

LIST OD REDAKTORA

Szanowni Czytelnicy,

w opinii wielu międzynarodowych ekspertów z zakresu kardiologii zapobiegawczej posługiwanie się algorytmem oceniającym stopień ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, bez uwzględnienia poziomu cholesterolu frakcji HDL spowodowało, że niektórych osób nie włączano do grupy najwyższego zagrożenia, tj. SCORE >10%. Stąd wynikał na ogół brak adekwatnej terapii i wzrost zagrożenia przedwczesnym zgonem. Można przypuszczać, że w niektórych populacjach, w tym w polskiej, niedoszacowana liczba pacjentów może przekraczać nawet 25% ogółu badanych. Trudno więc nie zadać pytania, co stało na przeszkodzie w ugruntowaniu znaczenia tego istotnego czynnika ryzyka w ocenie SCORE. Z pewnością przyczynił się do tego wieloletni brak standaryzacji metody oznaczania HDL-chol, jak również zbyt mała liczba danych z badań epidemiologicznych, szczególnie w Europie. Jak wiemy, większość wyników pochodziła z dwóch odrębnych metodologicznie programów, tj. z PROCAM (Niemcy) i Framingham (USA), co spowodowało, że nie były one zgodne w określeniu wartości, od których znamienne wzrastało ryzyko: Europa – HDL-chol <40 mg dla mężczyzn i <50 mg dla kobiet, USA – HDL-chol <45 mg dla kobiet i mężczyzn.

Wszyscy więc oczekiwali z niecierpliwością na wyniki badań przeprowadzonych w 7 krajach Europy (patrz okładka), obejmujących populację ponad 100 tys. osób (w tym 45% kobiet), w szerokim zakresie wieku, u których dotąd nie wykryto chorób układu sercowo-naczyniowego (M.T. Cooney at all. On behalf of the SCORE investigators. *Atherosclerosis* 2009). Wnioski, jakie płyną z tej ogromnej bazy danych, są jednoznaczne i potwierdzają ostatecznie, że niski poziom frakcji HDL-chol jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka i powinien mieć swoje odzwierciedlenie w SCORE. Wiemy już także, że frakcja ta posiada większe znaczenie dla oceny ryzyka u kobiet niż u mężczyzn, co pośrednio potwierdza obserwacja że kobiety, w porównaniu do mężczyzn, odnoszą mniej korzyści klinicznych z obniżenia LDL-chol przy leczeniu statynami.

Niski, jak dotąd, stopień zainteresowania frakcją HDL ze strony kardiologów, wynikał także z braku efektywnych metod jej podwyższania przy pomocy interwencji farmakologicznej. Był to skutek nie zawsze poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z udziałem fibratów, tj. leków o skądinąd dobrze udowodnionym i poznanym wpływie na HDL. Znamy już jednak fakty, które w pewnym stopniu wyjaśniają umiarkowany wpływ fibratów na zahamowanie progresji miażdżycy. Jest to związane ze wzrostem poziomu homocysteiny pod wpływem tej grupy leków, co przyczynia się do hamowania syntezy apolipoproteiny A-I na poziomie molekularnym. Autorzy badania FIELD wykazali ostatnio, że istnieje silna odwrotna korelacja pomiędzy wzrostem homocysteiny a poziomem apo A-I po leczeniu fenofibratem (Marja-Ritta Taskinen at all. *ATVB* 2009). Z naszych doświadczeń wynika jednak, że dodatek 400 mg kwasu foliowego dziennie niweluje prawie całkowicie niekorzystny wzrost homocysteiny i może poprawić efekt działania tej grupy leków (fenofibratów), które wydają się być niezastąpione w zaburzeniach lipidowych towarzyszących cukrzycy, zespołowi metabolicznemu i niwelują skutecznie negatywne efekty lipemii pokarmowej poprzez znaczące obniżenie poziomu triglicerydów. Takiego efektu nie można się spodziewać ze strony nawet wysokich dawek statyn.

W najbliższym czasie spodziewamy się również przełomu w opracowaniu nowych leków, które zastąpią torcetrapid i/lub nasilą ekspresję genu odpowiedzialnego za produkcję apo A-I. Wstępne wyniki dotyczące tego zagadnienia przedstawiono na Europejskim Kongresie Kardiologicznym na przełomie sierpnia i września b. r. w Barcelonie.

Natomiast przed nami kolejny, 13. już Naukowy Zjazd PTBnM, tradycyjnie w Kraju k. Koszalina. Chcę szczególnie podkreślić jego charakter ściśle naukowy, który wyróżnia go od innych spotkań, mających głównie charakter dydaktyczno-komercyjny. Może to być dla członków naszego Towarzystwa dodatkowy powód do satysfakcji, jako że w naszym kraju np. na uzbrojenie armii, z wątpliwym efektem, wydaje się 4 razy więcej niż na naukę. Warto przypomnieć, że te państwa, które mają realny wkład w rozwój nauki, wydają podobny procent PKB na wojsko jak i na ośrodki badawcze.

Wszystkim zainteresowanym przypominam, że nasze „Czynniki Ryzyka” mają obecnie już 4 punkty MNiSW, więc tym bardziej warto wysyłać do nas prace, serdecznie zapraszam.

Z poważaniem,
Marek Naruszewicz

Redakcja

Al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (091) 466-15-09
tel./fax (091) 466-15-10
www.ptbnm.pl

Redaktor naczelny

prof. Marek Naruszewicz
tel. (022) 572-09-86
e-mail: marek.naruszewicz@wum.edu.pl

Sekretarz redakcji

mgr Kornel Chełstowski
tel. (091) 466-14-99
e-mail: kornelch@sci.pam.szczecin.pl

Rada redakcyjna

prof. Aldona Dembińska-Kieć
prof. Zdzisława Kornacewicz-Jach
doc. Grażyna Nowicka
prof. Michael Aviram
prof. Mirosław Dłużniewski
prof. Wojciech Drygas
prof. Mario Mancini
prof. Peter Schwandt
prof. Tomasz Guzik
doc. Piotr Socha
prof. Bogusław Okopień
prof. Władysław Sinkiewicz

Wydano na zlecenie PTBnM

Wydawca:



medical education

oficyna wydawnicza

02-201 Warszawa
ul. Opaczewska 60D
tel. (022) 862-36-63(64)

Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk
tel. kom. 510-056-045
e-mail: andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Biuro reklamy

Monika Banach-Giergielewicz
tel. kom. 500-021-471
e-mail: monika.banach@mededu.pl

Kierownik produktu

Marcin Szpak
tel. kom. 510-056-050
e-mail: marcin.szpak@mededu.pl

Opracowanie graficzne i skład:

Medical Education

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności
za treść reklam i ogłoszeń.

Nakład: 5000 szt.

Czynniki Ryzyka

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA
BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

KOMUNIKAT

Z przyjemnością informuję, że dwóch naszych kolegów prof. Tomasz Guzik i mgr Andrzej Parzonko otrzymali specjalne nagrody za prezentacje oryginalnych wyników badań na XV Międzynarodowym Kongresie Miażdżycowym w Bostonie w czerwcu 2009.

Marek Naruszewicz

SPIS TREŚCI

Marek Naruszewicz List od redaktora	1
Beata Kieć-Wilk, Małgorzata Kieć-Klimczak, Aldona Dembińska-Kieć Różnicowanie się komórek tkanki tłuszczowej a odpowiedź siateczki endoplazmatycznej (ER) i ich rola w ochronie przed zniszczeniem komórek beta trzustki oraz rozwojem cukrzycy typu 2	3
Bartłomiej Łukaszuk, Jan Górski Rola koaktywatorów receptorów γ aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PGC-1) w regulacji metabolizmu	4
Alicja Milczarczyk, Edward Franek Możliwości redukcji ryzyka rezydualnego za pomocą fenofibratu u chorych z aterogenną dyslipidemią	5
Małgorzata Kloch-Badełek, Piotr Jankowski Sprawozdanie z kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Barcelona, 29 sierpnia–2 września 2009 r.	6
MATERIAŁY XIII NAUKOWEGO ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ	
Program zjazdu	7
Streszczenia	11

dr n. med. Beata Kieć-Wilk, lek. Małgorzata Kieć-Klimczak,
prof. dr hab. med. Aldona Dembińska-Kieć

RÓŻNICOWANIE SIĘ KOMÓREK TKANKI TŁUSZCZOWEJ A ODPOWIEDŹ SIATECZKI ENDOPLAZMATYCZNEJ (ER) I ICH ROLA W OCHRONIE PRZED ZNISZCZENIEM KOMÓREK BETA TRZUSTKI ORAZ ROZWOJEM CUKRZYCY TYPU 2

ROLE OF PREADIPOCYTES DIFFERENTIATION AND THE ENDOPLASMIC
RETICULUM (ER) STRESS IN THE PROTECTION OF PANCREATIC
BETA-CELLS AND DEVELOPMENT OF DIABETES TYPE 2

Podziękowania:

*Praca powstała w trakcie realizacji projektu
IP FW7 UE Nr 202272: LIPIDOMICNET:*

*Lipid Droplets as Dynamic Organelle of FAT Deposition and Release:
Translational Research Towards Human Disease*

Streszczenie

Zwiększony poziom wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) stanowi czynnik ryzyka utraty kompensacyjnego przerostu wysp trzustki i wystąpienia apoptozy komórek beta, czyli rozwoju objawów cukrzycy typu 2. W pracy przedstawione są: mechanizmy doprowadzające do zwiększonego poziomu WKT w otyłości jak i lipodystrofii, udział siateczki endoplazmatycznej (ER) jako sensora kaloryczności diety, rola szoku siateczki endoplazmatycznej (UPR) i mitochondriów w utracie adaptacyjnej zdolności komórek beta wobec przedłużającego się przeciążenia hiperglikemią i WKT oraz możliwa osłaniająca rola mitochondrialnego NO w tym zjawisku.

Słowa kluczowe: wolne kwasy tłuszczowe, preadipocyty, różnicowanie, mitochondria, białka PAT, siateczka endoplazmatyczna, komórki beta trzustki, cukrzyca typu 2

Abstract

Increased level of free fatty acids (FFA) observed in obesity as well as in lipodystrophy is the risk factor for lipotoxicity of pancreatic beta cells decreasing adaptation to the metabolic stress (substrate overload), what promotes apoptosis and development of type 2 diabetes. In this paper the mechanisms of the increased FFA accumulation in circulation, as well as the endoplasmic reticulum (RE), the nutrient sensor stress (UPR – unfolded protein response), mitochondria and RE free radical generation in course of loss of compensatory properties are discussed. The protective role of endogenous, mitochondrial NO is presented.

Key words: free fatty acids, preadipocytes, differentiation, mitochondria, PAT proteins, endoplasmic reticulum, pancreatic beta-cells, type 2 diabetes

ROLA KOAKTYWATORÓW RECEPTORÓW γ AKTYWOWANYCH PRZEZ PROLIFERATORY PEROKSYSOMÓW (PGC-1) W REGULACJI METABOLIZMU

ON THE INVOLVEMENT OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED
RECEPTOR γ COACTIVATOR-1 (PGC-1) IN REGULATION OF METABOLISM

Streszczenie

PGC-1 są rodziną białkowych koaktywatorów dokujących w czynnikach transkrypcyjnych, przez co wpływają na zmianę ekspresji genów. Aktualnie zidentyfikowano trzech członków tej rodziny: PGC-1 α , PGC-1 β i PRC. Obecność tych koaktywatorów jest najsilniej wyrażona w: mięśniach (poprzecznie prążkowanych, serca), brunatnej tkance tłuszczowej, a także w mózgu i wątrobie, gdzie pełnią one kluczową rolę w regulacji liczby i funkcji mitochondriów oraz metabolizmu komórkowego. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na ten temat. Przedstawiono w niej również możliwe powiązania PGC-1 z patogenezą zaburzeń metabolicznych w cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: PGC-1, koaktywatory, mitochondria, metabolizm, cukrzyca

Abstract

PGC-1 are family of protein coactivators that dock on transcription factors and alter the transcription machinery to stimulate gene expression. Currently three distinct forms of PGC-1 called α , β and PRC have been identified. These coactivators are especially expressed in such a tissues as: skeletal and cardiac muscle, brown adipose tissue, brain and liver where most of they activities are linked to mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism. The aim of these work is to review recent findings on physiological role of PGC-1. Possible connections between PGC-1 coactivators and metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus are also discussed.

Key words: PGC-1, coactivators, mitochondria, metabolism, diabetes

MOŻLIWOŚCI REDUKCJI RYZYKA REZYDUALNEGO ZA POMOCĄ FENOFIBRATU U CHORYCH Z ATEROGENNĄ DYSLIPIDEMIA

RESIDUAL RISK REDUCTION USING FENOFIBRATE IN PATIENTS WITH ATHEROGENIC DYSLIPIDAEMIA

Streszczenie

Aterogenna dyslipidemia charakteryzująca się podwyższonym stężeniem triglicerydów, apolipoproteiny B z towarzyszącym niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL odgrywa kluczową rolę w etiopatogenezie powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym. Pomimo obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL u wielu chorych pozostaje wysokie ryzyko rezydualne wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ryzyko rezydualne jest to istotne ryzyko incydentów makronaczyniowych i powikłań mikronaczyniowych, które utrzymuje się pomimo osiągnięcia terapeutycznego stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii. W pracy pogładowej przedstawiono rolę fenofibratu w redukcji naczyniowego ryzyka rezydualnego u chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym.

Słowa kluczowe: aterogenna dyslipidemia, ryzyko rezydualne, fenofibrat

Abstract

Atherogenic dyslipidaemia, characterized by elevated triglycerides, apolipoprotein B and low levels of HDL cholesterol, plays a key role in the etiopathogenesis of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Despite lowering LDL cholesterol, the residual vascular risk of cardiovascular incidents for many patients is still high. Residual risk is the significant risk of macrovascular incidents and microvascular complications which is still presents despite achieving target goals for LDL cholesterol, blood pressure and glycemia. This paper summarizes a role of fenofibrate in decreasing of vascular residual risk in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome.

Key words: atherogenic dyslipidaemia, residual risk, fenofibrate

lek. Małgorzata Kloch-Badełek, dr hab. n. med. Piotr Jankowski



SPRAWOZDANIE Z KONGRESU

**EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO. BARCELONA,
29 SIERPANIA – 2 WRZEŚNIA 2009 R.**



XIII NAUKOWY ZJAZD

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

THE SEVENTH – KRAĞ – ATHEROTHROMBOSIS CONFERENCE

15–18 października 2009 r., Krąg k. Koszalina

Organizator:

prof. dr hab. Marek Naruszewicz

Sekretarz:

prof. dr hab. Maria Jastrzębska

Tematy wiodące:

- Molekularne podstawy miażdżycy
- Wczesna profilaktyka miażdżycy
- Miażdżycyca a stan zapalny
- Varia

Sesje plenarne w języku polskim
oraz

The Seventh – – Atherothrombosis Conference

– prezentacja najnowszych osiągnięć wiodących ośrodków światowych w zakresie miażdżycy
– sesja w języku angielskim

Sponsorzy XIII Zjazdu PTBnM:

- Solvay Pharma Polska
- Krka Polska
- Flora
- Wyeth
- Hand-Prod
- Teva Polska

PROGRAM

Czwartek – 15 października

Od godz. 18.00 Rejestracja uczestników
18.00–24.00 Kolacja

Piątek – 16 października

8.00–9.00 Śniadanie
9.00–12.00 Rejestracja uczestników c.d.

THE SEVENTH – KRAŁ – ATHEROTHROMBOSIS CONFERENCE

9.00 Welcome – prof. M. Naruszewicz – President of PTBnM

State of Art Lectures

Part 1

Chairpersons: M. Naruszewicz and H. Morawietz

9.00–9.20

„Adipose stromal vascular fraction (SVF) differentiation as the risk of diabetes”

A. Dembińska-Kieć, Kraków

9.20–9.40

„Oxidative stress and LOX-1 – impact of atherosclerosis”

H. Morawietz, Dresden

9.40–10.00

„Novel insight into pharmacology of nicotinic acid; the role of 1-methylnicotinamide”

S. Chłopicki, Kraków

10.00–10.20

„Multidrug Resistance Protein-1 and Endothelial function”

J.D. Widder, Würzburg

10.20–10.40

„Perivascular adipose tissue – a key regulator of vascular function”

T. Guzik, Kraków

10.40–11.10 Przerwa na kawę

State of Art Lectures

Part 2

Chairpersons: T. Guzik and R. Korpela

11.10–11.30

„Asymmetrical dimethylarginine: a key player in human Atherosclerosis”

Charalambos Antoniades, Athens

11.30–11.50

„Periodontal inflammation (gingivitis and chronic periodontitis) and cardiovascular system”

E. Franek, Warszawa

11.50–12.10

„Fractalkine Modulates Endothelial Function and Platelet Activation in Cardiovascular Disease”

A. Schäfer, Würzburg

12.10–12.30

„Application of Weka environment to classify and compare healthy children, those children with simple obesity and with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)”

P. Socha, Warszawa

12.30–12.50

„The health effects of probiotics - case *Lactobacillus rhamnosus* GG”

R. Korpela, Helsinki

12.50–13.10

„Antileukotriene drugs and NF- κ B inhibitors as anti-atherogenic agents in apoE/LDLR – *double knockout* mice”

J. Jawień, Kraków

13.10–13.30

„Metabolic syndrome and target organ damage in hypertensive children”

M. Litwin, Warszawa

14.00–15.00

Obiad

Sesja I – Kliniczne zagadnienia miażdżycy – część I

Przewodniczący: T. Grodzicki, A. Januszewicz

15.00–15.30

„Chemioterapia nowotworów jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego”

T. Grodzicki, Kraków

15.30–15.50

„Korzyści z blokady aldosteronu w chorobach układu sercowo-naczyniowego”

W. Sinkiewicz, Bydgoszcz

15.50–16.10

„Nowo postulowane czynniki ryzyka u chorego na nadciśnienie tętnicze”

A. Januszewicz, Warszawa

16.10–16.30

„Wpływ fenofibratu na ekspresję genów cytokin prozapalnych w monocytach chorych ze stanami przedcukrzycowymi”

B. Okopień, Katowice

16.30–17.00

Przerwa

17.00–17.20

„Potencjalna rola suplementów diety w profilaktyce zespołu metabolicznego”

M. Kozłowska-Wojciechowska, Warszawa

17.20–17.40

„Przewlekłe stany zapalne jamy ustnej jako czynnik ryzyka miażdżycy i nadciśnienia tętniczego”

M. Cześnikiewicz-Guzik, Kraków

17.40–18.00

„Beta-adrenolityki 2009”

A. Madej, Katowice

19.00

Kolacja

Sobota – 17 października

8.00–9.00 Sniadanie

Sesja I – Kliniczne zagadnienia miażdżycy – część II

Przewodniczące: G. Odrowąż-Sypniewska, E. Pac-Kożuchowska

9.00–9.20

„Zastosowanie technologii biochipów we wczesnej diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych”

G. Odrowąż-Sypniewska, Bydgoszcz

9.20–9.40

„Zwiększona lipemia poposiłkowa jako czynnik ryzyka miażdżycy”

A. Skoczyńska, B. Kreczyńska, Wrocław

9.40–10.00

„Związek oporności na insulinę z miażdżycą i otępieniem”

H. Wehr, Warszawa

10.00–10.20

„Czy zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) może stanowić istotne powikłanie kliniczne udaru niedokrwiennego mózgu?”

M. Jastrzębska, Szczecin

10.20–10.30

Przerwa na kawę

Krótkie komunikaty

10.30–10.40

„Oporność na insulinę i miażdżycza tętnic szyjnych u pacjentów z otępieniem”

A. Graban, M. Bednarska-Makaruk, Warszawa

10.40–10.50

„Abetalipoproteinemia obraz kliniczny i leczenie”

J. Kubalska, A. Wierzbicka, Warszawa

10.50–11.00

„Wpływ treningu marszowego na stan ukrwienia kończyn dolnych i wybrane parametry biochemiczne w miażdżycy zarostowej”

K. Zdrojowy, M. Knapik-Kordecka, Wrocław

11.00–11.10

„Regresja uszkodzenia narządowego i zaburzeń metabolicznych u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NTP)”

A. Niemirska, J. Śladowska-Kozłowska, Warszawa

11.10–11.20

„Immunological abnormalities in children with primary hypertension”

A. Niemirska, A. Wierzbicka, Warszawa

11.20–11.30

„Rozkład tkanki tłuszczowej w niealkoholowej chorobie tłuszczeniowej wątroby (NAFLD) u dzieci”

J. Neuhoff-Murawska, A. Wierzbicka, Warszawa

11.30–11.40

„Parametry gospodarki lipidowej u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki”

E. Pac-Kożuchowska, L. Szewczyk, Lublin

11.40–12.00

Przerwa na kawę

Sesja II – Miażdżycza a proces zapalny

Przewodniczący: M. Jastrzębska, W. Sinkiewicz

Krótkie komunikaty

12.00–12.10

„Nefroprotekcja rola ACE-inhibitorów, wybrane wskaźniki zapalne i BMI u chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca poddanych zabiegowi przeszłokornej angioplastyki wieńcowej”

R. Rajtar, W. Kolańska-Kloch, Kraków

12.10–12.20

„Białko hsCRP a profil lipidowy u chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca poddanych zabiegowi przeszłokornej angioplastyki wieńcowej”

R. Rajtar, W. Kolańska-Kloch, Kraków

12.20–12.30

„Albumina zmodyfikowana niedokrwieniem (IMA) i hsCRP u chorych z zawałem mięśnia sercowego oraz stabilną chorobą wieńcową leczonych inwazyjnie (PTCA)”

D. Drobniak-Heldak, W. Kolańska-Kloch, R. Rajtar, Kraków

12.30–12.40

„Stężenia metaloproteinaz macierzy 2 i 9 oraz ich inhibitorów tkankowych 1 i 2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową”

J. Dudziak, W. Sinkiewicz, Bydgoszcz

12.40–12.50

„Ocena stężeń produktów degradacji elastyny w surowicy chorych z miażdżycą tętnic szyjnych”

E. Świętochowska, T. Wielkoszyński, Katowice

12.50–13.00

„Stężenie przeciwciał przeciw 7-ketocholesteroli w surowicy pacjentów po ortotropowym przeszczepieniu mięśnia sercowego”

T. Wielkoszyński, M. Szewczyk, Katowice, Zabrze

13.00–13.10

„Markery peroksydacji lipidów w monitorowaniu stresu oksydacyjnego u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek”

A. Stencel, B. Kortas-Stepak, Gdańsk

13.10–13.20

„Wpływ sprzężonych dienów kwasu linolowego (CLA) na status oksydacyjno-redukcyjny komórki oraz zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych w komórkach piankowatych”

M. Rybicka, I. Gutowska, Szczecin

13.20–13.30

„Ocena procesu peroksydacji lipidów oraz wybranych parametrów biochemicznych u dziewcząt z nadmierną masą ciała”

E. Rapacka, H. Domagańska-Nalewajek, Łódź

13.30–13.40

„Współzależność masy i otyłości ciała z markerami zapalenia u męskiego potomstwa z rodzinnym obciążeniem chorobami sercowo-naczyniowymi. Model bliźniąt”

T. Wesołowska, K. Chelstowski, B. Millo, Szczecin

14.00–15.00

Obiad

Sesja III - Genetyczne i środowiskowe badania nad miażdżycą

Przewodniczące: A. Dembińska-Kieć, H. Wehr

15.00–15.20

„Hipercholesterolemia rodzinna – badania kliniczne, biochemiczne i molekularne”

M. Bednarska-Makaruk, M. Chmara, Warszawa

15.20–15.40

„Endothelial and adipose stromal vascular (SVF) fraction metabolism in presence of beta-carotene and fatty acids”

A. Dembińska-Kieć, I. Możdżioch, Kraków

Krótkie komunikaty

15.40–15.50

„The influence of free fatty acids on aromatase gene expression in stromal vascular fraction cells (SVF) of adipose tissue”

B. Kieć-Wilk, I. Leszczyńska-Gołąbek, Kraków

15.50–16.00

„Zmienność genetyczna GTP cyklohydrolazy I w regulacji funkcji śródbłonka naczyniowego oraz stresu oksydacyjnego w cukrzycy typu 2”

W. Kosiniak-Kamysz, P. Wołkow, G. Osmenda, M. Małecki, R. Korbut, T. Guzik

16.00–16.10

„Gene polymorphisms and LDL density in metabolic syndrome. The LIPGENE Study”

J. Hartwich, I. Leszczyńska-Gołąbek, Kraków

16.10–16.20

„The effect of plasma N-3/N-6 PUFA ratio on the postprandial transformation of LDL phenotype and ischemia modified albumin. The LIPGENE Study”

J. Hartwich, M. Malczewska-Malec, I. Gołąbek-Leszczyszka, Kraków

16.20–16.30

„Change of metabolic activity of mitochondria and cx43 gene expression in HUVEC and SVF by fatty acid and beta carotene”

K. Janczarska, B. Kieć-Wilk, A. Śliwa, Kraków

16.30–16.40

„DNA methylation in regulation of pro-angiogenic gene expression induced by beta-carotene and arachidonic acid in human endothelial cells”

B. Kieć-Wilk, A. Śliwa, Kraków

16.40–16.50

„Związki zmienności genetycznej wybranych polimorfizmów p22phox oksydazy NADPH z funkcją śródbłonka naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2”

G. Osmenda, M. Małecki, R. Korbut, T. Guzik

16.50–17.00

„Postprandial level of incretins after oral glucose (OGTT) versus oral lipid tolerance (OLTT) tests by patients with metabolic syndrome”

M. Kieć-Klimczak, M. Malczewska-Malec, Kraków

18.00–19.00

Zebranie Zarządu Głównego PTBnM

19.30

Uroczystość nadania tytułu Honorowego Członka PTBnM Profesor Aldonie Dembińskiej-Kieć i Profesor Zdzisławie

Kornacewicz-Jach

20.00

Uroczysta kolacja

Niedziela – 18 października

8.00–9.00

Śniadanie

Sesja IV - Czynniki ryzyka miażdżycy – wczesna profilaktyka

Przewodniczący: Z. Kornacewicz-Jach, A. Undas

9.00–9.20

„Ryzyko rezydualne w kardiologii inwazyjnej”

Z. Kornacewicz-Jach, Szczecin

9.20–9.40

„Mechanizmy powikłań zakrzepowych miażdżycy”

A. Undas, Kraków

9.40–10.00

„Apolipoproteina A-II dysocjuje od dojrzałych HDL i tworzy cząstki podobne do prekursorowych pre-beta HDL”

M. Czyżewska, A. Wolska, Gdańsk

10.20–10.40

„Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet”

