

Czynniki Ryzyka

2001

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

szansa dla serca

2025

**Polska Wolna od Przedwczesnych Zgonów
z Powodu Chorób Układu Krążenia
Program Interwencyjny**

REDAKTOR NACZELNY
prof. Marek Naruszewicz

RADA REDAKCYJNA

prof. Aldona Dembińska-Kieć
doc. Longina Kłosiewicz-Latoszek
prof. Zdzisława Kornacewicz-Jach
prof. Michael Aviram
prof. Wojciech Drygas
prof. Mario Mancini
prof. Stefan Rywik
prof. Peter Schwandt
prof. Eugeniusz Szmatoch
prof. Marek Sznajderman
prof. Jan Tatoń

ADRES REDAKCJI

PTBnM
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (0-91) 482-60-74
482-60-75
482-24-31 w 261
fax (0-91) 482-12-51
Sekretarz Redakcji
mgr Kornel Chełstowski

WYDANO NA ZLECENIE PTBnM

Druk:
MB Poligrafia
ul. Dąbrowskiego 38/40
Szczecin

DTP:
VERSO s.c.
al. 3 Maja 1
70-214 Szczecin
tel./fax (091) 488 47 87
e-mail: verso@macsim.com.pl

Projekt okładki: Marek Naruszewicz

Copyright by „Czynniki Ryzyka“
Szczecin 2001

CZYNNIKI RYZYKA

PISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

SPIS TREŚCI

List od redaktora	3
ARTYKUŁ REDAKCYJNY	
<i>H. Wehr, M. Bednarska-Makaruk</i> Rola receptorów lipoprotein w sygnalizacji komórkowej	5
PATOGENEZA MIAŻDŻYCY	
<i>A. Jabrocka, M. Motyka, B. Kieć-Wilk, S. Niedbał, A. Dembińska-Kieć</i> Otyłość i cukrzyca	10
<i>A. Zapolski-Downar</i> Łuszczyca i miażdżyca. Czy są analogie w patogenezie?	31
<i>T. Wielkoszyński, D. Bodzek</i> Palenie tytoniu a miażdżyca - aktualne poglądy	39
<i>D. M. Olszewska-Stonina, T. A. Drewa, K. J. Olszewski, R. Czajkowski</i> Egzogenna indukcja karcynogenezy a rak płuca	51
EPIDEMIOLOGIA	
<i>B. Pardo, D. Szcześniewska, A. Waśkiewicz, E. Sygnowska</i> Nadwaga i otyłość i ich uwarunkowania środowiskowe w populacji mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy	58
<i>M. Kwaśniewska, K. Kaczmarczyk-Chałas, W. Drygas</i> Zachowania zdrowotne związane z paleniem tytoniu i odżywianiem w reprezentatywnej próbie mieszkańców Łodzi. Projekt „Bridging the East-West Health Gap”	68
LECZENIE	
<i>T. A. Drewa A. Woźniak M. Tafil-Klawe, D. Olszewska, I. Ponikowska, J. Drewa</i> Wpływ ozonoterapii na aktywność wybranych hydrolaz lizosomalnych w surowicy krwi chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej	74
<i>L. Kłosiewicz-Latoszek, A. Ostrowska</i> Statyny i fibraty w leczeniu hiperlipidemii mieszanej	81
<i>B. Cybulska</i> Fenofibrat mikronizowany hamuje progresję miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Przydatność fibratów w prewencji choroby niedokrwiennej serca (ChNS)	86
PROGRAMY PROFILAKTYKI	
Akt Powołania Wieloletniego Programu Interwencyjnego Polska Wolna od Przedwczesnych Zgonów z Powodu Chorób Układu Krążenia Szansa dla Serca	89
KRONIKA	
IX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą	91

Rada redakcyjna



prof. dr hab.
Marek Naruszewicz
Szczecin
Redaktor naczelny



prof. dr hab. med.
Aldona Dembińska-Kieć
Kraków



doc. dr hab. med.
Longina Klosiewicz-Latoszek
Warszawa



prof.
Michael Aviram
Izrael



prof. dr hab. med.
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Szczecin



prof. dr hab. med.
Stefan Rywik
Warszawa



prof.
Mario Mancini
Włochy



prof. dr hab. med.
Eugeniusz Szmatloch
Szczecin



prof. dr hab. med.
Marek Sznajderman
Warszawa



prof.
Peter Schwandt
Niemcy



prof. dr hab. med.
Jan Tatoń
Warszawa



prof. dr hab. med.
Wojciech Drygas
Łódź

Od Redaktora

Szanowni Czytelnicy,

Wraz z nastaniem wiosny powiało nową nadzieją na prawdziwy przełom w polskiej kardiologii. Postanowiono bowiem powołać pierwszy w naszym kraju, długoletni program pierwotnej profilaktyki chorób układu krążenia, skierowany do osób tzw. wysokiego ryzyka, tj. z rodzinną historią zawału serca lub udaru mózgu, występujących przed ukończeniem 55. roku życia.

Program pod nazwą „Szansa dla Serca” ma działać w oparciu o 16 wydzielonych Ośrodków Wojewódzkich, które będą ściśle współpracować z lokalnymi klinikami kardiologicznymi, neurologicznymi i internistycznymi oraz Stacjami Pogotowia Ratunkowego. Na podstawie informacji płynących z tych miejsc zostanie utworzona baza danych rodzin szczególnie zagrożonych, z którymi zostanie nawiązana bezpośrednia współpraca w celu określenia tzw. globalnego ryzyka. W momencie stwierdzenia, że aktualnie ryzyko chorób układu krążenia u pacjenta przekracza poziom 20% w następnych 10 latach, zostanie dla niego wdrożony aktywny program zapobiegawczy pod kontrolą Specjalistycznej Poradni Kardiologicznej. Będzie ona współpracować zarówno z lekarzem rodzinnym jak i z tzw. Klubami Religii, skupiającymi studentów V i VI roku medycyny i wolontariuszy, m.in. aktualnie bezrobotnych absolwentów studiów humanistycznych, najlepiej po kierunkach psychologicznych i socjologicznych. Te kluby mają tworzyć grupy wsparcia społecznego i działać na rzecz promocji i edukacji zdrowotnej, kontrolując przy okazji efekty działań profilaktycznych.

Program „Szansa dla Serca” może spełnić pokładane w nim nadzieje – uchronić tysiące naszych rodaków przed przedwczesnym zgonem – jedynie w warunkach pełnego zabezpieczenia diagnostycznego i związanej z tym rzetelnej oceny ryzyka. Poza niezbędnymi nakładami finansowymi potrzebne jest laboratorium posługujące się metodami biologii molekularnej. Dlatego też z inicjatywy dwóch jednostek badawczych resortu zdrowia, Instytutu Kardiologii i Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, ma wkrótce powstać wspólne Krajowe Centrum Genetyki Molekularnej Chorób Układu Krążenia i innych Chorób Dietozależnych. Będą tam prowadzone dla całej Polski badania predyspozycji do zachorowania lub wystąpienia określonych powikłań, jak i ocena efektów działań profilaktycznych na poziomie molekularnym, w szczególności dotyczących ściany naczynia, dysfunkcji śródbłonka i układu immunologicznego. Przekaz danych pomiędzy Ośrodkami Wojewódzkimi i Centralną Bazą Danych, umiejscowioną we wspomnianym Centrum, będzie się odbywał poprzez specjalną, kodowaną sieć internetową. Pozwoli to na ocenę całościową sytuacji epidemiologicznej w kraju, ze szczególnym uwzględnieniem populacji o genetycznej podatności do chorób układu krążenia.

Podobny system istnieje już lokalnie w kilku krajach Europy Zachodniej i doświadczenia tych ośrodków będą dla nas wzorem. Specjalną opiekę i nadzór merytoryczny nad programem „Szansa dla Serca” obiecał zarząd International Task Force for Prevention of Coronary Artery Disease, którym kieruje prof. G. Assmann - twórca wieloletniego, słynnego już programu PROCAM. Udostępni On nam między innymi program tzw. sieci neuronalnych w celu bardzo precyzyjnego wyliczenia stopnia ryzyka chorób układu krążenia w pierwotnej i wtórnej prewencji.

Staranne przygotowanie naszego programu i przeprowadzenie badań pilotażowych na populacji 3–4 tys. osób obciążonych podwyższonym ryzykiem – już na początku roku 2002 – może nam dać realne możliwości starania się o częściowe jego finansowanie z zasobów pomocowych Unii Europejskiej.

Obecnie potrzebne są jednak decyzje o finansowaniu programu pilotażowego i mamy nadzieję, że zostaną one podjęte bez dalszej zwłoki zarówno przez Komitet Badań Naukowych jak i Ministerstwo Zdrowia.

Mając na względzie dobro naszych rodaków, którzy niepotrzebnie i przedwcześnie umierają z powodu chorób układu krążenia, apelujemy do całego środowiska medycznego o poparcie programu „Szansa dla Serca”, który jest także nową szansą dla polskiej medycyny profilaktycznej.

Z poważaniem
Marek Naruszewicz

Warunki publikacji w „Czynnikach Ryzyka”:

- 1) „Czynnikami Ryzyka” zamieszczają prace pogładowe, oryginalne, kazuistyczne i inne dotyczące szeroko rozumianej problematyki patogenezы miazdzycy, jej leczenia, epidemiologii, profilaktyki, roli zywienia, itp.
- 2) Nadesłanie pracy jest równoznaczne z oświadczeniem, że wszyscy autorzy wyrażają zgodę na jej opublikowanie w nadesłanej formie oraz że praca nie została nigdzie opublikowana ani złożona do druku w innym czasopiśmie (może być prezentowana na zjazdach)
- 3) Zalecana forma nadsyłania prac:
 - objętość pracy do 20 stron znormalizowanego maszynopisu A4;
 - redakcja dopuszcza podział publikacji na części, po uzgodnieniu z autorem;
 - prosimy nadsyłać dwa egzemplarze pracy (wydruk) i tę samą zawartość na dyskietce w edytorze Microsoft Word lub jako plik tekstowy;
 - ryciny, na oddzielnych kartkach, nie muszą być powtórzone na dyskietce; w uzasadnionych przypadkach zakładamy możliwość druku rycin kolorowych (zablokowanych);
 - do pracy należy dołączyć jej streszczenie po polsku i w języku angielskim;
 - w przypadku dwóch autorów publikujemy fotografie obu, w pozostałych przypadkach tylko pierwszego;
 - prosimy podać stopnie (tytuły) naukowe autorów;
 - redakcja informuje o wstępnym zakwalifikowaniu pracy, a później o wynikach recenzji i przybliżonym terminie publikacji.
- 4) Redakcja zastrzega sobie prawo do poprawek stylistycznych bez porozumienia z autorem
- 5) W przypadku nie przyjęcia pracy do druku redakcja zwraca jeden jej egzemplarz

Adres redakcji „Czynników Ryzyka”:

Zakład Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
Pomorskiej Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
tel. (091) 482-60-74(75)
fax (091) 482-12-51

Przypominamy członkom Polskiego Towarzystwa Badań nad Miazdżycą, że składka członkowska w bieżącym roku wynosi 35 zł.



prof. dr hab. med. H. Wehr, dr med. M. Bednarska-Makaruk

Rola receptorów lipoprotein w sygnalizacji komórkowej

Pierwszym dobrze poznanym receptorem lipoprotein był receptor LDL, zwany również receptorem B/E. Wykazano, że odgrywa on bardzo ważną rolę w transporcie i ogólnoustrojowej gospodarce cholesterolem (1). W następnych latach opisano inne receptory zbliżone budową do receptora LDL, między innymi receptor nazwany LRP (LDL receptor related protein), zwany również receptorem E lub receptorem remnantów, receptor VLDL, gp330 czyli megalinę, LRP8 (nazywany też ApoER2) i inne. Dla całej grupy przyjęto wspólną nazwę: rodzina receptora LDL (LDL receptor family). Ta grupa białek jest filogenetycznie bardzo stara – prawie identyczne receptory opisano u muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i u nicienia *Caenorhabditis elegans*.

Budowa tych receptorów wykazuje wspólne cechy. Podstawowe elementy to – w części zewnątrzkomórkowej, zaczynając od końca aminowego, kolejno: domena wiążąca zawierająca zbliżone budową do komplementu wielokrotne powtórzenia bogate w cysteinę, podzielone skupieniami ujemnie naładowanych aminokwasów i domena wykazująca homologię z naskórkowym czynnikiem wzrostu (EGF). W receptorach o większej masie cząsteczkowej, jak LRP, odcinki tych dwu domen występują na przemian kilkakrotnie. Dalej, w niektórych receptorach, występuje domena wiążąca cukry. Następnie, za fragmentem przecinającym błonę komórkową, znajduje się ogon cytoplazmatyczny zawierający charakterystyczny – taki sam we wszystkich receptorach tej grupy – co najmniej jeden element NPxY.

Ten właśnie motyw odgrywa podstawową rolę zarówno w prawidłowej lokalizacji receptorów w przeznaczonych do tego zagłębieniach błony komórkowej (coated pits czyli opłaszczone studzienki) jak i w sygnalizacji komórkowej, o której będzie za chwilę mowa.

Pomiędzy poszczególnymi receptorami występują różnice budowy, jednak podstawowy jej schemat pozostaje dla całej rodziny taki sam. I tak np. LRP zawiera, w porównaniu z receptorem LDL, znacznie większą liczbę powtórzeń wiążących ligand: jest ich aż 31, podczas gdy w receptorze LDL tylko 7. Są one przedzielone powtórzeniami homologicznymi z EGF, których jest w LRP 22 zaś w receptorze LDL 3. Budowa LRP jest więc znacznie bardziej złożona i można sądzić, że to właśnie decyduje o możliwości wiązania bardzo wielu ligandów przez ten receptor – wiąże on zarówno lipoproteiny zawierające apolipoproteinę E jak inhibitory enzymów proteolitycznych, inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), lipazę lipoproteinową, białko prekursorowe amyloidu (APP), endotoksyny i inne ligandy (2, 3).

Rycina 1 pokazuje schematyczną budowę receptorów.

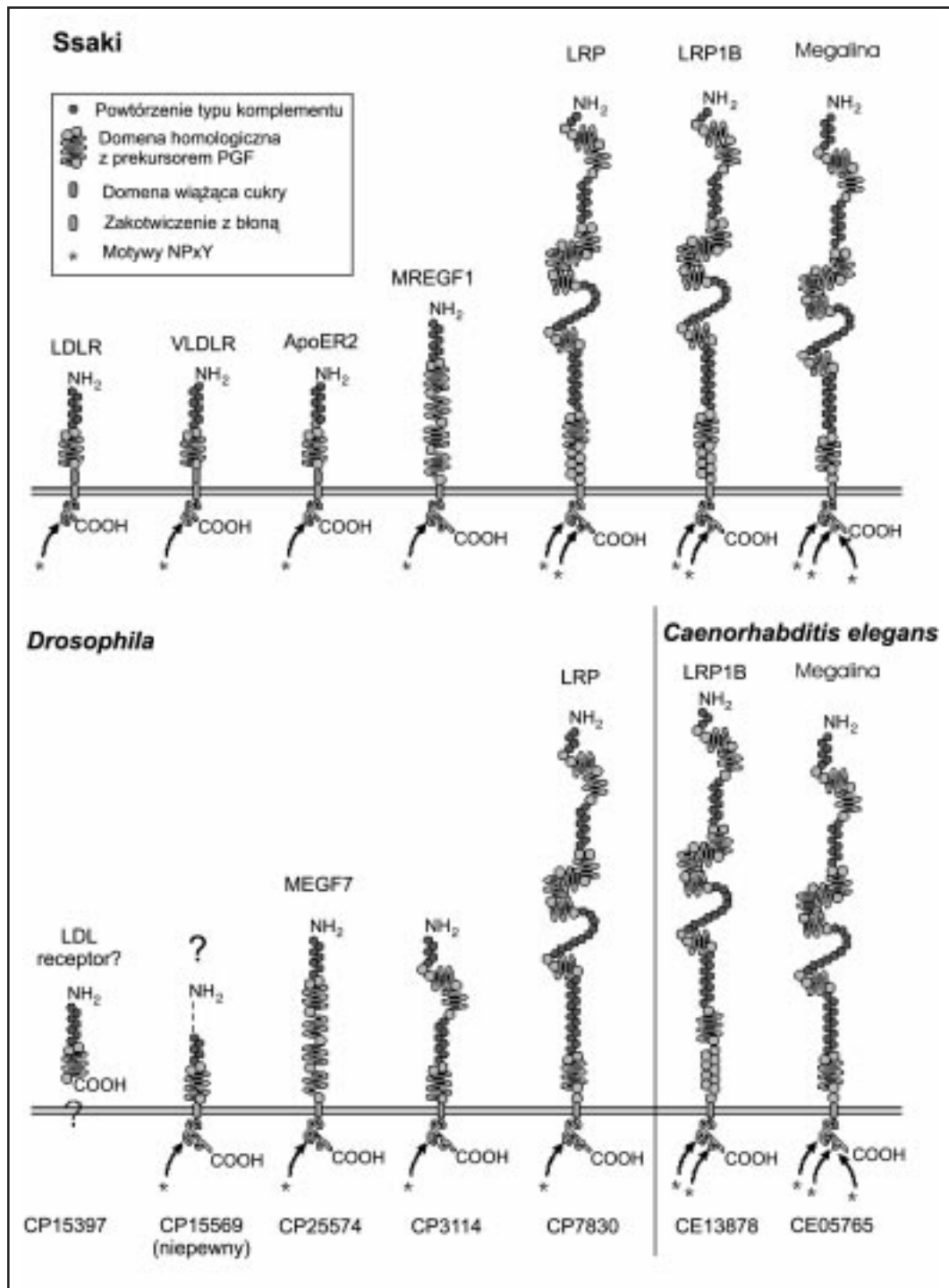
Receptory omawianej grupy różnią się lokalizacją w narządach. LRP występuje w wątrobie i spełnia ważną rolę w wiązaniu obecnych w osoczu lipoprotein zawierających apolipoproteinę E (apoE). Duże ilości LRP wykryto również w tkance nerwowej (3), a dokładne wyjaśnienie jego roli w układzie nerwowym jest obecnie przedmiotem wielu badań. W mózgu zlokalizowany jest również receptor LRP8 (ApoER2) (4), a niedawno opisano je-

go wariant w płytkach krwi (5). Megalina, która jest głównym receptorem błon nerki, jest nieobecna w wątrobie.

Zarówno receptorowi LDL jak i innym podobnym receptorom przypisywano przez długi czas rolę wyłącznie w transporcie, a więc w ułatwianiu przeniknięcia przez błonę komór-

kową wielkocząsteczkowych i hydrofobowych ligandów.

Doniesienia ostatnich paru lat pokazały jednak, że oprócz funkcji transportowej ta grupa białek odgrywa jeszcze inną, bardzo istotną rolę w komórkach – zblżoną mechanizmem działania do innych receptorów sygnalizacyjnych. Okazało się, że tak jak w przypadku re-



Ryc.1 Rodzina receptora LDL u ssaków, muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i nicienia *Caenorhabditis elegans* według (2)
Wyjaśnienie skrótów. LDLR - receptor LDL (lipoprotein niskiej gęstości); VLDLR - receptor VLDL (lipoprotein bardzo niskiej gęstości); ApoER2 - receptor apo E (apolipoproteiny E) typ 2; LRP - białko zblżone do receptora LDL (lipoprotein niskiej gęstości); LRP1B - białko zblżone do receptora LDL (lipoprotein niskiej gęstości) typ B; Numery pod receptorami *Drosophila* i *Caenorhabditis elegans* pochodzą z bazy danych według (2)

ceptorów części hormonów np. insuliny lub receptorów czynników wzrostu, tak i w przypadku rodziny receptora LDL wiązanie ligandu prowadzi do uruchomienia kaskady fosforylacji i szlaków sygnalizacji komórkowej. Jest to tym bardziej interesujące, że te niedawno poznane dane o sygnalizacyjnej funkcji rodziny receptora LDL są zbieżne z informacjami o mechanizmie rozwoju układu nerwowego (6).

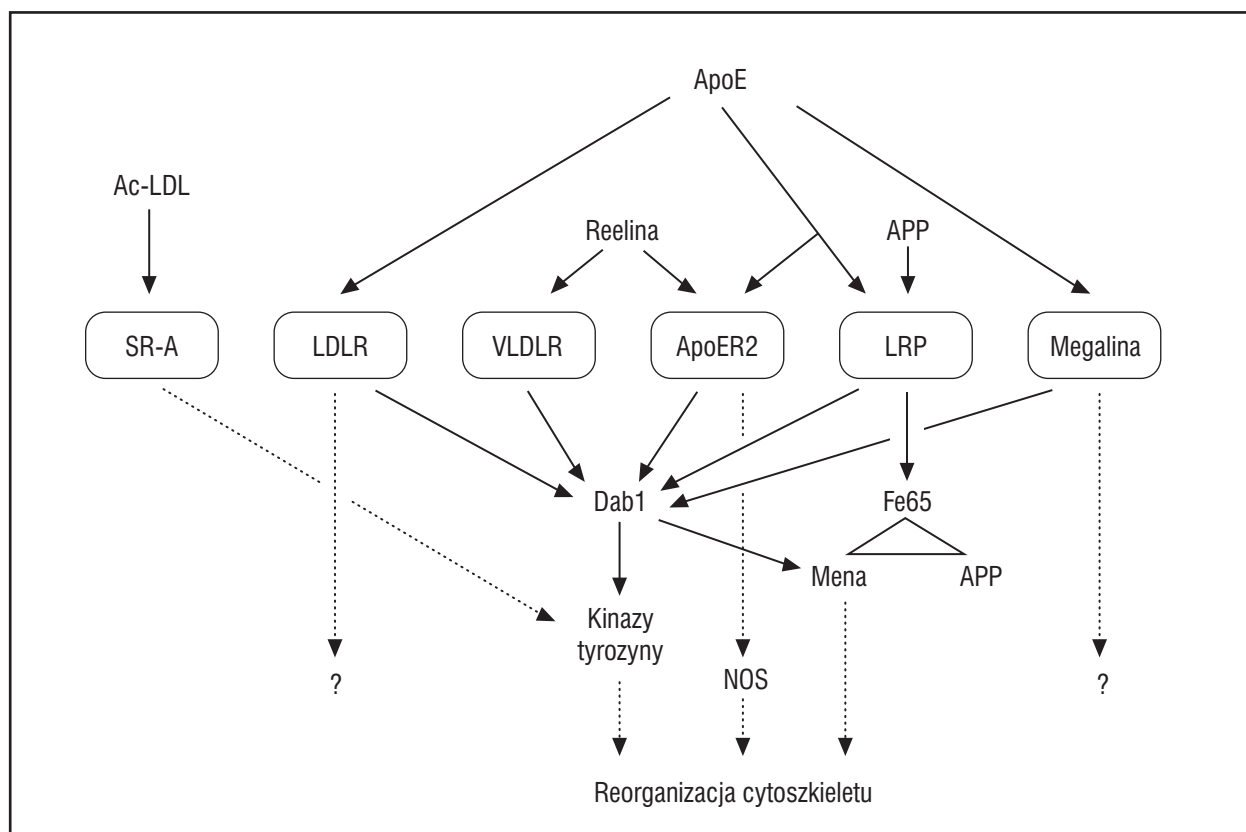
Funkcję sygnalizacyjną spełnia ogon cytoplazmatyczny receptorów. Uruchomienie sygnalizacji odbywa się za pośrednictwem białek adaptorowych komórki, które reagują z motywem NPxY ogona i mogą potem służyć jako rusztowanie gromadzące kompleksy wielobiałkowe. Białka adaptorowe zawierają domeny, które umożliwiają im reakcję z motywem NPxY, a specyficzność ich przyłączenia do ogona cytoplazmatycznego receptorów determinują sekwencje flankujące ten motyw (7).

Dosyć dobrze poznano szlak zapoczątkowany przez zewnątrzkomórkowe białko neuronów – Reelinę, która jest ligandem dla receptora VLDL i receptora LRP8 (ApoER2). Jej wiązanie do receptorów indukuje fosforylację tyrozyny w białku adaptorowym Disabled-1 (Dab1) i dalsze procesy sygnalizacyjne. Zablockowanie tej reakcji u wyhodowanych myszy

ze znokautowanymi genami albo obu receptorów albo Reeliny bądź też Dab1, hamuje całkowicie rozwój mózgu u płodów (8). Podobną rolę co Dab1 spełnia inne białko adaptorowe FE65, które tworzy kompleks z białkiem Mena (9).

W przypadku LRP ukierunkowana delekcja genu powodowała szybką śmierć embrionów (10). Zaburzenia rozwoju mózgu występują również u myszy nie posiadających megaliny (11).

Stwierdzono, że internalizacja ligandu przez LRP wywoływała wzrost poziomu cAMP w komórkach i zwiększenie aktywności kinaz (12). Gotthardt i.in. (13) analizowali ostatnio, jakie różne białka cytoplazmatyczne komórki mają zdolność wiązania się do różnych domen ogonów cytoplazmatycznych rodziny receptora LDL. LRP i Megalina mają najdłuższe ogony i okazało się, że wiążą one najwięcej białek adaptorowych. Receptor LDL i receptor VLDL wiązały tylko Dab1. Interakcja z białkami komórkowymi może powodować transdukcję sygnałów z udziałem kinaz, białek G, kanałów jonowych, NO i innych pośredników. Białka JIP (c-Jun NH₂ – terminal kinase pathway interacting proteins) mogą łączyć działanie receptorów lipoproteinowych z kinazami



Ryc.2 Transdukcja sygnałów przez receptory lipoprotein według (21)

Wyjaśnienie skrótów: AcLDL - acetylowane LDL (lipoproteiny niskiej gęstości); ApoE - apolipoproteina E; SR-A - scavenger receptor typu A; LDLR - receptor LDL (lipoprotein niskiej gęstości); VLDLR - receptor VLDL (lipoprotein bardzo niskiej gęstości); ApoER2 - receptor apo E (apolipoproteiny E) typ 2; APP - białko prekursorowe amyloidu; LRP - białko zbliżone do receptora LDL (lipoprotein niskiej gęstości); Dab 1 - białko Disabled typu 1; Mena - białko Mammalian Enabled; NOS - syntaza tlenku azotu

MAP (mitogen activated proteins), białko PSD-95 z organizacją synaps, podjednostka 10 APC z podziałem komórki. Wyniki powyższej pracy wykazujące interakcję świadczą na razie tylko o możliwości istnienia powiązań funkcjonalnych, ale wydaje się bardzo prawdopodobne, że istnieją one w rzeczywistości.

Rycina 2 przedstawia uproszczony schemat transdukcji sygnałów wywołanych przez receptory lipoprotein.

Poznana dziś dopiero częściowo nowa rola receptorów rodziny receptora LDL w transdukcji sygnałów w komórce wskazuje również na możliwe ich znaczenie w rozwoju procesów patologicznych.

Sugeruje się taką ich rolę w transformacji miażdżycowej ścian tętnic, której kluczowym zjawiskiem jest aktywacja komórek śródbłonka (14). Wykazano, że podstawową rolę w mechanizmie działania LDL na ścianę naczyniową odgrywa aktywator czynnika transkrypcyjnego-1 (AP-1) poprzez szlak JNK (c-Jun NH₂ - terminal kinase pathway) (15, 16).

Udział receptorów rodziny receptora LDL wykazano również w procesach przeciwdziałających miażdżycy. Ochronny wpływ apolipoproteiny E polega między innymi na hamowaniu agregacji płytek. W mechanizmie tego zjawiska odgrywa rolę wzrost produkcji NO, katalizowany przez syntazę NO (17). ApoE aktywuje ten enzym. Wykazano, że we wpływie apoE odgrywa rolę mechanizm sygnalizacyjny uruchamiany przez receptor należący do rodziny receptora LDL; jest nim wariant LRP8 (6).

W mechanizmie działania trombospondyny – naturalnego inhibitora angiogenezy, też odgrywa rolę sygnalizacja komórkowa. W tym wypadku receptor doprowadzający w końcowym efekcie do apoptozy nie należy do receptorów rodziny receptora LDL - jest nim jedna z odmian receptora zmiatającego (scavenger receptora), a mianowicie CD36 (18).

Nowe wiadomości na temat receptorów rodziny receptora LDL rzucają również światło na mechanizm powstawania niektórych chorób neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera.

Podstawowym objawem choroby Alzheimera jest obecność w mózgu blaszek starczych zawierających β -amyloid. β -amyloid powstaje z białka prekursorowego (APP). To ostatnie białko może podlegać rozpadowi katalizowanemu przez α -sekretazę, który prowadzi do wytworzenia rozpuszczalnej postaci APP lub, pod wpływem innych enzymów – β i γ -sekretazy – powstaje w toku jego rozpadu nierozpuszczalny β -amyloid. LRP posiada zdolność wiązania APP, sprzyjając tej drugiej – amyloidogennej odmianie rozpadu, a w zbliżeniu cząsteczek LRP i APP najprawdopodob-

niej uczestniczy białko adaptorowe FE65 (8). Tak więc wiązanie przez LRP sprzyja rozwojowi choroby Alzheimera i stwierdzenie tego faktu stworzyło nawet nadzieje ukierunkowanej terapii hamującej gromadzenie β -amyloidu (19).

Drugim elementem patologicznym choroby Alzheimera jest tworzenie się w mózgu włókien neurofibrylarnych, zawierających nadmiernie ufosforylowane białko tau; białko to jest składnikiem cytoszkieletu komórki, a jego nadmierna fosforylacja prowadzi do destabilizacji mikrotubul komórkowych i może być przyczyną powstawania nieprawidłowych struktur włóknistych. Wydawało się, że te dwa podstawowe objawy choroby – nadmierne gromadzenie β -amyloidu i hiperfosforylacja tau mało mają ze sobą wspólnego. Ale pobudzenie szlaku kinaz – enzymów fosforylujących białka – spowodowane interakcją z receptorami rodziny receptora LDL, może stanowić wyjaśnienie związku między tymi dwoma pozornie niepowiązanymi objawami choroby (20, 21).

Z rozwojem choroby Alzheimera i z gromadzeniem β -amyloidu w innych postaciach otępienia – jak otępienie pochodzenie naczyniowego – związane są również receptory innej grupy, a mianowicie receptory zmiatające (scavenger receptory).

