

GALAS, Adam, NIEMIEC, Rafał, MATYSEK, Mikołaj, OLSZANICKA, Anna, KOŁODZIEJCZYK, Kacper, HOP, Izabela, BRANEWSKA, Justyna, OSTROWSKA, Barbara, IMIOŁO, Jan & MACIĄG, Anna. Multidirectional pharmacological effects of saponins in light of clinical trials: a systematic review of literature.. Journal of Education, Health and Sport. 2023;39(1):83-97. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.39.01.007>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43959>  
<https://zenodo.org/record/8028969>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 11.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 12.06.2023. Published: 13.06.2023.

## Multidirectional pharmacological effects of saponins in light of clinical trials: a systematic review of literature

### Wielokierunkowe działanie farmakologiczne saponin w świetle badań klinicznych: systematyczny przegląd literaturowy

Adam Galas, Rafał Niemiec, Mikołaj Matysek, Anna Olszanicka, Kacper Kołodziejczyk, Izabela Hop, Justyna Branewska, Barbara Ostrowska, Jan Imioło, Anna Maciąg

#### Adam Galas

[galasadam3372@gmail.com](mailto:galasadam3372@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-5491-0687>

#### Rafał Niemiec

[germanik1997@gmail.com](mailto:germanik1997@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0007-9310-3285>

#### Mikołaj Matysek

[matysek0602@gmail.com](mailto:matysek0602@gmail.com)

Szpital Miejski Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie

<https://orcid.org/0000-0002-4826-3008>

#### Anna Olszanicka

[olszanicka1995@gmail.com](mailto:olszanicka1995@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-9381-978X>

#### Kacper Kołodziejczyk

[kakol0496@gmail.com](mailto:kakol0496@gmail.com)

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie; ul. Piotra Skargi 9-11, 70-965 Szczecin

<https://orcid.org/0009-0009-0004-9908>

#### Izabela Hop

[iza2310@gmail.com](mailto:iza2310@gmail.com)

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0007-9260-8409>

**Justyna Branewska**

[justynabranewska@gmail.com](mailto:justynabranewska@gmail.com)

Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0009-9523-9551>

**Barbara Ostrowska**

[ostrowskaxb@gmail.com](mailto:ostrowskaxb@gmail.com)

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. F. Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0009-0005-1241-1450>

**Jan Imiolo**

[jimiolo95@gmail.com](mailto:jimiolo95@gmail.com)

Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego SP ZOZ w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-1575-6998>

**Anna Maciąg**

[anna.maciag95@gmail.com](mailto:anna.maciag95@gmail.com)

Szpital Św. Michała Archanioła - Centrum Medyczne w Łąncucie

<https://orcid.org/0009-0000-1338-1883>

## Abstract

**Introduction:** Saponins are secondary metabolites widely distributed in higher plants with multidirectional pharmacological effects. We distinguish between steroidal and triterpenoidal saponins, which are composed of glycone and aglycone. The varied medicinal properties of saponins are influenced by the presence of different substituents in the polycyclic aglycone, e.g. hydroxyls, hydroxymethyls, carboxyls and acyl groups, as well as the difference in bonding, composition and number of sugar chains. It is noteworthy that foods rich in these compounds can reduce the risk of developing various diseases, and the isolation of these compounds from the plant matrix provides new opportunities to create potential and effective drugs.

**Purpose of the work:** Conduct a literature review on the basis of available clinical studies on the pharmacological effects of saponins extracted from medicinal plants and their potential application in medicine.

**Materials and methods:** The work was based on a literature review of available medical publications from clinical trials conducted for the multidirectional therapeutic effects of saponins. Reports available in publications and scientific studies posted in medical information databases such as Pubmed and Google Scholar were summarised.

**Results:** Clinical studies confirm the pharmacological effect of saponins in the treatment of sports injuries and trauma, type II diabetes, abnormal glycemic state fasting glucose, ischemic heart disease, pancytopenia and aplastic anemia.

**Conclusions:** With the advancement of scientific research on saponins, it is possible to use them to produce potential drugs and dietary supplements with pharmacological effects. However, before saponins can be used for medical treatment, further research on their efficacy and safety is needed.

**Keywords:** saponins, sports injuries and trauma, type II diabetes, abnormal fasting glycemic state, ischemic heart disease, pancytopenia, aplastic anemia.

## Abstrakt

**Wstęp:** Saponiny są wtórnymi metabolitami szeroko rozpowszechnionymi w roślinach wyższych o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym. Wyróżniamy saponiny

steroidowe i triterpenoidowe, które zbudowane są z glikonu i aglikonu. Na zróżnicowane właściwości lecznicze saponin wpływa obecność w wielopierścieniowym aglikonie różnych podstawników np. hydroksyle, hydroksymetyle, karboksyle i grupy acylowe oraz różnica w wiązaniach, składzie i liczbie łańcuchów cukrowych. Warto podkreślić, że żywność bogata w te związki może zmniejszyć ryzyko rozwoju różnych chorób, a wyizolowanie ich z matrycy roślinnej stwarza nowe możliwości do stworzenia potencjalnych i skutecznych leków.

**Cel pracy:** Dokonanie przeglądu literaturowego na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczącego farmakologicznego działania saponin pozyskanych z roślin leczniczych oraz potencjalnego ich zastosowania w medycynie.

**Materiały i metody:** Praca bazowała na przeglądzie literaturowym dostępnych publikacji medycznych z przeprowadzonych badań klinicznych pod kątem wielokierunkowego działania leczniczego saponin. Podsumowano doniesienia dostępne w publikacjach i badaniach naukowych zamieszczonych w bazach informacji medycznej takich jak Pubmed oraz Google Scholar.

**Wyniki:** Badania kliniczne potwierdzają działanie farmakologiczne saponin w leczeniu kontuzji i urazów powstałych w sporcie, cukrzycy typu II, stanu nieprawidłowej glikemii na czczo, choroby niedokrwienia serca, pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej.