D. Czarnecka, Kraków

10.40–11.00

„Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w patogenezie miażdżycy”

D. Zapolska-Downar, Warszawa

Krótkie komunikaty

11.00–11.10

„Wpływ wyciągu wodnego z odtłuszczonych nasion wiesiołka i polifenoli na funkcje neutrofilii izolowanych od zdrowych ochotników i chorych ze świeżo przebyłym zawałem serca”

A.K. Kiss, A. Kapłon, Warszawa

11.10–11.20

„Wpływ konsumpcji różnych typów alkoholi i soku z czarnej porzeczki na stężenie selektywny płytkowej oraz czynnika tkankowego i jego inhibitora w grupie młodych zdrowych mężczyzn”

M. Węglarz, W. Sinkiewicz, Bydgoszcz

11.20–11.30

„Flawonoidy w zespole metabolicznym; wpływ flawonoidów na strukturę błon erytrocytów – badania *in vitro*”

M. Broncel, M. Koter-Michalak, Łódź

11.30–11.40

„Wpływ ekstraktu z aronii czarnoowocowej na ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych”

D. Bryk, M. Małecki, K. Podolska, G. Sygitowicz, D. Zapolska-Downar, Warszawa

11.40–11.50

„Dieta jako element terapii niewydolności serca – badania własne”

M. Makarewicz-Wujec, M. Kozłowska-Wojciechowska, Warszawa

11.50–12.00

„Wpływ dymu tytoniowego na stężenie nowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w osoczu zdrowych mężczyzn”

W. Danach, B. Koszowski, A. Prokopowicz, E. Anczyk, A. Sobczak, Sosnowiec

12.10–12.20

„Wpływ wybranych czynników genetycznych oraz środowiskowych na parametry gospodarki lipidowej, homocysteinę oraz molekuly adhezyjne u dzieci z rodzin obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego”

E. Pac-Kożuchowska, Lublin

12.20–12.30

„Związek dodatniego rodzinnego wywiadu przedwczesnego udaru mózgu z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u dorosłego potomstwa”

H. Bukowska, A. Mierzecki, Szczecin

12.30–12.40

„Ocena wybranych żywieniowych czynników ryzyka udaru mózgu u osób obciążonych wywiadem rodzinnym”

A. Mierzecki, M. Kozłowska-Wojciechowska, Szczecin, Warszawa

12.40–12.50

Zakończenie Zjazdu

13.00

Obiad

ADIPOSE STROMAL VASCULAR FRACTION (SVF) DIFFERENTIATION AS THE RISK OF DIABETES

Department of Clinical Biochemistry Collegium Medicum, Jagiellonian University; Kraków, Poland

Reduction in beta-cell mass due to increased beta-cell apoptosis and defective regeneration is a key-component of diabetes. The acute inflammatory-(auto)immune processes leading to beta-cell destroy predominate in type 1, when chronic stress-subinflammation due to gluco- and lipotoxicity determine the skeletal and adipose tissue insulin resistance and development of diabetes type 2 (DT2) in obesity/metabolic syndrome (MetS). Accumulating evidences point that endoplasmic reticulum stress (ERS) plays a fundamental role in adaptive processes of beta cells including the incretin (GLP,GIP) – mediated expansion of cell number and secretion. ER participates in compensation of the tissue insulin resistance as well as in the beta-cell failure leading to diabetes. The toxic effect of free fatty acids accumulating in plasma in the form of albumin-bound complexes especially in the post-prandial period has been documented by the study on inherited as well as on the anti-HIV therapy induced lipodystrophies. Adipose tissue consists of the heterogenous population of endocrine active preadipocytes, the progenitor – like cells called stromal vascular fraction (SVF) protecting the ability to differentiate to several types of mesenchymal-line cells. The mechanisms of differentiation of SVF cells to the thermogenic, mitochondria-rich or subcutaneous white adipose tissue has been extensively studied, but the metabolism, angio- versus adipogenesis; thermogenic vs white tissue differentiation of SVF cells is still poorly understood. Caloric restriction, exercise, resveratrol derivatives are the well recognized activators of the sirtuins (NAD/NADPH – dependent deacetylases) which activate the PPAR gamma coactivator (PGC-1), the transcription factor responsible for adipocyte differentiation, mitochondrial biogenesis, thus catabolism of substrates and ATP/heat production. Despite the considerable research during two decades in searching for the candidate mutations/polymorphism of genes associated with risk of diabetes type 2 such

as *PPAR gamma*; *KCNJ11*, *E23K*, *CAPN10*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A ACDC/adiponectin*, *ENPP1/PC-1* and *RENT* polymorphisms were found not universally be associated with T2D. Recently, the Genom-Wide Association (GWA) scan showed that the transcription factor 7-like2 (*TCF7L2*, the important for *wnt*-pathway inhibiting adipocyte differentiation polymorphism has been most important gene predisposing to D2T (by 50% at the individual level). The presence of the *TCF7L2* rs 7903146 risk allele impairs the incretin (GLP-1, GIP)-induced insulin secretion by beta-cells as well as the compensatory/cytoprotective reaction i.e. proliferation, inhibition of apoptosis of this cells.

Lipodystrophy, high-fat diet and growing obesity induce the ER stress in beta-cells as well as in other tissue i.e. liver (via c-jun N-terminal kinase), suppress insulin signaling. In liver it leads to increased hepatic glucose output (HGO), production of triglyceride-rich VLDL, as well as to the development of non-alcoholic fatty liver (NAFL) disease. The induction of PAT-proteins associating lipid droplets formation in skeletal muscle results in the lipotoxicity-related muscle weakness typical for DT2.

Conclusion

The nutrient/exercise balanced differentiation of SVF to adipose tissue, limiting the lipo(FFA)-toxicity, is an important homeostasis protecting against the fatty acid induced disorder of mitochondrial function, ER-stress, and fatal beta-cell failure as well as complications of diabetes.

Supported by *Polish-Norway Cooperation Project and Polish MNI grant K/ZDS/000683 and EU F7 IP LIPIOMIC-NET*

OXIDATIVE STRESS AND LOX-1 – IMPACT ON ATHEROSCLEROSIS

Division of Vascular Endothelium and Microcirculation, Department of Medicine III, University of Technology, Dresden, Germany

Clinical risk factors can lead to oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. One major interest of our group is the impact of different hemodynamic forces on oxidative stress and endothelial function. We could recently show that Nox4 is the major NAD(P)H oxidase isoform and a major source of reactive oxygen species in human endothelial cells. Overexpression of Nox4 activates intracellular signal transduction pathways. Novel data show a downregulation of Nox4 by chronic arterial laminar shear stress. Furthermore, application of cyclic mechanical strain of 12% for 24 h caused downregulation of reactive oxygen species and Nox4 expression as well. We cloned the human Nox4 promoter and defined different regions responsible for the downregulation by shear stress and cyclic strain. The second focus is the endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), LOX-1. OxLDL induced via LOX-1 oxidative stress and genes of the renin-angiotensin and the endothelin system in endothelial cells. Transgenic overexpression of the LOX-1 receptor with high-fat diet impaired endothelial function. Important therapeutic options to reduce NAD(P)H oxidase and LOX-1 expression include anti-hypertensive treatment and statins. In the Endothelial Protection, AT1 blockade and Cholesterol-Dependent Oxidative Stress (EPAS) study, we tested in a clinical trial whether statin and angiotensin type 1 (AT1) receptor blocker therapies independently or in combination influence endothelial expression of anti- and pro-atherosclerotic genes and endothelial function in arteries of patients with coronary artery disease. Statin and AT1 blocker therapy independently and in combination improved an endothelial expression quotient of anti- and pro-atherosclerotic genes (including NADPH oxidase subunit Nox2 and eNOS expression) and endothelial function. These data support beneficial effects

of both therapies in the treatment of coronary artery disease.

In conclusion, NADPH oxidase complexes as major sources of oxidative stress are regulated by hemodynamic forces in endothelial cells. The oxLDL receptor LOX-1 induces vasoactive systems and endothelial dysfunction. These data provide a novel link between hypercholesterolemia and hypertension. Beside statins and AT1 receptor blockade, oxidative stress and LOX-1 are interesting novel targets in the treatment of endothelial dysfunction and atherosclerosis.

NOVEL INSIGHT INTO PHARMACOLOGY OF NICOTINIC ACID; THE ROLE OF 1-METHYLNICOTINAMIDE

Department of Experimental Pharmacology, Chair of Pharmacology, Jagiellonian University, Kraków, Poland

1-methylnicotinamide (MNA), a major metabolite of nicotinamide (vitamin PP, vitamin B₃) and nicotinic acid has been for a long time considered to be an inactive. Recently however, biological activity of MNA has been discovered.

In 2003 Gebicki et al. described that MNA applied topically displayed beneficial effects in various skin diseases [1]. Recently we described anti-thrombotic, anti-inflammatory and vasoprotective activity of MNA *in vivo* [2–4] including the ability of MNA to reverse endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic and diabetic rats [4] and antidiabetic action of MNA [5]. Furthermore, endogenous MNA, produced in the liver from nicotinamide by NNMT (N-nicotinamide-methyl-transferase), appears to be an endogenous activator of COX2/PGI₂ pathway and may play an important regulatory role in the cardiovascular system for example as a compensatory response in atherosclerosis [6].

These results suggest that exogenous MNA, displays a unique profile of vasoprotective activity dependent on COX-2/PGI₂ pathway. On the other hand, endogenous MNA, produced in the liver by NNMT, appears to be an endogenous activator of COX2/PGI₂ pathway and may play an important role in the homeostasis of cardiovascular system providing anti-thrombotic, anti-inflammatory and vasoprotective activity. Finally, treatment with nicotinic acid provides robust activation of MNA pathway and MNA-dependent mechanisms. In conclusion, our result provide novel insight into the endogenous mechanisms of vasoprotection, points to the novel mechanism of action of nicotinic acid and may foster the development of novel vasoprotective agents based on MNA/COX-2/PGI₂ pathway.

Piśmiennictwo:

1. Gebicki et al.: Pol. J. Pharmacol. 2003, 55(1): 109-112.
2. Chłopicki et al.: Br. J. Pharmacol. 2007, 152(2): 23-239.
3. Bryniarski et al.: Eur. J. Pharmacol. 2008, 578(2-3): 332-338.
4. Bartus et al.: Pharmacol. Rep. 2008, 60(1): 127-138.
5. Watała et al.: Pharm. Reports 2009, 61: 86-98.
6. Mateuszuk et al.: Pharm. Reports 2009, 61: 76-85.

MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN-1 AND ENDOTHELIAL FUNCTION

Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Germany

The Multidrug Resistance Protein-1 (MRP1) has been recently shown to be important for the regulation of oxidative stress in vascular cells. Glutathione (GSH) is the major source of intracellular sulfhydryl groups and an important antioxidant. Oxidized GSH (GSSG) can be recycled to GSH by the GSH reductase or exported from the cell. MRP1 is the main transporter of oxidized glutathione (GSSG) in endothelial cells and GSSG export by MRP1 leads to a perturbation of endothelial redox state. Inhibition of MRP1 preserves the intracellular levels of GSH under conditions of oxidative stress. MRP1 plays a crucial role in the genesis of multiple vascular abnormalities that accompany hypertension and is involved in transport of leukotriene C(4) and thereby exerts proatherosclerotic effects. MRP1 therefore seems to be an interesting therapeutic target for oxidative stress and endothelial dysfunction.

PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE

– A KEY REGULATOR OF VASCULAR FUNCTION

Department of Internal and Agricultural Medicine, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Links between obesity and vascular disease are well established. Moreover recent studies point to a particular role the perivascular adipose tissue plays in cardiovascular disease. Extra-medial thickness, related to perivascular adipose tissue appears to be related to cardiovascular prognosis and events as well as the classical measures such as intima-media thickness. The nature of these relationships and the pathogenetic role of perivascular adipose tissue remains however poorly defined on a mechanistic level. Virtually all arteries are surrounded by a significant amount of perivascular adipose tissue, which has long been considered to serve primarily a supportive, mechanical purpose. Recent studies show that both visceral and perivascular fat is a very active endocrine and paracrine source of inflammatory cytokines and adipokines. The latter include beneficial adipocytokines such as adiponectin or so far unidentified adipocyte derived relaxing factor (ADRF) as the presence of perivascular AT may decrease contractile responses to vasoconstrictive agents. However, in pathological states such as obesity, hypertension, diabetes and other cardiovascular disorders perivascular tissue become dysfunctional and production of protective factors diminishes while detrimental adipocytokines such as leptin, resistin, IL-6, TNF-alpha or IL-17 increases. Moreover the dysfunction of perivascular fat can lead to imbalance between vascular nitric oxide (NO) and superoxide production. Adipokines also regulate immune system by chemokines (such as MIP-1 or RANTES) and inducing inflammation with infiltration of T cells and macrophages to the vessel wall. Interestingly central nervous system can affect vascular function through mediation of perivascular adipose tissue dysfunction. In particular sympathetic nervous system endings are present in both visceral and perivascular AT. This powerful relationship between the

brain and the vessel can be termed “brain-vessel axis” in which perivascular adipose tissue may take center stage. The role of perivascular fat in the regulation of blood vessels depends on metabolic state, inflammation and clinical risk factors. In health protective and vasorelaxant properties of perivascular AT dominate, while in pathology damaging factors including neural stimulation of sympathetic nerve endings or humoral effects of certain hormones and adipocytokines dominate. We propose to term this state “perivascular adipose tissue dysfunction” in similarity to endothelial dysfunction.

ASYMMETRICAL DIMETHYLARGININE: A KEY PLAYER IN HUMAN ATHEROSCLEROSIS

Cardiology Department, Athens University Medical School

Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), the main source of nitric oxide (NO) in vascular endothelium, uses L-arginine as substrate to maintain its enzymatic activity. Endogenous L-arginine analogues such as asymmetrical dimethylarginine (ADMA) inhibit eNOS – derived NO generation leading to endothelial dysfunction and triggering atherogenesis. In addition, there is evidence suggesting that ADMA induces vascular eNOS uncoupling, turning this enzyme into a source of superoxide radicals, accelerating atherogenesis.

ADMA is synthesized by arginine protein methyl transferases and it is actively degraded by the intracellular enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH), while kidney plays a major role in its clearance. Clinical studies suggested that ADMA is an independent risk factor for atherosclerosis, and it plays a major role in atherogenesis especially in specific populations such as patients with end-stage renal failure. However, it is unclear whether therapeutic strategies targeting plasma ADMA levels have any impact on cardiovascular risk.

PERIODONTAL INFLAMMATION (GINGIVITIS AND CHRONIC PERIODONTITIS) AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Department of Endocrinology, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences,
Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology, Central Clinical Hospital MSWiA, Warszawa

Over the last years many publications have focused on the link between periodontal and cardiovascular disease. Recent data suggest that bacteria and bacterial products present in dental plaque and crevicular fluid can stimulate immune cells to produce and release a number of mediators, inducing a low-grade systemic inflammation with increased serum concentration of CRP and other cytokines (as oral bacteria, e.g. *Porphyromonas gingivalis*, were found in atherosclerotic plaques, direct role of them in the pathogenesis of atherosclerosis is also possible). Mediators of inflammation may influence endothelial function, migration and proliferation of smooth muscle cells, as well as exert prothrombotic action.

Additionally, it has been proven that patients with advanced inflammatory process of periodontium are characterized by increased surrogate markers of atherosclerosis, like IMT. They have higher systemic and central blood pressure and possibly cholesterol levels. It is also known that in subjects with advanced chronic periodontitis left ventricular mass is increased. This is true in general population, but also in subjects with high cardiovascular risk, like renal patients or diabetics. In the latter groups periodontal disease may also influence cardiovascular risk indirectly, worsening kidney function and/or glycemic control. All these mechanisms may result in patients with periodontal disease in increased frequency of stroke, ischaemic heart disease and eventually in increased mortality.

Unfortunately, treatment of advanced periodontal disease is not very effective and effect, if any, not persistent. No data were published concerning effects of periodontal treatment on atherosclerosis and mortality, however it seems that prevention of gingivitis and periodontitis disease

is the only possible and probably effective measure that may significantly influence cardiovascular consequences of these diseases.

FRACTALKINE MODULATES ENDOTHELIAL FUNCTION AND PLATELET ACTIVATION IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Division of Cardiology, University of Würzburg, Germany

Platelet activation induces rapid thrombus formation at a ruptured atherosclerotic plaque leading to acute vessel occlusion and a fatal or non-fatal cardiovascular event. More recent evidence suggests that activated platelets play an additional central role during the initiation of atherosclerosis, essentially facilitating leukocyte adhesion and recruitment.

Endothelial dysfunction is a common and early feature of cardiovascular diseases characterized by reduced bioavailability of prostacyclin and nitric oxide (NO). Subsequently impaired endogenous platelet inhibition causes platelet activation in pre-atherosclerotic vascular disease resulting in enhanced platelet susceptibility to agonists released from the inflamed endothelium. Platelet adhesion to inflammatory, dysfunctional endothelium precedes leukocyte adhesion. Indeed, adherent activated platelets are mandatory for leukocyte recruitment in the early phases of atherosclerosis under arterial flow conditions. Increased expression of chemokines in atherosclerotic plaques and the inflamed endothelium initiates and facilitates pro-inflammatory processes in leukocytes and the vascular wall. Apart from their chemotactic properties, some chemokines such as fractalkine contribute to platelet activation. Moreover, fractalkine induces leukocyte recruitment to inflamed endothelial cells under arterial flow by activating adherent platelets.

Endothelial dysfunction and enhanced platelet activation in the context of increased fractalkine expression are observed during congestive heart failure. Under these conditions, fractalkine contributes to endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and reduced responsiveness of platelets to anti-platelet treatment with clopidogrel.

APPLICATION OF WEKA ENVIRONMENT TO CLASSIFY AND COMPARE HEALTHY CHILDREN, THOSE CHILDREN WITH SIMPLE OBESITY AND WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

¹ Department of Gastroenterology, Hepatology and Immunology, The Children Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

² Department of Biochemistry and Experimental Medicine, The Children Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

³ University of Technology, Warszawa, Poland

Background

Nonalcoholic fatty liver disease and simple obesity are associated with insulin resistance, lipid disturbances and oxidative stress which are characterized by many biochemical parameters. Several disturbances are suspected to be responsible for development of fatty liver disease in obese subjects but most of the studies analyzed only single parameters.

The aim of the study was to use classification algorithms from Weka environment to determine specific risk factors that could play the role in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with overweight or obesity.

Method

We compared 44 children with NAFLD (mean age 13,55 y.) to 56 patients with simple obesity (BMI >97 centile; mean age 14,48 y.) and 82 healthy children with normal weight (mean age 14,37 y.). Stepwise procedure was performed to build the best classification model from the numerous parameters studied: BMI-Z-score, lipid parameters, fatty acid concentrations in plasma phospholipids, insulin, proinsulin, glucose, GSH, GPx, vitamin E, TBARS etc. It turned out that the best classification model was produced by the LogitBoost algorithm. As a result the classification functions were calculated with variables deciding about the differences among the groups.

Results

The following parameters according to LogitBoost algorithm occurred to discriminate NAFLD patients from obese and healthy children

(ordered according to the discriminative potency): n-6 PUFA, apoE, GPx, apoE, Z-score, visceral fat measured by MRI, selected skin folds, MUFA and some fatty acid concentrations like C8:0, C10:0, C14:1t, C18:2n-6, C18:1n-9, C20:5n-3.

The classification accuracy for NAFLD and simple obesity exceeded 0.9 (ROC value).

Conclusion

LogitBoost algorithm appeared to discriminate children with obesity and fatty liver disease from healthy children with high accuracy based on the parameters studied. The parameters with high discriminative potency should be evaluated as risk factors of fatty liver disease.

The study received financial support of the Polish Ministry of Science PB 3180/B/P01/2007/33

Riitta Korpela

THE HEALTH EFFECTS OF PROBIOTICS

– CASE *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG

Professor, Institute of Biomedicine, University of Helsinki

The abstract has not been received before the closing date.

Adres do korespondencji:

Riitta Korpela
Professor, Institute of Biomedicine,
University of Helsinki
Vice President, Research, Valio Ltd
e-mail: riitta.korpela@valio.fi

ANTILEUKOTRIENE DRUGS AND NF- κ B INHIBITORS AS ANTI-ATHEROGENIC AGENTS IN apoE/LDLR – DOUBLE KNOCKOUT MICE

Chair of Pharmacology Jagiellonian University, Kraków, Poland

Although atherosclerosis was previously thought to be mainly a degenerative disease, it is now well ascertained that its pathogenesis is inflammatory. In the light of recent findings, leukotrienes and 5-lipoxygenase, as well as five lipoxygenase activating protein (FLAP) have an important role in atherogenesis. The similar situation occurs with NF- κ B which is a pivotal factor in inflammation.

The working hypothesis was: antileukotriene drugs (FLAP inhibitors – MK-886 and BAYx1005 and LTs receptor antagonist – montelukast) as well as anti-NF- κ B drugs (PDTC and curcumin) ameliorate the development of atherosclerotic lesions.

As the experimental research model, genetically changed mice strain of apolipoprotein E (apoE) & LDL receptor - double knockout mouse (apoE/LDLR-DKO) was used.

60 female 8-week-old apoE/LDLR – DKO mice (in each group n=10), on mixed genetic background C57BL/6J \times 129/SvJ were fed by Western diet (consisting of 21% of fat by weight and 0.15% of cholesterol by weight). Experimental groups (in each n=10) received the same diet, mixed with: MK-886 in a dose of 1.2 mg/day/mouse, BAYx1005 in a dose of 0.75 mg/day/mouse, montelukast in a dose of 0.05 mg/day/mouse, PDTC in a dose of 6 mg/day/mouse and curcumin in a dose of 0.3 mg/day/mouse.

At the age of 24 weeks these mice were sacrificed and plasma, hearts as well as aortas were taken. By FPLC cholesterol lipoprotein profile was estimated and by “en face” and “cross-section” methods atherosclerotic lesions in whole aorta and in the root of aorta were estimated. Moreover, composition of the plaques was estimated, by measuring number of macrophages, T lymphocytes, and estimation of smooth muscle cells and collagen content.

Aortas differed in the degree of atherosclerosis between control group and experimental groups. Measured by “en face” method, the percentage of occupied by Sudan IV – stained surfaces were: 25.5 \pm 2% in control group, whereas in MK-886 – treated group 11.16 \pm 0.7%, in BAYx1005 group 15.16 \pm 1.4%, in montelukast group 17.23 \pm 1.8%, in PDTC group 15.63 \pm 0.6%, and in curcumin group 19.2 \pm 0.6%.

„Cross-section” of aortic roots revealed the difference in atherosclerotic lesions. Measured in 8 consecutive sections mean surfaces \pm SEM, occupied by oil Red - O stained changes were: 455494 \pm 26477 μ m² in control group versus 263042 \pm 20736 μ m² in MK-886 – treated group, 278107 \pm 21824 μ m² in BAYx1005 group, 303599 \pm 22735 μ m² in curcumin group, 291695 \pm 30384 μ m² in PDTC group, and 299201 \pm 20373 μ m² in montelukast group. All the differences were statistically significant.

Finally, it was shown that all above drugs (except curcumin) may increase plaque stability by decreasing number of macrophages and T lymphocytes and increasing collagen and smooth muscle cells plaque content.

To sum up, we described for the first time that in apoE/LDLR – double knockout mice inhibition of five lipoxygenase activating protein (FLAP) by MK-886 or BAYx1005, cysteinyl leukotrienes receptors by montelukast, as well as NF- κ B by PDTC or curcumin inhibit atherogenesis.

METABOLIC SYNDROME AND TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE CHILDREN

Department of Nephrology & Arterial Hypertension, The Children's Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

Metabolic syndrome (MS), one of the main components of cardiovascular disease in adults, is not only disease of adulthood. Since diagnostic criteria of MS are age-dependent, definition of MS in children is difficult. The first formal statement on age-dependent definition of MS in children and adolescents was published in 2007 by International Diabetic Federation. It was found, however, that about 50% of obese children and adolescents fulfill at least three criteria of MS when using criteria applied in adults. In comparison, prevalence of MS in general population of adolescents in Poland is 2% and 4% in US. Very interesting characteristic of MS in adolescents is its course variety, i.e. children with MS may be free of it after 12 months of life style changes therapy and, on the other hand, at least 40% of obese adolescents without MS at the first examination will develop MS after 12 months. The main intermediate phenotype of primary hypertension (PH) in children and adolescents is obesity or overweight accompanied by changes in body composition with relative increase of fat mass and decrease of lean body mass. This is the reason why hypertensive children and adolescents form a special group of interest. It was found that MS is present in about 20% of adolescents with PH. The exposure to criteria of MS is strictly related with the presence of subclinical organ injury, i.e. left ventricular hypertrophy (LVH) and thickening of intima-media complex (IMT). The significant role is played by fat tissue distribution. It was found that visceral fat depots are strongly related with IMT thickening. The relation between accelerated biological maturity and metabolic abnormalities in children with PH is another exciting finding. There are few data on evolution of left ventricular hypertrophy and IMT thickening in hypertensive children. However, there are data indicating that antihypertensive drugs and life style

intervention in adolescents with PH may decrease visceral obesity what is the most important factor determining decrease of left ventricular mass and carotid IMT. Metabolically specific effects and influence on fat tissue distribution of some antihypertensive drugs, i.e. blockers of renin-angiotensin system, are now emerging as research projects.

CHEMIOTERAPIA NOWOTWORÓW JAKO CZYNNIK RYZYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

W leczeniu onkologicznym w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił zdecydowany postęp i liczba chorych wyleczonych z choroby nowotworowej stale wzrasta. Szacuje się, że w Polsce żyje obecnie ponad 0,5 mln osób, które przebyły nowotwór. Cięższe na te optymistyczne dane rzucają wyniki badań, które wskazują, że u chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej znacznie wzrasta ryzyko sercowo-naczyniowe (CV), w tym także ryzyko zgonu z powodu powikłań CV. Niektóre ze stosowanych leków (np. antracykliny) charakteryzują się udokumentowaną oraz częściowo zależną od dawki kardiotoxycznością i cytotoxycznością, co już we wczesnym okresie leczenia może prowadzić do rozwoju niewydolności serca. W ostrym okresie leczenia można spodziewać się także wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych i zawałów serca. Najprawdopodobniej zwiększone w wyniku chemioterapii ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zależy również od upośledzenia funkcji śródbłonna i osłabienia angiogenezy (efekt wykorzystywany w celu zmniejszenia rozmiarów guza i ryzyka przerzutów). Chemioterapia nasila przebieg procesu zapalnego w naczyniach, zmniejsza odnowę komórek śródbłonna, ogranicza ich migrację i indukuje apoptozę. Ocena liczby krążących komórek śródbłonna i endotelialnych komórek progenitorowych jest wykorzystywana w onkologii eksperymentalnej jako marker skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Uwzględniając rosnącą skuteczność i dostępność nowoczesnej chemioterapii, warto podkreślić, że najczęściej jest ona stosowana u osób w wieku średnim lub starszym, u których współistnieją inne czynniki ryzyka wywierające niekorzystny wpływ na funkcje śródbłonna lub występuje klinicznie jawna miażdżyca. W związku z powyższym należy przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości nie tylko ocena funkcji serca,

ale również ocena stanu naczyń będzie standardem postępowania u chorych kwalifikowanych do leczenia cytostatykami.

