof. Sergiej Nyankowski, Lwów, Ukraina
prof. Bartłomiej Piechowski-Jóźwiak, Abu Dhabi, UAE
prof. Henryk Skarżyński
prof. Marek Stańczyk
prof. Andrzej Śliwczyński
prof. Tomasz Targowski
prof. Anna Wilmowska-Pietruszyńska (przewodnicząca / chairman)
prof. Ewelina Zawadzka-Bartczak

REDAKCJA / EDITORIAL BOARD

redaktor naczelna / editor-in-chief: prof. dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska
zastępca redaktor naczelnej / deputy editor-in-chief: dr Krzysztof Czechowski
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Krzysztof Beck
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Joanna Beck
redaktor wydawniczy / publishing editor: Aleksandra Szudrowicz
sekretarz / secretary: Wioletta Dzwonkiewicz

CZŁONKOWIE / MEMBERS

dr n. med. Marek Stopiński: redaktor tematyczny (interna) / thematic editor (intern)
dr n. med. Tomasz Szafrąński: redaktor tematyczny (psychiatria) / thematic editor (psychiatry)
prof. dr hab. n. med. Marta Szajnik: redaktor tematyczny (ginekologia) / thematic editor (gynecology)

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego / Faculty of Medicine of Lazarski University
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
tel. +48 22 54 35 330

e-mail: review@lazarski.edu.pl
<https://medicalpractice.lazarski.pl/>

Czasopismo jest publikowane w: / The journal is published in:

Index Copernicus (ICV 2024 – 109.48)
EBSCO (Academic Search Ultimate, CEEAS)
Google Scholar
OPEN
Biblioteka Nauki
Cyfrowa Biblioteka Narodowa Polona.



© Copyright by Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2026

ISSN 2956-4441

ISSN on-line 2956-445X

Oficyna Wydawnicza Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43, e-mail: wydawnictwo@lazarski.edu.pl

Spis treści / Contents

2026; Vol. XXXII, No. 1

World Health Organization

World mental health report
Światowy raport o zdrowiu psychicznym 9

Światowa Organizacja Zdrowia

Światowy raport o zdrowiu psychicznym
World mental health report 27

Daria Włosek-Pawełas, Michalina Wróbel, Michał Zarzecki, Agata Szczepkowska, Anna Sowa, Dariusz Gruszfeld

Zmiana ogniskowa w nadnerczu u noworodka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna –
nie zawsze *neuroblastoma*
Focal Adrenal Tumour in a Neonate with Beckwith-Wiedemann Syndrome
– Not Always Neuroblastoma 45

Patryk Osiński, Alicja Roztocka

Wpływ flozyn na erytropoezę oraz parametry czerwonych krwinek – od redukcji niedokrwistości
do ryzyka nadkrwistości
The Effect of Flozins on Erythropoiesis and Red Blood Cell Parameters – from Reducing Anemia
to the Risk of Polycythemia 50

Maciej Zieliński, Małgorzata Wojciechowska, Maciej Radziszewski, Piotr Pawluczuk, Maciej Zarębiński

Type 2 Myocardial Infarction Unmasking Critical Left Main Coronary Artery Stenosis
in Severe Anemia due to Addison-Biermer Disease: A Case Report
Zawał serca typu 2 ujawniający krytyczne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej w przebiegu ciężkiej
niedokrwistości spowodowanej chorobą Addisona-Biermera – opis przypadku 63

Jakub Dudek, Wiktoria Górecka, Grzegorz Sochań, Kinga Filip, Dominika Wodziak, Anna Pszonka, Kinga Bodziony, Aleksandra Komoń

The Role of Polyphenols, with Particular Emphasis on Resveratrol, in the Prevention of Selected
Cardiovascular Diseases – A Review of the Current Literature
Rola polifenoli, ze szczególnym uwzględnieniem resweratrolu, w profilaktyce wybranych chorób
układu sercowo-naczyniowego – przegląd aktualnego piśmiennictwa 70

Instructions to Authors

GENERAL POLICY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) will consider for publication papers directly related to general practice in medicine after evaluation by two reviewers.

THE REVIEW WILL COMPRISE THE FOLLOWING SECTIONS:

Editorial and review articles. Contributions from experts and specialists in the field, requested by the Editors.

Original articles and research papers in medical science, as well new forms of therapy and diagnostic procedures will be published after evaluation by two independent reviewers.

Short communications. Description of clinical cases reporting exceptional results or symptoms. Maximum length 2–3 typewritten pages, double-spaced, 1 figure and 1 table will be accepted, and references limited to maximum 10 positions.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be word processed (Word Programme) or typewritten, double-spaced with ample margins on both sides, and pages should be numbered. First mention of tables and figures should be indicated in the right-hand margin of the text. Maximum length 15 pages.

It is also necessary to include a written consent for the publication from each of authors' department and clinic heads, as well as a Declaration of Conflict of Interest (signed by all authors) and determination of participation in the work by giving the name with: A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article.

Title page. Should contain the full title, a brief running title, full name of author(s), institutional affiliation of author(s), and name and mailing address of the author to whom all correspondence should be directed.

Summary in English and in Polish. The major points of the article should be summarized in 150-250 words, in order of their appearance in the manuscript. Material or facts not cited in the text should not be included.

Key words. Three to five key words or brief phrases should be included after the Summary for indexing purposes.

References. All references should be numbered consecutively throughout the text or numbered in alphabetical order and enclosed in parentheses. Journal abbreviations should follow the norms of Current Contents. The name(s) of authors should be followed by the complete title of the paper, abbreviated journal's title, year, volume and first and last page number. When citing an article from a book, author(s) name(s) should be followed by complete title of the paper, title of book, volume number, editor(s) name(s), name and address of the publisher, year and first and last page numbers, e.g.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 160-165.
4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. *The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Proofs. Page proofs will be sent to the author to whom all correspondence should be addressed unless otherwise specified by the authors. Proofs should be checked against the original. Authors will be charged for major alterations in the original text. Proofs not returned in time to meet publication date will either be rescheduled or published without authors' corrections, in which the Editors do not assume responsibility for any errors that might have been made in typesetting. Proofs may be returned by e-mail or fax.

Zasady publikacji

OGÓLNE ZASADY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) publikuje prace z zakresu medycyny praktycznej po ocenie dwóch niezależnych recenzentów.

W CZASOPIŚMIE PUBLIKUJE SIĘ:

Artykuły redakcyjne i przeglądowe. Szczególnie oczekiwane są opracowania od ekspertów i specjalistów, w tym na zaproszenie Redaktora Naczelnego.

Prace oryginalne kliniczne i doświadczalne z zakresu nauk medycznych z uwzględnieniem nowo stosowanych terapii oraz nowych metod diagnostycznych będą publikowane po dokonanej ocenie przez dwóch niezależnych recenzentów.

Krótkie doniesienia dotyczące opisów przypadków klinicznych powinny uwzględniać wyjątkowe objawy lub wyniki prowadzonego leczenia. Objętość takich prac nie może przekraczać 3–5 stron, pisanych z podwójnym odstępem, wraz z jedną ryciną lub tabelą oraz piśmiennictwem maksymalnie do 10 pozycji.

PRZYGOTOWANIE PRACY

Manuskrypt powinien być przygotowany w programie Word, z podwójnym odstępem, marginesami i numerowanymi stronami. W tekście powinno znajdować się zaznaczenie miejsca umieszczenia tabeli lub ryciny. Łączna objętość pracy nie może przekraczać 15 stron.

Konieczne jest także dołączenie pisemnej zgody na publikację każdego z kierowników zakładów i klinik, z których pochodzą autorzy pracy, oraz oświadczenia o braku konfliktów interesów, a także określenie udziału w pracy poprzez podanie przy nazwisku określenia: A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Strona tytułowa musi zawierać tytuł pracy po polsku i po angielsku, w całości, bez stosowania skrótów, skrócony tytuł, imię i nazwisko autora (autorów), nazwę miejsca pracy autora (autorów) oraz adres do korespondencji, numer telefonu i e-mail.

Streszczenie po polsku i po angielsku powinno uwzględniać główne elementy pracy, a w pracy oryginalnej – cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski.

Słowa kluczowe (3–5) należy zestawić po streszczeniu w celu indeksacji opracowania.

Piśmiennictwo powinno być zestawione w porządku cytowania lub alfabetycznie z numeracją zaznaczoną w tekście w nawiasach, np. [6]. Skróty nazw czasopism powinny być zgodne z normami Current Contents. Należy umieszczać nazwiska trzech pierwszych autorów z inicjałami imion i oznaczenie „et al.” dla pozostałych. Następnie – tytuł artykułu, nazwę czasopisma, rok, tom (numer) i strony (pierwszą i ostatnią). W przypadku cytowania materiału z monografii należy podać nazwisko i inicjały imienia autora rozdziału, tytuł rozdziału, nazwisko i imię redaktora monografii, tytuł monografii, wydawnictwo, rok, tom, strony (pierwszą i ostatnią), np.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. Clin Exp Allergy 1994; 24: 160-165.

4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Teksty po korekcie są kierowane na adres pierwszego autora (pocztą lub e-mailem) i powinny być odesłane w ciągu trzech dni z naniesionymi uwagami. Brak zwrotnego otrzymania korekty przyjmowany jest jako akceptacja tekstu. Redakcja zastrzega sobie prawo nanoszenia ostatecznych poprawek.

REVIEW OF
MEDICAL PRACTICE
2026; Vol. XXXII, No. 1

Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy,

z wielką satysfakcją oddaję w Państwa ręce kolejny numer kwartalnika naukowego „Review of Medical Practice”. Współczesna medycyna kliniczna nieustannie stawia przed nami wyzwania wymagające holistycznego spojrzenia na pacjenta, w którym granice między poszczególnymi specjalnościami ulegają zatarciu. Tematem przewodnim bieżącego wydania jest złożona interakcja między chorobami ogólnoustrojowymi a ich manifestacjami w różnych okresach życia człowieka – od okresu noworodkowego po wiek podeszły.

Szczególne uwagę pragnę zwrócić na prezentowany opis przypadku zawału mięśnia sercowego typu 2, w którym ciężka niedokrwistość makrocytarna w przebiegu choroby Addisona-Biermera ujawniła krytyczne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Przypadek ten stanowi doskonały punkt wyjścia do dyskusji nad optymalizacją czasu diagnostyki inwazyjnej u pacjentów z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi. Niedokrwistość, będąca niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, łączy się w tym numerze z analizą wpływu nowoczesnych terapii, takich jak inhibitory SGLT-2, na parametry czerwonekrwinkowe. Choć floczyny redukują ryzyko niedokrwistości poprzez stymulację erytropoezy, ich stosowanie może prowadzić do nadkrwistości, co wymaga od klinicystów szczególnej czujności.

Interdyscyplinarny charakter numeru podkreśla również praca z zakresu neonatologii, opisująca diagnostykę różnicową ogniskowej zmiany nadnercza u noworodka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna. Autorzy słusznie zauważają, że zespoły genetyczne predysponujące do nowotworzenia wymagają od lekarzy najwyższej czujności diagnostycznej, aby uniknąć niepotrzebnych interwencji chirurgicznych przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa onkologicznego. dopełnieniem całości jest przegląd piśmiennictwa dotyczący roli polifenoli, zwłaszcza resweratrolu, w profilaktyce chorób układu krążenia, wskazujący na ich potencjał w hamowaniu procesów włóknienia mięśnia sercowego oraz łagodzeniu skutków otyłości i nadciśnienia.

Wierzę, że zebrane w tym numerze prace staną się dla Państwa inspiracją do dalszych poszukiwań naukowych i okażą się niezwykle przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

dr n. med. i n. o zdr. Krzysztof Mirosław Czechowski
Zastępca Redaktor Naczelnej „Review of Medical Practice”

Ladies and Gentlemen, Dear Readers,

It is with great satisfaction that I present to you the latest issue of the "Review of Medical Practice". Contemporary clinical medicine continuously challenges us with complexities that require a holistic approach to the patient, where the traditional boundaries between medical specialties increasingly overlap. The central theme of this issue explores the intricate interplay between systemic disorders and their clinical manifestations throughout the human lifespan – from the neonatal period to advanced age.

I would like to draw your particular attention to the case report of a type 2 myocardial infarction, where severe macrocytic anemia secondary to Addison-Biermer disease unmasked critical stenosis of the left main coronary artery. This case serves as an essential starting point for discussing the optimal timing of invasive diagnostics in patients with significant comorbidities. Anemia, recognized as an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes, is further explored in this issue through an analysis of modern therapies, such as SGLT-2 inhibitors, and their impact on red blood cell parameters. While flozins reduce the risk of anemia by stimulating erythropoiesis, their use can lead to polycythemia, necessitating careful hematological monitoring by clinicians.

The interdisciplinary nature of this issue is further emphasized by a study in neonatology concerning the differential diagnosis of a focal adrenal lesion in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. The authors rightly point out that genetic syndromes predisposing to neoplasia require the highest level of diagnostic scrutiny to avoid unnecessary surgical interventions while maintaining oncological safety. This comprehensive perspective is complemented by a literature review on the role of polyphenols, particularly resveratrol, in preventing cardiovascular diseases, highlighting their potential in inhibiting myocardial fibrosis and mitigating the effects of obesity and hypertension.

I trust that the works collected in this issue will inspire your further scientific endeavors and provide valuable insights for your daily clinical practice.

Krzysztof Mirosław Czechowski, PhD
Deputy Editor-in-Chief of „Review of Medical Practice”



World mental health report

Transforming mental health for all

World mental health report. Transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization (WHO); 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Copyright is a bundle of rights, such as the right to copy and the right to distribute, which are divisible and may be held by different parties. A licensor without all the rights should list those they have. For instance, a licensor who holds the performance rights to a recording of a song, but not the rights in the composition, should say so. Licensors should attempt to alert users of any rights held by others that may impact their ability to reuse the work.

7.2 Mental health integrated in health services

Integrating mental health into general health services is a crucial ingredient of mental health reform (473). Integrated care helps to increase access and reduce stigma. It means physical and mental health problems can often be treated simultaneously. It also makes mental health services much more accessible, because general health services are usually closer to where people live. Therefore, integration advances UHC.

Integrating mental health into general health care has been an agreed policy objective since the 1970s (474). It can be implemented in different ways, at different levels and through different services (475, 476).

In the sections that follow we explore how strategies for integrating mental health care can and have been used in multiple settings, including primary care, specific health programmes, and general hospitals.

7.2.1 Mental health in primary care

At primary levels of care, appropriate actions for mental health are listed in WHO's UHC Compendium (see section 5.1.3 Evidence to inform policy and practice) and operationalized through WHO's mhGAP programme (306).

In practice, these interventions can be made available within primary care by expanding the mental health workforce in one of two main ways:

- building the capacity of general health care staff in primary care settings to identify, assess and manage mental health conditions, including in children, adolescents, adults and older adults (see [Combining responsibilities for physical and mental health in primary care](#)); or

- developing and embedding mental health care providers into primary care settings (see [Adding staff to primary care](#)).

In both cases, collaboration between mental and general health care providers can vary in intensity – from operating independently and simply referring people from one service to another through to working as part of the same team to deliver care at one site, using one treatment or care plan (477).

Integrated care is feasible, affordable and cost-effective.

For most common conditions, integrated care by primary care staff trained in mental health has been shown to deliver better health outcomes compared with usual primary health care (read [Amira's experience](#)) (296). It is also feasible, affordable and cost-effective, including in LMICs (478).

But integration is not without difficulty. Some of the most frequently reported barriers include (479, 258):

- stigmatizing attitudes of health workers and the public towards mental health;
- inadequate training and supervision of health workers;
- high workloads among primary care staff;
- low mental health awareness in the community;
- health workers' low interest and motivation for change;
- lack or inconsistent availability of essential psychotropic medicines;
- disjointed management and leadership for mental and physical health care; and
- limited and inequitable funding.

NARRATIVE

Join us as we spark a renaissance in mental health



Amira's experience

My experience with postpartum depression was severe and painful. Like any mother, I waited impatiently for my first child. But instead of being happy to hold him to my chest, I found myself drowning in sadness, isolation and aversion. At that time the term “mental health” was not used much in Jordan.

I suffered for a long time. My depression became chronic because of my ignorance and the ignorance of those around me. I was exhausted by the psychological pain and made multiple suicide attempts.

I thought the solution to my suffering might lie in psychotherapy. But I was worried about being stigmatized. I decided to visit a private mental health clinic and I wore the niqab, so that no one who knew me would see me. Here I found another type of suffering: high prices and harassment. I couldn't afford the care I needed and experienced relapses and setbacks. Eventually I decided to go a government mental health clinic but even here there were violations of human rights. We were all suffering but no one dared to speak. Recovery was slow.

Then God's mercy descended, my country committed to improving mental health, and mental health care was integrated into a local clinic. I was one of the first people to get it. A multi-speciality team

gave me psychological treatment and community rehabilitation to support me to become an active member of the community.

The clinic specialists believed in our abilities and we were invited by WHO to a workshop on human rights. I was surprised and honoured to get to know a group of people with psychological disabilities like me who were terrorized and stigmatized by society. We decided to establish an association, Our Step, to support the rights of people with mental health issues to be included in the community. Our cause is beginning to see the light of day. We actively participated in the production of Jordan's first national mental health strategy in 11 years.

I have spent more than 15 years advocating and raising awareness of the issues affecting people with mental health conditions. I am very happy to have represented them for the first time on the Board of Trustees of the Supreme Council for the Rights of Persons with Disabilities, after working to amend the Law on the Rights of Persons with Disabilities in keeping with the CRPD, which was ratified by Jordan in 2008.

We have achieved a lot, but much remains to be done to realize the full rights of people with mental health conditions. Don't hesitate. Join us as we spark a renaissance in mental health.

Amira Ali Al-Jamal, Jordan

Heavy workloads can be particularly difficult obstacles to overcome. Primary care workers are often overburdened even before integrating mental health care – which can be relatively time-intensive – into their schedules.

Combining responsibilities for physical and mental health in primary care

The first and most common way of integrating mental health into primary care involves training primary care medical staff in mental health care, so that they can combine their usual physical health care with caring for mental health conditions (see Box 7.8 Integrated primary mental health care in the Islamic Republic of Iran).

Primary care staff need to develop competencies for mental health care through pre-service training, in-service training or both (see section 5.4.2 [Strengthening general health care providers' competencies](#)). Even once they are trained, these non-specialists need to be supported by specialist services, whether in general hospitals or through community mental health services, for consultation, quality improvement and, if needed, referrals. In countries where specialists are few in number and widely dispersed, digital technologies can be particularly important for supportive supervision and mentoring.



CASE STUDY

BOX 7.8

Integrated primary mental health care in the Islamic Republic of Iran

For decades, the Islamic Republic of Iran has progressively integrated mental health care into its primary health care system. Starting in 1989, community health workers (locally known as “behvarzes”) were given mental health responsibilities, including active case-finding and referral. General practitioners were trained and supported to provide mental health care as part of their general health responsibilities, referring people with complex problems to psychiatrists and other mental health specialists at district or provincial health centers.

This model worked well in rural areas but was less successful in urban areas, especially in the suburbs of large cities, where health infrastructure and human resources were severely lacking. In 2014, a new framework for integration was adopted specifically focused on overcoming the challenge in marginal urban areas. The new model established two new

types of mental health service providers to work alongside general practitioners.

- “Moragheb-e salamat” serve as multipurpose community health workers. They are the urban counterpart to the established behvarzes and have similar mental health responsibilities.
- Psychologists with a master’s degree in clinical psychology provide mental health services at urban health centers. They are responsible for educating the public for primary prevention, providing psychoeducation to people with mental health conditions and their families, delivering brief psychological interventions and telephone follow-up for those in need, and referring people to social services where relevant.

Evaluations of the new model show it has expanded availability and access to mental health care in marginal urban areas.

Sources: Ahmed Hajebi, Director of Mental Health and Substance Use, Ministry of Health and Medical Education, Islamic Republic of Iran, personal communication, April 2022; Smith, 2020 (480).

Integrated care by non-specialists forms the basis for WHO’s mhGAP roll out, which is being implemented to strengthen skills and scale up mental health care for priority conditions among young people, adults and older adults in non-specialist settings all over the world (see section 5.4.2 [Strengthening general health care providers’ competencies](#)) (305). Studies show the initiative improves knowledge, attitudes and confidence among primary care providers after training; and leads to improved symptoms and engagement with care for people living with mental

health conditions (308). It has also been shown to help reduce the treatment gap and increase effective coverage for priority mental health conditions (see [Box 7.9 mhGAP in Nepal: closing the treatment gap](#)).

While mhGAP is most often used to scale up mental health care for the general population, it can also be used for specific groups, such as refugees (see [Box 7.10 mhGAP in Türkiye: scaling up services for refugees](#)) or youth. For example, in the Islamic Republic of Iran, the mhGAP-IG is being used to

strengthen the skills and confidence of family doctors in child and adolescent mental health so that they can treat priority conditions themselves, rather than refer them to specialist centres.

A humanitarian version of the mhGAP-IG (mhGAP-HIG) also exists and is used widely by international nongovernmental organizations responding to humanitarian emergencies (481). For example, it has been used to scale up mental health care in the fragile and conflict-affected context of Libya (482). Here, the Ministry of Health, WHO, International Rescue Committee, International Medical Corps and other partners

worked together to adapt mhGAP-HIG materials for the local context, engaging stakeholders early on to raise awareness and support for the programme. Non-specialist health workers from 20 primary care facilities received the mhGAP-HIG training; and local psychologists and psychiatrists were also trained in mhGAP supervision and administration to make the programme more sustainable. Once training was completed, mobile units were dispatched and began rotating to fill gaps across various municipalities where services were limited or non-existent.

CASE STUDY

BOX 7.9

mhGAP in Nepal: closing the treatment gap

In Nepal, mhGAP was implemented as part of a comprehensive mental health care plan in Chitwan district. Non-specialists in primary care facilities were trained and supervised to detect, diagnose and begin treatment for priority mental health conditions using the mhGAP-IG. Other strategies in the Chitwan package included awareness raising, active case-finding in the community; evidence-based lay counselling in the community; and strengthening referral, medicine supplies and monitoring mechanisms within services, among other things.

The plan effectively boosted mental health care capacities and increased treatment coverage. After implementing the district plan, the percentage of people in the community receiving treatment increased from 3% to 53% for psychosis, 0% to 12% for depression, 1% to 12% for epilepsy, and 0% to 8% for alcohol use disorder.

The interventions in the Chitwan plan had results. A year after starting treatment, people with depression, alcohol use disorder and psychosis showed improvements in symptoms and daily functioning. Improvements among depressed people were especially driven by the added value of psychological treatment from the community counsellors. For all conditions, combining demand- and supply-side interventions encouraged people to take up treatment and care.

Importantly, people living with mental health conditions, and their care-givers, perceived the primary care-based mental health services provided in Chitwan as accessible, acceptable and effective.

CASE STUDY

BOX 7.10

mhGAP in Türkiye: scaling up care for refugees

In 2021, Türkiye was home to an estimated 3.7 million Syrian refugees living under temporary protection, which entitles them to free essential health care. Refugees are known to be at higher risk of mental health conditions. And yet they are often less likely to access care.

Back in 2016, Türkiye began using mhGAP to train Syrian and Turkish primary care providers to deliver essential mental health care through refugee health centres and community mental health services.

By 2021, nearly 2 600 doctors had been trained across the 29 (out of 81) provinces where large numbers of refugees live. That means around 8% of Turkish general practitioners working in primary care settings

(2 100 people) and more than 50% of Syrian doctors (561 people) have now been trained using mhGAP.

Assessments indicate that more than 95% of the trainees found the training useful and beneficial. The training led to a statistically significant knowledge increase in Turkish and Syrian doctors; and participating doctors were also found to be more attentive to people's mental health needs, resulting in more people with mental health conditions being identified and treated. Most doctors were observed to comply with standards of care defined in training. And 96% of people who received services from the newly-trained doctors said they were satisfied with the quality of mental health care provided.

Source: Kahiloğulları et al, 2020 (484).

The programme has increased workforce capacity and confidence, and has strengthened referral pathways between community providers and health system facilities. It has also helped increase awareness of mental health's importance and has increased access to services for refugees and migrants. More than 1 000 people living with mental health conditions gained access to the services they needed through this initiative in 2020 alone.

Adding staff to primary care

The second way to integrate mental health in primary care is to embed mental health care providers in primary care settings. Depending

on the context and resources available, these additional staff may be child or adult psychiatrists or psychologists, nurses trained in child or adult mental health, social workers, care managers, community workers or other community providers trained in mental health care.

These staff may work full-time in a single clinic (for example, when a care manager or a non-specialist counsellor is added) or they may divide their time across multiple clinics (for example, when a psychiatrist or psychiatric nurse runs fortnightly mental health clinics at different primary care facilities).

CASE STUDY

BOX 7.11

Sri Lanka: adding community workers for mental health to primary health care

In Sri Lanka, the need for and interest in mental health after the 2004 Indian Ocean tsunami led to the creation of a new category of community worker, called the community support officer. Closely connected to the primary health care system, and technically accountable to mental health staff in district hospitals, these community support officers supported thousands of people with mental health conditions living in the community. They were also

responsible for a large proportion of referrals to the hospital-based psychiatric units, accounting for up to three-quarters of all referrals in some districts.

Although the programme was not sustained, an evaluation in 2010 showed that 128 community support officers in three districts were case-managing more than 1 500 people with mental health conditions in the community.

Source: Kakuma et al, 2011 (298).

In addition to adding staff to primary care clinics, countries have added community workers to the health care system to better address mental health. Indeed, primary care facilities can extend their reach for mental health through networks of supervised lay workers in the community (see [Box 7.11 Sri Lanka: adding community workers for mental health to primary health care](#)).

Collaborative care

Collaborative care is one specific and well-studied example of the second approach to integration (485). It is a multi-component model of integration with a large body of evidence – including from LMICs – strongly supporting its use in managing depression and other common mental health conditions (17).

In collaborative care models, a health team shares tasks, with a care manager playing a central role and coordinating the care.

For example, in collaborative care for depression, people with depression typically:

- are identified with a validated depression measure (a task often done by the care manager);
- are linked with relevant resources in the community to address any social needs or determinants (also often done by the care manager);
- receive evidence-based psychological interventions (a task in LMICs often done by the care manager or, where available, by a non-specialist counsellor);
- are prescribed medication if indicated (a task done by a general medical care provider); and
- have their depression monitored over the course of their care. This is done by administering the same measure at the beginning of every visit, and recording the results in a simple registry that is regularly reviewed to inform changes to care. Changes potentially include stepping up the intensity of care and specialist referral.

As part of the team-based care, a mental health care specialist regularly advises and supervises the care manager and general medical care provider. In all cases, care plans are tailored to the person's needs and preferences.

Collaborative care has been applied in diverse programmes all over the world. This includes some programmes targeted at integrating depression care within care for specific physical health conditions such as diabetes (486).

Most implementation of collaborative care has been done in high-income countries; but experience with collaborative care in LMICs is growing, including for psychosis (442, 487).

In high- and low-resource settings alike, collaborative care ensures that key social, psychological and medical aspects of care are addressed in a holistic way. And it has been shown to be even more effective and cost-effective than routine integration of mental health in general health care (488). But collaborative care requires additional resources (most notably the care manager's time), which has been a barrier to scale-up.

7.2.2 Mental health in specific health programmes

Integrating mental health in health programmes for specific physical diseases or populations has proven both feasible and cost-effective, improving both mental and physical health (486, 489, 490). Providing care in the same place, by the same practitioner or treatment team and at the same time, greatly helps reduce the logistical challenges of receiving care through two or more systems and enables more holistic, person-centred care. Importantly, it can also help services reach vulnerable people with higher risk of mental health conditions.

Mental health in disease-specific services

People with comorbidities who are supported through integrated care models are more likely to have better health outcomes and to experience better quality of life, self-care and adherence to medical and mental health interventions (476).

Global targets for HIV/AIDS in particular underscore the need to better integrate mental health and social care with HIV services, including those led by communities (491). The opportunities for integration are plentiful – from services targeted at HIV prevention and testing to those for starting and managing treatment to services for viral suppression and care for people living with HIV (166). Development agency guidance for TB care similarly recommends integrating mental health services within TB programmes, from training to treatment (167).

There is plenty of evidence to show that integration, for example through task-sharing with lay health workers, can improve the mental health of people living with HIV; even in extremely remote and disadvantaged communities (492). It can also improve the physical health of HIV-affected communities by reducing the risk and stigma of infection and boosting adherence to antiretroviral treatment.

Integrating mental health into HIV programmes has the potential to avoid nearly a million new infections by 2030.

Incorporating mental health care into TB programmes can be similarly beneficial. In Pakistan, for example, psychological counselling for people attending TB clinics with signs of depression and anxiety has been found to both reduce symptoms and improve TB treatment completion (493).

Research suggests that integrating mental health into HIV programmes has the potential to reduce the rate of infection for HIV by 10–17%, avoiding possibly nearly a million new infections by 2030 (494). For TB the research predicts an even greater decrease (13–20%) in infection rates, with the potential to avoid up to 14 million infections by 2030.

Beyond HIV and TB, there are many opportunities to integrate mental health into disease-specific care, including programmes for NCDs or NTDs (174, 168).

In South Africa, an integrated chronic disease management model has been developed to increase systems efficiencies and cost-effectiveness, and deal with comorbidities (495). The model is supported by Adult Primary Care, a clinical decision support tool that primary care providers can use to deliver comprehensive, quality clinical care to adults in every consultation. The model is innovative in that it enables care providers to treat all chronic conditions – both physical and mental – together. So, for example, rather than running separate clinics for diabetes, hypertension, HIV and mental health, the primary care facility uses routine consultations to provide chronic care for all these conditions at once. For people with comorbidities this approach makes care logistically easier; it also enables a more holistic and person-centred approach to their care.

Mental health in population-specific services

Just as mental health can be integrated into physical disease programmes, so too can it be integrated into health services for specific groups, including women, parents and caregivers, children, adolescents and older adults.

Programmes for women’s health can offer a discrete way of providing not only reproductive health care but also mental health care to women affected by sexual violence, a highly potent risk factor for mental health conditions. Such programmes are quite often made available to populations affected by armed conflict and forced displacement.

Similarly, perinatal programmes offer a good platform for educating parents and other caregivers about mental health, screening them for mental health conditions, delivering basic therapies and providing peer support (496).

Integrating mental health in perinatal programmes is especially important because maternal mental ill-health is common and impacts both mothers and infants (see [section 6.3.2 Protecting and promoting child and adolescent mental health](#)) (497).

Maternal (and paternal) mental health conditions are treatable, including by trained non-specialists through maternal and infant health services (498). For example, in Uganda, trained and supervised midwives screen pregnant women for perinatal depression in maternal care settings; and treat those screening positive with group-based problem-solving therapy given during scheduled antenatal visits. Studies show significant improvement in treated women’s clinical and functional outcomes after six months (499).

7.2.3 Mental health in general hospitals

However much mental health services are provided through primary health care, it is essential to have dedicated mental health services at secondary care level. Without these, investments in primary health care are unlikely to be sustainable (258). Providing mental health in secondary care is a cornerstone for mental health reform.

Providing mental health in secondary care is a cornerstone for mental health reform.

Secondary level services – which may employ both specialists and non-specialists – can be provided through general hospitals (as discussed in this section) or through a range of formal community mental health services (as discussed in section 7.3 Community mental health services).

General hospitals have a multifaceted role in the mental health system, which may include:

- **Outpatient care** to assess and manage people of all ages (including children and older adults) with complex, refractory and severe presentations that cannot be easily dealt with in primary health care.
- **Short-term inpatient care** for people experiencing acute episodes or mental health crises that may benefit from hospitalization. This may be through acute inpatient units or, when resources are very scarce, through psychiatry beds in general wards.
- **Support for non-specialists** in primary care through training, supportive supervision and mentoring.

- **Support for long-term care** of people with chronic mental health conditions living in the community in circumstances where community-based mental health services are unable to help sufficiently.
- **Liaison psychiatric care** for people hospitalized for physical health problems.
- **Mobile teams** to provide outreach or crisis services in the community.

General hospital-based mental health services are usually well accepted by the community. Those in urban centres in large districts may be hard to access for remote communities but they are much more accessible than, and preferable to, psychiatric institutions.

General hospital-based mental health services are more accessible than psychiatric institutions.

Experience shows that it is possible to provide quality mental health care in general hospital settings and that this can complement other community-based mental health services (see Box 7.12 Dominican Republic: putting regional hospitals centre stage). In Brazil, for example, hospital-based services complement local community mental health centres by reserving a limited number of beds specifically for referrals, usually during a crisis situation or because of a comorbidity that requires both psychiatric and medical care. Only staff from the community mental health centre can ask for a bed, which prevents inappropriate use and unnecessary hospitalizations (500).

In Brazil and beyond, countries have shown that hospital-based services can be delivered in a non-coercive way that respects a person's autonomy and treatment preferences and supports them towards recovery (500).

CASE STUDY

BOX 7.12

Dominican Republic: putting regional hospitals centre stage

The Dominican Republic has been reforming its mental health care since 2014. Its mental health plan, which is backed by policy and legislation and overseen by the Ministry of Public Health, has long focused on closing the country's only psychiatric hospital while simultaneously building up a network of community-based services. These include clinical services and support embedded in general health facilities, alongside day centres and supported living services to support psychosocial rehabilitation.

Mental health units within general hospitals play a critical part in enabling the country's plans for mental health reform. These crisis intervention units were conceived to respond to the psychiatric hospital closure, initially for the capital metropolitan area and later expanding to the rest of the country. Today, these units cater for all people with mental health conditions that cannot be easily looked after in primary health care.