**Wnioski:** Wraz z postępem badań naukowych nad saponinami, możliwe jest zastosowanie ich do produkcji potencjalnych leków i suplementów diety o działaniu farmakologicznym. Jednakże przed zastosowaniem saponin w leczeniu, konieczne są dalsze badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem.

**Słowa kluczowe:** Saponiny, kontuzje i urazy w sporcie, cukrzyca typu II, stan nieprawidłowej glikemii na czczo, choroba niedokrwienia serca, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna.

## Wprowadzenie

Królestwo roślin jest cenną skarbnicą nowych, potencjalnych i skutecznych terapeutycznie leków, które są tanie, łatwo dostępne, bezpieczne oraz rzadko wywołują negatywne skutki uboczne. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) najlepszym źródłem pozyskiwania różnorodnych leków są rośliny lecznicze [1]. Spożywanie diety bogatej w pokarmy roślinne wpływa pozytywnie na zdrowie człowieka, co związane jest z bioaktywnymi składnikami fitochemicznymi takimi jak saponiny, polifenole, karotenoidy, kumaryny, betalainy czy alkaloidy [2,3].

Saponiny są naturalnymi glikozydami szeroko rozpowszechnionymi wśród roślin wykazującymi szeroki zakres aktywności biologicznej [2]. Występują w ponad 500 gatunkach z ponad 90 rodzin roślin jadalnych i niejadalnych. Różnorodność strukturalna saponin znajduje odzwierciedlenie w ich cennych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych [4]. Wyróżniamy saponiny steroidowe i triterpenoidowe, które zbudowane są z glikonu (cukru) i aglikonu (sapogeniny) [5].

Źródłem saponin triterpenoidowych są rośliny dwuliścienne należące do klasy Magnoliopsida, natomiast steroidowych są jednoliścienne klasy Liliopsida [2]. Saponiny steroidowe zbudowane są z dwudziestu siedmiu atomów węgla o centralnej strukturze spirostanu i furostanu [6], natomiast saponiny triterpenoidowe złożone się z trzydziestu atomów

węgla rozmieszczonych jako sześć cząsteczek izoprenu [3].

Odkrycie leczniczych właściwości saponin nie jest ograniczone tylko do tradycyjnych zastosowań, ale również do farmaceutycznych. Wiele badań potwierdza ich skuteczne działanie na wiele chorób m.in. cukrzyce, niedokrwistość serca, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenie oraz wszelkie urazy i kontuzje nabyte podczas wykonywania różnorodnej aktywności fizycznej [7–16]. Warto zaznaczyć, że na zróżnicowaną bioaktywność saponin wpływa obecność w wielopierścieniowej sapogenie różnych podstawników takich jak np., hydroksyle, hydroksymetyle, karboksyle i grupy acylowe oraz różnica w wiązaniach, składzie i liczbie łańcuchów cukrowych [17].

Dlatego warto zaznaczyć, że żywność bogata w saponiny może zmniejszyć ryzyko rozwoju wybranych chorób, a wyizolowanie tych związków z matrycy roślinnej stwarza możliwości do stworzenia nowych, skutecznych i potencjalnych leków [18].

### Kliniczne zastosowanie saponin

Saponiny zaliczane są do grupy wysoce bioaktywnych związków naturalnych o potencjale leczniczym i terapeutycznym, dlatego dokonano przeglądu literaturowego dotyczącego działania leczniczego tych związków potwierdzonego badaniami klinicznymi na takie choroby jak cukrzyca, niedokrwistość serca, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenie oraz wszelkie urazy i kontuzje nabyte podczas uprawiania sportu (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Zestawienie klinicznego działania saponin na wybrane choroby – opracowanie własne.

Rodzaj saponin	Źródło saponin	Rodzaj choroby	Lecnicze działanie	Odniesienia literaturowe
Escyna – wieloskładnikowa mieszanina saponin triterpenoidowych	Kasztanowiec ( <i>Aesculus hippocastanum</i> L.)	Kontuzje i urazy w sporcie	Przeciwbólowe, przeciwobrzękowe, przeciwzapalne	[7,19]
Saponiny triterpenoidowe typu ginsenozydów	Żeń-szeń właściwy ( <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer)	Cukrzyca typu II, stan nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG)	Obniżenie poziomu glikemii w surowicy	[8–10]
Saponiny triterpenoidowe typu ginsenozydów	Żeń-szeń fałszywy ( <i>Panax notoginseng</i> )	Choroba niedokrwienna serca	Przeciwzapalne, obniżające poziom lipidów, antykoagulacyjne	[11–13,20]
Saponiny triterpenoidowe typu ginsenozydów o aglikonie panaxadiolu	Żeń-szeń właściwy ( <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer)	Pancytopenia	Stymulowanie proliferacji i różnicowania komórek szpiku	[14]
Saponiny triterpenoidowe typu ginsenozydów o aglikonie panaxadiolu	Żeń-szeń właściwy ( <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer)	Niedokrwistość aplastyczna	Stymulowanie proliferacji i różnicowania komórek szpiku	[15,16,21]

## Działanie lecznicze na kontuzje i urazy w sporcie

Korzyści wynikające z regularnej aktywności fizycznej zarówno u młodzieży jak i osób dorosłych zostały doskonale udowodnione i udokumentowane. Żadnej wątpliwości nie budzi fakt, że regularne uprawianie sportu wiąże się z poprawą jakości zdrowia fizycznego (zmniejszeniu procentu tkanki tłuszczowej, zwiększeniu siły mięśniowej, wytrzymałości tym samym zmniejszenia ryzyka występowania wielu chorób), ale również z poprawą zdrowia psychicznego i społecznego (z budowaniem silnego poczucia tożsamości, zaufania społecznego oraz poczucia przynależności) [22,23].

Sport przyczynia się również do zmniejszenia poziomu stresu i lęku, co zmniejsza z kolei ryzyko wystąpienia depresji, podnosi poziom własnej samooceny, wreszcie aktywność fizyczna sprzyja budowaniu zachowań prospołecznych i sportowego charakteru [22].