KORZYŚCI Z BLOKADY ALDOSTERONU W CHOROBAH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Pomimo znacznych postępów w terapii śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest nadal wysoka. Aldosteron jako zasadniczy element osi RAA oprócz retencji sodu zwiększa syntezę kolagenu, przerost lewej komory i niekorzystny remodeling u chorych po zawałe, co prowadzi do obniżenia frakcji wyrzutowej i rozwoju niewydolności serca. Udowodniono, że frakcja wyrzutowa poniżej 40% u osób po zawałe serca 15-krotnie zwiększa ryzyko zgonu. Wykazano również, że aldosteron działa prozakrzepowo, zwiększa dysfunkcję śródbłonna i nasila stres oksydacyjny. Wpływając niekorzystnie na elektryczne właściwości kardiomiocytów poprzez zmiany propagacji impulsów elektrycznych, przyczynia się do zaburzeń automatyzmu i przewodzenia, zwiększając ryzyko nagłej śmierci sercowej.

Po odkryciu zależności przerostu mięśnia sercowego od stężenia aldosteronu we krwi zwrócono uwagę na rolę antagonistów aldosteronu jako potencjalnych leków zmniejszających przebudowę mięśnia sercowego i ściany naczyń. Pierwsze poważne randomizowane badanie, RALES, potwierdziło pozytywne działanie spironolaktonu w redukcji ryzyka zgonu i częstości powikłań u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca. Inne obserwacje wykazały, że antagoniści aldosteronu obniżają ciśnienie tętnicze, poprawiają funkcję śródbłonna, redukują przerost lewej komory serca, hamują włóknienie mięśnia sercowego i zmniejszają częstość poważnych zaburzeń rytmu serca. Jednak stosowanie spironolaktonu z uwagi na interakcję z receptorami steroidowymi prowadzi do wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania i impotencja.

Duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem nowego leku – selektywnego antagonisty receptorów aldosteronu – eplerenonu, który w badaniu EPHEBUS u chorych po zawałe serca wykazywał

m.in. istotną redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, nagłych zgonów z przyczyn sercowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Stosowanie eplerenonu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem występowania objawów niepożądanych, obserwowanych w trakcie leczenia nioselektywnymi antagonistami receptorów aldosteronu. Eplerenon okazał się również skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym. Należy podkreślić także korzystny wpływ tego leku na funkcję śródbłonna naczyniowego, hamowanie rozwoju zmian miażdżycowych oraz na stan oksydacyjny ustroju, co ma swoje istotne implikacje kliniczne.

NOWO POSTULOWANE CZYNNIKI RYZYKA U CHOREGO NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

W zaleceniach European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (2007) podkreśla się, że wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze należy klasyfikować nie tylko na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego, ale także ocenić pod kątem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego z obecności innych czynników ryzyka, uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących. Ponadto zaznaczono, że wszystkie decyzje dotyczące zasad leczenia (rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, wysokości ciśnienia tętniczego, przy której rozpoczyna się leczenie, i wartości docelowe, zastosowanie leczenia skojarzonego, potrzeba zastosowania statyny i innych leków niehipotensyjnych) zależą od ryzyka wyjściowego. W przedstawionych sposobach klasyfikacji ryzyka – karta SCORE i karta ESH/ESC – nie uwzględniono jednak wielu czynników związanych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Obowiązujące klasyfikacje ryzyka opierają się na wysokości ciśnienia tętniczego w pomiarze klinicznym. Wiadomo, że wartości ciśnienia uzyskane na drodze pomiarów całodobowych dzięki uwzględnieniu zmienności ciśnienia korelują znacznie lepiej z częstością występowania powikłań narządowych nadciśnienia niż wyniki pomiarów klinicznych. Rośnie również liczba dowodów na to, że wysokość ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym znacznie lepiej koreluje z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych niż wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych.

Ostatnio w ocenie funkcji nerek podkreśla się znaczenie oznaczania stężenia cystatyny C w osoczu (białka wytwarzanego w organizmie, którego stężenie wykazuje niewielkie wahania w ciągu doby i zależy jedynie od wielkości filtracji kłębuszkowej). Oznaczenie cystatyny C jest czułym wskaźnikiem czynności nerek, ponieważ zwiększenie stężenia tego białka obserwuje się już przy niewielkim zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej. Na odnotowanie zasługują obserwacje kliniczne wskazujące, że stężenie cystatyny C w oso-

czu wykazuje związek ze zwiększoną częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się duży postęp w poznaniu roli aldosteronu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Przyczyniło się do tego poznanie nowych właściwości biologicznych aldosteronu i mechanizmów odpowiedzialnych za jego wytwarzanie. Przeprowadzone badania wykazały wielorakie niekorzystne wpływy aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy. Może to mieć istotne znaczenie w rozwoju powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego, a także zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe wynikające z większej syntezy tego hormonu.

Zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu stanowi czynnik ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i sprzyja wystąpieniu udaru mózgu, epizodów wieńcowych i zaburzeń rytmu serca. W opublikowanym w 2008 roku na łamach czasopisma „Circulation” opracowaniu grupy ekspertów American Heart Association oraz American College of Cardiology Foundation dotyczącym obturacyjnego bezdechu podczas snu i chorób układu sercowo-naczyniowego zwrócono zwłaszcza uwagę na związek między OBS a:

- chorobą wieńcową,
- zaburzeniami rytmu serca,
- niewydolnością serca,
- nadciśnienia tętniczego,
- udarem mózgowym.

Również inne zaburzenia snu – skrócenie długości snu związane ze stylem życia lub bezsenność – mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych na nadciśnienie tętnicze.

WPŁYW FENOFIBRATU NA EKSPRESJĘ GENÓW CYTOKIN PROZAPALNYCH W MONOCYTACH CHORYCH ZE STANAMI PRZEDCUKRZYCOWYMI

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) i nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) często poprzedzają kliniczne rozpoznanie cukrzycy typu 2. Choć oba zaburzenia współlistnieją z dyslipidemią aterogenną, zaburzeniami krzepnięcia i fibrynolizy oraz ze stanem prozapalnym organizmu, nie są równoważne metabolicznie.

Receptor aktywator proliferator peroksysonów alfa (PPAR α) jest czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za regulację gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Ze względu na szeroki zakres ich wpływu zarówno na przemiany metaboliczne, jak i na reakcje zapalne agonści PPAR α (czyli praktycznie fibraty) są stosowani w leczeniu zaburzeń przebiegających z hiperglikemią, dyslipidemią i nasilonym rozwojem zmian miażdżycowych, a zatem w zespole metabolicznym.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu fenofibratu mikronizowanego na profil lipidowy, glikemię na czczo i w próbie obciążenia glukozą, ekspresję genów dla interleukiny-1beta (IL-1 β) i peptydu chemotaktycznego monocytów (MCP-1) w monocytach izolowanych z krwi obwodowej chorych z dyslipidemią mieszaną i stanami przedcukrzycowymi oraz wydzielania wymienionych cytokin przez te same monocyty.

Badanie przeprowadzono na 15 chorych z dyslipidemią mieszaną, 16 dyslipidemicznych pacjentach z IFG, 14 z dyslipidemią mieszaną i IGT oraz 12 zdrowych osobach dobranych pod względem wieku i płci. Pacjenci przez 90 dni leczenia byli fenofibratem mikronizowanym w dawce dziennej 267 mg. Pomiaru stężenia cytokin prozapalnych uwalnianych przez izolowane *ex vivo* monocyty dokonywano w 48 h po stymulacji lipopolisacharydem przy użyciu metody immunoenzymatycznej. W celu oceny ekspresji genów cytokin przeprowadzono półilościową procedurę RT-PCR,

a wartości liczbowe wyrażono jednostkami średniej względnej gęstości optycznej (ROD, *Relative Optical Density*). Wyniki przedstawiono jako średnie \pm błąd standardowy.

Stwierdzono, że 90-dniowe leczenie fenofibratem przyczyniło się do istotnej poprawy zarówno glikemii na czczo ($p < 0,05$) u pacjentów z dyslipidemią typu 2 i IFG, jak i glikemii obciążeniowej u pacjentów z dyslipidemią i IGT ($p < 0,01$). Dodatkowo potwierdzono skuteczność leczenia fenofibratem w korygowaniu zaburzeń lipidowych charakterystycznych dla dyslipidemii mieszanej. Co istotne już po 30 dniach zauważono istotne spadki ekspresji genów dla cytokin prozapalnych (IFG: IL-1beta 2212,2 \pm 129,3 ROD v. 1909,8 \pm 151,3 ROD; $p < 0,05$ i MCP-1 1647,3 \pm 92,8 ROD v. 1336,0 \pm 50,7 ROD; $p < 0,001$ oraz IGT: IL-1beta 1823,0 \pm 73,8 v. 1484,0 \pm 54,6; $p < 0,01$ i MCP-1 1207,6 \pm 58,0 v. 982,7 \pm 37,9; $p < 0,01$). Podobnie zaobserwowano istotne spadki uwalniania cytokin prozapalnych w hodowlach monocytarnych (wyjściowo IFG: IL-1beta 138,0 \pm 0,8 pg/ml i MCP-1 25,0 \pm 0,7 pg/ml oraz IGT: IL-1beta 127,7 \pm 0,8 i MCP-1 20,4 \pm 0,4) natomiast po 90 dniach leczenia (IFG: IL-1beta 93,7 \pm 0,9 pg/ml; $p < 0,001$ oraz MCP-1 17,9 \pm 0,6; $p < 0,001$, natomiast IGT: IL-1beta 82,6 \pm 2,0; $p < 0,001$, a MCP-1 14,0 \pm 0,1; $p < 0,001$).

U chorych ze stanami przedcukrzycowymi fenofibrat mikronizowany obniża glikemię na czczo i glikemię w teście doustnego obciążenia glukozą. Miesięczna terapia fenofibratem mikronizowanym efektywnie koryguje zaburzenia gospodarki lipidowej, a podczas leczenia nie obserwuje się poważniejszych działań niepożądanych. W monocytach krwi obwodowej izolowanych u pacjentów ze stanami przedcukrzycowymi po leczeniu stwierdzono zmniejszoną ekspresję genów sterujących syntezą cytokin prozapalnych i wykazano zmniejszone ich uwalnianie przez te komórki.

POTENCJALNA ROLA SUPLEMENTÓW DIETY W PROFILAKTYCE ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Zakład Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Suplementy diety, jako nowa kategoria produktów, funkcjonują w Polsce dopiero od kilkunastu lat. Ich rynek to prężnie rozwijająca się gałąź przemysłu farmaceutycznego. Jest to zasługa ogromnego wpływu reklamy, zarówno telewizyjnej, jak i prasowej oraz działań przedstawicieli koncernów farmaceutycznych. Dynamika wzrostu sprzedaży suplementów diety w ostatnich kilku latach wynosiła w Polsce od 30 do 40%.

Zespół metaboliczny to jedno z największych wyzwań medycyny XXI wieku. W jego patogenezie mają znaczenie czynniki genetyczne, związane z polimorfizmem wielu genów, oraz czynniki środowiskowe. Badacze nurtuje pytanie: co łączy powstawanie poszczególnych składowych tego zespołu, do których zalicza się: otyłość wisceralną, insulinooporność i hiperinsulinemię, upośledzoną tolerancję glukozy lub cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemię i obniżony poziom HDL-cholesterolu, a także mikroalbuminurię, hiperurikemię, zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy? Odpowiedź na to pytanie nie pozostałaby bez wpływu na właściwą profilaktykę i przyszłe postępowanie z chorymi. Jak dotąd nie udało się znaleźć jednego procesu patologicznego, który łączyłby poszczególne czynniki zawarte w którejkolwiek z definicji zespołu. Podobnie jest w odniesieniu do leczenia pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym; żadne leki nie są zarejestrowane jako środki leczące ten zespół. Udowodniono natomiast, że leczenie nefarmakologiczne, poprzez modyfikację sposobu żywienia i dobór właściwej pracy mięśniowej, sprzyjającej redukcji oporności komórek mięśniowych na działanie insuliny, powoduje istotne zmniejszenie ryzyka występowania jego składowych, a tym samym powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego względu w wielu ośrodkach naukowych na świecie prowadzi się badania nad zastosowaniem suplementów diety, które wspar-

łyby jeszcze silniej działania profilaktyczne czy terapeutyczne. Dotyczy to szczególnie roli kwasów omega-3, witaminy D, multiwitamin, błonnika pokarmowego, antocyjanów, antyoksydantów z oleju lukrecji i wielu innych. Problemem w ich stosowaniu jest jednak niewystarczająca liczba badań klinicznych.

PRZEWLEKŁE STANY ZAPALNE JAMY USTNEJ JAKO CZYNNIK RYZYKA MIAŻDŻYCY I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Zakład Stomatologii Zintegrowanej Instytutu Stomatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Związki przewlekłych stanów zapalnych z patogenezą miażdżycy są dobrze scharakteryzowane. Poziomy białek ostrej fazy, takich jak CRP lub IL-6, korelują nie tylko z progresją choroby w modelach zwierzęcych i u ludzi, ale również z twardymi punktami końcowymi w klinice, takimi jak zawały serca, udary lub przeżycie chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Podczas gdy istnieje szereg stanów zapalnych, które mogą w szczególny sposób przyczyniać się do rozwoju schorzeń naczyniowych, jama ustna stanowi szczególnie interesujący rezerwuuar patogenów i czynników zapalnych. Występowanie stanów zapalnych w jamie ustnej szacowane jest na 50–80% populacji i przewyższa jakiegokolwiek inne przewlekłe stany zapalne w ustroju. Stąd hipoteza, że stany zapalne w obrębie jamy ustnej mogą stanowić istotny element patogenezы chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego. Rzeczywiście, obecność lokalnych stanów zapalnych przyzębia lub błony śluzowej jamy ustnej prowadzi do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej ze wzrostem markerów takich jak białka ostrej fazy, CRP, IL-6 czy też TNF- α . Równocześnie występuje aktywacja limfocytów T typu Th1 (produkujących IFN- γ), a więc subpopulacji odpowiedzialnej za rozwój dysfunkcji naczyniowej i miażdżycy. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, iż infekcja *P. gingivalis* – główny patogen zapaleń przyzębia – prowadzi do miażdżycy i jest to wywołane aktywacją limfocytów T przez antygeny *P. gingivalis*. Z kolei badania u pacjentów z zaawansowanymi zapaleniami przyzębia wykazały obecność dysfunkcji śródbłonkowej, która cofała się pod wpływem intensywnego leczenia inwazyjno-farmakologicznego, a poprawa ta towarzyszyła zmniejszeniu się markerów ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Powiązanie zapaleń przyzębia z chorobą niedokrwinną serca zostało jasno wykazane epide-

miologicznie, w szczególności u pacjentów poniżej 60. roku życia.

W badaniach na modelu myszy z nadciśnieniem wywołanym wlewem angiotensyny II wykazaliśmy, iż wstępne wywołanie aktywacji limfocytów T za pomocą swoistego czynnika, jakim są sprzężone z adjuwantem antygeny *P. gingivalis*, prowadzi do nasilenia zależnej od angiotensyny II dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz indukcji nadciśnienia tętniczego, które były związane ze znacznymi naciekami zapalnymi okołonaczyniowymi, złożonymi przede wszystkim z limfocytów T.

Podsumowując, stany zapalne przyzębia prowadzą do dysfunkcji naczyniowej, aktywacji procesów miażdżycowych oraz nadciśnienia tętniczego, dlatego intensywne leczenie tych stanów powinno stać się istotnym elementem postępowania u chorych obciążonych nadciśnieniem i innymi czynnikami ryzyka miażdżycy.

BETA-ADRENOLITYKI 2009

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny

Mimo licznych metaanaliz i doniesień o negatywnym działaniu β -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego leki te w dalszym ciągu są powszechnie używane w jego leczeniu. Opublikowane w 2008 roku wyniki polskiego badania DETENT wskazują jasno, że w populacji polskiej β -adrenolityki są najczęściej stosowanymi lekami w monoterapii (u ponad 50% pacjentów). W terapii skojarzonej wybierany jest schemat β -adrenolityk plus inhibitor konwertazy (87% pacjentów). Niestety, do tej pory nie przeprowadzono ani jednego dużego badania klinicznego, w którym tak zestawiono leczenie hipotensyjne. Dostępne badania koncentrują się na ocenie klasycznych beta-adrenolityków (atenololu lub metoprololu) w połączeniu z diuretykami w porównaniu z nowoczesną terapią hipotensyjną, opartą na skojarzeniu blokera kanału wapniowego z lekiem hamującym układ renina-angiotensyna-aldosteron. Analiza wyników powyższych badań nasuwa 3 zasadnicze pytania:

1. Czy możemy mówić o efekcie klasy w stosunku do β -adrenolityków?
2. Czy wnioski z badań z atenololem i metoprololem możemy przenosić na inne β -adrenolityki?
3. Czy XXI wiek to koniec ery beta-blokerów?

Odpowiedzi na te pytania stanowią będą treść tego wykładu.

Poważna fala krytyki w stosunku do klasycznych β -adrenolityków rozpoczęła się od opublikowania wyników badania ASCOT. Terapia amlodypiną i perindoprilem wiązała się z 23-proc. redukcją udarów mózgu oraz 26-proc. epizodów sercowo-naczyniowych w stosunku do leczenia opartego na atenololu i diuretyku. W ślad za rezultatami tego badania pojawiły się dane metaanalizy Lindholma i wsp., w której autorzy stwierdzili wyższe ryzyko udaru mózgu u chorych leczonych β -adrenolitykami niż u chorych leczonych innymi

lekami hipotensyjnymi. Przeprowadzona w 2008 roku przez BPLTTC analiza nie potwierdziła tych obserwacji. Analizując 31 badań z randomizacją, autorzy ocenili, czy leki hipotensyjne wpływają tak samo korzystnie w ryzyku poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u młodszych (<65. r.ż.) i starszych (\geq 65. r.ż.) dorosłych oraz czy istnieją podstawy do zalecania określonych leków z poszczególnych grup w zależności od wieku. Analizą objęto 190 606 chorych, którzy otrzymywali różne leki (ACEI, ARB, blokery kanału wapniowego, β -blokery, diuretyki), leczenie hipotensyjne o różnej intensywności albo placebo. Na podstawie szeregu porównań autorzy stwierdzili, że leki obniżające ciśnienie w podobnym stopniu wpływają na ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u młodszych i u starszych dorosłych. Obniżenie ciśnienia tętniczego o 5 mmHg wiązało się z podobną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego o 11,9% u osób <65. r.ż. i o 9,1% u osób >65. r.ż. W przeprowadzonych analizach autorzy nie znaleźli podstaw do zalecania stosowania określonych leków przeciwnadciśnieniowych w zależności od wieku chorych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w badaniu ASCOT różnica w ciśnieniu skurczowym między dwiema strategiami leczenia wynosiła ponad 5% na korzyść nowoczesnej terapii, co mogło przełożyć się w co najmniej 50% na otrzymane różnice. W badaniu ASCOT-CAFE stwierdzono, że stosowanie atenololu znacznie słabiej obniża ciśnienie centralne krwi. Jako jedną z przyczyn tego stanu podano bradykardię oraz wzrost oporu naczyniowego po klasycznych β -adrenolitykach. W 2008 roku Bangalore i wsp. opublikowali pracę dotyczącą wpływu zwolnienia akcji serca na ryzyko sercowo-naczyniowe u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z przeprowadzonej metaanalizy badań klinicznych z randomizacją wynikało, że w odróżnieniu od chorych po zawale serca lub z niewydolnością serca, zwolnienie akcji serca za

pomocą β -blokerów nie przynosi korzyści chorym z nadciśnieniem tętniczym. Po roku od wdrożenia leczenia β -blokerem częstość akcji serca korelowała odwrotnie proporcjonalnie ze śmiertelnością całkowitą, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawałem serca i udarem mózgu. Zdaniem autorów najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem tego zjawiska jest fakt, że farmakologiczne zwolnienie akcji serca wywołuje dyssynchronię wyjściowej i odbitej fali tętna, zwiększając ciśnienie centralne i prowadząc do zmian narządowych. Efektu tego nie obserwuje się po karwedilolu czy nebiwololu, które obniżając opór obwodowy i słabiej wpływając na częstość rytmu serca, wywierają pozytywny wpływ na ciśnienie centralne. Bisoprolol, jako lek wybitnie kardioselektywny, wydaje się mieć wpływ obojętny. Niestety, w powyżej analizie nie uwzględniono nowych β -blokerów.

Ostatnie lata przyniosły także doniesienia o negatywnym wpływie β -blokady na częstość nowych przypadków cukrzycy. Za potencjalne mechanizmy tego zjawiska uznano: redukcję spoczynkowej przemiany materii (o 4–9%), szybsze zmęczenie (brak chęci do wysiłku), zmniejszenie termogenezy (o 200 kcal), zahamowanie 1 fazy wydzielania insuliny (β 2-receptor) oraz zmniejszenie przepływu mięśniowego (β 2-receptor). Badania z bisoprololem nie potwierdzają tego

efektu (nikły wpływ na receptor β 2), a badania COMET i GEMINI wskazują na korzystny wpływ karwedilolu na gospodarkę węglowodanową. Co więcej, różnica między poszczególnymi β -adrenolitykami we wpływie na insulinoporność może wynosić ~25–45%, co jest porównywalne z korzystnymi efektami glitazonów.

Dlatego też wytyczne ASH z 2008 roku stwierdzają, że: „ β -blokery są przydatne w celu kontroli ciśnienia tętniczego, jeśli podczas stosowania 2 różnych leków hipotensyjnych tętno jest przyspieszone lub nie osiągnięto docelowego RR (...)”, a standardy ESH i ESC z 2007 r. i PTN z 2008 r. oceniają rolę tych leków stwierdzeniem: „Beta-blokery można nadal brać pod uwagę przy rozpoczynaniu i kontynuowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego”.

Podsumowując powyższe rozważania, można stwierdzić, że:

1. Nie ma efektu klasy w grupie β -adrenolityków.
2. Nie można wniosków z badań z atenololem i metoprololem przenosić na inne β -adrenolityki (szczególnie hybrydowe).
3. XXI wiek nie jest końcem ery β -blokerów, jest raczej początkiem dla leków hybrydowych, szczególnie w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego.

ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII BIOCHIPÓW WE WCZESNEJ DIAGNOSTYCE OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

* Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Sercowa troponina jest obecnie najlepszym biomarkerem w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych (OZW), choć postawienie ostatecznej diagnozy w oparciu o oznaczenie jej stężenia jest możliwe dopiero po upływie kilku godzin od wystąpienia objawów klinicznych. Celem pracy była ocena przydatności diagnostycznej stosowania strategii wielomarkerowej, przy użyciu technologii biochipów, dla ułatwienia wcześniejszego rozpoznania OZW.

Biomarkery sercowe oznaczono w surowicy przy przyjęciu do szpitala (≤ 6 godz.) i po następnych 6 godz. u 42 chorych z podejrzeniem OZW i stężeniem troponiny I (*STATcTnI*) poniżej wartości odcięcia dla świeżego zawału serca. Stężenie troponiny I oznaczano metodą o wysokiej czułości na analizatorze, natomiast pozostałe markery sercowe (H-FABP-sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, mioglobinę, cTnI, CK-MB masę, anhidrazę węglanową III) oznaczano przy użyciu technologii biochipów.

W okresie pierwszych 6 godz. stężenie *STATcTnI* powyżej >99. percentyla dla populacji zdrowych wykazano u 83,3% badanych, ale zgodnie z założeniem u żadnego z nich nie przekroczyło ono wartości odcięcia przyjętej dla zawału serca.

Spośród badanych biomarkerów panelu sercowego jedynie H-FABP oznaczane przy przyjęciu do szpitala (≤ 6 godz.) cechowało się 90,5-proc. czułością u wszystkich z podejrzeniem OZW, natomiast 100-proc. czułością u pacjentów ze STEMI/NSTEMI. Czułość diagnostyczna dla mioglobiny w okresie ≤ 6 godz. wynosiła 71,4% u chorych z podejrzeniem OZW, jednakże łączne oznaczenie mioglobiny i H-FABP zwiększało ją do 95,2%. Z kolei obniżenie wartości odcięcia dla

cTnI umożliwiło rozpoznanie OZW u 95,2% spośród wszystkich pacjentów, ale dopiero w okresie ≤ 12 godz. U chorych z niestabilną dławicą piersiową wielomarkerowy panel sercowy nie wykazał wystarczającej czułości we wczesnej stratyfikacji ryzyka.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, iż łączne oznaczenie H-FABP i troponiny I metodą o wysokiej czułości może znacznie ułatwić wczesne wykrycie uszkodzenia mięśnia serca i znaleźć zastosowanie w rutynowej praktyce klinicznej.

ZWIĘKSZONA LIPEMIA POPOSIŁKOWA JAKO CZYNNIK RYZYKA MIAŻDŻYCY

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Nadmierna lipemia poposiłkowa sprzyja rozwojowi miażdżycy, chociaż jej mechanizmy mogą być różne. Celem badań była ocena funkcjonowania homeostatu lipidowego po obciążeniu standaryzowanym posiłkiem u mężczyzn z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca (CHD) lub cukrzycy typu 2 (DM). Badaniem objęto 23 mężczyzn z CHD, 26 mężczyzn z DM, 23 z CHD, 27 z hiperlipemią bez cukrzycy (BH) i 60 z normolipemią. U wszystkich badanych z CHD lub DM występowała hiperlipemia na czczo, dlatego rozpoczęto leczenie simwastatyną w dawce 20 mg/dobę lub fenofibratem (267 mg/dobę), podobnie jak w grupie mężczyzn z BH. Próbkę krwi pobierano na czczo i po posiłku: przed farmakoterapią, po 6 i po 12 tygodniach farmakoterapii. Oznaczano triglicerydy (TG), glukozę, cholesterol całkowity, LDL i HDL oraz HDL₂ i HDL₃, immunoturbidymetrycznie apolipoproteiny A i B oraz białko C-reaktywne (hsCRP) metodą molekularnej immunonefelometrii. Zmiany lipemii indukowane przez posiłek (Δ TG) u mężczyzn z CHD ($192,0 \pm 174,6$ mg/dl), podobnie jak u mężczyzn z DM ($140 \pm 68,0$ mg/dl), były większe ($p < 0,001$) niż u mężczyzn z normolipemią ($62,1 \pm 52,5$ mg/dl; $p < 0,001$) lub BH ($76,3 \pm 80$ mg/dl; $p < 0,05$). Ponadto u osób z CHD lub DM nie występowały liniowe zależności między stężeniami TG a HDL₃ cholesterolu ani między stężeniami TG a hsCRP. Leczenie hipolipemizujące powodowało istotną redukcję stężeń lipidów i hsCRP na czczo, istotną ($p < 0,001$) redukcję lipemii poposiłkowej i przywrócenie niektórych zależności między oznaczanymi wskaźnikami. Podsumowując, CHD i DM są związane ze zwiększoną lipemią poposiłkową w następstwie dysregulacji metabolizmu lipidów. Stwierdzenie nietolerancji lipidów w teście lipemii poposiłkowej może być wskazaniem do zastosowania leczenia hipolipemizującego.