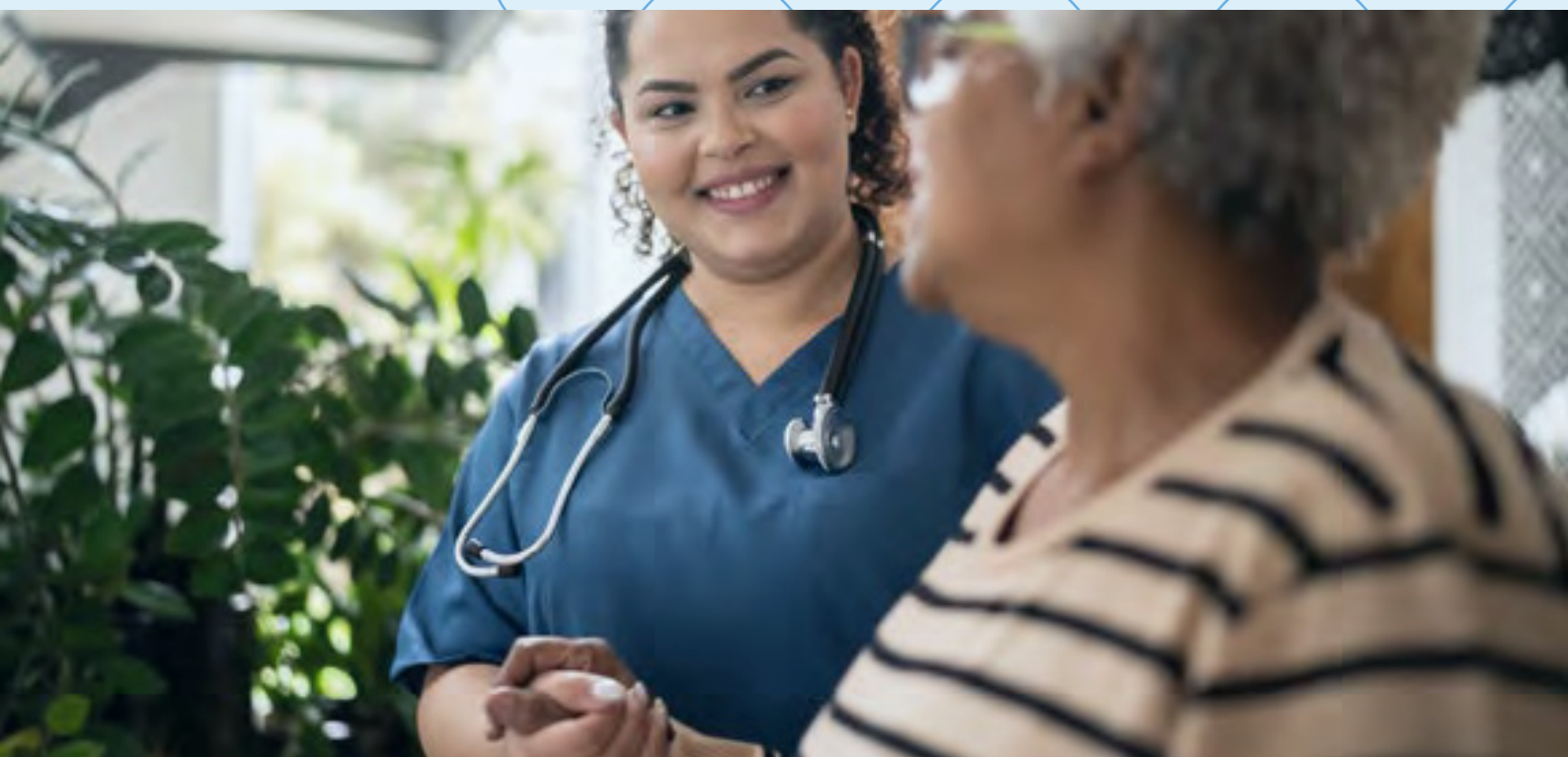
The hospital-based units provide:

- crisis services, including beds for short-term stays where needed;
- outpatient psychiatric and psychological care for people who have been discharged from hospital but not yet referred to outpatient services; and
- liaison psychiatry and health psychology with other hospital services.

The hospital-based mental health units are closely linked to both primary and tertiary care facilities, providing the lynchpin for a robust referral system that spans all three levels of care.

Since 2008, the number of mental health units in district hospitals has grown from 9 to 15, with the number of short-stay beds available similarly growing from 76 to 113. Overall, these units make up more than half (53%) of all public sector mental health beds available in the country, compared with 33% in 2008.

Sources: PAHO, personal communication, January 2022; Ministerio de Salud, 2019 (501); WHO, 2021 (454).



7.3 Community mental health services

Community mental health services such as general hospital services are part of the secondary care system and, compared with psychiatric institutions, generate better mental health outcomes (426).

Community mental health services comprise a mix of services that provide clinical care and support, psychosocial rehabilitation and residential services, as described in the sections that follow.

They have a large role in providing outreach services to deliver care and support in people's homes or in public spaces; and to disseminate information about mental health and engage in mental health prevention and promotion.

7.3.1 Community mental health centres and teams

Clinical care and support for people with mental health conditions, including crisis and outreach services, are often provided through community mental health centres or teams, but can also be delivered through drop-in centres. In all cases, community mental health centres and teams may offer links with peer support services (see section 7.3.2 Peer support services).

Community mental health centres

In many countries, community mental health centres are the cornerstone of community-based care. These centres are typically staffed by multidisciplinary teams and need to be well connected with primary care facilities, local hospitals and with organizations beyond the health sector (see Box 7.13 Peru: comprehensive community-based mental health care).



CASE STUDY

BOX 7.13

Peru: comprehensive community-based mental health care

In 2013, Peru's Ministry of Health estimated mental health conditions were very prevalent but few people could access the care they needed. So began a series of reforms to enable mental health care for all. Following progressive legislation to add mental health care coverage to the national health insurance scheme and secure the rights of people with mental health conditions, health authorities have adopted a multi-pronged approach to establish comprehensive community-based care across the country (see Figure).

At the core of Peru's approach lies a network of community mental health centres that has grown ninefold from 2015 to 2021, stretching across every region. These centres are staffed by a multidisciplinary team and serve a population of around 100 000, providing mental health treatment and rehabilitation for adults, adolescents and children. Each one organizes community activities including mental health promotion and prevention initiatives. They also support primary health care providers with training and technical assistance.

The community mental health centres are complemented by 30 specialized units in general hospitals and 55 protected homes (hogares protegidos) that provide accommodation and 24/7 care for people with relatively high support needs or weak family support systems, and for women who are victims of domestic violence. The specialized units in general hospitals offer short-term hospitalization only.

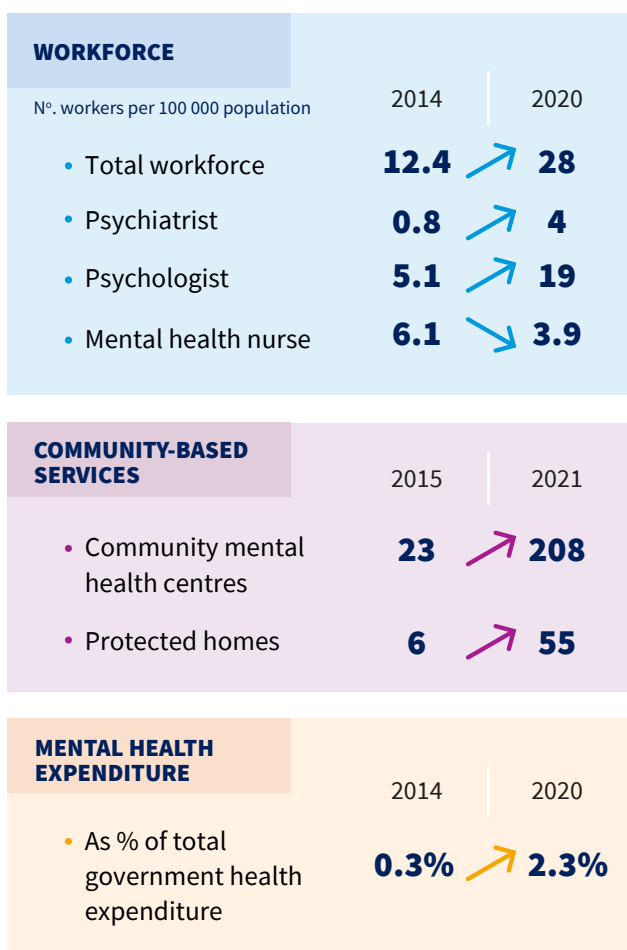
Together, the community mental health centres, protected homes and specialized units in general hospitals ensure that people who would otherwise end up in psychiatric hospitals can be cared for in

their own communities. As such, these facilities play an important part in providing accessible and acceptable mental health care.

The Ministry of Health plans to continue expanding the network to ensure that comprehensive community-based mental health care is available to all.

FIGURE

Expanding mental health care in Peru, 2014–2020.



Community mental health centres may cater for a range of mental health conditions in adults, children and adolescents alike. They look different in different countries but often have a multi-faceted role in supporting people (see Fig. 7.4). In community mental health centres people usually receive services for acute episodes or relapses in functioning, and may be admitted for short periods. Individuals may also be admitted as part of respite care. Or they may attend the centre during the day for regular check-ups and to receive daytime

medical or psychological care, or to take part in therapeutic groups and recovery programmes.

Often, community mental health centres also have spaces and activities to support participation in community life (503). In Brazil, for example, each centre includes common areas for socializing, interacting and eating alongside individual counselling rooms and a group activities room. Some centres will also hold activities and events in the community using public spaces such as parks, community leisure centres and museums.

FIG. 7.4.

Examples of services that can be provided by community mental health centres

TREATMENT

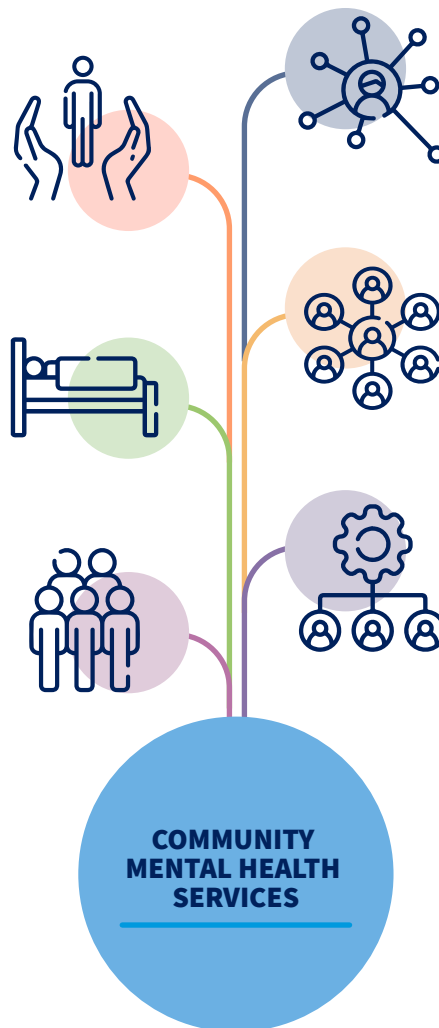
- Consultations
- Individual and group therapies
- Follow-up support
- Day care
- Home visits
- Medication (prescription and supply)

OVERNIGHT CARE

- Short-term emergency care

COMMUNITY OUTREACH

- Awareness campaigns
- Trainings



COORDINATION

- Across health care levels and settings
- With community partners for housing and social support

SOCIAL INCLUSION

- Social and cultural events
- Educational activities
- Economic activities

SUPPORT GROUPS

- Peer support groups
- Support groups for families
- Caregivers support groups

Community mental health teams

Some countries use community mental health teams to provide community clinical care and support. These teams may work across different facilities, such as general hospitals, primary care clinics or community health centres. There may be different teams for different age groups. They may provide clinical services in non-health settings such as prisons. And they may provide home-based care if it is needed.

Members of the community mental health team work together to support multiple needs of people living with mental health conditions. They fill the gap between care provided by generalists, as part of primary health care, and hospital care. They can support people to avoid hospitalization during periods of crisis.

Mental health teams can also be providers of specialized early interventions for people in a clinical high-risk state for psychosis, often blending home-based care with inputs from family and friends (see [Box 7.14 Services for people with first-episode psychosis](#)). Specialized early intervention in psychosis is becoming common practice in high-income countries. Experts suggest that these preventive interventions may be adapted for LMIC settings by incorporating the principles and therapeutic ingredients of early intervention into mental health services in LMICs (504, 505).

Depending on resource availability, teams may be large and fully multisectoral, comprising a psychiatrist, psychologist, psychiatric nurse, social worker and occupational therapist, or they may be much smaller and made up of one or two mental health professionals that focus on specific services.

As a specialized and dedicated service, community mental health teams can fulfil various important functions within a community-based network of services. Some of the roles they have may include:

- training, supervising and supporting non-specialist primary health care providers;
- delivering clinical interventions for people who are experiencing conditions that are too complex to be cared for in primary care, but that do not necessarily require hospitalization; and
- carrying out preventive and promotive activities in their area.

In some countries, where primary health care is run by nurses who are not allowed to prescribe psychotropic medicines, an important function of community mental health teams may be to provide initial assessment and prescription services that can prevent hospital visits (see [Box 7.15 Community mental health teams in Georgia](#)).



CASE STUDY

BOX 7.14

Services for people with first-episode psychosis

Over the past three decades, evidence-based early psychosis prevention and intervention programmes for adolescents and young adults experiencing a first episode of psychosis have emerged. Starting in Australia, a range of early psychosis services have been launched in high-income countries worldwide. Such services are typically available 24 hours a day, seven days a week, with referrals from any source and a single telephone contact point.

The first phase of care involves a face-to-face assessment of the young person. The meeting is usually in the young person's home and includes inputs from family, friends and other supports to try to understand what is happening and what kind of support the young person needs.

A multidisciplinary team then provides intensive, home-based case management. Caring at the person's home means friends and family can help the young person as needed, with mental health professionals providing regular support.

Source: Orygen Youth Health, 2021 (506).

Psychosocial interventions vary according to the person's needs. For example, as recovery progresses, counselling can help the young person learn practical ways to prevent further episodes, such as by managing stress and recognizing early warning signs. Treatment also involves working with the person to identify what is important to them in their recovery. This can mean returning to school, getting a job, finding accommodation, getting financial help, or making new friends. One-to-one counselling, group activities and activity-based therapies are used to help achieve these goals.

Although the focus is on community services, spending some time in hospital during an episode of psychosis before continuing with home-based treatment is sometimes part of the care. Overnight care is provided in a youth-friendly setting and in most instances is only short term.

Community mental health teams are usually mobile so that they can reach out to diverse facilities within an area. This generally takes some of the financial burden away from the user and so encourages people to engage in ongoing care.

This is particularly important in more rural areas where, for example, access to the local clinic may be relatively easy while access to the nearest hospital may be too difficult or costly to consider.

Services provided by community mental health teams are not necessarily available all day every day, which may be inconvenient to some people; although they can be provided on an appointment basis for regular, set days.

Having community mental health teams can substantially reduce the number of people needing hospital care, and putting resources into this level is often cost-effective and helps hospitals from being overwhelmed.

CASE STUDY

BOX 7.15

Community mental health teams in Georgia

In Georgia, community mental health teams provide specialized secondary level services designed to care for adults with severe mental health conditions close to where they live.

Each team accepts referrals from outpatient mental health centres, after a person has been diagnosed with a mental health condition, and if that person meets certain criteria (i.e. several past hospitalizations). The teams then provide a range of treatment and rehabilitation services.

Across the country there are 32 community mental health teams in operation, serving 28 locations. The teams work out of mobile clinics and provide mental health care to adults (aged 18 years or more) based on informed consent. People attend the mobile clinics to consult a psychiatrist, review and receive prescriptions for psychotropic medicines where appropriate, receive basic psychoeducation and access psychosocial support in solving social issues.

Georgia's community mental health teams are multidisciplinary in nature and comprise at least three specialists. One member of the team is a team leader who carries out overall supervision of the working process. A psychiatrist is a necessary member of the team while other team members may include social workers, psychologists, nurses or junior doctors.

From 2015 to 2022 the number of community mental health teams in Georgia increased from 3 in Tbilisi to 32 across different districts. As a whole, the network of community mental health teams includes 33 psychiatrists and 66 allied mental health practitioners working to provide community-based mental health care to Georgia's population of more than 3.7 million people.

This growth was made possible by the Health Ministry prioritizing community-based mental health care, including a twelve-fold increase in budget allocation for community mental health teams.

Sources: E Chkonia, G Geleishvili and N Makhashvili, Georgia, personal communications, 2021–2022.

Often one member of the team will take on the role of care coordinator or case manager, working with individuals to codevelop care plans.

The teams can boost people's uptake of, and satisfaction with, mental health services. They increase continuity and flexibility of care. And people cared for by the teams are significantly less likely to be admitted to hospital or to use social services than people accessing standard mental health care (507).



Światowy raport o zdrowiu psychicznym

Powszechny dostęp
do zdrowia psychicznego

To tłumaczenie nie zostało stworzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). WHO nie ponosi odpowiedzialności za treść ani dokładność tego tłumaczenia. Oryginalne wydanie angielskie „*World mental health report. Transforming mental health for all*”. Geneva: World Health Organization (WHO); 2022. Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO” jest wiążącą i autentyczną edycją. // This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition “*World mental health report. Transforming mental health for all*”. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO”.

7.2 Zdrowie psychiczne zintegrowane z podstawowymi świadczeniami zdrowotnymi

Integracja zdrowia psychicznego z podstawowymi świadczeniami zdrowotnymi jest zasadniczym elementem reformy w zakresie zdrowia psychicznego (473). Zintegrowana opieka pomaga zwiększyć dostępność i zmniejszyć stygmatyzację. Oznacza to, że problemy ze zdrowiem fizycznym i psychicznym mogą być często leczone jednocześnie. Dzięki temu świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego są znacznie lepiej dostępne, ponieważ podstawowe świadczenia zdrowotne są zwykle realizowane bliżej miejsca zamieszkania pacjentów. Dlatego integracja wspiera realizację celów powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego.

Integracja zdrowia psychicznego z podstawową opieką zdrowotną jest uznanym celem politycznym od lat 70. XX wieku (474). Może być realizowana na różne sposoby, na różnych poziomach i w ramach różnych usług (475, 476).

W kolejnych sekcjach omówiono, w jaki sposób strategie integracji opieki w zakresie zdrowia psychicznego mogą być i są stosowane w różnych kontekstach, w tym w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, specjalistycznych programów zdrowotnych i w szpitalach ogólnych.

7.2.1 Zdrowie psychiczne w podstawowej opiece zdrowotnej

Na podstawowych poziomach opieki odpowiednie działania w zakresie zdrowia psychicznego zostały wskazane w Kompendium powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego WHO (zob. *sekcja 5.1.3 Dowody na potrzeby kształtowania polityki i praktyk*) i są realizowane w ramach programu mhGAP WHO (306).

W praktyce interwencje te mogą być wdrażane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej poprzez zwiększenie liczby personelu zajmującego się zdrowiem psychicznym na jeden z dwóch głównych sposobów:

- przez rozwijanie kompetencji personelu medycznego w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie identyfikowania, diagnozy i leczenia zaburzeń psychicznych, w tym u dzieci, młodzieży, dorosłych i osób starszych (zob. łącznie odpowiedzialności za zdrowie fizyczne i psychiczne w podstawowej opiece zdrowotnej); lub

- przez rozwijanie sieci i włączanie świadczeniodawców opieki nad zdrowiem psychicznym do placówek podstawowej opieki zdrowotnej (zob. *Dodawanie personelu do podstawowej opieki zdrowotnej*).

W obu przypadkach współpraca między świadczeniodawcami opieki nad zdrowiem psychicznym i świadczeniodawcami podstawowej opieki zdrowotnej może mieć różną intensywność – od działania niezależnie i po prostu kierowania pacjentów do poszczególnych świadczeń, po pracę w ramach tego samego zespołu w celu zapewnienia opieki w jednym miejscu, według wspólnego planu leczenia lub opieki (477).

Zintegrowana opieka jest wykonalna, przystępna cenowo i optymalna.

W przypadku większości powszechnych zaburzeń wykazano, że zintegrowana opieka sprawowana przez personel podstawowej opieki zdrowotnej przeszkolony w zakresie zdrowia psychicznego zapewnia lepsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze zwykłą podstawową opieką zdrowotną (przeczytaj *doświadczenie Amiry*) (296). Jest to również wykonalne, przystępne cenowo i optymalne, w tym w krajach o niskich i średnich dochodach (478).

Integracja nie przebiega jednak bez jakichkolwiek trudności. Do najczęściej zgłaszanych barier należą (479, 258):

- stygmatyzujące postawy pracowników służby zdrowia i społeczeństwa wobec zdrowia psychicznego;
- niewystarczające szkolenia i nadzór nad pracownikami służby zdrowia;
- duże obciążenie pracą personelu podstawowej opieki zdrowotnej;
- niska świadomość w kwestii zdrowia psychicznego w społeczności;
- niewielkie zainteresowanie i motywacja pracowników służby zdrowia do wprowadzania zmian;
- brak lub niespójna dostępność podstawowych leków psychotropowych;
- rozdzielne zarządzanie i przywództwo w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym i fizycznym; oraz
- ograniczone i niesprawiedliwe finansowanie.

OPOWIADANIE

Dołącz do nas: razem zapoczątkujemy renesans zdrowia psychicznego!



Doświadczenie Amiry

Moje doświadczenie depresji poporodowej było niezwykle trudne i bolesne. Jak każda matka, z niecierpliwością czekałam na narodziny pierwszego dziecka. Ale zamiast odczuwać radość z jego obecności, pograżałam się w smutku, izolacji i niechęci. W tamtym czasie termin „zdrowie psychiczne” nie był zbyt często używany w Jordanii.

Przez długi czas cierpiałam. Moja depresja przekształciła się w stan przewlekły z powodu mojej niewiedzy i niewiedzy otoczenia. Byłam wyczerpana bólem psychicznym i kilkakrotnie próbowałam odebrać sobie życie.

Zastanawiałam się, czy rozwiązaniem mojego cierpienia nie byłaby psychoterapia. Bałam się jednak stygmatyzacji. Zdecydowałam się odwiedzić prywatną przychodnię zdrowia psychicznego i założyłam nikab, aby nikt, kto mnie znał, mnie nie rozpoznał. W tym miejscu napotkałam inny rodzaj cierpienia: wysokie ceny i nękanie. Nie było mnie stać na opiekę, której potrzebowałam, przez co doświadczałam nawrotów i porażek. Ostatecznie zdecydowałam się udać do państwowej przychodni zdrowia psychicznego, ale nawet tam dochodziło do łamania praw człowieka. Wszyscy cierpieliśmy, ale nikt nie odważył się odezwać. Powrót do zdrowia był powolny.

Wreszcie, z Bożym miłosierdziem, mój kraj zobowiązał się do dbania o zdrowie psychiczne i włączył opiekę nad zdrowiem psychicznym do świadczeń oferowanych przez lokalną przychodnię. Byłam jedną z pierwszych osób objętych tą opieką. Wielospecja-

listyczny zespół zapewnił mi terapię psychologiczną i rehabilitację środowiskową, aby pomóc mi stać się aktywnym członkiem społeczności.

Specjaliści z przychodni uwierzyli w nasze umiejętności i zostaliśmy zaproszeni przez WHO na warsztaty dotyczące praw człowieka. Byłam zaskoczona i zaszczyczona, mogąc poznać inne osoby z doświadczeniem niepełnosprawności psychicznej, które były zastraszane i stygmatyzowane przez społeczeństwo. Postanowiliśmy założyć stowarzyszenie Our Step, aby wspierać prawa osób z zaburzeniami psychicznymi do integracji społecznej. Nasza sytuacja zaczyna wreszcie być dostrzegana. Aktywnie uczestniczyliśmy w procesie opracowania pierwszej od 11 lat krajowej strategii Jordanii w zakresie zdrowia psychicznego.

Od ponad 15 lat zajmuję się rzecznictwem i podnoszeniem świadomości na temat problemów osób z zaburzeniami psychicznymi. Cieszę się, że po raz pierwszy mogłam reprezentować te osoby w Radzie Powierniczej Najwyższej Rady ds. Ochrony Praw Osób Niepełnosprawnych, po wcześniejszej pracy nad nowelizacją ustawy o prawach osób niepełnosprawnych, zgodnie z Konwencją o prawach osób niepełnosprawnych, którą Jordania ratyfikowała w 2008 roku.

Osiągnęliśmy wiele, ale przed nami jeszcze długa droga do pełnej realizacji praw osób z zaburzeniami psychicznymi. Nie wahaj się. Dołącz do nas: razem zapoczątkujemy renesans zdrowia psychicznego!

Amira Ali Al-Jamal, Jordania

Duże obciążenie pracą może być szczególnie trudną przeszkodą do pokonania. Pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej są często przeciążeni nawet przed włączeniem do swoich harmonogramów opieki nad zdrowiem psychicznym, która przecież może być stosunkowo czasochłonna.

Łączenie odpowiedzialności za zdrowie fizyczne i psychiczne w podstawowej opiece zdrowotnej

Pierwszym i najbardziej powszechnym sposobem integracji zdrowia psychicznego z podstawową opieką zdrowotną jest szkolenie jej personelu medycznego w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym, tak aby mógł on łączyć dotychczasową opiekę nad zdrowiem fizycznym z opieką nad zaburzeniami psychicznymi (zob. ramka 7.8 *Zintegrowana podstawowa opieka nad zdrowiem psychicznym w Islamskiej Republice Iranu*).

Personel podstawowej opieki zdrowotnej musi rozwinąć kompetencje w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym poprzez szkolenia przed rozpoczęciem pracy, szkolenia w miejscu pracy lub oba rodzaje szkoleń (zob. sekcja 5.4.2 *Wzmacnianie kompetencji świadczeniodawców podstawowej opieki zdrowotnej*). Nawet po przeszkoleniu osoby te – jako niespecjaliści – muszą mieć wsparcie w postaci świadczeń specjalistycznych, czy to w szpitalach ogólnych, czy też w ramach świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego opartych na społeczności lokalnej. Wsparcie to powinno obejmować konsultacje, poprawę jakości opieki, a w razie potrzeby również skierowania. W krajach, w których liczba specjalistów jest ograniczona i są oni nadmiernie rozproszeni, szczególnego znaczenia nabierają technologie cyfrowe, które mogą ułatwiać zdalny nadzór i mentoring.



STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.8

Zintegrowana podstawowa opieka nad zdrowiem psychicznym w Islamskiej Republice Iranu

Od dziesięcioleci Islamska Republika Iranu stopniowo włącza opiekę nad zdrowiem psychicznym do krajowego systemu podstawowej opieki zdrowotnej. Począwszy od 1989 r., pracownikom środowiskowym (znanym lokalnie jako „behvarzes”) przydzielono obowiązki w zakresie zdrowia psychicznego, w tym aktywne wyszukiwanie przypadków i kierowanie pacjentów do dalszego leczenia. Lekarze pierwszego kontaktu zostali przeszkoleni i otrzymali wsparcie w zakresie świadczenia opieki nad zdrowiem psychicznym w ramach swojej codziennej praktyki, a osoby z bardziej złożonymi problemami są kierowane do psychiatrów i innych specjalistów w dziedzinie zdrowia psychicznego w okręgowych lub regionalnych ośrodkach zdrowia.

Model ten sprawdził się dobrze na obszarach wiejskich, ale był mniej skuteczny w miastach, zwłaszcza na obrzeżach dużych aglomeracji, gdzie infrastruktura zdrowotna i zasoby ludzkie były bardzo ograniczone. W 2014 r. przyjęto nowe ramy integracji, koncentrujące się w szczególności na przezwycięzeniu wyzwań w peryferyjnych obszarach miejskich. W tym nowym modelu wprowadzono dwie nowe kategorie świadcze-

niodawców w zakresie zdrowia psychicznego, którzy mieli pracować wraz z lekarzami pierwszego kontaktu:

- „moragheb-e salamat” pełnią rolę wielozadaniowych pracowników środowiskowych. Stanowią oni miejski odpowiednik funkcjonujących na obszarach wiejskich „behvarzes” i mają podobne obowiązki w zakresie zdrowia psychicznego;
- psychologowie z tytułem magistra psychologii klinicznej zapewniają świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego w miejskich centrach zdrowia. Odpowiadają za edukację społeczeństwa w zakresie profilaktyki pierwotnej, psychoedukację osób z zaburzeniami psychicznymi i ich rodzin, zapewnianie krótkich interwencji psychologicznych i telefoniczne rozmowy kontrolne z osobami, które tego potrzebują, a także, gdy jest to uzasadnione, kierowanie osób do służb społecznych.

Oceny nowego modelu pokazują, że przyczynił się on do zwiększenia dostępności i dostępu do opieki nad zdrowiem psychicznym w peryferyjnych obszarach miejskich.

Źródła: Ahmed Hajebi, dyrektor ds. zdrowia psychicznego i zażywania substancji psychoaktywnych, Ministerstwo Zdrowia i Edukacji Medycznej, Islamska Republika Iranu, komunikacja osobista, kwiecień 2022 r.; Smith, 2020 (480).

Zintegrowana opieka sprawowana przez niespecjalistów stanowi podstawę programu mhGAP WHO, który jest wdrażany w celu wzmocnienia umiejętności i zwiększenia skali opieki nad zdrowiem psychicznym w przypadku zaburzeń o priorytetowym znaczeniu występujących wśród młodzieży, dorosłych i osób starszych w warunkach niespecjalistycznych na całym świecie (zob. [sekcja 5.4.2 Wzmacnianie kompetencji świadczeniodawców podstawowej opieki zdrowotnej](#)) (305). Badania pokazują, że inicjatywa ta prowadzi do pogłębienia wiedzy, poprawy postaw i dodawania pewności siebie świadczeniodawców podstawowej opieki zdrowotnej po szkoleniu; skutkuje też poprawą u osób cierpiących na zaburzenia psychiczne i wzrostem

ich zaangażowania w leczenie (308). Wykazano również, że pomaga zmniejszyć różnice w leczeniu i zwiększyć skuteczny zasięg w przypadku zaburzeń psychicznych o priorytetowym znaczeniu (zob. [ramka 7.9 mhGAP w Nepalu: zmniejszanie różnic w leczeniu](#)).

Chociaż mhGAP najczęściej wykorzystuje się do zwiększania skali opieki nad zdrowiem psychicznym w odniesieniu do ogółu populacji, może być również stosowany wobec określonych grup, takich jak uchodźcy (zob. [ramka 7.10 mhGAP w Turcji: zwiększanie skali opieki nad uchodźcami](#)) czy młodzież. Na przykład w Islamskiej Republice Iranu mhGAP-IG jest wykorzystywany do wzmocniania

kompetencji lekarzy rodzinnych w zakresie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży i dodawania im pewności siebie, tak aby mogli oni samodzielnie leczyć zaburzenia o priorytetowym znaczeniu, zamiast kierować je do specjalistycznych ośrodków.

Istnieje również wersja humanitarna mhGAP-IG (mhGAP-HIG), która jest powszechnie stosowana przez międzynarodowe organizacje pozarządowe reagujące na sytuacje kryzysów humanitarnych (481). Wykorzystano ją na przykład do zwiększenia skali opieki nad zdrowiem psychicznym w kontekście niestabilnego i dotkniętego konfliktem obszaru Libii (482). W tym przypadku Ministerstwo Zdrowia, WHO, Międzynarodowy Komitet Ratunkowy, Międzynarodowy Korpus Medyczny i inni partnerzy

współpracowali nad dostosowaniem materiałów mhGAP-HIG do lokalnego kontekstu, angażując zainteresowane strony już na wczesnym etapie w celu podniesienia świadomości i zwiększenia wsparcia dla programu. Niespecjalistyczni pracownicy służby zdrowia z 20 placówek podstawowej opieki zdrowotnej przeszli szkolenie w zakresie mhGAP-HIG; a lokalni psychologowie i psychiatry zostali również przeszkoleni w zakresie nadzoru nad mhGAP i administrowania nim w celu zwiększenia jego zrównoważoności. Po zakończeniu szkoleń uruchomiono mobilne zespoły, które rotacyjnie uzupełniały braki kadrowe w różnych obszarach kraju, w których świadczenia były ograniczone lub w ogóle nie istniały.

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.9

mhGAP w Nepalu: zmniejszanie różnic w leczeniu

W Nepalu program mhGAP został wdrożony jako część kompleksowego planu opieki nad zdrowiem psychicznym w dystrykcie Chitwan. Niespecjaliści pracujący w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej zostali przeszkoleni i objęci nadzorem w zakresie rozpoznawania, diagnozowania i rozpoczynania leczenia zaburzeń psychicznych o priorytetowym znaczeniu z wykorzystaniem podręcznika mhGAP-IG. Inne strategie w ramach pakietu Chitwan obejmowały między innymi podnoszenie świadomości, aktywne poszukiwanie przypadków w społeczności, oparte na dowodach niespecjalistyczne doradztwo w społeczności; a także usprawnienie systemów skierowań, dostarczania leków i monitorowania w ramach świadczeń.

Plan przyczynił się do stworzenia lepszych możliwości opieki nad zdrowiem psychicznym i zwiększenia zasięgu leczenia. Po wdrożeniu planu w dystrykcie odsetek osób w społeczności korzystających z leczenia wzrósł z 3% do 53% w przypadku psychozy, z 0% do 12% w przypadku depresji, z 1% do 12% w przypadku

epilepsji i z 0% do 8% w przypadku zaburzeń związanych z używaniem alkoholu.

Interwencje w ramach planu Chitwan przyniosły wymierne rezultaty. Rok po rozpoczęciu leczenia u osób z depresją, zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu i psychozą zaobserwowano poprawę w zakresie objawów i codziennego funkcjonowania. Poprawa wśród osób cierpiących na depresję była w szczególności związana z wartością dodaną terapii psychologicznej prowadzonej przez doradców środowiskowych. W przypadku wszystkich zaburzeń połączenie interwencji po stronie popytu i podaży zachęciło osoby tego potrzebujące do podjęcia leczenia i korzystania z opieki.

Co ważne, osoby cierpiące na zaburzenia psychiczne i ich opiekunowie postrzegali świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego zapewniane w Chitwan w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jako dostępne, akceptowalne i skuteczne.

Źródła: Jordans et al., 2019 (265); Luitel et al., 2020 (483).

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.10

mhGAP w Turcji: zwiększanie skali opieki nad uchodźcami

Szacuje się, że w 2021 r. w Turcji przebywało 3,7 mln uchodźców syryjskich objętych tymczasową ochroną, która uprawnia ich do bezpłatnej podstawowej opieki zdrowotnej. Wiadomo, że uchodźcy są bardziej narażeni na zaburzenia psychiczne. A jednak często mają mniejszy dostęp do opieki.

Już w 2016 r. Turcja rozpoczęła stosowanie programu mhGAP, aby szkolić syryjskich i tureckich lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w celu zapewnienia podstawowej opieki nad zdrowiem psychicznym za pośrednictwem ośrodków zdrowia dla uchodźców oraz świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego opartych na społeczności lokalnej.