Gromadzący się w mózgu β -amyloid wywołuje powstawanie wolnych rodników indukując stress oksydacyjny – toksyczny dla komórek – i aktywację mikrogleju. Mikroglej zawiera receptory zmiatające i stwierdzono, że ich ekspresja jest w mózgu chorych na chorobę Alzheimera zwiększona (22, 23). W komórkach mikrogleju otaczających małe tętniczki mózgu gromadzą się komórki zawierające usunięty materiał, co może prowadzić w konsekwencji do zwężenia światła tych naczyń (24). W indukcji mRNA receptorów zmiatających mikrogleju w odpowiedzi na czynniki uszkadzające biorą udział liczne cytokiny (25).

Najbliższe lata pokażą, czy nagromadzona w ostatnim czasie ogromna ilość informacji na temat udziału receptorów lipoprotein w sygnalizacji komórkowej będzie przydatna w terapii zarówno miażdżycy jak i chorób degeneracyjnych centralnego układu nerwowego.

Streszczenie

Grupa białek należących do rodziny receptora LDL (należą do niej LRP, apoER2, receptor VLDL, megalina i inne) wykazuje wspólne cechy budowy i jest filogenetycznie bardzo stara. W ostatnich latach stwierdzono, że oprócz roli transportowej receptory te mają ważne znaczenie w zapoczątkowaniu kaskady sygnalizacyjnej w komórkach. Funkcję sygnali-

zacyjną spełnia ogon cytoplazmatyczny receptorów, który wiąże białka adaptorowe i wywołuje transdukcję sygnałów z udziałem różnych pośredników, jak kinazy, białka G, kanały jonowe i inne. Stwierdzono podstawowy udział tych funkcji sygnalizacyjnych receptorów lipoprotein w rozwoju embrionalnym układu nerwowego. Wykazano znaczenie transdukcji sygnałów z udziałem rodziny receptora LDL w transformacji miażdżycowej ściany tętnic oraz w mechanizmie powstawania chorób neurodegeneracyjnych jak choroba Alzheimera.

Summary

The group of proteins belonging to the receptor LDL family (as LRP, ApoER2, VLDL receptor, megalin and others) has similar structure and is filogenetically very old. In the recent years it was stated that besides of their role in lipid transport the receptors are important in initiating signalling cascade in the cells.

This function is performed by the cytoplasmic tail of the receptors which binds adaptor proteins and develops signal transduction with the participation of various agents like kinases, G proteins, ion channels and others. It was stated that signaling function initiated by lipoprotein receptors plays an essential role in the embryonal development of central nervous system. The significance of signal transduction with participation of lipoprotein receptors was shown in atherosclerotic transformation of artery wall and in the mechanism of development of neurodegenerative diseases like Alzheimer disease.

Adres autorów:

Zakład Genetyki

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 1/9

02-957 Warszawa

Piśmiennictwo:

- Brown M. S., Goldstein J. L.: A receptor - mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232: 34-47, 1986.
- Herz J., Beffert U.: Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience* 1: 51-58, 2000.
- Krieger M., Herz J.: Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Ann. Rev. Biochem.* 63: 601-637, 1994.
- Kim D.H., Lijima H., Goto K., Sakai J., Ishii H., Kim H.J., Suzuki H., Kondo H., Saeki S., Yamamoto T.: Human apolipoprotein E receptor 2 - a novel lipoprotein receptor of the low density lipoprotein receptor family predominantly expressed in brain. *J. Biol. Chem.* 271: 8373-8380, 1996.
- Riddell D. R., Vinogradov D. V., Stannard A. K., Chadwick N., Owen J. S.: Identification and characterization of LRP8 (apoR2) in human blood platelets. *J. Lip. Res.* 40: 1925-1930, 1999.
- Bothwell M., Giniger E.: Alzheimer disease: neurodevelopment converges with neurodegeneration. *Cell* 102: 271-273, 2000.
- Trommsdorff M., Borg J.P., Margolis J.P., Herz J.: Interactions of cytosolic adaptor proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem.* 273: 33556-33560, 1998.
- D'Arcangelo G., Homayouni R., Keshvara L., Rice D. S., Sheldon M., Curran T.: Reelin is a ligand for lipoprotein receptors. *Neuron* 24: 471-479, 1999.
- Ermeikova K. S., Zambrano L., Linn H., Minopoli G., Gertler F., Russo T., Sudol M.: The WW domain of neural protein FE65 interacts with proline-rich motifs in Mena, the mammalian homolog of *Drosophila Enabled*. *J. Biol. Chem.* 272:32869-32877, 1997.
- Herz J., Clouthier D. E., Hammer R. E.: LDL-receptor related protein internalizes and degrades uPA PAI-1 complexes and is essential for embryo implantation. *Cell* 71: 411-421, 1992.
- Willnow T. E., Hilpert J., Armstrong S. A., Rohlmann A., Hammer R. E., Burns D. K., Herz J.: Defective forebrain development in mice lacking gp330/megalyn. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 8460-8464, 1996.
- Goretzki L., Mueller B. M.: Low-density-lipoprotein-receptor-related protein (LRP) interacts with a GTP-binding protein. *Biochem. J.* 336: 381-386, 1996.
- Gotthardt M., Trommsdorff M., Nevitt M. F., Shelton J., Richardson J. A., Stockinger W., Nimpf J., Herz J.: Interactions of the low density lipoprotein receptor gene family with cytosolic adaptor and scaffold proteins suggest diverse biological functions in cellular and signal transduction. *J. Biol. Chem.* 275: 25616-25624, 2000.
- Stockinger W., Brandes C., Fasching D., Hermann M., Gotthardt M., Herz J., Schneider W. J., Nimpf J.: The reelin receptor ApoER2 recruits JNK-interacting proteins-1 and -2. *J. Biol. Chem.* 275: 25625-25632, 2000.
- Zhu Y., Liao H. L., Wang N., Friedli O., Verna L., Stemerman M. B.: Low density lipoprotein activates Jun N-terminal kinase (JNK) in human endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1436: 557 - 564, 1999.
- Wang N., Verna L., Hardy S., Forsayeth J., Zhu Y., Stemerman M. B.: Adenovirus - mediated overexpression c - Jun and c - Fos induces intercellular adhesion molecule - 1 and monocytes chemoattractant protein - 1 in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 19: 20782084, 1999.
- Riddell D. R., Graham A., Owen J. S.: Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. *J. Biol. Chem.* 272: 89-95, 1997.
- Jimenez B., Volpert O. V., Crawford S. E., Febbraio M., Silverstein R. L., Bouck N.: Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neurovascularization by thrombospondin-1. *Nat. Med.* 6: 41-48, 2000.
- Ulery PG., Beers J., Mikhailenko I., Tanzi R. ER., Rebeck W., Human B. T., Strickland D. K.: Modulation of (amyloid precursor protein processing by the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP). *J. Biol. Chem.* 275, 10: 7410-7415, 2000.
- Hiesberger T., Trommsdorff M., Howell B. W., Goffinet A., Mumby M., Cooper J. A., Herz J.: Direct binding of Reelin to VLDL receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron* 24: 481-489, 1999.
- Herz J., Gotthardt M., Willnow T.E.: Cellular signalling by lipoprotein receptors. *Current Opinion in Lipidology* 11: 161 - 166, 2000.
- Yan S. D., Chen X., Fu J., Chen M., Zhu H., Roher A., Slattery T., Zhao L., Nagashima M., Morser J., Ghelili A., Nawroth P., Stern D., Schmidt A. M.: RAGE and amyloid-(peptide) neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685-691, 1996.
- Christie R. H., Freeman M., Hyman B.T.: Expression of the macrophage scavenger receptor, a multifunctional lipoprotein receptor, in microglia associated with senile plaques in Alzheimer's disease. *Am. J. Path.* 148:399-403, 1996.
- Mato M., Ookawara S., Sakamoto A., Aikawa E., Ogawa T., Mitsuhashi U., Masuzawa t., Suzuki H., Honda M., Yazaki Y., Watanabe E., Luoma J., Yla-Hertuala S., Fraser I., Gordon S., Kodama T.: Involvement of specific macrophage-lineage cells surrounding arterioles in barrier and scavenger function in brain cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93: 3269-3274, 1996.
- Grewal R. P., Yoshida T., Finch C. E., Morgan T. E.: Scavenger receptor mRNAs in rat brain are induced by kainic acid lesioning and by cytokines. *Neuroreport* 8:1077-1081, 1997.



lek. A. Jabrocka, lek. M. Motyka, stud. B. Kieć-Wilk, mgr S. Niedbał,
prof. dr hab. med. A. Dembińska-Kieć

Otyłość i cukrzyca

Epidemiologia

Badania populacyjne wykazują, że prewencja pierwotna i wtórna choroby niedokrwiennej serca (CVD – cardiovascular disease) ma znaczący wpływ na rozwój samej choroby jak i jej powikłań. Na tej podstawie w wielu krajach o rozwiniętej świadomości prozdrowotnej prewencja pierwotna jak i wtórna stała się długoterminowym działaniem mającym na celu redukcję śmiertelności związanych z konsekwencjami rozwoju miażdżycy (Centers for Disease Control and Prevention 1997). Jednakże pomimo tych dążeń CVD nadal pozostaje główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności w populacjach na świecie, a brak oczekiwanej skuteczności tych działań może być spowodowany wieloczynnikowym patomechanizmem tej choroby. Jedną z przyczyn niepowodzeń jest dynamizm rozwoju nowych czynników ryzyka, jak np. gwałtownie rosnąca liczba osób otyłych w wielu populacjach (62). Grożące zdrowiu konsekwencje otyłości są liczne i zróżnicowane. W ich skład wchodzi zarówno zmiany prowadzące do zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci jak i mniejsze dolegliwości, które wpływają na jakość życia.

Otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka dla nie związanych ze sobą przyczynowo chorób takich jak: oporność na insulinę i cukrzyca typu 2 (NIDDM), zmiany naczyniowe powstające w wyniku dyslipidemii i miażdżycy (choroba wieńcowa, niedokrwienność, nadciśnienie, zawał, arytmia, kardiomiopatia), choroby pęcherzyka żółciowego, rak (piersi i jelita), zwyrodnienia stawów. Zaburzenia metaboliczne związane z otyłością takie jak: hipertriglicery-

demia, obniżony poziom HDL, hiperinsulinemia, upośledzona tolerancja glukozy były pierwszymi biochemicznymi objawami (których liczba z każdym rokiem rośnie) rozwijającego się zespołu polimetabolicznego, opisanego we wczesnych latach 80. przez Raevana (72).

Otyłość zwiększa również ryzyko zmian kostno-stawowych, bólów krzyża, powoduje zaburzenia hormonalne i w wielu krajach rozwiniętych jest związana z różnymi zaburzeniami psychicznymi mającymi swe podłoże już w okresie dojrzewania. Większość z tych zaburzeń ulega normalizacji nawet przy niewielkiej utracie masy ciała.

W porównaniu z populacją osób szczupłych znaczna otyłość jest związana z dwunastokrotnym wzrostem śmiertelności już nawet w przedziale wiekowym 25 – 35 lat (73). Dane te potwierdzają korzyści płynące z utrzymywania prawidłowej masy ciała w ciągu życia.

Pomimo ciągłego nacisku w raportach liczących się gremiów opiniotwórczych dotyczących zdrowia publicznego i oświadczeń wskazujących na rolę otyłości i braku aktywności fizycznej, nadal obserwuje się małe zainteresowanie i małą uwagę jaką przywiązuje się temu problemowi w rutynowym prowadzeniu i leczeniu pacjentów. Masa ciała jako obiekt prowadzonych obserwacji eksperymentalnych, a także niekompletna wiedza dotycząca mechanizmów prowadzących od otyłości do rozwoju innych czynników ryzyka, mogą działać zniechęcającoi odpowiadać za zbyt małą uwagę przykładaną do właściwej oceny ilości tkanki tłuszczowej i zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością u pacjentów.

Otyłość jest zdefiniowana jako stan anormalnej i zwiększonej akumulacji lipidów w tkance tłuszczowej, nasilonej w takim stopniu że może niekorzystnie wpływać na stan zdrowia (29). Główny czynnik w etiopatologii tego przewlekłego schorzenia jest związany z dysproporcją równowagi energetycznej a przyrostem masy ciała. Nadwaga i otyłość są powszechnie oceniane na podstawie prostych pomiarów wysokości i masy ciała, zdefiniowanych odpowiednio jako BMI pomiędzy 25 a 29,9 kg/m² i BMI powyżej 30 kg/m².

Brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej (otyłość androidalna, tułowiowa, upper body, męski typ otyłości; wyrażona jako obwód tali powyżej 104 cm dla mężczyzn i 88 cm dla kobiet) jest rozpoznawana jako bardziej wpływająca na fizjologię organizmu niż bardziej wyrównana, mniej patologiczna i obwodowo umiejscowiona otyłość gynoidalna (tzw. żeński typ otyłości). BMI i rozkład tkanki tłuszczowej są niezależnymi czynnikami ryzyka dla wszystkich rodzajów chorób związanych z otyłością (82).

U większości dorosłych ludzi masa ciała jest ciągle utrzymywana nieco powyżej wartości należnej. Wskazuje to na fakt, że nie do końca poznany biologiczny system musi ciągle monitorować skład organizmu i dostosowywać pobór energii do jej wydatku. Teoria „stałości zawartości lipidów” postuluje, że sygnał obwodowy jest produkowany proporcjonalnie do masy tkanki tłuszczowej i oddziałuje na centralny system nerwowy, regulujący przyjmowanie energii, jej magazynowanie i wydatek. Hormonem tym ma być leptyna, proteina o wielkości 16 kDa, produkt genu *ob* w adipocytach, która redukuje przyjmowanie pokarmu i promuje zwiększenie wydatku energetycznego. Jest wiele czynników wpływających na poziom krążącej leptyny, jak masa adipocytów, płeć (niezależnie od tkanki tłuszczowej), wiek, pora roku i skład diety (33). Poziom leptyny obniża się wraz z utratą masy ciała i wzrasta wraz z przybywaniem masy ciała, równoległe ze zmianami w masie tkanki tłuszczowej.

Jednym z subklinicznych czynników, który odgrywa ważną patofizjologiczną rolę w rozwoju chorób związanych z otyłością, jest insulinooporność stan charakteryzujący się wadliwą biologiczną aktywnością insuliny u pacjentów otyłych i prowadzących siedzący tryb życia. Wzrost zawartości tłuszczu w organizmie (do 28%) jest liniowo odwrotnie proporcjonalny do warunkowanej przez insulinę, obwodowej (tkanki pozawątrobowej) dystrybucji glukozy, niezależnie od grupy etnicznej i różnicy płci (1,82). Powyżej 28% tłuszczu w organizmie zanika zależność liniowa i obwodowy wychwyt glukozy jest jednolicie zahamowany (1). Również akumulacja brzusznej tkanki

tłuszczowej jest przyczynowo i znacząco związana ze wzrostem insulinooporności (73,75).

Należy zaznaczyć, że u niektórych osób może wystąpić oporność na insulinę pomimo bardzo małej akumulacji tkanki tłuszczowej. Siedzący tryb życia jest niezależnym od otyłości oraz wieku czynnikiem wywołującym insulinooporność u nie-cukrzycowych pacjentów (75). Zostało udowodnione, że aktywność fizyczna zwiększa aktywność biologiczną insuliny i poprawia tolerancję glukozy u pacjentów otyłych (1).

Regiony etniczne i styl życia (tzn. hiperkaloryczna dieta i małą aktywność fizyczną) są ważnymi, współzależnymi czynnikami ryzyka w rozwoju otyłości i oporności na insulinę. Większy odsetek osób otyłych i wykazujących oporność na insulinę stwierdzono u Indian Pima, żyjących w Arizonie, niż u genetycznie spokrewnionych rdzennych Amerykanów żyjących w Meksyku (71, 73). Podobnie Japończycy żyjący w Japonii wykazują mniejszą tendencję do otyłości i rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu do emigrantów japońskich żyjącymi na Hawajach czy japońskich Amerykanów (73). Przedstawiciele populacji azjatyckiej migrującej do krajów zachodnich również wykazują zwiększoną predyspozycję do rozwoju otyłości i insulinooporności (56)

Odnotowano także różnice etniczne dotyczące dystrybucji tkanki tłuszczowej. Hiszpanie i Azjaci wykazują większą tendencję do otyłości typu brzusznej i insulinooporności niż biali czy afrykańscy Amerykanie. Jednakże z drugiej strony każdy stopień otyłości u Indian Pima i u Meksykanów jest związany z większą insulinoopornością niż stwierdza się u odpowiadającego mu wagowo białego Amerykanina (73). Inne czynniki (prawdopodobnie związane z genetyczną regulacją przyjmowania pokarmu i metabolizmu węglowodanów i tłuszczów) stanowią kolejną ważną zmienną decydującą o rozwoju otyłości i insulinooporności.

Wydatek energetyczny u ludzi. Definicja i czynniki składowe

Procesy chemiczne, które warunkują prawidłowe funkcjonowanie organizmu, wymagają stałego dostarczania energii. W większości przypadków energia ta jest dostarczana w postaci związków wysokoenergetycznych, takich jak adenozynotrójfosforan (ATP), którego ilość jest warunkowana poprzez rozkład substancji paliwowych (odżywczych): glukozy i lipidów. W sytuacjach stresu (w nagłej potrzebie) krótkotrwały, ograniczony rozkład niektórych substancji paliwowych i produkcja ATP zachodzą w warunkach beztlenowych (np.:

rozkład glukozy i produkcja kwasu mlekowego). W stanie równowagi spalanie substancji energetycznych do dwutlenku węgla i wody jest nie tylko głównym źródłem energii, magazynowanej jako wysokoenergetyczne substancje (ATP), ale także w 60% jest ta energia uwalniana w postaci ciepła. Ogólnie proces ten: zamiana substancji paliwowych na wysokoenergetyczne związki i ciepło, a także rozkład wysokoenergetycznych substancji (ATP) w celu podtrzymania procesów życiowych, jest nazywana wydatkiem energetycznym (czasem też poziomem przemian metabolicznych).

Całkowity wydatek energetyczny może być zmierzony (oszacowany) poprzez pomiary kalorymetryczne, takie jak bezpośrednia kalorymetria (pomiar ciepła uwalnianego w warunkach eksperymentalnych, wykonywany przez drogą aparaturę). Bardziej powszechne jest stosowanie metody pośredniej kalorymetrii, drogą pomiaru wydatku energetycznego poprzez porównanie poziomu zużywanego tlenu i produkcji dwutlenku węgla. Dla długoterminowych obserwacji i dla pomiaru podstawowego wydatku energetycznego jest używana technika podwójnie znakowanej wody (doubly labeled water technique) z użyciem nieradioaktywnych izotopów: deuteru i tlenu wykorzystująca pomiar znakowanego poziomu dwutlenku węgla i pary wodnej w wydychanym powietrzu. Ostatnim sposobem jest metoda oznaczania dwuwęglanów i mocznika (bicarbonate - urea technique). Ta prosta i względnie tania metoda wymaga podania małej ilości radioaktywnego izotopu C 14. Metody te nadal są wykorzystywane tylko w badaniach naukowych.

Komponenty wydatku energetycznego

Całkowity wydatek energetyczny może zostać podzielony na cztery główne składowe, które ulegają zmianie podczas odpoczynku i wysiłku fizycznego.

Spoczynkowy wydatek energetyczny

Mierzony na czczo, spoczynkowy wydatek energetyczny (RMR) stanowi (50 – 60% dziennego wydatku energetycznego). Jest to wydatek energetyczny organizmu poświęcony na spoczynkową akcję serca (podstawową pracę układu sercowo-naczyniowego i oddechowego) i pracę szlaków metabolicznych, na utrzymanie różnicy potencjału błonowego komórek, na podstawową przemianę protein i utrzymanie temperatury ciała. RMR na czczo jest mierzony po całonocnej głodówce i po minimum 30-minutowym odpoczynku leżąc. Głównymi czynnikami warunkującymi wartość RMR są:

wzrost, masa ciała i skład, przede wszystkim beztłuszczowa masa ciała (FFM), gdzie głównie zachodzą procesy zużywania generowanej energii. Skład FFM, np. różnice w masie mięśni szkieletowych, jakkolwiek wpływ także zawartości masy tkanki tłuszczowej, wieku, płci jest oczywisty, odpowiada za 80% różnic obserwowanych w RMR pomiędzy osobnikami.

Ponieważ w spoczynku narządy trzewne, jak mózg i serce, wykazują większą aktywność metaboliczną niż mięśnie szkieletowe, osoba z większą proporcją masy mięśniowej w FFM będzie miała paradoksalnie niższą wartość głodowego RMR (co można zaobserwować np. u dorosłych w porównaniu z dziećmi).

Średnio wartość RMR jest zbliżona do 90J/kg FFM/min. np. osoba ważąca 60 kg (ok. 13% zawartości tłuszczu) będzie miała spoczynkową wartość RMR zbliżoną do 5,4 kJ/min.

Efekt termiczny pożywienia (TEF) lub termogeneza indukowana dietą (DIT)

Przyjmowanie pokarmu jest związane z wydatkiem energetycznym (8 – 10%) głodowego RMR i wzrostem zużycia tlenu. DIT winien być mierzony poprzez pośrednią kalorymetrię u osób w spoczynku, aby opisać długoterminowy efekt całkowitego wydatku energetycznego zużytego na pobranie pokarmu.

DIT ulega redukcji w czasie głodu lub w okresie diety wysokotłuszczowej, a rośnie w okresie przekarmienia i diecie wysokowęglowodanowej. Przyjmowanie nasyconych kwasów tłuszczowych także powoduje silniejsze obniżenie TEF niż podaż średnio- i długołańcuchowych nienasyconych kwasów tłuszczowych roślinnych i pochodzenia rybnego.

Wzrost młodego organizmu

Związany z nasiloną syntezą białek i przemian stanowi tylko 25% głodowego RMR u zdrowych dorosłych. Zmiany w syntezie białek, związane z wiekiem i chorobami, warunkują zwiększenie wydatku energetycznego także w tych granicach.

Ostra ekspozycja na zimno powoduje znaczący (nawet czterokrotny w porównaniu z wartością podstawową) wzrost wydatku energetycznego odpowiadającego za dreszcze. Natomiast długoterminowa ekspozycja na zimno powoduje adaptację organizmu (regulowaną hormonalnie zwłaszcza przez hormony tarczycy) i zapotrzebowanie energetyczne wynosi wtedy tylko 10 – 15% RMR.

Wysiłek fizyczny

Maksymalnie tylko 30% dziennego wydatku energetycznego jest przeznaczane na wysiłek fizyczny (w większości populacji na świecie). Jest to spowodowane siedzącym trybem życia. Krótkotrwały, bardzo intensywny wysiłek (biegi, wbieganie po schodach) wymaga znacznego wydatku energetycznego (ponad 100 kJ/min). Ale tak intensywny wydatek może być podtrzymywany tylko przez kilka sekund kosztem spalania węglowodanów. W tym okresie generacja energii jest oparta na procesach beztlenowych i produkcji kwasu mlekowego, a odpoczynek i powrót do stanu poprzedniego trwa długo. Dlatego też w tym typie wysiłku energia zmagazynowana w lipidach jest tracona w bardzo małych ilościach i taki wysiłek fizyczny nie odgrywa istotnej roli w zmniejszeniu masy tłuszczowej ciała.

Udowodniono, że intensywny wysiłek wymaga ciągłego dostarczania węglowodanów do mięśni, podczas gdy umiarkowany, ale trwający długo wysiłek fizyczny jest uwarunkowany utlenianiem wolnych kwasów tłuszczowych. Przez to długotrwałe rodzaje ćwiczeń fizycznych (aerobik, jogging, pływanie, jazda na rowerze) odgrywają znacznie ważniejszą rolę w całkowitym, dziennym wydatku energetycznym oraz w zapobieganiu i leczeniu otyłości.

Dla oceny indywidualnej zdolności do wykonywania ćwiczeń (tolerancja wysiłku) i jej zmian powszechnie używany jest test pomiaru maksymalnego poboru tlenu (VO_2 max). Jest on wyrażony jako mlO_2/kg masy ciała (lub czasem kg FFM)/min) i opisuje maksymalną podaż O_2 jaką może osiągnąć pacjent w ciągu co najmniej 1 minuty zadanych ćwiczeń. Osoby siedzącym trybie życia charakteryzują się niskim VO_2 max, o wartości 30 – 40 $ml/kg/min$. Osoby z wysokim poziomem aktywności fizycznej wykazują wysoką, przekraczającą 60 $ml/kg/min$ wartość VO_2 max. Aktywność fizyczną z wysoką wartością VO_2 max nie może być utrzymywana przez długi okres czasu, jednakże trening zwiększa tolerancję wysiłku i w tych warunkach wysiłek fizyczny może przyczynić się do wzrostu podstawowego (spoczynkowego) wydatku energetycznego (RMR), wynikającego m.in. ze wzrostu masy mięśni (czyli FFM). Dlatego też podtrzymywanie aktywnej rekreacji jak: chodzenie, pływanie, jeżdżenie na rowerze, może być związane ze zwiększeniem proporcji w podstawowym wydatku energetycznym i polecane dla utraty masy ciała; pomimo kontrowersyjnych wypowiedzi, że ujemny poziom równowagi energetycznej jest związany z redukcją spoczynkowego wydatku energii u nieotyłych osób, a ponadto pobudza apetyt. Wykazano, że ta korelacja jest słabsza u otyłych pacjentów, którzy przeszli na wyso-

kowęglowodanową dietę (12, 25, 27, 65). Ponadto aktywność fizyczna zmniejsza objawy uboczne towarzyszące otyłości i jest niezbędna do zwiększenia tolerancji glukozy (102) dla zapobiegania osteoporozie. Wykazano również, że zwiększona aktywność fizyczna zwiększa zdolność pacjentów do przestrzegania restrykcyjnej diety.

Pobudzenie termogenezy

Przeszło 50 lat temu wykazano że katecholaminy (adrenalina, noradrenalina) pobudzają wydatek energetyczny u ludzi. Katecholaminy indukują termogenezę i odpowiadają za stymulację lipolizy w tkance tłuszczowej (udział β_2 - i β_3 - adrenergicznych receptorów) oraz zwiększają oksydację tłuszczu w wielu tkankach (mięśniu sercowym i szkieletowych, trzewiach). Termogenezę pobudzają też hormony tarczycy.

Pewne typy indukowanej przez pokarm termogenezy wydają się być związane z aktywnością sympatycznego układu nerwowego. Spożywanie pokarmu zwiększa poziom katecholamin we krwi i nieselektywny β bloker-propranolol – może częściowo hamować termogenezę wywołaną pokarmem. Termogeneza indukowana przez pokarm może być specyficzna i zależna od tkanki (organu). Wykazano np. że aminokwasy podane *iv* zwiększają termogenezę organizmu o 19%, z czego za połowę tego efektu odpowiedzialna jest śledziona. Natomiast doustne podanie glukozy lub fruktozy nie pobudza termogenezy w tej tkance. Jak wspomniano dieta wysokotłuszczowa hamuje gdy wysokowęglowodanowa pobudza termogenezę (55).

Otyłość i wydatek energetyczny

Niski wydatek energetyczny, nie tylko wynikający z braku aktywności fizycznej ale i występujący w czasie spoczynku, mógłby być jednym z powodów powstawania otyłości. Jednakże udowodniono, że takie zmniejszenie

Sen	4,5
Siedzenie	5,0
Stanie	6,0
Żywy chód (6,4 km/h)	30,0
Bieg (8 km/h)	43,0
Jazda na rowerze (16 km/h)	30,0
Pływanie	28,0

Tab.1 Wydatek energetyczny w czasie wysiłku fizycznego (wartości są podane w kJ/min dla nieotyłych (70kg) osób); (dane według McDonald'a 1998)

spoczynkowego wydatku energetycznego, obserwowane np. w ciężkiej postaci niedoczynności tarczycy, ma małe znaczenie w rozwoju otyłości. 24-godzinny pomiar wydatku energetycznego wykazał, że osoby otyłe nie mają zmniejszonego spoczynkowego wydatku energetycznego w stosunku do osób nieotyłych. Wręcz przeciwnie, osoby otyłe wykazują większy całkowity wydatek energetyczny na osobę, co wynika z większej masy ciała (99). U osób otyłych ze stałą masą ciała podwyższonemu całkowitemu wydatkowi energetycznemu towarzyszy zwykle spoczynkowy wydatek energetyczny podobny do tego, który występuje u nieotyłych pacjentów. Dlatego też rozwój otyłości wymaga dłuższego (lat) okresu czasu, w którym występuje dodatni bilans energetyczny. Bezpośredni związek dodatniego bilansu energetycznego z rozwojem otyłości udokumentowano zamiennie statystycznie tylko w 40% przypadków u Indian Pima. Świadczy to o skomplikowanym mechanizmie wiodącym do rozwoju tego schorzenia.

Redukcja indukowanej przez pokarm termogenezy u otyłych może być drugą po insulinooporności przyczyną zmiany metabolizmu komórek tłuszczowych promujących odkładanie lipidów. Redukcja masy ciała jest prawie zawsze związana z normalizacją lub co najmniej poprawą reaktywności tkanek na insulinę i wzrostem (normalizacją) odpowiedzi termicznej na pożywienie (TEF) (13).

Metabolizm lipidów i węglowodanów w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej

Mięśnie szkieletowe stanowią ponad 30% u kobiet a 40% u mężczyzn (powyżej 65% u wytrenowanych atletów) masy ciała, przez to tkanka ta odgrywa istotną rolę w wydatku energetycznym nawet w stanie spoczynku. Głównym rezerwuarem energii w mięśniach jest glikogen, wypełniający zapotrzebowanie w czasie aktywności fizycznej i będący substratem przemian podczas krótko trwającego wysiłku fizycznego. Mięśnie szkieletowe nie uwalniają lipidów, ale odgrywają istotną rolę w usuwaniu niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA) z krwi w czasie spoczynku, głodu, a szczególnie w czasie długotrwałych ćwiczeń jak i w okresie po spożyciu pokarmów.

Mięśnie szkieletowe odgrywają ważną rolę w metabolizmie aminokwasów i stanowią główny rezerwuuar wolnych aminokwasów w organizmie. Ten organ posiada największą ilość protein w porównaniu z jakąkolwiek inną tkanką, i pomimo że poziom przemian protein jest powolny, to mięśnie mają ważny udział w przemianach protein w organizmie (26, 87).

Zużycie tlenu przez mięśnie szkieletowych w czasie spoczynku jest niskie (4 ml O₂/min/kg mokrej masy), porównując z innymi organami (np. wątroba 60 ml O₂/min/kg mokrej masy) ale ze względu na masę mięśnie są głównym konsumentem tlenu w ciele, a różnorodność masy mięśniowej warunkuje osobniczą zmienność w spoczynkowym wydatku energetycznym.