W latach 2010-2016 około 21,2% wizyt pacjentów w wieku od 5 do 24 lat na oddziałach ratunkowych w Stanach Zjednoczonych spowodowanych było urazami związanymi ze sportem lub rekreacją, co podnosi rangę i powagę tego zagadnienia [24]. Należy zatem pamiętać, że wraz ze wzrostem poziomu uczestnictwa sportowego musimy być przygotowani do radzenia sobie z rosnącymi problemami związanymi z kontuzjami sportem [25]. Na ryzyko wystąpienia urazów u sportowców wpływa wiele parametrów m.in., wiek, płeć, typ uprawianego sportu (kontaktowy lub bezkontaktowy), obciążenie treningowe i różne wzorce ruchowe występujące w różnych dyscyplinach sportowych [26]. W szybkim i doraźnym leczeniu takich urazów zastosowanie znalazły zimne okłady często wspomagane przez miejscowe środki przeciwzapalne i przeciwobrzękowe. Skuteczne leczenie miejscowe powinno łagodzić ostry ból i zmniejszać obrzęk w miejscu urazu, aby szybko przywrócić pełną sprawność [7].

Wetzel i współpracownicy [7] zbadali skuteczności klinicznej i bezpieczeństwo żeli zawierających escynę w miejscowym leczeniu urazów powstałych podczas różnych zawodów sportowych [7]. Escyna jest wieloskładnikową mieszaniną saponin triterpenoidowych wydzielanych z kasztanowca (*Aesculus hippocastanum* L.) o działaniu przeciwbólowym, przeciwobrzękowym i przeciwzapalnym [19]. Eksperyment ten był randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, wielośrodkiem badaniem klinicznym III fazy z trzema równoległymi terapiami u dorosłych mężczyzn lub kobiet [7]. Do badania włączono 158 osób, w wieku od 18 do 60 lat, którzy doznali świeżych kontuzji (naciągnięcia, zwichnięcia i stłuczenia) w trakcie uprawiania takich dyscyplin jak piłka nożna, piłka ręczna i karate. Pomiar tonometryczny i ocena bólu za pomocą wizualnej skali analogowej były metodami pomiaru zastosowanymi w tym badaniu klinicznym pozwalającymi na ocenę wyników. Obie te metody mają swoje ograniczenia ze względu na subiektywność zapisów,

natomiast udało się to zniwelować poprzez zastosowanie standaryzacji warunków pomiaru oraz kontrolowanych, podwójnie ślepych, równoległych badań grupowych [7].

Wykazano pozytywny wpływ żeli zawierających saponiny we wczesnym leczeniu urazów sportowców spowodowanych tęnym uderzeniem [7]. Pacjenci stosujący preparat mieli statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie punktacji bólu. Zaobserwowano również szybsze ustąpienie dolegliwości bólowych niż u pacjentów w grupie placebo, co spowodowało, że pacjenci z grup leczonych byli w stanie kontynuować swoją aktywność sportową wcześniej niż pacjenci z grup placebo. Ponadto udowodniono, że preparat ten jest dobrze tolerowany, wywiera przyjemny efekt chłodzący i może być łatwo stosowany [7].

Podsumowując, escyna jest powszechnie stosowanym preparatem w formie kremów lub żeli z licznymi korzystnymi efektami leczniczymi i ustalonym profilem bezpieczeństwa, dlatego właściwa kwalifikacja chorych, odpowiednie dawkowanie oraz kontynuacja leczenia przez wymagany okres dają duże szanse na szybką redukcję dolegliwości oraz skuteczną rehabilitację.

## **Cukrzyca**

Z medycznego punktu widzenia cukrzyca to zespół różnych stanów metabolicznych, które wiąże wspólna cecha a mianowicie podwyższony poziom glukozy w surowicy spowodowany względnym lub bezwzględnym niedoborem insuliny [27].

Epidemia cukrzycy rozprzestrzenia się w bardzo szybkim tempie, dlatego ocenia się, że w 2025 roku na świecie chorować na nią będzie około 300 mln osób [28]. Wzrost listy zgonów związanych z cukrzycą oraz powszechność jej występowania wzrasta w większości regionów świata i napędzany jest ogólnoswiatowym wzrostem nadwagi i otyłości [29]. Dlatego tak istotną rolę w życiu człowieka odgrywa wysiłek fizyczny, który obecnie przez środowisko medyczne uznawany jest za integralną i niezbędną składową leczenia cukrzycy [30]. Warto zaznaczyć, że wielu sportowców chorych na cukrzycę uprawia sport, a część z nich robi to wyczynowo. Jednak takie osoby wymagają bardzo precyzyjnego dawkowania insuliny oraz dużej wiedzy i umiejętności interpretacji zjawisk metabolicznych zachodzących pod czas treningu fizycznego, dlatego sportowcy chorzy na cukrzycę potrzebują odpowiedniego modelu leczenia do wymagań sportowych. Dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy stanowi kluczowy element efektywności treningu fizycznego i sukcesu sportowego, dlatego warto poszukiwać nowych, bezpiecznych i alternatywnych leków terapeutycznych [30,31].

Najprostsza definicja cukrzycy wyróżnia dwa główne jej typy: cukrzyca typu 1 i 2. Pierwszy typ cukrzycy spowodowany jest autoimmunologicznym zniszczeniem komórek  $\beta$

i zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Natomiast drugi typ cukrzycy powstaje w wyniku postępującej utraty odpowiedniego wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  często na tle insulinooporności [32].

Warto wspomnieć o stanie przedcukrzycowym, czyli terminie łączącym kilka odrębnych pojęć takich jak: stan nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG), stan upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) lub stan podwyższonej hemoglobiny glikowanej w przedziale od 6,0% do 6,4%. Wystąpienie powyższych stanów u pacjenta naraża go na wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy i jej powikłań [33].