Do 2021 r. przeszkolono prawie 2600 lekarzy w 29 prowincjach (spośród 81 prowincji), w których mieszkała duża liczba uchodźców. Oznacza to, że przy użyciu mhGAP przeszkolono około 8% tureckich lekarzy

Źródło: Kahiloğullari et al., 2020 (484).

pierwszego kontaktu pracujących w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (2100 osób) i ponad 50% syryjskich lekarzy (561 osób).

Jak wynika z ocen, ponad 95% uczestników uznało szkolenie za przydatne i korzystne. Szkolenie przyczyniło się do statystycznie istotnego wzrostu poziomu wiedzy wśród tureckich i syryjskich lekarzy; stwierdzono również, że uczestniczący w nim lekarze zwracali większą uwagę na potrzeby ludzi w zakresie zdrowia psychicznego, co skutkowało zidentyfikowaniem i podjęciem leczenia w przypadku większej liczby osób z zaburzeniami psychicznymi. Zaobserwowano, że większość lekarzy przestrzega standardów opieki określonych podczas szkolenia. A 96% osób, które otrzymały świadczenia od nowo wyszkolonych lekarzy, wyraziło zadowolenie z jakości zapewnionej na ich rzecz opieki nad zdrowiem psychicznym.

Program przyczynił się do zapewnienia pracownikom większych możliwości i dodania im pewności siebie oraz do rozwinięcia ścieżki skierowań między świadczeniodawcami społecznymi a placówkami systemu opieki zdrowotnej. Był również pomocny, jeżeli chodzi o podniesienie świadomości w kwestii znaczenia zdrowia psychicznego i zwiększenie dostępu do świadczeń dla uchodźców i migrantów. Tylko w 2020 r. dzięki tej inicjatywie dostęp do potrzebnych im świadczeń uzyskało ponad 1000 osób cierpiących na zaburzenia psychiczne.

Dodawanie pracowników w ramach podstawowej opieki zdrowotnej

Drugim sposobem integracji zdrowia psychicznego z podstawową opieką zdrowotną jest włączenie świadczeniodawców opieki nad zdrowiem psychicznym do placówek podstawowej opieki zdro-

wotnej. W zależności od kontekstu i dostępnych zasobów tym dodatkowym personelem mogą być psychiatry lub psycholodzy dziecięcy lub dla dorosłych, pielęgniarki przeszkolone w zakresie zdrowia psychicznego dzieci lub dorosłych, pracownicy socjalni, opiekunowie medyczni, pracownicy środowiskowi lub inni świadczeniodawcy społeczni przeszkoleni w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym.

Personel ten może pracować w pełnym wymiarze godzin w jednej przychodni (na przykład, gdy do personelu dodaje się opiekuna medycznego lub niespecjalistycznego doradcę) lub dzielić swój czas między kilka przychodni (na przykład, gdy psychiatra lub pielęgniarka psychiatryczna prowadzi przychodnie zdrowia psychicznego co dwa tygodnie w różnych placówkach podstawowej opieki zdrowotnej).

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.11

Sri Lanka: zatrudnienie pracowników społecznych zajmujących się zdrowiem psychicznym w ramach podstawowej opieki zdrowotnej

W wyniku tsunami na Oceanie Indyjskim, jakie miało miejsce w 2004 r., w Sri Lance odnotowano wyraźne potrzebę i zainteresowanie zdrowiem psychicznym. To z kolei doprowadziło do utworzenia nowej kategorii pracowników społecznych, zwanych „opiekunami środowiskowymi”. Wspomniani opiekunowie są bezpośrednio powiązani z systemem podstawowej opieki zdrowotnej i technicznie podlegają personelowi zajmującemu się zdrowiem psychicznym w szpitalach rejonowych. Do tej pory udzielili wsparcia

Źródło: Kakuma et al., 2011 (298).

tysiącom osób z zaburzeniami psychicznymi żyjących w społeczności. Byli oni również odpowiedzialni za znaczną część skierowań do szpitalnych oddziałów psychiatrycznych; w niektórych regionach odpowiadali nawet za trzy czwarte wszystkich skierowań.

Chociaż program nie był kontynuowany, z oceny przeprowadzonej w 2010 r. wynika, że 128 opiekunów środowiskowych w trzech regionach zajmowało się ponad 1500 osobami z zaburzeniami psychicznymi.

Aby lepiej zająć się kwestią zdrowia psychicznego, kraje nie tylko zwiększają liczbę pracowników w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej, ale też zatrudniają pracowników społecznych w ramach systemu opieki zdrowotnej. Placówki podstawowej opieki zdrowotnej mogą rozszerzyć swój zasięg w zakresie zdrowia psychicznego dzięki sieciom nadzorowanych pracowników niespecjalistycznych działających w społeczności (zob. ramka 7.11 Sri Lanka: zatrudnienie pracowników społecznych zajmujących się zdrowiem psychicznym w ramach podstawowej opieki zdrowotnej).

Opieka zintegrowana

Opieka zintegrowana stanowi jeden z konkretnych i dobrze zbadanych przykładów drugiego rodzaju podejścia do integracji (485). Jest to model integracji składający się z wielu komponentów, którego skuteczność, jeśli chodzi o leczenie depresji i innych powszechnych zaburzeń psychicznych, została szeroko udokumentowana – także w krajach o niskich i średnich dochodach (17).

W modelach opieki zintegrowanej zespół opieki zdrowotnej dzieli się zadaniami, a główną rolę odgrywa opiekun medyczny, który zajmuje się koordynacją opieki.

Na przykład w opiece zintegrowanej, w przypadku depresji, zwykle osoby z depresją:

- identyfikuje się przy użyciu zweryfikowanego narzędzia oceny depresji (zadanie to często wykonywane jest przez opiekuna medycznego);
- są kierowane do odpowiednich zasobów w społeczności w celu zaspokojenia ich potrzeb społecznych i uwzględnienia odpowiednich uwarunkowań (to zadanie również często wykonywane jest przez opiekuna medycznego);
- otrzymują oparte na dowodach interwencje psychologiczne (w krajach o niskich i średnich dochodach zadanie to często wykonywane przez opiekuna medycznego lub, jeśli jest dostępny, przez niespecjalistycznego doradcę);
- otrzymują farmakoterapię, jeśli jest to wskazane (zadanie wykonywane przez lekarza pierwszego kontaktu); oraz
- korzystają z możliwości monitorowania ich depresji w trakcie całego procesu leczenia. Takie monitorowanie odbywa się poprzez wykonywanie tego samego pomiaru na początku każdej wizyty i rejestrowanie wyników w prostym rejestrze, który jest regularnie sprawdzany w celu wprowadzenia stosownych zmian w opiece. Zmiany mogą obejmować zwiększenie intensywności opieki lub skierowanie do specjalistów.

W ramach opieki zintegrowanej specjalista ds. zdrowia psychicznego regularnie doradza opiekunowi medycznemu i lekarzowi pierwszego kontaktu oraz nadzoruje ich pracę. We wszystkich przypadkach plany opieki są dostosowane do potrzeb i preferencji danej osoby.

Opiekę zintegrowaną stosowano w różnych programach na całym świecie, w tym w programach ukierunkowanych na integrację opieki nad depresją w ramach opieki nad określonymi zaburzeniami fizycznymi, takimi jak cukrzyca (486).

Większość przypadków opieki zintegrowanej zrealizowano w krajach o wysokim dochodzie, ale również kraje o niskich i średnich dochodach zdobywają coraz większe doświadczenie z opieką łączoną, w tym w odniesieniu do psychozy (442, 487).

W środowiskach dysponujących zarówno znacznymi, jak i ograniczonymi zasobami opieka zintegrowana zapewnia holistyczne podejście do najważniejszych społecznych, psychologicznych i medycznych aspektów opieki. Wykazano, że taka opieka jest nawet skuteczniejsza i bardziej opłacalna niż rutynowa integracja zdrowia psychicznego z podstawową opieką zdrowotną (488). Opieka łączona wymaga jednak dodatkowych zasobów (przede wszystkim czasu opiekuna medycznego), co stanowi barierę dla zwiększenia skali takiego podejścia.

7.2.2 Zdrowie psychiczne w specjalistycznych programach zdrowotnych

Włączenie zdrowia psychicznego do programów zdrowotnych ukierunkowanych na konkretne choroby fizyczne lub skierowanych do konkretnych populacji okazało się wykonalne i opłacalne; co więcej, przyczynia się ono do poprawy zdrowia psychicznego i fizycznego (486, 489, 490). Zapewnienie opieki w tym samym miejscu i w tym samym czasie przez tego samego lekarza lub ten sam zespół terapeutyczny pomaga znacznie ograniczyć wyzwania logistyczne związane z koniecznością korzystania z co najmniej dwóch systemów opieki i umożliwia bardziej holistyczną opiekę skoncentrowaną na osobie. Co ważne, może również pomóc dotrzeć ze

świadczeniami do osób o szczególnych potrzebach, które są narażone na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych.

Zdrowie psychiczne w świadczeniach ukierunkowanych na konkretne choroby

Osoby z chorobami współistniejącymi, które otrzymują wsparcie w ramach modeli opieki zintegrowanej, częściej osiągają lepsze wyniki w zakresie zdrowia i doświadczają lepszej jakości życia, samoopieki oraz w większym stopniu przestrzegają zaleceń dotyczących leczenia i zdrowia psychicznego (476).

W ramach globalnych celów w zakresie HIV/AIDS podkreślono w szczególności potrzebę lepszej integracji zdrowia psychicznego i opieki społecznej ze świadczeniami związanymi z HIV, w tym świadczeniami prowadzonymi przez społeczności (491). Istnieje wiele możliwości integracji – od świadczeń ukierunkowanych na profilaktykę HIV i testowanie w kierunku HIV, przez rozpoczęcie i prowadzenie leczenia, aż po świadczenia związane z supresją wirusa i opieką nad osobami żyjącymi z HIV (166). W wytycznych agencji rozwoju dotyczących opieki nad chorymi na gruźlicę również zaleca się włączenie świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego do programów walki z gruźlicą, od szkoleń po leczenie (167).

Istnieje wiele dowodów na to, że integracja, na przykład poprzez dzielenie się zadaniami z niespecjalistycznymi pracownikami służby zdrowia, może poprawić zdrowie psychiczne osób żyjących z HIV, nawet w bardzo odległych społecznościach znajdujących się w niekorzystnej sytuacji (492). Może również poprawić zdrowie fizyczne społeczności osób zarażonych HIV, dzięki zmniejszeniu ryzyka zakażenia wirusem i ograniczeniu powiązanej z nim stygmatyzacji oraz dzięki zwiększeniu skali przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia antyretrowirusowego.

Włączenie zdrowia psychicznego do programów walki z HIV może zapobiec niemal milionowi nowych zakażeń do 2030 r.

Włączenie opieki nad zdrowiem psychicznym do programów walki z gruźlicą może przynieść podobne korzyści. Na przykład w Pakistanie stwierdzono, że zapewnienie doradztwa psychologicznego osobom z objawami depresji i zaburzeniami lękowymi, zgłaszającym się do poradni specjalizujących się w leczeniu gruźlicy, zmniejsza zarówno wspomniane objawy, jak i poprawia wyniki w zakresie zakończenia leczenia gruźlicy (493).

Jak wynika z badań, włączenie zdrowia psychicznego do programów walki z HIV może obniżyć wskaźnik zakażeń HIV o 10–17%, co z dużym prawdopodobieństwem pozwoli zapobiec niemal milionowi nowych zakażeń do 2030 r. (494). W przypadku gruźlicy w badaniach przewiduje się jeszcze większy spadek (13–20%) wskaźników zakażeń, co może pozwolić zapobiec nawet 14 milionom zakażeń do 2030 r.

Poza programami zwalczania HIV i gruźlicy istnieje wiele innych możliwości włączenia kwestii zdrowia psychicznego do programów opieki ukierunkowanych na konkretne choroby, w tym programów dotyczących chorób niezakaźnych lub zaniedbanych chorób tropikalnych (174, 168).

W Republice Południowej Afryki opracowano zintegrowany model zarządzania chorobami przewlekłymi w celu zwiększenia wydajności systemów i poprawy ich opłacalności oraz radzenia sobie z chorobami współistniejącymi (495). Realizację tego modelu ułatwia Adult Primary Care – narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji klinicznych, z którego mogą korzystać świadczeniodawcy podstawowej opieki zdrowotnej, aby zapewnić osobom dorosłym kompleksową, wysokiej jakości opiekę kliniczną podczas każdej konsultacji. Model ten ma charakter innowacyjny, ponieważ umożliwia świadczeniodawcom równoczesne leczenie wszystkich chorób przewlekłych – zarówno fizycznych, jak i psychicznych. Zamiast na przykład prowadzić odrębne poradnie specjalizujące się w cukrzycy, nadciśnieniu, HIV i zdrowiu psychicznym, placówka podstawowej opieki zdrowotnej wykorzystuje rutynowe konsultacje, aby zapewnić ciągłą opiekę nad wszystkimi tymi chorobami jednocześnie. W przypadku osób z chorobami współistniejącymi podejście to ułatwia opiekę pod względem logistycznym,

a także umożliwia bardziej holistyczne i skoncentrowane na osobie podejście do sprawowanej opieki.

Zdrowie psychiczne w świadczeniach ukierunkowanych na konkretne populacje

Tak jak zdrowie psychiczne można zintegrować z programami dotyczącymi chorób fizycznych, tak samo można je zintegrować ze świadczeniami zdrowotnymi skierowanymi do określonych grup, w tym kobiet, rodziców i opiekunów, dzieci, młodzieży i osób starszych.

Programy na rzecz zdrowia kobiet mogą w dyskretny sposób umożliwić kobietom dotkniętym przemocą seksualną, która stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń psychicznych, nie tylko dostęp do opieki w zakresie zdrowia reprodukcyjnego, ale także opieki nad zdrowiem psychicznym. Takie programy są często udostępniane populacjom dotkniętym konfliktami zbrojnymi i przymusowymi przesiedleniami.

Również programy związane z okresem okołoporodowym stanowią dobrą platformę do edukowania rodziców i opiekunów na temat zdrowia psychicznego, przesiewowego badania tych osób pod kątem zaburzeń psychicznych, zapewniania podstawowych rodzajów terapii i wsparcia rówieśniczego (496).

Włączenie zdrowia psychicznego do programów związanych z okresem okołoporodowym jest szczególnie istotne, ponieważ zły stan zdrowia psychicznego matki jest powszechnym zjawiskiem i wpływa zarówno na matki, jak i na niemowlęta (zob. *sekcja 6.3.2 Ochrona i promowanie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży*) (497).

Zaburzenia psychiczne matki (i ojca) można leczyć, w tym z pomocą wyszkolonych niespecjalistów, w ramach świadczeń zdrowotnych dla matek i niemowląt (498). Na przykład w Ugandzie przeszkolone i nadzorowane położne w placówkach opieki okołoporodowej przeprowadzają badania przesiewowe kobiet w ciąży w kierunku depresji okołoporodowej, a następnie leczą osoby, które uzyskały wynik pozytywny, poprzez terapię rozwiązywania problemów w grupach, prowadzoną podczas zaplanowanych wizyt prenatalnych. W badaniach wykazano znaczną poprawę wyników klinicznych i funkcjonalnych leczonych kobiet już po sześciu miesiącach (499).

7.2.3 Zdrowie psychiczne w szpitalach ogólnych

Niezależnie od tego, w jakim stopniu świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego są dostępne w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, niezbędne jest zapewnienie wyspecjalizowanych świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego na poziomie opieki specjalistycznej. Bez nich inwestycje w podstawową opiekę zdrowotną prawdopodobnie nie będą miały trwałego charakteru (258). Zapewnienie świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego na poziomie opieki specjalistycznej stanowi filar reformy w zakresie zdrowia psychicznego.

Zapewnienie świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego na poziomie opieki specjalistycznej stanowi filar reformy w zakresie zdrowia psychicznego.

Świadczenia na poziomie specjalistycznym – w ramach których można zatrudniać zarówno specjalistów, jak i niespecjalistów – mogą być zapewniane przez szpitale ogólne (jak omówiono w tej sekcji) lub w formie szeregu świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego opartych na społeczności lokalnej (jak omówiono w sekcji 7.3 *Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego oparte na społeczności*).

Szpitale ogólne odgrywają wieloaspektową rolę w systemie zdrowia psychicznego, która może obejmować następujące elementy:

- **opiekę ambulatoryjną** w celu diagnozowania i leczenia osób w każdym wieku (w tym dzieci i osób starszych) wykazujących złożone, oporne na leczenie i ciężkie objawy, których nie można leczyć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej;
- **krótkoterminową opiekę szpitalną** dla doświadczających ciężkich epizodów lub kryzysów zdrowia psychicznego osób, które mogą odnieść korzyść z hospitalizacji. Może się to odbywać przy wykorzystaniu szpitalnych oddziałów ratunkowych, lub gdy zasoby są bardzo ograniczone, przy wykorzystaniu łóżek psychiatrycznych na oddziałach ogólnych;
- **wsparcie udzielane niespecjalistom** w podstawowej opiece zdrowotnej poprzez szkolenia, nadzór wspierający i mentoring;

- **wsparcie opieki długoterminowej** sprawowanej nad żyjącymi w społeczności osobami cierpiącymi na przewlekłe zaburzenia psychiczne w sytuacji, gdy funkcjonujące środowiskowe służby ds. zdrowia psychicznego nie są w stanie zapewnić takim osobom wystarczającej pomocy;
- **łącznikową opiekę psychiatryczną** dla osób hospitalizowanych z powodu problemów ze zdrowiem fizycznym;
- **mobilne zespoły** zapewniające świadczenia środowiskowe lub kryzysowe w społeczności.

Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego zapewniane w szpitalach ogólnych są zazwyczaj akceptowane przez społeczność. Te istniejące w ośrodkach miejskich w dużych dzielnicach mogą być trudno dostępne dla odległych społeczności, ale są znacznie dostępnejsze i zdecydowanie lepsze niż instytucje psychiatryczne.

Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego zapewniane w szpitalach ogólnych są dostępnejsze niż instytucje psychiatryczne.

Doświadczenie pokazuje, że możliwe jest zapewnienie wysokiej jakości opieki nad zdrowiem psychicznym w szpitalach ogólnych i że może ona uzupełniać inne świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego oparte na społeczności lokalnej (zob. ramka 7.12 *Republika Dominikańska: przyznanie szpitalom regionalnym głównej roli*). Na przykład w Brazylii świadczenia szpitalne są uzupełnieniem lokalnych centrów zdrowia psychicznego w danej społeczności dzięki rezerwowaniu ograniczonej liczby łóżek specjalnie dla osób skierowanych, zwykle ze względu na sytuację kryzysową, w jakiej się znajdują, lub z powodu współistniejących chorób, które wymagają zarówno opieki psychiatrycznej, jak i medycznej. Tylko pracownicy centrów zdrowia psychicznego w danej społeczności mogą poprosić o takie łóżko, co zapobiega niewłaściwemu wykorzystaniu i niepotrzebnym hospitalizacjom (500).

W Brazylii i poza nią kraje pokazały, że świadczenia szpitalne mogą być zapewniane w sposób nieprzymusowy, z poszanowaniem autonomii i preferencji pacjenta dotyczących leczenia oraz przy wsparciu jego powrotu do zdrowia (500).

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.12

Republika Dominikańska: przyznanie szpitalom regionalnym głównej roli

Republika Dominikańska prowadzi reformę systemu opieki nad zdrowiem psychicznym od 2014 roku. Od początku nadrzędnym celem krajowego planu dotyczącego zdrowia psychicznego, który ma wsparcie na poziomie politycznym i prawodawczym i podlega nadzorowi Ministerstwa Zdrowia Publicznego, jest zamknięcie jedyne w kraju szpitala psychiatrycznego przy jednoczesnym rozbudowaniu sieci świadczeń opartych na społeczności lokalnej, obejmujących świadczenia kliniczne i wsparcie w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, a także ośrodki dzienne i usługi mieszkalnictwa wspomaganego w celu wsparcia procesu rehabilitacji psychospołecznej.

Oddziały specjalizujące się w zdrowiu psychicznym prowadzone w szpitalach ogólnych odgrywają kluczową rolę w realizacji krajowych planów reformy w zakresie zdrowia psychicznego. Te jednostki interwencji kryzysowej zostały stworzone w odpowiedzi na zamknięcie szpitala psychiatrycznego, początkowo dla obszaru metropolitalnego stolicy, a następnie również dla reszty kraju. Obecnie jednostki te obsługują wszystkie osoby z zaburzeniami psychicznymi, którym nie można zapewnić odpowiedniego leczenia w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

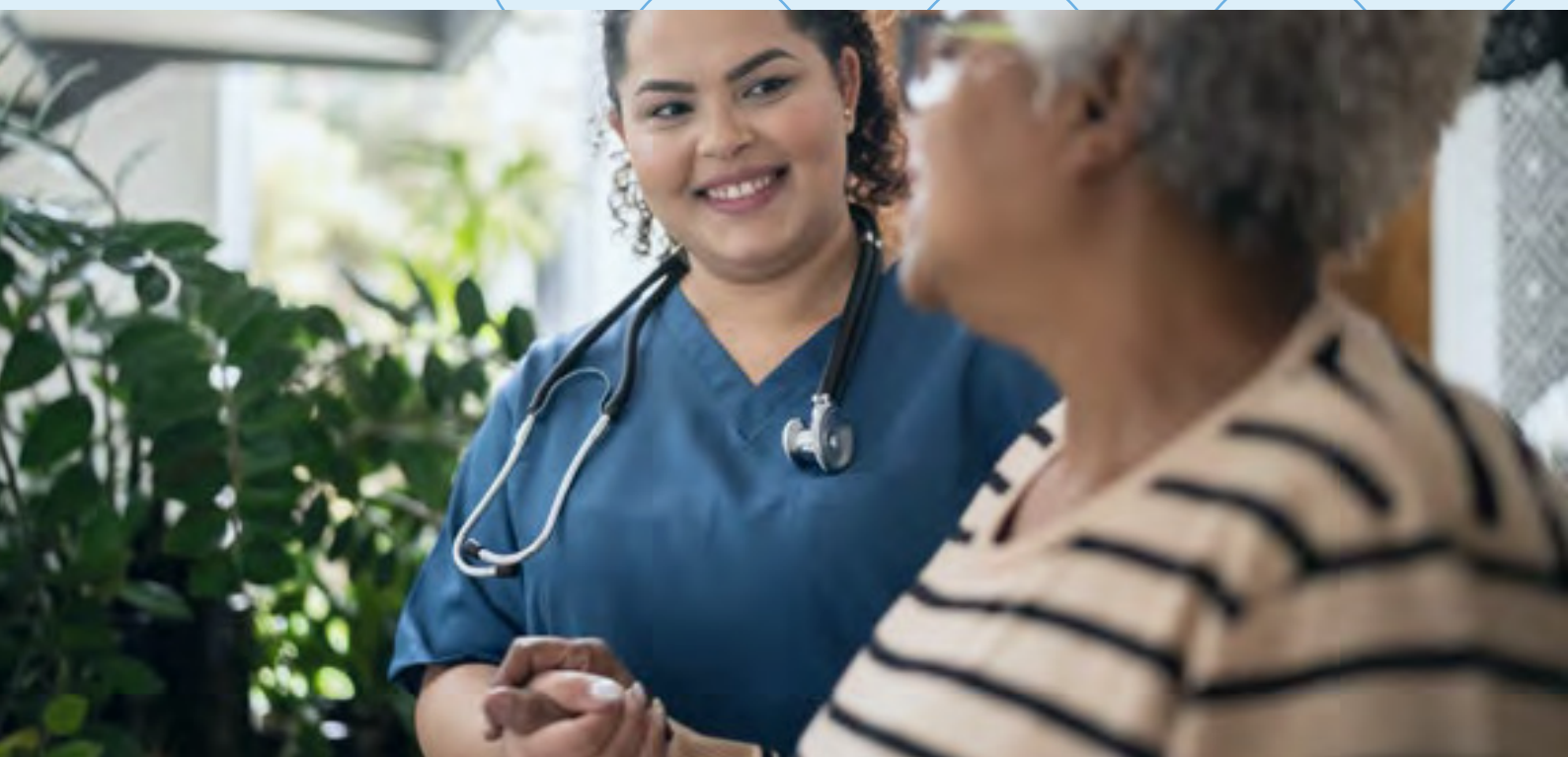
Jednostki szpitalne zapewniają:

- świadczenia kryzysowe, w tym w razie potrzeby łóżka na pobyty krótkoterminowe;
- ambulatoryjną opiekę psychiatryczną i psychologiczną dla osób, które zostały wypisane ze szpitala, ale nie zostały jeszcze skierowane do przychodni; oraz
- łącznikową psychiatrię i psychologię zdrowia z innymi świadczeniami szpitalnymi.

Szpitalne oddziały specjalizujące się w zdrowiu psychicznym są ściśle powiązane z placówkami zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej, zapewniając podstawę dla systemu skierowań, który obejmuje wszystkie trzy poziomy opieki.

Od 2008 r. liczba oddziałów specjalizujących się w zdrowiu psychicznym w szpitalach rejonowych wzrosła z 9 do 15, a liczba dostępnych krótkoterminowo łóżek – z 76 do 113. Ogólnie oddziały te stanowią ponad połowę (53%) wszystkich łóżek dla osób z zaburzeniami psychicznymi dostępnych w sektorze publicznym w kraju, w porównaniu z 33% w 2008 roku.

Źródła: PAHO, komunikacja osobista, styczeń 2022; Ministerio de Salud, 2019 (501); WHO, 2021 (454).



7.3 Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego oparte na społeczności

Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego oparte na społeczności, takie jak świadczenia w szpitalach ogólnych, są częścią systemu opieki specjalistycznej i – w porównaniu z instytucjami psychiatrycznymi – przynoszą lepsze wyniki (426).

Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego oparte na społeczności to zróżnicowany zbiór świadczeń obejmujących opiekę kliniczną i wsparcie kliniczne, rehabilitację psychospołeczną i usługi mieszkaniowe, jak opisano w poniższych sekcjach.

Odgrywają one istotną rolę w realizowaniu świadczeń interwencyjnych w celu zapewnienia opieki i wsparcia w domach pacjentów lub w przestrzeni publicznej, a także w celu rozpowszechniania informacji na temat zdrowia psychicznego oraz angażowania w działania profilaktyczne i promocyjne w zakresie zdrowia psychicznego.

7.3.1 Centra zdrowia psychicznego i zespoły ds. zdrowia psychicznego organizowane w danej społeczności

Opiekę kliniczną i wsparcie kliniczne dla osób z zaburzeniami psychicznymi, w tym świadczenia

kryzysowe i interwencyjne, często zapewnia się za pośrednictwem centrów zdrowia psychicznego i zespołów ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności, ale można je też zapewnić w punktach drop-in. We wszystkich przypadkach centra zdrowia psychicznego i zespoły ds. zdrowia psychicznego organizowane w danej społeczności mogą zapewniać kontakt z usługami wsparcia rówieśniczego (zob. *sekcja 7.3.2 Usługi wsparcia rówieśniczego*).

Centra zdrowia psychicznego organizowane w danej społeczności

W wielu krajach centra zdrowia psychicznego organizowane w danej społeczności stanowią podstawę opieki środowiskowej. Centra te są zazwyczaj obsługiwane przez wielodyscyplinarne zespoły i muszą współpracować z placówkami podstawowej opieki zdrowotnej, lokalnymi szpitalami i organizacjami spoza sektora zdrowia (zob. *ramka 7.13 Peru: kompleksowa opieka środowiskowa nad zdrowiem psychicznym*).



STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.13

Peru: kompleksowa opieka środowiskowa nad zdrowiem psychicznym

W 2013 r. Ministerstwo Zdrowia Peru oszacowało, że zaburzenia psychiczne były bardzo rozpowszechnione, ale jednocześnie niewiele osób miało dostęp do potrzebnej opieki. Tak rozpoczęto serię reform służących zapewnieniu wszystkim dostępu do opieki nad zdrowiem psychicznym. Po wprowadzeniu postępowego prawodawstwa mającego na celu włączenie opieki nad zdrowiem psychicznym do krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych oraz zabezpieczenie praw osób z zaburzeniami psychicznymi, organy ds. zdrowia publicznego przyjęły wielotorowe podejście do wdrażania kompleksowej opieki środowiskowej w całym kraju (zob. rysunek).

Podstawowym elementem podejścia w Peru jest sieć centrów zdrowia psychicznego w danej społeczności, która w latach 2015–2021 wzrosła dziewięciokrotnie, obejmując swoim zasięgiem wszystkie regiony. W każdym z takich centrów pracuje wielodyscyplinarny zespół, który obsługuje populację około 100 000 osób, zapewniając leczenie i rehabilitację w zakresie zdrowia psychicznego dorosłych, młodzieży i dzieci. Centra organizują działania społeczne obejmujące promocję zdrowia psychicznego i inicjatywy profilaktyczne. Wspierają również świadczeniodawców podstawowej opieki zdrowotnej poprzez szkolenia i pomoc techniczną.

Uzupełnieniem centrów zdrowia psychicznego w danej społeczności jest 30 oddziałów specjalistycznych w szpitalach ogólnych i 55 mieszkań chronionych (*hogares protegidos*), które zapewniają zakwaterowanie i całodobową opiekę osobom o stosunkowo wysokich potrzebach pod względem wsparcia lub dysponujących słabym systemem wsparcia rodzinnego, a także kobietom będącym ofiarami przemocy domowej. Oddziały specjalistyczne w szpitalach ogólnych oferują jedynie krótkoterminową hospitalizację.

Łącznie centra zdrowia psychicznego w danej społeczności, mieszkania chronione i oddziały specjalistyczne w szpitalach ogólnych umożliwiają osobom, które w innym przypadku zostałyby umieszczone w szpitalu

psychiatrycznym, pozostanie w ich lokalnej społeczności. Placówki te odgrywają zatem ważną rolę w zapewnieniu dostępnej i akceptowalnej opieki nad zdrowiem psychicznym.

Ministerstwo Zdrowia planuje dalszą rozbudowę sieci, aby zapewnić wszystkim dostęp do kompleksowej opieki środowiskowej w zakresie zdrowia psychicznego.

RYSUNEK

Rozwój opieki nad zdrowiem psychicznym w Peru w latach 2014–2020.**ZASOBY LUDZKIE**

	2014	2020
Liczba pracowników na 100 000 mieszkańców		
• Zasoby ludzkie ogółem	12,4	28
• Psychiatra	0,8	4
• Psycholog	5,1	19
• Pielęgniarka zajmująca się zdrowiem psychicznym	6,1	3,9

ŚWIADCZENIA OPARTE NA SPOŁECZNOŚCI LOKALNEJ

	2015	2021
• Centra zdrowia psychicznego organizowane w danej społeczności	23	208
• Mieszkania chronione	6	55

WYDATKI NA ZDROWIE PSYCHICZNE

	2014	2020
• Udział w całkowitych wydatkach rządowych na opiekę zdrowotną w %	0,3%	2,3%

Źródło: Ministerio de Salud, 2021 (502). Źródło danych z rysunku: Atlas zdrowia psychicznego, WHO, niepublikowane dane surowe, 2014 i 2020.

Centra zdrowia psychicznego w danej społeczności mogą zajmować się szeregiem zaburzeń psychicznych u dorosłych, dzieci i młodzieży. Ich struktura może się różnić w zależności od kraju, ale zazwyczaj pełnią one wieloaspektową rolę we wspieraniu pacjentów (zob. rys. 7.4). W takich centrach pacjenci zwykle mogą otrzymać pomoc w stanach ostrych lub nawrotach utrudniających funkcjonowanie, mogą też zostać przyjęci na krótki pobyt. Przyjęcia mogą mieć także charakter opieki wytchnieniowej. Pacjenci mogą uczęszczać do centrum w ciągu dnia na regularne badania kontrolne i otrzymywać opiekę medyczną lub psychologiczną w formie świad-

czeń dziennych czy też brać udział w terapiach grupowych i programach powrotu do zdrowia.

Często centra zdrowia psychicznego w danej społeczności oferują również przestrzenie i działania mające na celu wspieranie uczestnictwa pacjentów w życiu społeczności (503). Na przykład w Brazylii każde centrum posiada część wspólną do spotkań, interakcji i spożywania posiłków, a także pokoje do indywidualnego doradztwa i sale do zajęć grupowych. Niektóre centra organizują też zajęcia i wydarzenia dla społeczności lokalnej, wykorzystując przestrzeń publiczną, np. parki, domy kultury lub muzea.

RYS. 7.4

Przykłady świadczeń, które mogą być realizowane przez centra zdrowia psychicznego w danej społeczności

LECZENIE

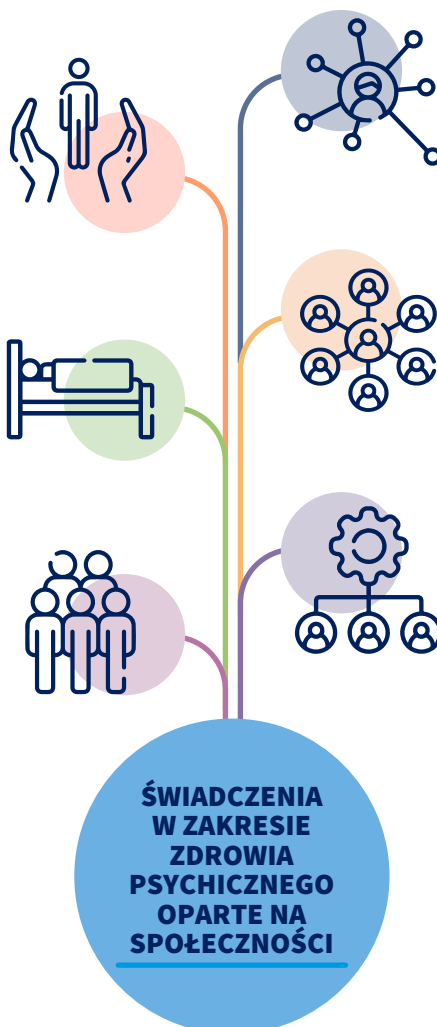
- Konsultacje
- Terapie indywidualne i grupowe
- Wsparcie w kontynuacji leczenia
- Opieka dzienna
- Wizyty domowe
- Leki (przepisywanie i dostarczanie)

OPIEKA CAŁODOBOWA

- Krótkoterminowa opieka w nagłych wypadkach

DZIAŁANIA ŚRODOWISKOWE

- Kampanie uświadamiające
- Szkolenia



KOORDYNACJA

- Na różnych poziomach i w różnych środowiskach opieki zdrowotnej
- Z partnerami społecznymi w zakresie mieszkalnictwa i wsparcia społecznego

WŁĄCZENIE SPOŁECZNE

- Wydarzenia społeczne i kulturalne
- Działania edukacyjne
- Działalność gospodarcza

GRUPY WSPARCIA

- Grupy wsparcia rówieśniczego
- Grupy wsparcia dla rodzin
- Grupy wsparcia dla opiekunów

Zespoły ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności

W niektórych krajach świadczenie środowiskowej opieki klinicznej i wsparcia odbywa się za pośrednictwem zespołów ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności. Zespoły te mogą pracować w różnych placówkach, takich jak szpitale ogólne, poradnie podstawowej opieki zdrowotnej lub centra zdrowia organizowane w danej społeczności. Mogą istnieć różne zespoły dla różnych grup wiekowych. Mogą one też zapewniać świadczenia w środowiskach niezwiązanych z opieką zdrowotną, takich jak więzienia, a w razie potrzeby mogą oferować opiekę domową.