U nieotyłych pacjentów biała tkanka tłuszczowa stanowi 20% masy ciała u mężczyzn i 30% u kobiet, jednakże będąc głównym źródłem niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych NEFA (główne paliwo energetyczne) tkanka tłuszczowa stanowi ważny czynnik regulujący wydatek energetyczny. U otyłych tkanka tłuszczowa rośnie nieprawidłowo, pomimo że nie jest tak aktywna metabolicznie jak ten organ u szczupłych, jednak poprzez swoją masę wpływa znacznie na wydatek energetyczny.

Tkanka tłuszczowa odgrywa ważną rolę w regulacji poziomu triglicerydów (TG) we krwi (bogate w TG lipoproteiny), będąc odpowiedzialną za dostarczanie NEFA przez krążenie wrotne do wątroby. Stanowi to czynnik inicjujący syntezę TG i apoprotein w wątrobie, czyli przyczynia się do uwalniania bogatych w TG lipoprotein – VLDL. VLDL są dostarczycielem NEFA dla tkanek w okresie między posiłkami i podczas głodu. Za uzupełnianie niedoboru i tworzenie zapasowych magazynów energii w tkance tłuszczowej odpowiedzialne jest wychwytywanie kwasów tłuszczowych z chylomikronów do adipocytów w okresie poposiłkowym. Nagromadzenie brzusnej (w sieci trzewi) tkanki tłuszczowej odgrywa istotne znaczenie w niepomyślnych zmianach metabolicznych w przebiegu otyłości. Metabolizm adipocytów tkanki brzusnej (adipocyty sieci trzewnej) jest stosunkowo mniej poznany z powodu ograniczonego dostępu do materiału (laparoscopia, zabiegi operacyjne w jamie brzusnej) i większość wiadomości pochodzi z obserwacji *ex vivo* (hodowle komórkowe tkanki z operacji lub biopsji) lub z modeli zwierzęcych.

Tkanka tłuszczowa odgrywa bardzo małą rolę w dystrybucji glukozy i metabolizmie aminokwasów w organizmie.

Metabolizm brązowej tkanki tłuszczowej jest związany z termogenezą (nasilone procesy beta-oksydacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach). Adipocyty te magazynują bardzo małe ilości rozproszonych w cytoplazmie lipidów, charakteryzują się natomiast znaczną ekspresją PPAR- α i większą ilością dużych mitochondriów w cytoplazmie. Pojedyncze tego typu komórki znajdują się rozproszone w tkance tłuszczowej dorosłego organizmu u ludzi i nie wydaje się, by miały istotny udział

w całkowitym wydatku energetycznym u dorosłych. Jednakże według Cinti'ego obecność tej tkanki może odgrywać ważną rolę w termoregulacji u noworodków, a jej brak może mieć istotne znaczenie w procesie wczesnego rozwoju oporności na insulinę, szczególnie u noworodków z niską wagą urodzeniową (13, 26).

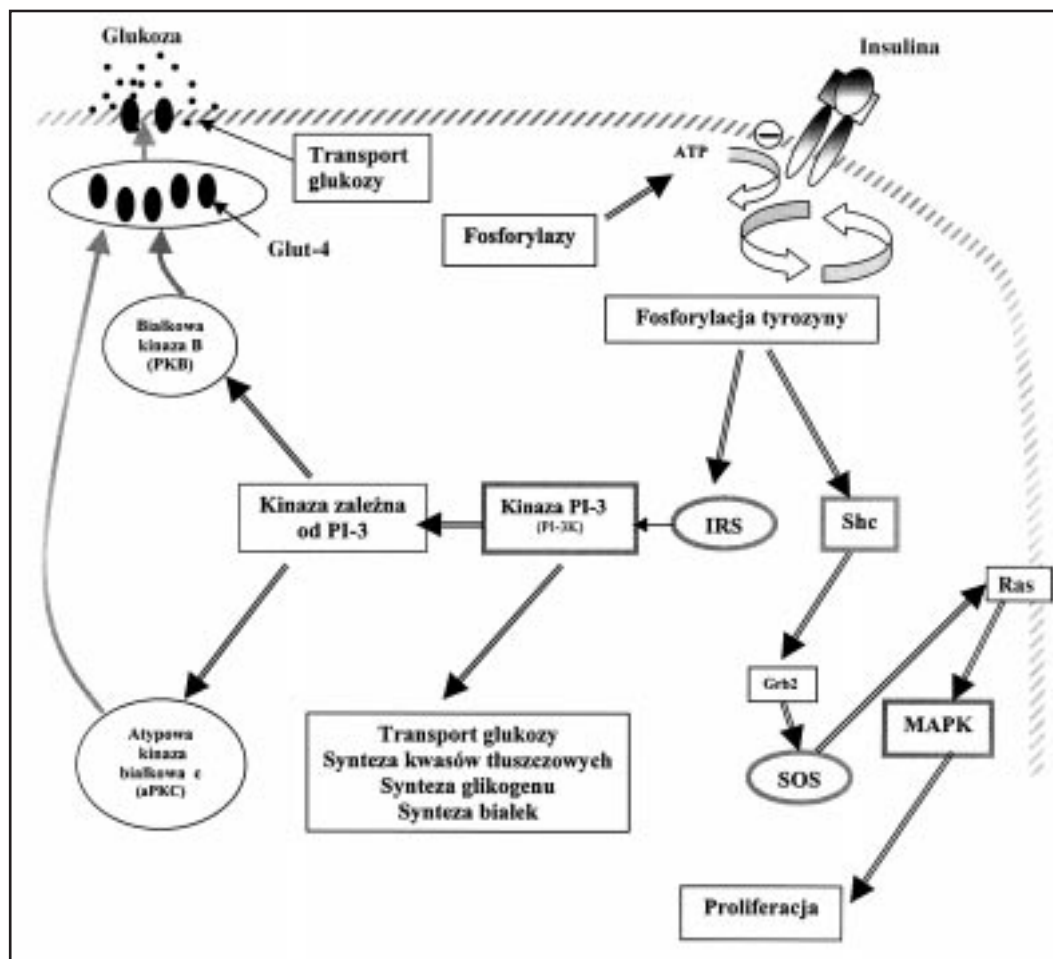
Udział mięśni i tkanki tłuszczowej w wydatku energetycznym

Do najsilniejszych mechanizmów utrzymujących homeostazę gospodarki energetycznej ustroju należy aktywność biologiczna insuliny. Mechanizm poposiłkowego wyrównania poziomu glukozy polega na gwałtownym zahamowaniu endogennej produkcji glukozy przez wątrobę, a na obwodzie na wzroście wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe i w mniejszym stopniu przez białą tkankę tłuszczową.

Podobny proces można zaobserwować w przypadku poposiłkowego „oczyszczania” chylomikronów z triglicerydów w krążeniu. Endotelialna lipaza lipoproteinowa w kapilarach penetrujących tkankę tłuszczową i mię-

śnie szkieletowe, „wycina” NEFA z TG chylomikronów. NEFA są dostarczane do komórek i ich mitochondriów z udziałem transporterów kwasów tłuszczowych (FATP, ang. fatty acid transport protein czy FABP, ang. fatty acid binding protein), co powoduje obniżenie się poziomu TG i NEFA w krążącej krwi. W adipocytach NEFA z powrotem są przekształcane w TG na drodze zależnych od insuliny przemian. W tym czasie zahamowaniu ulega aktywność zależnej od hormonów (głównie w wyniku działania insuliny) lipazy tkanki tłuszczowej, co zapobiega hydrolizie TG i stymuluje gromadzenie NEFA pod postacią TG wewnątrz adipocytów (tzw. proces dojrzewania, różnicowania się adipocyta).

Pomiędzy posiłkami (w okresie głodu) i przy niskim poziomie insuliny aktywacja adrenergiczna hormonowrażliwej lipazy w adipocytach powoduje hydrolizę TG tkanki tłuszczowej i uwalnianie NEFA do krążenia. Zapotrzebuje to wątrobę w NEFA służące do syntezy VLDL, które są dystrybutorami TG/NEFA w okresie głodu. W prawidłowej przemianie insulinozależna glukoneogeneza w wątrobie jest odpowiedzialna za „endogenną syntezę



Ryc.1 Schemat wewnątrzkomórkowego działania insuliny.

⊖ - hamowanie, IRS - kinaza substratu receptora insulinowego, MAPK - kinaza MAP, Shc- tzw. „białko dokujące”

glukozy” i za utrzymywanie fizjologicznego poziomu glukozy we krwi i jej dystrybucji tkanekowej w okresie głodu.

W okresie zwiększonego napływu NEFA i nasilonego procesu spalania kwasów tłuszczowych dochodzi w mięśniach szkieletowych do hamowania oksydacji glukozy. Bierze w tym udział zahamowanie aktywności dehydrogenazy pirogronianu przez pochodzący od lipidów acetylo-CoA (w cyklu glukoza-kwasy tłuszczowe, Randle'a). Prowadzi to do efektu „odbicia” powodującego zmniejszenie poboru glukozy przez mięśnie i przez to pogłębia insulinooporność (70). Wyniki badań ostatnich lat w zrozumieniu działania insuliny przyniosły znaczny postęp w wyjaśnieniu tych mechanizmów.

Molekularne mechanizmy działania insuliny

Aktywność biologiczna insuliny na poziomie komórkowym rozpoczyna się po jej przyłączeniu do receptora na powierzchni komórki i aktywacji kinazy tyrozynowej podjednostki beta, katalizującej reakcję fosforylacji grup hydroksylowych określonych reszt tyrozynowych wewnątrzkomórkowej części receptora (ryc.1). Autofosforylacja receptora zwiększa jego aktywność jako kinazy tyrozynowej pozwalając przyspieszyć fosforylację innych substratów. Z drugiej strony fosforylacja innych miejsc tyrozynowych w obrębie receptora hamuje jego aktywność (autoregulacja). W ten sposób nie tylko wiązanie insuliny ale autofosforylacja i defosforylacja mediowane przez specyficzne fosfatazy regulują aktywność receptora insulinowego na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego (30). W odpowiedzi na aktywację receptora insuliny dochodzi do fosforylacji reszt tyrozynowych takich białek jak IRS-1,-2,-3,-4 (ang. insulin receptor substrate) oraz tzw. białek dokujących, takich jak Shc, Gab-1 i p62doc. Po fosforylacji przez zaktywowany receptor insulinowy odłączają się one od receptora i są rozpoznawane przez domeny SH2 (ang. src-homology-2) innych białek komórkowych. Jednym z nich jest nieenzymatyczne białko adaptorowe Grb-2. IRS i Shc przyłączają się do kompleksu Grb2-SOS, co prowadzi do aktywacji białek Ras i kinazy ERK MAP. Pobudzenie tych kinaz jak również innych nie do końca jeszcze poznanych, takich jak p38, SAP/JNK czy pp90S6 oraz fosforylacja różnych czynników transkrypcyjnych w jądrze komórkowym powoduje aktywację procesów komórkowych związanych z działaniem insuliny, takich jak mitozę, synteza białek oraz wzrost i różnicowanie komórek (40, 78).

W procesie przekazywania sygnału po przyłączeniu insuliny do jej receptora biorą

udział różne czynniki. Kinaza 3-fosfoinozytolu (PI3), składająca się z następujących podjednostek: p85- α , AS53, p50- α , p85- β i p55PIK, jest jednym z dziewięciu znanych białek dokujących związanych z białkiem IRS. Aktywacja PI3 kinazy przez związanie podjednostki p85 do IRS1 podnosi poziom 3,4 dwufosforanu fosfatydyloinozytolu i 3, 4, 5 trójfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP3). PIP3 jest wtórnym przekaznikiem umożliwiającym kinazie-1 zależnej od fosfoinozytolu fosforylację kinazy białkowej B (PKB, Akt) i izoenzymów kinazy białkowej C (PKC ξ i PKC ι/λ). Aktywacja PKB i izoenzymów PKC mediuje przemiany glukozy spowodowane działaniem insuliny poprzez translokację transporterów glukozy (GLUT4) do błony komórkowej. PKB powoduje fosforylację i inaktywację kinazy-3 syntazy glikogenu (GSK-3), która jest głównym inhibitorem syntezy glikogenu w mięśniach. W ten sposób aktywacja PKB przez receptor insulinowy promuje przekształcanie wewnątrzkomórkowej glukozy do glikogenu. Insulina może także aktywować syntazę glikogenową przez wzrost jej defosforylacji przez białkową defosfatazę-1 (PP1). Jakkolwiek niepewne jest, czy insulina indukuje fosforylację związanej z glikogenem jednostki regulatorowej PP1, która uczestniczy w tym procesie (18).

Wysilek aktywuje ekspresję GLUT-4 na błonie komórkowej, niezależnie od indukowanej przez insulinę PI3K; w ten sposób działa synergistycznie w wykorzystaniu glukozy przez mięśnie, poprawiając jej tolerancję (54, 102) (ryc. 2).

Znane genetyczne mechanizmy insulinooporności

Zgodnie z hipotezą „oszczędnego genotypu” (ekspresja białek mająca na celu przetrwanie organizmu w warunkach niedoboru), predyspozycje do wystąpienia insulinooporności miały chronić osobników w okresach braku pożywienia poprzez redukcję mięśniowego wykorzystania glukozy, faworyzując wykorzystanie glukozy w ważnych życiowo organach, takich jak mózg. Zmiany w DNA pojawiły się i kumulowały przez tysiące lat, pomagając przetrwać organizmom, mającym lepiej przystosowany materiał genetyczny (1). Tymczasem pojawienie się zmian środowiskowych, takich jak nadmierne, hiperkaloryczne pożywienie, wzrost jego dostępności, zmniejszenie aktywności fizycznej w połączeniu z genetyczną predyspozycją do wystąpienia insulinooporności, indukuje nieprawidłowe wykorzystanie glukozy i w konsekwencji rozwój cukrzycy i otyłości.

Opisane mutacje receptora insulinowego występują rzadko, w ogólnej populacji (49).

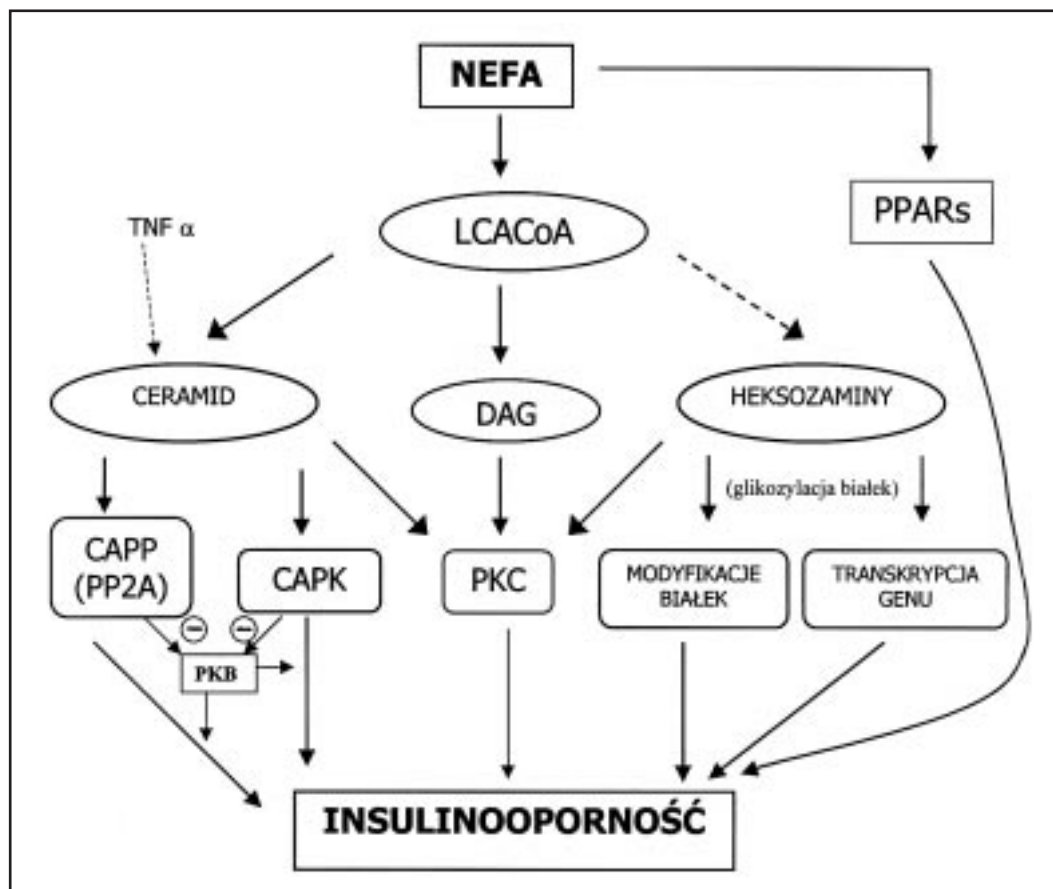
Polimorfizm IRS-1 jest bardziej powszechny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM 2). Polimorfizm glicyna 972 arginina (G972R) znaleziony został w populacji kaukaskiej (częstość w populacji z DM 2 wynosiła 10,7%, bez DM 2: 5,8%). Otyli nosiciele tej mutacji mieli większe predyspozycje do wystąpienia insulinoporności (5). Jakkolwiek polimorfizm ten nie został znaleziony u Indian Pima (1) oraz u Hindusów z cukrzycą (39). Inne opisane polimorfizmy IRS-1 (P190R, M209T, S809F, czy mutacje nieme: warianty nukleotydów L142, G625, A804) nie odgrywają istotnej patognomicznej roli u pacjentów z cukrzycą, jakkolwiek obserwuje się predyspozycję do pogarszania wrażliwości na insulinę u pacjentów, którzy dodatkowo są nosicielami polimorfizmu G972R. Opisane w piśmiennictwie polimorfizmy dotyczące IRS-2 czy IRS-4 nie są związane z DM 2 czy insulinopornością (5).

Mutacje genów fosfataz fosfotyrozynowych (PTPs). Fosfatazy te są odpowiedzialne za defosforylację receptora insulinę i IRS; w ten sposób hamują sygnał indukowany przez

przyłączenie insuliny do receptora. Zwiększenie aktywności białkowej fosfatazy tyrozynowej 1B (PTP-1B) i fosfatazy związanej z antygenem leukocytarnym (LAR) jest obserwowane w mięśniach pacjentów z DM 2 i otyłością (3). Mimo to nie zostały opisane żadne polimorfizmy genów PTP-azy.

Także nie znaleziono zależności między występowaniem polimorfizmu podjednostki p85 kinazy PI3 (metionina326izoleucyna) a cukrzycą, jakkolwiek u homozygotycznych nosicieli można było zauważyć nieprawidłową tolerancję glukozy w DTTG (35).

Dowody na występowanie innych mutacji związanych z insulinopornością (np. genów białek Ras – gen Rad) czy otyłością (receptor (3 adrenergiczny, PPARs, lipaza czy inne geny odpowiedzialne za wykorzystywanie i magazynowanie kwasów tłuszczowych i lipidów) wymagają potwierdzenia przez dalsze genetyczne, biochemiczne, kliniczne i epidemiologiczne badania. Niektóre mechanizmy związane z tymi zjawiskami zostały zaproponowane niedawno lecz wymagają potwierdzenia (1, 7, 53, 61, 78).



Ryc.2 Przekształcenie wewnątrzkomórkowych wolnych (niezestryfikowanych) kwasów tłuszczowych (NEFA), w szczególności zaś palmitynowego, oleinowego i linolowego do długołańcuchowych form acetylo-CoA (LCACoAs) i molekularne procesy związane z rozwojem insulinoporności (poprzez fosfatazę białkową aktywowaną ceramidami (CAPP), kinazę białkową aktywowaną ceramidami (CAPK), fosfatazę białkową 2A (PP2A), kinazę białkową C (PKC), kinazę białkową B (PKB), modyfikację białek oraz transkrypcję odpowiednich genów).

Wpływ hiperglikemii na syntezę kwasów tłuszczowych i lipogenezę

Dieta wysokowęglowodanową lub hiperglikemia powstająca w wyniku insulinooporności wpływa na zwiększoną syntezę wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów w komórkach wątroby i tkanki tłuszczowej. Ten fizjologiczny proces jest naturalną odpowiedzią organizmu na nadmiar substancji bogatoenergetycznych i prowadzi do powstawania i odkładania substancji zapasowych w postaci triglicerydów w adipocytach tkanki tłuszczowej. Enzymy odpowiedzialne za różne etapy lipogenezy w wątrobie i tkance tłuszczowej regulowane są przez stężenia cukrów prostych lub ich metabolitów na dwóch poziomach. Pierwszym poziomem regulacyjnym, o bardzo szybkim działaniu, następującym w czasie kilku minut, jest aktywacja allosteryczna enzymów zależnych od ilości substratu, bądź modyfikacja posttranslacyjną tych enzymów. Drugim poziomem regulacji jest regulacja na poziomie transkrypcji genów, która doprowadza do zwiększonej syntezy białek enzymatycznych i wymaga kilku godzin czasu od zadziałania bodźca. Ważną rolę regulacyjną enzymów szlaku lipogenezy, zarówno na poziomie aktywności katalitycznej jak i poziomie regulacji ekspresji genów, mają również hormony tarczycy, insulina i glukagon. (80)

Enzymy syntezy kwasów tłuszczowych: karboksylaza acetylo-CoA (ACC), syntaza wolnych kwasów tłuszczowych (FAS), liaza ATP-cytrynianu i białka transportujące acylo-CoA z mitochondrium do cytozolu komórkowego, (gdzie następuje synteza kwasów tłuszczowych), enzymy glikolizy dostarczające produktów do syntezy oraz enzymy zaangażowane w przemianę NAD → NADPH, dostarczające potencjału redukcyjnego, są regulowane zmianami stężeń glukozy i jej produktów. Z uwagi na ich dużą złożoność wzajemne procesy regulacyjne na poziomie transkrypcji nie są jeszcze w pełni poznane.

Opisano sekwencję promotora kinazy pirogronianowej w pozycji -172 do -124 nazwaną „carbohydrate response element”, która może być sekwencją genu wiążącą jak dotąd nie poznany czynnik lub kompleks czynników transkrypcyjnych, których działanie jest wrażliwe na zmiany glukozy (38).

Karboksylaza acetylo-CoA (ACC), enzym kluczowy zaangażowany w pierwszy etap biosyntezy kwasów tłuszczowych, jest regulowany przez stężenie zarówno glukozy jak i insuliny na wielu poziomach. Regulatorem transkrypcji genu glukokinazy jest insulina, dla której w sekwencji promotora genu glukokinazy poznano tzw. „insulin regulatory element” - sekwencję wrażliwą na stężenie insuliny.

Hormony tarczycy działając przez swoje receptory jądrowe są również odpowiedzialne za wątrobową regulację genów lipogenezy (43).

Najnowsze osiągnięcia medycyny molekularnej pokazują jak bardzo złożone procesy regulacyjne stoją na straży homeostazy przemian związków energetycznych, którą może zaburzyć toczący się proces chorobowy a pogłębić wadliwe żywienie.

Proponowane mechanizmy insulinooporności indukowanej przez lipidy w otyłości

Insulinooporność może wystąpić już we wczesnych etapach otyłości, zaś długo trwająca otyłość może obniżać odpowiedź insuliny na stymulację glukozą jak i zniszczenie komórek β wysp trzustkowych (12, 76).

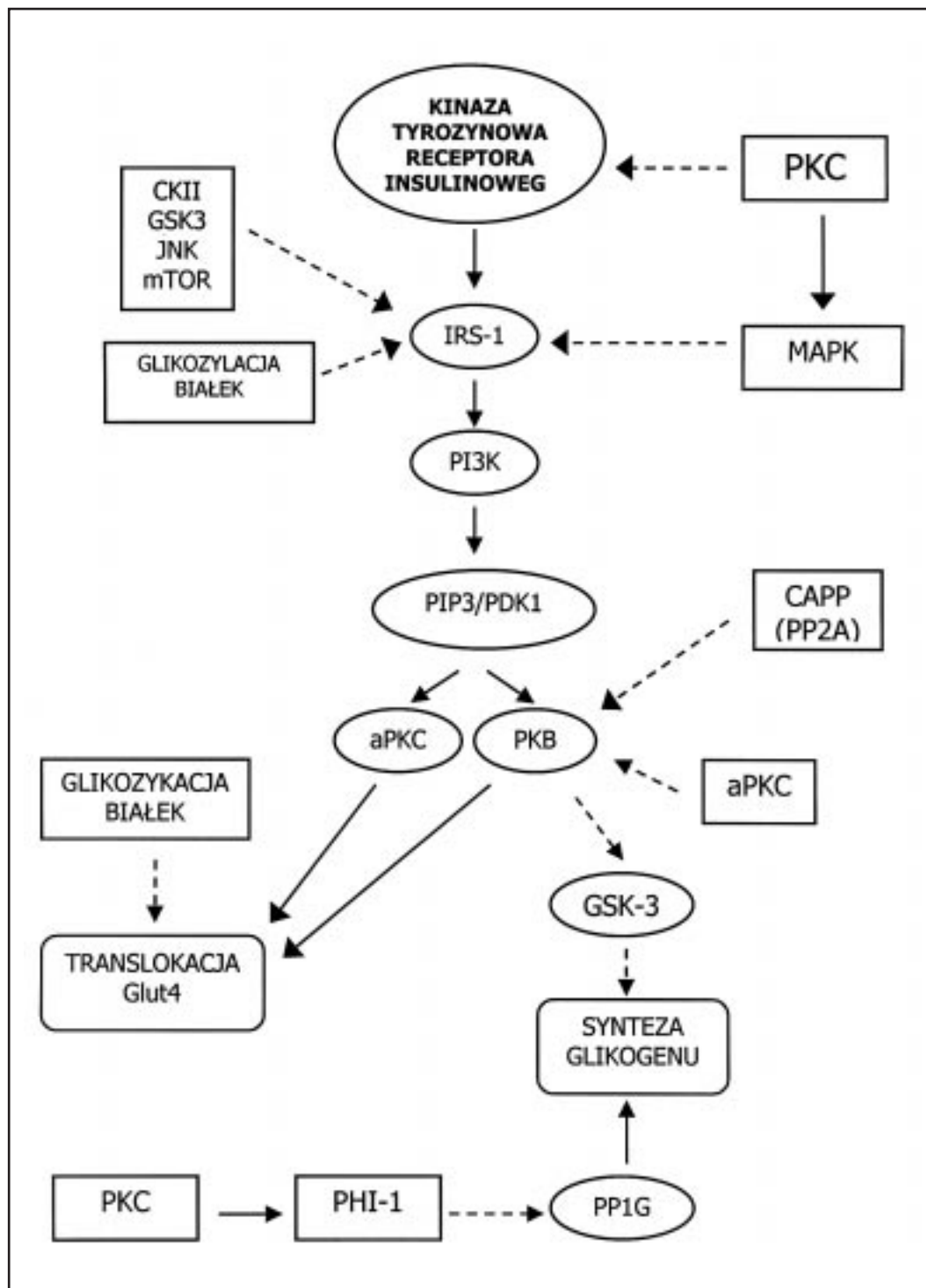
Obserwowano zmniejszenie ekspresji receptora insulinowego, spadek aktywności kinazy tyrozynowej w komórkach mięśni szkieletowych i komórkach tłuszczowych oraz normalizację aktywności receptora insulinowego, normalizację hiperinsulinemii oraz tolerancji glukozy poprzez redukcję masy ciała (15, 63). To sugeruje, że oporność na insulinę i hiperinsulinemia są zjawiskami wtórnymi do otyłości. Kilka różnych mechanizmów zostało zaproponowanych dla wyjaśnienia powyższych zjawisk.

Jednym z pierwszych mechanizmów proponowanych był udział czynnika martwicy guzów. Stwierdzono, że TNF α nadmiernie generowany w tkance tłuszczowej pacjentów otyłych powoduje wzrost fosforylacji seryny czynnika IRS-1; tym samym hamuje przekaźnictwo insuliny w mięśniach i komórkach tłuszczowych (64). Aktualnie sugeruje się, że tkankowe formy TNF α , które nie są wydzielane, mogą obniżać wagę ciała prowadząc do zależnego od insulinooporności przyspieszenia lipolizy, ale nie jest to bezpośrednio powiązane z insulinoopornością w innych tkankach, chyba że TNF α uwalniany jest do krążenia. Jakkolwiek obecna w krążeniu uwalniana przez proteolizę „rozpuszczalna” forma receptora czynnika nekrozy hamuje jego aktywność w krążeniu. (98).

W mięśniach szkieletowych pacjentów otyłych wykazano obniżenie ekspresji i fosforylacji IRS-1 oraz obniżenie aktywacji kinazy PI3 (30). Sugeruje się, że może to być zależne od podwyższonego poziomu kwasów tłuszczowych NEFA we krwi (20). NEFA są odpowiedzialne za obniżenie ekspresji GLUT-4 w komórkach mięśni szkieletowych, a co za tym idzie nieprawidłowe wykorzystanie glukozy i w konsekwencji zaś hiperinsulinemii, spowodowaną z jednej strony stymulacją wydzielenia insuliny przez komórki β , a z drugiej zahamowaniem katabolizmu insuliny w wątrobie (53).

Otyli pacjenci z zespołem polimetabolicznym w większości przypadków wykazują insulinoporność, jednak nie wszyscy otyli pacjenci rozwijają podobne objawy zespołu polimetabolicznego, nawet w sytuacji, gdy występuje insulinoporność. Z raportu WHO z roku 1997 wiemy, że Indianie Pima są grupą etniczną z wysoko rozpowszechnioną otyłością, insu-

linoopornością oraz z DM 2, ale bez nadciśnienia i dyslipidemii. Także u otyłych mieszkańców wysp Pacyfiku, Afrykańczyków, Meksykańczyków oraz Amerykanów wystąpienie insulinoporności nie wiąże się z nadciśnieniem, w przeciwieństwie do populacji kaukaskiej (23, 88). Epidemiologiczna analiza różnych populacji (grup etnicznych) popiera więc



Ryc.3 Schemat przedstawiający wpływ insuliny na procesy związane z regulacją metabolizmu glukozy. PKC- kinaza białkowa C, PKB- kinaza białkowa B, PI3K- kinaza fosfo-3- inozytolu, CAPP- fosfatasa białkowa aktywowana ceramidami, GSK 3- kinaza- 3 syntazy glikogenu,PDK1- fosfoinozytolo- zależna kinaza 1, PP2A- fosfatasa białkowa 2A, PP1G- fosfatasa białkowa-1 glikogenu, PIP3- fosfatydyloinozytolo-3,4,5.- trifosforan, aPKC- atypowa kinaza białkowa C, IRS-1- kinaza substratu receptora insulinowego

hipotezę, że genetyczne uwarunkowania determinują objawy zespołu polimetabolicznego.