Adres do korespondencji:

Anna Skoczyńska, Bogusława Kreczyńska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we
Wrocławiu
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel.: (071) 784-25-22, fax: (071) 327-09-54
e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl

ZWIĄZEK OPORNOŚCI NA INSULINĘ Z MIAŻDŻYCĄ I OTĘPIENIEM

Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Oporność na insulinę występuje w cukrzycy DM2, otyłości i zespole metabolicznym. Stwierdzono, że zwiększa ona ryzyko choroby sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego, udaru, miażdżycy tętnic szyjnych. Występuje również w otępieniu. W oporności na insulinę dochodzi do wzrostu poziomu insuliny w krążeniu. Może jej towarzyszyć hiperglikemia.

Czynniki przyczyniające się do występowania oporności na insulinę mogą być natury genetycznej, jak cechy genów szlaku sygnalizacyjnego insuliny. Z czynników zewnętrznych sprzyja jej wzrost ilości lipidów w krążeniu oraz błonie komórkowej i procesy zapalne przebiegające z podwyższeniem poziomu adipokin i cytokin, w szczególności TNF α , interleukiny 1 i 6 i innych.

Mechanizm, poprzez który oporność na insulinę wpływa na proces miażdżycowy, nie jest całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że powoduje ona, zwłaszcza gdy towarzyszy jej hiperglikemia, dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie dostępności NO i zwiększoną produkcję wolnych rodników. Ważnym czynnikiem jest występujące w hiperglikemii zmniejszone usuwanie LDL i obecność małych gęstych LDL, które łatwiej przenikają do ściany naczyniowej.

W chorobie Alzheimera oporność na insulinę sprzyja gromadzeniu się β -amyloidu w mózgu, które jest charakterystyczną cechą tej choroby. Fakt, że ten sam enzym – IDE (*insulin degrading enzyme*) – rozkłada zarówno insulinę, jak i β -amyloid, może powodować rywalizację między tymi dwoma substratami. Drugim charakterystycznym elementem gromadzonym w mózgu w otępieniu są włókna neurofibrylarne, których głównym składnikiem jest hiperfosforylowane białko tau. W oporności na insulinę występuje obniżenie aktywności fosfatazy PP1 – enzymu szlaku sygnalizacyjnego insuliny. Może to

prowadzić do nadmiernego ufosforylowania białka tau i sprzyjać powstawaniu włókien neurofibrylarnych.

Adres do korespondencji:

Hanna Wehr, Małgorzata Bednarska-Makaruk
Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
02-957 Warszawa, ul. Sobiewskiego 9
tel.: (022) 458-26-99
e-mail: wehr@ipin.edu.pl

CZY ZESPÓŁ WYKRZEPANIA WEWNĄTRZACZYNIOWEGO (DIC) MOŻE STANOWIĆ ISTOTNE POWIKŁANIE KLINICZNE UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU?

Zakład Analityki Medycznej Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej we współpracy z Katedrą i Kliniką Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Zaburzenia hemostazy u chorych z udarem mózgu najczęściej postrzegane są jako czynnik patogenetyczny incydentów naczyniowo-mózgowych o charakterze niedokrwinnym lub krwotocznym. Natomiast zaburzenia krzepnięcia krwi i fibrynolizy jako skutek dokonanego udaru mózgowego są zagadnieniem bardzo rzadko podejmowanym w pracach badawczych, a jeżeli już, to najczęściej są one odnoszone do zaburzeń o charakterze zmian zakrzepowo-zatorowych w obwodowych naczyniach żylnych i krążenia płucnego, co sugerują czasami objawy kliniczne. Warto podkreślić, iż diagnostyka obrazowa często nie potwierdza występowania zakrzepicy w dużych naczyniach żylnych; podobnie nie udaje się zweryfikować podejrzenia klinicznego zatorowości płucnej, co powinno skłaniać do podejmowania badań pod kątem wykrzepiania w naczyniach mikrokrążenia (zespół pre-DIC lub DIC). Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że po dokonanym udarze mózgu może dochodzić incydentalnie do wykrzepiania w naczyniach mikrokrążenia, które czasami prowadzi nawet do rozwinięcia się pełnoobjawowego (ze skazą krwotoczną) zespołu DIC.

Mózgowie należy do tkanek o bardzo silnej aktywności prokoagulacyjnej, głównie ze względu na wysoką ekspresję czynnika tkankowego (TF), glikoproteiny błony komórkowej astrocytów, odpowiedzialnego za generowanie trombiny w torze zewnątrzpochoicznym. Uwolnienie TF do krążenia mózgowego oraz lokalna reakcja immunologiczno-zapalna, towarzysząca ostremu niedokrwieniu mózgu lub jego uszkodzeniu w następstwie krwotoku (synteza cytokin i mediatorów zapalnych), mogą być istotnymi czynnikami wyzwalającymi zespół pre-DIC lub DIC. Rola astrogleju w miejscowej reakcji zapalnej oraz aktywacji krzepnięcia wydaje się szczególnie interesująca, zważywszy na

podnoszone ostatnio bezpośrednie działanie neurotoksyczne produktów astroglejowych, głównie białka S-100. Białko S-100 należy do rodziny białek regulatorowych, zaangażowanych w kontrolę różnych procesów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych. Poszczególne podtypy tego białka wykazują specyficzną tkankowość. Białkiem specyficznym dla komórek astrogleju jest homodimer S-100 β . Stężenie białka S-100 β jest w surowicy krwi obwodowej wczesnym i czułym biochemicznym markerem uszkodzenia mózgu w przebiegu udaru niedokrwinnego, urazów mózgowo-czaszkowych oraz chorób neurodegeneracyjnych. W ww. ostrych schorzeniach stężenie białka S-100 β wzrasta już po około 6 godzinach od zaistnienia czynnika uszkadzającego, osiągając maksymalne stężenia w 3.–5. dobie, po czym następuje stopniowy spadek stężenia. Marker ten koreluje z wielkością obszaru uszkodzenia wykazywaną wolumetrycznym badaniem neuroobrazowym oraz z ciężkością deficytu neurologicznego mierzoną wg klinicznej Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS). Dotychczas w piśmiennictwie nie ma prac badających zależności między białkiem S-100 β a aktywacją krzepnięcia krwi i fibrynolizy w strukturalnym uszkodzeniu mózgu. Ponieważ astroglej wydaje się odgrywać kluczową rolę w obu procesach, podjęcie tego tematu może być godne zainteresowania.

W badaniach własnych postanowiono więc zbadać, czy zespół pre-DIC lub DIC stanowi powikłanie dokonanego niedokrwinnego udaru mózgu, jaka jest dynamika DIC i czy zależy od ciężkości udaru mierzonej w skali NIHSS. Dodatkowym celem pracy jest próba wykazania związku między dynamiką zaburzeń hemostazy a stężeniem białka S-100. Zamierzono również sprawdzić użyteczność prognostyczną białka

S-100 w zespole pre-DIC lub DIC w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu.

Przedmiotem badań są chorzy ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu (przebadano 50 chorych). Z badań wykluczono pacjentów z chorobami zapalnymi, infekcyjnymi i immunologicznymi, chorobami nowotworowymi, chorobami nerek i wątroby, zaburzeniami endokrynologicznymi (z wyłączeniem cukrzycy), schorzeniami hematologicznymi oraz po przeżytym zawale mięśnia sercowego. Wykluczono także chorych po zabiegach chirurgicznych w okresie 3 miesięcy poprzedzających udar niedokrwienny mózgu oraz chorych zażywających przewlekłe leki przeciwzakrzepowe.

Badania przeprowadzono w czterech przedziałach czasowych (I – wyjściowo w ciągu 12 do 24 godzin od dokonania udaru; II – w ciągu 3. do 4. doby; III – w ciągu 7. do 10. doby; IV – po 1 miesiącu).

Na podstawie dotychczasowych badań stwierdzono znamienne wzrost stężenia fibrynogenu (Fb) przypadający na 3.–4. dobę udaru, z jednoczesną tendencją wzrostową poziomu D-dimerów (D-D), znamienne spadki antytrombiny (AT) w 3.–4. dobie oraz wzrost liczby płytek krwi (PLT) obserwowany w 7.–10. dobie udaru. Zmianom tym towarzyszy wydłużenie czasu APTT i czasu protrombinowego (istotne podwyższenie współczynnika INR).

Wyniki badań uzupełniających układu hemostazy (testy fibrynolityczne) wskazują na istotny wzrost poziomu plazminogenu (Plg) już w 3.–4. dobie udaru i utrzymujący się do 7.–10. doby. Zmianom tym towarzyszy istotny wzrost stężenia kompleksów plazmina-antyplazmina (PAP). Ponadto, w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego mózgu (badania wyjściowe) obserwuje się znaczny wzrost stężenia białka S-100 ($1,06 \pm 1,16 \mu\text{g/L}$). Wartości referencyjne białka S-100 nie przekraczają stężenia $0,1 \mu\text{g/L}$. Stężenie białka zmienia

się w kolejnych dobach (istotny spadek), co sugeruje brak pogłębiania się obszaru niedokrwienia w przebiegu udaru. Dodatkowym dowodem na powyższe stwierdzenie jest normalizacja liczby leukocytów (utrzymującą się hiperleukocytozę uważa się za niekorzystny czynnik rokowniczy).

Hipoteza ta będzie weryfikowana w oparciu o badania kliniczne (tomografia komputerowa lub/i NMRI) w późniejszym czasie i na większej liczbie chorych w oparciu o test *score* (NIHSS). W chwili obecnej stwierdzono zmniejszanie się *score* od 3.–4. doby, co potwierdza naszą sugestię o zmniejszaniu się obszaru niedokrwienia. Wskazuje również na to występowanie dodatniej korelacji prostej między wielkością *score* a stężeniem białka S-100.

W oparciu o przedstawione wyniki badań można wstępnie wnioskować, iż obserwowane zmiany w układzie hemostazy sugerują występowanie w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego o charakterze pre-DIC z zaznaczeniem wtórnej aktywacji układu fibrynolitycznego.

Przewiduje się, że pre-DIC lub DIC może dotyczyć znaczącego odsetka chorych z rozległymi udarami niedokrwiennymi, a jeśli tak, to zespół ten powinien być brany pod uwagę jako czynnik patogenetyczny niektórych pozamózgowych powikłań udaru na tle zakrzepowym. Udowodnienie występowania pre-DIC lub DIC jako powikłania po udarze mózgu może przyczynić się do weryfikacji dotychczasowych poglądów na temat przyczyn zespołu DIC i do poszerzenia wiedzy w zakresie patofizjologii udaru mózgu; może to mieć także praktyczne aspekty kliniczne. Możliwości leczenia zespołu DIC zwiększają się, a udar mózgu powikłany zespołem pre-DIC lub DIC może stanowić wskazanie do zastosowania skuteczniejszej i bardziej zróżnicowanej terapii przeciwzakrzepowej niż leki przeciwplatekcyjne.

OPORNOŚĆ NA INSULINĘ I MIAŻDŻYCA TĘTNIC SZYJNYCH U PACJENTÓW Z OTĘPIENIEM

¹ I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Celem pracy było zbadanie częstości występowania nieprawidłowości w zakresie insuliny i glukozy u pacjentów z otępieniem i ich związku z miażdżycą tętnic szyjnych. Występowanie otępienia stwierdzano w oparciu o skalę CD-10. Typ otępienia rozpoznawano, stosując kryteria NINCDS-ADRDA dla choroby Alzheimera (AD) i NINDS-AIREN dla otępienia typu naczyniowego (VaD). Do różnicowania typów otępienia, w tym otępienia mieszanego (MD) z obecnymi równocześnie cechami neurodegeneracyjnymi i naczyniowymi stosowano również skalę Hachinskiego. Rozpoznanie potwierdzano przy pomocy neuroobrazowania (tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego). Miażdżycę tętnic szyjnych oceniano ultrasonograficznie.

Poziomą glukozę na czczo i w 2 godziny po obciążeniu glukozą oznaczano metodą enzymatyczną. Stężenie insuliny oceniano metodą ELISA. Obliczony indeks HOMA pokazywał stopień oporności na insulinę.

Stwierdzono podwyższenie oporności na insulinę u osób z otępieniem w porównaniu z grupą kontrolną. Częściej również występowały u nich objawy miażdżycy tętnic szyjnych przejawiające się ponad 50-proc. zwężeniem tętnic.

Adres do korespondencji:

tel.: (022) 458-28-88

e-mail: graban@ipin.edu.pl

ABETALIPOPROTEINEMIA

OBRAZ KLINICZNY I LECZENIE

¹ Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

³ Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Abetalipoproteinemia (ABL, OMIM 200100) jest chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się zaburzeniami wchłaniania tłuszczu, akantocytozą, hipocholesterolemią w niemowlęctwie, a w późniejszym okresie dołączają się niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, koagulopatia, zwrodnienie siatkówki i zaburzenia neurologiczne (ataksja, dysartria).

Celem pracy jest ocena obrazu klinicznego i leczenia u chłopca z abetalipoproteinią.

Materiał i metody

U chłopca w okresie niemowlęcym występowały nawracające biegunki, wystąpiły też złamanie lewego uda ze zniekształceniem i masywnym krwawieniem po operacji korekcyjnej oraz niedobór masy ciała i wzrostu. Wykonane badania biochemiczne wykazały obniżone stężenie cholesterolu całkowitego (37 mg/dl), TG (28 mg/dl) oraz brak frakcji chylomikronów, lipoprotein LDL i VLDL; apolipoproteinę B – 0,30 g/l, akantocytozę, obniżone stężenia witamin: A (128,0 µg/ml), E (0,2 µg/ml) i 25-OHD₃ (7,1 µg/ml), a także zaburzenia krzepnięcia.

Wnioski

U pacjenta zbyt późne leczenie witaminami E i A nie zapobiegło wystąpieniu zmian degeneracyjnych siatkówki, natomiast nie obserwowano progresji zmian neurologicznych. Wykazano korzystny efekt leczenia witaminami D3 i K. Wczesne wprowadzenie w ABL leczenia dietetycznego i suplementacja wodnymi roztworami witamin A i E mogą zapobiegać nawracającym biegunkom, zmianom degeneracyjnym siatkówki oraz hamować progresję zmian neurologicznych.

WPŁYW TRENINGU MARSZOWEGO NA STAN UKRWIENIA KOŃCZYN DOLNYCH I WYBRANE PARAMETRY BIOCHEMICZNE W MIAŻDŻYCY ZAROSTOWEJ

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Obserwacje kliniczne wskazują na szeroki wachlarz powysiłkowych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, ze szczególnym udziałem właściwości reologicznych krwi i stymulacji angiogenezy.

Celem pracy była ocena wpływu nadzorowanego treningu marszowego na wydolność wysiłkową kończyn dolnych wyrażoną dystansem chromania, wskaźnikiem kostka/ramię oraz oceną wybranych parametrów krzepnięcia, stanu zapalnego oraz stężenia endoteliny.

Materiał i metody:

Grupę badaną stanowiło 36 mężczyzn z rozpoznaniem miażdżycy zarostowej. Oznaczano dystans chromania przestankowego (względny i bezwzględny) w próbie marszowej oraz ABI metodą dopplerowską oraz fibrynogen, apoA1, endotelinę przed treningiem i po 6 miesiącach treningu.

Wyniki:

M=36	Apo-1	Endotelina 1	Fibrynogen	ABI	Dystans-w	Dystans-bz
Przed treningiem	128,7	2,4	3,94	0,54	150,97	265,15
Po treningu	121,5	2,04	3,91	0,59	456,32	517,69
					P <0,015	0,008

	Dystans względny przed	Dystans bezwzględny po
Fibrynogen przed	0,51 P <0,025	
Fibrynogen po		0,76 P <0,041

go względnego (>202%) i bezwzględnego (95,2%) po 6-miesięcznym treningu marszowym. Wydłużeniu dystansu chromania po treningu nie towarzyszyło zwiększenie wskaźnika kostka/ramię.

2. Stężenia wykładników stanu zapalnego, apolipoproteiny i endoteliny uległy obniżeniu po 6 miesiącach treningu, ale nieistotnie statystycznie.
3. Wykazano istotną statystycznie korelację dystansu chromania względnego z fibrynogenem.
4. Pozytywny efekt treningu marszowego wiązać można z poprawą ukrwienia obwodowego, prawdopodobnie poprzez kapilaryzację mięśni, a w mniejszym stopniu poprzez wpływ na proces zapalny leżący u podstaw rozwoju miażdżycy.

Wnioski:

1. Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie dystansu chromania przestankowe-

REGRESJA USZKODZENIA NARZĄDOWEGO I ZABURZEŃ METABOLICZNYCH U DZIECI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM PIERWOTNYM (NTP)

¹ Klinika Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

² Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³ Zakład Radioimmunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

NTP u dzieci prowadzi do uszkodzenia narządowego (TOD) stwierdzanego już w momencie postawienia diagnozy. Dlatego skuteczność leczenia hipotensyjnego należy oceniać nie tylko w aspekcie obniżenia ciśnienia tętniczego, ale również regresji TOD.

Pacjenci

Prospektywne, obserwacyjne, 12-miesięczne badanie 68 nastolatków (54 chłopców, 14 dziewczynek) w wieku $14,6 \pm 2,6$ roku, ze świeżo rozpoznanym NTP.

Metody

Ocena skuteczności standardowej 12-miesięcznej terapii nefarmakologicznej i farmakologicznej opartej na blokadzie układu renina-angiotensyna (ACEi lub sartany). Analizie poddano: efekt hipotensyjny, TOD (masa lewej komory – LVM, kompleks błona wewnętrzna-błona środkowa – cIMT, pole przekroju ściany tętnicy szyjnej – WCSA) i zaburzenia metaboliczne.

Wyniki

Wykazano istotne obniżenie SBP i DBP u 46 pacjentów (68%). Nie obserwowano zmian wskaźnika masy ciała, natomiast wskaźnik talia-biodra (WHR) i wskaźnik talia-wzrost (WHTR) zmniejszyły się istotnie. Obniżenie SBP korelowało ze zmniejszeniem insulinooporności (HOMA-IR). Zmniejszenie HOMA-IR korelowało również ze zmniejszeniem cIMT i WCSA, obniżeniem hsCRP, kwasu moczowego i LDL-cholesterolu. Pacjenci, u których ciśnienie tętnicze obniżyło się, mieli niższe wyjściowe cIMT i niższe końcowe hsCRP w porównaniu z tymi, u których ciśnienie

tętnicze nie obniżyło się. Zmniejszenie WCSA korelowało ze zmniejszeniem WHR i WHTR, a jedynym predyktorem regresji WCSA było zmniejszenie WHR.

Wnioski

Standardowa terapia, nefarmakologiczna i farmakologiczna, skutecznie obniża ciśnienie tętnicze, prowadzi do regresji TOD i zaburzeń metabolicznych u nastolatków z NTP. Jednak jedynym niezależnym predyktorem regresji TOD jest zmniejszenie ilości tłuszczu trzewnego i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała.

IMMUNOLOGICAL ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH PRIMARY HYPERTENSION

¹ Department of Nephrology & Arterial Hypertension, The Children's Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

² Department of Microbiology & Immunology, The Children's Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

³ Department of Experimental Medicine & Biochemistry, The Children's Memorial Health Institute, Warszawa, Poland

⁴ Department of Immunology Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum in Bydgoszcz

Primary hypertension (PH) is accompanied by an array of metabolic and immunological abnormalities. We hypothesized that children with untreated PH display activated non-specific inflammatory reaction and markers of immunological activity correlate with arterial damage, left ventricular mass index (LVM), insulin resistance (IR), oxidative stress markers and distribution of adipose tissue.

Patients & methods: in the serum of 30 healthy children (12.5 ± 3.5 yrs) and 44 patients (pts) with untreated PH (13.3 ± 2.8) (n.s.), MCP1, MIP1β, MIP1α, TNFα, angiogenin, IL6, RANTES and hsCRP were evaluated using BD™ Cytometric Bead Array Flex System (BD Bioscience), according to the manufacturer's procedure. Samples were analyzed on BD FACSAarray™ bioanalyzer (BD Bioscience) and data acquisition was performed using the FCAP Array software (BD Bioscience). Results (pg/ml): PH pts had significantly greater concentrations of MIP1β (114.5 ± 139.1 vs 57.0 ± 21.9 pg/ml, p=0.04), RANTES (197848 ± 25828 vs 122810 ± 39048 pg/ml, p=0.04) and hsCRP (1.2 ± 1.3 vs 0.2 ± 0.2 mg/l, p=0.003) in comparison with healthy children. Carotid artery intima media thickness (cIMT) correlated with hsCRP (p=0.01, r=0.436) and superficial femoral artery IMT correlated with MIP1β (p=0.003, r=0.733). IL6 concentrations were greater in pts with cIMT above 2SDS in comparison with those with cIMT below 2SDS (18.9 ± 13.1 vs 8.4 ± 6.8, p=0.02). LVM correlated with hsCRP (p=0.013, r=0.489). IR expressed as HOMA-IR correlated with MCP1 (p=0.004, r=0.353) and hsCRP (p=0.001, r=0.573). hsCRP correlated with lower concentrations of glutathion (p=0.03, r=-0.241) and glutathion peroxidase (p=0.01, r=-0.285) and

positively with thiobarbituric acid reactive substances (p=0.0001, r=0.568). Angiogenin concentrations correlated with amount of subfascial subcutaneous fat (p=0.001, r=0.437) and visceral fat (p=0.02, r=0.443) assessed by magnetic resonance imaging, and hsCRP with waist to hip ratio (p=0.03, r=0.560).

Conclusion

Children with PH display an increase in the expression of several parameters of sub-acute systemic pro-inflammatory reaction. The markers of immunological activities correlated with the parameters of cardiovascular damage, fat tissue distribution and other typical metabolic abnormalities accompanying PH.

ROZKŁAD TKANKI TŁUSZCZOWEJ W NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY (NAFLD) U DZIECI

¹ Klinika Gastroenterologii, Immunologii i Hepatologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³ Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁴ Klinika Nefrologii, Transplantacji i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁵ Klinika Patologii Noworodka, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Cel

Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju NAFLD, a rozkład tkanki tłuszczowej wydaje się odgrywać rolę w rozwoju NAFLD u osób dorosłych. Celem badania było zweryfikowanie hipotezy, iż zmieniony rozkład tkanki tłuszczowej i nadmiar wisceralnego depozytu tłuszczu koreluje z obecnością NAFLD u dzieci i młodzieży.

Metody

Dobrano w parę pod kątem BMI ($\pm 10\%$), wieku ($\pm 0,5$ roku) oraz płci: 22 pacjentów z NAFLD w wieku 13,5 (11,7–16,0) roku, z BMI 27,5 (24,6–28,9) oraz 22 zdrowych dzieci i z nadwagą lub otyłych w wieku 13,9 (11,3–16,3) roku i BMI 26,9 (23,9–30,1), [mediana (Q1-Q3)]. Porównywano metodą rezonansu magnetycznego wielkość depozytu tłuszczu wisceralnego: przedniego i tylnego oraz wielkość depozytu tłuszczu podskórnego. Dokonano pomiarów antropometrycznych oraz oznaczeń biochemicznych w surowicy krwi: lipidów, glukozy na czczo, insuliny, proinsuliny, obliczono współczynnik insulinooporności HOMA-IR.

Wyniki

Wykryto znaczące różnice w wielkości depozytu tłuszczu wisceralnego tylnego między dziećmi z NAFLD a dziećmi z otyłością bez stłuszczenia wątroby: 17,72 (12,41–20,16) cm² v. 11,91 (7,16–15,68) cm², odpowiednio ($p < 0,05$), oraz w wielkości całkowitego depozytu wisceralnego między grupami 33,46 (24,61–39,84) cm² v.

22,05 (15,21–34,00) cm², odpowiednio ($p < 0,05$), [mediana (Q1-Q3)].

Nie zaobserwowano różnic w wielkości depozytu tłuszczu wisceralnego przedniego oraz tłuszczu podskórnego w obu grupach. Wielkość całkowitego depozytu tłuszczu wisceralnego korelowała z obwodem w talii mierzonym według wskazań WHO (Spearman $R=0,61$, $p < 0,05$). Stosunek zawartości depozytu tłuszczu wisceralnego do zawartości depozytu tłuszczu podskórnego korelował ze współczynnikiem insulinooporności HOMA-IR (Spearman $R=0,91$, $p < 0,05$).

Wnioski

Nadmiar całkowitego depozytu tłuszczu wisceralnego oraz nadmiar depozytu wisceralnego tylnego, a nie BMI, są parametrami różnicującymi dzieci i młodzież z NAFLD w porównaniu z dziećmi z otyłością bez stłuszczenia wątroby. Zmieniona dystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie koreluje z insulinoopornością w grupie dzieci i młodzieży z NAFLD.

PARAMETRY GOSPODARKI LIPIDOWEJ U DZIECI Z SOMATOTROPINOWĄ NIEDOCZYNNIŚCIĄ PRZYSADKI

¹ Klinika Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Hormon wzrostu odpowiedzialny jest za proces wzrastania organizmu ludzkiego. W okresie rozwojowym stymuluje wzrost i podziały komórkowe oraz moduluje procesy dojrzewania. Wpływa na gospodarkę lipidową, węglowodanową, białkową oraz na przemianę wodno-elektrolitową, mineralizację szkieletu, układ mięśniowy oraz układ krążenia. U chorych na somatotropinową niedoczynność przysadki mózgowej (SNP) obserwuje się kliniczne i metaboliczne zaburzenia związane z niedoborem hormonu wzrostu.