Członkowie zespołu ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności współpracują, aby zaspokoić różnorodne potrzeby osób cierpiących na zaburzenia psychiczne. Wypełniają lukę między opieką świadczoną przez lekarzy pierwszego kontaktu w ramach podstawowej opieki zdrowotnej a opieką szpitalną. Pomagają pacjentom unikać hospitalizacji w kryzysowych momentach.

Zespoły ds. zdrowia psychicznego mogą również przeprowadzać specjalistyczne wczesne interwencje dla osób w stanie klinicznym wskazującym na wysokie ryzyko rozwoju psychozy, często łącząc opiekę domową z udziałem rodziny i przyjaciół (zob. *ramka 7.14 Świadczenia dla osób z pierwszym epizodem psychozy*). W krajach o wysokim dochodzie specjalistyczna wczesna interwencja w przypadku psychozy staje się standardem. Eksperti sugerują, że tego rodzaju działania zapobiegawcze można zaadaptować do uwarunkowań właściwych dla krajów o niskich i średnich dochodach poprzez włączenie zasad i elementów terapeutycznych wczesnej interwencji do

funkcjonujących w tych krajach świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego (504, 505).

W zależności od dostępnych zasobów zespoły mogą być duże i w pełni wielosektorowe, składając się np. z psychiatry, psychologa, pielęgniarki psychiatrycznej, pracownika socjalnego i terapeuty zajęciowego, lub mogą być znacznie mniejsze i składać się z jednego lub dwóch specjalistów ds. zdrowia psychicznego, którzy koncentrują się na konkretnych świadczeniach.

Zespoły ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności jako służby specjalistyczne i skoncentrowane na konkretnych obszarach mogą pełnić różne istotne funkcje w ramach sieci świadczeń opartych na społeczności. Do ich zadań mogą należeć:

- szkolenie, nadzorowanie i wspieranie niespecjalistycznych świadczeniodawców podstawowej opieki zdrowotnej;
- świadczenie interwencji klinicznych na rzecz osób, które doświadczają zaburzeń zbyt złożonych, aby można się było nimi zająć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, ale które niekoniecznie wymagają hospitalizacji; oraz
- prowadzenie działań prewencyjnych i promocyjnych w ich rejonie.

W niektórych krajach, gdzie podstawowa opieka zdrowotna prowadzona jest przez pielęgniarki, które nie mogą przepisywać leków psychotropowych, ważną funkcją zespołów ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności może być zapewnienie wstępnej diagnozy i usług przepisywania leków, co przyczynia się do zapobiegania wizytom w szpitalu (zob. *ramka 7.15 Zespoły ds. zdrowia psychicznego w społeczności w Gruzji*).



STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.14

Świadczenia dla osób z pierwszym epizodem psychozy

W ciągu ostatnich trzech dekad zaczęto wdrażać oparte na dowodach programy wczesnego zapobiegania psychozie i programy interwencyjne dla nastolatków i młodych dorosłych doświadczających pierwszego epizodu psychozy. Pionierem w tym względzie była Australia, ale również w innych krajach o wysokim dochodzie na całym świecie uruchomiono szereg świadczeń w odniesieniu do wczesnej psychozy. Takie świadczenia są zazwyczaj dostępne 24 godziny na dobę, siedem dni w tygodniu, z możliwością skierowania z dowolnego źródła i jednym telefonicznym punktem kontaktowym.

Pierwszy etap opieki obejmuje bezpośrednią diagnozę młodej osoby. Spotkanie odbywa się zwykle w domu młodej osoby z udziałem rodziny, przyjaciół i innych osób wspierających, aby spróbować zrozumieć, co się dzieje i jakiego rodzaju wsparcia potrzebuje ta młoda osoba.

Następnie wielodyscyplinarny zespół zapewnia intensywną opiekę domową w ramach zarządzania przypadkiem. Opieka w domu umożliwia przyjaciołom i rodzinie pomoc młodej osobie stosowną do potrzeb, a specjaliści ds. zdrowia psychicznego zapewniają regularne wsparcie.

Interwencje psychospołeczne różnią się w zależności od potrzeb danej osoby. Na przykład, w miarę postępów w zdrowieniu, doradztwo może pomóc młodej osobie w nauce praktycznych sposobów zapobiegania kolejnym epizodom, takich jak radzenie sobie ze stresem i rozpoznawanie wczesnych sygnałów ostrzegawczych. Leczenie obejmuje również pracę z daną osobą, aby ustalić, co jest dla niej ważne w procesie zdrowienia. Może to oznaczać powrót do szkoły, znalezienie pracy lub zakwaterowania, uzyskanie wsparcia finansowego czy też nawiązanie nowych znajomości. Do osiągnięcia tych celów wykorzystuje się doradztwo indywidualne, zajęcia grupowe i terapie oparte na aktywności.

Chociaż nacisk kładzie się na świadczenia środowiskowe, czasem część leczenia obejmuje pobyt w szpitalu w trakcie epizodu psychozy, zanim możliwe będzie kontynuowanie opieki domowej. Opieka całodobowa jest świadczona w miejscu przyjaznym dla młodzieży i w większości przypadków jest jedynie krótkoterminowa.

Źródło: Orygen Youth Health, 2021 (506).

Zespoły ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności są zazwyczaj mobilne, dzięki czemu mogą dotrzeć do różnych placówek na danym obszarze. To z kolei częściowo zmniejsza obciążenie finansowe pacjentów, a tym samym zachęca ich do podejmowania leczenia wymagającego stałej opieki.

Jest to szczególnie ważne na obszarach wiejskich, gdzie na przykład dostęp do lokalnej przychodni może być stosunkowo łatwy, podczas gdy dostęp do najbliższego szpitala może być zbyt trudny lub kosztowny.

Świadczenia zapewniające przez zespoły ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności niekoniecznie są dostępne przez całą dobę i każdego dnia, co może być dla niektórych osób niedogodne, jednak zazwyczaj są one realizowane w oparciu o umówione wizyty w wyznaczone dni.

Obecność takich zespołów ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności może przyczynić się do znacznego zmniejszenia liczby osób wymagających opieki szpitalnej, a inwestowanie w ten poziom opieki jest często opłacalne i pomaga zapobiec przeciążeniu szpitali.

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 7.15

Zespoły ds. zdrowia psychicznego w społeczności w Gruzji

W Gruzji zespoły ds. zdrowia psychicznego zapewniają świadczenia na poziomie specjalistycznym mające na celu opiekę nad dorosłymi z poważnymi zaburzeniami psychicznymi w pobliżu ich miejsca zamieszkania.

Każdy zespół przyjmuje skierowania z ambulatoryjnych centrów zdrowia psychicznego, jeśli u danej osoby zdiagnozowano zaburzenie psychiczne i jeśli osoba ta spełnia określone kryteria (np. kilka wcześniejszych hospitalizacji). Następnie zespoły zapewniają szereg świadczeń w zakresie leczenia i rehabilitacji.

W całym kraju działają 32 zespoły ds. zdrowia psychicznego organizowane w społeczności, które obsługują 28 lokalizacji. Zespoły pracują w mobilnych gabinetach i zapewniają opiekę nad zdrowiem psychicznym osobom dorosłym (w wieku co najmniej 18 lat) na podstawie ich świadomej zgody. Pacjenci mogą odwiedzać mobilne gabinety, aby skonsultować się z psychiatrą, dokonać przeglądu przepisanych leków psychotropowych lub odnowić receptę na takie leki czy też aby uzyskać podstawową psychoedukację i dostęp do wsparcia psychospołecznego w rozwiązywaniu problemów społecznych.

Zespoły ds. zdrowia psychicznego w społeczności w Gruzji mają charakter wielodyscyplinarny i składają się z co najmniej trzech specjalistów. Jeden z członków pełni funkcję lidera zespołu i nadzoruje całościowy przebieg pracy. W skład zespołu wchodzi obowiązkowo psychiatra, a pozostałymi członkami mogą być pracownicy socjalni, psychologowie, pielęgniarki lub lekarze stażyści.

W latach 2015–2022 odnotowano wzrost liczby zespołów ds. zdrowia psychicznego w społeczności w Gruzji z 3 w Tbilisi do 32 w różnych okręgach kraju. Cała sieć zespołów ds. zdrowia psychicznego w społeczności obejmuje 33 psychiatrów i 66 pomocniczych specjalistów w zakresie zdrowia psychicznego zapewnia opiekę środowiskową nad zdrowiem psychicznym na rzecz populacji Gruzji liczącej ponad 3,7 miliona osób.

Ten rozwój był możliwy dzięki nadaniu przez Ministerstwo Zdrowia priorytetu opiece środowiskowej nad zdrowiem psychicznym, w tym dwunastokrotnemu zwiększeniu budżetu przeznaczanego na zespoły ds. zdrowia psychicznego w danej społeczności.

Źródła: E. Chkonia, G. Geleishvili i N. Makhashvili, Gruzja, komunikacja osobista, 2021–2022.

Często jeden z członków zespołu przyjmuje rolę koordynatora opieki lub psychologa prowadzącego, współpracując z poszczególnymi osobami w celu opracowania planów opieki.

Zespoły te mogą przyczynić się do zwiększenia liczby osób korzystających ze świadczeń w zakre-

sie zdrowia psychicznego oraz ich zadowolenia z jakości tych świadczeń. Poprawiają też ciągłość i elastyczność opieki. Co więcej, osoby objęte opieką zespołów znacznie rzadziej trafiają do szpitala lub korzystają z usług opieki społecznej niż osoby korzystające ze standardowej opieki w zakresie zdrowia psychicznego (507).

Zmiana ogniskowa w nadnerczu u noworodka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna – nie zawsze neuroblastoma

Daria Włosek-Pawełas^{1,2,B,C,D}

ORCID: 0009-0000-0423-7361

Michał Zarzecki^{3,A,C,D,E,F}

ORCID: 0000-0002-0501-5645

Anna Sowa^{3,C,E,F}

ORCID: 0000-0002-3602-443X

Michalina Wróbel^{1,2,B,C,D}

ORCID: 0009-0007-8621-5705

Agata Szczepkowska^{3,A,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0006-1810-3624

Dariusz Gruszfeld^{3,C,E,F}

ORCID: 0000-0002-2414-4928

¹ Studenckie Koło Naukowe Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie;

² Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie;

³ Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026/d.wlosek-pawelas/m.wrobel/m.zarzecki/a.szczepkowska/a.sowa/d.gruszfeld



STRESZCZENIE

Zmiana ogniskowa w nadnerczu u noworodka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna – nie zawsze neuroblastoma

Włosek-Pawełas D.^{1,2}, Wróbel M.^{1,2}, Zarzecki M.³, Szczepkowska A.³, Sowa A.³, Gruszfeld D.³

¹ Studenckie Koło Naukowe Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie; ² Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie; ³ Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Cel pracy. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie przypadku dziecka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna (BWS), u którego prenatalnie wykryto zmianę ogniskową w lewym nadnerczu. W powyższym zespole podwyższone jest ryzyko nowotworzenia, w tym neuroblastoma, wymagający bezwzględnego przeprowadzenia diagnostyki różnicowej.

Materiał i metody. Poniższa praca przedstawia szczegółowy proces diagnostyczny i terapeutyczny u wcześniaka płci żeńskiej, przekazanego do Kliniki autorów ze względu na prenatalnie rozpoznaną zmianę guzową w okolicy bieguna górnego nerki lewej w badaniu USG.

Wyniki. W badaniu rezonansu magnetycznego opisano lito-torbielowatą zmianę powyżej lewej nerki, wykazującą cechy retencji wody i wzmacniającą się po podaniu środka kontrastującego. Tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym wskazywała na przerost lewego nadnercza. Brak zwapnień, prawidłowe stężenie neuronospecific enolazy (NSE) oraz prawidłowe wydalanie amin katecholowych i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu nie wskazywały na neuroblastomę. Profil steroidowy pozwolił ponadto wykluczyć

ABSTRACT

Focal Adrenal Tumour in a Neonate with Beckwith-Wiedemann Syndrome – Not Always Neuroblastoma

Włosek-Pawełas D.^{1,2}, Wróbel M.^{1,2}, Zarzecki M.³, Szczepkowska A.³, Sowa A.³, Gruszfeld D.³

¹ Students' Scientific Group at the Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; ² Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland; ³ Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Aim of the study. This article aimed to present case of a child with Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) with prenatally detected focal lesion in the left adrenal gland. The abovementioned syndrome is associated with increased risk of neoplasia, including neuroblastoma, requiring prompt differential diagnosis.

Material and methods. The following study presents meticulously detailed diagnostic and therapeutic process concerning female premature neonate, referred to the Authors' Clinic due to prenatally detected lesion in the superior pole of the left kidney on ultrasound.

Results. MRI revealed solid-cystic lesion above the left kidney with water retention and enhancing with contrast medium. Results of the CT scan suggested left adrenal gland hypertrophy, observed in hemihypertrophy syndromes. Absence of calcifications, normal concentrations of neuron-specific enolase (NSE), as well as normal catecholamines and their metabolites in 24-hour urine collection were not indicative of neuroblastoma. Steroid profile ruled out congenital adrenal hyperplasia. The results excluded neoplastic character of the lesion, suggesting presence of left adrenal adenomatous hyperplasia in BWS.

wrodzony przerost nadnerczy. Wyniki przeprowadzonych badań umożliwiły wykluczenie charakteru nowotworowego zmiany, sugerując przerost gruczołakowaty lewego nadnercza w BWS. Opiekę kontynuowano w ramach Poradni Endokrynologicznej i Chirurgicznej.

Wnioski. Każda zmiana ogniskowa zlokalizowana w okolicy nerek wymaga szczegółowej diagnostyki pod kątem możliwego procesu nowotworowego. Pacjenci z zespołami genetycznymi z podwyższonym ryzykiem nowotworzenia, takimi jak BWS, wymagają szczególnej czujności diagnostycznej w celu zastosowania adekwatnego leczenia.

Słowa kluczowe: zespół Beckwitha-Wiedemanna, gruczołowy rozrost nadnerczy, neonatologia.

Conclusions. Every focal lesion in the renal space requires a thorough differential diagnosis to rule out a neoplasm. Patients with genetic tumour predisposition syndromes ought to remain under strict diagnostic scrutiny in order to provide them with adequate treatment.

Keywords: Beckwith-Wiedemann syndrome, glandular adrenal hyperplasia, neonatology.

Wprowadzenie

Jednym z zespołów genetycznych z charakterystycznymi cechami fenotypowymi widocznymi już w okresie noworodkowym jest zespół Beckwitha-Wiedemanna (*Beckwith-Wiedemann syndrome*, BWS), którego przybliżona częstość występowania wynosi 1 na 10–13,7 tys. urodzeń [1]. Jest on wynikiem mutacji lub zmian epigenetycznych prowadzących do dysregulacji genów na chromosomie 11p15.5, obejmując geny imprintingowe [2]. Po raz pierwszy zespół został scharakteryzowany w 1964 r. przez Hansa-Rudolfa Wiedemanna, a następnie w 1969 r. J. Bruce Beckwith opisał kolejne przypadki z typowymi objawami choroby [3]. Większość przypadków BWS ma charakter sporadyczny i wiąże się z disomią jednorodzicielską (UPD) lub błędami imprintingu i metylacji [4]. BWS to zaburzenie rozwojowe typowo kojarzone z makrosomią, hemihiperplazją oraz makroglosją [5].

BWS najczęściej rozpoznaje się w wieku noworodkowym, jak i we wczesnym dzieciństwie [2]. Makroglosja oraz przerost tkanek mogą zostać zauważone już w okresie prenatalnym lub poporodowym. Charakterystyczne są wady w obrębie ściany jamy brzusznej, obejmujące wytrzewienie, przepuklinę pępkową lub rozejście mięśni prostych brzucha. Zwiększone jest ponadto ryzyko wystąpienia guza Wilmsa, raka nadnerczy, hepatoblastomy, rhabdomyosarcomy, neuroblastomy, a także hipoglikemii hiperinsulinowej [1].

Śmiertelność okołoporodowa może wynikać z powikłań związanych z przedwczesnym porodem, istotną makroglosją, a w rzadkich przypadkach – z kardiomiopatii przerostowej [6]. Ryzyko rozwoju nowotworów w przypadku klasycznego BWS wynosi aż 8–10%, w związku z czym pacjenci wymagają czujności onkologicznej [7].

Opis niniejszego przypadku ma na celu zwrócenie uwagi, że nie wszystkie zmiany ogniskowe w nadnerczach są zmianami nowotworowymi.

Opis przypadku

W niniejszej pracy autorzy opisują przypadek wcześniaka płci żeńskiej, urodzonego w 34. tyg. ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu zagrażającej zamartwicy. Prenatalnie rozpoznano: wadę serca płodu (tetralogia Fallota), zmianę ogniskową w lewej okolicy nadnerczowej oraz potwierdzono genetycznie BWS. W badaniu echokardiograficznym zwracał również uwagę przerost mięśniówki obu komór serca, bez zwężenia drogi odpływu z komór. Po porodzie dziecko oceniono na 8-8-9-9 pkt w skali Apgar. Urodzeniowa masa ciała wynosiła 2280 gramów (45. centyl wg Fenton). Okres adaptacyjny powikłany był: 1) niewydolnością oddechową (stosowano wsparcie oddechowe nCPAP do 16. godz. życia); 2) małopłytkowością (wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych); 3) niedokrwistością; 4) podejrzeniem infekcji uogólnionej o wczesnym początku (stosowano antybiotykoterapię empiryczną do czasu uzyskania ujemnych posiewów krwi); 5) żółtaczką (wymagającą fototerapii); 6) zapaleniem spojówek o etiologii *E. coli* (leczone miejscowym antybiotykiem); 7) trudnościami w karmieniu (słabe przyrosty masy ciała, konieczność dokarmiania dziecka drogą zgłębnika żołądkowego). W badaniu neurologicznym zwracało uwagę obniżenie napięcia mięśniowego. W USG przeziemiączkowym nie wykazano odchyień od normy. Dziewczynka została zaszczepiona przeciwko WZW B, nie otrzymała szczepienia BCG.

Z powodu potwierdzonej w USG zmiany ogniskowej w nadnerczu dziecko przekazano do Kliniki autorów. Przy przyjęciu stan ogólny dziewczynki był dobry, pacjentka była aktywna, monitorowane parametry życiowe pozostawały w normie. W badaniu przedmiotowym z odchyień stwierdzono: zażółconą, łuszczącą się skórę, lewostronny krwiak podokostnowy, głośny szmer skurczowy nad sercem (oceniony na 3/6 pkt w skali Levine'a) i obniżone napięcie mięśniowe. Opisano także cechy dysmorfii: 1) makroglosję, 2) po-

większony, rozlany brzuch, 3) powiększone palpacyjnie wątrobę i śledzionę. W echokardiografii opisano nadzastawkowe zwężenie pnia płucnego oraz zwężenie prawej tętnicy płucnej. Potwierdzono ponadto przerost mięśniówki obu komór, który stopniowo ustępował w trakcie obserwacji pacjentki.

W USG jamy brzusznej stwierdzono hepatosplenomegalię, znaczne powiększenie prawej nerki oraz zwiększoną echogeniczność obu nerek z zatarciem zróżnicowania korowo-rdzeniowego. W lewym polu nadnerczowym opisano zmianę guzowatą o wymiarach 28 x 21 mm, z obecnością obszarów płynu/rozpadu do 9 mm. Nie wykazano obecności zwapnień. W MRI jamy brzusznej stwierdzono lito-torbielowatą zmianę o wymiarach 25 x 22 x 13 mm, zlokalizowaną powyżej lewej nerki, wykazującą cechy restrykcji dyfuzji wody oraz ulegającą wzmocnieniu kontrastowemu. Przysrodkowo od guza widoczna była struktura, która mogła odpowiadać pogrubiałemu nadnerczu lub pogrubiałej odnodze lewego nadnercza. Zdecydowano się na poszerzenie diagnostyki o badanie TK z podaniem środka kontrastującego, w którym w lewym polu nadnerczowym uwidoczniło się nieregularną trójkątną strukturę miąższową bez zwapnień, z niewielką przestrzenią hipodensyjną. W interpretacji radiologicznej obraz odpowiada przerostowi gruczolakowatemu nadnercza, występującemu w BWS.

Diagnostykę poszerzono ponadto o badania biochemiczne, potwierdzające niezłośliwy charakter zmiany: 1) prawidłowe stężenie β -hCG, 2) stopniowo obniżające się stężenie α -fetoproteiny, 3) prawidłowe stężenie katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu, 4) prawidłowy profil kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS, a 5) stężenie neurospecyficznej enolazy (NSE) pozostawało w górnej granicy normy.

Przypadek omówiono na konsylium chirurgiczno-onkologiczno-radiologicznym, gdzie na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych podtrzymano rozpoznanie przerostu gruczolakowatego nadnerczy.

Podczas hospitalizacji w tutejszej Klinice zwracali uwagę utrzymujące się stężenia potasu w górnej granicy oraz sodu w dolnej granicy normy laboratoryjnej. Ponadto obserwowano słabe przyrosty masy ciała, obniżone napięcie mięśniowe i ograniczoną aktywność własną dziecka. Włączono suplementację sodu. Badania przesiewowe po urodzeniu były prawidłowe. Przeprowadzono dodatkowo analizę profilu steroidowego, która pozwoliła wykluczyć wrodzony przerost nadnerczy. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań biochemicznych wykluczono również pseudohipoadosteronizm.

Dziewczynkę w 36. d.ż. (PMA 40) przekazano do Oddziału Neonatologicznego w miejscu zamieszkania

w stanie ogólnym dobrym, w celu kontynuacji nauki karmienia smoczką.

Dyskusja

BWS to choroba związana z zaburzeniem mechanizmów imprintingu genomowego, prowadzących do nieprawidłowości w ekspresji genów odpowiedzialnych za wzrost i rozwój. W klasycznej postaci choroby opisano tzw. triadę objawów, obejmującą: 1) przepuklinę pępowinową, która najczęściej wymaga pilnej, wczesnej interwencji chirurgicznej, 2) przerost języka stwierdzany u nawet ok. 80% pacjentów, oraz 3) makrosomię, potencjalnie obecną już prenatalnie, a utrzymującą się w pierwszych latach życia dziecka (jednakże bez progresji do gigantyzmu) [2–5,8]. Warto zaznaczyć, że wśród dużych kryteriów klinicznych umożliwiających rozpoznanie BWS jest hipertrofia komórek kory nadnerczy, jak i przerost połowicy ciała – obie cechy były obecne w opisywanym tutaj przypadku.

Przerost (hipertrofia) komórek kory nadnerczy uznawany jest za jedną z patognomicznych cech BWS [9]. Zmiana ta wymaga szczegółowego i bezwzględnie różnicowania u pacjentów z zespołami predysponującymi do nowotworzenia, do których należy BWS (szacowane ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy wynosi 4–21%). Nowotwory występujące u tych pacjentów mają zazwyczaj charakter embrionalny i obejmują przede wszystkim guz Wilmsa (52%) oraz hepatoblastomę (14%) [10]. Rzadziej występują neuroblastoma, rak kory nadnerczy, pheochromocytoma czy rhabdomyosarcoma. Ryzyko wystąpienia nowotworu jest najwyższe w pierwszych dwóch latach życia [10].

Metodą z wyboru, aby potwierdzić lub wykluczyć najbardziej możliwą zmianę nowotworową, tj. guz Wilmsa, jest badanie ultrasonograficzne. Jego wykonanie jest zalecane co 3–4 miesiące [11]. W badaniu USG guz najczęściej prezentuje się pod postacią dużej zbitej masy zlokalizowanej wewnątrz nerki o gładkich, odgraniczonych brzegach i obecności pseudotorebki. W obrębie nephroblastomy mogą być obecne obszary o niejednorodnej echogeniczności spowodowanej martwicą guza oraz hipoechogeniczne torbielowate przestrzenie [12].

W badaniu USG opisano lito-torbielowatą masę z obecnością obszarów płynu/rozpadu w okolicy nerki, w związku z tym istotne było wykluczenie obecności guza Wilmsa. Przeprowadzone badanie nie wykazywało cech charakterystycznych dla w/w guza: zmiana była położona w okolicy nerki (ale poza jej strukturą) i nie wykryto obecności pseudotorebki.

Kolejnym nowotworem rozważanym w ramach diagnostyki różnicowej był hepatoblastoma, cechujący

się w badaniach USG dominującym guzem z satelitarnymi naciekami, licznymi guzkami w obrębie całej wątroby lub jako postać najrzadsza, czyli naciek całej wątroby. Zmiany te zazwyczaj są niejednorodne z komponentami mezenchymalnymi, hiperechogeniczne, z obecnymi drobnymi lub liniowymi zwapnieniami z obecnym cieniem akustycznym [13]. Obraz ten znacząco odbiega od struktury wykrytej w badaniu przedstawionej tutaj pacjentki, szczególnie pod względem lokalizacji oraz charakterystyki zmiany.

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę również neuroblastomę. W badaniach obrazowych zazwyczaj przedstawia się pod postacią litej, niejednorodnej masy, czasami z obecnymi torbielami, które wskazują na krwotok lub martwicę w obrębie guza. Bardzo charakterystyczne dla tego nowotworu są często obecne gruboziarniste zwapnienia, dające hiperechogeniczny, ogniskowy obraz bez dystalnego cienia akustycznego lub drobnoziarniste zwapnienia, uwidocznione jako rozproszone, hiperechogeniczne zmiany [14]. W prezentowanym tutaj przypadku zarówno badanie ultrasonograficzne, jak i TK z podaniem środka kontrastującego nie wykazały obecności zwapnień, jednakże opisano lito-torbielowaty guz lewego nadnercza, wobec czego poszerzono diagnostykę o badania biochemiczne. Interpretując kontekst kliniczny dziewczynki (rozpoznany prenatalnie BWS) i prawidłowe wyniki badań dodatkowych podtrzymało wstępną hipotezę łagodnego rozrostu gruczolakowatego nadnerczy, odstępując od inwazyjnych i w tym przypadku potencjalnie szkodliwych metod diagnostycznych (tj. laparotomii zwiadowczej z wycięciem zmiany i pooperacyjnym badaniem histopatologicznym). Rozpoznanie neuroblastomy wymaga bezzwłocznego rozpoczęcia leczenia, a jego szybkie i celne wykluczenie pozwoliło uniknąć u omawianego wcześniaka znieczulenia ogólnego oraz zabiegu chirurgicznego.

Innymi guzami w jamie brzusznej, o zbliżonej morfologii i lokalizacji są guzy nadnercza. W badaniach obrazowych prezentują się jako zmiany mniejsze niż 3 cm, a w ultrasonografii są widoczne jako hipoechogeniczne lite masy z dobrze zarysowanymi brzegami o hipowaskularnej strukturze. W badaniu TK często stosuje się podaż środka kontrastującego w celu dalszego różnicowania ze względu na niską zawartość tłuszczu w zmianach rozrostowych. Obrazowanie dyfuzyjne w MRI jest mało przydatne ze względu na ograniczony wzorzec dyfuzji w zmianach łagodnych [15]. Mimo podobieństwa w zakresie rozmiaru zmiany u opisywanej pacjentki oraz metod zastosowanych do jej identyfikacji, należało wykluczyć nowotwór nadnercza. Obecne cechy restrykcji dyfuzji wody wskazywały na zmianę o charakterze łagodnym.

W różnicowaniu należy także wziąć pod uwagę ostre krwawienie nadnercza, które w badaniach obrazowych może się przedstawiać jako mieszana, głównie hiperechogeniczna struktura, na skutek obecności skrzepów, która w kolejnych fazach staje się hipoechogeniczna, gdy skrzepy ulegają lizie. Badanie dopplerowskie nie pozwala wówczas na uwidocznienie unaczynienia nadnercza [15]. Takie rozpoznanie zostało wykluczone ze względu na brak tych cech w badaniu obrazowym oraz stabilny stan hemodynamiczny dziecka.

Profilaktyka w BWS

Badania przesiewowe u osób z dziedzicznymi zespołami zwiększonego ryzyka nowotworów mają na celu poprawę rokowania przez wczesne wykrycie zmian o charakterze nowotworowym. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko nowotworzenia w przebiegu BWS, pacjenci powinni pozostawać pod regularną kontrolą onkologiczną w ramach programu badań. Kontrolne badanie USG jamy brzusznej powinno być wykonywane co 3 mies., do ok. 7.–8. roku życia. Należy również oznaczać stężenia AFP w surowicy krwi do 4.–5. r.ż., a w przypadku podwyższenia jego stężenia przeprowadzić diagnostykę w kierunku *hepatoblastomy*. Badania kontrolne powtarza się następnie co 4–6 tyg. do momentu normalizacji AFP [2,16–18].

Pacjenci ze stwierdzoną mutacją CDKN1C, u których występuje zwiększona predyspozycja do występowania nerwiaka zarodkowego, powinni mieć kontrolowane stężenie kwasu wanilinomigdałowego (VMA) i kwasu homowanilinowego (HVA) w moczu oraz wykonywane badanie RTG klatki piersiowej co kwartał do 6. r.ż., a następnie co 6 mies. do 10. roku życia. [3,7]. Dodatkowo należy oznaczyć stosunek metabolitów katecholamin do kreatyniny w moczu, w połączeniu z wykonywaniem USG jamy brzusznej do 2.–3. r.ż. jako dodatkowy marker przesiewowy [17].

Pacjenci z BWS często mają również anomalie nefrourologiczne (28–61% chorych) – jak torbiele korowe i rdzeniowe, oraz zwiększone ryzyko hiperkalciurii i kamicy nerkowej. Dlatego młodym dorosłym zaleca się kontrolne badanie USG nerek ok. 16. r.ż. w celu ustalenia dalszego postępowania nefrologicznego [2].

Większość guzów nadnerczy u dzieci wykazuje aktywność hormonalną, jednak opisywane są również przypadki nieme klinicznie. W prezentowanym przypadku stwierdzono zmianę w obrębie nadnercza, bez objawów nadczynności hormonalnej. Wykonano badania przesiewowe z suchej kropli krwi (bibuły) oraz analizę profilu steroidowego, potwierdzając brak klinicznej aktywności guza i dodatkowo wzmacniając

hipotezę łagodnego rozrostu gruczolakowatego nadnerczy.

Niniejszy przypadek pokazuje jak ważna jest szczegółowa i szeroka diagnostyka różnicowa guzów w nadnerczu. Zespoły genetyczne predysponujące do nowotworzenia (takie jak BWS), wymagają od klinicystów niezwyklej czujności i indywidualnego podejścia, tak aby w porę rozpoznać i leczyć zmiany złośliwe, jednocześnie jednak nie narażając pacjenta na nieopieczne zabiegi chirurgiczne i znieczulenie.

Wnioski

Pacjenci z zespołem Beckwitha-Wiedemanna wymagają specjalistycznej opieki neonatologa oraz szerokiej, interdyscyplinarnej diagnostyki. Neonatolog odgrywa kluczową rolę w ocenie ryzyka nowotworowego i koordynacji leczenia, zapewniając kompleksową opiekę nad noworodkiem. Guzy embrionalne mogą rozwinąć się nawet w skąpobjawowych przypadkach zespołu BWS, dlatego czujność onkologiczna jest niezwykle ważna już od pierwszych dni życia dziecka [9].

Piśmiennictwo

1. Cammarata-Scalisi F., Avendaño A., Stock F. et al.: Beckwith-Wiedemann syndrome: Clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(5): 368-373. doi: 10.5546/aap.2018.eng.368.
2. Wang K.H., Kupa J., Duffy K.A. et al.: Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Front Pediatr* 2020; 7: 562. doi: 10.3389/fped.2019.00562.
3. Malczyk Ż., Dąbrowska E., Morawiecka-Pietrzak M. i in.: Zespół Beckwitha-Wiedemanna – trudności diagnostyczne u dzieci urodzonych przedwcześnie i z ciąży bliźniaczej. *Przeгляд Pediatryczny* 2021; 50(4): 83-86. doi: 10.26625/10109.
4. Cooper W.N., Luharia A., Evans G.A. et al.: Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(9): 1025-1032. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201463.
5. Mizota M., Tamada I., Hizukuri K. et al.: Bilateral asynchronous adrenocortical adenoma in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14(1): 23-26. doi: 10.1297/cpe.14.23.
6. Cohen M.M. Jr.: Beckwith-Wiedemann syndrome: Historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8(3): 287-304. doi: 10.1007/s10024-005-1154-9.
7. Duffy K.A., Getz K.D., Hathaway E.R. et al.: Characteristics associated with tumor development in individuals diagnosed with Beckwith-Wiedemann spectrum: Novel tumor-(epi)genotype-phenotype associations in the BWSp population. *Genes (Basel)* 2021; 12(11): 1839. doi: 10.3390/genes12111839.
8. Hassan K., Paul A.C., Shibli M.M.R.: Beckwith-Wiedemann syndrome: A case report. *Faridpur Medical College Journal* 2016; 10: 87-88. doi: 10.3329/fmcj.v10i2.30278.
9. Kaiser F.: Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Orphanet* <https://www.orpha.net/en/disease/detail/116> (accessed 6.12.2025).
10. Maas S.M., Vansenn F., Kadouch D.J. et al.: Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A* 2016; 170(9): 2248-2260. doi: 10.1002/ajmg.a.37801.
11. Choyke P.L., Siegel M.J., Craft A.W. et al.: Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(3): 196-200. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199903)32:3<196::aid-mpo6>3.0.co;2-9.
12. Bălănescu R.N., Băetu A.E., Moga A.A. et al.: Role of ultrasonography in the diagnosis of Wilms' tumour. *Children (Basel)* 2022; 9(8): 1252. doi: 10.3390/children9081252.