Zgodnie z aktualnym rozumieniem rozwoju DM 2 długotrwała insulinooporność kompensowana we wczesnych okresach przez hipersekrecję insuliny prowadzi do wyczerpania komórek β wysp trzustkowych, pogarsza wydolność receptora insulinowego i w końcu pojawiają się kliniczne i biochemiczne objawy cukrzycy (72). Stwierdzono, że krewni pierwszego stopnia pacjentów z DM 2 wykazują nieprawidłowości kinazy tyrozynowej receptora insulinowego oraz redukcję aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych (34). Także zostało udowodnione, że w 85% przypadków otyłość współlistnieje z DM 2 i, że pewnego stopnia otyłość (szczególnie brzuszna) pogarsza wydolność komórek β i wrażliwość na insulinę (1).

Podczas gdy genetyczne czynniki z dużym prawdopodobieństwem przyczyniają się do spadku wrażliwości na insulinę oraz do upośledzenia funkcji komórek β , podwyższona dostępność lipidów (podwyższenie poziomu NEFA we krwi w otyłości) prowadzić może do spadku biologicznej aktywności insuliny. Sugeruje się, że cykl Randle'a odpowiada za korelację między lipidami i zmniejszoną wrażliwością na insulinę w mięśniach szkieletowych. Obniżona oksydacja glukozy pojawia się w obecności zwiększonej oksydacji FA drogą zahamowania dehydrogenazy pirogronianowej przez pochodzący z lipidów acetylo-CoA. Jednakże w sytuacji nadmiernej podaży lipidów - indukowana insulinooporność tkankowa nie jest związana ze wzrostem oksydacji lipidów i podwyższeniem poziomu cytrynianu i glukozy-6-fosforanu w komórce (74). Wydaje się, że pewne pochodne przemian wolnych kwasów tłuszczowych same mogą być wtórnymi przekazywaczami, tym samym zwiększona tkankowa dostępność lipidów może powodować aktywację dróg prowadzących do upośledzenia sygnałów insulinowych (78).

Osoczowe NEFA (szczególnie palmitynowy, oleinowy i linolenowy) są przekształcane w długołańcuchowe formy acetylo-CoA (LCACoAs) zanim zostaną przetransportowane przez błonę mitochondrialną przy udziale palmitylotransferazy karnitynowej i następnie zostaną zmetabolizowane podczas procesu β oksydacji. LCACoAs służą także jako substraty do estryfikacji NEFA i syntezy triglicerydów oraz fosfolipidów. NEFA i LCACoAs mogą modulować aktywność PKC bezpośrednio lub przez zamianę do diacyloglicerolu (DAG). Palmitylo-CoA ponadto jest substratem w syntezie *de novo* ceramidu, który jest także wtórnym przekazywaczem dla TNF α . W ten sposób NEFA i LCACoAs mogą stymulować fosfatażę białkową aktywowaną ceramidami (CAPP)

oraz kinazę białkową aktywowaną ceramidami (CAPK), potęgując działanie TNF α związane z hamowaniem PKB (59) (rys. 2).

Zwiększona dostępność NEFA powoduje również zwiększenie syntezy heksozamin, co może prowadzić do aktywacji PKC, glikozylacji białek oraz modyfikacji transkrypcji genów. NEFA samodzielnie lub ich metabolity (prostanoidy, leukotrieny, HODE, HETE, fosfolipidy itd.) mogą wiązać się bezpośrednio do czynników transkrypcyjnych, takich jak PPARs (ang. peroxisome proliferator-activated receptors) prowadząc do zmiany ekspresji genów uczestniczących w metabolizmie lipidów i glukozy (4, 79, 94). Ostatnio sugeruje się, że białka wiążące element regulatorowy steroli (SREBPs, ang. sterol regulatory element binding proteins) są ważnym ogniwem między homeostazą cholesterolu, różnicowaniem adipocytów oraz insulinoopornością. SREBP1 (czynnik określający różnicowanie się adipocytów 1, ang. ADD 1) jest ważnym czynnikiem modulującym metabolizm kwasów tłuszczowych; brak jego ekspresji w wątrobie skutkuje nieprawidłową fosforylacją IRS-2 (18, 98) (rys.3).

Hamowanie aktywności kinazy substratu receptora insulinowego (IRS) jest, jak się również okazało, bezpośrednio związane z działaniem lipidów. Zjawisko to obserwowano u chorych z DM 2, ale nie zawsze zaś u osób otyłych (50). Insulinooporność związana z obniżeniem fosforylacji tyrozyny IRS-1 oraz indukowanej przez IRS-1 aktywacji PI3K została wykazana w mięśniach szkieletowych osób otyłych niezależnie od współlistnienia DM 2 (30). Przypadki insulinooporności spowodowane gwałtownym podniesieniem poziomu NEFA w surowicy u ludzi są związane ze wzrostem rozmieszczenia błonowego PKC θ w mięśniach szkieletowych (9, 31, 52). Zwiększenie przemieszczania PKC ϵ i PKC θ , aktywności PKC, stężenia DAG, wraz z podwyższonym poziomem lipidów w mięśniach, jest obserwowane w zwierzęcych modelach insulinooporności, u przekarmianych glukozą szczurów (nawet po normalizacji glukozy we krwi), u otyłych szczurów oraz u szczurów z chwiejną (nie wyrównaną) cukrzycą (*Psammomys obesus rats*) Te zjawiska obserwuje się również przed wystąpieniem insulinooporności spowodowanej nadmiernie kaloryczną dietą (52, 69, 81). Insulina i hiperglikemia wspólnie są odpowiedzialne za podwyższenie poziomu DAG i aktywację PKC. PKC jest odpowiedzialny za fosforylację i inaktywację syntazy glikogenowej w mięśniach szkieletowych. Te obserwacje potwierdzają związek między insulinoopornością i aktywacją PKC, w szczególności form PKC ϵ i PKC θ , obserwowaną również w sytu-

acji zwiększonej dostępności lipidów w mięśniach szkieletowych.

Inny mechanizm leżący u podłoża indukowanej lipidami insulinooporności w tkankach zależnych od insuliny może być związany ze wspomnianym powyżej nagromadzeniem ceramidów w komórce w wyniku bezpośredniej aktywacji sfingomielinazy przez $TNF\alpha$, lub syntezy ceramidów *de novo* z seryny i LCACoAs (palmitoCoA). Ceramidy są odpowiedzialne za zmniejszenie aktywności PKB, w ten sposób hamują mediowane przez insulinę zużycie glukozy w adipocytach oraz syntezę glikogenu. Pogorszenie insulinooporności spowodowane ceramidami może także odbywać się przy udziale innych mechanizmów, takich jak np. aktywacja PKC (78).

Zwiększona dostępność wolnych kwasów tłuszczowych powoduje hamowanie przez acetyloCoA dehydrogenazy pirogronianowej i akumulację pirogronianu i fruktozo-6-fosforanu w komórce (w cyklu Randle'a). W konsekwencji amidotransferaza fruktozo-6-fosforanu (GFAT) przekształca proporcjonalnie więcej fruktozo-6-fosforanu do glukozamino-6-fosforanu, który podlega acetylacji i urydylacji i powstaje większa ilość UDP-N-acetyloglukozaminy (UDP-GlcNAc). UDP-GlcNAc jest substratem dla glikozylacji białek, co może hamować przekaznictwo komórkowe związane z działaniem insuliny. Podanie szczurom glukozaminy lub też lipidów skutkowało znacznym obniżeniem rozmieszczenia glukozy w mięśniach zależnego od insuliny (36, 37). W hodowlach adipocytów (3T3-L1) zmniejszenie wewnątrzkomórkowego ATP sugeruje mechanizm indukowanego przez glukozaminę zahamowania przekaznictwa insulinowego (44). Po podaniu glukozaminy nie obserwowano redukcji ATP w mięśniach (36).

Innym możliwym mechanizmem indukowanej przez heksozaminę insulinooporności jest wpływ na ekspresję pewnych genów. Glikozylacja czynnika transkrypcyjnego Sp1 chroni go przed proteolityczną degradacją, zaś heksozaminy aktywują transkrypcję $TGF\beta$ i w ten sposób promują syntezę białek matrix. Z kolei białka matrix pozakomórkowego hamują przekaznictwo komórkowe zależne od insuliny poprzez hamowanie IRS-1 i fosforylacji PI3K (16, 28).

Wszystkie tkanki zawierają triglicerydy, jako źródło cytoplazmatycznych długołańcuchowych estrów acylo-CoA (cLCACoAs), metabolicznie aktywnych form kwasów tłuszczowych. Zwiększenie poziomu cytoplazmatycznych triglicerydów obserwowane w otyłości nie jest ograniczone do tkanki tłuszczowej, ale występuje również w innych tkankach, takich jak mięśnie, wątroba czy komórki β wysp trzustkowych (77). Istnieje stała równowaga między cy-

toplazmatycznym TG i poziomem LCACoAs. Podwyższony poziom obu tych form pojawia się w mięśniach szkieletowych u pacjentów z otyłością brzuszną (66). W komórkach β wysp trzustkowych LCACoAs powoduje obniżenie progu wydzielania insuliny na stymulację glukozą, co prowadzi do obserwowanej w pierwszym etapie hiperinsulinemii, która ma kompensować zjawisko zmniejszonej wrażliwości receptorów insulinowych na obwódzie.

ATP wykorzystywany przez komórki powstaje w mitochondriach podczas oksydatywnej fosforylacji. Pompy protonowe w mitochondrialnym łańcuchu transportującym elektrony tworzą gradient protonowy (H^+) wzdłuż błony mitochondrialnej. Główna część gradientu protonowego jest wykorzystana do fosforylacji ADP do ATP przy udziale syntazy ATP. Specjalne białko transporterowe ANT (ang. adenosine nucleotide translocator) bierze udział w transporcie cytoplazmatycznego ADP do mitochondrium, gdzie może on podlegać procesowi oksydatywnej fosforylacji (10, 84). Wykazano, że nawet fizjologiczne stężenie LCACoAs, szczególnie nasyconych kwasów tłuszczowych o długości 12 – 18 atomów węgla, hamuje mitochondrialną wymianę ADP/ATP mediowaną przez ANT. W ten sposób, przez obniżenie mitochondrialnego ADP, nasila powstawanie wolnych rodników tlenowych przez zablokowanie przemian mitochondrialnego łańcucha oddechowego (7). Komórki β wysp trzustkowych wykazują niską zdolność antyoksydacyjną, a kumulujące się wolne rodniki mogą w pierwszym rzędzie stymulować hiperplazję komórek β . LCACoAs mogą również początkowo obniżyć próg wydzielania insuliny po stymulacji glukożą (14, 69). Te mechanizmy mogą więc być odpowiedzialne za wczesną hiperinsulinemii obserwowaną w stanach nadmiernej podaży tłuszczów pokarmowych oraz w otyłości. Natomiast trwająca długo generacja wolnych rodników może być odpowiedzialna za destrukcję komórek β przez depozyty amyloidowe i następowy rozwój cukrzycy typu 2 obserwowany w otyłości.

Obecność triglicerydów stwierdza się również w cytoplazmie komórek śródbłonna, co może być związane z jego dysfunkcją, objawiającą się np. mikroalbuminurią (21, 85). Wzrost generacji tlenowych wolnych rodników po stymulacji NEFA/LCACoAs przez śródbłonek oraz komórki mięśni gładkich naczyń powoduje nalenie uszkodzenia ściany naczyń, jak również oksydacyjną modyfikację lipoprotein LDL, co w połączeniu z aterogennym profilem lipidów we krwi (małe, gęste LDL typu B), obserwowanym w centralnej otyłości i cukrzycy ułatwia zrozumienie rozwoju wczesnej miażdżycy u tych pacjentów.

Otyłość/insulinooporność a zmiany w metabolizmie lipoprotein

Podwyższenie stężenia triglicerydów, obniżenie stężenia HDL i obecność małych, gęstych LDL stanowią podstawowe zmiany w profilu lipidowym krwi w zespole polimetabolicznym. Te zmiany są następstwem samej insulinooporności, jakkolwiek otyłość nasila dyslipidemie przez bezpośrednie dostarczanie NEFA do krążenia wrotnego przez przyspieszenie lipolizy w zwiększonej masie brzusznej tkanki tłuszczowej (2).

Jedną z głównych cech insulinooporności jest nadmierna koncentracja NEFA we krwi, co jest wynikiem utraty hamującego działania insuliny na hormonowrażliwą lipazę tkanki tłuszczowej. Akumulacja wolnych kwasów tłuszczowych stymuluje w wątrobie nadmierną syntezę triglicerydów wzbogacających frakcję VLDL. Takie cząsteczki są powoli metabolizowane przy udziale endotelialnej lipazy lipoproteinowej i pozostają przez dłuższy okres czasu w krążeniu. To prowadzi do hipertriglicydemii i powoduje także przyspieszenie zamiany triglicerydów z estrami cholesterolu z pozostałych lipoprotein, takich jak HDL, LDL przy czynnym udziale białka transportującego estry cholesterolu (CETP) i białka transportującego fosfolipidy (PLTP). Wzbogacone w triglicerydy LDL nie są metabolizowane drogą fizjologiczną w tkankach posiadających receptor dla apoB₁₀₀, ulegają recykulacji w krążeniu i dalszym modyfikacjom dającym w wyniku obraz małych, gęstych, aterogennych LDL typu B uszkodzających ścianę naczyń (1, 45).

Aktywacja wątrobowej lipazy endotelialnej (HLP) jest również obserwowana w insulinooporności i stanowi jeden z mechanizmów wyjaśniających obniżenie poziomu HDL we krwi mierzonego jako HDL-cholesterol.

Endotelialna lipaza lipoproteinowa (LPL) jest enzymem odpowiedzialnym za hydrolizę triglicerydów chylomikronów i VLDL. LPL kontroluje przyjmowanie kwasów tłuszczowych przez tkanki i w procesach nieenzymatycznych stanowi ligand łączący chylomikrony, VLDL do proteoglikanów powierzchni komórek śródbłonna, co ułatwia ich przemianę i przenikanie do ściany naczyń. LPL ponadto stanowi ligand dla receptorów typu „scavenger” lipoprotein np LRP czy CD36 (57). U dorosłych zwierząt LPL jest produkowana przez wiele tkanek, ale najwięcej jej jest syntetyzowane w tkance tłuszczowej i mięśniach. Po syntezie LPL jest transportowana do przestrzeni pozakomórkowej i jest sprzęgana przez znajdujące się w błonie podstawnej reszty siarczanu heparyny proteoglikanów, głównie na powierzchni komórek endotelialnych naczyń. LPL w warunkach fizjologicznych u dorosłych

nie jest produkowana w wątrobie, aczkolwiek wątrobową lipazę lipoproteinową (HL) jest obecna w wątrobie u noworodków i jej poziom stopniowo zmniejsza się, podczas gdy początkowo niski poziom LPL w tkankach peryferyjnych podnosi się do poziomu stwierdzanego u dorosłych osobników.

HL jest odpowiedzialna za hydrolizę fosfolipidów i triglicerydów wszystkich lipoprotein, ale dominuje w procesie przekształcania IDL do LDL i w przekształcaniu poposiłkowych frakcji HDL bogatych w triglicerydy. Tak więc HL dostarcza do komórek wątrobowych fosfolipidy zawierające nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, zapewnia przyjmowanie przez hepatocyty estrów cholesterolu wolnego cholesterolu i fosfolipidów bez katabolizmu HDL, które w postaci HDL₂ powracają do krążenia. Poposiłkowe bogate w triglicerydy chylomikrony, lipoproteiny (z włączeniem AI/AII- HDL2TG i A I- HDL2TG) i remnanty również stanowią substraty dla HL. Jakkolwiek wzrost aktywności HL prowadzi do powstawania kompleksów pre β -HDL ubogich w cholesterol i zawierających fosfolipidy, apolipoproteinę AI, ale są one szybko katabolizowana formą, co prowadzi do stwierdanego obniżenia poziomu frakcji HDL-cholesterolu w krążeniu (58).

W odpowiedzi na zakażenia lub nowotwory (produkcja cytokin, głównie TNF α) i w eksperymentach na zwierzętach transgenicznych udowodniono, iż wzrost ekspresji (aktywności) HL w zatokach wątroby powoduje wzmożony napływ krążących triglicerydów do wątroby, co w rezultacie powoduje zmiany w syntezie VLDL, wzrost produkcji ciał ketonowych. Przeciwnie, cytokiny (głównie TNF α) obniżają aktywność LPL w tkance tłuszczowej. Obniżenie aktywności LPL prowadzi do umiarkowanego wzrostu poziomu TG. W przeprowadzonych doświadczeniach na zwierzętach wykazano, iż po posiłku, zwłaszcza bogatotłuszczowym, obserwuje się w tych przypadkach hipertriglicydemię (60). Sugeruje się, iż aktywność LPL w mięśniach szkieletowych, a nie w adypocytach, jest głównym czynnikiem regulującym poziom TG w plazmie. Efekt obniżenia poziomu TG po wysiłku fizycznym czy lekach obniżających poziom TG (fibraty) jest połączony przeważnie ze wzrostem aktywności LPL endotelium mięśni szkieletowych, a nie w tkance tłuszczowej (83).

W peryferyjnych komórkach endotelialnych aktywność i ekspresja LPL jest regulowana przez specyficzne czynniki, takie jak dieta (glukoza, wolne kwasy tłuszczowe, ich pochodne, witamina D). Hormon wzrostu (growth factor, GF) hamuje aktywność LPL w tkance tłuszczowej, ale nie w mięśniach szkieletowych. Glukagon, estrogeny, katecho-

laminy i układ adrenergiczny również obniżają LPL w tkance tłuszczowej, ale nie mają wpływu lub zwiększają aktywność LPL w mięśniach szkieletowych. Glikokortykosteroidy, witamina D stymulują LPL w tkance tłuszczowej (104). Biologiczny efekt aktywacji LPL zależy więc od rodzaju tkanki. Ostatnie badania nad ekspresją LPL w komórkach ściany naczyń, w szczególności w makrofagach, wykazały dodatkową aktywność enzymu, która sprzyjała tworzeniu komórek piankowatych i procesowi miażdżycy. Makrofagi były aktywowane do mediowanej aktywności lipazy akumulacji lipidów przez glukozę, wolne rodniki i płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) (57, 32).

Na podstawie wieloletnich badań doświadczalnych stwierdzono, że leptyna jest ważnym czynnikiem modyfikującym poziom insuliny w osoczu i prawdopodobnie przez obniżenie indukowanej insuliną fosforylacji tyrozyny z IRS-1 prowadzi do hamującego insulinę działania. Jakkolwiek u ludzi mechanizmy tych zjawisk nie są w pełni wyjaśnione (17). Znacząca korelacja pomiędzy leptyną a poziomem insuliny na czczo została opisana w wielu pracach, ale wpływ leptyny na insulinę był niezależny od procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Z drugiej strony podniesiony poziom leptyny w surowicy korelował z insulinopornością u osób szczupłych, w porównaniu do zdrowych osób szczupłych. Larsson et al. (1996) przedstawili w swoich pracach korelację pomiędzy poziomem leptyny w surowicy i poziomem insuliny na czczo, niezależnej od ilości tkanki tłuszczowej (8, 17, 51). Wykazano, iż zmniejszenie poziomu leptyny u pacjentów z niedawną stwierdzoną cukrzycą typu 1, cukrzycą insulinozależną może być związane z brakiem insuliny i/lub zwiększoną lipolizą. Podczas innych badań wśród populacji dzieci z cukrzycą stwierdzono, iż poziom leptyny u dzieci dobrze kontrolowanych metabolicznie i był zbliżony do poziomu leptyny u zdrowych dzieci. W innych pracach u dzieci z cukrzycą typu 1 stwierdzono wysoki poziom leptyny i taki stan nazwano przewlekłą hiperinsulinemią z podwyższonym poziomem leptyny. Stężenia leptyny u otyłych pacjentów z cukrzycą były znacząco wyższe niż w grupie bez cukrzycy i ulegały obniżeniu podczas spadku masy ciała, niezależnie od poziomu metabolizmu podstawowego. Jakkolwiek otyli pacjenci z cukrzycą nie wykazywali zróżnicowania w poziomie leptyny w zależności od wieku, płci i BMI w porównaniu do grupy kontrolnej. Takie zmiany w stężeniu leptyny zależne od insuliny zdają się być podobne do obserwowanych u zdrowych otyłych pacjentów. Długotrwałe podniesienie poziomu insuliny (hiperinsulinemia) zdaje się być czynnikiem prognozującym stężenie leptyny niezależnym od adipocytów. Z dru-

giej strony spadek masy ciała redukuje poziom leptyny, co może być odpowiedzialne za wyższą skłonność do tycia (efekt jo-jo) podczas zaprzestania stosowania diety. Zmniejszenie endogennego poziomu leptyny po stosowanej diecie może prowadzić do wzrostu uczucia głodu i zmniejszać wydatek energetyczny (tzn. obniżać termogenezę aktywowaną przez leptynę) (8, 51, 97).

Otyłość, insulinoporność i miażdżycy

Metaboliczne zmiany w zakresie przemian lipidów i węglowodanów towarzyszące otyłości i insulinoporności prowadzą do powstawania proaterogennych lipoprotein, hiperglikemii, akumulacji NEFA w krążeniu. Wszystkie te czynniki powodują osłabienie prawidłowych funkcji śródbłonna, co sprzyja wzrostowi jego przepuszczalności, aktywacji płytek i komórek układu immunologicznego, zwłaszcza makrofagów, ich adhezji i migracji w obrębie ściany naczyń. Generowane podczas tego procesu wolne rodniki tlenowe, cytokiny i czynniki wzrostu wpływają hamująco na ekspresję czynników protekcyjnych takich jak tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI₂), wzrost poziomu czynnika aktywującego płytki (PAI-1), przy zahamowaniu aktywatora plazminogenu (t-PA), ekspresję prozakrzepowego czynnika tkankowego (TF). Wszystkie te zjawiska przyspieszają proces formowania niestabilnej blaszki miażdżycowej, sprzyjają remodelingowi w obrębie ściany naczynia, a także zwiększają tonus naczyń przez zwiększanie ekspresji czynników zwężających naczynia, takich jak endotelina, aktywacja układu renina, angiotensynogen, angiotensyna (RAS) (42, 98).

Wymieniane coraz to nowe objawy zespołu polimetabolicznego tj. mikroalbuminuria, krążące w surowicy molekuly adhezyjne (VCAM-1, selektyna P i E), wzrost PAI-1 i inne korelują z opisem dysfunkcji endotelium (1, 7, 72, 86). Hiperinsulinemia stymuluje nerkową reabsorpcję jonów sodu, zatrzymywanie jonów sodu, podwyższa pojemność minutową serca (aktywuje układ adrenergiczny), co stanowi zasadniczą przyczynę nadciśnienia w otyłości i insulinoporności. Hiperinsulinemia indukuje także syntezę fibrynogenu i PAI-1 w wątrobie, a przyspieszanie proliferacji komórek mięśniowych w ścianie naczyń przez insulinę jest przyczyną remodelingu ściany naczyń (47, 48).

Hyperinsulinemia w połączeniu z insulinopornością i otyłością weszły do podstawowych objawów zespołu polimetabolicznego, do którego należy również wysoki poziom triglicerydów, obecność małych gęstych LDL, niski poziom HDL-cholesterolu w surowicy, nadci-

śnienie (67). Wieloośrodkowe badanie IRAS wykazało przyczynowy związek pomiędzy insulinoopornością i grubością tętnicy szyjnej w populacji hiszpańskiej i nie-hiszpańskich europejskich Amerykanów. Znamienność uzyskano przy korelacji i innych czynników ryzyka jak, tolerancja glukozy, otyłość. Natomiast nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy insulinoopornością a remodelingiem tętnicy szyjnej u afrykańskich Amerykanów. Czyli jak w wielu wymienionych powyżej sytuacjach, czynniki genetyczne wydają się odgrywać istotną rolę w powstawaniu konsekwencji fenotypowych (objawów choroby) (42).

Podstawy terapii insulinooporności skojarzonej z otyłością

W celu obniżenia ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u otyłych pacjentów, działania terapeutyczne należy skierować w co najmniej trzech głównych kierunkach, tj. na:

1. kontrolę aktywności fizycznej i redukcję masy ciała;
2. kontrolę insulinooporności;
3. normalizację pozostałych składników zespołu metabolicznego.

Obniżanie masy ciała i zwiększanie aktywności fizycznej

W tym postępowaniu zasadnicze znaczenie ma edukacja pacjenta dotycząca stylu życia. Trwałe modyfikacje niekorzystnych nawyków pacjenta powinno się przeprowadzać przy współpracy z dietetykiem, psychologiem oraz wykorzystując zajęcia grupowe (np. kluby pacjentów z otyłością). Różne strategie obejmują samokontrolę nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej, radzenia sobie ze stresem jak i wsparcie społeczne. Jeżeli ten sposób leczenia otyłości zawodzi, wówczas powinno się zastosować interwencję farmakologiczną lub chirurgiczną.

Początkowym celem w terapii otyłości jest obniżenie wyjściowej masy ciała o 10 – 20%. Próba dalszej redukcji masy ciała zależy od oceny sytuacji klinicznej i możliwości pacjenta. Nawet zmniejszenie masy ciała o 5% powoduje znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego i insulinooporności. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie uzyskać istotnego obniżenia masy ciała, samo zapobieganie dalszemu przyrostowi masy ciała jest ważnym celem terapeutycznym (73).

Zaleca się zastosowanie diety z deficytem 500 – 1000 kcal/dzień przygotowanej na podstawie wskazań Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (91). Całkowita ilość

spożywanego tłuszczu powinna być obniżona do 30 % lub niżej, przy eliminacji tłuszczów nasyconych. Rekomendowane przez niektóre ośrodki zwiększenie spożycia nasyconych tłuszczów powoduje przejściowy spadek masy ciała, ale istotnie upośledza metabolizm glukozy (nasilenie insulinooporności, z wtórnym rozwojem cukrzycy typu 2 w związku ze zniszczeniem wysp trzustkowych w procesie opisanym powyżej), funkcję wątroby i zwiększa ryzyko miażdżycy.

Połączone zastosowanie terapii behawioralnej, niskokalorycznej diety i zwiększonej aktywności fizycznej jest najlepszym sposobem na uzyskanie redukcji masy ciała i jej utrzymanie. W dodatku regularne ćwiczenia fizyczne obniżają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycy w jeszcze większym stopniu niż wynikałoby to z samego obniżenia masy ciała. Takie leczenie powinno się kontynuować przynajmniej przez 6 miesięcy zanim rozważy się wprowadzenie farmakoterapii (11, 73).

Leki obniżające masę ciała

Leki obniżające masę ciała, które zostały zapobiegane do długoterminowej terapii, mogą być użyteczne u niektórych pacjentów z BMI > 30 kg/m² lub u pacjentów z BMI 27 – 29,9 kg/m² z innymi współistniejącymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, jak nadciśnienie, dyslipidemia, cukrzyca, zespół bezdechu sennego lub kliniczne objawy miażdżycy. Jednym z zatwierdzonych leków jest sibutramina (Meridia) – selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny w synapsach. Zmniejszając ilość przyjmowanego pokarmu umiarkowanie obniża ona masę ciała i pomaga ją utrzymać. Jest rekomendowana u otyłych pacjentów z insulinoopornością i cukrzycą typu 2, ale jest przeciwwskazana u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, arytmia, chorobą wieńcową, udarem mózgu. W czasie terapii należy monitorować częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi.

Innym lekiem zatwierdzonym do długoterminowej terapii jest orlistat (Xenical). Będąc inhibitorem lipazy trzustkowej hamuje trawienie zawartych w pokarmie triglicerydów do wchłanianych monoglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Zawarte w pokarmach triglicerydy w znacznym procencie nie ulegają wchłonięciu; indukuje to umiarkowany spadek masy ciała oraz ułatwia jej utrzymanie. W przypadku stosowania orlistatu wchłanianie tłuszczów ulega zmniejszeniu o ok. 30%. Działania uboczne orlistatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, szczególnie u pacjentów na diecie z zawartością tłuszczu powyżej 30%. Generalnie lek ten jest dobrze tolerowany,

a niektóre dolegliwości jelitowe ustępują w czasie pierwszych tygodni kuracji. Jak wykazano jednoroczna terapia orlistatem, równoległe z doustnymi lekami hipoglikemizującymi, u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 spowodowała istotną poprawę tolerancji glukozy, wyrażoną poprzez obniżenie glikemii na czczo, stężenia HbA1c, zmniejszenia zapotrzebowania na doustne leki hipoglikemizujące oraz obniżenie poziomu LDL (6, 41, 92).

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne otyłości można rozważać u pacjentów z ekstremalną otyłością, tj. BMI > 40 kg/m² (lub z BMI > 35 kg/m² i współistniejącymi innymi czynnikami choroby wieńcowej). Zabieg chirurgiczny jest opcją dla zmotywowanych pacjentów, z możliwym do zaakceptowania ryzykiem wiążącym się z operacją. Do zabiegów tych należą operacje restrykcyjne żołądka (pionowa lub pozioma gastroplastyka, pionowa pierścieniowa gastroplastyka), żołądkowe „bypassy”, żółciowotrzustkowe „bypassy”, oraz coraz to popularniejsze silikonowe opaski żołądkowe z możliwością regulacji stopnia zacisku (zakładane także metodą laparoskopową). Mimo iż śmiertelność okołooperacyjna jest mniejsza niż 1 %, to z zabiegami tymi wiąże się szereg objawów ubocznych i powikłań (np. niedobór wit. B12, kwasu foliowego i żelaza, anemia, neuropatia - w przypadku „bypassów” kamica żółciowa, rozęcie się zespolenia, konieczność ponownego zabiegu). Po zabiegach tych obserwuje się szybkie, znaczne i trwałe obniżenie masy ciała postępujące do 18 – 24 miesięcy po zabiegu.