W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie naukowców bioaktywnymi składnikami fitochemicznymi roślinnym ze względu na ich potencjalne zastosowanie jako leki stosowane do zwalczania chorób przewlekłych takich jak cukrzyca, a w szczególności typu II [34]. Zespół Parka i współpracowników [8] przeprowadzili badania kliniczne trwające 8 tygodni na 23 pacjentach z upośledzoną glikemią na czczo. Pacjenci losowo otrzymywali 960 mg/dzień preparatu na bazie hydrolizowanego ekstraktu bogatego w saponiny z *Panax ginseng* C.A. Meyer lub placebo. Wykazano, że ekstrakt bogaty w saponiny istotnie zmniejszał stężenie glukozy na czczo ( $p = 0,017$ ) oraz po posiłku ( $p = 0,010$ ) w porównaniu do grupy placebo i nie powodował skutków niepożądanych. Warto podkreślić, że nowe leki tworzone na bazie tego preparatu staną się w przyszłości alternatywą w leczeniu przeciwcukrzycowym [8].

Przeprowadzono również inne badanie kliniczne [9] trwające 4 tygodnie na 42 pacjentach ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 lub nieprawidłową glikemią na czczo (IFG), których losowo przypisywano do grupy otrzymującej fermentowany ekstrakt bogaty w saponiny z czerwonego *Panax ginseng* C.A. Meyer lub placebo. Udowodniono, że podawany preparat pacjentom przez okres 4 tygodni zwiększał poziom insuliny po posiłku ( $35,5 \mu\text{U/ml}$  w grupie placebo i  $56,3 \mu\text{U/ml}$  w grupie badanego preparatu,  $p = 0,040$ ), natomiast w grupie kontrolnej występowała również znacząca poprawa stężenia glukozy po posiłku. Warto zaznaczyć, że suplementacja powyższego preparatu u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo lub cukrzycą typu 2 może poprawić poziom glukozy w osoczu oraz zwiększyć poziom insuliny po posiłku [9].

Vulksan i współpracownicy [10] również przeprowadzili badania kliniczne preparatu na bazie ekstraktu bogatego w saponiny pozyskane z *Panax ginseng* C.A. Meyer, w celu oceny działania przeciwcukrzycowego i jego bezpieczeństwa na 24 pacjentach z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 przez okres 8 tygodni [10]. Uczestnicy otrzymywali 3 g/dzień badanego preparatu lub placebo. Na podstawie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), czyli dobrego wskaźnika wyrównania cukrzycy w ciągu ostatnich kilku tygodni oceniono skuteczność

i bezpieczeństwo badanego preparatu. HbA1c to hemoglobina występująca we krwi, która uległa procesowi glikacji, czyli przyłączenia glukozy do białka występującego w hemoglobinie. Wyniki badania wykazały, że badany preparat na bazie saponin istotnie obniżył poziom HbA1c na czczo (-0,29%,  $p = 0,041$ ) oraz glukozy na czczo (-0,71 mmol/l,  $p = 0,008$ ). Zaobserwowano również, że obniżeniu uległ poziom skurczowego ciśnienia krwi (-5,6 mmHg,  $p < 0,001$ ) pacjentów grupy kontrolnej w porównaniu z placebo. Warto podkreślić, że testowany preparat nie wykazał negatywnego wpływu na zdrowie uczestników, co udowodniono na podstawie ich wyników aminotransferazy alaninowej (ALT) i stężenia kreatyniny w surowicy [10].

Podsumowując, preparat na bazie ekstraktu bogatego w saponiny pozyskanego z *Panax ginseng* C.A. Meyer obniża poziom glukozy we krwi u pacjentów na cukrzycę typu 2 i nieprawidłową tolerancję glukozy na czczo nie powodując skutków ubocznych. Dzięki postępowi naukowemu, jaki dokonał się na przełomie ostatnich lat w leczeniu cukrzycy, nastąpił znaczący przełom w orzecznictwie sportowo-lekarskim [30]. Dzięki temu uprawianie sportu przez osoby chore na cukrzycę staje się coraz to bardziej powszechne. Dlatego warto prowadzić dalsze badania saponin pod kątem działania przeciwcukrzycowego, w celu opracowania nowych leków przeciwcukrzycowych.

### **Choroba niedokrwienna serca**

Niezależnie od miejsca na świecie choroby serca stanowią najpoważniejszy problem z którym musi zmierzyć się każda opieka zdrowotna. Związane jest to z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej i znacznymi indywidualnymi konsekwencjami dla pacjentów. Choroby sercowo-naczyniowe znacznie obciążają budżety systemu zdrowia, a także są główną przyczyną śmiertelności i niepełnosprawności pacjentów. Prognozuje się, że starzenie się społeczeństwa i wzrost liczby pacjentów z przewlekłymi chorobami serca na całym świecie przyczyni się do jeszcze większego pogłębienia tych dysproporcji świecie [35].

Natomiast z kardiologią sportową wiąże się wiele innych klinicznych problemów, a decyzja o pozostawieniu lub usunięciu z boiska często oznacza dramat sportowca [36]. Zmiany adaptacyjne organizmu sportowca są odpowiedzią na jego regularny wysiłek sportowy i są najbardziej zauważalne w jego układzie sercowo-naczyniowym. Najczęściej u sportowców występują spoczynkowa bradykardia, lecz w nielicznych przypadkach przebudowa serca sportowca jest patologiczna i wiąże się z nagłym zgonem sercowym. Przyczyną tego najczęściej są nierozpoznane wcześniej choroby serca, dlatego tak ważna jest wnikliwa ocena i badanie sportowców pod kątem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i poszukiwania nowych leków kardiologicznych [36,37].