13. McCarville B., Roebuck D.: Diagnosis and staging of hepatoblastoma: imaging aspects. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(5): 793-799. doi: 10.1002/pbc.24221.
14. Papaioannou G., McHugh K.: Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005; 5(1): 116-127. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104.
15. Albano D., Agnello F., Midiri F. et al.: Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging* 2019; 10(1): 1. doi: 10.1186/s13244-019-0688-8.
16. Jedlińska D., Czech-Kowalska J., Krajewska-Walasek M. i in.: Zespół Beckwitha i Wiedemanna. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2016; 13(3): 549-555.
17. Brioude F., Kalish J.M., Mussa A. et al.: Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(4): 229-249. doi: 10.1038/nrendo.2017.166.
18. Cieślukowska A.: Zespół Beckwitha i Wiedemanna. W: Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P., red. *Choroby rzadkie*. Media-Press, Warszawa 2020: 210-213.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować całemu personelowi Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, zaangażowanemu w opiekę nad prezentowanym tutaj pacjentem, za włożony trud diagnostyczno-terapeutyczny, a także życzliwość i wsparcie okazywane Studenckiemu Kołu Naukowemu Kliniki.

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów związany z niniejszą publikacją.

Adres do kontaktu:

lek. Michał Zarzecki
e-mail: m.zarzecki@ipczd.pl
tel. 22 815 77 66 (sekretariat Kliniki)

Wpływ flozyn na erytropoezę oraz parametry czerwonokrwinkowe – od redukcji niedokrwistości do ryzyka nadkrwistości

Patryk Osiński^{1*}, A,B,C,D,E

ORCID: 0009-0001-5834-8638

Alicja Roztocka^{2*}, A,B,C,D,F

ORCID: 0009-0009-6285-0127

* Oboje autorzy wnieśli równy wkład w przygotowanie artykułu.

¹ Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Warszawa;

² Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026/p.osinski/a.roztocka



STRESZCZENIE

Wpływ flozyn na erytropoezę oraz parametry czerwonokrwinkowe – od redukcji niedokrwistości do ryzyka nadkrwistości

Osiński P.¹, Roztocka A.²

¹ Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Warszawa; ² Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa

Flozyny są lekami hipoglikemizującymi, które poza kontrolą glikemii wykazują także korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki. Badania wskazują, że leki te wpływają na proces erytropoezy poprzez poprawę funkcji komórek nerkowych produkujących erytropoetynę, aktywację szlaku czynnika indukowanego niedotlenieniem 2 α , obniżenie stężenia hepcydyny oraz zwiększenie dostępności żelaza wykorzystywanego do syntezy hemoglobiny. Liczne badania oraz metaanalizy potwierdzają, że stosowanie flozyn wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka niedokrwistości oraz z istotnym wzrostem stężenia hemoglobiny i hematokrytu w różnych grupach pacjentów. Jednocześnie obserwuje się zwiększoną częstość nadkrwistości. W przeglądzie opisano mechanizmy wpływu flozyn na erytropoezę i przedstawiono badania przedkliniczne oraz kliniczne.

Słowa kluczowe: flozyny, niedokrwistość, hemoglobina, erytropoeza, erytropoetyna.

ABSTRACT

The Effect of Flozins on Erythropoiesis and Red Blood Cell Parameters – from Reducing Anemia to the Risk of Polycythemia

Osiński P.¹, Roztocka A.²

¹ Praski Hospital, Warsaw, Poland; ² Wolski Hospital, Warsaw, Poland

Flozins are hypoglycaemic drugs that, in addition to controlling blood sugar levels, have beneficial effects on the cardiovascular system and kidneys. Studies indicate that these drugs affect erythropoiesis by improving the function of renal cells that produce erythropoietin, activating the hypoxia-inducible factor 2 α pathway and reducing hepcidin levels, thereby increasing the availability of iron for haemoglobin synthesis. A large number of studies and meta-analyses show that the use of flozins is linked to a lower chance of anaemia and a significant rise in haemoglobin and haematocrit levels in various patient groups. At the same time, an increased incidence of polycythaemia has been observed. The review outlines the mechanisms through which flozins affect erythropoiesis, and summarises preclinical and clinical studies.

Keywords: flozins, anaemia, haemoglobin, erythropoiesis, erythropoietin.

Wprowadzenie

Niedokrwistość stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. Jest to stan, w którym dochodzi do obniżenia stężenia hemoglobiny (HGB; u kobiet niebędących w ciąży poniżej 12 g/dl oraz poniżej 13 g/dl u mężczyzn), wartości hematokrytu (HCT) oraz liczby

erytrocytów. Niedokrwistość często jest postrzegana jako choroba, stanowi jednak jedynie objaw lub manifestację innej choroby podstawowej [1]. Wraz z wiekiem zwiększa się częstość występowania niedokrwistości, która częściej obserwowana jest u kobiet w wieku rozrodczym, kobiet ciężarnych oraz u osób starszych [2]. Może objawiać się m.in. zmęczeniem

i osłabieniem, natomiast ciężka niedokrwistość może wiązać się z występowaniem np. duszności, obniżonej tolerancji wysiłku czy omdleń [2]. Najczęściej występują niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz niedokrwistość chorób przewlekłych [3].

Niedokrwistość chorób przewlekłych ma charakter wieloczynnikowy. Do jej przyczyn należą m.in.: infekcje, nowotwory, choroby nerek, krwawienia z przewodu pokarmowego, niektóre leki, zespoły mielodysplastyczne, choroby autoimmunologiczne, otyłość, choroby zapalne jelit i zaburzenia hormonalne [4,5,6]. Niedokrwistość przyczynia się do obniżenia jakości życia m.in. u pacjentów z nowotworami, przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [7]. Nasilenie niedokrwistości zazwyczaj koreluje z ciężkością choroby podstawowej [8].

Niedokrwistość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i hospitalizacji. Może to wynikać z obciążeń hemodynamicznych związanych ze zwiększonym rzutem serca, które może prowadzić do powiększenia lewej komory oraz zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [9]. Ponadto niedokrwistość może powodować uszkodzenia narządów poprzez ograniczenie dopływu tlenu do tkanek spowodowane zmniejszeniem liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen. Nieleczona niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów [10].

U pacjentów z niewydolnością serca metaanaliza Xia i wsp. (2021) wykazała, że obecność niedokrwistości związana była z wyższym ryzykiem hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelnością [11]. Metaanaliza Kung i wsp. (2021) wykazała natomiast, że u pacjentów z niedokrwistością ryzyko rozwoju upośledzenia funkcji poznawczych było 1,39-krotnie większe niż u osób bez niedokrwistości [12]. W metaanalizie Palmer i wsp. (2018) stwierdzono, że osoby starsze z niedokrwistością miały zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu kruchości (HR = 2,24; 95% CI: 1,53–3,30; $I^2 = 91,8\%$) [13]. Z kolei badanie Esquinas-Requena i wsp. (2020) wykazało, że niedokrwistość zwiększa ryzyko śmiertelności związanej z kruchością i niepełnosprawnością w populacji osób starszych [14]. Szacuje się, że niedokrwistość występuje u ok. 27% pacjentów z cukrzycą typu 2, co negatywnie wpływa na przebieg chorób przewlekłych w tej grupie pacjentów [15].

Flozyny są inhibitorami receptora SGLT-2 (transporter sodowo-glukozowy 2). Są powszechnie stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu obniżenia stężenia glukozy we krwi. Ponadto wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz funkcje nerek [16]. Pojawiają się dowody wskazujące na to, że flozyny mogą zwiększać stężenie HGB oraz wartość HCT, co potencjalnie może zapewnić działanie ochronne przed rozwojem niedokrwistości [17]. W niniejszym przeglądzie skoncentrowano się na wpływie

flozyn na zwiększenie stężenia HGB oraz wartości HCT, co może przyczyniać się do wspomagania terapii niedokrwistości.

Mechanizmy wpływu flozyn na erytropoezę

Erytropoetyna (EPO) jest hormonem peptydowym oraz hematopoetycznym czynnikiem wzrostu, który stymuluje erytropoezę w szpiku kostnym. Przyczynia się do zwiększenia przeżywalności komórek, stymuluje proliferację i dojrzewanie erytroblastów. Proces ten zachodzi dzięki aktywacji czynników transkrypcyjnych i enzymów odpowiedzialnych za syntezę hemu oraz hemoglobiny [18]. Głównym miejscem produkcji EPO są komórki nerkowe (okołoprzewodowe fibroblasty typu śródmiąższowego), zlokalizowane w korze nerkowej i zewnętrznym rdzeniu nerki [19]. Bodźcem stymulującym produkcję EPO jest czynnik indukowany niedotlenieniem 2α (HIF- 2α), którego rozkład zależy od poziomu tlenu w organizmie [20]. Pomimo wytwarzania EPO przez inne tkanki (m.in. wątrobę, mózg), produkcja ta nie jest wystarczająca do zrekompensowania obniżonego stężenia hormonu w przebiegu niewydolności nerek [19]. W wyniku przewlekłej choroby nerek wspomniane fibroblasty przekształcają się w miofibroblasty. Komórki te przyczyniają się do włóknienia nerek, jednocześnie zahamowania produkcji EPO [20]. Zahamowanie procesu uszkodzenia komórek nabłonka kanalików proksymalnych może prowadzić do odwrócenia tego zjawiska i ponownej transformacji miofibroblastów w ich pierwotną postać (fibroblasty) [20,21].

Należy podkreślić, że stężenie erytropoetyny u osób z cukrzycą typu 2 jest obniżone, niezależnie od wydolności nerek. Zjawisko to prawdopodobnie wynika z nadmiernej reabsorpcji glukozy przez kanalik proksymalne oraz z ich uszkodzenia wywołanego towarzyszącym temu stresem metabolicznym. Stosowanie flozyn prowadzi do zmniejszenia zużycia energii przez pompę sodowo-potasową, co sprzyja przywróceniu komórkom pierwotnego stanu. Przekształcenie miofibroblastów w fibroblasty przekłada się na nasilenie hematopoezy [22]. Wpływ inhibitorów SGLT-2 na gospodarkę sodowo-wapniową wynika z modulacji wymiennika Na^+/H^+ oraz zmian stężenia $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ w cytozolu i mitochondriach. Dzięki temu wzrasta funkcjonalność mitochondrialna komórek [23], co z kolei przekłada się na działanie nefroprotektoryjne inhibitorów SGLT-2 i prowadzi do redukcji uszkodzeń mitochondriów [24].

Okazuje się, że flozyny przyczyniają się do wzrostu produkcji EPO i retikulocytów, a także do wzrostu masy erytrocytów. Prawdopodobnym mechanizmem tego działania jest wzrost ekspresji sirtuiny-1 (SIRT-1) w wątrobie [20]. Flozyny prowadzą do utraty kalorii z moczem [25], co prowadzi do względnego deficytu

energetycznego na poziomie komórkowym i aktywacji szlaków sygnalizacyjnych związanych z adaptacją metaboliczną, w tym do wzrostu ekspresji SIRT-1. Aktywacja SIRT-1 wiąże się z hamowaniem stresu komórkowego oraz szlaków prozapalnych. Mechanizm ten może przyczyniać się do wzrostu syntezy erytropoetyny w wątrobie i nerkach [20]. Ponadto SIRT-1 odpowiada za pobudzenie glukoneogenezy i ketogenezy [25], a zwiększona ekspresja SIRT1 prowadzi do aktywacji HIF-2 α i nasilenia produkcji EPO, niezależnie od stężenia tlenu. W okresie płodowym głównym miejscem produkcji erytropoetyny jest wątroba. Wykazano również, że aktywacja osi SIRT1–HIF-2 α indukowana przez inhibitory SGLT-2 może prowadzić do zwiększenia ekspresji HIF-2 α w hepatocytach. Aktywacja HIF-2 α może z kolei nasilać transkrypcję genu EPO, co sugeruje możliwość ponownego uruchomienia produkcji erytropoetyny w wątrobie. Potwierdza to także wpływ flozyn na produkcję EPO przez wątrobę [20].

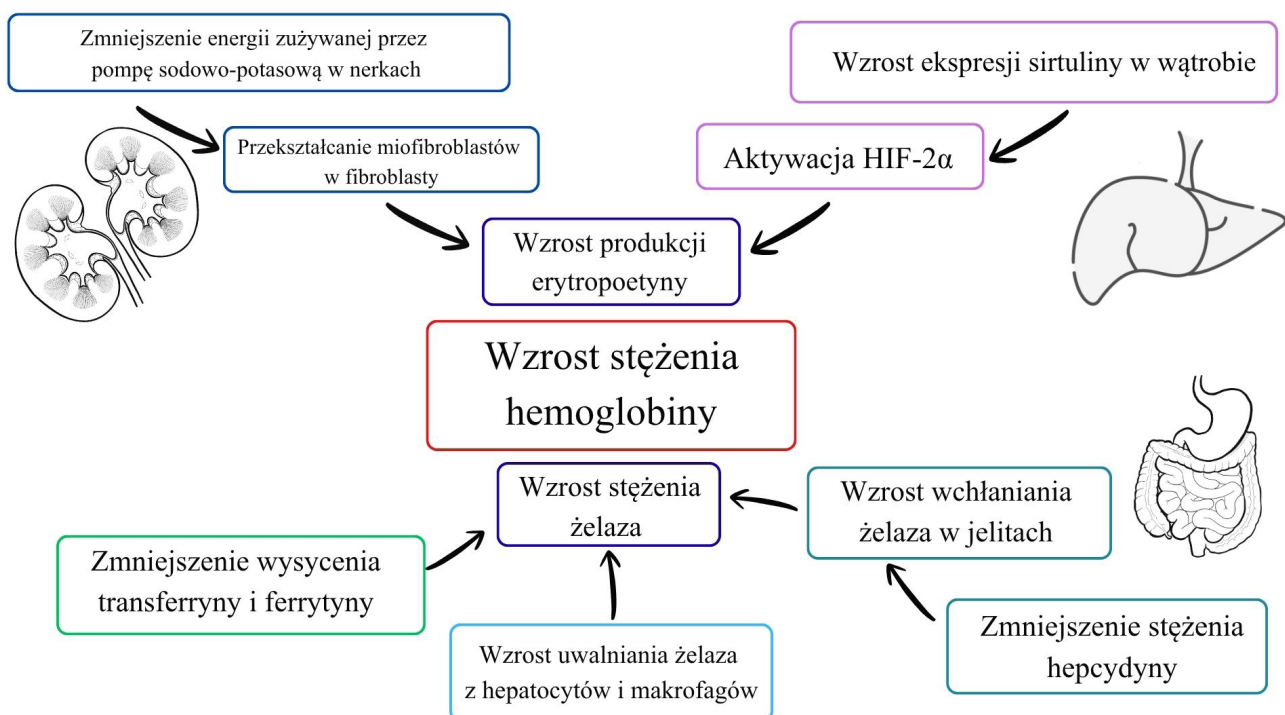
Ponadto inhibitory SGLT-2 przyczyniają się do obniżenia stężenia hepacydyny [25], peptydu syntetyzowanego w wątrobie, który hamuje wchłanianie żelaza w jelitach i jego uwalnianie z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego [26]. Hamowanie działania hepacydyny przekłada się na wzrost stężenia EPO, erytoferronu, transferyny. Dochodzi do aktywacji osi erytoferron–EPO i SIRT-1 [20,27]. W konsekwencji stosowanie flozyn prowadzi do zwiększenia biodostępności żelaza. Hamowanie SGLT-2 prowadzi także

do zmniejszenia wysycenia transferyny oraz zmniejszenia stężenia ferrytyny [25], co wiąże się z uwalnianiem żelaza z zasobów wewnątrzkomórkowych [28]. Skutkuje to wzrostem stężenia Fe²⁺ w cytozolu, który jest niezbędny do syntezy hemoglobiny [25]. Mechanizmy wpływu flozyn na wzrost stężenia HGB przedstawiono na rycinie 1.

Przedstawione mechanizmy wskazują na wzrost stężenia hemoglobiny, co może mieć znaczenie w leczeniu niedokrwistości. Ponadto flozyny wykazują działanie kardioprotekcyjne, co jest związane z hamowaniem HIF-1 α . HIF-1 α odpowiada za nasilenie procesu włóknienia kardiomiocytów i destabilizację blaszek miażdżycowych [28].

Badania *in vivo*

Badanie O'Neill i wsp. wykazało wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w korze nerki u szczurów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT-2. Wskazuje to na normalizację utlenowania tego obszaru w wyniku zmniejszenia zużycia tlenu, związanego z zahamowaniem transportu jonów sodu i glukozy w kanalikach proksymalnych. Jednocześnie zaobserwowano spadek stężenia tlenu w głębszych warstwach nerki, w tym w rdzeniu nerkowym. Sugeruje to redystrybucję aktywnego transportu jonów sodowych do dalszych fragmentów nefronu, w których transport jonów sodu jest mniej wydajny i wiąże się z większym zapotrzebowaniem na tlen [29]. Wpływ niedotlenienia na produkcję



Rycina 1. Mechanizmy wpływu flozyn na wzrost stężenia HGB
HIF-2 α – czynnik indukowany niedotlenieniem 2 α

krwinek czerwonych potwierdzono w badaniu, w którym oceniano stabilizację HIF- α u myszy po nefrektomii. Wyniki pokazały, że aktywacja HIF- α przekłada się na wzrost wątrobowej EPO [30]. Badania na zwierzętach chorych na cukrzycę, leczonych dapagliflozyną, potwierdzają wzrost ekspresji EPO zależnej od HIF- α , co przekłada się na stężenie retikulocytów. Prawdopodobnie otrzymane wyniki wynikały ze spadku stężenia tlenu w obrębie głębszych warstw kory nerkowej i zewnętrznego rdzenia nerki [31]. W badaniu Wang i wsp. wykazano, że poprawa niedokrwistości nie wynika z hemokoncentracji, co potwierdza brak istotnych różnic w liczbie płytek krwi, masie ciała i stężeniu azotu mocznikowego w osoczu pomiędzy grupą badaną a kontrolną [32]. Wyniki te potwierdzają wcześniej opisane mechanizmy aktywacji osi HIF-EPO. W tabeli 1 przedstawiono wybrane badania na zwierzętach.

Związek flozyn z niedokrwistością

Jedna z metaanaliz wykazała, że flozyny (dapagliflozyna, ipragliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna) w porównaniu z placebo istotnie zwiększały stężenie HGB (MD: 0,56 g/dl, 95% CI: 0,373–0,747 g/dl, $p < 0,00001$, znaczna heterogeniczność – $I^2 = 94\%$) oraz wartość HCT (MD: 1,32%, 95% CI: 1,21–1,44, $p < 0,00001$, znaczna heterogeniczność – $I^2 = 99\%$) [34]. W innej metaanalizie również wykazano istotny wzrost HCT u pacjentów leczonych flozynami w porównaniu z placebo (WMD: 2,67%, 95% CI: 2,53–2,82; $p < 0,001$; w tabeli 3 przedstawiono wyniki dla poszczególnych flozyn) [35]. Rehman i wsp. (2025)

przeprowadzili metaanalizę w celu oceny wpływu dapagliflozyny (w dawce 10 mg/dobę) na wyniki leczenia niedokrwistości, z minimalnym 4-tygodniowym okresem obserwacji. Wykazano istotną poprawę stężenia HGB u pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu z grupą kontrolną (SMD: 0,62; 95% CI 0,43–0,80). Ponadto stosowanie dapagliflozyny wiązało się ze zmniejszeniem częstości niedokrwistości o 78% (HR: 0,22; 95% CI: 0,08–0,60) oraz o 83% większym prawdopodobieństwem wyrównania niedokrwistości (HR: 1,83; 95% CI 1,47–2,26). Najbardziej wyraźne efekty zaobserwowano u pacjentów z niewydolnością serca (SMD: 0,78; 95% CI: 0,44–1,12), z przewlekłą chorobą nerek (0,66; 95% CI: 0,36–0,95) oraz cukrzycą (0,45; 95% CI: 0,38–0,51) [36].

W badaniu Schwarz i wsp. (2023), obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną lub empagliflozyną odnotowano istotny wzrost HCT (tabela 2). Wzrost ten był istotnie wyższy w grupie mężczyzn niż w grupie kobiet (2,3% w porównaniu z 1,8%; $p < 0,001$). Częstość niedokrwistości zmniejszyła się z 31,6% (przed leczeniem) do 20% (po rozpoczęciu terapii flozynami; $p < 0,01$). Ponadto wzrost HCT był większy u pacjentów leczonych empagliflozyną (5,31%) niż u osób stosujących dapagliflozynę (4,31%; $p < 0,001$) [37].

W badaniu Ferreiry i wsp. (2022) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową empagliflozyna, w porównaniu z placebo, już po 4 tygodniach zwiększała HCT, HGB (tabela 2) oraz zmniejszała częstość występowania nowych przypadków niedokrwistości w całym okresie

Tabela 1. Efekt flozyn na modelach zwierzęcych

Flozyna	Model zwierzęcy	Efekt	Badanie
floryzyna	samice szczurów rasy Sprague-Dawley (8 tyg.)	↓ reabsorpcji Na ⁺ i glukozy, co przyczyniło się do odwrócenia niedotlenienia kory nerkowej. ↑ niedotlenienia rdzenia nerkowego, przez zwiększenie ładunku Na ⁺ .	O'Neill i wsp. (2015) [29]
dapagliflozyna	samce szczurów rasy Sprague-Dawley (8 tyg.)	Istotny ↑ liczby retikulocytów niż w grupie chorującej i leczonej placebo ($p < 0,025$). ↑ ekspresji mRNA EPO.	Hare i wsp. (2021) [31]
empagliflozyna	samce myszy chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową	Stwierdzono ↑ stężenia retikulocytów ($p < 0,01$), podwyższone stężenie EPO ($p = 0,03$), ↑ HGB, HCT, RBC.	Wang i wsp. (2024) [32]
luseogliflozyna	samce szczurów rasy Wistar-Kyoto i Wistar bez cukrzycy (5 tyg.)	Nie wpłynęła na stężenie HGB, EPO oraz HCT.	Yamazaki i wsp. (2020) [33]
EPO – <i>erythropoietin</i> , erytropoetyna; HGB – <i>hemoglobin</i> , hemoglobina; HCT – <i>hematocrit</i> , hematokryt; RBC – <i>red blood cells</i> , erytrocyty			

obserwacji (HR: 0,49; 95% CI: 0,41–0,59; $p < 0,001$; tabela 2) [38]. Fuchs Andersen i wsp. (2023) ocenili wpływ empagliflozyny na erytropoezę oraz metabolizm żelaza u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Po 12 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej empagliflozynę, w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano wzrost EPO o 2,6 IU/l (95% CI: 0,8–4,4; $p = 0,0046$) oraz spadek hepcydyny przy skorygowanym współczynniku zmiany wynoszącym 0,76 (95% CI: 0,59–0,97; $p = 0,031$). Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia erytroferronu w osoczu w porównaniu z placebo ($p = 0,31$). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Uzyskane dane wykazują, że empagliflozyna nie tylko nasila erytropoezę, lecz także przyspiesza wczesne wykorzystanie żelaza u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Mechanizmy te mogą przyczyniać się do kardioprotekcyjnych właściwości empagliflozyny [39].

W badaniu Sarabhai i wsp. (2025) wykazano, że u pacjentów leczonych flozynami, w porównaniu z osobami otrzymującymi gliptyny, częstość niedokrwistości z niedoboru żelaza była istotnie niższa (6,9% vs 11,3%; $p < 0,001$), a terapia flozynami wiązała się również z mniejszym ryzykiem jej rozwoju (HR: 0,67; 95% CI: 0,58–0,78) [40]. Marques i wsp. (2023) wykazali, że leczenie żelazem dożylnym w skojarzeniu z flozyną wiązało się z większym wzrostem HGB i HCT w porównaniu z leczeniem żelazem dożylnym bez flozyny (wyniki przedstawiono w tabeli 2) [41]. Alruwaili i wsp. (2025) wykazali, że pacjenci ze skurczową niewydolnością serca oraz niedoborem żelaza, którzy oprócz flozyn otrzymywali również żelazo dożylnie, w porównaniu z grupą kontrolną (przyjmującą tylko flozyny), mieli istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (HR: 1,56; 95% CI: 1,19–2,06; $p = 0,001$), wzrost częstości zaostrzeń niewydolności serca (HR: 1,41; 95% CI: 1,12–1,77; $p = 0,003$), wzrost częstości występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR: 1,51, 95% CI: 1,28–1,78; $p = 0,007$), a śmiertelność z wszystkich przyczyn była również istotnie wyższa w grupie leczonej (HR: 1,55, 95% CI: 1,36–1,77; $p < 0,001$) [42].

Sánchez Fructuoso i wsp. (2023) przeprowadzili wielośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów po przeszczepieniu nerki chorujących wcześniej na cukrzycę typu 2 ($n = 134$) lub cukrzycę potransplatacyjną ($n = 204$). Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono istotny wzrost stężenia HGB średnio o 0,44 g/dl (95% CI: 0,28–0,58; $p < 0,001$). Po 12 miesiącach obserwacji dane uzyskano od 225 uczestników, a stężenie HGB utrzymywało się na podobnym poziomie (wynik wyjściowy 13,6 (1,7) g/dl, po 6 miesiącach 14,1 (1,6) g/dl, po 12 miesiącach 14,2

(1,5) g/dl). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Badanie to ma jednak ograniczenie, jakim jest brak grupy kontrolnej [43].

Wang i wsp. (2024), korzystając z bazy danych *Precision Health Database* Uniwersytetu Michigan, przeanalizowali wyniki badań pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, leczonych jedną z flozyn: empagliflozyną ($n = 15$), kanagliflozyną ($n = 1$) lub dapagliflozyną ($n = 9$), którzy mieli dostępne wyniki badań laboratoryjnych nie wcześniej niż rok przed rozpoczęciem leczenia flozynami oraz zestaw badań wykonanych najmniej 30 dni po rozpoczęciu leczenia. Porównując wyniki badań laboratoryjnych sprzed rozpoczęcia terapii flozynami z wynikami badań w trakcie leczenia odnotowano istotny wzrost liczby erytrocytów średnio o 0,327 M/ μ l ($p = 0,0003$), stężenia HGB średnio o 0,596 g/dl ($p = 0,007$) oraz wartości HCT średnio o 2,488% ($p = 0,002$). W wynikach badań nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie płytek krwi i białych krwinek (dane w tabeli 2), co sugeruje, że obserwowane efekty nie były spowodowane hemokoncentracją [44].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych flozynami, w porównaniu z osobami otrzymującymi gliptyny, odnotowano niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,6, 95% CI: 0,58–0,63) i niższe ryzyko hospitalizacji z jej powodu (HR: 0,67, 95% CI: 0,58–0,77) oraz mniejsze zapotrzebowanie na leczenie niedokrwistości (HR: 0,84, 95% CI 0,78–0,92, $p < 0,001$) [45]. W innym badaniu wykazano również niższy wskaźnik hospitalizacji z powodu niedokrwistości wśród pacjentów przyjmujących flozyny (IRR: 0,55, 95% CI: 0,46–0,66 i ER –0,58, 95% CI: od –0,75 do –0,42) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi gliptyny [46].

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek flozyny zwiększają stężenie hemoglobiny i hematokrytu oraz korygują niedokrwistość [47]. W badaniu kohortowym Hu i wsp. (2024) obejmującym pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadia 1–3) oraz współistniejącą cukrzycą typu 2, w okresie obserwacji trwającym średnio 2,5 (1,3–4,1) roku wykazano, że rozpoczęcie leczenia flozynami, w porównaniu z analogami GLP-1 (peptydu glukagonopodobnego typu 1), wiązało się z 19% redukcją ryzyka niedokrwistości (HR 0,81, 95% CI 0,73–0,90). Ryzyko niedokrwistości dla poszczególnych flozyn w porównaniu z analogami GLP-1 przedstawiono w tabeli 2. Ponadto stosowanie flozyn wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwistości (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,87) [48]. Badania na dużą skalę wykazały wpływ flozyn na indukcję erytropoezy i korygowanie anemii w umiarkowanej do znacznej przewlekłej choroby nerek (przy braku suplementacji żelaza), dzięki stymulacji endogennej produkcji erytropoetyny; jednakże badania nie uwzględniały pacjentów z eGFR < 20 ml/min na 1,73 m² lub

pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą [49,50,51,52]. U pacjentów z eGFR <20 ml/min na 1,73 m² nie zaleca się rozpoczynania leczenia flozynami [53]. Obecnie (marzec 2026 r.) brak jest wyników badań oceniających wpływ flozyn na erytropoezę u pacjentów z eGFR < 20 ml/min na 1,73 m².

Niedokrwistość stanowi jedno z powikłań operacji bariatryczno-metabolicznych i może dotyczyć nawet 56,5% pacjentów po tych zabiegach. Wynika to z zaburzeń wchłaniania składników odżywczych, takich jak kwas foliowy, witamina B12 czy żelazo. Hung i wsp. (2025) przeprowadzili retrospektywne badanie obejmujące kobiety z cukrzycą typu 2 po przebytych operacjach pomostowania żołądka metodą Roux-en-Y lub laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka, wykonanych co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem leczenia flozynami (grupa badana) lub gliptynami (grupa kontrolna). Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tymi lekami przeciwcukrzycowymi nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku niedokrwistości między grupami (HR: 0,80, 95% CI: 0,49–1,30; p = 0,363). Jednak

już po 3 miesiącach w grupie flozyn zaobserwowano istotnie niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,61, 95% CI: 0,41–0,91; p = 0,014). Po 6 miesiącach leczenia flozynami ryzyko niedokrwistości było także istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną (HR: 0,58, 95% CI: 0,42–0,80; p < 0,001). Efekt ten utrzymywał się również po roku (HR: 0,58 95% CI: 0,44–0,75; p < 0,001 oraz po 3 latach obserwacji (HR: 0,64 95% CI: 0,51–0,81; p < 0,001) [17].

Niedokrwistość może być objawem różnych stanów chorobowych, w tym chorób nowotworowych i zapalnych. Może być także zwiastunem różnych nowotworów złośliwych. Flozyny, poprzez zwiększanie wartości HCT, mogą maskować niedokrwistość. Może to prowadzić do opóźnienia diagnostyki, np. w przypadku raka jelita grubego lub innych schorzeń, w których niedokrwistość jest jednym z objawów [54,55].

W tabeli 2 przedstawiono powyższe oraz pozostałe wybrane badania dotyczące wpływu flozyn na erytropoezę, ryzyko niedokrwistości oraz nadkrwistości.

Tabela 2. Wpływ fioletyn na erytropoezę, ryzyko niedokrwistości oraz nadkrwistości – wybrane badania

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Schwarz i wsp. (2023) [37]	retrospektywne	pacjenci z cukrzycą typu 2	dapagliflozyna lub empagliflozyna	-	Średni czas wykonania badania krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosił 65,05 dni, a średni czas wykonania badania krwi po rozpoczęciu leczenia wynosił 262,68 dni.	Mediana wyjściowego HCT 41,6% na początku badania oraz 43,7% w badaniu po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,001$). ↓ częstości niedokrwistości (31,6% przed leczeniem 20% po rozpoczęciu leczenia; $p < 0,01$). ↑ częstości nadkrwistości (2,4% przed leczeniem 9,7% po rozpoczęciu leczenia; $p < 0,001$). ↑ HCT był większy u pacjentów przyjmujących empagliflozynę niż dapagliflozynę (5,31% vs 4,31%; $p < 0,001$). ↑ HCT.
Doi i wsp. (2025) [56]	RCT	pacjenci z cukrzycą typu 2	kanagliflozyna	placebo	2 lata	Po roku ↓ częstości niedokrwistości w porównaniu z placebo u kobiet (8,6% vs 17,6%; OR: 0,44 95% CI: 0,36–0,53) i mężczyzn (8,4% vs 21,1%; OR: 0,36; 95% CI: 0,31–0,41). Po 2 latach częstość niedokrwistości w porównaniu z placebo była niższa u kobiet (8,5% vs 20,8%; OR: 0,36; 95% CI: 0,28–0,46) i mężczyzn (9,6% vs 24,3%; OR 0,35; 95% CI: 0,30–0,4). Po roku ↑ częstości występowania nadkrwistości w porównaniu z placebo, u kobiet (5,2% vs 1,0%; OR: 5,48; 95% CI: 3,36–8,95) i mężczyzn (16,9% vs 5,5%; OR: 3,51; 95% CI: 2,97–4,15). Po 2 latach częstość występowania nadkrwistości była nadal wyższa w porównaniu z placebo, u kobiet (5,1% vs 1,3%; OR: 4,23; 95% CI: 2,37–7,58) i mężczyzn (13,8% vs 5,5%; OR: 2,84; 95% CI: 2,28–3,55).
Ferreira i wsp. (2022) [38]	RCT	pacjenci z niedokrwistością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	empagliflozyna	placebo	52 tygodnie	U pacjentów z niedokrwistością na początku badania różnice między empagliflozyną a placebo w HCT i HGB wynosiły odpowiednio 1,12% i 0,35 g/dl w 4. tygodniu oraz 1,64% i 0,69 g/dl w 12. tygodniu, 1,94% i 0,74 g/dl w 52. tygodniu. W porównaniu z placebo empagliflozyna spowodowała ↓ odsetka pacjentów z niedokrwistością w całym okresie obserwacji, z różnicą wynoszącą 4,9% w 4. tygodniu, 7,0% w 12. tygodniu i 8,5% w 52. tygodniu ($p < 0,001$ we wszystkich punktach czasowych). W porównaniu z placebo empagliflozyna powodowała ↑ odsetka pacjentów z nadkrwistością w całym okresie obserwacji, z różnicą wynoszącą 1,2% w 4. tygodniu, 4,0% w 12. tygodniu, i 3,2% w 52. tygodniu.