Kontrola insulinooporności

Odpowiedni dobór diety i aktywność fizyczna mogą wywierać korzystny wpływ na insulinooporność, który jest niezależny od efektu obniżenia masy ciała. Feskens i wsp. stwierdzili istotną odwrotną zależność pomiędzy całkowitym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych a spożyciem kwasów jednonienasyconych z ich wpływem na insulinowrażliwość niezależnie od BMI. Nie stwierdzono takiej zależności przy spożyciu kwasów wielonienasyconych. Znajduje to potwierdzenie w badaniach populacji spożywających diety bogate w jednonienasycone kwasy tłuszczowe, jak populacje śródziemnomorskie, a także w badaniach eksperymentalnych. Z badań tych wynika również, że dieta bogata w nienasycone (zwłaszcza mononienasycone) kwasy tłuszczowe obniża stężenie cholesterolu LDL, apoproteiny B, triglicerydów, zwiększają stężenie cholesterolu

HDL i poprawia metabolizm węglowodanów. Populacje z tradycyjnymi dietami zawierającymi dużo jednonienasyconych kwasów tłuszczowych wykazują mniejszą zapadalność na chorobę wieńcową i cukrzycę typu 2 (24).

Ćwiczenia fizyczne stymulują translokację Glut-4 do błon komórkowych, poprawiają też transport glukozy do mięśni szkieletowych przez zwiększenie ilości kapilar otaczających włókna mięśniowe, co zwiększa wychwyt glukozy (93, 96). Sugeruje się również, że generacja NO wywołana aktywnością fizyczną i związany z nią wzrost stężenia komórkowego cGMP, także reguluje domięśniowy transport glukozy niezależnie od efektu wazodilacyjnego (103). Korzystne oddziaływanie ćwiczeń fizycznych na aktywność insuliny zostało niedawno potwierdzone w badaniu IRAS.

Do kontroli farmakologicznej insulinooporności u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rekomendowane są leki poprawiające aktywność insuliny i/lub obniżające zapotrzebowanie na insulinę. Takimi farmaceutykami są biguanidy, tiazolidinediony i inhibitory alfa-glukozydazy. Podstawowym działaniem biguanidów jest hamowanie wątrobowej glukoneogenezy. W przypadku metforminy (Metformax) wykazano, iż zwiększa ona wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe (46) poprawiając kontrolę glikemii. Ponadto badanie UKPDS (95) wykazało, że stosowanie metforminy u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 było związane z obniżeniem przyrostu masy ciała i zmniejszeniem zapadalności na chorobę wieńcową i powikłania mikronaczyniowe. Ochronny efekt metforminy w tej populacji był silniej wyrażony niż przy stosowaniu sulfonilomoczników czy insuliny.

Inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza – Glucobay, Miglitol) również zmniejszają hiperinsulinemię oraz nie powodują przyrostu masy ciała. Mogą one być użyteczne w leczeniu otyłych pacjentów z cukrzycą niewystarczająco wyrównanych na samej diecie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (22).

Tiazolidinediony (troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon itp.) należą do nowej grupy leków uwrażliwiających na działanie insuliny, zwiększających wychwyt insuliny przez tkanki obwodowe w insulinooporności i cukrzycy typu 2 (46). Leki te są ligandami dla PPAR- γ i nasilają aktywność insuliny przez wzmocnienie post-receptorowego działania insuliny. Tiazolidinediony przełamują również indukowane przez TNF- α hamowanie transportu glukozy stymulowanego insuliną do adipocytów (89). Obok wpływu na utylizację glukozy, leki te wywierają silne działanie hamujące na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń i „remodeling” ścian naczyń. Obserwowane zahamowanie

powstawania neointymy w modelu uszkodzonej balonem aorty szczura wiąże się z zablokowaniem aktywności metaloproteinaz (Hsueh i wsp. 1999). Minamikawa i wsp. (1998) zaobserwowali zahamowanie przyrostu grubości ściany tętnic szyjnych u pacjentów z cukrzycą leczonych troglitazonem.

Hamowanie wydzielania cytokin monocytarnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6) i metaloproteinaz przez leki – aktywatory PPAR- γ może być także odpowiedzialne za stabilizację blaszki miażdżycowej w czasie terapii. Jednakże zwiększenie na komórkach (głównie makrofagach) ilości receptorów typu „scavenger“ dla LDL (CD36) może wiązać się z negatywnymi efektami ubocznymi, takimi jak akumulacja lipidów w komórkach i hepatotoksyczność, stwierdzanymi w przypadku pierwszego zarejestrowanego leku z grupy tiazolidinedionów. Dodatkowo około 25 – 50 % pacjentów z cukrzycą typu 2 należy do grupy słabo odpowiadającej na leczenie tiazolidinedionami. Ponadto przy długoterminowej terapii tymi lekami istnieje potencjalne ryzyko wzrostu masy ciała, będące wynikiem różnicowania się adipocytów indukowanego przez PPAR- γ .

W sytuacji, gdy wydzielanie insuliny staje się niewystarczające aby kompensować insulinooporność, jedynym rozwiązaniem chroniącym przed ciężką hiperglikemią może być podanie pochodnych sulfonilomocznika, pochodnych meglitinidu (repaglinid – Novonorm, Nateglinid), które stymulują wydzielanie egzogennej insuliny z wysp beta trzustki, co może być przydatne w okresie niedoboru insuliny w procesie rozwoju cukrzycy typu 2. Należy pamiętać, że zarówno preparaty pobudzające wyspy trzustkowe do wydzielania insuliny jak i egzogenna insulina sprzyjają objawom wynikającym z hiperinsulinemii jak i przyrostowi masy ciała i powinno się je podawać przy ścisłym kontrolowaniu diety. W przypadku pochodnych sulfonilomocznika powinno się preferować preparaty nie wiążące się zbyt długo z kanałami potasowymi (np. gliklazyd, glipizyd, glimepiryd), aby nie generować endogennego hiperinsulinizmu.

Prowadzi się badania nad nowymi grupami leków, do których należą np. agoniści receptora- β 3, mający za zadanie zwiększenie wydatku energetycznego, substancje interferujące z TNF- α , substancje zmniejszające uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów jak również leki spowalniające opróżnianie żołądkowe czy nowe środki wpływające na funkcje PPAR (98).

Należy podkreślić, że u otyłych osób z cukrzycą nawet umiarkowane obniżenie wagi wiąże się z poprawą tolerancji glukozy, manifestującą się obniżeniem poziomu glukozy na czczo i stężenia HbA1c.

Kontrola dyslipidemii i pozostałych składników zespołu metabolicznego

Wiele badań klinicznych dowiodło korzyści płynących z kontroli czynników ryzyka powiązanych z otyłością, takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, dyslipidemia czy nadciśnienie. To daje podstawy do kompleksowego leczenia tych zaburzeń zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych (22). Ostatnie analizy badania Helsinki Heart Study wykazały, że terapia gemfibrozylem zmniejszyła ilość incydentów sercowo-naczyniowych w większym stopniu u pacjentów z BMI ponad 26 kg/m² niż u osób szczupłych (90). W terapii zaburzeń lipidowych u otyłych pacjentów, poza wysokimi wartościami cholesterolu całkowitego i LDL, powinno się zwrócić szczególną uwagę na leczenie podwyższonych wartości triglicerydów, LDL klasy B (małe, gęste LDL) oraz niskich wartości HDL. Poprawa każdej z wyżej wymienionych komponent dyslipidemii wydaje się mieć niezależny korzystny wpływ na redukcję ryzyka rozwoju miażdżycy. Jako leki pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem metabolicznym poleca się statyny (ewentualnie żywice lub niacynę) a jako alternatywną terapię fibraty. Leki te stosuje się w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. W badaniu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wykazano korzystny efekt statyn na wszystkie komponenty dyslipidemii (wysokie triglicerydy i LDL, niski HDL) a także obniżoną zapadalność na chorobę wieńcową i śmiertelność u pacjentów z cukrzycą typu 2 (67, 68). Jednakże przy przewadze hipertriglicerydemii i obniżonych wartościach cholesterolu HDL, przed statynami można wprowadzić fibraty, same lub w połączeniu z kwasem nikotynowym. Fibraty nowej generacji (mikronizowany fenofibrat - Lipanthyl 200M lub ciprofibrat - Lipanor) mogą być również zastosowane jako leki pierwszego rzutu w umiarkowanej hipercholesterolemii, gdyż obniżają one również cholesterol LDL o ok. 30%, a zwłaszcza małe, gęste LDL.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością i insulinoopornością korzystnie działają ACE inhibitory oraz blokery receptorów β -adrenergicznych (badanie UKPDS 1998). ACE inhibitory są szczególnie korzystne u osób z cukrzycą, chorobą nerek i niewydolnością serca. β -blokery przydatne są zwłaszcza u osób z dławicą piersiową lub po przebytym zawałe serca. Antagoniści receptora angiotensyny II wydają się mieć działanie podobnie korzystne do ACE inhibitorów. Korzystne działanie obserwuje się również w przypadku diuretyków tiazydowych, ale należy unikać ich łączenia z β -blokerami ze względu na ryzyko pogorszenia wyrównania

metabolicznego. Antagoniści kanału wapniowego, leki pobudzające receptory imidazolowe I1 (rilmenidyna, moksonidyna), blokery receptora α -adrenergicznego także skutecznie obniżają ciśnienie krwi bez niekorzystnego wpływu na metabolizm lipidów i węglowodanów. Jednakże leki należące do ostatniej grupy nie są polecane jako leki pierwszego rzutu w związku z niejednoznacznymi wynikami ostatnich badań: 25% więcej incydentów sercowo-naczyniowych przy stosowaniu doksazosyny - Cardura, w porównaniu do pacjentów stosujących chlortalidon w niedokończonym jeszcze badaniu ALLHAT (19,100).

Niezależnie od tego, z jakiej grupy wybierzemy lek przeciwnadciśnieniowy, powinno się preferować preparaty o długim (najlepiej 24 godzinny) czasie działania. Zapewnia to lepszą – całodobową kontrolę ciśnienia oraz lepszą współpracę pacjenta przy leku dawkowanym raz dziennie.

Pomimo iż istnieje zgodność dotycząca agresywnych celów we wtórnej prewencji choroby wieńcowej, ważna rola prewencji pierwotnej pozostaje niedoceniona i wymaga podjęcia odpowiednich działań, w tym ekonomicznych, ze strony osób odpowiedzialnych za organizację opieki zdrowotnej, szczególnie w czasie gdy zaczynamy rozumieć patofizjologiczne mechanizmy łączące otyłość z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jej powikłań.

Streszczenie

Otyłość patogenetycznie związana jest z takimi schorzeniami, jak miażdżycy, dysfunkcja śródbłonka oraz postępujące uszkodzenie komórek β wysp trzustkowych. Ponadto jest odpowiedzialna za rozwój insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipidemii i nadciśnienia, prawdopodobnie w powiązaniu z czynnikami genetycznymi. Aktualnie prowadzone są intensywne badania nad zrozumieniem molekularnych mechanizmów, tłumaczących związek pomiędzy środowiskowymi i genetycznymi czynnikami a otyłością. Poznanie tych mechanizmów ułatwi leczenie pacjentów, prowadząc do zmniejszenia częstości występowania powikłań, związanych z otyłością, a w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego.

W tym doniesieniu chcielibyśmy zaprezentować niektóre znane molekularne mechanizmy związane z otyłością. Otyłość pochodzenia centralnego związana jest z podniesieniem poziomu osoczowych wolnych kwasów tłuszczowych oraz trójglicerydów w cytoplazmie komórek tkanek nietłuszczowych, takich jak mięśnie szkieletowe, wątroba oraz komórki β wysp trzustkowych. Cytoplazmatyczny długołańcuchowy AcylCoA promuje mitochondrial-

ną produkcję wolnych rodników tlenowych, prowadząc do dysfunkcji komórek, w tym również komórek beta wysp trzustkowych. W wyniku badań prowadzonych nad insulinoopornością w cukrzycy typu 2, otyłością, przekarmianymi zwierzętami oraz nad komórkami traktowanymi lipidami zostało poznane działanie receptorów insulinowych związanych z fosforylacją tyrozyny oraz wewnątrzkomórkowe przekazywanie, związane z aktywacją białkowej kinazy B (PKB). Wolne kwasy tłuszczowe i diacylglycerol aktywują izoenzymy z rodziny białkowych kinaz C (PKC) oraz ceramid, który działa poprzez swoje efekторы, w tym kinazy C oraz białkowe fosfatazy. Dodatkowo zwiększona dostępność lipidów może powodować zwiększenie biosyntezy heksozamin, prowadząc do aktywacji PKC, glikosylacji białek oraz modulacji ekspresji genów. Inne poznane mechanizmy są również prezentowane w naszej pracy.

Summary

Obesity is pathogenetically related to several abnormalities that contribute to the development atherosclerosis, endothelial dysfunction and progressive β -cell failure. Obesity interacts with inheritable factors in determining the onset of insulin resistance, development of type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension. Intense research is currently undertaken to better understand the molecular mechanisms that could explain the relationship between environmental and inheritable factors associated with obesity leading to cardiovascular events. Recognition of these mechanisms will provide improved therapeutic strategies, aiming to decrease of complications of obesity. Here we present some of known molecular mechanisms associated with obesity.

Central obesity is associated with increased plasma free fatty acids and the cytosolic triglyceride stores in non-adipose tissues such as skeletal muscles, liver and pancreatic beta-cells. Cytosolic long chain AcylCoA promotes mitochondrial oxygen free radical production leading to disfunction of the cells., including pancreatic β cells.

Studies of insulin resistance in type 2 diabetes, obesity, fat-fed animals and lipid-treated cells have identified defects both at the level of insulin receptor-mediated tyrosine phosphorylation as well as at downstream intracellular signaling such as protein kinase B (PKB) activation. The free fatty acid, diacylglycerol, which activates isozymes of the protein kinase C (PKC) family, and ceramide, which has several effectors including PKCs and a protein phosphatases. In addition, ele-

vated lipid availability can increase flux through the hexosamine biosynthesis pathway, which can also lead to activation of PKC as well as protein glycosylation and modulation of gene expression. The other known possible mechanisms are also presented.

Praca została wykonana w ramach realizacji programów:

1. Polskiego Komitetu Badań Naukowych 4P05D 01016
2. Polskiego Komitetu Badań Naukowych 4P05D 05319

3. Programu Statutowego 501/Pk1/113/L
4. Programu Własnego WŁ130/P/L

Adres autora:

*Zakład Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,
ul. Kopernika 15a
31-525 Kraków
e-mail mbKiec@ckinga.cyf-kr.edu.pl*

Piśmiennictwo:

1. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J. Diabetes Complications*; 2000;14; 154-174. **2.** Abbot W.G., Lillioja S., Young A.A., Zawadzki J.K., Yki-Jarvinen H., Christin L., Hovard B.V. Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36; 897-904. **3.** Ahmad F., Azevedo J., Cortright R., Dohm G.L., Goldstein B.J. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.* 1997; 100;449-458; **4.** Ailhaud G., Transcriptional factors and adipogenesis: too many accelerators, not enough brakes. *Obesity Matters*. 2000; 3; 4-9;
5. Almind K., Bkoraek C., Vetergaard H., Hansen T., Echwald S., Pedersen O. Aminoacid polymorphism of insulin receptor substrate-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993; 342; 828-823; **6.** Almind K., Fredriksen S.K., Ahlgren M.G., Urhammer S., Hansen T., Clausen J.O., Common aminoacid substitutions in insulin receptor substrate-4 are not associated with type II diabetes mellitus and insulin resistance. *Diabetologia*. 1998; 41; 969-974; **7.** Bakker S.J.L., Ijzerman R.G., Teerlink T., Westerhoff H.V., Gans R.O.B., Heine R.J. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and b-cell failure?. *Atherosclerosis* 2000; 148; 17-21; **8.** Banerji M.A., Faidi N., Atluri R., Chaiken R.J., Lebovitz H.E. Body composition, visceral fat, leptin and insulin resistance in Asian Indian men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84;137-144; **9.** Braiman L., Shieff-Friedmann L., Bak A., Tennenbaum T., Sampson S.R., Tyrosine phosphorylation of specific protein kinase C isoenzymes participates in insulin stimulation of glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle. *Diabetes* 1999; 48; 1922-9;
10. Brand M.D., Murphy M.P., Control of electron flux through the respiratory chain in mitochondria and cells. *Biol. Rev.* 1987; 62; 141-193; **11.** Bray G.A., Popkin B.M. Dietary fat intake does affect obesity! *Am. J. Clin. Nutr.* 1998;68;1157-1173; **12.** Broeder C.E., Burrhus K.A., Svanevik I.S., Wilmore J.H., The effect of either high-intensity resistance or duration training on resting metabolic rate. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992, 55; 802- 810; **13.** Bukkens S.G.F.; McNeill G., Smith J.S., Morrison D.C., Postprandial thermogenesis in post-obese women and weight-matched controls. *Int. J. Obesity*. 1991;15;147-154; **14.** Burdon R.H., Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic. Biol. Med.* 1995;18;775-794;
15. Caro J.F., Sinha M.K., Raju S.M., Ittoop O., Pories W.J., Flickinger E.G., Meelheim D., Dohm G.J. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without insulin dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 1987; 79; 1330-1; **16.** Daniels M.C., Mc Clain D.A., Crook E.D. Transcriptional regulation of transforming growth factor beta1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway *Am J. Med. Sci.* 2000;319;138-142; **17.** Daggio-Jack S. Fanelli C., Paramore D., Brothers J. Landt M. Plasma leptin and insulin relationship in obese and non obese humans. *Diabetes*; 1996; 45; 695-701; **18.** DePaoli-Roach AA, Suzuki Y., Lanner C., Zhang H., Yang J., Scrimgeour A., Lawrence J.C., Glycogen metabolism in transgenic mice overexpressing or deficient in the muscle-specific glycogen/sarcoplasmic reticulum-associated phosphatase. *PPiG. Diabetes*; 1999; 48; A25; **19.** Domenic A. Sica: Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: Doxazosin - What does the future hold for it? *J Clin Hypertens* 2(3):222-224,2000;
20. Dresner A., Laurent D., Marcucci M., Griffin M.E., Dufour S., Cline G., Slezak L.A., Andrsen D.K., Hundal R.S., Rothman D.L., Petersen K.F., Shulman G.I. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103; 253-259; **21.** Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T., Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women in pre-eclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167;440-447; **22.** Faergeman O. The revised joint guidelines. *Atherosclerosis* 2000; Suppl1; 3-7.; **23.** Ferranini E., Haffner S.M., Stern M., Mitchell B.D., Natali A., Hazuda H.P., Patterson J.K. High blood pressure and insulin resistance: influence of ethnic background, *Eur. J. Clin. Invest.* 1991; 21; 280-287; **24.** Feskens E.J. Loeber J.G. Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140(4) 350-360;
25. Frayn K.N., Macdonald I.A. Assessment of substrate and energy metabolism in vivo. In *DrazininB; Rizza R (eds) Clinical Research in Diabetes and Obesity*, Vol 1 pp101-102. Totoura N.J.; Human Press 1997; **26.** Frayn N.F., Summers L.K.M Substrate fluxes in skeletal muscle and white adipose tissue and their importance in the development in obesity, in *Clinical Obesity*; Kopelman P.G., Stock M.J eds. 1999. Blackwell Science; Malden, Victoria Paris pp 129-157; **27.** Fukagawa N.K., Anderson J.W., Hageman G., Young W.R., Minaker K.L. High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52;524-528; **28.** Gagnon A.M. Chabot J., Pardasani D., Sorisky A. Extracellular matrix induced by TGFbeta impairs insulin signal transduction in 3T3-L1 preadipose cells *J. Cell Physiol* 1998 175; 370-378; **29.** Garrow J.S., Health implications of obesity. In *Obesity and related Diseases*. London, Churchill Livingstone. 1988;1-16;
30. Goodyear L.J., Giorgino F., Sherman L.A., Carey J., Smith R.J., Dohm G.L.; Insulin receptor phosphorylation, Insulin receptor-1 phosphorylation and phosphatidylinositol-3-kinase activity are increased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J. Clin. Invest* 1995; 95; 2195-2204; **31.** Griffin M.E. Marcucci M.J., Cline G.W., Bell K. Barucci N., Lee D., Goodyear L.J., Kraegen E.W. White M.F., Shulman G.I. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade *Diabetes* 1999; 48;127-1274; **32.** Griglio S., Gbaguidi F., Chinetti G.M., Milosavljevic D., Antonucci M., Najib J., Fruchard J.C., Chapman J., Staels B. *Atherosclerosis* 1999,144,146; **33.** Haffner S.M., Stern M.P., Miettinen H., Wei M., Gingerich R.L., Leptin concentrations in diabetic and non-diabetic Mexican Americans. *Diabetes* 1996;45;822-831; **34.** Handberg A., Vaag A., Vinten J., Beck-Nielsen H., Decreased tyrosine kinase activity in partially purified insulin receptors from muscle of young, non-obese first degree relatives of patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus *Diabetologia* ; 1993; 36; 668- 674;

35. Hansen T, Andersen C.B., Echwald S.M., Urhammer S., Clausen J.O., Vestergaard H., Owens D., Hansen L., Pedersen O. Identification of a common amino-acid polymorphism in the p85 alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase: effects on glucose disappearance constant; glucose effectiveness, and the insulin sensitivity index. *Diabetes* 1997; 46, 949-51; 36. Hawkins M., Barzilai N., Liu R., Hu M.Z., Chen W., Rosetti L., Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance *J.Clin Invest.*1997;99 2173-2182; 37. Hawkins M, Angelov I., Liu R., Barzilai N., Rosetti L., The tissue concentration of UDP-N-acetylglucosamine modulates the stimulatory effect of insulin on skeletal muscle glucose uptake *J.Biol.Chem* 1997;272:4889-4895; 38. Hsiu-Ming Shih, Zheru Liu, and Howard C. Towle Two CACGTG Motifs with Proper Spacing Dictate the Carbohydrate Regulation of Hepatic Gene Transcription *J. Biol. Chem* 1995 270: 21991-21997.; 39. Hitman G.A., Hawrami K., McCarthy M.I., Viswanathan M., Snehalatha C., Ramachandran A., Tummlehto E., Wolf E. Insulin receptor substrate-1 gene mutations in NIDDM: implications for the study of polygenic disease *Diabetologia* 1995; 38; 481-486
40. Holgado-Madruga M., Emet D.R., Moscatello D.K., Godwin A.K., Wong A.J. A Grb-associated docking protein in EGF and insulin-receptor signaling *Nature* 1996; 379 560-564; 41. Hollander PA Elbein S.C., Hirsch I.B., Kelly D., McGill J., Taylor T. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*.1999;22;160-164; 42. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D., Haffner S., Rewers M.Hamman R., Selby J.V. Saad M.F., Savage P. Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93; 1809-1817; 43. Howard C. Towle, Elizabeth N. Kaytor, and Hsiu-Ming Shih. Regulation of the expression of lipogenic enzyme genes by carbohydrate *Annu. Rev. Nutr.* 1997, 17: 405-433; 44. Hresko R.C., Heimerl H., Chi M., Mueckler M. Glucosamine-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is caused by depletion of intracellular ATP. *J.Biol.Chem.* 1998, 273; 20658-20668;
45. Hsueh W., Law R.E. Insulin signalling in the arterial wall. *Am.J.Cardiol.*1999;84;21J-24J; 46. Inzucchi S.E., Maggs D.G., Spollett G.R., Page S.L., Rife F.S., Walton V. Shulman G.I. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 1998;338,867-872; 47. Juhani-Vague I., Alessi M.C., Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann.Med.* 1996, 28, 371-380; 48. Józkwicz A., Pankiewicz J., Dulak J., Partyla Ł., Wybranska I., Huk I., Adembinska-Kiec A. Nitric oxide mediates the mitogenic effects of insulin and vascular endothelial growth factor but not leptin in endothelial cells. *Acta Bioch. Pol.* 1999;46 703-715; 49. Krook A., O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance, in *Baillier's Clin.Endocrinol.Metab.* 1996; 10; 97-122.
50. Kruszynska Y.T., Olefsky J.M., Cellular and molecular mechanisms of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J.Invest.Med.* 1996;44; 412-428; 51. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996;45; 1580-1591; 52. Laybutt D.R., Schmitz-Peiffer C., Saha A.K., Ruderman N.B., Biden T.J., Kraegen E.W., Muscle lipid accumulation and protein kinase C activation in the insulin-resistant chronically glucose-infused rat. *Am.J. Physiol* 1999; 277; E1070-E1076; 53. Lichtenstein A.H., Schwab U.S. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000. 150; 227-243; 54. Lund S., Holman G.D., Scmitz O., Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc. Natl.Acad.Sci USA.*1995, 92, 5813;
55. McDonald J.A. Energy expenditure in humans: the influence of activity, diet and sympathetic nervous system. 1998. In *Clinical Obesity*. Kopelman P.G., Stock M.J.(eds) pp 112-128 Blackwell Science, Malden, Victoria, Paris; 56. McKeigue P.M., Shah B., Marmot M.G. Relationship of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in south Asians; *Lancet* 1991;337;382-86; 57. Mead J.R., Cryer A., Ramji D.P. Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis. *FEBS Letters*.1999; 462 1-6; 58. Merkel M., Weinstock P.H., Chajek-Shaul T., Radner H., Yin B., Breslow J.L., Goldberg I.J. Lipoprotein lipase expression exclusively in Liver. A mouse model for metabolism in neonatal period and during cachexia. *J.Clin.Invest.*1998;102;893-901; 59. Merrill AH Jr, Jones DD; An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism. *Biochim.Biophys Acta.*1990;1044;1-12
60. Miessenböck G., Hölzl B., Föger B., Brandstätter E., Paulweber B., Sandhofer F., Patsch J.R. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83;1818-1820; 61. Moyers J.S., Bilan P.J., Reynet C., Kahn C.R. Overexpression of Rad inhibits glucose uptake in cultured muscle and fat cells. *J.Biol.Chem.*1996; 271; 23111-23116; 62. Must A., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282; 1523-1529; 63. Olefsky J.M., Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *J.Clin.Invest.*1976; 57; 1165-1172; 64. Peraldi P., Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Moll.Cell.Biochem.*1998; 182; 169-175;
65. Poehlman D.T., Viers H.F., Detzer M., Influence of physical activity and dietary restraint on resting energy expenditure in young, non-obese females. *Canadian J.Physiol.Pharmacol.*1991; 69; 320-326; 66. Prentki M., Corkey B.E., Are the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes*;1996;45;273-283; 67. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M., Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men; the 22-year follow up results of the Helsinki Policeman Study. *Circulation*;1998; 98; 398-404; 68. Pyörälä K., Pedersen T.E., Kjekshus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G., and the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20;614-620; 69. Qu X, Seale P.J., Donnelly R.J., Tissue and isoform-selective activation of protein kinase C in insulin-resistant obese Zucker rats - effects of feeding. *J. Endocrinol.*1999;162;207-214
70. Randle P.J. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*;1998;14;263-283; 71. Ravussin E., Valencia M.E., Esparza J., Bennett P.H., Schultz L.O., Effects of traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994; 17 1067-1074; 72. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334; 374-381.; 73. Report of a WHO. Consultation on Obesity. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. World Health Organization. Geneva 3-5 June 1997.; 74. Roden M., Price T.B., Perseghin G., Petersen K.F., Rothman D.L. Cline G.W. Shulman G.I. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J.Clin.Invest.* 1996; 97; 2859-2865;
75. Rosenthal M., Haskell W.L., Solomon R., Widstrom A., Reaven G.M. Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983; 32; 408-411; 76. Sakurai Y. Duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2000;54;80-84; 77. Saloranta C., Groop L. Interactions between glucose and FFA metabolism in man. *Diabetes.Metab Rev.* 1996; 12; 15-36; 78. Schmitz-Peiffer C. Signaling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular Signaling* 2000; 12; 583-594; 79. Schoonjans K., Staels B., Auverx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochem.Biophys.Acta.*1996; 1302;93-109
80. Seung-Hoi Koo, Angela K. Dutcher, and Howard C. Towle Glucose and insulin function through two distinct transcription factors to stimulate expression of lipogenic enzyme genes in liver *JBC Papers in Press* published on December 8, 2000 as 10.1074/jbc.M010029200; 81. Shafir E., Ziv E.J. Cellular mechanism of nutritionally induced insulin resistance: the desert rodent *Psammomys obesus* and other animals in which insulin resistance leads to detrimental outcome. *Basic Clin.Physiol.Pharmacol.*1998;9; 347-385; 82. Seidell J.C., Epidemiology: Definition and classification of obesity. In *Clinical Obesity*. Kopelman P.G., Stock M.J. Blackwell Science, Oxford 1999, pp1-18; 83. Seip R.L., Angelopoulos T.J., Semenkovich C.F. Exercise-induced human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue. *Am.J.Physiol.*1995;268;E229-E236; 84. Skulachev V.P. Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants *Q.Rev.Biophys.*1996; 29;169-202;
85. Solerte SB, Fioravanti M, Pezza N, Locatelli M, Schifino N, Cerutti N, Severgnini S, Rondanelli M, Ferrari E Hyperviskosity and microproteinuria in central obesity; relevance to cardiovascular risk. *Int.J.ObesRelat.Metab.Disord.*1997;21;417-423; 86. Steinberg O.H., Tarshoby M., Monestel R., Ho-

ok G., Cronin J., Johnson A., Baazed B., Baron A.D. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelial-dependent vasodilation. *J.Clin.Invest.* 1997; 100; 1230-1239; **87.** Summers S.A., Garza L.A., Zhou H.L., Birnbaum M.J., Regulation of insulin-stimulated glucose transporter GLUT4 translocation and Akt kinase activity by ceramide. *Mol.Cell.Biol.* 1998;18;5457-5464; **88.** Swinburn B.A., Boyce V.L., Bergman R.N., Hovard B.V., Bogardus C. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1991; 73; 156-165; **89.** Szalkowski D., White-Carrington S., Berger J., Zhang B. Antidiabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of tumor-necrosis factor -alpha on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake and gene expression in 3T3-L1 cells. *Endocrinology* 1995;136;1474-1481

90. Tenkanen L., Manttari M., Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*;1995;92 1779-1785; **91.** The Expert Panel 1993. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NIH Publication Nr 93-3095. US Government Printing Office, Washington DC; **92.** The Royal College of Physicians of London: Clinical management of overweight and obese patients. Dec 1998; **93.** Thorell A., Hirshman M.F., Nygren J., Jorfeeldt L., Wojtaszewski J.F., Dufresne S.D., Horton E.S., Ljungquist Q., Goodyear L.J. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *A.J.Physiol.* 1999; 277;E733-E741; **94.** Torontoz P., Nagy L., Alvarez J.G., Thomazy V.A., Evans R.M., PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93;241-252;

95. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*, 1998; 352; 854-865; **96.** Utrianen T., Holmang A., Bjorntrap P., Makimattila S., Sovijarvi A., Lidholm H., Yki-Javrinen H. Physical fitness, muscle morphology, and insulin-stimulated limb blood flow in normal subjects. *Am.J.Physiol.* 1996; 270; E905-E911; **97.** Verotti A., Basciani F., DeSimone F., Morgese G., Chiarelli F. Leptin concentration in non-obese and obese children with type 1 diabetes mellitus. *Bio-med.Pharmacother.* 2000;54;69-73; **98.** Vidal-Puig A., O'Rahilly S. Obesity and diabetes: an avalanche of new information. The molecular mechanisms and genetics of diabetes mellitus and molecular control of adipogenesis and obesity, keystone symposium. *Mol.Med.Today* 2000;6; 221-223; **99.** Welle S., Forbes G.B., Statt M., Barnard R.R., Amatruda J.M. Energy expenditure under free-living conditions in normal weight and overweight women. *Am.J.Clin.Nutr.*(1992)55; 14-21.