Choroba niedokrwienna serca zawiera wszystkie stany niedokrwienia komórek mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm, natomiast choroba wieńcowa zawiera się w tym pojęciu jako stan niedokrwienia serca spowodowanego zmianami w tętnicach wieńcowych [38]. Choroba wieńcowa (CAD) polega na patologicznym gromadzeniu się blaszki miażdżycowej w tętnicach nasierdziowych. Dynamiczny charakter procesu CAD może objawiać się różnymi prezentacjami klinicznymi, które można z kolei sklasyfikować jako dwa odrębne pojęcia: ostre zespoły wieńcowe (ACS) lub przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS) [39]. Natomiast niestabilna dławica piersiowa (UAP) wchodzi w skład zbioru choroby niedokrwiennej serca i klasyfikowana jest jako ostry zespół wieńcowy. Poprawa leczenia w zakresie profilaktyki pierwotnej i strategii leczenia ostrego doprowadziła do zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, natomiast częstość występowania tego schorzenia nadal jest znaczna, dlatego istnieje duża potrzeba rozwoju nowych terapii leczenia UAP i poszukiwania nowych i bezpiecznych leków [40].

Przeprowadzono sześć badań klinicznych [12] o łącznej liczbie uczestników wynoszącej 716 osób, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kapsułki Xuesaitong stworzonej na bazie saponin pozyskanych z *Panax notoginseng* w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej (UA) [12]. Udowodniono, że kapsułka z saponin triterpenoidowych wykazuje działanie zapobiegające tworzeniu się komórek piankowatych, hamują zapalenie, oraz proliferację i migrację komórek, chronią komórki mózgowo/mięśniowe, a także regulują metabolizm lipidów i krzepnięcie krwi. Takie działanie saponin daje możliwość ich wykorzystania w leczeniu różnych chorób układu krążenia [20].

Całkowita dawka leku wynosiła 100-200 mg przez jeden dzień [12]. Stwierdzono, że kapsułka w połączeniu z konwencjonalnymi lekami miała znaczący wpływ na zmniejszenie objawów dławicy piersiowej, poprawę EKG oraz zmniejszenie częstotliwości i czasu trwania ataku duszniczy bolesnej z niewielkimi skutkami ubocznymi u pacjentów z UA [12].

Kolejnym badaniem udowadniającym korzyści stosowania kapsułki Xuesaitong stworzonej na bazie saponin pozyskanych z *Panax notoginseng* w łagodzeniu objawów dławicy piersiowej (w tym nawrotu, częstości i czasu trwania duszniczy bolesnej oraz poprawy EKG) był przegląd systematyczny obejmujący 35 randomizowanych badań klinicznych [11,13]. Kapsułka nie wykazała korzyści w zmniejszaniu ilości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nawrotów epizodów niestabilnej dławicy piersiowej. Jednak udowodniono, że wykazała działanie łagodzące dolegliwości niestabilnej dławicy piersiowej [11,13]. Udowodniono również, że saponiny pozyskane z *Panax notoginseng* zmniejszają dolegliwości bólowe związane z napadem dławicy piersiowej oraz poprawą czas trwania tych epizodów [11].

Warto nadmienić, że badane saponiny w tym badaniu nie wykazują istotnych działań niepożądanych, co sugeruje ich duże bezpieczeństwo w leczeniu niestabilnej choroby wieńcowej [11,13]. Wskaźnik wystąpienia skutków ubocznych wynosi 3,12% w grupie interwencyjnej, a najczęstszym skutkiem ubocznym stosowania preparatu był jedynie ból głowy [11].

## **Pancytopenia**

Pancytopenia to schorzenie hematologiczne charakteryzujące się jednoczesnym obniżeniem liczby płytek krwi, krwinek czerwonych i białych [41]. Nie jest to jednostka chorobowa, ale zespół zmian wynikających z różnych procesów chorobowych toczących się w obrębie szpiku kostnego. Pancytopenia jest definicją zrzeszająca wiele poważnych chorób, od hipoplazji szpiku kostnego wywołanej lekami, niedokrwistości megaloblastycznej po aplazję szpiku kostnego i białaczki [14].

Ustalenie przyczyny pancytopenii jest wyzwaniem i ma kluczowe znaczenie dla określenia właściwego schematu leczenia, które bazuje na glikokortykosteroidach, lekach immunosupresyjnych oraz androgenach. Warto podkreślić, że taki sposób prowadzenia terapii obarczony jest poważnymi działaniami niepożądanymi, dlatego warto szukać nowych i bezpieczniejszych rozwiązań [14].

Gao i współpracownicy [14] przedstawili wyniki badań dotyczące nowego opatentowanego leku stosowanego do leczenia pancytopenii na bazie saponin typu ginsenozydów o aglikonie panaxadiolu wyizolowanych z popularnego zioła *Panax ginseng* C.A. Meyer. Wykazano, że saponiny stymulują proliferację i różnicowanie komórek macierzystych w szpiku kostnym oraz zwiększają liczbę leukocytów, erytrocytów i płytek krwi. Lek na bazie saponin testowano pierwsze w warunkach *in vivo*, a następnie przeprowadzono badania kliniczne fazy I i II w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i agnogennej leukocytopenii. Udowodniono jego skuteczność w leczeniu pancytopenii, pierwotnej odporności małopłytkowości, niedokrwistości aplastycznej, mielosupresji i pancytopenii spowodowanej chemioterapią lub promieniowaniem [14].

Warto zaznaczyć, że lek jest skuteczny w promowaniu proliferacji dla trzech linii erytroidalnych, mieloidalnych i megakariotycznych komórek progenitorowych i zwiększał tworzenie kolonii tych trzech linii oraz w promowaniu hematopoezy poprzez zwiększanie proliferacji hematopoetycznego prekursora komórek i indukowanie różnicowania w hematopoetycznych komórkach macierzystych wyizolowanych z normalnego ludzkiego szpiku kostnego [14]. Ponadto, wykazał również działanie stymulujące proces proliferacji

na hematopoetycznych komórkach macierzystych. Wyniki te sugerują, że saponiny typu ginsenozydów o aglikonie panaxadiolu mogą być obiecującym składnikiem leków wykorzystywanych w terapii pancytopenii i innych chorób krwi [14].