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Fuchs Andersen i wsp. (2023) [39] RCT Pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową Empagliflozyna				placebo	12 tygodni	↑ EPO o 2,6 IU/l (95% CI: 0,8–4,4; p = 0,0046). ↓ hepcydyny przy skorygowanym współczynniku zmiany wynoszącym 0,76 (95% CI: 0,59–0,97; p = 0,031, dla empagliflozyny mediana wartości początkowej 4,5 nmol/l [Q1–Q3 0,8–8,1], mediana po 12 tygodniach 1,9 nmol/l [0,8–4,8]). ↓ MCV przy skorygowanym współczynniku zmiany 1,01 (95% CI: 1,00–1,02; p = 0,0033).
Marques i wsp. (2023) [41]	retrospektywne	pacjenci z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i niedoborem żelaza leczeni żelazem dożywotnym	żelazo dożylnie + flozyna	żelazo dożylnie	co najmniej 30 dni po dożylnej suplementacji żelaza (pierwsze dostępne wartości co najmniej 30 dni po dożylnym podaniu żelaza)	U pacjentów stosujących żelazo dożylnie i flozyny ↑ HGB o +1,29 (0,89–1,69) g/dl i HCT o +2,95 (1,86–4,04)%. U pacjentów przyjmujących żelazo dożylnie w skojarzeniu z flozynami w porównaniu z osobami niestosującymi flozyn odnotowano większy ↑ HGB (+0,57 g/dl; 95% CI: 0,04–1,10 g/dl; p = 0,036) oraz HCT (+1,64%; 95% CI 0,18–3,11%; p = 0,029). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zmianach stężenia żelaza (p = 0,30), ferrytyny (0,59) i TSAT między osobami stosującymi i niestosującymi flozyn.
Hu i wsp. (2024) [48]	badanie kohortowe	pacjenci z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek w stadium 1–3	kanagliflozyna lub dapagliflozyna albo empagliflozyna lub ertugliflozyna	iksyzensatyd lub liraglutyd lub dulaglutyd albo semaglutyd	okres obserwacji 2,5 (1,3–4,1) roku	W porównaniu do analogów GLP-1 ryzyko niedokrwistości dla: flozyn (HR: 0,81, 95% CI: 0,73–0,90), dla kanagliflozyny (HR: 0,76; 95% CI: 0,64–0,90), empagliflozyny (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,89), dapagliflozyny (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,90). Flozyny w porównaniu do analogów GLP-1 wiązały się ze ↓ ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwistości (HR: 0,79; 95% CI: 0,71–0,87).
Hung i wsp. (2025) [17]	retrospektywne	kobiety z cukrzycą typu 2, po przebytych operacjach pomostowania żołądka metodą Roux-en-Y lub laparoskopowej resekcji żołądka	flozyny	gliptyny	3 lata	W grupie flozyn już po 3 miesiącach zaobserwowano istotnie niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,61, 95% CI: 0,41–0,91; p = 0,014). Niższe ryzyko utrzymywało się przez 3 lata obserwacji.

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Sánchez Fructuoso i wsp. (2023) [43]	wieloośrodkowe badanie obserwacyjne	pacjenci po przeszczepieniu nerki z wczesniej występującą cukrzycą typu 2 lub z cukrzycą potransplantacyjną	kanagliflozyna lub dapagliflozyna lub empagliflozyna lub ertugliflozyna	-	12 miesięcy	Po 6 miesiącach: ↑ HGB o 0,44 g/dl (95% CI: 0,28–0,58, $p < 0,001$), u pacjentów ze wczesniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 ↑ HGB o 0,32 g/dl (95% CI: 0,07–0,59; $p = 0,013$), u pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną ↑ HGB o 0,46 g/dl (95% CI: 0,28–0,65; $p < 0,001$), u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę ↑ HGB o 0,3 g/dl ($p = 0,21$), u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę ↑ HGB o 0,6 g/dl ($p < 0,001$), a u pacjentów przyjmujących empagliflozynę ↑ HGB o 0,4 g/dl ($p < 0,001$). Po 12 miesiącach wyniki uzyskano od 225 uczestników. HGB: wynik wyjściowy 13,6 (1,7) g/dl, po 6 miesiącach 14,1 (1,6) g/dl, po 12 miesiącach 14,2 (1,5) g/dl.
Wang i wsp. (2024) [44]	retrospektywne	pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową	empagliflozyna lub kanagliflozyna lub dapagliflozyna	-	pacjenci stosujący flozynę co najmniej 30 dni	↑ stężenia HGB o 0,596 g/dl ($p = 0,007$). ↑ HCT o 2,488% ($p = 0,002$). ↑ RBC o 0,327 M/μl ($p = 0,0003$). ↓ WBC o 0,2 tys./μl ($p = 0,616$). ↓ PLT o 0,32 tys./μl ($p = 0,979$).
Koshino i wsp. (2025) [57]	RCT	pacjenci z przewlekłą chorobą nerek	kanagliflozyna	placebo	52 tygodnie	↑ TIBC o 2,1% [95% CI: 0,4, 3,8; $p = 0,014$]. ↓ ferrytyny o 11,5% (95% CI: 7,1, 15,7; $p < 0,001$). U pacjentów, którzy mieli niedobór żelaza ↑ HGB o 0,67 g/dl (95% CI: 5,2, 8,2; $p < 0,001$) oraz HCT o 2,5% (95% CI: 2,1, 3,0; $p < 0,001$). U pacjentów, u których nie występował niedobór żelaza ↑ HGB o 73 g/dl (95% CI: 2, 8,5; $p < 0,001$) oraz HCT o 2,4% (95% CI: 2,1, 2,8; $p < 0,001$). W porównaniu z placebo ↓ ryzyka niedokrwistości (HR: 0,51, 95% CI: 0,41, 0,62; $p < 0,001$) oraz ↑ prawdopodobieństwa korekacji niedokrwistości (HR: 2,55; 95% CI: 2,01, 3,24; $p < 0,001$).
Wanner i wsp. (2018) [58]	RCT	pacjenci z cukrzycą typu 2, rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	empagliflozyna	placebo	192 tygodnie	U pacjentów, u których na początku badania eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² : empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,19 (0,06) g/dl (wartość wyjściowa) do 13,83 (0,03) g/dl (12. tydzień), w dawce 25 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,27 (0,06) g/dl (wartość wyjściowa) do 13,89 (0,03) g/dl (12. tydzień). U pacjentów, u których na początku badania eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² : empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,89 (0,03) g/dl (wartość wyjściowa) do 14,50 (0,02) g/dl (12. tydzień), w dawce 25 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,94 (0,03) g/dl (wartość wyjściowa) do 14,59 (0,02) g/dl (12. tydzień). Wartości HGB utrzymywały się na podobnym poziomie od 12. do 192. tygodnia.

Badanie	Typ badania	Pacjenci		Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza		
HCT – <i>hematocrit</i> , hematokryt; RCT – <i>randomized controlled trial</i> , randomizowane badanie kontrolowane; HGB – <i>hemoglobin</i> , hemoglobina; EPO – <i>erythropoietin</i> , erytropoetyna; MCV – <i>mean corpuscular volume</i> , średnia objętość krwinki czerwonej; TSAT – <i>transferrin saturation</i> , wysycenie transferyny; GLP-1 – <i>glucagon-like peptide-1</i> , peptyd glukagonopodobny typu 1, TIBC – <i>total iron-binding capacity</i> , całkowita zdolność wiązania żelaza; eGFR – <i>estimated glomerular filtration rate</i> , szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; RBC – <i>red blood cells</i> , erytrocyty; WBC – <i>white blood cells</i> , leukocyty; PLT – <i>platelets</i> , płytki krwi.					

Tabela 3. Wpływ poszczególnych flozyn zarejestrowanych w Polsce (stan na grudzień 2025) [59] oraz innych na wartości hematokrytu na podstawie metaanalizy Wang i wsp. (2021) [35]

Flozyna	Wpływ na HCT			Wpływ na HCT w zależności od dawki	
	WMD [%]	P	95% CI	dawka [mg]	WMD [%]
Flozyny zarejestrowane w Polsce					
Empagliflozyna	↑ 3,42	< 0,001	3,09–3,75	10	↑ 3,39
				25	↑ 3,44
Kanagliflozyna	↑ 2,63	< 0,001	2,30–2,96	100	↑ 2,91
				300	↑ 2,94
Dapagliflozyna	↑ 2,25	< 0,001	2,02–2,48	2,5	↑ 1,96
				5	↑ 2,27
				10	↑ 2,47
Ertugliflozyna	↑ 2,45	> 0,05	2,14–2,76	5	↑ 2,24
				15	↑ 2,64
Flozyny niezarejestrowane w Polsce					
Ipragliflozyna	↑ 1,85	> 0,05	1,62–2,07	12,5	↑ 1,26
				50	↑ 1,98

Flozyny przedstawione w metaanalizie, poza ertugliflozyną oraz ipragliflozyną, istotnie zwiększały HCT. U pacjentów otrzymujących wyższe dawki flozyny wartość HCT bardziej wzrosła niż u pacjentów otrzymujących niższe dawki tej samej flozyny.

WMD – *weighted mean difference*, warzona różnica średnich; HCT – *hematocrit*, hematokryt.

Związek flozyn z nadkrwistością

Erytrocytoza stanowi jedno z możliwych działań niepożądanych stosowania flozyn. Pacjenci leczeni tą grupą leków powinni być poinformowani o ryzyku jej rozwoju. U chorych z ciężką erytrocytozą zastosowanie flozyn wymaga indywidualnej oceny stosunku potencjalnych korzyści terapeutycznych do ryzyka [60]. U pacjentów przyjmujących flozyny zaleca się monitorowanie stężenia HGB oraz HCT, przy czym szczególną ostrożność należy zachować u osób z podwyższonymi wyjściowymi wartościami tych parametrów [61]. W przypadku ciężkiej erytrocytozy, po konsultacji zespołowej, można rozważyć przerwanie leczenia flozyną, jeśli są dostępne alternatywne opcje terapeutyczne [62]. Nie wiadomo jednak, czy u pacjentów bez nadkrwistości prawdziwej erytrocytemia stanowi rzeczywiste zagrożenie bezpieczeństwa. Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów leczonych flozynami, dlatego też decyzja o ewentualnym przerwaniu terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wskazań terapeutycznych i oczekiwanych korzyści klinicznych [54].

Tukker i wsp. (2023) opisali przypadek 57-letniego mężczyzny z przewlekłą niewydolnością serca, u którego wystąpiła policytomia jako działanie niepożądane dapagliflozyny. Pacjent zgłosił się w celu diagnostyki z powodu nasilających się w ostatnich miesiącach duszności i zmęczenia. Stwierdzono u niego sinicę obejmującą wargi, nos oraz palce. Wyjściowe stężenie HGB wynosiło 12,5 mmol/l a wartości HCT wynosiła 61%. Zdecydowano o odstawieniu dapagliflozyny. Już dzień po zakończeniu stosowania leku zaobserwowano spadek stężenia HGB i HCT odpowiednio do 11,8 mmol/l i 57%. Tydzień po odstawieniu flozyny wykonano flebotomię, po której sinica uległa zmniejszeniu, a pacjent zgłaszał mniejsze zmęczenie, choć nadal utrzymywała się duszność wysiłkowa. W dalszej obserwacji obserwowano stopniowy spadek stężeń HGB i wartości HCT, które po 3 miesiącach wynosiły odpowiednio 11,0 mmol/l i 53% [61]. Schwarz i wsp. (2023) wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 terapia dapagliflozyną oraz empagliflozyną wiązała się ze zwiększoną częstością nadkrwistości (tabela 2) [37]. Ferreira i wsp. (2022) wykazali, że u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stosowanie empagliflozyny również wiązało się ze zwiększeniem odsetka pacjentów z erytrocytozą (tabela 2) [38]. Doi i wsp. (2025) wykazali, że po roku stosowania kanagliflozyny częstość erytrocytozy istotnie wzrosła w porównaniu z placebo, zarówno u kobiet (5,2% vs 1,0%; OR: 5,48; 95% CI: 3,36–8,95), jak i u mężczyzn (16,9% vs 5,5%; OR: 3,51; 95% CI: 2,97–4,15), a pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Ponadto wykazano, że kanagliflozyna powo-

dowała większy wzrost wartości HCT w porównaniu z placebo, zarówno u pacjentów z niedokrwistością, prawidłowym HCT, jak i z erytrocytozą. U mężczyzn z erytrocytozą leczenie kanagliflozyną wiązało się z tendencją do zwiększonego ryzyka zawału serca (HR: 1,77; 95% CI: 0,76–4,13), natomiast u mężczyzn z niedokrwistością zaobserwowano zmniejszone ryzyko zawału serca (HR: 0,53; 95% CI: 0,34–0,83). U mężczyzn z prawidłowym HCT efekt leczenia był neutralny (HR: 1,00; 95% CI: 0,80–1,25) [56].

Lewis i wsp. (2025) wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie flozyn wiązało się z wyższą częstością występowania erytrocytozy w porównaniu z analogami GLP-1 oraz z gliptynami. W badaniu nie stwierdzono, aby nowo wykryta erytrocytoza wiązała się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu (HR: 1,26; 95% CI: 0,84–1,90), zawału mięśnia sercowego (HR: 0,92; 95% CI: 0,58–1,44) oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (HR: 1,56; 95% CI: 0,68–3,60). Palenie tytoniu, płeć męska oraz leczenie empagliflozyną (w porównaniu z dapagliflozyną) zwiększały ryzyko wystąpienia nowej erytrocytozy u pacjentów rozpoczynających terapię flozynami [63].

Podczas jednoczesnego stosowania flozyn oraz terapii zastępczej testosteronem (TRT) lekarze powinni monitorować parametry hematologiczne ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia erytrocytozy. Giovanna i wsp. (2019) opisali przypadki dwóch mężczyzn z cukrzycą typu 2 i hipogonadyzmem, u których w trakcie leczenia flozynami w skojarzeniu z TRT doszło do rozwoju erytrocytozy [64]. W badaniu Gosmanov i wsp. (2024) wykazano, że stosowanie flozyn w skojarzeniu z TRT wiązało się z wyższym ryzykiem erytrocytozy w porównaniu zarówno z monoterapią flozynami, jak i z samą TRT. Erytrocytozę stwierdzono u 1,5% pacjentów stosujących TRT, u 1% pacjentów leczonych flozynami, oraz u 4% pacjentów stosujących jednocześnie flozyny i TRT. W analizach niekorygowanych ryzyko wystąpienia erytrocytozy było istotnie wyższe w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie TRT (OR: 2,91, 95% CI: 1,87–4,31) oraz flozynami w monoterapii (OR: 4,99, 95% CI: 3,10–7,71). W modelach skorygowanych o wyjściowy hematokryt, BMI, wiek, obturacyjny bezdech senny, palenie tytoniu i stosowanie leków moczopędnych, zwiększone ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej erytrocytozy w grupie terapii skojarzonej pozostało istotne w porównaniu z TRT (OR: 2,49, 95% CI: 1,51–3,95), jak i z flozynami w monoterapii (OR: 3,80, 95% CI: 2,27–6,11) [65].

Podsumowanie

Flozyny, poza działaniem hipoglikemicznym, wykazują istotny wpływ na erytropoezę. Zwiększają stężenie

HGB i HCT poprzez poprawę funkcji komórek nerkowych odpowiedzialnych za produkcję EPO, aktywację szlaku HIF-2 α , zmniejszenie stężenia hepcydyny oraz zwiększenie dostępności żelaza dla syntezy HGB. Badania oraz metaanalizy potwierdzają, że flozyny redukcją ryzyko niedokrwistości m.in. wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek.

Na podstawie metaanalizy można stwierdzić, że wyższe dawki tej samej flozyny powodowały większy wzrost stężenia HCT niż dawki niższe. W jednym z badań zawartych w przeglądzie [58] zaobserwowano większy wzrost HGB przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 25 mg/dobę, w porównaniu ze stosowaniem jej w dawce 10 mg/dobę. Sugeruje to istnienie komponentu dawkozależnego. Poza dawką, nasilenie efektu hematologicznego może zależeć m.in. od płci, stanu pacjenta, współistniejących chorób oraz rodzaju zastosowanej flozyny.

Jednocześnie zaobserwowano wzrost częstości nadkrwistości u pacjentów przyjmujących flozyny. W związku z tym wskazane jest monitorowanie HGB i HCT, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo wysokimi stężeniami tych parametrów lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki zwiększające stężenie HGB lub HCT.

Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że flozyny mogą znaleźć zastosowanie zarówno w leczeniu, jak i prewencji niedokrwistości u wybranych grup pacjentów. Konieczne są jednak dalsze, dobrze zaprojektowane badania, które potwierdzą te działania oraz pozwolą precyzyjnie określić optymalne wskazania i profil bezpieczeństwa terapii.

Piśmiennictwo

- Suprapti E., Hadju V., Ibrahim E. et al.: Anemia: Etiology, Pathophysiology, Impact, and Prevention: A Review. *Iran J Public Health* 2025; 54(3): 509-520.
- Turner J., Parsi M., Badireddy M.: Anemia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/> (accessed 7.12.2025).
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T.: Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133(1): 40-50.
- Santini V.: Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 348-356.
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T.: Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133(1): 40-50.
- Kim S., Koh H.: Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean J Pediatr* 2015; 58(10): 363-368.
- Wouters H.J.C.M., van der Klauw M.M., de Witte T. et al.: Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica* 2019; 104(3): 468-476.
- Wiciński M., Liczner G., Cadelski K. et al.: Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients* 2020; 12(6): 1784.
- Patel K.V., Guralnik J.M.: Prognostic implications of anemia in older adults. *Haematologica* 2009; 94(1): 1-2.
- Ince C.: Blood Transfusions Correct Anemia and Improve Tissue Oxygenation in Surgical and Critically ill Patients. *Turk J Anesth Reanim* 2017; 45(3): 119-121.
- Xia H., Shen H., Cha W. et al.: The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 632318.
- Kung W.M., Yuan S.P., Lin M.S. et al.: Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* 2021; 11(6): 777.
- Palmer K., Vetrano D.L., Marengoni A. et al.: The Relationship Between Anaemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(8): 965-974.
- Esquinas-Requena J.L., Lozoya-Moreno S., García-Nogueras I. et al.: Anemia increases mortality risk associated with frailty or disability in older adults: The FRADEA Study. *Aten Primaria* 2020; 52(7): 452-461.
- Arkew M., Asmerom H., Gemechu K. et al.: Global Prevalence of Anemia Among Type 2 Diabetic Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; 16: 2243-2254.
- Kansara A., Mubeen F., Shakil J.: SGLT2 Inhibitors in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Disease: A Literature Review. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022; 18(4): 62-72.
- Hung K.C., Chang L.C., Ho C.N. et al.: Association Between SGLT-2 Inhibitors Use and Incidence of Anemia in Female Patients Undergoing Metabolic and Bariatric Surgery: A Retrospective Study. *Obes Surg* 2025; 35(10): 4402-4410.
- Tsiftoglou A.S.: Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells* 2021; 10(8): 2140.
- Weidemann A., Johnson R.S.: Nonrenal regulation of EPO synthesis. *Kidney Int* 2009; 75(7): 682-688.
- Packer M.: Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur Heart J* 2023; 44(48): 5027-5035.
- Kim M.K., Baek K.H., Lim D.J. et al.: Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 90-95.
- Sano M., Goto S.: Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019; 139(17): 1985-1987.
- Uthman L., Baartscheer A., Schumacher C.A. et al.: Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol* 2018; 9: 1575.
- Stankovic S., Miloradovic Z., Petrovic V. et al.: Redefining SGLT2 inhibitors through cytoprotective mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2026; 1016: 178647.
- Packer M.: How can sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(12): 2287-2296.
- Lipiński P., Starzyński R.R.: Regulacja ogólnoustrojowej homeostazy żelaza przez hepcydynę. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 65-73.
- Ghanim H., Abuaysheh S., Hejna J. et al.: Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgaa057.
- Matuszewski W., Tomaszek L., Szklarz M. et al.: Beyond the Cardio-Renal-Metabolic Axis: Emerging Therapeutic Targets and Novel Mechanisms of Action of Flozins. *J Clin Med* 2025; 14(18): 6348.
- O'Neill J., Fasching A., Pihl L. et al.: SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol* 2015; 309(3): F227-F234.
- Safran M., Kim W.Y., O'Connell F. et al.: Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: Assessment of an oral agent that stimulates erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(1): 105-110.
- Hare G.M.T., Zhang Y., Chin K. et al.: Impact of sodium glucose linked cotransporter-2 inhibition on renal microvascular oxygen tension in a rodent model of diabetes mellitus. *Physiol Rep* 2021; 9(12): e14890.
- Wang J., Silaghi P., Guo C. et al.: Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 improves anaemia in mice and humans with sickle cell disease, and reduces infarct size in a murine stroke model. *J Cell Mol Med* 2024; 28(17): e70091.

33. Yamazaki D., Konishi Y., Morikawa T. et al.: Failure to confirm a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced hematopoietic effect in non-diabetic rats with renal anemia. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 834-843.
34. Kanbay M., Tapoi L., Ureche C. et al.: Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(4): 827-841.
35. Wang X., Fu R., Liu H. et al.: The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021; 10(6): 6467-6481.
36. Rehman H., Postoev A., Rawat A. et al.: Dapagliflozin and Anemia Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Hemoglobin Levels, Anemia Correction, and Incidence in Patients With and Without Heart Failure. *Cureus* 2025; 17(10): e95004.
37. Schwarz Y., Klein P., Lev-Shalem L.: Masked anemia and hematocrit elevation under sodium glucose transporter inhibitors: findings from a large real-world study. *Acta Diabetol* 2023; 61(1): 99-105.
38. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J. et al.: Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 708-715.
39. Fuchs Andersen C., Omar M., Glenthøj A. et al.: Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(2): 226-234.
40. Sarabhai T., Kostev K.: SGLT2 inhibitor therapy and lower incidence of iron deficiency anaemia in patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study from Germany. *Diabetes Obes Metab* 2025; 27(11): 6559-6566.
41. Marques P., Matias P., Packer M. et al.: Erythropoietic response after intravenous iron in patients with heart failure and reduced ejection fraction with and without background treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(12): 2191-2198.
42. Alruwaili W., Ahmad S., Berzingi S. et al.: Clinical Outcomes of Intravenous Iron Therapy in Systolic Heart Failure Patients Receiving SGLT2 Inhibitors. *Am J Cardiol* 2025; 254: 5-12.
43. Sánchez Fructuoso A.I., Bedia Raba A., Banegas Deras E. et al.: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J* 2023; 16(6): 1022-1034.
44. Wang J., Silaghi P., Guo C. et al.: Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 improves anaemia in mice and humans with sickle cell disease, and reduces infarct size in a murine stroke model. *J Cell Mol Med* 2024; 28(17): e70091.
45. Steinmetz T., Goldman S., Kagan K.B.T. et al.: The Beneficial Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Anemia in Type 2 Diabetes-A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(11): 3057-3065.
46. Tan G.S.Q., Morton J.I., Wood S. et al.: SGLT-2 Inhibitor Use and Cause-Specific Hospitalization Rates: An Outcome-Wide Study to Identify Novel Associations of SGLT-2 Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2024; 115(6): 1304-1315.
47. Packer M.: Alleviation of Anemia by SGLT2 Inhibitors in Patients with CKD: Mechanisms and Results of Long-Term Placebo-Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 19(4): 531-534.
48. Hu J.C., Shao S.C., Tsai D.H. et al.: Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD. *JAMA Netw Open* 2024; 7(3): e240946.
49. Docherty K.F., Curtain J.P., Anand I.S. et al.: Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(4): 617-628.
50. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J. et al.: Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 708-715.
51. Oshima M., Neuen B.L., Jardine M.J. et al.: Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDESCENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(11): 903-914.
52. Koshino A., Schechter M., Chertow G.M. et al.: Dapagliflozin and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evid* 2023; 2(6): EVIDo2300049.
53. Madero M., Chertow G.M., Mark P.B.: SGLT2 Inhibitor Use in Chronic Kidney Disease: Supporting Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Health. *Kidney Med* 2024; 6(8): 100851.
54. Del Vecchio L., Peiti S., Pucci Bella G. et al.: SGLT2 Inhibitors in Glomerulonephritis: Beyond Nephroprotection? *J Clin Med* 2025; 14(10): 3533.
55. Schwarz Y., Klein P., Lev-Shalem L.: Masked anemia and hematocrit elevation under sodium glucose transporter inhibitors: findings from a large real-world study. *Acta Diabetol* 2023; 61(1): 99-105.
56. Doi Y., Hamano T., Yamaguchi O. et al. Canagliflozin may increase thromboembolic events in males with erythrocytosis but not in females. *Blood Adv* 2025; 9(13): 3202-3212.
57. Koshino A., Heerspink H.J.L., Jongs N. et al.: Canagliflozin and iron metabolism in the CREDESCENCE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2025; 40(4): 696-706.
58. Wanner C., Lachin J.M., Inzucchi S.E. et al.: Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2): 119-129.
59. „Rejestr produktów leczniczych”; <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 8.12.2025).
60. Liu J., Chin-Yee B., Ho J. et al.: Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. *Blood Adv* 2025; 9(9): 2108-2118.
61. Tukker M., Bruwiere E., Bos S. et al.: SGLT2 Inhibitor-Related Polycythemia in a Patient With Chronic Heart Failure: A Potential Severe Adverse Event. *Circ Heart Fail* 2023; 16(7): e010613.
62. Chin-Yee B., Solh Z., Hsia C. et al.: Erythrocytosis induced by sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Can Med Assoc J* 2020; 192(42): e1271.
63. Lewis M., Burrack N., Heymann A. et al.: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Erythrocytosis, and Thrombosis in Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2025; 8(6): e2517086.
64. Motta G., Zavattaro M., Romeo F. et al.: Risk of Erythrocytosis During Concomitant Testosterone and SGLT2-Inhibitor Treatment: A Warning From Two Clinical Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3): 819-822.
65. Gosmanov A.R., Gemoets D.E., Schumacher K.A.: Increased risk of erythrocytosis in men with type 2 diabetes treated with combined sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and testosterone replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2024; 47(10): 2615-2621.

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów związany z niniejszą publikacją.

Adres do kontaktu:

Patryk Osiński
e-mail: 18044ckp@lazarowski.edu.pl

Type 2 Myocardial Infarction Unmasking Critical Left Main Coronary Artery Stenosis in Severe Anemia due to Addison-Biermer Disease: A Case Report

Maciej Zieliński^{1 A,B,C,D}

ORCID: 0009-0000-7050-7403

Maciej Radziszewski^{2 B,C,D}

ORCID: 0009-0000-8689-4831

Małgorzata Wojciechowska^{2 A,C,D,F}

ORCID: 0000-0003-0995-1171

Piotr Pawluczuk^{1 B,C,D}

ORCID: 0009-0009-6732-2892

Maciej Zarębiński^{1 A,D,E,F}

ORCID: 0000-0002-6782-3605

¹ Invasive Cardiology Unit, Independent Public Specialist Western Hospital John Paul II, Grodzisk Mazowiecki, Poland; Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland;

² Laboratory of Centre for Preclinical Research, Department of Experimental and Clinical Physiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026/m.zielinski/m.wojciechowska/m.radziszewski/p.pawluczuk/m.zarebinski



ABSTRACT

Type 2 Myocardial Infarction Unmasking Critical Left Main Coronary Artery Stenosis in Severe Anemia due to Addison-Biermer Disease: A Case Report

Zieliński M.¹, Wojciechowska M.², Radziszewski M.², Pawluczuk P.¹, Zarębiński M.¹

¹ Invasive Cardiology Unit, Independent Public Specialist Western Hospital John Paul II, Grodzisk Mazowiecki, Poland; Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland; ² Laboratory of Centre for Preclinical Research, Department of Experimental and Clinical Physiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

To this day, myocardial infarction (MI) remains the leading cause of mortality worldwide. While its etiology is multifactorial, anemia – regardless of its underlying cause – may either accompany MI as a comorbidity or serve as a direct precipitant of myocardial ischemia, particularly in cases of type 2 MI. Importantly, anemia diagnosed at hospital admission has been recognized as an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes, including both short- and long-term mortality, irrespective of its role in the pathogenesis of MI.

In the case presented, severe macrocytic anemia caused by vitamin B12 deficiency resulted in acute coronary syndrome without ST-segment elevation (NSTEMI-ACS). Because of typical chest pain and deep ST-segment depression in multiple leads, the patient was initially qualified for urgent coronary angiography. In the meantime, however, morphology results revealed severe anemia, and a noninvasive strategy was chosen. During hospitalization, the patient's blood deficiency was corrected, the cause of anemia was identified, and treatment was initiated.

STRESZCZENIE

Zawał serca typu 2 ujawniający krytyczne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej w przebiegu ciężkiej niedokrwistości spowodowanej chorobą Addisona-Biermera – opis przypadku

Zieliński M.¹, Wojciechowska M.², Radziszewski M.², Pawluczuk P.¹, Zarębiński M.¹

¹ Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Szpital Zachodni im. Jana Pawła II, Grodzisk Mazowiecki, Polska; Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa, Polska; ² Laboratorium Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Zawał mięśnia sercowego (MI) w dalszym ciągu pozostaje główną przyczyną zgonów na całym świecie. Anemia – niezależnie od przyczyny – może współistnieć z zawałem jako choroba współtowarzysząca, ale również być bezpośrednim czynnikiem wywołującym niedokrwienie mięśnia sercowego, szczególnie gdy mówimy o zawale typu 2. Co istotne, niedokrwistość stwierdzona w chwili przyjęcia do szpitala jest uznawana za niezależny czynnik prognostyczny niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, wliczając w to zarówno krótkoterminową, jak i długoterminową śmiertelność.

W przedstawionym przypadku ciężka niedokrwistość doprowadziła do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). Ze względu na objawy kliniczne i zmiany niedokrwienne w EKG przy przyjęciu pacjent początkowo zakwalifikowany został do pilnej koronarografii. Jednak w międzyczasie wyniki morfologii krwi ujawniły ciężką niedokrwistość makrocytarną, co skłoniło lekarzy do podjęcia decyzji o wstrzymaniu zabiegu i wdrożeniu leczenia zachowawczego. Podczas hospitalizacji dokonano transfuzji preparatów krwiopochodnych i wdrożono substytucję witaminy B12.

Coronary angiography was performed two months later, once blood counts had normalized, revealing significant stenosis of the distal segment of the left main coronary artery (LMCA) and critical ostial stenosis of the left anterior descending artery (LAD). This case report provides a starting point for discussing the optimal timing of coronary angiography in the setting of NSTEMI-ACS with concomitant anemia and urges deliberate consideration of any potential delay, as well as follow-up treatment.

Keywords: myocardial infarction, macrocytic anemia, vitamin B12, atherosclerosis

Koronarografia przeprowadzona dwa miesiące później po unormowaniu parametrów morfologii krwi, ujawniła istotne zwężenie dystalnego odcinka pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) oraz krytyczne zwężenie ujścia gałęzi przedniej zstępującej (LAD). Przypadek ten stanowi punkt wyjścia do dyskusji nad optymalnym momentem wykonania koronarografii w kontekście NSTEMI-ACS współistniejącego z niedokrwistością oraz skłania do rozważnego przemyślenia kwestii potencjalnych opóźnień w diagnostyce i dalszym leczeniu.

Słowa kluczowe: zawał mięśnia sercowego, niedokrwistość makrocytarna, witamina B12, miażdżyca

Introduction

Myocardial infarction (MI) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, posing significant diagnostic and therapeutic challenges in clinical practice. By definition, MI is classified into five types based on underlying pathophysiology, which correspond to different treatment strategies and varying prognoses. Type 1 MI is caused by atherothrombotic events, whereas type 2 MI encompasses a broader group of conditions characterized by secondary ischemia resulting from a mismatch between oxygen supply and demand [1, 2].

After establishing the diagnosis of MI, it is crucial to differentiate between type 1 and type 2 in order to select the most effective treatment [3]. High-risk type 1 MI usually requires reperfusion by invasive revascularization (percutaneous coronary intervention or, far less frequently, coronary artery bypass grafting), whereas in type 2 MI the treatment approach should focus on alleviating the primary underlying causes of ischemia, which can be diverse [4].

Anemia can either coexist with any type of MI as a comorbidity or act as a direct cause of ischemic myocardial injury, leading to type 2 MI. In the first scenario, it is often secondary to bleeding associated with the administration of antiplatelet or anticoagulant therapy. Upper gastrointestinal bleeding may be further promoted by stress ulcer formation. In addition, hematuria can result from traumatic or improperly placed urinary catheters in severely ill patients.

Regardless of its role in precipitating MI, anemia measured on hospital admission for acute coronary syndrome has been identified as an independent predictor of adverse cardiac events, as well as increased short- and long-term mortality. In one study, patients with moderate to severe anemia (Hb concentration < 11 g/dL) had a twofold increase in long-term mortality risk [5]. Several explanations have been proposed in the literature to account for this association, including impairment of myocardial remodeling and excessive inflammation [2].

According to the WHO definition, severe anemia is diagnosed if the hemoglobin (Hb) level falls below 8 g/dL and requires immediate blood transfusion [6]. Another approach to categorizing anemia utilizes the mean size of erythrocytes, denoted by mean corpuscular volume (MCV). An MCV under 80 fL signifies microcytic anemia, and an MCV over 100 fL is considered macrocytic; values in between are classified as normocytic. Microcytic anemia results from iron deficiency and accompanies chronic bleeding; it is especially frequent in gastrointestinal tract cancers. In contrast, normocytic anemia is typical of acute anemia (mainly bleeding, less often hemolysis), as well as chronic kidney disease and bone marrow disorders. Macrocytic anemia is generally related to vitamin B12 and folic acid deficiency.

Macrocytic anemia

Macrocytic anemia can be further subdivided into megaloblastic and non-megaloblastic types based on the presence of enlarged nucleated red blood cells (macroovalocytes) in a peripheral blood smear [7]. The most common cause of megaloblastic anemia is vitamin B12 deficiency [8], which itself can be caused by various factors, such as pernicious anemia (also known as Addison–Biermer disease), chronic overconsumption of alcohol, or *Diphyllobothrium latum* infection.

Pernicious anemia is a relatively rare condition, with general population prevalence estimates ranging from 1/10,000 to 1/1,000 [8]. It is caused by the presence of autoantibodies directed against parietal cells (specifically their H⁺/K⁺ ATPase) and/or intrinsic factor, which is required for vitamin B12 absorption. The consequences of vitamin B12 deficiency are hematological (megaloblastic anemia) and neurological (peripheral neuropathy). Neurological manifestations result from impaired myelination, most prominently affecting the posterior and lateral columns of the spinal cord, leading to sensory deficits in the lower limbs (symmetric paresthesia, numbness, and unsteady

gait). Additionally, the accumulation of methylmalonate in the central nervous system—a neurotoxic metabolite—may further exacerbate neurological damage and can be associated with nonspecific psychiatric symptoms such as apathy, anxiety, confusion, memory loss, or cognitive decline.