100. Witkowska M. Rola układu sympatycznego w patomechanizmie nadciśnienia tętniczego - leki hipotensyjne hamujące jego aktywność. *Nadciśnienie tętnicze* 2(3):124-132, 1998; **101.** Wojtaszewski J.F., Higaki Y., Hirshman M.F., Michael M.D., Dufresne S.D., Kahn C.R., Goodyear L.J. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin-receptor knockout mice. *J.Clin.Invest.* 1999;104; 1257-1264; **102.** Young M.E., Radda G.K., Leighton B. Nitric oxide stimulates glucose transport and metabolism in rat skeletal muscle in vitro. *Biochem J.* 1997;322; 223-238; **103.** Zechner R. The tissue-specific expression of lipoprotein lipase. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997, 77-88



dr med. A. Zapolski-Downar

Łuszczyca i miażdżyca.

Czy są analogie w patogenezie?

Łuszczyca jest przewlekłą nawrotową chorobą skóry, opisaną po raz pierwszy w XIX wieku przez Willana (1). Obecnie szacuje się, że około 3% ludzi rasy białej cierpi na to schorzenie (2). Przyczyna i patogenesa tej choroby do dnia dzisiejszego nie są w pełni wyjaśnione. Łuszczyca polega na okresowych wysiewach charakterystycznych, ograniczonych ognisk skórnych (1,2). Ogniska te to miejscowe zapalenie skóry z nadmiernym i wadliwym rogowaceniem. Łuszczycę zwyczajną (*Psoriasis vulgaris*) dzielono na postać uogólnioną i zlokalizowaną. Obecnie przyjęto w drodze konsensusu (Zebranie Zarządu Głównego PTD, 2000) (3) następujący podział łuszczycy: I - łuszczyca zwyczajna (mało nasiloną, rozległą i erythrodermalną), II - łuszczyca wysiewna (plackowata i drobnogrudkowa), III - łuszczyca krostkowa (dłoni i stóp oraz uogólniona von Zumbusch), IV - łuszczyca paznokci, V - łuszczyca stawowa. Metody leczenia „rzutów” łuszczycy są różnorodne. W łuszczycy mało nasiloną można stosować jedynie leczenie zewnętrzne (leki złuszczejące, antyproliferacyjne, sterydowe, analogi witaminy D, retinoidy itd.). W innych postaciach łuszczycy zwyczajnej i innych rodzajach tej choroby stosuje się zwykle równolegle leki ogólne, należące do wielu grup terapeutycznych (antybiotyki, sterydy, środki przeciwhistaminowe, antymetaboliki, retinoidy, cytostatyki, przeciwciała monoklonalne, np. anty-CD25 (anty IL-2) (4) czy tranquilizerzy a nawet transfuzje krwi (5)). Ostatnio podjęto próby leczenia łuszczycy za pomocą inhibitorów syntazy tlenu azotu, takich jak N-monomethyl-L arginina (6). W leczeniu łuszczycy

pomocna jest także balneoterapia, leczenie promieniami UV, talasoterapia, wiele innych form klimaterapii, metody tzw. leczenia alternatywnego a nawet hipnoza (7). Jest to schorzenie zapalne skóry o bardzo złożonej patogenese, gdzie odgrywają rolę czynniki genetyczne, środowiskowe – łącznie z potwierdzonym wpływem diety, zjawiska związane z zakażeniem bakteryjnym (rola superantygenów w zakażeniach paciorkowcami) (8) oraz tło immunopatogenetyczne (9, 10).

Zarys patogenesy łuszczycy

Na znaczenie czynników genetycznych w łuszczycy zwrócono już uwagę około pół wieku temu. Studium epidemiologiczne łuszczycy przedstawił w 1963 r. Lomholt, wskazując na znaczenie dziedziczenia (11). Badania rodzin i małżonków na dużej populacji przeprowadził Elder i wsp. (12), mocno ugruntowując znaczenie czynnika genetycznego w tej chorobie. Kilka publikacji dotyczyło bliźniąt chorych na łuszczycę (13). Abele i wsp. opisali 815 członków rodzin, w których występowała łuszczyca i stwierdzili, że schorzenie to jest poligeniczne i przebiega w sposób autosomalny dominujący (14). Podobne wnioski wysunął Mc Kusick, nie podając przy tym żadnej predylekcji płci przy występowaniu schorzenia (11). Łuszczyca należy do schorzeń związanych częściowo z alelami różnych loci regionu grupy genów HLA na chromosomie 6p21.3 (15). Rozróżnienie między składnikami własnego organizmu a elementami obcymi (organizmy chorobotwórcze

lub zmienione własne białka czy polipeptydy) jest dokonywane przez układ zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex, MHC). Markery tego układu znajdują się na powierzchni każdej komórki. U człowieka ten zespół antygenów nosi nazwę zgodności tkankowej człowieka HLA (human leukocyte antigen). Tkanki pochodzące od jednego człowieka lub identycznych bliźniąt mają identyczny kompleks antygenów zgodności tkankowej. Główny układ zgodności tkankowej (klasa I) oznacza się w literaturze HLA -A, -B, -Cw i dalej cyframi. Klasa druga układu zgodności tkankowej to antygeny występujące na powierzchni komórek biorących udział w odpowiedzi komórkowej (limfocyty B i T, makrofagi, komórki Langerhansa itd.). Ta klasa jest oznaczona literami DR DQ, DP i dalej cyframi. Klasa III układu zgodności tkankowej to układ dopełniacza (37). Posiadanie określonych częścieczek HLA i DR, DQ i DP może się wiązać ze zwiększonym lub zmniejszonym ryzykiem rozwoju pewnych chorób (głównie choroby uwarunkowane genetycznie, autoimmunologicznie i nowotworowe). Stwierdzono, że w klasie I MHC bezsprzeczny związek z łuszczycą wykazuje konstelacja Cw6 (ok. 70%). W klasie MHC II z łuszczycą są związane następujące antygeny: HLA-DR4 i DR7.

Przy rozpatrywaniu łuszczycy pod względem wieku chorych Henseler i Christophers stwierdzili w I typie (< 40 r. życia) występowanie genu HLA-Cw6, natomiast w II typie łuszczycy (> 40 r. życia) antygen Cw6 występował rzadko (11). Z kolei antygen HLA-B27 związany z takimi chorobami jak *Ankylosis spondylitis* oraz innymi, różnego pochodzenia zapaleniami stawów, występuje znacząco częściej w łuszczycy stawowej (15). Badania dziedziczenia przeprowadzano głównie na bliźniakach chorych na łuszczycę (16). W ostatnich 6 latach podano niezależnie 8 genomów z lokalizacją genów na chromosomach, które predysponują do występowania łuszczycy (16). Badania rodzin łuszczycowych pozwoliły na zidentyfikowanie loci na chromosomach: 6p,2-4, 17q,3,5, 4q,6 1q,7 i 3q,8, które są związane z występowaniem łuszczycy. Te loci nazwano odpowiednio: Psors1, Psors2, Psors3, Psors4 i Psors5 (16). W obecnej chwili jest jasne, że Psors1 na chromosomie 6p21.3 jest największym locus podejrzanym o kodowanie predyspozycji do występowania łuszczycy (16). Ten duży region genetyczny koduje miejsce odpowiadające za MHC. Związek między przewleklą łuszczycą plackowatą a antygenami HLA został po raz pierwszy opisany już w 1972 r. Analiza miejsc haplotypu, które miałyby być związane z łuszczycą, wykazała, że locus dla łuszczycy jest najbliższą lokalizacją kompleksu klasy I MHC, a w szczególności regionowi dla

HLA-B (17), z „pikiem” związanym telomerycznie z HLA-C (18). Ostatnio opisano nowy gen, należący do rodziny genów ludzkiego MHC, a mianowicie gen MICA, który jest związany z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów (19). Ten gen to „MHC Class I Chain-related gene A” (MICA), zlokalizowany najbliżej genu HLA-B (20).

Z kręgu immunopatogenetycznych aspektów uruchamiania rzutu łuszczycy trzeba wspomnieć doniesienie Nickoloff i wsp. o znaczeniu immunocytów z allogeniczną iniekcją krwi pochodzącej od chorych na łuszczycę (9). Autorzy sugerują, że immunocyty powodują ekspresję receptorów komórek NK, co uaktywnia kompleks MHC, i spodziewają się, że inhibitory receptora komórek NK mogłyby zapobiegać startowi łuszczycy ze strony kompleksu MHC.

Bardzo ciekawe badania wykonano w Warszawie, gdzie u 95% chorych na łuszczycę stwierdzono w skórze DNA wirusa wywołującego *Epidermodysplasia verruciformis* u ludzi (EV HPVs), a w 89% materiał wirusa HPV5 (potencjalnie onkogenny). Te wirusy mogą mieć wpływ na wzmoczoną proliferację i zaburzenia między proliferacją a różnicowaniem keratynocytów w skórze łuszczycowej (10). Następnymi bardzo ważnymi czynnikami, które sprzyjają powstawaniu kolejnych rzutów łuszczycy, są czynniki środowiskowe. Oprócz od dawna postulowanych wpływów, takich jak klimat, urazy skóry czy infekcje paciorkowcowe (rola antygenów HLA-DR w reakcji z superantygenem bakteryjnym w łuszczycy drobnogrudkowej (8)), duże znaczenie mają również używki i sposób odżywiania oraz czynniki psychogeniczne (21). W kilku krajach, w latach od 1974-1992, wykonano badania wielu tysięcy przypadków łuszczycy i wykazano związek między występowaniem rzutów choroby a paleniem papierosów, nadmiernym spożywaniem alkoholu, a nawet zbyt częstym pićm kawy (22). Badania wykonane w Norwegii wykazały znaczne obniżenie częstości rzutów łuszczycy przy diecie, w której preferowano warzywa i owoce (przebadano 14667 pacjentów) (23). W badaniach na bardzo dużej populacji stwierdzono zmiennie częstsze występowanie ostrych faz choroby u osób mających problemy ze znalezieniem pracy i nie mających stabilizacji finansowej oraz przeżywających stresujące sytuacje osobiste (24). Łuszczycy towarzyszą często zmiany i zdefiniowane schorzenia przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki. Te choroby mają naturalnie znaczenie dla wchłaniania i przemiany lipidów i lipoprotein.

Ponad połowa ilości cholesterolu w organizmie człowieka jest dostarczana z pokarmem, reszta jest syntetyzowana w komórkach.

Każda komórka jądrowa jest zdolna do biosyntezy cholesterolu, ale cholesterol głównie jest syntetyzowany w wątrobie (60-70%), jelicie (15%) i skórze (5%) (25). Natomiast trójglicerydy egzogenne są całkowicie absorbowane z pokarmu. Niektóre z nienasyconych kwasów tłuszczowych nie mogą być syntetyzowane w organizmie, takie jak kwas linolowy i linolenowy, a kwas arachidonowy jest produkowany tylko w wątrobie. Te kwasy tłuszczowe oczywiście są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania keratynocytów skóry. Enteropatia łuszczykowa charakteryzuje się ucieczką tłuszczów i zespołem złego wchłaniania. Opisano współistnienie łuszczycy i choroby Leśniowskiego-Crohna oraz *Colitis ulcerosa* (26). Stwierdzano często współistnienie stłuszczenia wątroby z występowaniem łuszczycy (26), co współgra ze związkiem łuszczycy i nadużywaniem alkoholu oraz błędami dietetycznymi. W schorzeniach trzustki stwierdzono znacznie częstsze występowanie cukrzycy insulinozależnej u chorych na łuszczycę (26). Wykazano również dużo częstsze występowanie bakterii *Helicobacter pylori*, kolonizującej w błonie śluzowej żołądka i jelit, w grupie chorych na łuszczycę, w porównaniu do grupy kontrolnej (27). Związek patogenetyczny wydaje się tu mało prawdopodobny, nie należy jednak zapominać o roli przewodu pokarmowego we wchłanianiu i trawieniu związków tłuszczowych oraz o istnieniu reakcji z superantigenami.

Patobiologia zmian łuszczykowych

Morfologicznym odzwierciedleniem ostrego procesu łuszczykowego na skórze są ogniska łuszczykowe, okrągłe lub różnokształtne, dobrze odgraniczone, wyniosłe zmiany z grubą warstwą wadliwie łuszczącego się naskórka (28). U podstaw tego zjawiska leży nadmierna proliferacja i niekompletne różnicowanie się keratynocytów (*parakeratosis*) (1, 2, 28). Podstawą molekularną tych zjawisk są zaburzenia apoptozy komórek naskórka. Keratynocyty łuszczykowe wędrują, począwszy od podziału mitotycznego, 3 – 5 dni i odkładają się w górnej warstwie naskórka w postaci parakeratycznej łuski. W prawidłowej skórze powyższy „turnover time” trwa od 26 – 28 dni i keratynocyty ulegając w tym czasie całkowitej apoptozie, odkładają się na powierzchni naskórka jako płytki rogowe. Tak więc w łuszczyce apoptoza przebiega znacznie szybciej i przy końcu procesu apoptotycznego zostaje zahamowana. Charakterystycznymi wyznacznikami procesu apoptotycznego w keratynocytach są protoonkogeny bcl-2, będące podobnymi do proapoptotycznych produktów genowych z grupy Ced (cell death). W dużej ilości te białka są obecne

w komórkach naskórka, a szczególnie w melanocytach (29). W związku z powyższymi właściwościami białka z grupy bcl-2 służą do badania przebiegu apoptozy w keratynocytach. Tomkova i wsp. zbadali immunohistochemicznie rozkłady białek z grupy bcl-2 w wycinkach z raków skóry i łuszczycy, przy kontroli z biopatem zdrowej skóry. Okazało się, że Bad (białko proapoptotyczne z rodziny bcl-2) gromadzi się gęsto w warstwie suprabazalnej naskórka łuszczykowego i zanika w warstwie górnej, natomiast tu z kolei stwierdza się obecność białka Bcl-XL, które jest mitochondrialnym czynnikiem antyapoptotycznym należącym również do grupy bcl-2. W ten sposób apoptoza nie zachodzi do końca i ustaje w postaci szczątkowego keratynocytu z resztką jądra (*parakeratosis*) (30).

Końcowe kapilary naczyń brodawkowatych skóry wnikają między „sople naskórka” i umiejscawiają się tuż pod warstwą rogową. Z naczyń warstwy brodawkowej skóry wędrują monocyty, limfocyty i granulocyty, przyczyniając się do powstania nacieku zapalnego w górnej warstwie, przechodzącego następnie w obręb naskórka (tzw. mikroropnie Munro, złożone głównie z neutrofilów). W 1977 r. podano sekwencję procesów patofizjologicznych prowadzących do wytworzenia się nacieku zapalnego w łuszczyce (28). W roku 1985 Schubert i Christophers uściślili kolejność wydarzeń prowadzących do powstania pojedynczego ogniska łuszczykowego („pin point lesions”) (28). Najpierw dochodzi do aktywacji komórek śródbłonna naczyń spłotu brodawkowego, szczególnie postkapilarnych żyłek. W wyniku czynnego procesu, zależnego głównie od przebiegu tzw. kaskady cytokin i ekspresji cząstek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1 i selektyna E), z naczyń wędrują do skóry właściwej najpierw monocyty i limfocyty T (Th1: CD4+(74%), CD8+(25%) i CD4-/CD8-(1%)) (31). Przebiega to równolegle ze wzmożoną degranulacją mastocytów skórnych. Dopiero po 6 – 8 dniach napływają granulocyty, aby utworzyć mikroropień Munro (2). Wydaje się, że monocyty rozsrzyga o powstawaniu pierwszego i kolejnych „pin point lesions” w trwającej całe życie chorego łuszczyce. Z badań *in vitro* wynika, że w procesie adhezji, z następową transendotelialną wędrówką leukocytów, pośredniczą interakcje między poszczególnymi cząsteczkami adhezyjnymi (wielkość ich ekspresji zależy od stopnia aktywacji komórek śródbłonna) a ich ligandami na leukocytach (32, 33). ICAM-1 łączy się z obecnymi na wszystkich typach leukocytów cząsteczkami należącymi do β_2 -integrzyn, natomiast VCAM-1 łączy się z obecną jedynie na monocytach i limfocytach VLA-4, należącą do β_1 -integrzyn. Przypuszczać należy, że za selektywne prze-

chodzenie monocytów i limocytów w pierwszym etapie łuszczyca odpowiedzialna jest interakcja VCAM-1/VLA-4. W łuszczyca przypuszczalnie dochodzić musi do zwiększonej aktywacji krążących monocytów, a aktywność leukocytarnych cząstek adhezyjnych pozostałych leukocytów zależy od stopnia aktywacji monocytów. Wykonując badania pilotowe w Katedrze Biochemii Klinicznej PAM w Szczecinie stwierdziliśmy u chorych w czasie przebiegu ostrego rzutu łuszczyca znamienne podwyższonego poziomu rozpuszczalnej IL-6, która to cytokina jest markerem aktywacji monocytów (praca w toku, dane u autora). Na powierzchni spoczynkowych leukocytów cząstki adhezyjne z grupy β_1 - i β_2 -integryn są w relatywnie niskim stanie powinowactwa, ale po ich aktywacji podlegają przemianom w stan wysokiego powinowactwa, co umożliwia im wiązanie się ze specyficznymi ligandami na komórkach śródbłonna (34).

W 1985 r. Schroeder i wsp. (2, 28) odkryli w górnej warstwie naskórka peptyd ANAP (anionit activated peptide), silnie aktywujący granulocyty. Ta sama grupa badaczy w 1987 r. (2) odkryła inny peptyd, MONAP (monocyte activated peptide), aktywujący monocyty. Do dzisiaj nie jest pewne, czy te czynniki powstają w keratynocycie czy też poza nim, a potem dostają się do skóry z krążenia. Być może, że w łuszczyca ANAP aktywuje granulocyty później niż MONAP monocyty. Tak więc to współdziałanie zaktywowanych komórek śródbłonna i pobudzonego monocytu otwiera kaskadę migracji mononuklearów i granulocytów do ogniska łuszcycowego. Jak dotąd w dostępnym piśmiennictwie nie ma publikacji omawiającej stopień aktywacji monocytów w przebiegu rzutu łuszczyca. Podjęto taką próbę w Szczecinie (o czym wspomniano wyżej) i z badań wstępnych wynika, że aktywność monocytów we krwi chorych, badanych w okresie ostrej fazy choroby, jest znacząco wyższa od aktywności w grupie kontrolnej. W tych samych badaniach oznaczono również adhezywność monocytów do komórek śródbłonna, która była istotnie silniej wyrażona u pacjentów z aktywną łuszcycą. U pacjentów z miażdżycą, którą uważa się dzisiaj za przewlekły stan zapalny toczący się w ścianie naczynia, adhezywność monocytów do komórek śródbłonna zależała od czynników ryzyka, takich jak palenie papierosów, podwyższony poziom fibrynogenu czy stopień oksydacji LDL (35). Aktywację monocytów w łuszczyca, podobnie jak w innych stanach chorobowych, można badać oznaczając poziom produkcji IL-6 (36). IL-6 jest produkowana głównie przez monocyty i makrofagi, a przez wiele innych komórek w dużo mniejszym stopniu, między innymi przez komórki nabłonka i keratynocyty (37). Jej stężenie w

surowicy może wzrastać w stanach zapalnych nawet 100-krotnie. Jedną z funkcji IL-6 jest stymulacja syntezy białek ostrej fazy. W ostrej łuszczyca stwierdza się u pacjentów wielokrotny wzrost stężenia białek ostrej fazy, szczególnie białka C (38).

Zmiany lipidowe w łuszczyca i analogie z zaburzeniami lipoprotein w miażdżycy

Łuszczyca charakteryzuje się wzrostem częstości występowania zaburzeń w metabolizmie lipidów (39, 40, 41, 42, 43). Problem został zauważony już w pierwszej połowie XX wieku i na długo zapomniany (44, 45). Zjawiska te po raz pierwszy opisał w 1966 i 1971 roku Wilkinson (46, 47). W badaniach S. Brenner'a (34) w 1995 stwierdzono istotne zmiany lipidowe w surowicy chorych na łuszcycę. Wykazano w tych badaniach podwyższenie poziomu całkowitego cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi (42). W łusce parakeratotycznej ogniska łuszcycowego stwierdzono wybitne zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów (44, 46, 48). Wykazano również znaczne różnice poziomów frakcji fosfolipidowych u chorych na łuszcycę w porównaniu do osób zdrowych (49, 50).

Tak więc łuszczyca jest związana ze zmianami w lipidach i lipoproteidach surowicy, które odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju miażdżycy. Wiele badań wskazuje, że łuszczyca, szczególnie u mężczyzn, związana jest ze wzrostem częstości występowania chorób, których podłożem jest proces miażdżycowy (51, 52). Jednym z głównych czynników ryzyka miażdżycy jest hipercholesterolemia. Poziom cholesterolu całkowitego zależy głównie od poziomu LDL, najbardziej aterogenicznej frakcji lipidowej. Przyczyną hipercholesterolemii z podwyższoną frakcją LDL w tzw. rodzinnej hipercholesterolemii jest niewydolność receptora apoB/E (regulowany przez zawartość cholesterolu w komórkach). Lern i wsp. (53) wykazali w badaniach *in vitro*, że fibroblasty wyizolowane ze skóry pacjentów z łuszcycą mają mniejszą aktywność receptora dla LDL niż fibroblasty wyizolowane od ludzi zdrowych. W progresji miażdżycy kluczową rolę odgrywają zmodyfikowane oksydacyjnie LDL (54, 37). W przeciwieństwie do LDL, które wylapywane są przez receptor dla LDL (apoB/E), monocyty/makrofagi wylapują oxyLDL przez „scavenger receptor” (receptor zamiatacz), którego ekspresja, w przeciwieństwie do receptora dla LDL, nie jest zwrotnie hamowana w następstwie wzrostu zawartości cholesterolu w komórce. Ciągłe wylapywanie oxyLDL przez monocyty/makrofagi prowadzi do powstawania naładowanych tłuszczami komórek pian-

kowatych. Zaktywowane makrofagi równocześnie wydzielają wiele cytokin wzmagających wtórnie aktywację komórek śródbłonna, adhezję kolejnych mononuklearnych leukocytów oraz migrację komórek mięśni gładkich. OxyLDL mogą również wpływać na wiele innych mechanizmów zaangażowanych w powstawanie miażdżycy (55, 56). Wywierają działanie cytotoksyczne, osłabiają zależną od śródbłonna relaksację naczynia poprzez wpływ na syntezę tlenu azotu, aktywują komórki mięśni gładkich oraz zmieniają właściwości komórek śródbłonna z antyzakrzepowych na prozakrzepowe poprzez wpływ na syntezę inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa), czynnika tkankowego, siarczaniu heparanu i trombomoduliny. Ponadto oxyLDL mogą wywierać modulujący wpływ na adhezję i wędrówkę mononuklearnych leukocytów do ściany naczynia. Obecna w oxyLDL lizofosfatydylocholina jest czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów, a także indukuje ekspresję VCAM-1. U pacjentów z łuszczycą, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdza się wyższe wartości oxyLDL w surowicy jak i większą podatność LDL na oksydację (42).

Ostatnio badania Jones i wsp. wykazały u pacjentów z łuszczycą stawową istotne statystycznie obniżenie stężenia HDL, szczególnie u chorych z aktywną postacią łuszczycy stawowej. Dodatkowo LDL, cholesterol i trójglicerydy były istotnie podwyższone, a te zjawiska są znanymi czynnikami aterogennymi (57). Ponadto w tej samej pracy wykazano tendencję do wzrostu Lp(a). Lipoproteinemia(a) jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i zakrzepicy. Sugeruje się, że jej działanie jest związane z podobieństwem w budowie do plazminogenu i tym samym podwyższone poziomy Lp(a) prowadzą do zahamowania aktywności fibrynolitycznej i wzrostu tendencji do zakrzepicy (58). W tych badaniach po raz pierwszy oceniono poszczególne subfrakcje LDL w łuszczycy. Wykazano tu znamienne wzrost frakcji LDL₃, tzw. małych gęstych LDL (57). Wyniki te wydają się mieć bardzo istotne znaczenie kliniczne, gdyż wysokie poziomy LDL₃ są silnie związane z czynnym procesem miażdżycowym (59). Sugeruje się wiele mechanizmów, w wyniku których LDL₃ mają działać aterogennie. Najważniejszym z nich jest ich zwiększona podatność do oksydacji (60). Frakcja ta cechuje się upośledzoną zdolnością wiązania z receptorem komórkowym, ale za to wiąże się z proteoglikanami, co przedłuża ich retencję w ścianie naczynia (61). Są one więc dłużej narażone na działanie wolnych rodników, co przy zwiększonej podatności na oksydację prowadzi do powstawania zmodyfikowanych oksydacyjnie LDL, które mogą

działać toksycznie na komórki śródbłonna, a ich wyłapywanie przez „scavenger receptor” przyczynia się do powstawania komórek piankowatych. Sugeruje się, że w miażdżycy oxyLDL są, obok białek szoku termicznego, głównymi antygenami prezentowanymi limfocytom T przez makrofagi (62). Tak więc są stymulatorami odpowiedzi immunologicznej w miażdżycy. Potwierdzeniem tego jest stwierdzana w miażdżycy obecność przeciwciał anty-oxyLDL w surowicy (63, 64). Bergmark i wsp. (65) przy pomocy wieloczynnikowej analizy wariancji wykazali, że poziom przeciwciał anty-oxyLDL jest lepszym czynnikiem dyskryminującym między pacjentami z miażdżycą a grupą kontrolną niż inne parametry profilu lipidowego.

Ostatnio wykazano istotnie statystycznie wyższe poziomy przeciwciał anty-oxyLDL u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy kontrolnej (66, 42). Ponadto w badaniach tych wykazano znaczne podwyższenie poziomu całkowitego cholesterolu i trójglicerydów. Poziom przeciwciał anty-oxyLDL korelował ponadto z nasileniem procesu łuszczycowego w zależności od rozległości zajętej powierzchni skóry. Im większy był tzw. index PASI (psoriasis area severity index) (67), czyli większa powierzchnia skóry objęta procesem łuszczycowym – to poziom anty-oxyLDL był wyższy (64, 66). Korelowało to również z poziomem PMN elastazy i α_1 -antytrypsyny (wskaźniki procesu zapalnego). Być może prezentowane przez komórki Langerhansa czy makrofagii oxyLDL w łuszczycy mogą być odpowiedzialne za pobudzanie limfocytów T, a poprzez wydzielane przez nie cytokiny stymulować, u osób genetycznie predysponowanych, proliferację keratynocytów i rozwój grudek łuszczycowych. Taki mechanizm proponowany jest w przypadku wysiewu drobnogrudekowej łuszczycy po paciorkowcowym zakażeniu gardła, gdzie stymulatorami odpowiedzialnymi za pobudzenie subpopulacji limfocytów są endotoksyny A, B, i C, które działają jako superantygeny (8).

Z przedstawionych danych wynika, że łuszczycą przebiega z zaburzeniami w metabolizmie lipidów podobnie jak to zachodzi w miażdżycy. Kluczowym lipidem w obu procesach chorobowych wydaje się być cholesterol. Biosynteza cholesterolu bierze początek od przemiany acetylo-CoA do 3hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMG-CoA) i do tego miejsca reakcja jest odwracalna. Następnie przy udziale reduktazy HMG-CoA powstaje mewalonian i od tej pory generacja związków pośrednich i finalnych, między innymi cholesterolu, na szlaku biochemicznym jest już nieodwracalna. Aktywność HMG-CoA jest zwrotnie hamowana przez cholesterol i inne sterolowe oraz niesterolowe produkty pośred-

nie. Reakcja ta jest hamowana również przez cholesterol dostarczany do organizmu przez cząsteczki LDL (25). Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu aktywuje proteazę, białko wiążące pochodne sterolowe SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins). Czynniki te przechodzą do jądra, gdzie łączą się z elementem regulatorowym wrażliwym na sterol, SRE (sterol regulatory element) i poprzez transkrypcję hamuje ekspresję, między innymi genów dla syntezy białka receptora LDL i białka enzymu reduktazy HMG-CoA (50). Ilość syntetyzowanego przez skórę cholesterolu wynosi ok. 180 mg na dobę, a w ciągu doby zdrowa skóra wydziela około 85 mg cholesterolu (68). W łuszczycy utrata cholesterolu wolnego i zestryfikowanego jest ponad 2-krotnie większa (68).