### **Niedokrwistość aplastyczna**

Niedokrwistość aplastyczna to zagrażająca życiu choroba zawierająca się w szerokiej definicji pancytopenii. W Europie i Ameryce Północnej zapadalność na tę chorobę wynosi na rok 1–2 przypadków/mln, natomiast w Azji 5–6 przypadków/mln [42]. Natomiast ostatnie lata przyniosły nowe zrozumienie patogenezy niedokrwistości w sporcie [43]. Sportowcy z reguły odznaczają się wyśmienitym zdrowiem, jednak często mają poza zakresem parametry hematologiczne lub biochemiczne z powodu intensywnych ćwiczeń fizycznych, treningu, warunków środowiskowych, stresu fizjologicznego i psychicznego. Sportowcy zagrożeni niedokrwistością aplastyczną powinni wykonywać sporty nieobciążające i o niskiej intensywności, aby uniknąć wywoływania hemolizy oraz suplementować odpowiednie preparaty [43,44].

W niedokrwistości aplastycznej dochodzi do obniżenia znacznej liczebności wszystkich komórek krwi tworzonych przez szpik kostny [42,45]. Choroba ta może mieć wiele przyczyn, w tym choroby autoimmunologiczne, zakażenia, toksyny, leki i nieznane przyczyny. W jej leczeniu zasadniczą rolę odgrywają metody takie jak: transfuzje krwi, terapie immunosupresyjne oraz przeszczepienie szpiku kostnego. Dwie ostatnie należą do głównych metod terapii tego schorzenia. Na modyfikację leczenia mają wpływ wiek, stan oraz stopień niedokrwistości aplastycznej. Przeprowadzono już wiele badań na temat leczenia tej choroby, mimo to naukowcy cały czas poszukują skuteczniejszych metod [42,45].

Przeprowadzono badania kliniczne [15] leku stworzonego na bazie pięciu monomerów saponin triterpenoidowych o aglikonie panaxadiolu pozyskanych z *Panax ginseng* C.A. Meyer na 36 pacjentach z przewlekłą aplazją szpiku kostnego [15]. Zaobserwowano, że saponiny wchodzące w skład badanego leku poprawiają znaczną liczbę i jakość krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi, a także wykazują korzystne działanie na układ odpornościowy u pacjentów. Badania przedkliniczne udowodniły, że lek stymuluje różnicowanie progenitorowych komórek krwiotwórczych, przyspiesza regenerację szpiku, zwiększa ilość białych krwinek oraz płytek krwi. Dzieje się to poprzez intensyfikowanie dzielenia trzech głównych linii hematopoetycznych: linii erytroidalnej, mieloidalnej i megakariotycznej w hodowli szpiku kostnego [15,21]. Te pozytywne wyniki badań przedklinicznych skłoniły

badaczy do przeprowadzenia szeregu badań klinicznych wykazujących korzystny wpływ preparatu w promowaniu hematopoezy i regulacji funkcji immunologicznej u pacjentów.

Przeprowadzono również badania kliniczne [16] powyższego leku na bazie pięciu monomerów saponin triterpenoidowych o aglikonie panaxadiolu z *Panax ginseng* C.A. Meyer pod kątem jego skutecznego i bezpiecznego działania w połączeniu z cyklosporyną i androgenem na 79 pacjentach z przewlekłą niedokrwistością aplastyczną przez okres 24 tygodni [16]. Androgeny to substancje o działaniu mniej skutecznym niż pozostałe preparaty immunosupresyjne w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej [21]. Długotrwała terapia preparatami androgenów przyczynia się do szkodliwego działania na organizm człowieka m.in., wirylizacja u kobiet, priapizm u mężczyzn, trądzik, hepatotoksyczność, zapalenie przezmigdałowe, pelioza wątrobowa i śledzionowa, gruczolaki wątroby, zaburzenia lipidowe i problemy behawioralne [21]. Dlatego dotychczasowe badania miały tak duże znaczenie na ewentualną modyfikację dotychczasowego sposobu leczenia. Wykazano, że powyższy lek na bazie saponin zmniejsza wywołaną andriolem maskulinizację i jednocześnie zwiększa skuteczność andriolu [16]. Poprawia również stan mielosupresyjny i przyczynia się do zwiększenia liczby komórek krwiotwórczych. Warto podkreślić, że dzięki temu preparat może w różnym stopniu zastępować androgeny w leczeniu niedokrwistości aplastycznej [16].

Podsumowując, lek stworzony na bazie pięciu monomerów saponin triterpenoidowych o aglikonie panaxadiolu może przyczynić się do znacznej poprawy skuteczności leczenia niedokrwistości aplastycznej oraz podnieść komfort życia pacjentów poprzez złagodzenie objawów klinicznych.

## **Podsumowanie**

Saponiny są szeroko rozpowszechnione wśród roślin i wykazują szeroki zakres działania farmakologicznego. Dokonano systematycznego przeglądu literaturowego opartego na przeprowadzonych badaniach klinicznych dotyczącego właściwości leczniczych saponin i ich potencjału aplikacyjnego w medycynie jako nowych i potencjalnych leków.

Saponiny triterpenoidowe typu ginsenozydów obniżają poziom glikemii w surowicy, obniżają poziom lipidów, stymulują proliferację i różnicowanie komórek szpiku kostnego oraz wykazują właściwości przeciwzapalne i antykoagulacyjne. Natomiast saponiny triterpenoidowe znane pod nazwą farmaceutyku tzw. escyny wykazują właściwości przeciwbólowe, przeciwozłonowe i także przeciwzapalne. Badania kliniczne wykazują, że saponiny triterpenoidowe mogą mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób takich jak

cukrzyca typu II, stan nieprawidłowej glikemii na czczo, niedokrwienie serca, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna oraz przy kontuzjach i urazach powstałych w sporcie.