The clinical course of pernicious anemia is typically insidious, with symptoms developing gradually over an extended period. As a result, patients may fail to recognize or report their manifestations, having adapted to the subtle, progressive nature of the condition. Most individuals with vitamin B12 deficiency present for medical evaluation due to nonspecific symptoms attributable to anemia, such as fatigue, pallor of the skin, and headaches.

The main objective of investigating the exact etiology of vitamin B12 deficiency is to identify patients who require lifelong cobalamin replacement therapy (e.g., those suffering from pernicious anemia), as opposed to those with inadequate intake (e.g., an improperly balanced vegan diet) or *Diphyllobothrium latum* infection. According to the British Committee for Standards in Hematology guidelines, anti-intrinsic factor antibodies (anti-IFAB) should be checked in all symptomatic patients. However, although highly specific (95%), their sensitivity is low (anti-IF antibodies are present in 40–60% of cases), which means that patients negative for anti-IFAB may still have pernicious anemia. The diagnosis of “antibody-negative pernicious anemia” is made if no other causes of vitamin B12 deficiency are found. Consequently, treatment should be initiated without delay to prevent further exacerbation of neurological deficits. Therefore, in clinical practice, anti-IFAB testing is often initially omitted, since the result does not influence the course of treatment and does not rule out pernicious anemia.

Moreover, gastroscopic biopsy may be performed to assess for atrophic gastritis, as it is often associated with pernicious anemia.

Although the treatment of vitamin B12 deficiency anemia is simple and based solely on supplementation, in patients with pernicious anemia, a lifelong parenteral regimen is required. It is worth noting that hematological abnormalities may be absent, so vitamin B12 deficiency may present exclusively with neurological manifestations. Nonetheless, early treatment is essential to avoid permanent neurological disability.

Case

A 72-year-old male with a history of smoking and treated for arterial hypertension was admitted to the emergency department with a diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The patient reported severe chest pain accompanied by torsions.

On ECG, there were diffuse ST-segment depressions in most leads, with ST elevation in aVR (Fig. 1A).

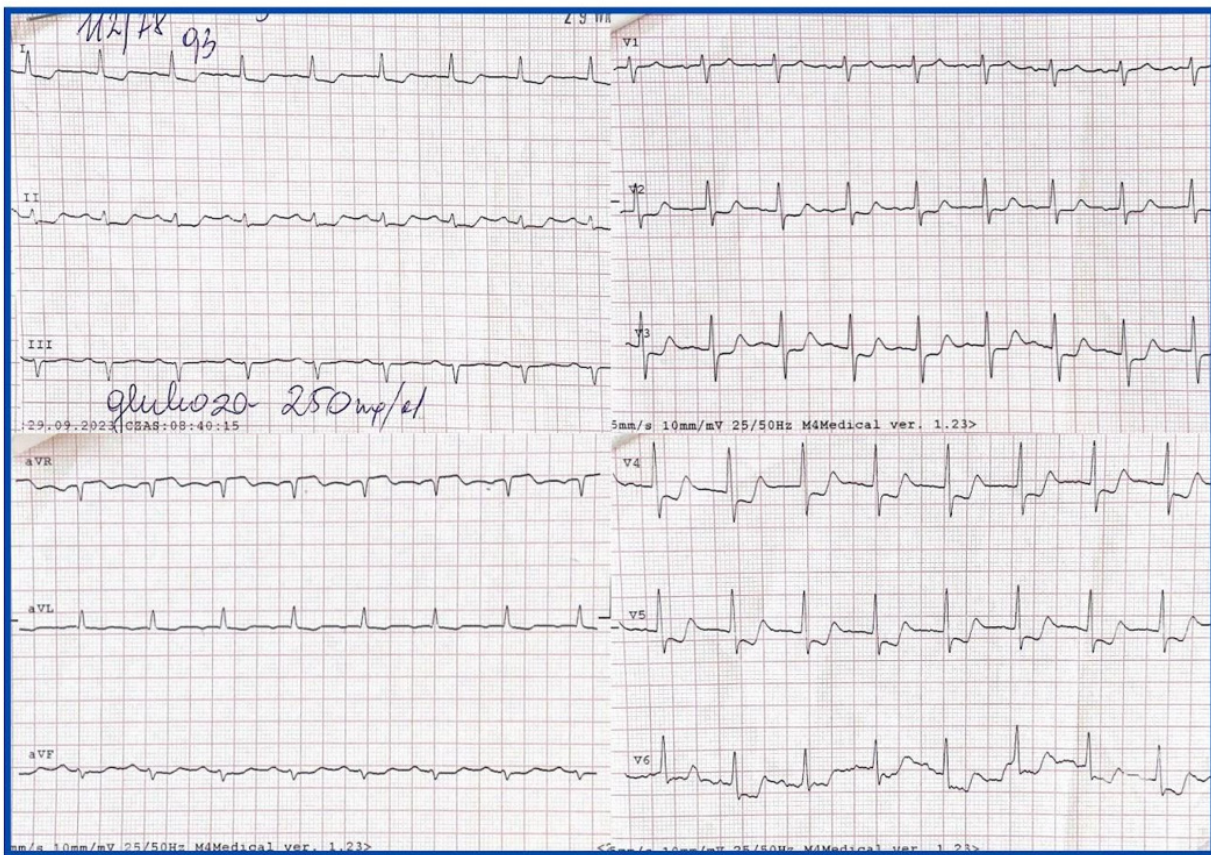
On admission, the patient was still experiencing chest pain. Vital signs were as follows: blood pressure 112/78 mmHg and heart rate 93 bpm. The patient was hemodynamically stable, and physical examination revealed no signs of heart failure (Killip class I).

Because of the clinical presentation and ischemic changes on ECG suggesting left main stenosis, proximal left anterior descending artery stenosis, or triple-vessel coronary artery disease [9], the patient was qualified for urgent coronary angiography [4]. In the meantime, however, laboratory results revealed severe anemia with Hb 5.7 g/dL (Tab. 1), and a decision was made to defer the procedure. The patient had no signs of active bleeding, was hemodynamically stable, and had no arrhythmias. He underwent an urgent red blood cell transfusion (two units of packed red blood cells), which relieved his chest pain. ECG performed after the transfusion showed significantly reduced ischemic changes (Fig. 1B), echocardiography revealed hypokinesis of the apex and apical segments of the left ventricle with an LVEF of 50%, and troponin was elevated with a dynamic profile consistent with MI (Tab. 1).

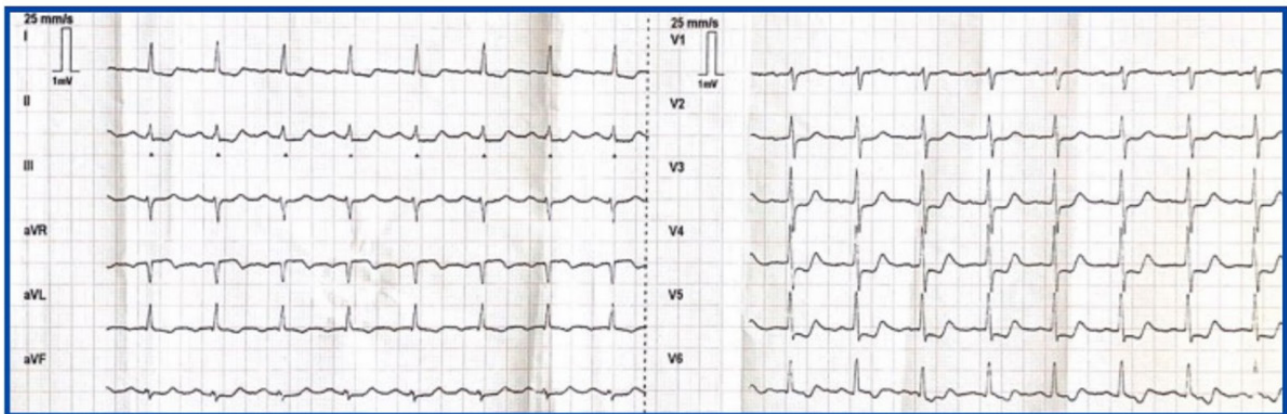
Further hematological evaluation revealed pancytopenia, macrocytic anemia, and decreased serum vitamin B12 concentration, with normal folic acid levels. During a comprehensive clinical interview, the patient reported neurological and psychiatric symptoms over the past year, including paresthesia, muscle weakness, and motor difficulties, memory problems, and a persistently low mood. Due to progressive cognitive decline and prolonged social withdrawal, the patient's family ultimately encouraged him to seek medical attention. Notably, during the physically demanding journey to the healthcare facility, the patient experienced chest pain and was admitted to the hospital.

As part of the diagnostic evaluation for anemia, an upper gastrointestinal endoscopy was performed. Histopathological analysis of biopsy specimens from the fundus and antrum revealed chronic atrophic gastritis with features typical of pernicious anemia—including glandular atrophy, intestinal metaplasia, and chronic lymphoplasmacytic infiltration. No evidence of *Helicobacter pylori* infection was found. Additionally, the patient was evaluated by a psychiatrist and a neurologist, who concluded that the neurological and psychiatric symptoms were attributable to vitamin B12 deficiency. The clinical presentation was consistent with Addison–Biermer disease, indicating it as the cause of anemia.

During hospitalization, the patient received four units of packed red blood cells and one unit of platelet concentrate. Moreover, intramuscular vitamin B12



A



B

Figure 1. ECG recorded at 25 mm/s. A. On admission, ST-segment depressions in leads I, II, aVF, V2–V6, negative T wave in lead aVL, and ST elevation in lead aVR. B. ECG taken on the same day after transfusion of two units of red blood cells—less severe ST-segment changes

injections were administered. A gradual improvement in hematological parameters was observed. The patient was mobilized and did not experience recurrence of angina. An LVEF of 50% was confirmed on follow-up examination. He was discharged home after 2 weeks of hospitalization and prescribed nebivolol 5 mg once daily, atorvastatin 5 mg once daily, folic acid 5 mg once daily, and vitamin B12 250 µg once

weekly. However, due to severe ECG abnormalities on admission, markedly elevated troponin levels, and segmental wall motion abnormalities on echocardiography, he was scheduled for coronary angiography once his blood counts normalized. Coronary angiography was performed after two months, when blood counts had normalized. At that point, the patient had no psychiatric or neurological symptoms and was in

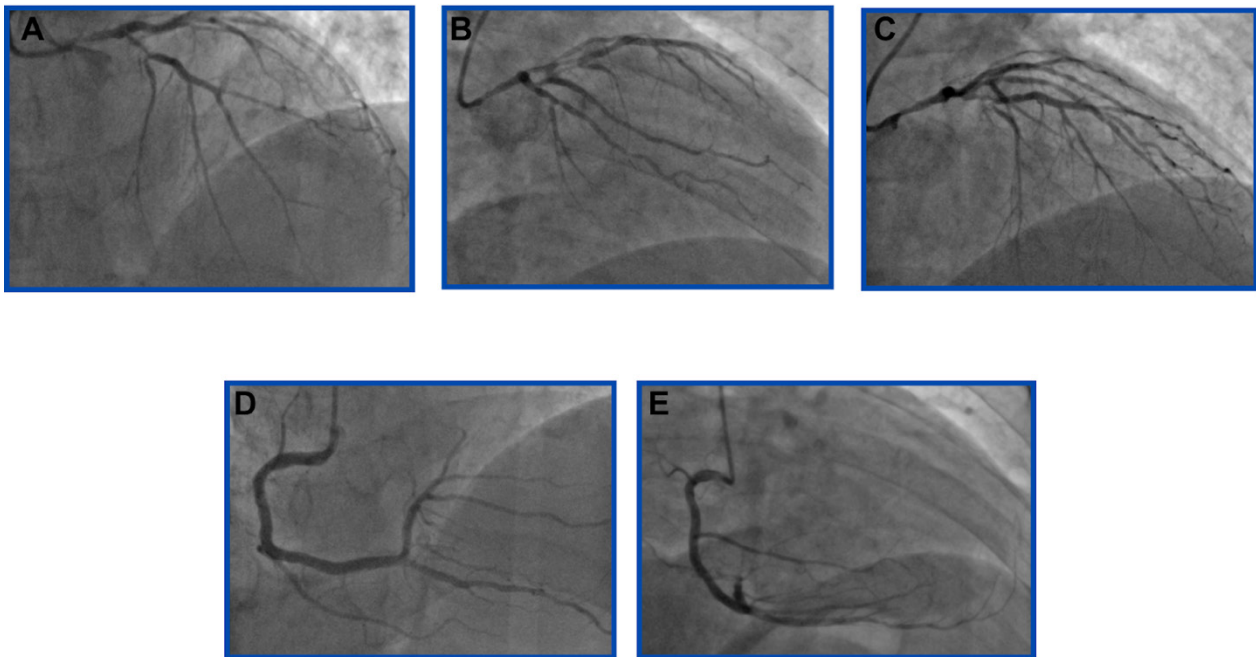


Figure 2. Coronary angiography prior to PCI. A: LCA: significant tight stenosis of the ostial LMCA and proximal segment of the left anterior descending (LAD) artery (left cranial view). B: LCA: significant tight stenosis of the proximal segment of the LAD with impaired TIMI 2 flow; circumflex artery without abnormalities. C: LCA: significant tight stenosis of both the LMCA and proximal segment of the LAD (right cranial view). D: RCA: no abnormalities. E: RCA: retrograde filling of the distal LAD segment

a good mood, active, and socially engaged. He denied chest pain during this period. On resting ECG, slight ischemic changes were still present.

The examination revealed right coronary artery dominance with retrograde filling of the periapical segment of the left anterior descending artery (LAD), visible in the RAO projection. In the left coronary artery, stenosis of the distal segment of the trunk was found (minimal lumen area of 3.38 mm² on IVUS), which was combined with critical ostial stenosis of the LAD (minimal lumen area of 4.36 mm² on IVUS).

A cardiothoracic surgery consultation was proposed, but the patient refused. Therefore, percutaneous coronary intervention (PCI) was performed using a single-stent technique with proximal optimization. The procedure restored normal angiographic parameters—full vessel lumen, patent circumflex artery, and no visible dissections. The results were confirmed by post-PCI IVUS, where the minimal lumen area of the trunk was 8 mm² and that of the LAD ostium was 6 mm². Dual antiplatelet loading was performed before the procedure.

Conclusions

Anemia accompanying ACS is a well-established predictor of increased short- and long-term mortality [10]. Although severe anemia can independently precipitate type 2 MI, current evidence suggests that

it is frequently not the sole underlying cause. In an analysis of the ACS registry by Sudarsky et al. [11], 95% of anemic patients who underwent coronary angiography demonstrated obstructive coronary artery disease, and 78% were deemed suitable for revascularization, indicating a multifactorial pathophysiology in most cases. This underscores the need for increased vigilance among clinicians, who should remain cautious about the possibility of significant underlying coronary artery disease, with anemia merely exacerbating ischemia.

Importantly, the underlying cause of anemia may further modulate ischemic risk. In vitamin B12 deficiency, impaired DNA synthesis leads to ineffective hematopoiesis, usually affecting all three cell lines, including reduced platelet counts. Moreover, the decreased erythrocyte count is accompanied by reduced red blood cell deformability, limiting their passage through stenotic vessels and the microcirculation. Together, these abnormalities exacerbate tissue hypoxia and may further complicate the clinical course in ACS.

In this context, early red blood cell (RBC) transfusion may serve as an appropriate initial strategy to enhance oxygen delivery, particularly in hemodynamically compromised patients. However, as highlighted by the present case, it remains essential to maintain a high index of suspicion for concomitant coronary artery disease, which may necessitate definitive diagnostic and therapeutic intervention.

Table 1. Changes in the patient's laboratory parameters

Parameter (normal range) [units]	The day of admission	Day 2 of hospitalization	Discharge from the hospital	2 months after
HGB (12.2–15.8)[g/dL]	5.7	7.9	8.8	15.2
HCT (37.0–45.0) [%]	17.3	22.8	26.1	48.8
MCV (80.0–96.0)[fL]	123.6	108.1	107.9	85.2
WBC (4.00–10.00) [$10^3/\mu\text{L}$]	2.21	2.77	7.74	8.49
PLT (130–400) [$10^3/\mu\text{L}$]	34	37	246	223
B12 (197–771) [pg/mL]	62	-	-	-
Folic acid (2.0–9.1) [ng/mL]	4.2	-	-	-
Fe (33–193) [$\mu\text{g}/\text{dL}$]	112	-	-	-
Troponin Ths (0.00–0.014) [ng/mL]	0.035 -> 1.93	3.71	0.239	-
CK-MB (0.1–4.87) [ng/mL]	1.89 -> 81.51	58.82	0.63	-

In patients qualified for initial conservative management of ACS, high-dose statin therapy should be initiated, and antiplatelet treatment should be considered. In this case, failure to administer a high-dose statin and at least one antiplatelet agent constituted a management error—particularly after the cause of anemia had been identified and hematological parameters had improved, including normalization of the platelet count. This is especially important given the presence of significant ischemic changes on ECG, regional wall motion abnormalities on echocardiography, and elevated troponin levels, all of which strongly suggest an underlying coronary etiology.

Another important aspect is the timing of coronary angiography. According to the 2023 ESC guidelines, if angiography in the course of non-ST-elevation MI is not indicated urgently or within the early 24-hour window, its timing should be guided by clinical stabilization and optimization of comorbid conditions but performed prior to hospital discharge [4]. In our patient, however, given the incomplete recovery of cognitive function, persistently abnormal blood counts (Hb 8.8 g/dL at discharge), and the absence of clinical symptoms after mobilization on the ward, we elected to postpone coronary angiography until full clinical stabilization. The patient was advised to limit strenuous physical activity until the procedure was performed. In retrospect, after reviewing the coronary imaging, the decision to delay coronary angiography is questionable.

An entirely distinct issue is microcytic anemia (usually secondary to chronic blood loss), where invasive treatment of coronary artery disease—and the associated need for dual antiplatelet therapy (DAPT)—carries an increased risk of ongoing bleeding. In such cases, it is essential to identify and, if possible, eliminate the source of bleeding. In patients with a high likelihood of underlying coronary artery disease—evidenced by

persistent symptoms despite blood transfusion and restoration of hemoglobin levels above 8 g/dL, such as resting angina, hemodynamic instability, or electrical disturbances—it is advisable to perform coronary angiography and consider the use of stents with the shortest possible duration of DAPT or, alternatively, drug-coated balloons.

An additional, somewhat peripheral yet important issue is the threshold at which red blood cell (RBC) transfusion should be prioritized. Currently, there is no clear consensus or universally accepted guideline defining a specific hemoglobin level that mandates transfusion in the setting of ACS. While the World Health Organization generally recommends transfusion when hemoglobin falls below 8 g/dL in stable patients, this threshold may not be appropriate in the context of myocardial ischemia, where oxygen delivery is critical. Several observational studies have suggested that liberal transfusion strategies (e.g., transfusion at Hb <10 g/dL) might be associated with better outcomes in patients with ACS, but randomized controlled trials have yielded conflicting results. For example, the REALITY trial [12] compared restrictive (Hb <8 g/dL) versus liberal (Hb <10 g/dL) transfusion strategies in patients with MI and anemia. It found no significant difference in major adverse cardiac events between the two groups, although some subgroups may benefit from a more liberal approach. Importantly, both undertransfusion and overtransfusion carry risks—the former due to inadequate oxygen delivery and the latter due to increased blood viscosity, volume overload, and potential prothrombotic effects. Therefore, transfusion decisions should be individualized, taking into account the patient's hemodynamic stability, extent of ischemia, ongoing bleeding, comorbidities, and clinical symptoms, rather than relying solely on a fixed hemoglobin value. Further research is needed to establish

evidence-based transfusion thresholds specifically tailored to patients with ACS.

In summary, the intricate interplay between anemia and myocardial ischemia highlights the need for intervention studies to establish evidence-based guidelines on whether and when to perform coronary angiography in MI and when to choose a conservative strategy, so that outcomes for these patients can be optimized. Additionally, it should be noted that anemia as the sole etiology is uncommon; more often, anemia serves to unmask underlying coronary artery disease.

References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al.: Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(18): 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
2. Padda J., Khalid K., Hitawala G. et al.: Acute anemia and myocardial infarction. *Cureus* 2021; 13(8): e17096. doi: 10.7759/cureus.17096.
3. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al.: 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024; 13(1): 55-161. doi: 10.1093/ehjacc/zuad107.
4. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the Task Force for the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; 44: 3720-3826.
5. Colombo M.G., Kirchberger I., Amann U. et al.: Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 50. doi: 10.1186/s12872-018-0785-5.
6. Franchini M., Marano G., Mengoli C. et al.: Red blood cell transfusion policy: a critical literature review. *Blood Transfus* 2017; 15(4): 307-317. doi: 10.2450/2017.0059-17.
7. Green R., Dwyre D.M.: Evaluation of macrocytic anemias. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 279-286. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.06.001.
8. Nagao T., Hirokawa M.: Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 2017; 18(5): 200-204. doi: 10.1002/jgf2.31.
9. Wagner G.S., Macfarlane P., Wellens H. et al.: AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part VI: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11): 1003-1011. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.016.
10. Liu Y., Yang Y.M., Zhu J. et al.: Anaemia and prognosis in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 43-55. doi: 10.1177/147323001204000105.
11. Sudarsky D. et al.: Impact of early invasive approach on outcomes of patients with acute coronary syndrome and baseline anemia: analysis from the ACSIS registry. *J Interv Cardiol* 2015; 28(4): 315-325. doi: 10.1111/joic.12216.
12. Ducrocq G. et al.: Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(6): 552-560. doi: 10.1001/jama.2021.0135.

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Maciej Zarębiński
e-mail: maciej@zarebinski.pl
Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uczelni Łazarskiego,
Szpital Zachodni im. Jana Pawła II
ul. Daleka 11
05-825 Grodzisk Mazowiecki

The Role of Polyphenols, with Particular Emphasis on Resveratrol, in the Prevention of Selected Cardiovascular Diseases – A Review of the Current Literature

Jakub Dudek^{1,A,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0001-7111-887X

Grzegorz Sochań^{3,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0002-7634-2253

Dominika Wodziak^{5,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0001-2880-4217

Kinga Bodziony^{7,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0007-4363-7692

Wiktoria Górecka^{2,A,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0000-7591-8340

Kinga Filip^{4,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0008-3731-1087

Anna Pszonka^{6,B,C,D,E,F}

ORCID: 0000-0002-9525-5908

Aleksandra Komoń^{8,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0002-8355-3147

¹ Lower Silesian Specialist Hospital – Centre for Emergency Medicine, Wrocław, Poland; ² University Centre of Dentistry, Wrocław, Poland; ³ Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; ⁴ 5th Military Clinical Hospital with Polyclinic, Kraków, Poland; ⁵ Ministry of the Interior and Administration Hospital in Opole, Opole; ⁶ Regional Center of Health, Lubin, Poland; ⁷ Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Wrocław, Poland; ⁸ Mazowiecki Hospital Sp. z o.o., Radom, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026/j.dudek/w.gorecka/g.sochan/k.filip/d.wodziak/a.pszonka/k.bodziony/a.komon



ABSTRACT

The Role of Polyphenols, with Particular Emphasis on Resveratrol, in the Prevention of Selected Cardiovascular Diseases – A Review of the Current Literature

Dudek J.¹, Górecka W.², Sochań G.³, Filip K.⁴, Wodziak D.⁵, Pszonka A.⁶, Bodziony K.⁷, Komoń A.⁸

¹ Lower Silesian Specialist Hospital – Centre for Emergency Medicine, Wrocław, Poland; ² University Centre of Dentistry, Wrocław, Poland; ³ Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; ⁴ 5th Military Clinical Hospital with Polyclinic, Kraków, Poland; ⁵ Ministry of the Interior and Administration Hospital in Opole, Opole, Poland; ⁶ Regional Center of Health, Lubin, Poland; ⁷ Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Wrocław, Poland; ⁸ Mazowiecki Hospital sp. z o.o., Radom, Poland

Introduction and aim of the study. Cardiovascular disease (CVD) represents a significant global health concern. The potential benefits of molecules that have a positive impact on the cardiovascular system are still being investigated. The objective of this study is to conduct a comprehensive review of the existing literature and to evaluate the effect of polyphenols on a range of selected cardiovascular diseases.

STRESZCZENIE

Rola polifenoli, ze szczególnym uwzględnieniem resweratrolu, w profilaktyce wybranych chorób układu sercowo-naczyniowego – przegląd aktualnego piśmiennictwa

Dudek J.¹, Górecka W.², Sochań G.³, Filip K.⁴, Wodziak D.⁵, Pszonka A.⁶, Bodziony K.⁷, Komoń A.⁸

¹ Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej, Wrocław; ² Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne, Wrocław; ³ Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków; ⁴ 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ im. gen. bryg. prof. Mariana Garlickiego w Krakowie, Kraków; ⁵ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Opolu, Opole; ⁶ Regionalne Centrum Zdrowia, Lubin; ⁷ Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, Wrocław; ⁸ Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o., Radom

Wprowadzenie i cel pracy. Choroby układu krążenia (CVD) są współcześnie jednym z głównych problemów zdrowotnych na całym świecie. Wciąż badane są cząsteczki mające pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Celem niniejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa i ocena wpływu polifenoli na wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego.

Review methods. Relevant information was collected through a systematic search of PubMed and Google Scholar. The following search terms were used: “polyphenols,” “resveratrol,” “atherosclerosis,” “stroke,” “heart failure,” “hypertension,” “coronary artery disease,” “obesity.” The scientific articles subjected to analysis included meta-analyses and randomized clinical trials, presented in both Polish and English. A total of 44 scientific articles were analyzed, of which 41 were published after 2016.

Current knowledge. Polyphenols are present in a multitude of commonly consumed and readily available products, including nuts, olive oil, fruits and vegetables, wine, and tea. The anti-inflammatory properties of polyphenols underscore their significance in the management of cardiovascular diseases. In recent years, particular attention has been paid to the impact of resveratrol on cardiovascular diseases.

Conclusions. The cited studies have demonstrated that polyphenols, including resveratrol, may have a significant impact on reducing the incidence of selected cardiovascular diseases, decreasing mortality, and alleviating disease progression. However, further research in this area is undoubtedly necessary.

Keywords: polyphenols, resveratrol, atherosclerosis, heart failure, obesity

Metody przeglądu. Istotne informacje zostały zestawione poprzez systematyczny przegląd baz PubMed i Google Scholar. Zastosowano kombinację słów kluczowych: „polifenole”, „resweratrol”, „miażdżyca”, „udar mózgu”, „niewydolność serca”, „nadciśnienie tętnicze”, „choroba niedokrwienności serca” i „otyłość”. Wśród analizowanych artykułów naukowych znalazły się metaanalizy oraz randomizowane badania kliniczne w języku polskim i angielskim. Analizą objęto 44 artykułów naukowych, z czego 41 zostało opublikowanych po 2016 roku.

Opis stanu wiedzy. Polifenole obecne są w wielu powszechnie dostępnych i spożywanych produktach, takich jak orzechy, oliwa z oliwek, owoce i warzywa, wino, herbata. Przeciwzapalnie właściwości polifenoli sprawiają, że coraz częściej podkreśla się ich znaczenie w terapii chorób sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach szczególnie dużą uwagę poświęca się wpływowi resweratrolu na choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wnioski. Przytoczone badania pokazały, że polifenole, w tym resweratrol, mogą mieć istotny wpływ na zmniejszenie zapadalności na wybrane choroby sercowo-naczyniowe, spadek śmiertelności z ich powodu, a także łagodzenie przebiegu tych chorób. Niewątpliwie konieczne jest jednak przeprowadzenie większej liczby badań w tym zakresie.

Słowa kluczowe: polifenole, resweratrol, miażdżyca, niewydolność serca, otyłość

Introduction and aim of the study

Cardiovascular diseases (CVDs) represent a significant global health concern [1]. Data published by Statistics Poland (GUS) indicate that mortality due to cardiovascular system dysfunction is the leading cause of death in Poland [2]. It is a priority for the scientific community to identify novel factors that may prevent the development of cardiovascular diseases. One area of ongoing research is the impact of polyphenols on the human body.

The aim of this paper is to provide a comprehensive review of the existing literature on resveratrol and other polyphenols, with a particular focus on their effects on a range of diseases, including hypertension, heart failure, obesity, coronary artery disease, and stroke.

Review methods

A review of the literature was conducted using scientific articles from online databases in both Polish and English. The articles included meta-analyses and randomized clinical trials. The PubMed and Google Scholar databases were reviewed. The following keywords were used in combination to search the literature: “polyphenols,” “resveratrol,” “atherosclerosis,” “stroke,” “heart failure,” “hypertension,” “coronary artery disease,” “obesity,” and “inflammation.” A total of 44 scientific articles were analyzed, of which 41 were published after 2016.

Current knowledge

Current scientific evidence demonstrates that polyphenols—specifically resveratrol, quercetin, and caffeic and coumaric acids—are widely distributed across a diverse range of dietary sources. These compounds are particularly abundant in fruits (including apples, grapes, citrus fruits, and berries), vegetables such as onions, and various legumes such as soy. Furthermore, significant concentrations are found in daily staples and stimulants, notably tea, wine, green coffee beans, cocoa, nuts, and olive oil, as well as in botanical sources such as hibiscus flowers. The role of polyphenols in the prevention of chronic diseases characterized by inflammation is a topic of considerable emphasis in the literature. These compounds represent a vital component of the oxidative-reductive system, endowing them with distinctive anti-inflammatory properties that distinguish them from other therapeutic modalities for cardiovascular diseases. In recent years, polyphenols have been shown to play a significant role in the prevention of cardiovascular disease. The beneficial effects of these compounds have been observed in patients with heart failure, coronary artery disease, stroke, and obesity. At present, one of the most extensively researched polyphenols is resveratrol.

Polyphenols – mechanism of action

During the process of cellular respiration, reactive oxygen species (ROS) are produced. These are

molecules that contain oxygen atoms with unpaired electrons, for example, the superoxide anion and hydroxyl radical, or peroxide bonds, such as hydrogen peroxide [3]. Reactive oxygen species (ROS) perform a number of physiological functions within the body, including signal transmission, cell differentiation, apoptosis, immune system regulation, and metabolic control. However, an excess of ROS can result in the activation of pathological processes [3,4].

ROS primarily exert destructive effects by deactivating or modifying enzymes, which disrupts cellular metabolism and signal transduction. This pathomechanism contributes to the development of chronic diseases through increased inflammatory response, enhanced cell mobility, uncontrolled cell proliferation, apoptosis, and induction of epithelial-mesenchymal transition [3].

In order to maintain equilibrium between oxidative and antioxidative processes, the body requires substances capable of neutralizing the effects of ROS. These include tocopherols, ascorbates, urates, thiol compounds, carotenoids, retinoids, and polyphenols such as resveratrol, quercetin, caffeic acids, and coumaric acids. These compounds, in conjunction with enzymatic systems such as glutathione peroxidase, constitute an effective oxidative-reductive system that helps prevent oxidative stress [3,5]. Polyphenols are plant metabolites found in fruits and vegetables that, when consumed, have been shown to reduce levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-6, IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , IL-2, and nitric oxide. Furthermore, evidence indicates that these compounds reduce inflammation by inhibiting nuclear factor κ B, regulating mitogen-activated protein kinase, modulating inducible nitric oxide synthase, and inhibiting cyclooxygenase-2 and lipoxygenase [6,7,8].

Resveratrol

Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) is a natural phytoalexin occurring in a variety of plant species, including grapes, nuts, and red wine [9]. A substantial body of scientific evidence has demonstrated the beneficial effects of resveratrol on cardiovascular diseases, including coronary artery disease, heart failure, and stroke. It is hypothesized that the protective action of resveratrol on the cardiovascular system is related to its ability to reduce oxidative stress and inflammation, as well as to decrease the intensity of fibrinogenesis in the heart muscle. Research has demonstrated that resveratrol is 20 times more effective than vitamin C and 50 times more effective than vitamin E in preventing lipid peroxidation [10].

Additionally, resveratrol has been demonstrated to enhance the activity of heme oxygenase in neural stem cells within the brain's neurogenic zones [8,11].

The promotion of faster proliferation and increased survival of brain stem cells has been confirmed to result from high activity of heme oxygenase (HO-1). Furthermore, elevated heme oxygenase activity enhances the resilience of neuronal cells to oxidative stress that occurs following the restoration of circulation in damaged brain regions, where there is increased post-reperfusion production of reactive oxygen species.

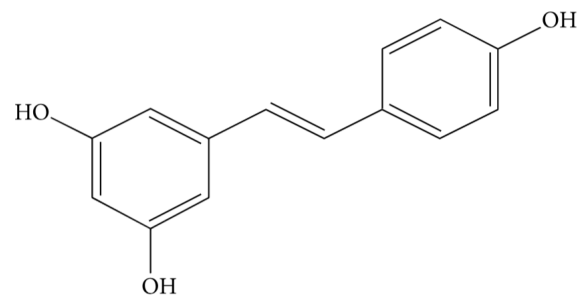


Figure 1. Chemical structure of resveratrol [9]

It is crucial to acknowledge that the plasma concentration of resveratrol is dependent upon the dosage and duration of supplementation. For instance following oral administration of a 5 g dose, plasma concentration of resveratrol was approximately 500 ng/mL, whereas a 25 mg dose resulted in a concentration of only 5 ng/mL. Notably, in a 29-day study in which participants were administered resveratrol at a dose of 5 g, plasma concentrations reached as high as 900 ng/mL. Furthermore, the hypothesis that resveratrol interacts safely with the body remains unchallenged. Raj et al. highlight that even very high doses of resveratrol (5 g) are considered safe, with only minor to moderate gastrointestinal issues reported [8].

Importantly, although high doses of resveratrol (1–5 g) are considered safe, the consumption of resveratrol-rich foods in typical dietary amounts does not provide sufficient intake of this polyphenol. In their study, Weiskirchen et al. presented an illustrative diagram demonstrating the substantial amounts of various products—such as peanuts, red wine, white wine, rosé wine, beer, dark chocolate, milk chocolate, tomatoes, red grapes, white grapes, apples, and tea—that would need to be consumed to achieve the recommended daily intake of resveratrol [12].