Skład lipidów naskórka nieco różni się od lipidów skóry właściwej m.in. znacznie mniejszą ilością fosfolipidów i dużą ilością zestryfikowanego cholesterolu (69). Stężenie cholesterolu w naskórku łuszczycowym jest, podobnie jak stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, znacznie wyższe niż w naskórku zdrowym, przy czym jednocześnie w warstwie basalnej ich poziom odpowiednio spada (39). W łuskach łuszczycowych stwierdzono wielokrotny wzrost poziomu cholesterolu i nienasyconych kwasów tłuszczowych (70). W naskórku łuszczycowym stwierdzano wielokrotnie wyższą aktywność receptorów LDL niż w keratynocytach skóry zdrowej (71). Badając syntezę cholesterolu poprzez badanie syntezy HMG-CoA w keratynocytach hodowanych *in vitro* (HaCaT) stwierdzono, że proces syntezy cholesterolu w keratynocytach przebiega tak samo jak w innych komórkach. Insulina oraz EGF (epidermal growth factor) podwyższa aktywność reduktazy HMG-CoA, przez co te substancje mają wpływ na proliferację i różnicowanie się keratynocytów (72). Wprawdzie niektórzy autorzy, badając syntezę cholesterolu w skórze doszli do wniosku, że jest ona niezależna od poziomu cholesterolu we krwi (73, 74), jednak wielu innych badaczy stwierdza ścisłą zależność poziomu cholesterolu w surowicy i produkcji chole-

sterolu w skórze. W szczególności zaś stwierdza się występowanie zwiększonego poziomu cholesterolu LDL, przy obniżeniu HDL, u dorosłych chorych na łuszczycę (42). Ponadto zanotowano u chorych na łuszczycę podwyższone poziomy takich czynników jak Lp(a), co ma znaczenie w występowaniu chorób serca, zatorowej choroby naczyń, miażdżycy i incydentów zakrzepowych (42, 75). U chorych z łuszczycą (21 – 73 lat) wykazano istotne podwyższenie poziomów trójglicerydów, apo B, apo C-II i apo C-III, które są znanymi czynnikami ryzyka miażdżycy i choroby wieńcowej serca. W konkluzji autorzy Seishima i wsp. stwierdzają, że zaburzenia metabolizmu lipoprotein w łuszczycy przekładają się na występowanie miażdżycy i wysoką częstość jej powikłań (76). Mimo wykazanego wielokrotnie związku łuszczycy z miażdżycą, szczególnie u chorych z drugim typem łuszczycy, nie wiadomo, czy zaburzenia lipoproteinowe są jednym z czynników patogenetycznych łuszczycy, czy współistnieją i współgrają z toczącym się latami procesem zapalnym w skórze połączonym z istotnymi zaburzeniami lipidowymi.

Proces zapalny stwarza warunki prooksydacyjne poprzez uwalnianie wolnych rodników przez zaktywowane granulocyty czy makrofagi. To może się przyczyniać do oksydacji kwasów tłuszczowych zawartych w LDL i zwiększenia podatności na utlenianie poprzez zużycie zawartych w LDL witamin antyoksydacyjnych. U pacjentów z ostrym rzutem łuszczycy stwierdzono, przy stosowaniu w leczeniu dodatkowej diety z olejów rybnych bogatych w nienasycone kwasy tłuszczowe, szybszą i bardziej efektywną poprawę stanu klinicznego w porównaniu do grupy kontrolnej chorych, leczonych tylko znanymi środkami farmakologicznymi (77).

Adres autora:

Centrum Badań nad Miażdżycą PAM
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Pśmiennictwo:

1. Roenigk H.H. j. Skin manifestation of psoriasis. in Psoriasis, ed. Roenigk H.H.Jr., Maibach H.I. Marcel Dekker, Inc. 1991 str.3. 2. Christophers E.: Patogenetische Aspekte der Psoriatischen Gewebsreaktion. in: Braun-Falco O., Ring J.: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1990, p 3-5. 3. dane z wykładu p. Prof. H. Wolskiej na posiedzeniu oddz. PTD w Warszawie dnia 14.06.2000 (praca przygotowywana do druku). 4. Mrowietz U.: Treatment of severe psoriasis with anti-CD25 monoclonal antibodies. Arch. Dermatol., 2000, 136, 675.

5. O'Reilly M.A.: Blood transfusion and psoriasis: Is there a link. Arch. Dermatol., 2000, 136, 270. 6. Ormerod A.D., Copeland P., Shah S.A.A.: Treatment of psoriasis with topical NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. Br. J. Dermatol., 2000, 142, 985. 7. Shenefelt P.D.: Hypnosis in dermatology. Arch. Dermatol., 2000, 136, 393. 8. Gliński W.: Drobnogrudkowa łuszczycza wysiewna: rola superantigenów bakteryjnych.

- Przełg. Deamatol., 2000,87,55. **9.** Nickoloff B.J. et al.: Response of murine and normal human skin to injection of allogenic blood-derived psoriatic immunocytes. Arch. Dermatol., 1999, 135, 546.
- 10.** Jabłońska S.: On the immunopathogenesis of psoriasis. Arch. Dermatol., 2001, 137, 229. **11.** Elder J.T. et al.: Of genes and antigens: The inheritance of psoriasis. J. Invest. Dermatol., 1994, 103, 150S. **12.** Elder J.T. et al.: The genetic of psoriasis. Arch. Dermatol., 1994, 130, 216. **13.** Farber E.M., Nall L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch. Dermatol. 1974, 109, 207. **14.** Abele D.C., et al.: Heredity and psoriasis: study of a large family. Arch. Dermatol., 1963, 88,89.
- 15.** Elder J.T. et al.: Epidemiology and genetics of psoriasis. I. Invest. Dermatol., 1994, 102,24S. **16.** Burden A.D.: Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (Psors1). Br. J. Dermatol., 2000, 143, 237. **17.** Jenisch S. et al.: Linkage disequilibrium analysis of familial psoriasis: identification of multiple disease-associated MHC haplotypes. Tissue Antigens, 1999, 53, 135. **18.** Oka A. et al.: Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111kb segment telomeric to the HLA-C gene. Hum. Mol. Genet., 1999, 8, 2165. **19.** Gonzalez S. et al.: The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriasis arthritis and is independent of the association of Cw* 0602 in psoriasis. Arthritis. Rheum., 1999, 42, 1010.
- 20.** Groh V. et al.: Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gamma delta T cell. Science, 1998,279,1737. **21.** Krueger G.G., Eyre RW.: Trigger factors in psoriasis. Dermatologic Clinics, 1984, 2, 373. **22.** Naldi L., Tognoni G., Cainelli T.: Analytic epidemiology in psoriasis. J. Invest. Dermatol., 1994, 102, 19S. **23.** Kavli G. et al.: Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. Br. Med. J., 1985, 291, 999. **24.** Finlay A.Y., Coles E.C.: The effect of serve psoriasis on the quality of life of 369 patients. Br. J. Dermatol., 1995, 132, 236.
- 25.** Bednarska-Makaruk M., Pasiński T.: Statyny. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000. **26.** Pietrzak A., Lecewicz-Toruń B., Kądziała-Wysypka G.: Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis. Annales Universitatis Marie Curie-Skłodowska Lublin-Polonia, Sectio D, 1998, LIII, 24, 187. **27.** Dauden E.: Association of Helicobacter pylori infection with psoriasis and lichen planus: Prevalence and effect of eradication therapy. Arch. Dermatol., 2000, 136,1275. **28.** Christophers E., Szubert C., Schroder J.M.: Psoriasis. Triangle (Dermatology), 1987, 26, 167. **29.** Sulejczak D.: Apoptoza i metody jej identyfikacji. Postępy Biologii Komórki, 2000, 27, 527.
- 30.** Tomkova H., Fujimoto W., Arata J.: Expression pattern of the bcl-2 homologous protein bad in normal skin, psoriasis vulgaris and keratinocytic tumor. J. Dermatol Science, 2000, 22, 132. **31.** Schlaak J.F. et al.: T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. J. Invest. Dermatol., 1994, 102, 145. **32.** Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990, 346, 425-34. **33.** Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A. Rola cząstek adhezyjnych w interakcjach śródbłonka z leukocytami w procesie zapalnym. Post.Hig.Med.Dośw., 1994, 48, 259-273. **34.** Dransfield I.: Regulation of leukocyte integrin function. Chem.Immunol.,1991,50,13.
- 35.** Duplaa C., Couffihal T., Labat L. et al.: Monocyte adherence to endothelial cells in patients with atherosclerosis:relationship with risk factors. Eur.J.Clin.Invest., 1993,23,474. **36.** Pietrzak A. et al.: Stężenia cytokin IL-8, IL-6 oraz rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 6 we krwi chorych na łuszczycę pospolitą. Streszczenia XXVI Zjazdu PTD, Warszawa, 1998, p. 80. **37.** Jakóbiśiak M.: Aktywacja, proliferacja i różnicowanie limfocytów. Udział cytokin. in: Immunologia, PWN, Warszawa, 1993, p. 228-231. **38.** Chodorowska G. et al.: Stężenia osoczowe wybranych cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy u pacjentów łuszczycowych leczonych cyklosporyną. Streszczenia XXVI Zjazdu PTD, Warszawa, 1998, p. 110. **39.** Brenner S., Krakowski A., Levto O. et al.: Serum lipids in patients with psoriasis. Dermatologica, 1975, 150, 96.
- 40.** Cimsit G., Orem A., Deger O et al.: The variation of serum lipoprotein (a) level with disease activity in psoriasis. Br.J.Dermatol., 1998,138,917. **41.** McDonald C.J.: Cardiovascular complications of psoriasis. in Psoriasis ed. by Roenigk H.H.Jr. Malibach H.I., Mercel Dekker Inc.1991, str.97. **42.** Offidani A.M. et al.: Lipoprotein peroxidation in adult psoriatic patients. Acta Derm. Venereol., 1994, 186(Suppl.) 38. **43.** Pietrzak A., Lecewicz-Toruń, Chodorowska G.: Serum lipid profile in psoriatic females. Annales Univesitatis Marie Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia, Sectio D, 1999, LIV,401. **44.** Gross P, Kesten B.M.: The treatment of psoriasis as a disturbance of lipid metabolism. Futher observation on lipotropic therapy based on 10 year clinical study. New York J.Med., 1950,50,2693.
- 45.** Grutz O., Berger M.: Die psoriasis Stoffwechsel-Problem. Klin.Wschr., 1933,12,372. **46.** Wilkinson D.I.: Psoriasis and dietary fat: fatty acid composition of surface and scale (ether-soluble) lipids. J.Invest.Der., 1966,47,185. **47.** Wilkinson D.I.: Lipid metabolism in psoriasis. Proc.Int.Symp. on Psoriasis (Stanford Univ.Press, Stanford1971), str.277. **48.** Fortinskaia E.S. Torkovskaia T.T., Sharapova G.I. et al.: Features of distribution of free estrified cholesterol in the epidermis, biological membranes and plasma lipoproteins in psoriasis. KLab.Diagn., 1996,4,38. **49.** Martina G., Sartoris S.: IL copartmento del quadro lipoproteico nei vari stadi evolutivi della psoriasis. Minerva Derm.,1967,42,489.
- 50.** Pietrzak A., Lecewicz-Toruń B. Pietrzak B.: Stężenie fosfolipidów LDL i HDL oraz fosfolipidów całkowitych w surowicy krwi mężczyzn chorych na łuszczycę. Annales Universitatis Marie Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia, Sectio D, 1998, LIII 179. **51.** McDonalds C.S., Calabresi P: Psoriasis and occlusive vascular disease. Br.J. Dermatol., 1978,99,469. **52.** Vahlquist C., Michaelson G., Vessby B.: Serum lipoproteins in middle-aged men with psoriasis. Acta Derm.Venereol. 1987,67,12. **53.** Lern T., Maartman-Moe K., Thune P. et al.: Low density lipoprotein receptors in cultured skin fibroblasts from psoriatic patients. Clin. Genetics, 1984,25,230. **54.** Oferman M.K.,Medford R.M.: Antioxidants and atherosclerosis: A molecular prospective. Heart Dis. Stroke, 1994,3,52.
- 55.** Penn M.S., Cjsolm G.M.: Oxidized lipoproteins alterd cell function in atherosclerosis. Atherosclerosis, 1994,109 (suppl),S21 **56.** Selwyn A.P: Cell dysfunction on atherosclerosis and the ischemic manifestation of coronary artery disease. Am.J.Cardiol.,1997,79,17. **57.** Jones S.M. et al.: Lipoproteins and their subfrations in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. Ann. Reum. Dis., 2000, 59, 904. **58.** Kopiczna-Grzebiński E., Wesplowski W.: Lipoproteina (a) i kontrowersyjne poglądy z nią związane. Czynniki Ryzyka,1995, Nr 3/4, 33. **59.** Bruzell J.D., Hokanson J.E.: Low-density and high density lipoprotein subspecies and risk for premature coronary artery disease. Am. J. Med., 1999, 107, 165.
- 60.** M. Naruszewicz.: Małe gęste cząsteczki LDL w patogenezie miażdżycy. Diagnostyka i leczenie. VI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą. 1998, Program i Streszczenia, str.19. **61.** Nigon F. et al.: Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogenous in their interaction with the cellular LDL receptor. J. Lipid res., 1992, 32, 1741. **62.** Hansson G.K.: Cell-mediated immunity in atherosclerosis. Current Opinion in Lipidology, 1997,8,301. **63.** Salonen J.T., Yla-Hertuala S., Yamamoto R et al.: Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet, 1992, 339,883. **64.** Yla-Hertuala S., Palinski W., Butler S.W., Picard S., Steiberg D., Witztum J.L.: Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognise epitopes of oxidized LDL.
- 65.** Bergmerk C., Wu R., deFaire U. et al.: Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. Atheroscl.Thromb.Vascul.Biol., 1995,15,441. **66.** Orem A., Cimsit G., Deger O. et al.: The significance of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoproteins (LDL) in patients with psoriasis. Clinica Chimica Acta, 1999,284,81. **67.** Fredriksson T., Pettersson U.: Severe psoriasis - oral therapy with new retinoid. Dermatologica, 1978, 157, 238. Arteriscler.Thromb., 1994,14,32. **68.** Ponc M. et al.: Cultured human skin fibroblasts and keratinocytes: differences in the psoriasis. J. Invest. Dermatol., 1983, 81, 125. **69.** Pietrzak A., Jazienicka I., Pietrzak B.: Lipidy naskórka w łuszczycy. Annales Universitatis Marie Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia, Sectio D, 1998, LIII 173.
- 70.** Wilkinson D.I.: Lipid metabolism in psoriasis in: Psoriasis. Proceeding of the International Symposium, Stanford University 971, Red Faber E.M., Cox A.J., Stanford University Press, 1971. **71.** Mommass-Kienhius A.M. et al.: Low density receptor expression on keratinocytes in normal and psoriatic epidermis. J. Invest. Dermatol., 1987, 89, 5. **72.** Harris I.R. et al.: Regulation of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase by insulin and epi-

dermal growth factor in HaCaT keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 114, 83. **73.** Wu-Pong S., Elias P.M., Feingold K.R.: Influence of altered serum cholesterol levels and fasting on cutaneous cholesterol synthesis. *J. Invest. Dermatol.*, 1994, 102, 799. **74.** Proksch E. et al.: Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br. J. Dermatol.*, 1993, 128, 473.

75. Cimsit G. et al.: The variation of serum lipoprotein (a) level with disease activity in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138, 904. **76.** Seishima M. et al.: Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1994, 130, 738. **77.** Ziboh V.A. et al.: Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids. 1986, 122, 1277.



lek. T. Wielkoszyński,



prof. dr hab. n. chem. D. Bodzek

Palenie tytoniu a miażdżycy – aktualne poglądy

Palenie tytoniu jest jednym z najważniejszych zewnętrznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca i innych postaci klinicznych miażdżycy. Dym tytoniowy, będący mieszaniną ponad 4000 różnych związków, cechuje się wielokierunkowym działaniem toksycznym na organizm człowieka, co wyraża się m.in. poprzez indukowanie lub promowanie karcynogenezy (nowotwory tytoniozależne), przyspieszanie rozwoju zmian miażdżycowych oraz wystąpienia ostrych incydentów naczyniowych.

Palenie tytoniu przyspiesza rozwój miażdżycy, wywołując przedwczesne zmiany w tętnicach wieńcowych, aortie, tętnicach szyjnych, mózgowych oraz dużych tętnicach krążenia obwodowego (1, 2), a także związane jest z większym ryzykiem wystąpienia ostrych incydentów naczyniowych (zawały mięśnia sercowego, udary mózgu oraz zespół nagłej śmierci) (3). Nikotynizm może być także przyczyną zaostżenia stabilnej dotąd dławicy piersiowej, powstania chromania przestankowego i stanów wazospastycznych (angina Prinzmetal) oraz reokluzji (retrombozy) po udanej trombolizie i restenozy po zabiegach angioplastyki (3).

U podłoża indukowania przez dym tytoniowy ostrych incydentów naczyniowych należy wymienić:

1. wywoływanie stanów nadkrzepliwości,
2. zwiększanie pracy mięśniowej mięśnia sercowego,
3. zjawisko hipoksji tkankowej (wpływ tlenu węgla),
4. efekt wazokonstrykcyjny,

5. nadmierną stymulację układu adrenergicznego (wyrzut katecholamin) (3, 4).

Niektóre z wyżej wymienionych efektów działań dymu tytoniowego mają też związek z promowaniem przedwczesnych zmian miażdżycowych (wpływ na układ krzepnięcia oraz skutki działania tlenu węgla). Podstawowymi mechanizmami wiążącymi nikotynizm z powstawaniem miażdżycy są jednak:

1. wpływ na stężenie aterogennych frakcji lipoprotein osocza,
2. wywoływanie przez składniki dymu uszkodzeń śródbłonna naczyniowego i jego dysfunkcji,
3. aktywacja neutrofilii,
4. stres oksydacyjny i zaburzenie antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych,
5. stres hemodynamiczny (3).

W wyniku przewlekłej ekspozycji na składniki dymu tytoniowego podwyższeniu ulegają stężenia aterogennych frakcji lipoprotein (VLDL, LDL), co prowadzi do zwiększenia stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i VLDL oraz triglicerydów (TG). Towarzyszy temu spadek stężenia frakcji HDL, a szczególnie HDL₂. Zmianie ulega także stężenie apolipoprotein (Apo AI i Apo B). Kierunek tych zmian odpowiada zmianom stężeń frakcji HDL (Apo AI) oraz VLDL i LDL (Apo B) (5, 6). Powstająca karboksyhemoglobina, hamując wątrobowy metabolizm lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), sprzyja gromadzeniu się w osoczu frakcji o pośredniej gęstości (IDL) i powstawaniu hiperlipoproteinemii typu III według klasyfikacji Fredricksona (7). Dodatkowo aktywacja układu adrenergiczne-

go przez nikotynę prowadzi do nasilenia lipolizy i do wzrostu stężenia WKT w osoczu. Równocześnie wzrasta ich metabolizm wątrobowy, w konsekwencji czego dochodzi do nasilenia produkcji przez ten narząd frakcji lipoprotein bogatych w triglicerydy (głównie VLDL) i zaburzeń gospodarki lipoproteinowej. Przewlekła stymulacja przez nikotynę układu vegetatywnego może prowadzić ponadto do dysregulacji sekrecji i działania insuliny, rozwoju insulinooporności i upośledzenia tolerancji glukozy, co w połączeniu z innymi efektami działania składników dymu tytoniowego (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, itd.) może tworzyć klasyczny zespół metaboliczny, stanowiący jeden z najpoważniejszych czynników ryzyka miażdżycy.

Skądinąd wiadomo, iż niektóre składniki dymu tytoniowego są silnymi inhibitorami LCAT (8, 9), co tłumaczy fakt obniżonej aktywności tego enzymu w osoczu palaczy i wyjaśnia mechanizm obserwowanego zjawiska. Aktywność tego enzymu obniża się również w niedotlenieniu (8). Reaktywne składniki fazy gazowej dymu hamują jego aktywność w osoczu oraz obniżają stężenie frakcji HDL (10-14). 15-minutowa ekspozycja osocza na dym tytoniowy prowadziła do spadku aktywności LCAT o około 10%, podczas gdy godzinna - o około 66%, przy czym inhibicja ta była nieodwracalna (12). Wiadomo ponadto, że Apo AI jest aktywatorem LCAT (15) oraz wzmacnia stabilność tego enzymu (16). Jednocześnie u czynnych palaczy zwiększeniu ulega aktywność białka transferującego estry cholesterolu (CETP), którego rola fizjologiczna polega m.in. na przenoszeniu estrów Ch z cząstek HDL na lipoproteiny bogate w TG (głównie VLDL) (17, 18). Korzystna, jeśli chodzi o zagrożenie miażdżycą, redukcja aktywności CETP prowadzić może do zahamowania ucieczki wielonienasyconych estrów Ch (np. linolenianu) z HDL i ograniczania ich wbudowywania w cząstki VLDL i LDL, a co za tym idzie zmniejszenia ich podatności na oksydację (18). Nieznany pozostaje wpływ składników dymu na aktywność innych enzymów regulujących zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowy obrót metaboliczny estrami cholesterolu (nCEH, aCEH, ACAT). Zwiększenie stężenia wolnego cholesterolu w osoczu może być traktowane jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy (17,18), zwłaszcza gdy towarzyszy mu spadek stężenia estrów tego sterolu, szczególnie linolenianu, którego niski poziom uważany jest za czynnik aterogenny (19). Dodatkowym czynnikiem zwiększającym aktywność CETP jest hipertriglicerydemia oraz zwiększenie stężenia wolnego Ch w osoczu (18). Jednocześnie u palaczy należy spodziewać się nasilonej syntezy lipoprotein bogatych w TG, głównie nale-

żących do klasy VLDL, wynikającej z nasilenia lipolizy TG w tkance tłuszczowej i uwalniania WKT do krążenia (3, 5, 7, 20, 21).

Przeprowadzona w 1989 roku metaanaliza 54 opublikowanych badań potwierdziła u palaczy znamienne podwyższenie stężeń cholesterolu frakcji VLDL i LDL oraz triglicerydów, a także obniżenie stężenia cholesterolu HDL (5, 20). Podobna metaanaliza przeprowadzona u dzieci i młodzieży wykazała istnienie podobnych zaburzeń, przy czym obserwowane zmiany były wyraźniejsze w tych grupach populacyjnych w porównaniu z osobami dorosłymi (22).

Uszkodzenie śródbłonna jest znanym czynnikiem inicjującym rozwój miażdżycy. U czynnych palaczy tytoniu stwierdza się nieprawidłowe uwalnianie tlenu azotu przez komórki endotelium (23, 24). Dodatkowo, na podstawie badań *in vitro*, wysunięto hipotezę sugerującą, iż nikotyna hamuje syntezę prostacykliny (25, 26), na skutek czego dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy działającą na naczynia rozkurczowo prostacykliną (PGI_2) a tromboksanem A_2 , wykazującym działanie wazokonstrykcyjne i agregujące płytki krwi. Inne badania prowadzone *in vivo* nie potwierdziły jednak tej ostatniej hipotezy, wykazując podwyższone wydalanie z moczem metabolitów prostacykliny, co sugeruje, że palenie tytoniu wpływa stymulująco na czynność śródbłonna (27, 28). Natomiast Benowitz i wsp. (4), badając wpływ przezskórno stosowania nikotyny w łagodzeniu objawów abstynencyjnych u palaczy, stwierdzili podwyższone wydalanie z moczem 11-dehydro-tromboksanu A (będącego metabolitem tromboksanu A) w grupie osób palących tytoń, w porównaniu ze stosującymi terapię przezskórną lub placebo. W tym samym badaniu autorzy nie stwierdzili jednak statystycznie istotnych różnic w wydalaniu z moczem metabolitów prostacykliny (2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} u żadnej z badanych grup).

Nitenberg i wsp. (29) stwierdzili, że u palaczy bez zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych reakcja na acetylocholinę przyjmuje postać wazokonstrykcji, podczas gdy fizjologiczna czynność komórek endotelium powinna prowadzić do reakcji rozkurczowej. Pojęciem stresu hemodynamicznego Benowitz i Gourlay (3) definiują upośledzenie funkcji śródbłonna zachodzące pod wpływem przewlekłego zwiększenia ciśnienia tętniczego wywołanego przez składniki dymu tytoniowego. Systematyczne palenie podwyższa bowiem ciśnienie tętnicze oraz wpływa niekorzystnie na jego dobową zmienność. Częściowo tłumaczyć to można zwiększoną syntezą i wyrzutem katecholamin, czego odbiciem jest zwiększone ich wydalanie z moczem stwierdzone u palaczy (4). Sugeruje się, iż za efekt ten nie jest odpow-

wiedzialna nikotyna i jej metabolity, lecz inne składniki dymu tytoniowego.

Wielu badaczy zwraca uwagę na znacząco wyższą liczbę leukocytów we krwi obwodowej osób czynnie palących tytoń. Szczególnie zwiększeniu ulega liczba granulocytów obojętnochłonnych (4, 30), odgrywających pewną rolę w etiopatogenezie miażdżycy i ostrych incydentów wieńcowych (31). Poprzez produkcję reaktywnych form tlenu, proteaz i leukotrienów wpływają one na uszkodzenia i dysfunkcję śródbłonna, nasilają agregację płytek krwi, co bezpośrednio zagraża pogorszeniem perfuzji. Pod wpływem dymu tytoniowego zwiększa się również prawdopodobieństwo powstawania agregatów płytkowo-leukocytarnych, które mogą stać się czynnikiem inicjującym rozwój ognisk miażdżycowych (32).

W organizmie palaczy zachodzą również zmiany dotyczące układu krzepnięcia. Dochodzi do rozwoju stanu nadkrzepliwości zagrażającej ostrymi incydentami naczyniowymi i przyspieszającej aterosogenezę. Objawia się ona zwiększeniem aktywacji płytek (wzrostem osocznego stężenia czynnika płytkowego 4 i β -tromboglobuliny (4)), zwiększonym stężeniem fibrynogenu (4, 33-35) oraz innych czynników krzepnięcia (34). Benowitz i wsp. (4) zaobserwowali jednak u palaczy niższą aktywność koagulacyjną czynnika VII, która według innych badaczy wzrasta u ludzi, którzy zaprzestali palenia i obniża się u pacjentów rozpoczynających palenie lub powracających do nałogu (36). Upośledzeniu ulega również proces fibrynolizy. Przewlekła hipoksemia wynikająca z długotrwałej ekspozycji na tlenek węgla prowadzi do niedotlenienia tkanek oraz adaptacyjnego zwiększenia erytropoezy i liczby krwinek czerwonych we krwi obwodowej, co skutkuje zwiększeniem jej lepkości i wyraźnie większym zagrożeniem incydentami zakrzepowo-zatorowymi (3). Zwiększenie zawartości karboksyhemoglobiny w erytrocytach prowadzi do zaostrzenia duszniczy bolesnej, chromania przestankowego i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Znaczna część badań zdaje się świadczyć o tym, że zawarte w dymie tytoniowym liczne substancje utleniające wywołują uszkodzenia oksydacyjne oraz prowadzą do nasilenia oksydatywnej modyfikacji lipoprotein (37). Dane kliniczne oraz eksperymentalne pozwoliły na wysunięcie hipotezy, iż to wolne rodniki powstające w trakcie ekspozycji na składniki dymu tytoniowego mogą być bezpośrednią przyczyną nasilenia oksydatywnej modyfikacji lipoprotein osocza palaczy. Nasilenie rodnikogenezy i, w jej konsekwencji, oksydacyjnych modyfikacji lipidów, białek i kwasów nukleinowych prowadzi do zachwiania fizjologicznie stabilnej równowagi *redox* organizmu oraz

stopniowego wyczerpywania się antyoksydacyjnej bariery ochronnej w postaci spadku stężeń wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych antyoksydantów nieenzymatycznych oraz dezaktywacji enzymów antyoksydacyjnych.

Powstające w wyniku działania reaktywnych form tlenu produkty peroksydacji lipidów posiadają udokumentowane działanie cytotoksyczne (38) (w tym w odniesieniu do komórek endotelium), przez co przyczyniają się do przyspieszenia procesu miażdżycowego.

Oznaczanie stężeń wybranych produktów wolnorodnikowego uszkodzenia (modyfikacji) lipidów, kwasów nukleinowych i białek jest najczęściej wykorzystywanym w praktyce mierzonym ocenianym intensywność powstawania reaktywnych form tlenu. Wśród produktów peroksydacji lipidów powszechnie oznacza się dialdehyd malonowy – MDA (głównie jako tzw. substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym – TBARS), sprzężone dieny, izoprostany, utlenione pochodne cholesterolu (oksysterole), etan i pentan (w powietrzu wydechowym), a także produkty przyłączenia niskocząsteczkowych aldehydów (np. MDA) do grup aminowych fosfatydyloseryny i fosfatydyloetanoloaminy (39). Związki te, a także podobne addukty powstające w wyniku modyfikacji wolnych grup aminowych białek, określane są nazwą wtórnych produktów peroksydacji. Wraz z unowocześnieniem technik analitycznych coraz większą popularnością cieszą się markery wolnorodnikowego uszkodzenia DNA, przede wszystkim 8-hydrokso-deoksygwanozyna (8-OH-dG) (39). Popularne staje się również oznaczanie tlenowych pochodnych aminokwasów jako specyficznych produktów modyfikacji tych związków przez wolne rodniki (39). Wyniki oznaczeń wymienionych powyżej i innych wskaźników nasilenia rodnikogenezy u osób ekspozowanych na składniki dymu tytoniowego dostarczają sprzecznych danych na temat wpływu palenia na stan fizjologicznej równowagi pomiędzy wytwarzaniem wolnych rodników a ich unieszkodliwianiem, odbywającym się przy udziale antyoksydantów nieenzymatycznych i enzymów antyoksydacyjnych. Poniżej przedstawiono przegląd wybranych prac dotyczących tego zagadnienia.

Sprzężone dieny są jednym z pierwszych, mierzalnych wskaźników peroksydacji lipidów. Powstają w wyniku przegrupowań wewnątrzcząsteczkowych wielonienasyconego kwasu tłuszczowego, zachodzących w wyniku ataku wolnego rodnika. Brown i wsp. (40) oznaczali stężenie sprzężonych dienów u osób ekspozowanych na składniki dymu tytoniowego, stwierdzając znamienne wyższe wartości tego parametru u czynnych palaczy oraz normalizację po uzupełnieniu niedoborów witaminy E. Natomiast stosunkowo liczne doniesienia,

w których oceniano wpływ palenia na stężenie MDA lub TBARS, dostarczają kontrowersyjnych wyników. Mol i wsp. (41) oraz Brown i wsp. (40) wykazali, iż u palaczy dochodzi do znamienego podwyższenia stężenia TBARS w osoczu (0,74 $\mu\text{mol/L}$ vs 0,62 $\mu\text{mol/L}$ w grupie kontrolnej, $p < 0,05$ (281)). Ulegało ono normalizacji po czterotygodniowej suplementacji α -tokoferolem w dawce 600 UI/dobę (41). Podobne wyniki uzyskali Harats i in. (42), stwierdzając wyższe stężenia TBARS oraz frakcji LDL w osoczu palaczy, a także w LDL-ach inkubowanych w hodowli komórek mięśniówki gładkiej. Podawanie szczerum *per os* wodnych ekstraktów tytoniu indukowało peroksydację lipidów pochodzenia zarówno mikrosomalnego jak i mitochondrialnego (43). Dodatkowo u eksponowanych zwierząt stwierdzano nasilenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA izolowanego z hepatocytów oraz wzrost wydalania z moczem niektórych końcowych produktów peroksydacji lipidów (m.in. MDA, aldehydu mrówkowego, octowego oraz acetonu) (43).