Cel

Celem pracy była ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej u dzieci z potwierdzoną somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) przed leczeniem oraz w trakcie leczenia hormonem wzrostu.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 48 dzieci: 27 dzieci (8–15 lat) z potwierdzoną somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), przed podjęciem leczenia hormonem wzrostu, oraz w grupie 21 ich rówieśników z prawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu (grupa kontrolna). Badanie powtórne wykonano u 16 dzieci z SNP po 2,0–2,5 roku od rozpoczęcia substytucji hormonu wzrostu. Rozwój fizyczny dzieci oraz stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu we frakcjach: HDL, LDL, VLDL, oraz apolipoprotein (apo-AI, apo-B) w surowicy krwi oceniono przed podjęciem leczenia hormonem wzrostu oraz w trakcie leczenia.

Wyniki

W grupie dzieci z SNP przed leczeniem hormonem wzrostu stwierdzono istotnie niższe stężenie cholesterolu LDL i apo-AI w porównaniu z grupą kontrolną. U dzieci z SNP w trakcie

leczenia hormonem wzrostu stwierdzono niższe stężenie triglicerydów i cholesterolu VLDL oraz wyższe stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z wartościami uzyskanymi przed leczeniem ($p < 0,05$).

Wnioski

Wykazanie korzystnego wpływu hormonu wzrostu na gospodarkę lipidową u dzieci z SNP w trakcie leczenia potwierdza, że wcześniej rozpoczęta substytucja hormonu wzrostu może zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku późniejszym.

NEFROPROTEKCYJNA ROLA ACE-INHIBITORÓW, WYBRANE WSKAŹNIKI ZAPALNE I BMI U CHORYCH ZE STABILNĄ CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA PODDANYCH ZABIEGOWI PRZEZSKÓRNEJ ANGIOPLASTYKI WIEŃCOWEJ

II Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wstęp

Od dawna podnoszona jest rola ochronnego wpływu na nerki inhibitorów angiotensyny u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. Przewlekła reakcja zapalna inicjuje ogólnoustrojową aktywację odpowiedzi zapalnej o lokalnym nasileniu, wyrażającą się podwyższonymi stężeniami wybranych wskaźników zapalnych, np. białka hsCRP i fibrynogenu. Odpowiednie dostosowanie terapii w tej grupie osób pozwoli na zmniejszenie liczby powikłań wynikających z rozwoju miażdżycy.

Cel

Ocena poziomu kreatyniny, masy ciała, hsCRP i fibrynogenu oraz wzajemne powiązania ww. parametrów w grupie osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (ch.n.s.) poddanych zabiegowi PTCA w porównaniu z grupą kontrolną.

Metodyka

71 mężczyzn w wieku 37–53 lata: 40 mężczyzn, śr. wiek 47,07 ±4,23 roku, ze stabilną ch.n.s. potwierdzoną koronarograficznie i 31 zdrowych mężczyzn, śr. wiek 44,97 ±5,38 roku, niepalących, z prawidłowymi wartościami lipidów. Z badania zostały wykluczone osoby z aktywnym procesem zapalnym, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi. Parametry badano około 6 miesięcy po skutecznej angioplastyce wieńcowej. Pacjenci z ch.n.s. otrzymywali standardową terapię: ASA, β-bloker, ACE-inhibitor, statynę. Chorym oznaczano BMI oraz poziom kreatyniny, hsCRP i fibrynogenu.

Wyniki

1. U chorych z ch.n.s. stwierdzono znamienne statystycznie wyższy poziom hsCRP (2,07 ±2,34 mg/l v. 1,37 ±1,41 mg/l; p=0,003) oraz

fibrynogenu (3,96 ±0,99 g/l v. 3,1 ±0,36 g/l; p=0,0002) w porównaniu z grupą kontrolną.

2. U chorych z ch.n.s. stwierdzono znamienne statystycznie niższy poziom kreatyniny (77,2 ±8,86 g/l v. 85,12 ±12,58 ng/ml; p=0,004) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.
3. Chorzy z ch.n.s. mieli większe BMI w porównaniu z grupą kontrolną (27,78 ±3,60 g/l v. 25,72 ±1,87 ng/ml; p=0,003).
4. W grupie z ch.n.s. stwierdzono występowanie dodatniej korelacji między poziomem hsCRP a poziomem fibrynogenu (r=0,63, p <0,001). Podobną zależność obserwowano w grupie kontrolnej (r=0,69, p <0,001).
5. W grupie z ch.n.s. obserwowano dodatnią korelację między BMI a poziomem hsCRP (r=0,56, p <0,001). W grupie kontrolnej wpływ BMI na poziom hsCRP pozostawał na granicy istotności statystycznej (r=0,35; p=0,052). Nie stwierdzono wpływu hsCRP i fibrynogenu na poziom kreatyniny.

Wnioski

1. U badanych z ch.n.s. obserwowano znamienne statystycznie wyższy poziom białka hsCRP i fibrynogenu w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Niższy poziom kreatyniny w grupie z ch.n.s. może wynikać z nefroprotekcijnego działania ACE-inhibitorów i mieć korzystny wpływ na dalszy przebieg powikłań związanych z rozwojem miażdżycy.

BIAŁKO hsCRP A PROFIL LIPIDOWY U CHORYCH ZE STABILNĄ CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA PODDANYCH ZABIEGOWI PRZEZSKÓRNEJ ANGIOPLASTYKI WIĘNCOWEJ

II Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wstęp

Przewlekła reakcja zapalna inicjuje ogólnoustrojową aktywację odpowiedzi zapalnej o subklinicznym nasileniu wyrażającą się podwyższonymi stężeniami wybranych wskaźników zapalnych, np. białka hsCRP. Cholesterol całkowity, LDL i triglicerydy od dawna pozostają czynnikami sprawczymi rozwoju choroby niedokrwiennej serca (ch n.s.), a odpowiednia terapia przeciwlipemiczna i przeciwzapalna ma wpływ na przebieg miażdżycy.

Cel

Ocena poziomu i wpływu białka hsCRP na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL, cholesterolu HDL i triglicerydów w grupie osób ze stabilną ch.n.s. poddanych zabiegowi PTCA w porównaniu z grupą kontrolną.

Metodyka

71 mężczyzn w wieku 37–53 lata: 40 mężczyzn, śr. wiek $47,07 \pm 4,23$ roku, ze stabilną ch.n.s. potwierdzoną koronarograficznie i 31 zdrowych mężczyzn, śr. wiek $44,97 \pm 5,38$ roku, niepalących, z prawidłowymi wartościami lipidów. Z badania wykluczono osoby z aktywnym procesem zapalnym, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi. Parametry badano około 6 miesięcy po skutecznej angioplastyce wieńcowej. Pacjenci z ch.n.s. otrzymywali standardową terapię: ASA, β -bloker, ACE-inhibitor, statynę. We krwi oznaczono poziom: hsCRP, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i triglicerydów.

Wyniki

1. U chorych z ch.n.s. stwierdzono znamienne statystycznie wyższy poziom hsCRP ($2,07 \pm 2,34$ mg/l v. $1,37 \pm 1,41$ mg/l; $p=0,003$)

oraz triglicerydów ($2,07 \pm 1,30$ g/l v. $1,43 \pm 0,43$ g/l; $p=0,02$) w porównaniu z grupą kontrolną.

2. Nie obserwowano wyższych poziomów cholesterolu całkowitego ($5,15 \pm 1,31$ g/l v. $4,97 \pm 0,42$ ng/ml; $p=ns$), cholesterolu LDL ($3,02 \pm 1,29$ g/l v. $3,06 \pm 0,50$ ng/ml; $p=ns$) i cholesterolu HDL ($1,19 \pm 0,25$ g/l v. $1,30 \pm 0,25$ ng/ml; $p=ns$) w grupie chorych z ch.n.s. w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.
3. Po zaszeregowaniu wyników hsCRP do trzech przedziałów (0–1 mg/l, 1–3 mg/l i 3–10 mg/l) stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek osób z hsCRP >3 mg/l w grupie badanych z ch.n.s. w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (30,0% v. 6,4%, $p=0,03$).
4. W grupie z ch.n.s. stwierdzono występowanie dodatniej korelacji między poziomem hsCRP a poziomem triglicerydów ($r=0,34$, $p=0,03$). Zależności takiej nie obserwowano w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono wpływu hsCRP na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL w obu analizowanych grupach.

Wnioski

1. U badanych z ch.n.s. obserwowano znamienne statystycznie wyższy poziom białka hsCRP i triglicerydów w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Optymalizacja terapii przeciwlipemicznej i rozważenie zastosowania terapii skojarzonej mogłyby mieć korzystny wpływ na leczenie chorych z ch.n.s.

Tabela 1. Rozkład hsCRP po podzieleniu wartości na trzy kategorie w grupie z ch.n.s. i w grupie kontrolnej.

Parametr	chorzy z ch.n.s. (40)	gr. kontrolna (31)	p
hsCRP (0–1 mg/l)	27,5% (11)	48,4% (15)	0,03
hsCRP (1–3 mg/l)	42,5% (17)	45,2% (14)	
hsCRP (3–10 mg/l)	30% (12)	6,4% (2)	

p – grupa badana v. grupa kontrolna

ALBUMINA ZMODYFIKOWANA NIEDOKRWIENIEM (IMA) I HSCRП U CHORYCH Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO ORAZ STABILNĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ LECZONYCH INWAZYJNIE (PTCA)

¹ II Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
² Zakład Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wstęp

Albumina zmodyfikowana niedokrwieniem (IMA, *Ischemia Modified Albumin*) jest nowym biochemicznym wskaźnikiem niedokrwienia mięśnia sercowego, a także stresu oksydacyjnego. Poziom hsCRP jest wykładnikiem stanu zapalnego, który predysponuje do erozji blaszek miażdżycowych.

Materiał i metodyka

Do badania włączono 68 mężczyzn w wieku 39–71 lat (55 ± 8 lat): 29 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (S), 26 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (AMI) i 13 zdrowych mężczyzn (K) dobranych pod względem wieku i wskaźnika masy ciała. Wszyscy chorzy byli leczeni przezskorną angioplastyką naczyń wieńcowych z implantacją stentu, po czym kontynuowali standardowe leczenie farmakologiczne (aspiryna, klopidogrel, beta-bloker, inhibitor ACE, statyna). Z badania wykluczono osoby z otyłością, cukrzycą, ostrym procesem zapalnym, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami. Oznaczenia biochemiczne wykonano przed (poziom wyjściowy) zabiegiem oraz 7 i 28 dni po (*post-stress*) pomyślnym zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych. W surowicy krwi u wszystkich badanych oznaczono poziom hsCRP, CPK, CK-MB, troponiny I, IMA, albuminy (ALB), IMA/ALB, potencjału antyoksydacyjnego (FRAP, SH), pierwotnych produktów oksydacji lipidów (LOOH) oraz leukocytozę.

Wyniki

W badaniu stwierdzono znacznie większą częstość występowania wysokich wartości IMA i hsCRP u pacjentów z angiograficznie potwier-

dzonym zwężeniem naczyń (AMI, S) w porównaniu z kontrolą (K). Wykazano najwyższą wartość wskaźnika IMA/ALB w surowicy krwi pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w porównaniu z chorymi ze stabilną chorobą wieńcową i osobami z grupy kontrolnej. Poziom IMA ujemnie korelował z frakcją wyrzutową lewej komory serca i z parametrami potencjału antyoksydacyjnego osocza (FRAP, SH), natomiast dodatnio korelował ze stężeniami CPK i CK-MB. Zaobserwowano znacznie większą częstość występowania niskich wartości FRAP i SH u pacjentów z angiograficznie potwierdzonym zwężeniem naczyń (AMI, S) w porównaniu z kontrolą (K) oraz tendencję do podwyższenia potencjału antyoksydacyjnego albuminy (puli grup tiolowych SH albuminy) *post-stress* w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy czym wartość ta pozostawała zawsze najniższa w grupie AMI. Stwierdzono tendencję do obniżenia wartości IMA *post-stress* w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy czym wartość ta pozostawała zawsze najwyższa w grupie AMI.

Wnioski

Wyniki badań sugerują, iż poziom albuminy zmodyfikowanej niedokrwieniem (IMA) w surowicy krwi może być użytecznym markerem niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych.

Test „albuminy zmodyfikowanej niedokrwieniem” (IMA) oparty jest na zmniejszonej zdolności wiązania jonów kobaltu do N-końca albuminy osocza w wyniku stresu oksydacyjnego wywołanego niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Bar-Or i wsp. (2001) zaobserwowali, że stężenie tak zmodyfikowanej albuminy we krwi pacjentów wzrasta przejściowo w ciągu kilku minut po incydencie niedokrwienia i maleje po reperfuzji. Celem pracy było oszacowanie progno-

stycznej wartości dynamicznych zmian poziomu IMA w ocenie ryzyka przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych przezskórną angioplastyką naczyń wieńcowych (PTCA).

STĘŻENIA METALOPROTEINAZ MACIERZY 2 I 9 ORAZ ICH INHIBITORÓW TKANKOWYCH 1 I 2 W KRĄŻENIU WIEŃCOWYM I OBWODOWYM U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ

¹ II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz, prof. UMK

² I Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica

³ Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi

Wstęp

Role zaburzenia równowagi w procesach produkcji i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w patogenezie choroby niedokrwiennej serca, ze szczególnym uwzględnieniem ostrych zespołów wieńcowych, jest ostatnio tematem wielu naukowych dociekań. Celem przedstawianej pracy była ocena stężenia metaloproteinaz 2 i 9 (MMP-2, MMP-9) oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2) w krążeniu wieńcowym oraz obwodowym u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i w grupie kontrolnej.

Materiał i metoda

Badaniem objęto 25 pacjentów z dusznicą bolesną w II i III klasie wg CCS poddawanych koronarografii z powodu nieskuteczności farmakoterapii. Stężenie MMP-2, MMP-9 oraz TIMP-1 i TIMP-2 oznaczano w osoczu krwi pobranej z krążenia wieńcowego z okolicy blaszki miażdżycowej oraz z żyły obwodowej. Grupę kontrolną stanowiło 16 osób z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, bez zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym, poddanych takim samym procedurom.

Wyniki

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w stężeniu MMP-2 i MMP-9 oraz ich inhibitorów tkankowych TIMP-1 i TIMP-2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym między grupą badaną i grupą kontrolną. Poziomy metaloprote-

inaz i ich inhibitorów w osoczu krwi pobieranej z okolicy blaszek miażdżycowych nie różniły się także zasadniczo od stężenia z krwi obwodowej.

Wniosek

Choroba wieńcowa o stabilnym przebiegu nie wiąże się z nadmierną degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej wyrażoną zmianami poziomów metaloproteinaz 2 i 9 oraz ich tkankowych inhibitorów.

OCENA STĘŻEŃ PRODUKTÓW DEGRADACJI ELASTYNY W SUROWICY CHORYCH Z MIAŻDŻYCĄ TĘTNIC SZYJNYCH

¹ Zakład Biochemii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Chemii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Naczyniowej i Ogólnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

W przebiegu miażdżycy istotną rolę odgrywa proces degradacji włókien elastynowych odpowiedzialnych za właściwości sprężyste ściany naczyniowej.

Konsekwencją trwającego procesu remodelingu naczyniowego jest usztywnienie ścian, szczególnie ścian dużych tętnic. W ścianie naczyniowej i w osoczu stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów elastolitycznych oraz produktów degradacji elastyny.

Skutkiem miażdżycowych uszkodzeń naczyń tętniczych (dysfunkcja śródbłonna) jest inicjacja procesu zapalnego w ścianie naczynia. Zgodnie z aktualną wiedzą procesy zapalne odgrywają istotną rolę zarówno w zapoczątkowaniu zmian, ich progresji, jak i w powikłaniach związanych z obecnością płytki miażdżycowej w zmienionych naczyniach. Wiele badań in vitro oraz in vivo dowodzi, że lokalnie toczące się procesy zapalne mogą znajdować swoje odzwierciedlenia w aktywacji markerów zapalnych krążenia systemowego. Wstępne wyniki, uzyskane dotychczas przez autorów projektu, wykazały, że pacjenci ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych wykazują zależnie od stopnia organizacji zmiany zróżnicowane stężenia wybranych wskaźników stanu zapalnego i cytokin – hsCRP, neopteryna, TGF α 1, Lp(a).

W świetle powyższych danych celem badań była ocena stężenia produktów degradacji elastyny (EDP) w surowicy chorych z miażdżycą tętnic szyjnych, a także określenie współzależności między ekspresją EDP a stopniem uwapnienia zmiany.

Do badań zakwalifikowano 120 pacjentów (40 K i 80 M) oraz 60 osób z grupy kontrolnej. Pacjentów dodatkowo podzielono na dwie podgrupy ze względu na morfologię usuniętej w trakcie zabiegu blaszki miażdżycowej (gr. I – blaszka „miękka” i gr. II – blaszka uwapniona – „twarda”). Stężenia produktów degradacji elastyny, hsCRP oznaczano w surowicy techniką ELISA.

W porównaniu z grupą kontrolną stężenie EDP w grupie I i II było znamienne wyższe. Istotność statystyczną stwierdzono również między grupami I i II. Porównanie średnich stężeń CRP wykazało istotne różnice między grupą I, w której stężenia tych parametrów były znacznie wyższe, a grupą kontrolną. Podobne różnice odnotowano między grupą II a grupą kontrolną. W analizowanych grupach stwierdzono istnienie dodatniej korelacji między stężeniem EDP a stężeniami CRP.

U pacjentów z miażdżycą tętnic szyjnych dochodzi do nasilenia odpowiedzi zapalnej, czego odzwierciedleniem są istotnie wyższe stężenia produktów degradacji elastyny oraz białka C-reaktywnego. W grupie pacjentów z potencjalnie niestabilnymi („miękkimi”) zmianami ich stężenia były znacznie wyższe w porównaniu ze stężeniami w grupie pacjentów ze zmianami skalcyfikowanymi oraz w grupie kontrolnej.

*Praca finansowana ze środków na naukę
Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego,
nr N N402 1419 33*

STĘŻENIE PRZECIWCIAŁ PRZECIWIW 7-KETOCHOLESTEROLOWI W SUROWICY PACJENTÓW PO ORTOTROPOWYM PRZESZCZEPNIENIU MIĘŚNIA SERCOWEGO

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Katedra Chemii, Zabrze

² Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Utlenione LDL (oxLDL) charakteryzują się silnym działaniem angiotoksycznym i aterosennym. OxLDL odpowiadają także za indukcję swoistej odpowiedzi immunologicznej, zarówno w mechanizmie komórkowym, jak i humoralnym. Przeciwciała przeciw oxLDL wykrywano m.in. w surowicy chorych z miażdżycą oraz w zmianach miażdżycowych. Są one heterogenną grupą przeciwciał skierowanych przeciw różnym epitopom cząstek oxLDL (np. zmodyfikowanym białkom, lipidom i fosfolipidom). Utlenianie LDL prowadzi także do powstawania utlenionych pochodnych cholesterolu (m.in. 7-ketocholesterolu) – związków o działaniu cytotoksycznym oraz muta- i kancerogennym, a także prawdopodobnie immunogennym.

Celem pracy była ocena stężeń przeciwciał przeciw 7-ketocholesterolowi w klasie IgG u pacjentów po ortotropowym przeszczepieniu mięśnia sercowego (OHT) oraz ocena zależności pomiędzy stężeniem tych przeciwciał a okresem od wykonania przeszczepu do wykonania badania.

Przeciwciała anty-7-keto-Ch w klasie IgG oznaczano w surowicy 81 pacjentów po OHT i 73 osób z grupy kontrolnej techniką ELISA.

Przeciwciała anty-7-keto-Ch były obecne we wszystkich surowicach, a ich stężenie było znacząco wyższe u chorych po OHT niż w grupie kontrolnej (odpowiednio $109,0 \pm 109,7$ i $53,5 \pm 20,0$ U/ml, $p < 0,005$). Dodatkowo stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy stężeniem przeciwciał a okresem od wykonania OHT i momentem pobrania próbki krwi.

Uzyskane wyniki potwierdzają immunogenność oksysteroli oraz mogą sugerować, że przeciwciała anty-7-keto-Ch uczestniczą w zjawia-

skach immunologicznych towarzyszących rozwojowi miażdżycy w sercu przeszczepionym.

MARKERY PEROKSYDACJI LIPIDÓW W MONITOROWANIU STRESU OKSYDACYJNEGO U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBYMI NEREK

Katedra Analityki Klinicznej, Zakład Chemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

U chorych z niewydolnością nerek ocena elementów stresu oksydacyjnego jest dodatkowym, poszerzającym możliwości diagnozy parametrem, poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak nadciśnienie czy hipercholesterolemia. Celem przedstawianej pracy była ocena stopnia peroksydacji lipidów u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek (PChN).

Prezentowane wyniki dotyczą 35 zdrowych ochotników oraz 122 pacjentów z PChN (chorzy leczeni zachowawczo N=34, hemodializowani N=43, dializowani otrzewnowo N=45). Poziom peroksydacji lipidów oceniano na podstawie stężenia dialdehydu malonowego (MDA) oraz oznaczonego immunochemicznie poziomu ox-LDL. Dodatkowo badano aktywność enzymów: paraoksonazy-1 (PON-1) i osoczowej formy peroksydazy glutationowej (eGpx).

We wszystkich badanych grupach chorych wykonane analizy wykazały wyższy poziom markerów peroksydacji lipidów oraz niższą aktywność enzymów antyoksydacyjnych w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo u pacjentów leczonych zachowawczo stężenie MDA korelowało dodatnio z poziomem kreatyniny w osoczu, natomiast poziom ox-LDL nie różnił się istotnie między poszczególnymi stadiami PChN. Nie wykazano znamienych różnic w stężeniu MDA i poziomie ox-LDL między pacjentami w 5. stadium PChN leczonymi zachowawczo a chorymi dializowanymi. Aktywność eGpx była wyraźnie powiązana z postępowaniem niewydolności nerek, osiągając najniższe stężenia u chorych dializowanych. Aktywność PON-1 także wykazywała tendencję spadkową w kolejnych stadiach PChN, różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Powyższe wyniki pokazują, że stan uremii jest źródłem zwiększonej peroksydacji lipidów, a dializa nie zmienia w istotny sposób badanych parametrów. Jednocześnie brak korelacji między poziomem ox-LDL i stężeniem MDA wskazuje na potrzebę odrębnej oceny ich znaczenia w ocenie ryzyka miażdżycy w tej grupie przewlekłe chorych.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Stencel
Katedra Analityki Klinicznej, Zakład Chemii Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel.: (058) 349 -27-77
e-mail: agastencel@amg.gda.pl

WPŁYW SPRZĘŻONYCH DIENÓW KWASU LINOLOWEGO (CLA) NA STATUS OKSYDACYJNO-REDUKCYJNY KOMÓRKI ORAZ ZMIANY AKTYWNOŚCI ENZYMÓW ANTYOKSYDACYJNYCH W KOMÓRKACH PIANKOWATYCH

¹ Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorska Akademia Medyczna

² Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Pomorska Akademia Medyczna

³ Zakład Patologii Ogólnej, Pomorska Akademia Medyczna

⁴ Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorska Akademia Medyczna

Proces zapalny leży u podstaw wielu schorzeń, w tym miażdżycy. Reaktywne formy tlenu (RFT) są związkami wytwarzanymi podczas odpowiedzi zapalnej organizmu. Ochronę przed skutkami działania RFT zapewniają m.in. enzymy antyoksydacyjne. Sprzężone dieny kwasu linolowego (CLA) to kwasy tłuszczowe, którym przypisywano właściwości przeciwzapalne (w modelu zwierzęcym). W organizmie ludzkim CLA mogą działać prooksydacyjnie.

Celem pracy była ocena wpływu CLA na wytwarzanie RFT i aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz ich ekspresję na poziomie mRNA w komórkach piankowatych. Sprawdzano też, czy CLA wpływają na wprowadzenie komórek na szlak apoptozy.

Komórki piankowate otrzymano w wyniku stymulacji makrofagów przy użyciu TNF α . Komórki hodowane były ze sprzężonymi dienami kwasu linolowego (izomerem *cis-9;trans-11*CLA i *trans-10;cis-12*CLA). Wytwarzanie RFT oceniano przy użyciu cytometru przepływowego. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych mierzono metodą spektrofotometryczną. Do oceny ekspresji mRNA genów dla enzymów antyoksydacyjnych użyto metody Real-Time PCR. Liczbę komórek we wczesnej fazie apoptozy oznaczano za pomocą testu z Aneksyną V/PI. Do analizy statystycznej danych wykorzystano testy nieparametryczne.

Sprzężone dieny kwasu linolowego (CLA) i kwas linolowy zwiększały ilość syntetyzowanych RFT w komórkach piankowatych. Największy wzrost wytwarzania RFT obserwowano w środowisku izomeru *trans-10;cis-12*CLA. CLA

wpływały również na zmiany aktywności oraz ekspresję mRNA enzymów antyoksydacyjnych. Wszystkie z użytych kwasów tłuszczowych wykazywały działanie proapoptotyczne.

Wnioski

CLA aktywują procesy wytwarzania RFT w komórkach piankowatych. Obserwuje się różnicę w działaniu metabolicznym obu izomerów. Izomer *trans-10;cis-12*CLA wykazuje silniejsze działanie prooksydacyjne niż *cis-9;trans-11*CLA. *Trans-10;cis-12*CLA aktywując syntezę RFT i w większości powodując aktywację enzymów antyoksydacyjnych, zmniejsza ekspresję tych enzymów na poziomie mRNA. Dochodzi tu najprawdopodobniej do destrukcji struktur mitochondriów i aktywacji procesu apoptozy.

Adres do korespondencji:

M. Rybicka
Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka,
Katedra Biochemii i Chemii Medycznej PAM
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wlkp. 72
tel.: (091) 466-15-15
e-mail: rcmarta@wp.pl

OCENA PROCESU PEROKSYDACJI LIPIDÓW ORAZ WYBRANYCH PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH U DZIEWCZĄT Z NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA

¹ Zakład Fizjologii Człowieka Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

³ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

Zarówno żelazo, jak i tlen są zaliczane do pierwiastków „życia”, tzn. z jednej strony są niezbędne do życia człowieka, z drugiej – mogą wykazywać działanie toksyczne związane z powstawaniem reaktywnych form tlenu (RFT). RFT uszkadzają komórki, prowadząc do peroksydacji lipidów błon komórkowych. Wykładnikiem peroksydacji lipidów są substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). W stanie fizjologii istnieje równowaga między wytwarzaniem RFT a wydolnością systemu antyoksydacyjnego. Nadmiernej masie ciała często towarzyszy nieprawidłowy profil lipidowy. Dyslipidemia może przyczyniać się do powstania stresu oksydacyjnego (OS), w wyniku którego dochodzi do zwiększonej produkcji RFT i osłabienia obrony antyoksydacyjnej. Peroksydacja lipidów jest procesem stymulującym rozwój miażdżycy.