Wraz z postępowaniem badań naukowych nad saponinami, możliwe jest wykorzystanie ich do produkcji potencjalnych leków i suplementów diety o działaniu farmakologicznym. Jednakże przed zastosowaniem saponin w leczeniu, konieczne są dalsze badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem.

## Bibliografia

1. Arunkumar, S.; Muthuselvam, M. Analysis of Phytochemical Constituents and Antimicrobial Activities of *Aloe Vera* L. against Clinical Pathogens. *World journal of agricultural sciences* **2009**, *5*, 572–576.
2. Sparg, S.G.; Light, M.E.; van Staden, J. Biological Activities and Distribution of Plant Saponins. *Journal of Ethnopharmacology* **2004**, *94*, 219–243.
3. Aziz, M.A.E.A.; Ashour, A.S.; Melad, A.S.G. A Review on Saponins from Medicinal Plants: Chemistry, Isolation, and Determination. *Journal of Nanomedicine Research* **2019**, *8*, 6–12.
4. Güçlü-Üstündağ, Ö.; Mazza, G. Saponins: Properties, Applications and Processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2007**, *47*, 231–258.
5. Faizal, A.; Geelen, D. Saponins and Their Role in Biological Processes in Plants. *Phytochemistry Reviews* **2013**, *12*, 877–893.
6. Zaynab, M.; Sharif, Y.; Abbas, S.; Afzal, M.Z.; Qasim, M.; Khalofah, A.; Ansari, M.J.; Khan, K.A.; Tao, L.; Li, S. Saponin Toxicity as Key Player in Plant Defense against Pathogens. *Toxicon* **2021**, *193*, 21–27.
7. Wetzel, D.; Menke, W.; Dieter, R.; Smasal, V.; Giannetti, B.; Bulitta, M. Escin/Diethylammonium Salicylate/Heparin Combination Gels for the Topical Treatment of Acute Impact Injuries: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study. *British Journal of Sports Medicine* **2002**, *36*, 183–188.
8. Park, S.-H.; Oh, M.-R.; Choi, E.-K.; Kim, M.-G.; Ha, K.-C.; Lee, S.-K.; Kim, Y.-G.; Park, B.-H.; Kim, D.-S.; Chae, S.-W. An 8-Wk, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial for the Antidiabetic Effects of Hydrolyzed Ginseng Extract. *Journal of Ginseng Research* **2014**, *38*, 239–243.
9. Oh, M.-R.; Park, S.-H.; Kim, S.-Y.; Back, H.-I.; Kim, M.-G.; Jeon, J.-Y.; Ha, K.-C.; Na, W.-T.; Cha, Y.-S.; Park, B.-H. Postprandial Glucose-Lowering Effects of Fermented Red Ginseng in Subjects with Impaired Fasting Glucose or Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *BMC complementary and alternative medicine* **2014**, *14*, 1–7.
10. Vuksan, V.; Xu, Z.Z.; Jovanovski, E.; Jenkins, A.L.; Beljan-Zdravkovic, U.; Sievenpiper, J.L.; Mark Stavro, P.; Zurbau, A.; Duvnjak, L.; Li, M.Z. Efficacy and Safety of American Ginseng (*Panax Quinquefolius* L.) Extract on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Cross-over Clinical Trial. *European journal of nutrition* **2019**, *58*, 1237–1245.
11. Song, H.; Wang, P.; Liu, J.; Wang, C. Panax Notoginseng Preparations for Unstable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytotherapy Research* **2017**, *31*, 1162–1172.

12. Yang, X.; Xiong, X.; Wang, H.; Yang, G.; Wang, J. Xuesaitong Soft Capsule (Chinese Patent Medicine) for the Treatment of Unstable Angina Pectoris: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**, *2013*, 1–8.
13. Shang, Q.; Xu, H.; Liu, Z.; Chen, K.; Liu, J. Oral *Panax Notoginseng* Preparation for Coronary Heart Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**, *2013*, e940125.
14. Gao, R.; Chong, B.H. Research and Development of the Effective Components of Panaxdiol Saponin as New Chinese Patent Medicine for Treating Hemocytopenia. *Chinese Journal of Integrative Medicine* **2012**, *18*, 897–902.
15. Kuang, Y.; Zhu, Y.; Gao, R.; Hu, J.; Jiang, Z.; Huang, L.; Tong, Y.; Luo, X.; Gao, X.; Zheng, Z. Clinical Study of Pai-Neng-Da Capsule in the Treatment of Chronic Aplastic Anemia. *Chinese Journal of Integrative Medicine* **2016**, *22*, 124–129.
16. Jiang, Z.; Yu, F.; Gao, R.; Kuang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Y.; Li, L.; Ouyang, G.; Hu, J.; Wu, X. Treatment of Chronic Aplastic Anemia with Chinese Patent Medicine Pai-Neng-Da Capsule for Replacing Androgen Partially: A Clinical Multi-Center Study. *Chinese Journal of Integrative Medicine* **2022**, *28*, 20–27.
17. Podolak, I.; Galanty, A.; Sobolewska, D. Saponins as Cytotoxic Agents: A Review. *Phytochemistry Reviews* **2010**, *9*, 425–474.
18. Fang, Z.; Li, J.; Yang, R.; Fang, L.; Zhang, Y. A Review: The Triterpenoid Saponins and Biological Activities of *Lonicera* Linn. *Molecules* **2020**, *25*, 3773.
19. Xin, W.; Zhang, L.; Fan, H.; Jiang, N.; Wang, T.; Fu, F. Escin Attenuates Acute Lung Injury Induced by Endotoxin in Mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, *42*, 73–80.
20. Duan, L.; Xiong, X.; Hu, J.; Liu, Y.; Wang, J. Efficacy and Safety of Oral *Panax Notoginseng* Saponins for Unstable Angina Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Phytomedicine* **2018**, *47*, 23–33.
21. Khincha, P.P.; Wentzensen, I.M.; Giri, N.; Alter, B.P.; Savage, S.A. Response to Androgen Therapy in Patients with Dyskeratosis Congenita. *British Journal of Haematology* **2014**, *165*, 349–357.
22. Maffulli, N.; Longo, U.G.; Gougoulis, N.; Caine, D.; Denaro, V. Sport Injuries: A Review of Outcomes. *British medical bulletin* **2011**, *97*, 47–80.
23. Soundy, A.; Roskell, C.; Stubbs, B.; Probst, M.; Vancampfort, D. Investigating the Benefits of Sport Participation for Individuals with Schizophrenia: A Systematic Review. *Psychiatria Danubina* **2015**, *27*, 0–13.
24. Rui, P.; Ashman, J.J.; Akinseye, A. Emergency Department Visits for Injuries Sustained during Sports and Recreational Activities by Patients Aged 5–24 Years, 2010–2016. *CDC Stacks Public Health Publications* **2019**, 1–15.
25. Weaver, N.L.; Marshall, S.W.; Miller, M.D. Preventing Sports Injuries: Opportunities for Intervention in Youth Athletics. *Patient Education and Counseling* **2002**, *46*, 199–204.
26. Sarlis, V.; Chatziilias, V.; Tjortjis, C.; Mandalidis, D. A Data Science Approach Analysing the Impact of Injuries on Basketball Player and Team Performance. *Information Systems* **2021**, *99*, 101750.
27. Egan, A.M.; Dinneen, S.F. What Is Diabetes? *Medicine* **2019**, *47*, 1–4.
28. Skorupska, S.; Chomiuk, T.; Mamcarz, A. Czy Sport to Zdrowie Dla Chorego Na Cukrzycę. *Przegląd Kardiologiczny* **2008**, *3*, 232–236.
29. Danaei, G.; Fahimi, S.; Lu, Y.; Zhou, B.; Hajifathalian, K.; Di Cesare, M.; Lo, W.-C.; Reis-Santos, B.; Cowan, M.J.; Shaw, J.E. Effects of Diabetes Definition on Global Surveillance of Diabetes Prevalence and Diagnosis: A Pooled Analysis of 96 Population-