Table 1. Average resveratrol concentrations in products [12]

Food product	Average resveratrol concentration	Estimated amount required to achieve a daily intake of 1g of resveratrol
peanuts	0.03–0.14 µg/g	7143–33333 kg
red wine	0.361–1.972 mg/l	505–2762 L
white wine	0–1.089 mg/l	2564–17544 L
rose wine	0.29 mg/l	3448 L
beer	1.34–77.0 µg/l	12987–746269 L
dark chocolate	350 µg/kg	2857 kg
milk chocolate	100 µg/kg	10000 kg
tomato, skin	19 µg/g	52.6 kg
red grapes	92–1604 µg/kg	795 kg
white grapes	59–1759 µg/kg	2584 kg
apple	400 µg/kg	2500 kg
Itadori tea	68 µg/100 ml	1471 L

From the above table, it is evident that although red wine contains relatively higher amounts of resveratrol compared to other polyphenol-rich products, these levels are far from sufficient to meet daily intake recommendations without additional supplementation [12]. It should be emphasized that achieving the recommended dose of resveratrol would require the consumption of several hundred liters of wine per day, which is toxic due to its ethanol content. According to the study by LaHood et al., blood alcohol concentrations (BAC) between 0.05% and 0.1% already exert adverse physiological effects, while BAC values exceeding 0.4% may induce respiratory depression, coma, or even death [13]. The ingestion of such large volumes of wine far exceeds the detoxification capacity of the human body and is therefore inherently toxic. In practice, high resveratrol intake can only be realistically achieved through supplementation with resveratrol-enriched preparations rather than through wine consumption.

The effect of polyphenols on blood pressure

The influence of polyphenols on blood pressure is a well-documented phenomenon. According to the SCORE-2 scale, blood pressure is a risk factor for cardiovascular disease, particularly in relation to cardiac workload. It is noteworthy that even prehypertension, defined as a systolic blood pressure (SBP) of 120–139 mmHg and/or a diastolic blood pressure (DBP) of 80–89 mmHg, is associated with an elevated risk of cardiovascular diseases, including stroke, coronary artery disease, myocardial infarction, and fatal cardiovascular events [14].

The most recent guidelines on hypertension place considerable emphasis on the importance of preven-

tion, including the role of an appropriate diet. The probability of being diagnosed with hypertension is 8% lower in individuals who consume increased amounts of anthocyanins (polyphenols) compared to those with a diet low in polyphenols [11]. Scientific reports indicate that desirable dietary components rich in polyphenols include apples, onions (which contain quercetin and rutin), green tea (rich in polyphenols such as epigallocatechin gallate, gallic acid, gallic acid, gallic acid, catechin, epigallocatechin, epicatechin, and epicatechin gallate), small berries and stone fruits such as blackberries, green coffee beans, hibiscus flowers, and dark chocolate. It is hypothesized that both chlorogenic acid, which is present in green coffee beans, and polyphenols found in hibiscus flowers may act as specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), thereby blocking the conversion of angiotensin I to angiotensin II. This results in a reduction in the contraction of vascular smooth muscle and a subsequent lowering of blood pressure. A reduction in systolic blood pressure from 134.8 mmHg to 112.7 mmHg was observed over a one-month period in a study in which participants consumed approximately one cup of hibiscus tea daily [11].

Furthermore, wine produced through the fermentation of grape seeds and skins contains procyanidins, which exert an effect on endothelium-dependent vasodilation by reducing the secretion of endothelin-1, a vasoconstrictor peptide [5]. Other sources indicate that polyphenols present in grapes stimulate the production of nitric oxide (NO), which causes vasodilation [11].

Resveratrol may also prove effective as an antiplatelet agent by inhibiting monocyte adhesion to the vessel wall, promoting vasodilation, and inhibiting smooth muscle cell proliferation in blood vessels via endothelial nitric oxide synthase [8].

A meta-analysis conducted by Liu et al. included six studies with 247 patients and demonstrated that resveratrol intake does not significantly lower systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The study showed that higher doses of resveratrol (≥ 150 mg/day) were associated with a reduction in SBP by 11.9 mmHg, whereas lower doses did not exhibit a comparable effect. The meta-analysis concluded that high-dose resveratrol significantly reduces systolic blood pressure (SBP) but has no effect on diastolic blood pressure (DBP) [15].

In a further meta-analysis conducted by Fogacci et al., no significant effect of resveratrol on the reduction of SBP, DBP, mean arterial pressure (MAP), or pulse pressure was observed. Nevertheless, a significant reduction in systolic blood pressure was reported in subjects administered high-dose resveratrol (≥ 300 mg/day). Notably, no analogous correlation was identified between resveratrol and a reduction in mean arterial pressure (MAP) or pulse pressure. The results of this meta-analysis indicate that resveratrol may confer health benefits when administered in high doses, particularly in patients with diabetes [16].

Another meta-analysis demonstrated that the consumption of polyphenols extracted from dark grape fruits at a dose of approximately 730 mg per day resulted in a significant reduction in systolic blood pres-

sure within a single month. However, no impact on diastolic blood pressure was found [11].

The effect of polyphenols on heart failure

Heart failure (HF) is a syndrome of symptoms caused by functional dysfunction of the heart muscle. A failing heart is unable to maintain adequate organ perfusion due to the inability of the ventricles to fill with blood (diastolic dysfunction) or insufficient contractile force (systolic dysfunction). Current understanding of the classification of heart failure (HF) is based on left ventricular ejection fraction (LVEF). Regrettably, despite the implementation of highly sophisticated therapeutic strategies, the treatment of heart failure continues to present a significant challenge [8].

One of the most well-established causes of heart failure is cardiac fibrosis. This condition manifests as an adaptive response of the cardiac muscle to stressful stimuli. Myocardial fibrosis can be caused by a number of pathological factors, including hypertension, myocardial infarction, and arrhythmias. Myocardial fibrosis results in significant functional impairment of the heart muscle, characterized by increased stiffness and, consequently, systolic and diastolic dysfunction, as well as reduced coronary reserve [17].

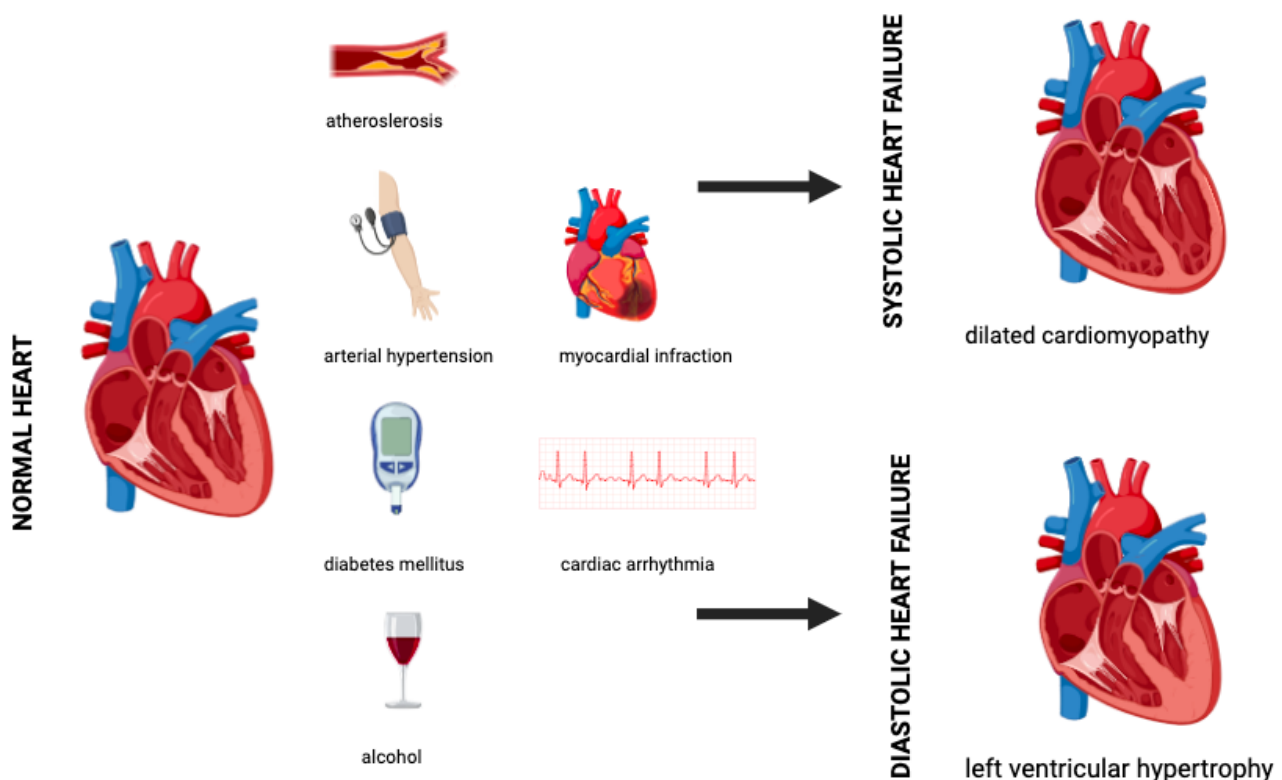


Figure 2. Pathophysiology of heart failure

Source: BioRender illustration; <http://app.biorender.com/illustrations/68aefbe3fe10c7ceadfc4fbf> (accessed 02.04.2024).

In a study by Yu et al., the mechanisms of action of resveratrol were elucidated, demonstrating its ability to protect the heart muscle from fibrosis induced by atherosclerosis, viral myocarditis, alcohol, and diabetes [17].

It was demonstrated that resveratrol can induce matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), a pivotal enzyme in the degradation and synthesis of new collagen fibers. Resveratrol has been shown to inhibit the fibrotic process in the heart by disrupting the equilibrium between MMP-2 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) expression. This occurs via a mechanism involving the reduction of MMP-2 expression and the elevation of TIMP-2 expression [17].

Another beneficial effect of resveratrol has been observed in the protection of cardiac muscle from fibrosis resulting from chronic alcohol consumption. It is well documented that chronic alcohol consumption can result in the development of cardiomyopathy and subsequent heart failure. This process leads to enlargement of the heart, impaired function, and, in some cases, atrial fibrillation, which is associated with an increased risk of embolism and stroke [18]. MMP-2 and MMP-9 are involved in both the degradation and synthesis of collagen fibers. It has been observed that excessive alcohol intake is associated with increased expression of MMP-2, which may contribute to myocardial damage. In their study, Yu et al. proposed a potential mechanism by which resveratrol protects the heart muscle, namely by inhibiting the overexpression of gelatinases MMP-2 and MMP-9 [17,19].

Wu et al. investigated the fibrinolytic action of resveratrol in diabetic cardiomyopathy. Myocardial fibrosis is a key component of diabetic cardiomyopathy, contributing to cardiac dysfunction and, ultimately, heart failure. Resveratrol, an antioxidant, has been shown to impede myocardial fibrosis by curbing the generation of excessive reactive oxygen species (ROS) and obstructing the ERK/TGF- β /periostin pathway. The authors underscored the potential of resveratrol to reverse fibrosis in diabetic cardiomyopathy [20].

SIRT1 is a nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent histone and protein deacetylase encoded by the SIRT1 gene in humans. Notably, the SIRT1 gene is also referred to as the longevity gene, as it has been shown to enhance insulin sensitivity and prolong the lifespan of mice by approximately 20% [5]. SIRT1 plays a regulatory role in cellular responses, including responses to oxidative stress and energy starvation. The SIRT1 gene is expressed in cardiomyocytes. Resveratrol functions as an activator of SIRT1. In 2022, Kuno et al. investigated the effect of SIRT1 activation on doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. The authors demonstrated, via echocardiographic studies, that resveratrol had a beneficial effect

on ejection fraction (EF) in mice subjected to doxorubicin-induced cardiotoxicity [21].

The administration of resveratrol led to a reduction in the levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and B-type natriuretic peptide (BNP), which inhibited the progression of hypertrophic changes in cardiomyocytes. The beneficial impact of resveratrol was nullified by the introduction of a SIRT1 inhibitor, thereby indicating a potential interaction between the two [22].

The effect of polyphenols on ischemic heart disease (IHD)

Ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of mortality globally [1]. It is well established that acute myocardial ischemia is primarily caused by erosion of atherosclerotic lesions and subsequent rupture of the thin fibrous cap of pre-existing atherosclerotic plaques in the coronary arteries. This event results in the release of thrombogenic substances and platelet activation, which contribute to the restriction or complete occlusion of blood flow to myocardial cells. Despite modification of modifiable cardiovascular risk factors, such as smoking, hyperlipidemia, hypertension, and diabetes, as well as the implementation of primary and secondary prevention therapies aimed at preventing cardiovascular events, the need for new treatments to improve patient prognosis remains. It is noteworthy that current therapeutic approaches do not prioritize the reduction of oxidative stress and the alleviation of inflammation, both of which are implicated in the pathogenesis of atherosclerosis. Resveratrol, however, has been shown to reduce non-HDL cholesterol levels, inhibit lipid peroxidation, reduce inflammation, prevent platelet aggregation, and enhance endothelial function. These mechanisms indicate that resveratrol may have a beneficial role in the treatment of IHD [8,23].

The conventional treatment for chronic ischemic heart disease is coronary angioplasty, a technique used to address narrowing and occlusion of coronary arteries, which has been the preferred method in recent years. This procedure is frequently performed in conjunction with drug-eluting stents [8].

In a study conducted by Kamman et al., the use of resveratrol-coated balloon catheters during angioplasty on coronary and peripheral vessels in a group of sixteen pigs resulted in a notable reduction in the number of microvessels and macrophages present in the adventitia. Additionally, there was a noticeable improvement in endothelialization of the lumens of peripheral vessels, which directly indicated a reduction in post-angioplasty inflammation. Nevertheless, no analogous effect was observed in the coronary arteries [24].

Tolva et al. administered a resveratrol solution (140 $\mu\text{g/mL}$) via a catheter directly into the common iliac

artery of adult male New Zealand White rabbits following traumatic angioplasty. The results demonstrated that resveratrol reduced the risk of restenosis by inhibiting intimal proliferation following traumatic angioplasty [4].

Kazemirad et al. investigated the cardioprotective effects of resveratrol in a group of isolated rat hearts subjected to 30 minutes of myocardial ischemia and 120 minutes of reperfusion. The administration of resveratrol (10 μ M perfusion solution) resulted in a significant improvement of myocardial function following ischemia and reperfusion, as evidenced by a reduction in laboratory markers such as CK-MB, LDH, and troponin I in the resveratrol-treated group [8,25].

Similar studies have been conducted in patients with stable coronary artery disease. The administration of resveratrol (20 mg/day) for a period of three months, or a combination of resveratrol (20 mg/day) and calcium fructoborate (112 mg/day), resulted in a reduction in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and N-terminal prohormone BNP. Furthermore, the clinical status of these patients notably improved, with a reduction in the frequency of angina attacks and a decrease in weekly nitroglycerin consumption [8].

In a study conducted by Chekalina, the effects of resveratrol treatment were evaluated in a cohort of 85 patients diagnosed with stable ischemic heart disease. The patients were divided into two groups: a control group (n = 55) receiving standard treatment for stable IHD (beta-blockers, statins, aspirin) and a study group, in which resveratrol (100 mg/day) was added to standard therapy. The efficacy of the treatment was evaluated through echocardiographic examination. Following a two-month period, a significant improvement in left ventricular systolic function was observed in both cohorts. It is noteworthy that the results observed in the study group were significantly more favorable than those seen in the control group. The left ventricular ejection fraction (LVEF) improved by 9.7% in the study group and by 3.2% in the control group [26].

The Impact of Polyphenols on Peripheral Artery Disease (PAD)

Promising findings have emerged regarding the potential effects of polyphenols in peripheral artery disease (PAD). Keremat et al. conducted a review of studies investigating antioxidant therapy in patients with PAD, demonstrating both the efficacy of antioxidants and the superiority of natural antioxidants over synthetic compounds in the management of PAD [27]. In an experimental study, Fan et al. showed that oral administration of resveratrol improved hindlimb ischemia in mice [28]. Conversely, McDermott et al. evaluated the effects of nicotinamide riboside (NR), with and without resveratrol, compared with placebo on the six-minute

walk test in patients with PAD. Their findings revealed that NR significantly improved walking distance (by 31 meters), whereas the addition of resveratrol conferred no additional benefit (improvement of 26.9 meters), indicating that resveratrol did not enhance the therapeutic effect of NR in PAD [29].

The impact of polyphenols on obesity

As early as the 1990s, the pro-inflammatory effects of adipose tissue were identified. It has been shown that adipose tissue secretes, among other factors, tumor necrosis factor α (TNF α), which plays a role in the development of insulin resistance. In subsequent years, additional pro-inflammatory molecules secreted by adipose tissue were identified, including interleukins, CRP, and PAI-1. This led to the conclusion that obesity is a disease associated with chronic inflammation [30]. Polyphenols, in particular resveratrol, epigallocatechin gallate (EGCG), and quercetin, have demonstrated a wide range of beneficial effects in the treatment and prevention of diseases associated with chronic inflammation [31].

Resveratrol has been shown to reduce levels of insulin, glucose, and IGF-1 in the blood, thereby increasing insulin sensitivity and raising HDL cholesterol levels. Furthermore, resveratrol has been shown to reduce fat accumulation in both adipocytes and liver cancer cells [23].

In a study conducted by Dal-Pan et al., lemur mice (*Microcebus murinus*) were fed a diet enriched with resveratrol for a period of five weeks. The findings demonstrated that animals in the resveratrol cohort exhibited weight gain that was one-fifth of that observed in the control group, which did not receive resveratrol. Furthermore, the experimental group exhibited a 29% increase in resting metabolic rate, which was attributed to elevated energy expenditure, reduced appetite, and increased physical activity. Additionally, the study observed elevated levels of pancreatic polypeptide and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) in plasma, which may prove crucial in the treatment and prevention of obesity [5,32].

Epigallocatechin gallate (EGCG), a polyphenol compound found in green tea, has been shown to inhibit the differentiation of preadipocytes, reduce adipocyte proliferation, inhibit lipogenesis, induce adipocyte apoptosis, and promote lipolysis and β -oxidation of fatty acids [31].

Fang Li et al. demonstrated that EGCG reduced obesity and epididymal white adipose tissue mass in mice, partly by activating AMP-activated protein kinase (AMPK) [33].

Another polyphenol with beneficial effects on obesity and chronic inflammation is quercetin [34]. In

a study conducted by Forney et al. on rodents with obesity and diet-induced insulin resistance, treatment with quercetin for 9 weeks led to a reduction in adipocyte hypertrophy and hyperplasia, inhibition of lipid accumulation in the liver through the induction of genes related to β -oxidation, and a reduction in inflammation in subcutaneous adipose tissue [34,35].

In a six-week study by Arias et al., the impact of quercetin, resveratrol, and a combination of both polyphenols on body weight and fat distribution was investigated in rats fed an obesity-promoting diet. Histological analysis demonstrated that supplementation with both resveratrol and quercetin resulted in remodeling of unilocular adipocytes (white adipose tissue) into multilocular adipocytes (brown adipose tissue) and an increase in the level of thermogenin in brown adipose tissue [36].

It is also important to consider the effects of maternal obesity on offspring health. Maternal obesity is a significant risk factor for the subsequent development of obesity in offspring, largely due to elevated cytokine production and the prevalence of placental inflammation [31]. In a study by Fortunato et al., the potential of polyphenols to mitigate the inheritance of obesity in offspring from obese mothers was investigated. It was demonstrated that provision of a diet rich in soy isoflavones to pregnant rats conferred a protective effect on the cardiovascular system of the offspring by stimulating the expression of antioxidant-sensitive genes [31]. Similarly, Liu et al. described the impact of resveratrol supplementation during the perinatal period on the incidence of obesity in offspring. It was demonstrated that resveratrol supplementation during pregnancy led to a reduction in offspring obesity due to an increase in lipolysis [37].

At present, there is a growing body of evidence indicating that resveratrol exerts beneficial effects on obesity during pregnancy in non-human primates. Nevertheless, further research is required to ascertain the safety of resveratrol use during pregnancy [31].

The impact of polyphenols on stroke

Stroke is a significant social problem, ranking as one of the leading causes of long-term disability and the second leading cause of death worldwide [5]. Approximately 17 million individuals experience a stroke annually, with a fatality occurring approximately every six seconds. Furthermore, one in six individuals will experience a stroke at some point in their lifetime [38]. In accordance with the established definition, a stroke is a pathological condition precipitated by leakage of blood or a reduction in blood flow to a specific region of the central nervous system (CNS). The principal categories of stroke are ischemic stroke (80–85%),

hemorrhagic stroke (10–15%), subarachnoid hemorrhage (5–10%), and venous stroke (0.5–1%) [39,40].

Treatment of ischemic stroke can be divided into two distinct approaches: causal and symptomatic. In reperfusion therapy, thrombolysis with alteplase (recommended within 4.5 hours) and thrombectomy (recommended within 6 hours) are the primary interventions. The total dose of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is 0.9 mg per kilogram of body weight, with a maximum dose of 90 mg. A bolus of 10% of the calculated dose is administered, with the remaining 90% delivered as a continuous intravenous infusion over 60 minutes. Symptomatic treatment encompasses fluid therapy, blood pressure management, glycemic control, and rehabilitation [38].

In recent years, there has been a growing emphasis on the use of primary prevention methods for stroke, with polyphenols emerging as a potentially beneficial factor. As evidenced by scientific reports, consumption of polyphenol-rich products, including soy, tea, cocoa beans, citrus fruits, grapes, and their derivatives, has been linked to a reduced risk of stroke [11]. It has been demonstrated that consumption of approximately four cups of black tea per day is associated with a 21% reduction in the risk of major cardiovascular events, which can be attributed to the presence of theaflavins and thearubigins. Similarly, soy-derived compounds such as daidzein and genistein, which belong to the polyphenol group, have been shown to reduce the risk of ischemic stroke when consumed at doses ranging from 100 mg to 1 g per day. The antioxidants present in cocoa seeds, including catechins and epicatechins, have also been demonstrated to contribute to the maintenance of endothelial function in the cerebral vasculature. Furthermore, it has been demonstrated that individuals who consume elevated quantities of dark grapes, chocolate, and red wine, which are rich in resveratrol, exhibit higher levels of resveratrol in their blood and are 55% less likely to experience severe complications following a stroke compared to those with lower levels of resveratrol [11].

In a study by Chen et al., the impact of resveratrol was examined following standard treatment with rt-PA on the prognosis of stroke patients. The findings indicated that resveratrol, by reducing MMP-2 and MMP-9 levels, improved treatment outcomes on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in patients who received both standard therapy and a placebo [41].

Preclinical studies in rats have demonstrated that resveratrol exhibits neuroprotective properties in the context of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage [42,43]. A study conducted by Bonsack et al. showed that treatment with resveratrol in rodents following a hemorrhagic stroke significantly alleviated acute neurological deficits,

neurodegeneration, and brain swelling compared with the control group. Furthermore, the study found a reduction in the expression of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β and improved resolution of hematomas following resveratrol administration [44].

Conclusions

The studies cited in this review demonstrate that a diet rich in polyphenols, including resveratrol, may have

a significant impact on reducing the incidence of certain cardiovascular diseases, lowering mortality rates associated with these conditions, and alleviating their progression. The table below summarizes the effects of polyphenols on cardiovascular disease. Nevertheless, further research is undoubtedly required to gain a more comprehensive understanding of these effects and to establish more definitive conclusions regarding the potential benefits of polyphenols in cardiovascular health.

Table 2. Summary of the effects of polyphenols on cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases	Impact of polyphenols
blood pressure	<ul style="list-style-type: none"> – reduction in systolic blood pressure; – reduction in or no effect on diastolic blood pressure
heart failure	<ul style="list-style-type: none"> – inhibition of myocardial fibrosis; – improvement of myocardial ejection fraction
ischemic heart disease	<ul style="list-style-type: none"> – reduction of inflammation in the coronary vessels => reduction of the risk of atherosclerotic plaque rupture; – reduction of angina symptoms and reducing the amount of nitroglycerin taken
peripheral arterial disease	<ul style="list-style-type: none"> – improvement in limb ischemia in mice in preclinical studies; – no clear positive effects in clinical studies
stroke	<ul style="list-style-type: none"> – reduction of the risk of stroke; – improvement of treatment outcomes after stroke; – neuroprotective effects
obesity	<ul style="list-style-type: none"> – decreased adipocyte proliferation and hypertrophy, – reduced obesity-induced inflammation, – increased metabolism, – reduced appetite, – reduced obesity in offspring (maternal supplementation)

Table 3. Dietary sources of selected polyphenols and their cardiovascular effects

Dietary source	Polyphenol	Cardiovascular effect
grapes, wine, nuts, blackberries	resveratrol	reduction of: ischemic heart disease, heart failure, peripheral artery disease risk, and blood pressure; obesity management, prevention of stroke
apple, tomato, tea	quercetin	obesity management, reduction of blood pressure, reduction of ischemic heart disease risk
tea	epigallocatechin gallate	reduction of blood pressure, prevention of stroke, obesity management
olive oil, dark chocolate, tomato	caffeic acids	prevention of stroke, obesity management
soy, wine, tomato	coumaric acids	reduction of blood pressure, reduction of ischemic heart disease risk

References

- World Health Organization: The top 10 causes of death; <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 02.04.2024).
- Statistics Poland: Mortality in 2021. Deaths by cause – preliminary data; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne,10,3.html> (accessed 02.04.2024).
- Bojdo P., Gąsioriewicz B., Koczurkiewicz-Adamczyk P. et al.: The role of oxidative stress in the etiology of selected civilization diseases. *Farm Pol* 2021; 77(2): 111-120. doi: 10.32383/farmpol/134797.
- Tolva V., Mazzola S., Zerbi P. et al.: A successful experimental model for intimal hyperplasia prevention using a resveratrol-delivering balloon. *J Vasc Surg* 2016; 63(3): 788-794. doi: 10.1016/j.jvs.2014.09.035.
- Sinkiewicz W.: Czerwone wino, procyanidy, resweratrol i długowieczność. *Kardiol Dopl* 2010; 9(8): 95-98.
- Chojnacka K., Laskowska J.: Polifenole w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Postepy Biochem* 2020; 66(3): 256-262. doi: 10.18388/pb.2020_334.
- Santos-Buelga C., González-Manzano S., González-Paromás A.M.: Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? *Molecules* 2021; 26(18): 5537. doi: 10.3390/molecules26185537.
- Raj P., Thandapilly S.J., Wigle J. et al.: A Comprehensive Analysis of the Efficacy of Resveratrol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Myocardial Infarction and Heart Failure. *Molecules* 2021; 26(21): 6600. doi: 10.3390/molecules26216600.
- Riba A., Deres L., Sumegi B. et al.: Cardioprotective Effect of Resveratrol in a Postinfarction Heart Failure Model. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 6819281. doi: 10.1155/2017/6819281.
- Aydın G., Erbaş O.: The effects of resveratrol on human health. *FNG Demiroglu Bilim Tip Derg* 2019; 5(4): 193-201. doi: 10.5606/fng.btd.2019.035.
- Maciąg M., Nowak B.: Choroby cywilizacyjne i społeczne XXI w. – przegląd i badania. Lublin: Wydawnictwo Naukowe Tygiel; 2016.
- Weiskirchen S., Weiskirchen R.: Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr* 2016; 7(4): 706-718. doi: 10.3945/an.115.011627.
- LaHood A.J., Kok S.J.: Ethanol Toxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32491313.
- Zhao L., Meng X., Zhang Q.Y. et al.: A narrative review of prehypertension and the cardiovascular system: effects and potential pathogenic mechanisms. *Ann Transl Med* 2021; 9(2): 170. doi: 10.21037/atm-20-5482.
- Liu Y., Ma W., Zhang P. et al.: Effect of resveratrol on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2015; 34(1): 27-34. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.009.
- Fogacci F., Tocci G., Presta V. et al.: Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59(10): 1605-1618. doi: 10.1080/10408398.2017.1422480.
- Yu D., Tang Z., Li B. et al.: Resveratrol against Cardiac Fibrosis: Research Progress in Experimental Animal Models. *Molecules* 2021; 26(22): 6860. doi: 10.3390/molecules26226860.
- Dguzeh U., Haddad N.C., Smith K.T.S. et al.: Alcoholism: A Multi-Systemic Cellular Insult to Organs. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(6): 1083. doi: 10.3390/ijerph15061083.
- Iyer R.P., Jung M., Lindsey M.L.: MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311(1): H190-H198. doi: 10.1152/ajpheart.00243.2016.
- Wu H., Li G.N., Xie J. et al.: Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- β /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 5. doi: 10.1186/s12872-015-0169-z.
- Kuno A., Hosoda R., Tsukamoto M. et al.: SIRT1 in the cardiomyocyte counteracts doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating histone H2AX. *Cardiovasc Res* 2023; 118(17): 3360-3373. doi: 10.1093/cvr/cvac026.
- Frankenstein H., Robak J., Lewandowska U. et al.: Sirtuina 1 jako potencjalny cel molekularny resweratrolu w wybranych chorobach [Sirtuin 1 as a potential molecular target of resveratrol in selected diseases]. *Postepy Biochem* 2024; 69(4): 264-273. doi: 10.18388/pb.2021_499.
- Hou C.Y., Chen Y.W., Hazeena S.H. et al.: Cardiovascular risk of dietary trimethylamine oxide precursors and the therapeutic potential of resveratrol and its derivatives. *FEBS Open Bio* 2024; 14(3): 358-379. doi: 10.1002/2211-5463.13762.
- Kamann S., Haase T., Stolzenburg N. et al.: Resveratrol-Coated Balloon Catheters in Porcine Coronary and Peripheral Arteries. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2285. doi: 10.3390/ijms20092285.
- Kazemirad H., Kazerani H.R.: Cardioprotective effects of resveratrol following myocardial ischemia and reperfusion. *Mol Biol Rep* 2020; 47(8): 5843-5850. doi: 10.1007/s11033-020-05653-7.
- Chekalina N.I.: Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek* 2017; 70(2 pt 2): 286-291.
- Keramat S., Sharebani H., Patel M. et al.: The Potential Role of Antioxidants in the Treatment of Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(11): 2126. doi: 10.3390/antiox11112126.
- Fan D., Liu C., Guo Z. et al.: Resveratrol Promotes Angiogenesis in a FoxO1-Dependent Manner in Hind Limb Ischemia in Mice. *Molecules* 2021; 26(24): 7528. doi: 10.3390/molecules26247528.
- McDermott M.M., Martens C.R., Domanchuk K.J. et al.: Nicotinamide riboside for peripheral artery disease: the NICE randomized clinical trial. *Nat Commun* 2024; 15(1): 5046. doi: 10.1038/s41467-024-49092-5.
- Sperling M., Grzelak T., Czyżewska K.: Endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej w ujęciu historycznym. *Hygeia Public Health* 2016; 51(4): 339-342.
- Fortunato I.M., Dos Santos T.W., Ferraz L.F.C. et al.: Effect of Polyphenols Intake on Obesity-Induced Maternal Programming. *Nutrients* 2021; 13(7): 2390. doi: 10.3390/nu13072390.
- Dal-Pan A., Blanc S., Aujard F.: Resveratrol suppresses body mass gain in a seasonal non-human primate model of obesity. *BMC Physiol* 2010; 10: 11. doi: 10.1186/1472-6793-10-11.
- Li F., Gao C., Yan P. et al.: EGCG Reduces Obesity and White Adipose Tissue Gain Partly Through AMPK Activation in Mice. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1366. doi: 10.3389/fphar.2018.01366.
- Forney L.A., Lenard N.R., Stewart L.K. et al.: Dietary Quercetin Attenuates Adipose Tissue Expansion and Inflammation and Alters Adipocyte Morphology in a Tissue-Specific Manner. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3): 895. doi: 10.3390/ijms19030895.
- Nettore I.C., Rocca C., Mancino G. et al.: Quercetin and its derivative Q2 modulate chromatin dynamics in adipogenesis and Q2 prevents obesity and metabolic disorders in rats. *J Nutr Biochem* 2019; 69: 151-162. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.019.
- Arias N., Picó C., Macarulla M.T. et al.: A combination of resveratrol and quercetin induces browning in white adipose tissue of rats fed an obesogenic diet. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(1): 111-121. doi: 10.1002/oby.21706.
- Liu T.Y., Yu H.R., Tsai C.C. et al.: Resveratrol intake during pregnancy and lactation re-programs adiposity and ameliorates leptin resistance in male progeny induced by maternal high-fat/high sucrose plus postnatal high-fat/high sucrose diets via fat metabolism regulation. *Lipids Health Dis* 2020; 19(1): 174. doi: 10.1186/s12944-020-01349-w.
- Błażejewska-Hyżorek B., Czernuszenko A., Członkowska A. et al.: Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Pol Przegl Neurol* 2019; 15: 1-155. doi: 10.5603/PPN.2019.0001.
- Gibas K.: Choroby naczyńiowe mózgu. In: Brzęk A., Krzyżanek E., Siuda J., ed., *Fizjoterapia i leczenie w wybranych jednostkach chorobowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: rozważania teoretyczne i zalecenia praktyczne*. Podręcznik dla studentów kierunków medycznych, w tym fizjoterapii i lekarskiego. Katowice: SUM; 2022. 15-22. doi: 10.47590/sum.9788375094534.
- Sienkiewicz-Jarosz H.: *Udar mózgu*. Kompedium dla praktyka. Warszawa: PZWL; 2020.
- Chen J., Bai Q., Zhao Z. et al.: Resveratrol improves delayed r-tPA treatment outcome by reducing MMPs. *Acta Neurol Scand* 2016; 134(1): 54-60. doi: 10.1111/ane.12511.

42. Abd Aziz W., Wani N.A., Iezhitsa I., Agarwal R. et al.: Neuroprotection by *trans*-resveratrol against collagenase-induced neurological and neurobehavioural deficits in rats involves adenosine A1 receptors. *Neurol Res* 2020; 42(3): 189-208. doi: 10.1080/01616412.2020.1716470.
43. Zhao R., Zhao K., Su H. et al.: Resveratrol ameliorates brain injury via the TGF- β -mediated ERK signaling pathway in a rat model of cerebral hemorrhage. *Exp Ther Med* 2019; 18(5): 3397-3404. doi: 10.3892/etm.2019.7939.
44. Bonsack F., Alleyne C.H. Jr., Sukumari-Ramesh S.: Resveratrol Attenuates Neurodegeneration and Improves Neurological Outcomes after Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 228. doi: 10.3389/fncel.2017.00228.

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Jakub Dudek
e-mail: jakub.dudi@gmail.com
tel. 503 009 005
ul. Adriana Głębockiego 13
42-209 Częstochowa