Celem pracy była ocena procesu peroksydacji lipidów i wybranych parametrów biochemicznych u dziewcząt z nadmierną masą ciała.

Badaniem objęto 28 dziewcząt w wieku 14–17 lat. W całej grupie wykonano pomiary antropometryczne (masa ciała i wysokość). Obliczono wskaźnik masy ciała – BMI (*body mass index*) ze wzoru: iloraz masy ciała w kilogramach przez kwadrat wysokości wyrażonej w metrach. Oznaczano parametry biochemiczne: w krwinkach czerwonych – stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), w osoczu – stężenie żelaza (Fe), całkowitego cholesterolu (T-Chol), grup tiolowych (-SH) i całkowitą pojemność oksydacyjną (TAS).

Całą grupę badanych dziewcząt podzielono na dwie podgrupy w zależności od stężenia Fe

w osoczu: I (15 osób) – wartości powyżej 25,07 $\mu\text{mol/l}$, II (13 osób) – wartości do 8,96 $\mu\text{mol/l}$.

Porównania między badanymi grupami wykazały wyższe wartości BMI i stężenia TBARS w grupie II, natomiast wyższe wartości TAS i -SH w grupie I. W analizie korelacji liniowej wykazano w całej grupie badanej dodatnią, istotną statystycznie korelację między BMI a TBARS, ujemną korelację między stężeniem Fe a BMI oraz Fe a TBARS.

Uzyskane wyniki świadczą o zaburzeniu procesów wolnorodnikowych i osłabieniu bariery antyoksydacyjnej u osób z wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała.

WSPÓŁZALEŻNOŚĆ MASY I OTŁUSZCZENIA CIAŁA Z MARKERAMI ZAPALENIA U MĘSKIEGO POTOMSTWA Z RODZINNYM OBCIĄŻENIEM CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYMI. MODEL BLIŹNIĄT

Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Progresja miażdżycy zależy od wpływu czynników genetycznych i środowiskowych. Ponieważ u podłoża miażdżycy leżą procesy zapalne, sugeruje się, iż białko C-reaktywne (CRP) jest silnym wyznacznikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (CVD). Podwyższone stężenia CRP stwierdzono u potomstwa osób, które przeżyły zawał serca, a CVD i ich uznane czynniki ryzyka mogą być w znacznym stopniu dziedziczone. Masa ciała stanowi czynnik ryzyka ze szczególnym stopniem odziedziczenia, a otyłość postrzega się jako niskiego stopnia ustrojową chorobę zapalną. Nadwaga dzieci i dorosłych łączy się z podwyższonym poziomem wyznaczników zapalenia. Ten splot zależności sugeruje, że niskiego stopnia zapalenie jest także w pewnej mierze cechą dziedziczną.

W surowicy bliźniąt jedno- i dwuzygicznych z rodzinnym wywiadem CVD badano za pomocą referencyjnych testów diagnostycznych stężenie CRP, fibrynogenu (Fb), lipidów i lipoproteidów (triglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol niskiej [LDL-C] i wysokiej [HDL-C] gęstości, apolipoproteiny A i B), mierzono wysokość, masę ciała i składowe oraz mierzono obwód talii i bioder dla wyliczenia wskaźnika otyłości – WHR.

Zgodnie z wynikami badania sugerujemy, iż genetyczne oddziaływanie na poziom CRP może być, przynajmniej w części, wyjaśnione przez wpływ dziedzicznych skłonności do niktynizmu czy otyłości. Związek pomiędzy stężeniem CRP a BMI oraz WHR, które są w znacznym stopniu dziedziczone, może wyjaśniać, choć częściowo, dziedziczenie wielkości CRP u młodego potomstwa obciążonego rodzinnie CVD. Może to mieć negatywne konsekwencje zarówno

dla metabolizmu, jak i zdrowia, zwłaszcza wówczas gdy styl życia usposabia do powstawania nadwagi i zwiększenia masy tłuszczowej ciała. Interakcje poziomu CRP, Fb, masy ciała i ciśnienia tętniczego mogą mieć skutki hemostatyczne u młodych męskich potomków ojców z nałogiem palenia tytoniu.

Stosując w badaniach model bliźniąt, wyrażamy zaufanie do oszacowania, poprzez ocenę poziomu CRP i wartości masy ciała, ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u potomstwa z rodzinnym wywiadem CVD.

HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA – BADANIA KLINICZNE, BIOCHEMICZNE I MOLEKULARNE

¹ Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku

³ Zakład Epidemiologii i Prewencji Chorób Układu Krążenia, Instytut Kardiologii w Warszawie

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest najcięższą klinicznie postacią hipercholesterolemii. W większości przypadków jej przyczyną są mutacje w genach *LDLR* lub *APOB*.

Celem pracy było: 1) zbadanie częstości występowania mutacji p.R3500Q genu *APOB* u 588 pacjentów z hipercholesterolemią oraz u 354 osób wybranych losowo z populacji prawobrzeżnej Warszawy; 2) określenie częstości i rodzaju mutacji genu *LDLR* u 81 chorych z klinicznie pewnym rozpoznaniem FH; 3) zbadanie związku między rodzajem mutacji a obrazem klinicznym.

Do wykrywania mutacji genu *APOB* zastosowano metodę SSCP oraz PCR-RFLP. Do poszukiwania mutacji genu *LDLR* zastosowano sekwencjonowanie DNA oraz analizę MLPA.

Wykazano, że częstość występowania mutacji p.R3500Q genu *APOB* w grupie populacyjnej wynosi 1:118 i jest nawet nieco wyższa niż oszacowana na podstawie częstości występowania tej mutacji w grupie pacjentów z hipercholesterolemią (1:240). Stwierdzono, że częstość występowania mutacji genów *APOB* i *LDLR* w grupie pacjentów z klinicznie pewnym rozpoznaniem FH jest wysoka i wynosi 79,0% (u 70,4% mutacja w genie *LDLR*, u 9,9% mutacja p.R3500Q w genie *APOB* oraz jedna podwójna heterozygota). Zidentyfikowano 52 różne mutacje genu *LDLR* (14 nie było dotychczas opisanych).

Pacjenci z mutacjami genu *LDLR* mieli istotnie wyższe średnie stężenia LDL-C w porównaniu z nosicielami mutacji genu *APOB*. Zaobserwowano wyższe stężenia LDL-C w grupie pacjentów z mutacjami genu *LDLR* prowadzącymi do poważnych zaburzeń syntezy białka receptora LDL niż w grupie nosicieli mutacji o łagodniejszym wpływie na funkcję białka receptorowego.

Wnioski

Częstość występowania mutacji p.R3500Q genu *APOB* w Polsce należy do najwyższych w Europie. Polska populacja pacjentów z FH charakteryzuje się dużą różnorodnością mutacji w genie *LDLR*. Ekspresja fenotypowa FH zależy od genu, który uległ mutacji (*LDLR* lub *APOB*) oraz od rodzaju mutacji genu *LDLR*.

Adres do korespondencji:

tel.: (022) 458-26-99

e-mail: makaruk@ipin.edu.pl

ENDOTHELIAL AND ADIPOSE STROMAL VASCULAR (SVF) FRACTION METABOLISM IN PRESENCE OF BETA-CAROTENE AND FATTY ACIDS

Department of Clinical Biochemistry Collegium Medicum, Jagiellonian University; Kraków, Poland

¹ School of Pharmacy, University of Oslo; Pharmaceutical Biosciences, Oslo, Norway

Background

Adipose tissue consists of heterogeneous population of cells called stromal vascular fraction (SVF) recently used for the tissue reconstructive therapy in humans. The mechanisms of differentiation of SVF cells has been extensively studied, but the influence of nutrients on the metabolism, differentiation (angio- versus adipo-) of SVF cells is still poorly understood. Endoplasmic reticulum (ER)-stress, connexin 43 (cx43) mitochondrial translocation cooperate with mitochondrial function in cell survival and protection from apoptosis.

Aim

The aim of the study concentrate on evaluation of the effect of dietary free fatty acids (FFA) as well as the beta-carotene (BC) on mitochondrial function determining the proangiogenic- or propadipogenic path of SVF differentiation.

Methods

HUVEC and human adipose tissue *stromal vascular fraction* (SVF) were cultured in EBM medium (EGM Bullet Kit Clonetics) with non-toxic concentrations of PA, AA, EPA and OA (30 μ M) (SIGMA) and BC (3 μ M) (ROCHE) for 24 hours. Mitochondria were isolated from HUVEC or SVF by Mitochondrial Isolation Kit for Cultured Cells (Pierce) with Protease Inhibitor (Halt™), and stained by Mitotracker red CMXRos (Cambrex) according to standard protocol. Changes in gene expression were analyzed by microarray (Affymetrix) according to standard protocol, confirmed qRT-PCR (Opticon Research). Western Blot method was used for estimating changes of amount of total and phosphorylated form of cellular or mitochondrial cx43 protein. Metabolic activity of mitochondria was analyzed by ATP production (ROCHE) and oxygen requirement using

Oxygraf 2-K (Oroboros). The changes in mitochondrial inner membrane potential was followed by the fluorescence microscopy imaging in vivid cells (Bioimager BD)

Results

Proangiogenic VEGF, bFGF as well EPA and AA inhibited, when PA promoted differentiation SVF to adipocytes. SVF metabolism measured by consumed oxygen and ATP was higher than HUVEC. FFA as well as BC did not significantly change oxygen consumption, but ATP generation was decreased by PA OA. Tendency to increase metabolism of lipids in SVF by EPA and in HUVEC, when glucose by OA in SVF, was seen. BC and FFA inhibited *cx43* genes in both investigated cell lines but neither induced translocation, mitochondrial membrane potential change nor influence oxygen consumption and ATP generation. Microarray analysis revealed an induction of intracellular substrate transporters by FFA. Involvement of genes both in metabolism, angiogenesis as well as ER- shock chaperones protein induction.

Conclusion

The differentiation of SVF to adipose tissue is regulated by complex mechanisms involving not only metabolic regulation, but may activate ER-stress related apoptotic/autophagy pathways.

Supported by *Polish-Norway Cooperation Project and Polish MNI grant K/ZDS/000683*

THE INFLUENCE OF FREE FATTY ACIDS ON AROMATASE GENE EXPRESSION IN STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS (SVF) OF ADIPOSE TISSUE

¹ Department of Clinical Biochemistry, Medical College Jagiellonian University, Kraków, Poland

² Obstetrician Department of The Regional Specialist Hospital, Myślenice, Poland

Introduction

A number of bioactive substances (adipokines) are produced by adipocytes and stromal vascular fraction (SVF) of adipose tissue. Aromatase (P-450) is the main enzyme of oestrogen synthesis also expressed in this tissue. Oestrogens exert protective activity for cardiovascular system however they also demonstrate the pro-carcinogenic activity. Dietary free fatty acids and its metabolites influence differentiation of the preadipocytes of active hormonally SVF into mature adipocytes. Obesity is also risk factor for the cardiovascular disease as well as cancer.

The aim of this study was to investigate influence of dietary fatty acids on the *aromatase* gene expression in the SVF isolated from human adipose tissue.

Material and methods

Subcutaneous white adipose tissue (5–10 g) was excised during surgical procedure. SVF cells were isolated using modified Hauner's method. The isolated cells were treated with arachidonic (AA), palmitic (PA), eicosapentaenoic (EPA) and oleic acid (OA) in 10–30 μM concentrations. SVF were differentiated into adipocytes (SVF-Adipo) as well as into endothelial cells (SVF-Angio). The *aromatase* gene expression was estimated using real-time PCR and *GAPDH* as housekeeping gene.

Results

In non-differentiated SVF, OA significantly up-regulated while AA and EPA down-regulated *aromatase* expression. There was no significant difference in *aromatase* gene expression in SVF

during differentiation into adipocytes. In SVF-Angio PA and OA down-regulated while AA and EPA up-regulated expression of the analyzed gene.

Conclusion

SVF cells present low basal *aromatase* gene expression. Fatty acids differently regulated *aromatase* gene expression in SVF cells what depended on the type of fatty acid (poly and mono – unsaturated) and the stage of cell differentiation.

Research relating to this abstract was funded by EU-LIPGENE-FOOD-CT- 2003-505944

ZMIENNOŚĆ GENETYCZNA GTP CYKLOHYDROLAZY I W REGULACJI FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO ORAZ STRESU OKSYDACYJNEGO W CUKRZYCY TYPU 2

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Katedra Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dostępność biologiczna tetrahydrobiopteryny (H4B) jest istotnym czynnikiem regulującym funkcję śródbłonna naczyniowego, przede wszystkim poprzez wpływ na równowagę między produkcją tlenu azotu a produkcją anionorodnika ponadtlenkowego przez syntazę tlenu azotu – eNOS. Badania ostatnich lat wskazują, iż zmienność genetyczna GTP cyklohydrolazy I (GTPCH-1), enzymu kluczowego w produkcji H4B, może odgrywać istotną rolę w regulacji funkcji naczyniowej. Istnieją jednakże rozbieżne informacje dotyczące znaczenia poszczególnych polimorfizmów genetycznych. Podczas gdy część prac wskazuje na kluczową rolę tzw. *haplotypu ochronnego przed bólem* (rs10483639, rs3783641, rs8007267) w regulacji funkcji śródbłonna, inne badania wskazują na znaczenie polimorfizmu zlokalizowanego w obszarze 3' genu (3'UTR) – rs 841. Dlatego też podjęliśmy się analizy związków występowania wymienionych polimorfizmów genetycznych z markerami stresu oksydacyjnego, uszkodzenia śródbłonna, funkcji śródbłonna, stresu oksydacyjnego oraz miażdżycy tętnic szyjnych u 180 chorych z cukrzycą typu 2. Wszystkie badane polimorfizmy współtworzą jeden blok haplotypowy w badanej populacji. Był on związany znamienne statystycznie z markerami stresu oksydacyjnego (MDA oznaczane za pomocą MS-HPLC) oraz markerem uszkodzenia śródbłonna (czynnik von Willebrandta w osoczu; ELISA). Najsilniejszy związek wykazano w odniesieniu do polimorfizmu rs841, choć wszystkie badane polimorfizmy wykazywały związki z powyższymi parametrami. Co ciekawe, w badanej populacji polimorfizm rs841 (ale nie pozostałe polimorfizmy współtworzące blok haplotypowy) wykazywał znamienne staty-

stycznie korelację z funkcją śródbłonna mierzoną za pomocą FMD.

Żaden z badanych polimorfizmów ani blok haplotypowy nie wykazał natomiast znamienych statystycznie związków z zaawansowaniem miażdżycy mierzonym za pomocą oznaczeń IMT śr. i IMT max.

Badania te identyfikują polimorfizm rs841 GTPCH I jako potencjalnie ważny element regulacji oraz marker dysfunkcji śródbłonna i stresu oksydacyjnego.

Jadwiga Hartwich¹, Iwona Leszczyńska-Gołabek¹, Dominika Siedlecka¹,
Małgorzata Malczewska-Malec¹, Beata Kieć-Wilk¹, Iwona Wybrańska¹, Pablo Pérez-Martinez²,
Carolina Marin², Jose López-Miranda², Audrey C. Tierney³, Jolene Mc Monagle³,
Helen M. Roche³, Catherine Defoort⁴, Paweł Wołkow⁵, Aldona Dembińska-Kieć¹

GENE POLYMORPHISMS AND LDL DENSITY IN METABOLIC SYNDROME. THE LIPGENE STUDY

¹ Dept. Clin. Biochem., Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

² Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Cordoba, Spain

³ University College Dublin, Belfield, Dublin, Ireland

⁴ INSERM U476, Marseille, France

⁵ Dept. Pharmacology, Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

Introduction

The predominance of small dense LDL (LDL phenotype B) has been accepted as an emerging cardiovascular risk factor (Berneis 2004) and is a component of the lipid triad associated with metabolic syndrome (MetS) and diabetes (Austin 1991).

Methods

The analysis was done on the subgroup of the LIPGENE Human Dietary Intervention Study (n=99) done in patients with MetS. Anthropometric characteristics, glucose tolerance parameters, plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein profile was reported. The association between the genotyped polymorphisms and switch of fasting LDL density to the high, atherogenic LDL phenotype B were studied by Cochrane-Armitage trend test.

Results

LDL phenotype B is determined by triglyceride (TG), but not by cholesterol level (TC). Plasma level of Triglyceride Rich Lipoprotein (TRL TG, TRL C), ApoB100, ApoB48, ApoCIII and glucose was higher in contrast to low plasma ApoAI in the LDL phenotype B carriers in comparison to LDL phenotype A. The list of SNPs with their gene allocation significantly associated with LDL phenotype B concerns: Lipid metabolism: ABCA1, ABCG4, APOA1, APOC3, APOE, APOH, CPT1A, LCAT, NFATC3, OLR1, PON1, PON2, PLA2G2, PPARGC1A; Adipogenesis/inflammation: ACDC/ADIPOQ, ADIPOR, TNF; Insulin signalling/Glucose tolerance: CAPN10,

IDE, IGF1R, INSR, SLC2A2/GLUT2, SLC2A4/GLUT4. Among genes representing the pathway Lipid Metabolism, the majority 14/19 (SNPs 16/23) represents higher frequency of *minor* allele in LDL phenotype B carriers.

Conclusion

The most prominent role in affecting LDL density phenotype can be assigned to genes that are controlling lipid metabolism, glucose homeostasis as well as insulin signaling.

Minor allele is related to high LDL density (typeB) in the majority of evaluated genes.

Research relating to this abstract was funded by EU FP6 FOOD-CT-2003-505944 LIPGENE project.

Jadwiga Hartwich¹, Małgorzata Malczewska-Malec¹, Iwona Gołąbek-Leszczyńska¹, Beata Kieć-Wilk¹, Iwona Wybrańska¹, Małgorzata Kwaśniak¹, Pablo Pérez-Martinez², Carolina Marin², Yolanda Jimenez², Jose López-Miranda², Audrey C. Tierney³, Jolene Mc Monagle³, Helen M. Roche³, Catherine Defort⁴, Paweł Wołkow⁵, Aldona Dembińska-Kieć¹

THE EFFECT OF PLASMA N-3/N-6 PUFA RATIO ON THE POSTPRANDIAL TRANSFORMATION OF LDL PHENOTYPE AND ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN. THE LIPGENE STUDY

¹ Department Clin. Biochem. Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

² Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain

³ Nutrigenomics Research Group, UCD Conway Institute, University College Dublin, Belfield, Dublin4, Ireland

⁴ INSERM Marseille, France

⁵ Department Pharmacol. Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

Background

Atherogenic sd-LDL phenotype B, ischemia modified albumin (IMA), as well as postprandial lipemia have been reported to be associated with cardiovascular disease risk. Only few data exist regarding the above parameters in the response to fatty meal in patients with metabolic syndrome (MetS).

The aim of the study was to evaluate the long term (three month dietary intervention) and short term (postprandial) effect of the plasma n-3/n-6 PUFA ratio on the LDL phenotype transformation, lipoprotein profile and plasma Ischemia Modified Albumin (IMA) in patients with MetS.

Research Design

Ninety nine patients of the LIPGENE cohort were randomized to the one of the following isocaloric dietary regimens: Diet A High-fat (38% energy) SFA-rich diet, Diet B High-fat (38% energy), MUFA-rich diet, Diet C low-fat (28% energy), high-complex carbohydrate diet, with 1,24 g/d high oleic sunflower oil supplement., Diet D low-fat (28% energy), high-complex carbohydrate diet with 1.24 g/d LC n-3 PUFA supplement. Pre- and post- 12 weeks dietary intervention, patients completed an oral lipid tolerance test (OLTT) with the same fat composition as consumed on the assigned dietary period.

Results

All type of OLTT transiently increased plasma triglyceride followed by increased LDL density and IMA concomitantly with the decrease in LDL and HDL cholesterol. Long term administration of the diet B and D diminished plasma triglyceride and cholesterol level and the density of the main LDL subfraction. Fat modification caused by the LF n-3 PUFA resulted in favorable transformation of LDL phenotype from B to A.

Conclusion

The study demonstrates the efficacy of dietary n-3 PUFA to change the pro-atherogenic LDL phenotype to less atherogenic in patients with metabolic syndrome.

Supported by the EU FP6

FOOD-CT-2003-505944 LIPGENE project

CHANGE OF METABOLIC ACTIVITY OF MITOCHONDRIA AND CX43 GENE EXPRESSION IN HUVEC AND SVF BY FATTY ACID AND BETA CAROTENE

Department of Clinical Biochemistry Collegium Medicum, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Background

Connexin 43 (cx43), is an essential protein assembled into gap junction channels. The changes of its gene expression, as well as in protein activity/phosphorylation and translocation strongly influence the mitochondrial function. Cx43 is a part of multiprotein complexes forming mitoK-ATP Ca²⁺-dependent channels. Modification of this channels is induced by reactive oxygen species (ROS). Cx43 is localized in mitochondria of endothelial cells (HUVEC), and cardiomyocytes and plays a role in transport of small molecules into these organelles.

Aim

The aim of the study was the valuation of change of *cx43* gene expression in HUVEC by oxygen radical generating free fatty acids (FFA) as well as the antioxidant beta-carotene (BC) on the role of Cx43 in mitochondrial function.

Methods

HUVEC and adipose tissue *stromal vascular fraction* (SVF) were cultured in EBM medium (EGM Bullet Kit Clonetics) with PA, AA, EPA and OA (30 μM) (SIGMA) and BC (3 μM) (ROCHE) for 24 hours. Mitochondria were isolated from HUVEC by Mitochondrial Isolation Kit for Cultured Cells (Pierce) with Protease Inhibitor (Halt™), and stained by Mitotracker red CMXRos (Cambrex) according to standard protocol. Changes in *cx43* gene expression was analyzed according to standard protocol by qRT-PCR (Opticon Research) using GAPDH as reference gene. Western Blot method was used for estimating changes of amount of total and phosphorylated form of Cx43 protein. Metabolic activity of mitochondria are analyzed by ATP production (ROCHE) and oxygen consumption using Oxygraf 2-K (Oroboros).

Results

Beta carotene regulated expression of *eNOS* and *cx43* genes in both investigated cell lines. The significant difference in gene expression was observed after incubation with EPA (up regulation *eNOS* expression and down regulation of *cx43* expression genes) in HUVEC. The change in amount of protein cx43 in HUVEC as well as in isolated mitochondria was not detected by Western Blot method. Analysis of metabolic activity of cells showed that SVF indicated more oxygen consumption than HUVEC. The unsaturated FA (OA and PA) showed inhibitory effect on metabolism of both analyzed cell lines. While AA and EPA activated metabolism in HUVEC but showed opposite effect in SVF. The metabolic activity results were also analyzed by ATP production.

Conclusion

The unsaturated FA, as OA and PA, significantly influence on SVF and HUVEC metabolism. The changes of Cx43 level in analyzed cells does not seem to play crucial role in regulation of metabolic status of these cell lines.

This research was supported by Polish Ministry of Science (MNiI) Grant no K/ZDS/000683

DNA METHYLATION IN REGULATION OF PRO-ANGIOGENIC GENE EXPRESSION INDUCED BY BETA-CAROTENE AND ARACHIDONIC ACID IN HUMAN ENDOTHELIAL CELLS

¹ Department of Clinical Biochemistry, Jagiellonian University, Kraków, Poland

² Human Nutrition Research Centre, School of Clinical Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle, UK

Background

DNA methylation is well known and important mechanism regulating gene expression. Beta-carotene (BC), potent pro-vitamin A/retinoic acid source in human, was demonstrated to have pro-chemotactic activity and stimulates expression of pro-angiogenic genes in endothelium. Fatty acids (including arachidonic acid, AA) enhance BC uptake.

Aim

Study was undertaken to analyse correlation between possible BC and AA induced changes in DNA methylation and gene expression in endothelial cells.

Methods

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were incubated with BC (1–10 μ M) and 3 μ M arachidonic acid (AA) for 24 hours. The changes of gene expression was investigated with microarray analysis (Affymetrix HG-U133a, 14 500 genes). The results were quantified with qRT-PCR DNA method (Engine Opticon II; MJ Research). Global DNA methylation was analysed with cytosine extension assay using restriction enzyme HpaII (New England Biolabs). The CpG island methylation was quantified using the Combined Bisulphite Restriction Analysis (COBRA) method (HotStarTaq Master Mix Kit, Qiagen) and restriction enzymes (NewEngland BioLabs). Protein level measurement was analysed with Western blot method using specific antibodies (Santa Cruz).

Results

The microarray study (confirmed by qRT-PCR results) revealed that the angiogenesis and

homing – related genes (*KDR*, *CXCR4*) were mostly influenced by BC and AA in investigated cells. The global DNA methylation analysis pointed to the tendency to down-regulation of DNA methylation in HUVEC after incubation with AA or BC. Of the 18 investigated genes connected with the endothelial cell proangiogenic activity, DNA-gene specific methylation was regulated in the promoter regions of: *integrin β 3*, *connexin 43*, *CXCR4*, *KDR*, *MMP-2*, *laminin*, *Notch4* and *VCAM1* genes. Incubation with BC and AA increased CXCR4 and KDR protein levels in HUVEC.

Conclusion

The CpG island methylation seems be one of the important mechanism of changes in the expression of pro-angiogenic genes after stimulation with beta-carotene and arachidonic acid.

Project supported by the Polish State Department of Education – MNiI grant No: N401 008 31/0143 (0143/P01/2006/31), Polish Committee of Science Grant No: K/ZDS/000585 and the European Nutrigenomics Organization NUGO Exchange Grant

ZWIĄZKI ZMIENNOŚCI GENETYCZNEJ WYBRANYCH POLIMORFIZMÓW GENU KODUJĄCEGO PODJEDNOSTKĘ p22phox OKSYDAZY NADPH Z FUNKCJĄ ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Katedra Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Cukrzyca typu 2 jest bardzo ważnym problemem społecznym i przyczynia się ona do rozwoju dysfunkcji śródbłonna, a w następstwie – miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Szczególną rolę w indukowaniu stresu oksydacyjnego w cukrzycy odgrywa aktywacja oksydazy NADPH w naczyniach krwionośnych. Badania ostatnich lat doprowadziły do identyfikacji zmienności genetycznej podjednostki p22phox oksydazy NADPH (kodowanej przez gen *CYBA*), która jest kluczowa dla aktywności enzymu, a więc także w regulacji stresu oksydacyjnego. Celem prezentowanej pracy było zbadanie zależności między występowaniem polimorfizmów sekwencji kodującej (C242T) i promotora (A-930G) genu *CYBA* podjednostki p22phox oksydazy NADPH a funkcją śródbłonna, zaawansowaniem miażdżycy i poziomem wybranych uogólnionych markerów funkcji śródbłonna (vWF, poziom czynnika von Willebrandta) oraz stresu oksydacyjnego (poziom MDA) u 182 chorych z cukrzycą typu 2.