- Based Studies with 331 288 Participants. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2015**, *3*, 624–637.
30. Gawrecki, A.; Naskręt, D.; Zozulińska-Ziółkiewicz, D. Sport a Cukrzyca Typu 1. *Diabetologia Praktyczna* **2011**, *12*, 52–55.
  31. Mirska, I.; Kreft, P.; Skalski, D.W.; Rybak, O.; Kowalski, D.; Dyachuk, V. Aktywność Fizyczna jako Istotny Element Profilaktyki i Leczenia Zespołu Metabolicznego. *Rehabilitation and Recreation* **2023**, 164–169.
  32. Association, A.D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* **2021**, *44*, S15–S33.
  33. Punthakee, Z.; Goldenberg, R.; Katz, P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian journal of diabetes* **2018**, *42*, S10–S15.
  34. Bedekar, A.; Shah, K.; Koffas, M. Natural Products for Type II Diabetes Treatment. *Advances in applied microbiology* **2010**, *71*, 21–73.
  35. Mols, R.E.; Borregaard, B.; Løgstrup, B.B.; Rasmussen, T.B.; Thrysoe, L.; Thorup, C.B.; Christensen, A.V.; Ekholm, O.; Rasmussen, A.A.; Eiskjær, H. Patient-Reported Outcome Is Associated with Health Care Costs in Patients with Ischaemic Heart Disease and Arrhythmia. *European journal of cardiovascular nursing* **2023**, *22*, 23–32.
  36. Wrzosek, K.; Krysztofiak, H.; Mamcarz, A. Aktywność Fizyczna-Czy Alternatywa Dla Farmakoterapii w Chorobie Niedokrwiennej Serca? *Choroby Serca i Naczyń* **2006**, *3*, 61–67.
  37. Allesøe, K.; Aadahl, M.; Jacobsen, R.K.; Kårhus, L.L.; Mortensen, O.S.; Korshøj, M. Prospective Relationship between Occupational Physical Activity and Risk of Ischemic Heart Disease-Are Men and Women Differently Affected? *European Journal of Preventive Cardiology* **2023**, zwad067.
  38. Barbara Więckowska *Proces Leczenia w Polsce – Analizy i Modele*; Ministerstwo Zdrowia: Warszawa, 2015; Vol. Tom II: Kardiologia; ISBN 978-83-941589-1-0.
  39. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.F.; Deaton, C.; Cuisset, T. ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* **2020**, *41*, 407–477.
  40. Chen, H.; Dong, Q.; Zheng, X. Efficacy of Shexiang Baoxin Pills for the Treatment of Unstable Angina Pectoris: Protocol of Systemic Review and Meta-Analysis. *Medicine* **2019**, *98*.
  41. Vargas-Carretero, C.J.; Fernandez-Vargas, O.E.; Ron-Magaña, A.L.; Padilla-Ortega, J.A.; Ron-Guerrero, C.S.; Barrera-Chairez, E. Etiology and Clinico-Hematological Profile of Pancytopenia: Experience of a Mexican Tertiary Care Center and Review of the Literature. *Hematology* **2019**, *24*, 399–404.
  42. Hałaburda, K.; Tomaszewska, A. Leczenie chorych na niedokrwistość aplastyczną. *Hematologia* **2013**, *4*, 257–270.
  43. Damian, M.-T.; Vulturar, R.; Login, C.C.; Damian, L.; Chis, A.; Bojan, A. Anemia in Sports: A Narrative Review. *Life* **2021**, *11*, 987.
  44. Nicotra, D.; Arieli, R.; Redlich, N.; Navot-Mintzer, D.; Constantini, N.W. Iron Deficiency and Anemia in Male and Female Adolescent Athletes Who Engage in Ball Games. *Journal of Clinical Medicine* **2023**, *12*, 970.
  45. Young, N.S. Aplastic Anemia. *New England Journal of Medicine* **2018**, *379*, 1643–1656.