Zaobserwowano podobny rozkład polimorfizmów zarówno w polskiej populacji chorych z cukrzycą, jak w populacji kaukaskiej i innych krajów. Między dwoma badanymi polimorfizmami nie stwierdzono sprzężenia genetycznego, dlatego efekty ich działania analizowano oddzielnie, a nie jako haplotyp. Pacjenci z cukrzycą z powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi nie różnili się w istotny sposób od pacjentów bez komplikacji pod względem częstości występowania genotypów badanych polimorfizmów.

Stwierdzono istotnie statystycznie niższe wartości rozkurczu tętnicy ramiennej (FMDmax) u chorych z allelem C242. Nie stwierdzono natomiast związków polimorfizmu C242T z NMD. Ponadto w analizie podgrup stwierdzono, iż związek

polimorfizmu C242T podjednostki p22phox oksydazy NAD(P)H z FMDmax dotyczy w szczególności chorych o czasie trwania cukrzycy do 10 lat, chorych z występującym co najmniej jednym powikłaniem mikronaczyniowym. Nie stwierdzono natomiast istotnych związków między grubością kompleksu IMT, poziomami czynnika von Willebrandta i MDA a występowaniem polimorfizmów C242T i A-930G genu *CYBA*.

Podobnie nie stwierdzono związków polimorfizmu obszaru promotorowego A-930G p22phox z FMD. Co interesujące, zaobserwowano, iż obecność diplotypu 242T/A-930 w całej badanej populacji i w grupie mężczyzn związana była ze znamiennie wyższymi wartościami FMDmax, a wpływ układu polimorfizmów był większy niż wpływ każdego z polimorfizmów oddzielnie.

Polimorfizm sekwencji kodującej C242T, lecz nie promotora genu kodującego podjednostkę p22phox oksydazy NADPH, wykazuje związek z funkcją śródbłonna naczyniowego u chorych z cukrzycą typu 2. Wydaje się więc, iż może on być użytecznym markerem ryzyka dysfunkcji śródbłonna u chorych z cukrzycą typu 2.

POSTPRANDIAL LEVEL OF INCRETINS AFTER ORAL GLUCOSE (OGTT) VERSUS ORAL LIPID TOLERANCE (OLTT) TESTS BY PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

¹ Faculty and Clinic of Endocrinology Jagiellonian University CM in Kraków, Poland

² Department of Clinical Biochemistry Jagiellonian University CM in Kraków, Poland

Introduction

The pancreatic beta-cell cytoprotective and insulinotropic incretin hormones: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are defined as intestinal hormones released from upper and lower intestine in response to oral glucose intake. (Nathan 1992; 2003; Drucker 2001).

Aim of the study was to compare the influence of the postprandial effect of glucose versus lipid overload on GLP and GIP release in patients with metabolic syndrome.

Methods

Two groups are involved to the studies – the group of 50 patients with metabolic syndrome (MS) and control group (C) – 50 healthy volunteers. Metabolic syndrome was recognized according to directions of International Diabetes Federation from 2005 year. Volunteers were exposed to 3-hour OGTT (according to WHO) and 8-hour OLTT (modified *Couderc R. 1998*) contained 80 g of fat: 50% saturated; 40% monounsaturated; 10% polyunsaturated fatty acids. During both tests GLP-1, GIP, glucose, insulin and free fatty acids (FFA) were assessed.

Results

The level of FFA was increasing during OLTT, when it decreased in consecutive points of OGTT in C as well as in MS group. The blood concentration of FFA, in both tests: OGTT as well as OLTT, was significantly higher in MS (by 20% and 50% respectively) in comparison to C group. The dependency of postprandial level of investigated incretins and insulin resistance markers will be presented.

Conclusion

The above study will help in the establishment of dietary intervention therapy in prevention of beta-cell failure and diabetes development in patients with metabolic syndrome.

Sponsored by State Department of Education (MNiI) grant K/ZDS/000619 and the European Nutrigenomics Organization (NUGO) Exchange Grant

RYZIKO REZYDUALNE W KARDIOLOGII INWAZYJNEJ

Klinika Kardiologii PAM w Szczecinie

Zgodnie z definicją profesora Frucharda z 2008 roku ryzyko rezydualne jest to poziom ryzyka, który pozostaje mimo wdrożenia właściwych metod postępowania i starannej kontroli. Definicja *Residual Risk Reduction Initiative* jest bardziej rozbudowana: istotne ryzyko incydentów makronaczyniowych i powikłań mikronaczyniowych, które utrzymuje się u większości pacjentów mimo stosowania obecnych standardów postępowania, włącznie z osiągnięciem terapeutycznego poziomu LDL-C i intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego oraz glikemii.

W kardiologii inwazyjnej, nawet skupiwszy się wyłącznie na zabiegach interwencyjnych na naczyniach, problem jest jeszcze bardziej skomplikowany i zależy wybitnie od czynników ryzyka zależnych od pacjenta, charakterystyki zwężenia, zastosowanej procedury ze wszystkimi aspektami technicznymi użytego sprzętu oraz doświadczenia i możliwości operatora.

Wśród czynników zależnych od pacjenta należy wymienić przede wszystkim płeć, obecność stanu zapalnego, wiek, występowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, palenia papierosów, nadwagi i otyłości, niewydolności nerek, wielonaczyniowej choroby wieńcowej, przebytego zawału, przebytego CABG, uogólnionej miażdżycy i niskiej frakcji wyrzutowej. W grupie chorych obciążonych tymi czynnikami ryzyka możliwość wystąpienia powikłań, tzw. *myocardial injury*, czyli odwracalnego i nieodwracalnego uszkodzenia homeostazy czynnościowej lub/i strukturalnej mięśnia sercowego związanego z wykonywanym zabiegiem angioplastyki wieńcowej, jest duża. Również w tej grupie pacjentów możliwość wystąpienia restenozy jest wybitnie podwyższona. To właśnie ta grupa pacjentów powinna otrzymać maksymalnie intensywne leczenie farmakologiczne zgodnie z przyjętymi standardami. Niestety, paradoksalnie to właśnie ta

grupa chorych jest leczona niedostatecznie aktywnie bądź to z winy lekarzy, bądź pacjentów, którym wydaje się, że zabieg angioplastyki „załatwił u nich problem” miażdżycy naczyń wieńcowych. Wymieniona grupa czynników ryzyka, a także charakterystyka zwężenia (długość, w naczyniu o krętym przebiegu i małej średnicy itd.), użycie stentu lub nie, rodzaj stentu, technika poszerzania zastosowana przez operatora decydują również o wystąpieniu ponownego zwężenia w miejscu rozszerzanym, co jest piętą achillesową kardiologii inwazyjnej. Mimo olbrzymiego postępu w dalszym ciągu dotyczy to 30–50% poszerzanych naczyń. Wprowadzenie stentów pokrywanych nie zniosło ostatecznie restenozy, a wprowadziło dodatkowo problem późnej zakrzepicy i konieczność przedłużonego leczenia przeciwplatekowego. Współczesne badania starające się dobrać polimer, który jest zahaczeniem dla leku antymitotycznego, dobór odpowiedniej grupy chorych, którzy mogą przedłużyć leczenie przeciwplatekowe, no i nowa grupa stentów biodegradowalnych może przyczynią się do dalszego postępu w zabiegach interwencyjnych na naczyniach.

MECHANIZMY POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH MIAŻDŻYCY

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Termin *aterotromboza* oznacza albo zakrzepicę rozwijającą się na uszkodzonej blaszce miażdżycowej zwykle w ciągu kilku minut, albo miażdżycę z jej zakrzepowymi powikłaniami, co podkreśla rolę krzepnięcia krwi w rozwoju miażdżycy na wszystkich jej etapach. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zagrażające życiu ostre zespoły wieńcowe (OZW), ma charakter zakrzepowo-zatorowy. Zakrzep może również ulec spontanicznej lizie i/lub procesowi włóknienia, a jego część zostaje wbudowana w blaszkę, przyczyniając się do nagłego wzrostu zmiany.

Wystąpienie OZW zależy przede wszystkim od następujących czynników:

1. pojawienia się blaszek podatnych na uszkodzenie,
2. obecności krążenia obocznego,
3. zaburzenia równowagi między prozakrzepowymi właściwościami krwi i sprawnością układu fibrynolizy.

Trombogenność blaszki zależy od zawartości w niej czynnika tkankowego (TF), zlokalizowanego przede wszystkim blisko makrofagów. Szacuje się, że zawartość TF w niestabilnej blaszce jest około 6 razy większa niż w stabilnej zwłókniałej blaszce. Uszkodzenie blaszki powoduje ekspozycję (TF), przezbłonowej glikoproteiny, znajdującej się na powierzchni makrofagów, ciał apoptotycznych oraz mikrocząstkach. TF występuje w postaci ukrytej, latentnej (*encrypted*). Niedawno zaobserwowano, że „odkrycie” tej postaci TF po uszkodzeniu naczynia zachodzi najpewniej dzięki obecności enzymu izomerazy dwusiarczków białkowych (DPI, *protein disulfide isomerase*) uwalnianej z aktywowanych płytek i śródbłonna. Obecność aktywnego TF stwierdza się u około 1/3 chorych (<1 pmol/l) w pierwszych 12 h od bólu zawałowego (Butenas S., Undas A., et al.: *Thromb. Haemost.* 2008).

Zakrzepy usuwane z tętnic wieńcowych 6 h lub więcej od początku bólu wieńcowego są bogate w fibrynę, której gęsto upakowane włókna są stosunkowo odporne na fibrynolizę wskutek utrudnionego transportu białek układu fibrynolitycznych przez zbitą strukturę. Zakrzepy tylko w pierwszych 2 godzinach od początku objawów są bogatopłytkowe, a potem ilość ta gwałtownie się zmniejsza. OZW cechują się tendencją do tworzenia się zakrzepów fibrynowych zbudowanych z gęsto upakowanych włókien opornych na fibrynolizę z powodu utrudnionego transportu białek układu fibrynolitycznych (Undas A. et al.: *Atherosclerosis* 2008). Te zmiany wiążą się z nasileniem stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz najpewniej aktywacją płytek krwi uwalniających płytkowy czynnik 4 (PF4), sprzyjający powstawaniu bardzo zbitych zakrzepów.

Niedawno wykazano, że w świeżym zawałe serca stwierdza się nadmierną gotowość krwi do szybkiego tworzenia zakrzepu w miejscu uszkodzenia naczynia zarówno w innym odcinku tętnicy wieńcowej, jak i w odległym naczyniu, którego uszkodzenie w pierwszych 12 h od początku objawów OZW wiąże się z dwukrotnie szybszą generacją trombiny i przyspieszeniem reakcji katalizowanych przez tę proteazę (Undas A. et al.: *Blood* 2009). Jednocześnie inaktywacja czynnika Va przez aktywne białko C jest wyraźnie upośledzona. Zwiększona generacja trombiny po uszkodzeniu naczynia u osoby w pierwszych godzinach od początku objawów wykazuje związek ze stężeniem interleukiny 6 (IL-6), ale nie białka C-reaktywnego.

W ACS obserwuje się zwiększone poziomy tPA, PAI-1 oraz TAFI we krwi krążącej, wskazujące na wzmoczoną aktywację endogennej lizy. OZW cechuje się także, jak niedawno stwierdzono (Butenas S., Undas A. et al.: *Thromb. Haemost.* 2008), obecnością aktywnego czynnika XI u >90% cho-

rych, a jego poziom koreluje z poziomem IL-6, a nie CRP.

Symulacje komputerowe generacji trombiny w oparciu o czynniki krzepnięcia i inhibitory oznaczane we krwi chorych na OZW pokazały,

że aktywność protrombiny, czynnika VIII oraz redukcja poziomu antytrombiny przyczyniają się do zwiększonego powstawania trombiny oraz wzrostu prędkości tej reakcji (Brummel-Ziedins K., Undas A. et al.: J. Thromb. Haemost. 2007).

APOLIPOPROTEINA A-II DYSOCJUJE OD DOJRZAŁYCH HDL I TWORZY CZĄSTKI PODOBNE DO PREKURSOROWYCH PRE-BETA HDL

Katedra Biochemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Apolipoproteina (apo) A-II stanowi 20% wszystkich białek we frakcji HDL u człowieka, ale jest składnikiem tylko około połowy cząstek HDL. Jej rola fizjologiczna i udział w przemianach HDL zachodzących w osoczu pozostają niewyjaśnione. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że strukturalna modyfikacja dojrzałych cząstek HDL zachodząca podczas akceptacji przez nie fosfolipidów (FL) generuje nowe struktury lipoproteinowe zawierające apo A-II podobne do cząstek pre-beta HDL zawierających apo A-I.

W prezentowanej pracy zbadano wpływ ilości egzogennych FL na heterogenność populacji cząstek pre-beta zawierających apo A-II, generowanych podczas interakcji między liposomami lecytynowymi i ludzkimi HDL przy stosunkach FL liposomów (L-FL) do HDL-FL wynoszących 1:1, 3:1 i 5:1. Wykazano, że w takich warunkach powstają analogiczne główne klasy cząstek, co wskazuje, że proces ich generowania przebiega przy pewnych określonych ilościowych stosunkach lipidów i białek. W obrębie populacji cząstek pre- β powstających przy stosunku FL-LP/FL-HDL=1:1 pojawiały się dwie klasy cząstek o średnicach około 9,67 nm oraz 7,89 nm. Wraz ze wzrostem stosunku L-FL/HDL-FL wyraźnie wzrastała ilość cząstek mniejszych i przy FL-LP/FL-HDL=5:1 subpopulacja ta obejmowała cząstki o średnicach od 8,09 do 7,66 nm. Pojawiały się też niewielkie dodatkowe klasy cząstek o średnicach około 10,68 nm i 9,14 nm. Ilościowa ocena dysocjacji apo A-II od HDL wykazała, że ilość apo A-II oddzielająca się od HDL wzrastała wraz ze wzrostem stosunku L-FL/HDL-FL w mieszaninie inkubacyjnej i przy L-FL/HDL-FL=5:1 sięgała $15,2 \pm 3,3\%$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zawartości apo A-II w HDL.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że apo A-II jest zdolna do dysocjacji od dojrzałych HDL i tworzenia dyskoidalnych cząstek podobnych do

prekursorowych HDL. Rzuca to nowe światło na możliwe fizjologiczne funkcje tego białka.

Adres do korespondencji:

Marta Czyżewska
Katedra Biochemii Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel.: (058) 349-27-71
e-mail: martaczyzewska@amg.gda.pl

OCENA GLOBALNEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U KOBIET

I Klinika Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

W prewencji chorób układu krążenia określenie indywidualnego ryzyka u badanych osób jest istotnym elementem tzw. strategii wysokiego ryzyka pozwalającej na wyszukanie osób zagrożonych zachorowaniem i objęcie ich właściwą opieką.

Ocena ryzyka i postępowanie w prewencji pierwotnej i wtórnej u kobiet opiera się na europejskim systemie oceny ryzyka ogólnego SCORE, a właściwie jego polskiej wersji dostosowanej do występowania chorób układu krążenia oraz rozkładu podstawowych czynników ryzyka w populacji polskiej. Należy jednak pamiętać, że tablice SCORE są tylko dodatkowym narzędziem w praktyce lekarza, a wyliczone na ich podstawie wartości ryzyka nie powinny zastąpić rozsądnej oceny lekarskiej opartej na ogólnej wiedzy medycznej i doświadczeniu oraz indywidualnych potrzebach chorego.

Główne czynniki chorób układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, niekorzystne zwyczaje dietetyczne i mała aktywność fizyczna) są takie same niezależnie od płci. Jednak częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka oraz siła ich związku z ryzykiem chorób układu krążenia różni się u obu płci, czego przykładem są między innymi cukrzyca czy palenie papierosów bardziej zwiększające ryzyko choroby niedokrwiennej serca u kobiet niż u mężczyzn.

Przyczyną niedoszacowania ryzyka i opóźnienia działań w zakresie prewencji wtórnej u kobiet są trudności diagnostyczne wynikające z odmiennej symptomatologii czy przebiegu klinicznego chorób układu krążenia u obu płci oraz różna wartość diagnostyczna stosowanych badań (np. testu wysiłkowego).

Zasady dotyczące prewencji niefarmakologicznej i farmakologicznej są podobne u obu płci i polegają głównie na zaleceniach prozdrowotne-

go stylu życia, a w przypadku dużego zagrożenia włączenia farmakoterapii nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych.

Nie należy rozpoczynać czy kontynuować hormonalnej terapii zastępczej w celu zapobieżenia chorobom sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie.

ROLA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY

Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Mamy bardzo wiele dowodów na to, że układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), a szczególnie angiotensyna II (Ang. II), jest czymś więcej niż regulatorem ciśnienia krwi i funkcji nerek. Układ ten funkcjonuje nie tylko jako krążący we krwi system endokrylny, ale również jako działający w tkankach system powstający w układach auto- i parakrylnych, który może działać lokalnie jako aktywny mediator, mający bezpośredni wpływ na wiele komórek i odgrywający istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Jedynie 10% całej puli Ang. II znajduje się w surowicy krwi. Pod wpływem różnych warunków patologicznych może dochodzić do zwiększonej ekspresji składowych RAA na poziomie tkankowym.

Bez względu na miejsce powstawania, Ang. II oddziałuje przez dwa typy receptorów zlokalizowanych na powierzchni komórek: AT1 i AT2. Połączenie angiotensyny II z receptorem AT1 prowadzi do uruchomienia wielu dróg sygnałowych, czego następstwem jest skurcz naczyń, hiperplazja, migracja, remodeling składowych macierzy pozakomórkowej oraz uruchomienie wielu mechanizmów odpowiedzi zapalnej. Prowadzi również do aktywacji związanej z błoną komórkową oksydazy NADP(H) enzymu, który produkuje zwiększone ilości rodnika ponadtlenkowego i tym samym przyczynia się do nasilenia toczącego się w ścianie naczynia stresu oksydacyjnego. Produkowane w nadmiarze reaktywne formy tlenu (RFT) powodują liczne niekorzystne następstwa: utleniają wiele białek komórkowych, wewnątrz komórki działają jako *second messenger* i tym samym uruchamiają wiele dróg sygnałowych, mają działanie proapoptotyczne, nasilają powstawanie zmodyfikowanych oksydacyjnie LDL (oxyLDL).

Jednym z kluczowych czynników patogenetycznych miażdżycy jest dysfunkcja komórek śródbłonna. Układ RAA, a szczególnie Ang. II,

która jest również syntetyzowana przez komórki śródbłonna, może przyczyniać się do szeroko pojętej jego dysfunkcji. Może upośledzać funkcje wazodylatacyjne w wieloraki sposób, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio. Angiotensyna II w sposób bezpośredni przyczynia się do upośledzenia biodostępności NO, gdyż poprzez wpływ na PKC hamuje ekspresję eNOS. Ponadto powstające w nadmiarze w wyniku działania angiotensyny II wolne rodniki tlenowe inaktywują NO przez tworzenie toksycznych nadtlenuków azotynu. Ang. II hamuje również syntezę prostacykliny. Wpływ pośredni związany jest z nasileniem tworzenia oxyLDL, które upośledzają produkcję NO i prostacykliny, a nasilają syntezę endoteliny-1. Zwiększona aktywność enzymu konwertującego (ACE) nie tylko prowadzi do zwiększonej produkcji Ang. II. Enzym ten także rozkłada bradykininę, która pobudza śródbłonek do wydzielania NO, prostacykliny i tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa). Warto wspomnieć, że konsekwencją niedoboru NO jest nie tylko nadmierny skurcz naczynia, ale także przebudowa jego ściany, nadkrzepliwość oraz pobudzenie mechanizmów prozapalnych. Tym samym więc układ RAA osłabiając biodostępność NO, może nasilać wszystkie wyżej wymienione procesy. Może mieć wpływ na zmianę funkcji śródbłonna, która może promować zakrzepicę.

Układ RAA może prowadzić do zwiększenia przepuszczalności śródbłonna, co jest pierwszym etapem odpowiedzi zapalnej. Jest to istotne dla patogenezy miażdżycy i toczących się tam reakcji immunologiczno-zapalnych, bowiem ułatwia przechodzenie LDL z krążenia do ściany naczynia, gdzie mogą podlegać oksydacyjnej modyfikacji i wywierać silne wpływy promiażdżycowe i prozapalne. Najbardziej istotną ze względu na zapalenie i progresję miażdżycy cechą dysfunkcji śródbłonna jest zmiana fenotypu

antyadhezyjnego na adhezyjny. Ang. II może nasilać również ten typ dysfunkcji śródbłonna i tym samym przyczyniać się do nasilenia rekrutacji monocytów i limfocytów. Wykazano, że nasila ekspresję VCAM-1 i ICAM-1 poprzez: mechanizm zależny od stresu oksydacyjnego, osłabienie biodostępności NO oraz aktywację NF- κ B.

Znajdujące się w płytce miażdżycowej makrofagi i limfocyty odpowiadają za toczące się tam reakcje immunologiczno-zapalne. Układ RAA, a szczególnie Ang. II, ma silne działanie prozapalne. Między innymi poprzez wpływ na NF- κ B, który jest najlepiej poznanym w aspekcie patogenezy miażdżycy czynnikiem transkrypcyjnym, odpowiedzialnym za indukcję genów związanych z zapaleniem. Ponadto aktywacja układu RAA w ścianie naczynia nasila tworzenie komórek piankowatych, a w sposób pośredni może prowadzić do aktywacji swoistej odpowiedzi immunologicznej przez prezentowanie oxyLDL jako obcego antygeny limfocytom T. Ang. II pobudza makrofagi do syntezy metaloproteinaz i jest silnym induktorem apoptozy, co może mieć istotne znaczenie w pękaniu płytki miażdżycowej. Ang. II stymuluje ekspresję cyklooksygenazy, TNF α i IL-1, czyli znanych czynników nasilających odpowiedź zapalną. Warto wspomnieć, że Ang. II nasila syntezę IL-6 nie tylko w makrofagach, ale również w komórkach mięśni gładkich. Tym samym pobudza uruchomienie systemowej odpowiedzi zapalnej, gdyż cytokina ta stymuluje wątrobę do syntezy

białek ostrej fazy, w tym CRP. Układ RAA ma również istotny wpływ na mechanizmy swoistej odpowiedzi immunologicznej. Wpływ nadciśnienia, a szczególnie angiotensyny II, na układ odpornościowy związany jest z polaryzacją w kierunku odpowiedzi Th1, czyli odpowiedzi promiażdżycowej i prozapalnej.

Częścią odpowiedzi zapalnej jest naprawa uszkodzonej tkanki, na którą składa się proces fibroproliferacyjny i angiogeneza. Angiotensyna II nasila proliferację mięśni gładkich, gdyż stymuluje autokrynne wydzielanie czynników wzrostu, włączając w to PDGF i TGF β , a także nasila ekspresję receptorów dla EGF, PDGF, IGF. Stymuluje ona angiogenezę w odpowiedzi na niedotlenienie poprzez aktywację receptora AT1.

Podatna na pęknięcie płytka jest takim stadium miażdżycy, który predysponuje do wystąpienia ostrych powikłań klinicznych miażdżycy pod postacią zawału serca czy udaru mózgu. Z dotychczasowych badań wynika, że układ RAA, a szczególnie angiotensyna II, może w wieloraki sposób przyczyniać się do destabilizacji płytki miażdżycowej m.in. poprzez wpływ na mechanizmy zapalne i immunologiczne, nasilenie apoptozy i angiogenezy.

Potwierdzeniem istotnej roli układu RAA dla wystąpienia ostrych powikłań klinicznych miażdżycy są wyniki długo trwających badań klinicznych, z których wynika, że inhibitory ACE mają korzystne działanie w chorobach naczyniowo-sercowych.

WPŁYW WYCIĄGU WODNEGO Z ODTŁUSZCZONYCH NASIŃ WIESIOŁKA I POLIFENOLI NA FUNKCJE NEUTROFILI IZOLOWANYCH OD ZDROWYCH OCHOTNIKÓW I CHORYCH ZE ŚWIEŻO PRZEBYTYM ZAWAŁEM SERCA

¹ Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wyciągi z wycieków z nasion wiesiołka dziwnego (*Oenothera paradoxa*) są bogate w związki polifenolowe o częściowo udokumentowanym działaniu antyoksydacyjnym. Ten profil działania czyni je dobrymi kandydatami na preparaty do stosowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego. W badaniach przeprowadzonych w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii stwierdzono, że wyciągi z wycieków z nasion wiesiołka, obok inhibicji aktywności konwertazy angiotensynowej (ACE), hamują aktywność obojętnej endopeptydazy (NEP) enzymu występującego w nerkach, płucach, jelicie, nadnerczach, mózgu, sercu i obwodowym układzie naczyniowym. W tym ostatnim głównym źródłem enzymu są neutrofile. Hamowanie aktywności NEP na powierzchni neutrofile wzmacnia działanie protekcyjne peptydów natriuretycznych BNP i ANP na komórki śródbłonka naczyniowego. Z kolei stan zapalny współwystępuje z objawami i sprzyja ich zaostrożeniu u chorych po przebytych zawale lub z niewydolnością serca. Na przykład zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego jest częściowo związane ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) i uwolnieniem enzymów proteolitycznych przez neutrofile.

Głównym celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu wycieków polifenolowych z nasion wiesiołka na funkcje neutrofile wyizolowanych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze świeżo przebytych zawalem. Uwzględniono zwłaszcza hamowanie aktywności NEP, a także zbadano wpływ na aktywność prozapalną neutrofile taką jak wytwarzanie reaktywnych form tlenu i wydzielanie elastazy.

W badaniach stwierdzono wyraźne zwiększenie aktywności NEP oraz wytwarzania ROS przez stymulowane neutrofile wyizolowane u chorych z przebytych zawalem serca w porównaniu z neutrofilami uzyskanymi u zdrowych ochotników. Wyciąg polifenolowy w stężeniach od 0,2–20 µg/ml hamował w obu grupach w sposób zależny od dawki aktywność NEP i wytwarzanie ROS, z tym że efekt hamujący był bardziej zaznaczony w grupie zdrowych ochotników. Wśród przebadanych polifenoli wstępujących w wyciągu najaktywniejszym związkiem okazała się penta-*O*-galoilo-β-D-glukoza. Związek ten wykazywał wartości IC₅₀ równe 50 µM dla obojętnej endopeptydazy, 0,15 µM dla produkcji ROS i 20 µM dla elastazy.

Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne zastosowanie wyciągu wodnego z wycieków z nasion wiesiołka dziwnego w prewencji chorób sercowo-naczyniowych oraz na potrzebę standaryzacji na zawartość penta-*O*-galoilo-β-D-glukozy.

WPŁYW KONSUMPCJI RÓŻNYCH TYPÓW ALKOHOLI I SOKU Z CZARNEJ PORZECZKI NA STĘŻENIE SELEKTYNY PŁYTKOWEJ ORAZ CZYNNIKA TKANKOWEGO I JEGO INHIBITORA W GRUPIE MŁODYCH, ZDROWYCH MĘŻCZYZN

¹ II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz, prof. UMK

² Katedra Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: dr hab. n. med. Danuta Rość, prof. UMK

Wprowadzenie

Umiarkowana konsumpcja alkoholu, szczególnie czerwonego wina, może zmniejszać ryzyko choroby wieńcowej. W miażdżycy dochodzi do aktywacji procesów prozakrzepowych zależnych od nadmiernej ekspresji czynnika tkankowego (TF) i upośledzenia funkcji inhibitora czynnika tkankowego (TFPI). Selektyna płytkowa (selektyna P) odgrywa rolę w zwiększonej aktywacji płytek krwi oraz w reakcji zapalnej związanej z uszkodzeniem śródbłonna i naciekaniami ściany naczynia przez monocyty/makrofagi. Celem badania była ocena wpływu spożywania etanolu, czerwonego i białego wina, soku z czarnej porzeczki oraz wody na stężenia TF, TFPI, SP.

Materiał i metody

58 zdrowych mężczyzn w wieku $23 \pm 2,2$ roku, niepijących alkoholu, przydzielono do 5 grup po 10–13 osób. Przez 5 kolejnych dni rano, na czczo badani spożywali po 300 ml jednego z napojów. Pierwszego dnia przed podaniem napojów i szóstego dnia oznaczano stężenie badanych parametrów.

Wyniki

W grupie konsumującej etanol przez 5 dni obserwowano znamienne wzrost stężenia TF ($p=0,046$) i nieistotny TFPI, natomiast w grupie konsumującej czerwone wino znamienne obniżenie stężenia TFPI ($p=0,0005$) i trend do obniżania TF. Stężenie selektyny P obniżyło się znamienne w grupie spożywającej etanol ($p=0,0128$) i nieznamienne w grupie spożywającej czerwone wino. W grupach spożywających białe wino, sok

z czarnej porzeczki i wodę nie stwierdzono istotnych zmian stężeń badanych parametrów.

Wnioski

Ostra próba spożywania etanolu przez zdrowych abstynentów przez krótki okres może prowadzić do wzmożonej aktywacji TF i zależnej od niego aktywacji krzepnięcia. Odmiennie działanie czerwonego wina może być efektem korzystnego działania polifenoli.

Słowa kluczowe: alkohol, selektyna P, czynnik tkankowy, TFPI

FLAWONOIDY W ZESPOLE METABOLICZNYM; WPŁYW FLAWONOIDÓW NA STRUKTURĘ BŁON ERYTROCYTÓW – BADANIA *IN VITRO*

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Uważa się, że głównym mechanizmem odpowiedzialnym za wielokierunkowe działania flawonoidów jest hamowanie procesów oksydacyjnych. W ostatnim czasie podkreśla się, że siła działania antyoksydacyjnego uwarunkowana jest nie tylko strukturą chemiczną flawonoidów, ale również ich oddziaływaniem na błony komórkowe.

Celem pracy była ocena działania błonowego w warunkach *in vitro* przedstawiciele 4 głównych grup flawonoidów: kwercetyny 100 μM (flawonol), epikatechiny 10 μM (flawanol), bajkaliny 10 μM (flawon) i antocyjanin aroniowych 3 $\mu\text{g/ml}$. Zbadano płynność błon erytrocytów (parametr S-metodą elektronowego rezonansu paramagnetycznego), zawartość cholesterolu błonowego (metoda Ilcý'ego), produktów TBARS (metodą Stocka i Dormandy'ego), grup SH (metoda Ellamna), aktywność ATP-azy NaK (metoda Bartosza i wsp.) w erytrocytach pochodzących od pacjentów z zespołem metabolicznym (ZM) ($n=37$), po 24-godzinnej inkubacji z wyżej wymienionym flawonoidami. Grupę kontrolną stanowiły inkubacje erytrocytów osób zdrowych ($n=36$).

Wyniki

Wpływ flawonoidów na błony erytrocytarne był zróżnicowany. Kwercetyna, epikatechina i bajkalina spowodowały istotne obniżenie parametru uporządkowania S, cholesterolu błonowego, stężenia TBARS. Kwercetyna, epikatechina i bajkalina zmniejszyły istotnie aktywność ATP-azy NaK. Antocyjaniny aroniowe nie spowodowały istotnych zmian parametru S, aktywności ATP-azy NaK. Średnie wartości cholesterolu błonowego, stężenia TBARS pod wpływem antocyjanin aroniowych uległy istotnemu obniże-

niu. Antocyjaniny aroniowe jako jedyne z przebadanych flawonoidów spowodowały wzrost grup SH. W erytrocytach osób zdrowych badane parametry nie uległy istotnym zmianom po inkubacji z flawonoidami.

Wniosek

Flawonoidy z różnych klas *in vitro* obniżają w podobnym stopniu stężenie produktów peroksydacji, na pozostałe parametry struktury błon erytrocytarnych wpływają w sposób zróżnicowany.

WPŁYW EKSTRAKTU Z ARONII CZARNOOWOCOWEJ NA EKSPRESJĘ ŚRÓDBŁONKOWYCH CZĄSTECZEK ADHEZYJNYCH

Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Cel pracy

Adhezja krążących we krwi mononuklearnych leukocytów (ML) do komórek śródbłoka jest kluczowym etapem zarówno odpowiedzi zapalnej, jak i miażdżycy. Proces ten zachodzi dzięki interakcjom między śródbłonkowymi cząsteczkami adhezyjnymi (m.in. ICAM-1 i VCAM-1) a ich ligandami na leukocytach. Zawarte w owocach aronii czarnoowocowej polifenole, głównie antocyjany i procyanidyny, wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Przypisuje się im również działanie przeciwzapalne, chociaż molekularne mechanizmy takiego działania nie są w pełni wyjaśnione.

Celem pracy była ocena wpływu komercyjnie dostępnego wyciągu z aronii czarnoowocowej (ARONOX) na stymulowany TNF α stres oksydacyjny i molekularne mechanizmy odpowiedzialne za adhezję ML do komórek śródbłoka.

Metodyka badań

Badania przeprowadzono na komórkach śródbłoka wyizolowanych z ludzkich żył poponawynowych oraz ML wyizolowanych z krwi obwodowej ludzi zdrowych. Komórki śródbłoka preinkubowano 1 godz. z preparatem Aronox (1, 10, 50 μ g/ml), a następnie inkubowano z TNF α . Po inkubacji badano wewnątrzkomórkową produkcję reaktywnych form tlenu (RFT) poprzez pomiar fluorescencji emitowanej przez utlenioną formę 2'7' dwuchlorofluoresceiny, powierzchniową ekspresję ICAM-1 i VCAM-1 (przy pomocy cystometrii przepływowej), ekspresję mRNA dla tych cząsteczek (metodą RT PCR w czasie rzeczywistym) oraz adhezję komórek śródbłoka dla ML.

Wyniki

Aronox w sposób zależny od dawki hamował stymulowaną TNF α zwiększoną produkcję

RFT, a w przypadku dawki 50 μ g/ml wartości RFT były niższe niż zaobserwowane w komórkach spoczynkowych. Preinkubacja komórek śródbłoka z wyciągiem z aronii prowadziła do redukcji stymulowanej TNF α ekspresji ICAM-1 i VCAM-1, zarówno na poziomie obecnego na powierzchni komórek białka, jak i mRNA. Funkcjonalnym potwierdzeniem powyższych obserwacji było wykazanie, że Aronox hamuje stymulowaną TNF α zwiększoną adhezję komórek śródbłoka dla ML.

Wnioski

Nasze wyniki sugerują, że zawarte w aronii polifenole mogą przyczynić się do zahamowania mechanizmów istotnych zarówno dla zapalenia, jak i miażdżycy. Powyższe właściwości mogą być po części odpowiedzialne za korzystny wpływ spożywania wyciągu z aronii czarnoowocowej na układ sercowo-naczyniowy.

DIETA JAKO ELEMENT TERAPII NIEWYDOLNOŚCI SERCA – BADANIA WŁASNE

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Obserwowana szybka progresja choroby u znacznej grupy pacjentów z niewydolnością serca stanowi duży problem kliniczny i społeczny. Być może jedną z istotnych przyczyn progresji jest niewłaściwe żywienie. Zrozumienie tego problemu może pozwolić na zmniejszenie ryzyka powikłań u chorych w I i II stadium NYHA niewydolności serca.

Celem pracy była próba oceny wpływu wybranych składników odżywczych na parametry biochemiczne decydujące o postępie procesu chorobowego u pacjentów z niewydolnością serca.

Materiał i metoda

Grupę badaną stanowiło 55 pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej. Do badań zakwalifikowano osoby poniżej 65. roku życia w I (17 osób) i II (38 osób) klasie niewydolności serca według kryteriów NYHA. Średnia wieku wynosiła $56,9 \pm 6,3$ roku. Grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów (mężczyzn i kobiet) z umiarkowaną hiperlipidemią rozpoznaną przez lekarza pierwszego kontaktu, w wieku $53 \pm 7,8$ roku, bez otyłości (BMI $26,5 \pm 3,6$). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano osoby nieleczone lekami hipolipemizującymi, bez zawału i niewydolności serca. Pacjenci z grupy kontrolnej nie stosowali także suplementacji witaminami z grupy B i leczenia dietetycznego. Sposób żywienia oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza żywieniowego oraz metody 24-godzinnego wywiadu żywieniowego. Zawartość energii i składników odżywczych wyliczono z wykorzystaniem programu komputerowego Dietetyk 2 (IŻŻ). We krwi na czczo przed wywiadem żywieniowym oznaczono profil lipidowy, kwas foliowy, homocysteinę, GGTP, ALAT, ASPAT, MCP-1.

Wyniki

Pacjenci z niewydolnością serca mieli istotnie wyższą zawartość cholesterolu pokarmowego

w diecie, przekraczającą 300 mg/dobę, podobnie jak wyższy był udział energii z tłuszczów ogółem (ponad 30% energii) oraz wyższa zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych. Zawartość witaminy E, B6, folianów była w grupie pacjentów z NS poniżej normy oraz niższa niż w grupie bez HF. W odniesieniu do folianów i witaminy C były to różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$). Stosowanie fibratów i statyn u pacjentów z NS przyniosło korzyści w obniżeniu poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w stosunku do pacjentów bez NS, jednakże wskaźnik aterosogenności TC/HDL nie różnił się między obiema grupami ze względu na istotnie niższy poziom cholesterolu HDL w grupie badanej ($p < 0,01$). W grupie pacjentów z NS stwierdzono także istotnie wyższy poziom homocysteiny, GGTP i MCP-1 ($p < 0,00001$) przy jednocześnie istotnie niższym stężeniu kwasu foliowego ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Wnioski

Prezentowane badanie wykazało, że duże spożycie tłuszczu ogółem i cholesterolu pokarmowego przy jednocześnie niskim spożyciu folianów, witamin antyoksydacyjnych i błonnika pokarmowego przyczynia się nie tylko do pogorszenia obrazu lipidowego, ale również do występowania podwyższonych poziomów homocysteiny, GGTP i MCP-1 – uznanych markerów progresji ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz ryzyka śmierci sercowej, które wybitnie mogą pogarszać rokowania pacjentów z niewydolnością serca.

Wydaje się, że stosowanie u większości chorych z NS statyn i fibratów, które pozwalają na kontrolę lipidów we krwi, przyczynia się do gorszej kontroli diety, a co za tym idzie zmniejszenia skuteczności leczenia farmakologicznego.

WPŁYW DYMU TYTONIOWEGO NA STĘŻENIE NOWYCH CZYNNIKÓW RYZYKA CHORÓB SERCOWO- -NACZYNIOWYCH W OSOCZU ZDROWYCH MĘŻCZYŹN

¹ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

² Zakład Szkodliwości Chemicznych, Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego

Celem pracy było zbadanie wpływu dymu tytoniowego na endogenne czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej – homocysteiny całkowitej (tHcy), asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), będącej inhibitorem syntazy tlenu azotu, oraz symetrycznej dimetyloargininy (SDMA), postrzeganej jako biomarker wczesnego stadium przewlekłej choroby nerek.

Do badań wytypowano 168 ochotników, zdrowych mężczyzn w wieku od 18 do 60 lat. Na podstawie stężenia kotyniny w osoczu badanych podzielono na grupę niepalących (53 mężczyzn), palaczy biernych (48) oraz palaczy czynnych (67). Do oznaczania osoczowego stężenia kotyniny, tHcy, ADMA i SDMA wykorzystano technikę HPLC.

W grupie palaczy biernych i czynnych stężenie tHcy w osoczu zwiększa się znamienne, odpowiednio o 13,0% i 32,6% w porównaniu ze stężeniem tHcy w osoczu niepalących. Zmiany stężenia ADMA i SDMA w badanych grupach są nieznaczne i nieznamienne. Stężenie tHcy w osoczu palaczy biernych i czynnych pozytywnie i znamienne koreluje ze stężeniem kotyniny (odpowiednio $r=0,341$ i $r=0,687$). Zależności między stężeniem kotyniny a stężeniem ADMA i SDMA w osoczu są nikłe i nieznamienne we wszystkich badanych grupach. Zależność między aterogennymi parametrami pokazuje umiarkowane i niskie, ale znamienne korelacje dla tHcy versus ADMA ($r=0,353$ w grupie palaczy biernych i $r=0,308$ w grupie palaczy czynnych) oraz tHcy versus SDMA ($r=0,272$ w grupie palaczy czynnych). Wysoką i znamienne dodatnią korelację wykazano między osoczowym stężeniem ADMA i SDMA we wszystkich badanych grupach (niepalący $r=0,671$; palacze bierni $r=0,643$; palacze czynni $r=0,803$). Największe własności predyk-

cyjne stężenia ADMA w osoczu dla całej badanej populacji ma homocysteina i kreatynina.

Uzyskane wyniki wskazują, że dysfunkcja śródbłonna u osób narażonych na dym tytoniowy prawdopodobnie nie jest związana ze zmianą stężenia ADMA, natomiast wpływ może mieć podwyższony poziom tHcy.

Adres do korespondencji:

Andrzej Sobczak^{1,2}

¹ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
41-200 Sosnowiec, ul. Jagiellońska 4
tel.: (032) 364-15-64
e-mail: asobczak@sum.edu.pl

² Zakład Szkodliwości Chemicznych, Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
41-200 Sosnowiec, ul. Kościelna 13
tel.: (032) 266-08-85
e-mail: a.sobczak@imp.sosnowiec.pl

WPŁYW WYBRANYCH CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH ORAZ ŚRODOWISKOWYCH NA PARAMETRY GOSPODARKI LIPIDOWEJ, HOMOCYSTEINĘ ORAZ MOLEKUŁY ADHEZYJNE U DZIECI Z RODZIN OBCIĄŻONYCH CHOROZAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Klinika Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Miażdżyca może rozpoczynać się bardzo wcześnie, nawet w okresie wczesnego dzieciństwa. Natomiast dzieci z rodzin obciążonych ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego są grupą szczególnie predysponowaną do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych. W rodzinach tych w wyniku interakcji między podatnością genetyczną do przedwczesnej miażdżycy a czynnikami środowiskowymi częściej niż w całej populacji obserwuje się objawy choroby niedokrwiennej serca i mózgu.

Cel

Celem pracy była ocena w badaniach wieloletnich łącznego wpływu czynników środowiskowych i genetycznych na parametry gospodarki lipidowej i wybrane markery predysponujące do wystąpienia wczesnych zmian miażdżycowych u dzieci z rodzin obciążonych chorobami układu krążenia.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 30 dzieci z rodzin obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Badania realizowano w dwóch etapach: u dzieci w wieku 18–30 miesięcy oraz u dzieci w wieku 5–6 lat. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie lekarskie, oceniono rozwój fizyczny, wykonując pomiar masy i wysokości ciała, oraz stan odżywienia, określając wskaźnik wagowo-wzrostowy (BMI) i grubość trzech fałdów skórno-tłuszczowych. W surowicy krwi oznaczono parametry przemiany lipidowej: triglicerydy, cholesterol całkowity i jego frakcje (HDL, LDL i VLDL) oraz apolipoproteiny (apo-AI i apo-B), lipoproteinę (a), homocysteinę, molekuły adhezyjne (sVCAM-1, sICAM-1) i sE-selektynę. Oceniono polimorfizm G279A genu *CETP* oraz polimorfizm C677T genu *MTHFR*. Łączny wpływ badanych

czynników na parametry biochemiczne analizowano w modelu regresji wieloczynnikowej.

Wyniki

W I etapie badań wykazano, że na stężenia triglicerydów w surowicy ma wpływ grubość tkanki tłuszczowej ($p < 0,05$), na stężenie cholesterolu HDL i jego procentową zawartość w surowicy ma wpływ płeć, grubość tkanki tłuszczowej i długość karmienia naturalnego ($p < 0,05$), na stężenie cholesterolu LDL istotny statystycznie wpływ mają czynniki ryzyka stwierdzone w rodzinach badanych dzieci ($p < 0,05$), na stężenie cholesterolu we frakcji VLDL ma wpływ grubość tkanki tłuszczowej ($p < 0,05$). Natomiast płeć i grubość tkanki tłuszczowej mają wpływ na stężenie apolipoproteiny AI ($p < 0,05$). W II etapie badań stwierdzono, że jedynie płeć ma istotny statystycznie wpływ na stężenie apolipoproteiny-B i sE-selektyny ($p < 0,05$).

Wnioski

Przeprowadzone badania wieloletnie u dzieci z rodzin obciążonych chorobami układu krążenia potwierdzają, że mogą być one zaliczone do grupy podwyższonego ryzyka. Prowadzenie w tej grupie dzieci odpowiednio wczesnej profilaktyki polegającej na modyfikacji czynników ryzyka może w przyszłości zmniejszyć zachorowalność oraz wskaźnik umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i ich powikłań.

ZWIĄZEK DODATNIEGO RODZINNEGO WYWIADU PRZEDWCZESNEGO UDARU MÓZGU Z INNYMI CZYNNIKAMI RYZYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH U DOROSŁEGO POTOMSTWA

¹ Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

² Samodzielna Pracownia Kształcenia Lekarza Rodzinnego, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

³ Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy dodatni wywiad rodzinny przedwczesnego udaru mózgu wiąże się z obecnością innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wzmacnia indywidualne ryzyko.

Celem pracy jest ocena częstości występowania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u krewnych pierwszego stopnia obciążonych dodatnim wywiadem przedwczesnego udaru mózgu w stosunku do osób nieobciążonych oraz analiza interakcji między czynnikami ryzyka.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 143 młodych zdrowych osób z dodatnim rodzinnym wywiadem przedwczesnego udaru mózgu (71 kobiet i 72 mężczyzn) oraz 201 osób z wywiadem ujemnym (111 kobiet i 90 mężczyzn), które stanowiły grupę kontrolną, w wieku 18–55 lat. U wszystkich dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego: SBP, DBP oraz masy ciała (BMI). Wykonano oznaczenia podstawowych parametrów biochemicznych: glukozy (GLU), kwasu moczowego (UA), kreatyniny, mocznika, parametrów lipidowych: TG, Ch, HDL-Ch, LDL-Ch, PL, apolipoprotein: ApoAI i ApoB, lipoproteiny (a), stężenie homocysteiny (HCY), kwasu foliowego (FA), białka C-reaktywnego (hsCRP), fibrynogen (Fb) oraz aktywności paraoksonazy (PON1) i aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginanowej (AsAT). Analizę statystyczną wyników przeprowadzono z wykorzystaniem testu częstości χ^2 , analizy wariancji (ANOVA) jednoczynnikowej, analizy regresji dwuczynnikowej i analizy

funkcji dyskryminacyjnej osobno w podgrupach kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem rodzinnego wywiadu w kierunku udaru mózgu.

Wyniki

U kobiet z dodatnim rodzinnym wywiadem udaru mózgu istotnie częściej w stosunku do wywiadu ujemnego występowały wartości z górnego kwartyla dla: BMI, fosfolipidów i wskaźników aterogenności LDL-Ch/ApoB, HDL-Ch/ApoAI. U mężczyzn istotnie częściej w wywiadzie dodatnim występowały wartości z górnego kwartyla dla: BMI, ciśnienia rozkurczowego, fosfatydylocholi-ny, LDL-Ch/HDL-Ch, LDL-Ch/ApoB, HDL-Ch/ApoAI, oraz z dolnego kwartyla dla ApoAI w porównaniu z wywiadem ujemnym. Kobiety z dodatnim rodzinnym wywiadem udaru mózgu mają wyższe średnie wartości BMI, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężeń glukozy, cholesterolu we frakcji LDL, fosfolipidów całkowitych, apolipoproteiny B oraz indeksy aterogenności: LDL-Ch/HDL-Ch, ApoB/ApoA-I, HDL-Ch/ApoAI i LDL-Ch/ApoB, w porównaniu z kobietami z wywiadem ujemnym. U mężczyzn z dodatnim rodzinnym wywiadem udaru mózgu w stosunku do ujemnego istotnie wyższe są średnie wartości BMI, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężeń cholesterolu całkowitego i we frakcji LDL, fosfolipidów całkowitych i lecytyny, a niższe apolipoproteiny AI. Podobnie jak u kobiet, wartości aterogenności: LDL-Ch/HDL-Ch, ApoB/ApoA-I, HDL-Ch/ApoAI i LDL-Ch/ApoB, są istotnie wyższe w wywiadzie dodatnim niż w ujemnym.

Dla czynników różniących się istotnie częstością występowania lub wartościami średnich w zależności od wywiadu przeprowadzono ana-

lizę regresji dwuczynnikowej: wywiad rodzinny udaru mózgu x jeden z czynników ryzyka: BMI, SBP, DBP i parametry metabolizmu lipoprotein. Uzyskano istotne interakcje: rodzinny wywiad udaru mózgu x BMI, u kobiet dla ApoB, PL i AIAT, a u mężczyzn dla TCh, LDL-Ch oraz wskaźników LDL-Ch/ApoB, ApoB/ApoAI; rodzinny wywiad udaru mózgu x DBP, u kobiet: HDL-Ch, a u mężczyzn: ApoB, AIAT; rodzinny wywiad udaru mózgu x HDL-Ch i rodzinny wywiad udaru mózgu x ApoAI u kobiet dla Hcy; rodzinny wywiad udaru mózgu x LDL-Ch, rodzinny wywiad udaru mózgu x Apo B u mężczyzn dla Hcy; rodzinny wywiad udaru mózgu x TCh: u kobiet dla LDL-Ch, ApoB, Lp(a), DBP, a u mężczyzn dla Fb, UA, AIAT, Hcy.

Analiza funkcji dyskryminacyjnej wykazała, że parametrem różnicującym przynależność

do grupy z ujemnym lub dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku udaru mózgu w grupie kobiet są: SBP, DBP, BMI, LDL-Ch i wskaźnik HDL-Ch/ApoAI, a dla mężczyzn DBP, BMI i HDL-Ch/ApoA-I.

Wnioski

1. Rodzinny wywiad przedwczesnego udaru mózgu u dorosłego potomstwa jest dobrym wskaźnikiem częstszego występowania u nich czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
2. Wyniki badań wskazują na istotne interakcje pomiędzy klasycznymi i nowymi czynnikami ryzyka oraz na występujące odrębności w zakresie tych interakcji u kobiet i mężczyzn. To sugeruje konieczność indywidualizacji diagnostyki.

Artur Mierzecki¹, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska², Hanna Bukowska³,
Magdalena Makarewicz-Wujec², Krystyna Honczarenko⁴, Kornel Chełstowski³,
Maria Jastrzębska³, Marta Masztalewicz⁴

OCENA WYBRANYCH ŻYWIENIOWYCH CZYNNIKÓW RYZYKA UDARU MÓZGU U OSÓB OBCIĄŻONYCH WYWIADEM RODZINNYM

¹ Samodzielna Pracownia Kształcenia Lekarza Rodzinnego UM w Szczecinie

² Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³ Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej UM w Szczecinie

⁴ Klinika Neurologii UM w Szczecinie

Cel pracy

W piśmiennictwie niewiele badań poświęcono potomstwu rodziców, którzy przebyli tzw. przedwczesny udar mózgu. Celem jest identyfikacja i ocena żywieniowych czynników ryzyka udaru mózgu u dorosłych dzieci osób z przebyłym przedwczesnym niedokrwiennym udarem mózgu.

Materiał i metoda

Przebadano 210 osób, w tym 122 (62 K i 60 M) dorosłych dzieci rodziców, którzy przebyli przedwczesny niedokrwienny udar mózgu oraz 88 osób (47 K i 41 M) z grupy kontrolnej. Wiek badanych: 19–39 lat. Przeprowadzono 24-godzinny wywiad żywieniowy, posługując się kwestionariuszem opracowanym przez Instytut Żywności i Żywienia (IŻŻ) w Warszawie. Wielkość spożycia składników spożywczych obliczono na podstawie programu komputerowego Dietetyk 2 opracowanego przez IŻŻ.

Wyniki

U potomstwa osób z przebyłym przedwczesnym udarem mózgu częściej stwierdzano istotnie niższy ($p < 0,05$) odsetek realizacji normy dobowej w zakresie spożywanego błonnika (59,8% v. 62,1%), witaminy B₆ (67,5% v. 69,5%), folianów (45,7% v. 48,7%) i witaminy C (60,2% v. 64,6%). Ponadto u kobiet z nadwagą/otyłością stwierdzono znamienne niższy ($p < 0,03$) w porównaniu z kobietami normowagowymi odsetek realizacji normy dobowej spożywanego cholesterolu pokarmowego (41,2% v. 75,9%), folianów (31,9% v. 43,5%) i witaminy B₁₂ (35,9% v. 74,2%).

Wniosek

U badanego potomstwa (a szczególnie u córek z nadwagą lub otyłością) rodziców z przedwczesnym niedokrwiennym udarem mózgu stwierdzono niekorzystne zachowania żywieniowe i niewłaściwe proporcje zawartości składników odżywczych, co powinno być wskazaniem dla lekarzy do większego zainteresowania się tą grupą pacjentów w kontekście profilaktyki pierwotnej, a w uzasadnionych przypadkach – powodem skierowania do poradni dietetycznej.