Badania Nyssonenena i wsp. (44) nie wykazały wpływu składników dymu tytoniowego na stężenie TBARS w osoczu. Podobnych wyników dostarczyły badania Scheffera i wsp. (45), w których nie wykazano różnic w zawartości TBARS w natywnej (izolowanej z osocza) frakcji LDL pomiędzy palaczami a osobnikami niepalącymi. Również wypalenie w krótkim czasie 6-7 papierosów skutkowało 2- do 4-krotnym wzrostem zawartości TBARS w tej frakcji lipoprotein (44). Harats i wsp. wykazali natomiast, że nasileniu peroksydacji występującej pod wpływem ostrej ekspozycji na dym tytoniowy (wypalenie 5-7 papierosów w ciągu 90 minut) zapobiega podawanie takich antyoksydantów nieenzymatycznych jak tokoferole czy witamina C (42).

Badania prowadzone przez K. Marangon i wsp. (46) wykazały, że stężenie zmodyfikowanych przez produkty peroksydacji lipidów białek (karbonylowe pochodne białek) w osoczu krwi palaczy nie różniło się statystycznie istotnie w porównaniu ze średnimi stężeniami w grupie kontrolnej.

Ten sam zespół badawczy (47) stwierdził pozytywną korelację pomiędzy ilością wypalanego tytoniu a stężeniem rozpuszczalnych w wodzie substancji fluoryzujących (WSFS), będących adduktami niskocząsteczkowych aldehydów do grup aminowych białek surowicy. W badaniu tym zanotowano istnienie statystycznie znamienych różnic w stężeniu WSFS w osoczu pomiędzy grupą osób palących powyżej 20 papierosów dziennie, palących mniej niż 20 papierosów dziennie oraz grupą osób niepalących i byłych palaczy ($p < 0,001$).

Kontrowersyjnych danych dotyczących wpływu składników dymu tytoniowego na proces rodnikogenezy i będącej jego konsekwencją peroksydację lipidów dostarczają Chen i Lao (48) oraz Kamisaki i wsp. (49), którzy *in vitro* wykazali antyoksydacyjne działanie ekstraktów uzyskanych z dymu tytoniowego. Przypisują oni zdolność „zmiatania” wolnych rodników substancjom smolistym zawartym w dymie. Potwierdzeniem powyższych danych są badania Reznick'a i wsp. (50), którzy stwierdzili *in vitro*, że faza gazowa dymu tytoniowego (ale nie „pełny” dym) wywołuje oksydacyjne modyfikacje białek osocza i prowadzi do wzrostu zawartości grup karbonylowych, inaktywacji niektórych enzymów (CPK) oraz obniżenia ilości wolnych grup SH białek.

Euler i wsp. (51) w swoich badaniach wykazali natomiast wzrost wydalania z powietrzem wydechowym pentanu, który to związek jest jednym z końcowych produktów peroksydacji lipidów. Wzrost ten następował bezpośrednio (po 5 minutach) od wypalenia papierosa i powracał do wartości wyjściowych po około 60 minutach.

Podobnie na nasiloną peroksydację lipidów zwrócili uwagę Morrow i wsp. (52), którzy badając stężenie wolnego i zestryfikowanego izoprostanu F_2 (związek powstający w wyniku wolnorodnikowej i niezależnej od cyklooksigenazy modyfikacji kwasu arachidonowego) stwierdzili istotnie statystycznie zwiększone stężenie tych związków w osoczu palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi. Dodatkowo jego stężenie u palaczy ulegało znaczącemu obniżeniu po 2-tygodniowym powstrzymaniu się od palenia. Pomiar wydalania z moczem metabolitów izoprostanu F_2 wykazał wzrost ich wydalania u palaczy. Stwierdzono również zależność pomiędzy stężeniem wolnego izoprostanu F_2 w osoczu a wydalaniem jego metabolitów z moczem (52). Podobne badania przeprowadzone przez innych autorów (53) potwierdziły powyższe spostrzeżenia. Reilly i wsp. (53) stwierdzili m.in., iż wydalanie z moczem 8-epi-prostaglandyny $F_{2\alpha}$ (8-epi-PGF $_{2\alpha}$) u osób palących duże ilości tytoniu było znacząco wyższe w porównaniu z osobnikami miernie narażonymi na dym tytoniowy lub niepalącymi. Po porzuceniu nałogu obniżało się ono ze 145,5 do 114,6 (2. tydzień) i 112,6 (3. tydzień) pmol/mmol kreatyniny. Ponadto odnotowali oni znaczące obniżenie nerkowej eliminacji tego produktu wolnorodnikowego utleniania kwasu arachidonowego po zastosowaniu kwasu askorbinowego lub łącznym podawaniu witamin C i E. Efektu tego nie wykazywał tokoferol. Do podobnych wniosków doprowadziły badania autorów włoskich (54), którzy wykazali, iż wydalanie 8-epi-PGF $_{2\alpha}$ z moczem palaczy wynosi średnio 118,4, zaś

osób niepalących – 8,08 ng/h/1,73 m² powierzchni ciała. Różnica ta była statystycznie znamienna na poziomie istotności $p < 0,005$.

Ciekawych wyników dostarczyły badania stężenia przeciwciał skierowanych przeciw oksydacyjnie zmodyfikowanemu cząstkom LDL (ox-LDL Ab). W wielu pracach dowodzących, że ich nasiloną produkcję stanowi odpowiedź na zwiększoną rodnikogenezę oraz jest niezależnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z różnymi formami klinicznymi miażdżycy (55-59). Marangon i wsp. (60) nie stwierdziła różnic w stężeniu ox-LDL Ab u mężczyzn aktualnie palących tytoń oraz niepalących. Natomiast surowice byłych palaczy zawierały blisko dwukrotnie więcej tych przeciwciał (bez cech znamienności statystycznej pomiędzy tymi trzema grupami). W grupie kobiet aktualnie palących miano ox-LDL Ab było nieznacznie niższe w porównaniu z niepalącymi. Znamienność statystyczną stwierdzono jednak tylko w przypadku porównania tych dwóch ostatnich grup z grupą byłych palaczy, u których odnotowano dwukrotnie niższy poziom analizowanych przeciwciał. Obserwowane zmiany stężeń ox-LDL Ab pozostają jak dotychczas niewytłumaczalne. Większość dostępnych badań wskazuje na brak znaczących różnic w ich stężeniu w surowicy palaczy tytoniu i osób niepalących (47, 56, 58, 59, 61, 62). Jedynie Salonen i wsp. (55) stwierdzili pozytywną korelację pomiędzy mianem ox-LDL Ab a liczbą wypalanych papierosów.

Składniki dymu tytoniowego indukując rodnikogenezę wywołują nie tylko peroksydację lipidów lecz także innych składników i struktur komórek. U palaczy wykazano m.in. nasilenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA, mierzone jako wydalanie 8-hydroksydeoksyguanozyny (8-OHdG) z moczem. Stwierdzono, że ilość tego metabolitu w dobowej zbiorce moczu ściśle zależy m.in. od liczby wypalanych papierosów i u palaczy jest średnio o 50% wyższa niż u osób niepalących oraz nie zależy od spożycia antyoksydantów, takich jak witamina A, C, E i β -karoten (63). Badania nad poziomem 8-OHdG w DNA izolowanym z nasienia wykazały prawie dwukrotnie wyższą zawartość tego związku w nasieniu palaczy niż osób nie uzależnionych od nikotyny. Poziom 8-OHdG w DNA nasienia był ściśle skorelowany ze stężeniem kotyniny (głównego metabolitu nikotyny) w tym materiale. Nie stwierdzono natomiast korelacji między paleniem a konwencjonalnymi parametrami nasienia (64). Toksyczność składników dymu tytoniowego została wykazana przez Bagchi i wsp. (65) w odniesieniu do hodowli tkankowych ludzkich keratynocytów pochodzących z jamy ustnej. Ekstrakty tytoniu wywoływały nasilenie peroksydacji lipidów, fragmentację DNA,

a ostatecznie śmierć tych komórek. Natomiast wprowadzenie do układu antyoksydantów (witamin E i C oraz proantocyjanidyn z pestek grejpfruta) powodowało zmniejszenie tych efektów o kilkadziesiąt procent (65). Do wyciągnięcia podobnych wniosków doprowadziły badania oceniające potencjalnie korzystne efekty picia zielonej herbaty na wolnorodnikowe konsekwencje ekspozycji na dym tytoniowy u ludzi (66). Stwierdzono w nich, że palacze narażeni są na działanie wolnych rodników w znacznie wyższym stopniu niż osoby niepalące. Palacze charakteryzowali się w tym badaniu znamienne wyższymi stężeniami MDA w osoczu i moczu, 8-OH-dG w leukocytach i moczu oraz kwasu 2,3-dihydroksybenzoesowego, będącego produktem wolnorodnikowego utleniania, podanego doustnie, kwasu salicylowego. Stężenia te były odpowiednio 1,5; 6,4; 1,7; 2,3 i 1,5-raza większe w grupie palaczy (66). Badania autorów koreańskich (67) wykazały również, iż u czynnych palaczy dochodzi do nasilenia oksydacyjnych modyfikacji materiału genetycznego i białek, co przejawia się wzrostem zawartości 8-OH-dG w DNA leukocytów krwi obwodowej oraz ilości reszt karbonylowych globiny.

Poulsen i wsp. (68, 69) uważają, że powstawanie 8-OH-dG nie jest zależne od stężenia antyoksydantów nieenzymatycznych we krwi. Jest ono natomiast regulowane m.in. przez genetycznie zdeterminowaną aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450 (np. CYP1A2) oraz czynniki zewnętrzne, w tym palenie tytoniu. Dym tytoniowy wywołuje również uszkodzenia oksydacyjne tkanki płucnej. W płucach palaczy stwierdzono wyższą zawartość 8-OH-dG oraz produktów peroksydacji lipidów niż w tkance pochodzącej od osób niepalących (70). Podobnych rezultatów dostarczyły eksperymenty na szczurach ekspozowanych na dym tytoniowy (71).

Przeciwnych wyników dostarczyły natomiast badania van Zeeland i wsp. (72), którzy wykazali, iż aktualne palenie nie powoduje zwiększenia ilości tej zmodyfikowanej zasady purynowej w leukocytach, a wręcz przeciwnie - jej zawartość jest niższa u tych osobników w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi ($p < 0,05$). Nie stwierdzili oni zależności pomiędzy stężeniem 8-OH-dG a narażeniem środowiskowym na dym tytoniowy („biernym paleniem”) i innymi czynnikiemami, stwierdzając odwrotną korelację z czasem trwania nałogu. Paradoks ten tłumaczony jest istnieniem silniejszych enzymatycznych mechanizmów naprawczych w stosunku do oksydacyjnie uszkodzonego DNA u palaczy. Uruchomienie tych mechanizmów adaptacyjnych ma natomiast zachodzić pod wpływem indukcyjnego działania niezidentyfikowanych bliżej składników

dymu tytoniowego. Podobnych danych dostarczyły badania Welch'a i wsp. (73), którzy również nie stwierdzili znaczących różnic w ilości oksydacyjnie zmodyfikowanych składników DNA w leukocytach palaczy, w porównaniu z osobami niepalącymi tytoniu.

Interesujących informacji na temat wpływu składników dymu tytoniowego na peroksydację lipidów dostarczyły badania Gouaze i wsp. (74). Wykazali oni, iż nikotyna wpływa destabilizująco na powstające *in vitro* (pod wpływem jonów Cu^{2+}) lub też pod wpływem innych składników dymu (głównie fazy gazowej (50)) wodoronadtlenki lipidowe, przyspieszając ich rozpad do niskocząsteczkowych aldehydów. Próbkę LDL palaczy inkubowane w obecności jonów Cu oraz różnych ilości nikotyny wytwarzały, wraz ze wzrostem ilości nikotyny, coraz mniej sprzężonych dienów oraz wodoronadtlenków lipidowych. Równocześnie jednak ilość powstających aldehydów (mierzonych jako TBARS) wzrastała proporcjonalnie do stężenia nikotyny w mieszaninie inkubacyjnej. Badania te potwierdziły również większą podatność oksydacyjną LDL palaczy niż LDL osób niepalących czynnie tytoniu, mierzona zarówno stężeniem TBARS jak i wodoronadtlenków lipidowych.

Oksysterole są grupą związków powstających w wyniku utleniania cholesterolu. Proces utleniania tego sterolu może przebiegać *in vivo*, pod wpływem reaktywnych form tlenu, enzymatycznie (np. na szlakach syntezy kwasów żółciowych i hormonów steroidowych) lub też *in vitro* – w trakcie przechowywania i obróbki technologicznej żywności zawierającej cholesterol (75, 101). Charakteryzują się rozległą aktywnością biologiczną – regulują wewnątrzkomórkową gospodarkę cholesterolem wpływając na aktywność wielu enzymów zaangażowanych w ten proces (m.in. reduktazy HMG-CoA, ACAT, nCEH i in.) (75, 100, 101). Ponadto posiadają działanie cytotoksyczne (w tym angiotoksyczne), muta- i kancerogenne, a w badaniach na zwierzętach mogą w znaczący sposób przyspieszać rozwój miażdżycy (75, 100, 101). Ostatnie badania epidemiologiczne prowadzone na populacji ludzkiej zdają się wskazywać, iż jeden z oksysteroli - 7β -hydroksycholesterol – może być niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy (76, 77). Związki te budzą coraz szersze zainteresowanie biochemików i lekarzy, nie tylko z uwagi na swoje działanie toksyczne, ale również jako potencjalne środki lecznicze (100, 101). W dostępnej literaturze jedynie Mol i wsp. (41) i Mori i wsp. (cyt. za (75)) oznaczali stężenie wybranych oksysteroli w osoczu palaczy tytoniu. Mol i wsp. (41) stwierdził, iż stężenie tych związków jest wyższe u czynnych palaczy, przy czym w odniesieniu do 5α , 6α -epoksycholesterolu,

7 -ketocholesterolu i sumy oksysteroli były to różnice statystycznie znamienne. Natomiast stężenia 7β -hydroksycholesterolu i cholestantriolu w grupie palaczy były również wyższe, jednak bez cech znamienności statystycznej. Po miesięcznej suplementacji witaminą E w dawce 600 U dziennie stężenia wszystkich oznaczanych OS obniżyły się, jednak tylko w przypadku $5\alpha,6\alpha$ -epoksycholesterolu zmiana ta była statystycznie istotna. Mori i wsp. (cyt. za (75)) oznaczając zawartość 7 -ketocholesterolu we frakcji LDL izolowanej od kobiet palących tytoniu stwierdzili, że jego zawartość jest znacząco niższa w tej grupie w porównaniu z grupą kobiet niepalących. Dodatkowe kontrowersje wzbudza fakt stwierdzenia przez tych badaczy braku istotnego wpływu suplementacji witaminami o działaniu antyoksydacyjnym (tokoferol + witamina C) na stężenie omawianych związków (cyt. za (75): Mori TA i in. Proc. Aust. Atheroscler. Soc. 1995, 21, - abstrakt).

Użytecznymi i często wykorzystywanymi wskaźnikami oceniającymi równowagę peroksydacja – obrona antyoksydacyjna są stężenia związków odpowiedzialnych za unieszkodliwianie wolnych rodników, m.in. witamin antyoksydacyjnych, a także aktywność niektórych enzymów uczestniczących w tym procesie.

Dane literaturowe oceniające gospodarkę witaminą E u osób narażonych na dym tytoniowy dostarczają rozbieżnych wyników. W większości prac donosi się o spadku stężeń tokoferolu w tej grupie. Istnieją jednak badania, w których nie wykazano różnic w stężeniu tej witaminy lub wręcz donoszące o zwiększaniu się jej stężeń u czynnych palaczy tytoniu.

Scheffler i wsp. (78) stwierdzili niższą zawartość witaminy E we frakcji LDL izolowanej z osocza palaczy w porównaniu z LDL-ami osób niepalących. Podobne wyniki uzyskali Marangon i wsp. (47), którzy stwierdzili istnienie odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy osoczym stężeniem kwasu askorbinowego, tokoferolu i karotenoidów a liczbą wypalanych papierosów. Według nich dodatkowym czynnikiem warunkującym obniżanie się stężeń tych związków jest zmniejszone spożycie warzyw i owoców przez czynnych palaczy tytoniu. Mezzetti i wsp. (79) porównując stężenia antyoksydantów w ścianie tętniczej i osoczu krwi w grupach 24 palaczy i 24 osób niepalących stwierdzili natomiast, że tkankowe stężenie witamin E i C oraz osoczowa zawartość kwasu askorbinowego u palaczy były znacząco niższe w grupie palaczy oraz wzajemnie od siebie zależne. Stężenie tych związków było odwrotnie skorelowane ze stężeniem wtórnych produktów peroksydacji, np. fluoryzujących fosfolipidów i zmodyfikowanych przez MDA białek. Zawartość tokoferolu w ścianie tętni-

czej była również dodatnio skorelowana z zawartością witaminy C w tym materiale, wskazując na istniejące pomiędzy tymi dwoma związkami interakcje. Jednocześnie cytowani autorzy nie stwierdzili zależności pomiędzy nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach a osoczym stężeniem tokoferolu, witaminy C i produktów peroksydacji, stwierdzając jednak taką zależność w tkankach.

Według badań Marangon i wsp. (60) lipoproteiny frakcji VLDL izolowane od kobiet palących tytoń zawierały więcej α -tokoferolu, lecz pomimo tego wykazywały większą podatność na utlenianie jonami miedzi niż VLDL-e pochodzące od kobiet nie narażonych na działanie dymu tytoniowego. Natomiast skład i podatność oksydacyjna frakcji LDL nie wykazywała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Znamiennie niższe stężenia witaminy C, β -karotenu oraz sumy oznaczanych karotenoidów w osoczu czynnych lub biernych palaczy stwierdzili Princen i wsp. (80) (nie stwierdzając jej dla α -tokoferolu) oraz Howard i wsp. (81), którzy taką znamienność stwierdzali ponadto dla tej ostatniej witaminy. Podobne wyniki uzyskali Riemersma i wsp. (82), którzy badając grupę 127 palaczy stwierdzili statystycznie istotne obniżenie stężeń kwasu L-askorbinowego i β -karotenu w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi ($n=132$), równocześnie nie stwierdzając różnic w stężeniach retinolu i α -tokoferolu, nawet po standaryzacji wartości tego ostatniego względem stężenia TCh.

Ciekawych danych dostarcza badanie Liu i wsp. (83), w którym oznaczano niskocząsteczkowe antyoksydanty i MDA (jako TBARS) w osoczu mężczyzn czynnie palących tytoń, dzieląc ich na trzy kategorie wiekowe (< 35 lat, $35-45$ lat i > 45 lat). Stężenie α -tokoferolu (standaryzowane względem stężenia lipidów całkowitych) różniło się znamienne u mężczyzn w wieku powyżej 35 lat (w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym przedziale wiekowym). Różnice te stawały się bardziej znamienne wraz z wiekiem ($p=0,032$ dla grupy $35-45$ lat i $p=0,014$ dla grupy > 45 lat). Stężenie retinolu nie wykazywało różnic w żadnej kategorii wiekowej. W odniesieniu do osocznego stężenia witaminy C oraz MDA znamienne różnice stwierdzono jedynie u mężczyzn powyżej 45. roku życia. Natomiast stężenie moczanów u najmłodszych probandów (< 35 lat) było wyższe u palaczy (6,90 vs 5,29 mg/dL), przy czym wartości te pozostawały na granicy istotności ($p < 0,1$). Ponadto autorzy stwierdzili istnienie znamiennej korelacji pomiędzy stężeniami α -tokoferolu a MDA oraz nasileniem nałogu (liczba dziennie wypalanych \times lata trwania nałogu). Badanie to po-

twierdza hipotezę o stopniowym wyczerpywaniu się wewnątrzustrojowych mechanizmów chroniących przed nadprodukcją RFT wraz z wiekiem oraz skumulowaną liczbą wypalonych papierosów.

Badania oceniające farmakokinetykę doustnie podanego RRR- α -tokoferolu (naturalnie występującego stereoizomeru α -tokoferolu obdarzonego najsilniejszą aktywnością biologiczną) i jego octanu u czynnych palaczy tytoniu i zdrowych osobników wykazały, że osoby te wykazują obniżoną w stosunku do kontroli zdolność wchłaniania tej witaminy, zwłaszcza gdy była podana w postaci estru. Możliwe jest również, iż klirens świeżo wchłoniętego tokoferolu jest u tych osób zwiększony (84). Ponieważ stężenie α -tokoferolu jest znacznie rzadziej oznaczanym, w porównaniu z α -tokoferolem, parametrem antyoksydacyjnej bariery ochronnej, liczba publikacji dotyczących zachowania się tej witaminy w miażdżycy jest stosunkowo niewielka. W dostępnej literaturze jedynie Orhwall (85) oceniał stężenia tokoferoli (α -, β -, i γ -) u osób narażonych na dym tytoniowy. W badaniu tym znamienne różnice stwierdzono jedynie dla formy α . Natomiast inne badania tego autora (86) prowadzone na pacjentach z ChNS wykazały znamienne niższe stężenia tego antyoksydantu w osoczu (przy nieróżniących się od kontroli stężeniach α -tokoferolu).

Kwas L-askorbinowy jest jednym z najważniejszych zewnątrzkomórkowych, rozpuszczalnych w wodzie antyoksydantów nieenzymatycznych. Lykkesfeldt (87) sugeruje, że optymalne stężenie witaminy C, zwłaszcza u osób narażonych na stres oksydacyjny, powinno przekraczać wartość 70 $\mu\text{mol/L}$. Wpływ palenia tytoniu na stężenia witaminy C był przedmiotem licznych badań, w których uzyskiwano rozbieżne rezultaty. Przykładowo Mezzetti i wsp. (79) wykazali obniżenie stężenia tej witaminy zarówno w osoczu jak i tkankach czynnych palaczy, korelujące ze stężeniami witaminy E i późnych produktów peroksydacji lipidów. Princen i wsp. (80) stwierdzili, że stężenie kwasu L-askorbinowego u palących tytoń jest o 26% niższe niż w grupie kontrolnej. Podobnie Liu i wsp. (83) odnotowali znamienne niższe stężenia witaminy C, jednak tylko u mężczyzn - palaczy powyżej 45. roku życia. Riemersma i wsp. (82) stwierdzili u osób palących blisko dwukrotnie niższe stężenie witaminy C w osoczu w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi. Lykkesfeldt i in. (87) wykazali, iż stężenie utlenionej formy witaminy C – kwasu L-dehydroaskorbinowego, jest czułym wskaźnikiem narażenia na dym tytoniowy. Zarówno kobiety jak i mężczyźni czynnie palący tytoń charakteryzowali się znamienne podwyższonym stężeniem tego związku w osoczu (odpo-

wiednio 1,8 i 1,8% kwasu askorbinowego vs 0,1% dla osób niepalących). Wzrost zawartości formy dehydro- u palaczy towarzyszył spadkowi stężenia całkowitego kwasu askorbinowego (87). Marangon i in. (47) sugerują, że przyczyną stwierdzanego przez nich zmniejszenia się zasobów tego związku u osób narażonych na składniki dymu tytoniowego jest nie tylko zwiększone jego zużycie przez mechanizmy obrony antyoksydacyjnej, lecz także zmniejszone spożycie z diety. W badaniu NHANES II (88) oceniano m.in. związek pomiędzy paleniem a stanem odżywienia witaminą C u ponad 11 tysięcy respondentów. Palący powyżej 20 papierosów dziennie charakteryzowali się najniższym dziennym spożyciem tej witaminy, wynoszącym średnio 79 mg. Osoczowe stężenie kwasu L-askorbinowego wynosiło u nich 46,6 $\mu\text{mol/L}$, podczas gdy u osób wypalających dziennie od 1 do 19 papierosów i spożywających 97 mg wynosiło ono 55,1 $\mu\text{mol/L}$. Spożycie tego związku przez osoby nigdy niepalące kształtowało się w granicach 109 mg/dobę, przy średnim stężeniu w osoczu wynoszącym 65,3 $\mu\text{mol/L}$. Pomimo uwzględnienia zróżnicowanego spożycia witaminy C z pożywieniem, stwierdzono istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy liczbą wypalanych papierosów a stężeniem kwasu L-askorbinowego w osoczu, zaś ryzyko wystąpienia ciężkiej hipowitaminozy było największe u palących 20 i więcej papierosów dziennie (88). Badania z kwasem askorbinowym znakowanym ^{14}C wykazały, że aby utrzymać stacjonarne stężenie tego związku w osoczu osoby niepalące wymagają spożycia około 100 mg witaminy C z diety, zaś palący ponad 20 papierosów dziennie – około 140 mg (81). Zaprzestanie palenia powoduje stopniowy powrót stężeń witaminy C w osoczu do wartości oznaczanych w grupie osób niepalących, jednak, jak wykazał Schectman (88), potrzeba na to ponad roku. Lykkesfeldt i in. (90), badając dynamikę zmian stężeń tego związku w osoczu osób rzucających palenie stwierdził, iż po 4 tygodniach od zaprzestania palenia podwyższyło się ono o 13,5%, zaś po 26 tygodniach - o 21,2%. Badania wpływu witaminy C na zależny i niezależny od śródbłonna rozkurcz naczyń tętniczych wykazały, że czynni palacze tytoniu odpowiadają na wlew witaminy C i acetylocholinę zwiększeniem przepływu tętniczego, podczas gdy u osób niepalących nie zaobserwowano takiego efektu działania kwasu L-askorbinowego. Podobnie nie wpływał on na rozkurcz mięśniówki wywołowany wlewem nitroprusydku, zarówno u palaczy jak i osobników nie ekspozowanych na dym tytoniowy (91). Nitenberg i wsp. (29) stwierdzili, że u palaczy bez zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych reakcja na acetylocholinę przyjmuje po-

stać wazokonstrykcji, podczas gdy fizjologiczna reakcja komórek endotelium na ten związek powinna prowadzić do rozkurczu mięśniówki naczyniowej.

Palenie tytoniu powoduje zwiększanie liczby leukocytów we krwi obwodowej. Krwinki te pod wpływem składników dymu silniej przylegają do ściany tętniczej, tworząc następnie śródścienne agregaty leukocyarno-platekcyjne (32). Zjawisko to hamowane jest przez antagonistów receptora dla czynnika aktywującego płytki (PAF) oraz koreluje z gromadzeniem we krwiobiegu czynnych palaczy lipidów będących mediatorami PAF. Powstają one w wyniku nieenzymatycznego utleniania lipidów, przede wszystkim fosfolipidów. Powstające pod wpływem tych związków agregaty płytkowo-leukocytarne zwiększają sekrecję IL-8 i białka zapalnego makrofagów 1α (ang.: macrophage inflammatory protein 1α) Wykazano, że zablokowanie receptora dla PAF hamuje wywołaną przez dym tytoniowy agregację leukocytów. Podobne działanie wywiera kwas L-askorbinowy, który hamując powstawanie utlenionych fosfolipidów nie dopuszcza do zaktywowania omawianego receptora (32).

Liczne badania wskazują, że podawanie witamin i prowitamin o działaniu antyoksydacyjnym prowadzić może do obniżania się stężeń niektórych produktów peroksydacji lipidów, np. TBARS, 8-OH-dG (6, 42, 44, 81).

Dane literaturowe dotyczące wpływu palenia tytoniu na oksydatywne modyfikacje LDL, podobnie jak dane dotyczące wpływu palenia na stężenie innych parametrów opisujących równowagę redox organizmu, są równie rozbieżne i kontrowersyjne. Zdecydowana większość badaczy wykazała, że ekspozycja na składniki dymu zwiększa podatność oksydacyjną LDL oraz zawartość w niej produktów peroksydacji lipidów (TBARS, MDA, wodoronadtlenków lipidowych) (43, 46, 52, 92), powstających w wyniku działania reaktywnych form tlenu na komórki i ich składniki, a ponadto obniża stężenie niektórych lipofilnych antyoksydantów nienenzymatycznych zawartych w tej frakcji (tokoferole, karotenoidy) (47,79,80).

Frakcja LDL izolowana z osocza palaczy charakteryzuje się większą podatnością na utlenianie jonami Cu^{2+} oraz zmniejszoną zawartością witaminy E w porównaniu z lipoproteinami izolowanymi od osób niepalących (78). Ponadto Scheffler i wsp. (78) stwierdzili, że makrofagi P 388 D.1, inkubowane z LDL-ami palaczy, produkują większą ilość estrów cholesterolu w porównaniu z kontrolą zawierającą frakcję LDL izolowaną z osocza osób niepalących. Badania oceniające podatność oksydacyjną frakcji LDL u 14 mężczyzn, którzy zaprzestali palenia wykazały, około 1,9-

krotny wzrost czasu opóźnienia (ang.: lag time) w próbkach po 3-miesięcznej abstynencji tytoniowej, w porównaniu z danymi wyjściowymi (92). Nyyssonen i wsp. (44) stwierdzili po 3-miesięcznej suplementacji witaminą C, E, β -karotenem i selenem obniżenie uprzednio zwiększonej podatności na oksydację frakcji LDL izolowanej z osocza palaczy. Wzrost zawartości grup karbonylowych białek podczas utleniania osocza palaczy w obecności 2,2'-azo-bis-amidynopropanu (AAPH), rozpuszczalnego w wodzie związku generującego ze stałą szybkością rodniki hydroksylowe, odnotowany został przez Marangon i wsp. (46). Dowodzi to pośrednio większej podatności na utlenianie lipoprotein i białek osocza czynnych palaczy tytoniu w porównaniu z osobami niepalącymi.

Badania prowadzone przez Harats'a i wsp. (93) dowiodły, iż pomimo braku różnic w stężeniu TBARS u palaczy i niepalących, frakcja LDL palaczy, inkubowana z komórkami mięśniówki gładkiej wołu, uległa znacznie szybszej peroksydacji, tworząc 2 razy więcej substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym niż LDL wyizolowane z osocza osób niepalących.

Gouaze i in. (74) również wykazali zwiększenie podatności oksydacyjnej frakcji LDL czynnych palaczy tytoniu, mierzone zarówno produkcją TBARS jak i wodoronadtlenków lipidowych. Jednocześnie, jak wykazała Marangon i wsp. (60), pomimo większej zawartości tokoferolu frakcja VLDL pochodząca od palaczy utleniała się szybciej i intensywniej, podczas gdy takich różnic nie stwierdzono w odniesieniu do frakcji LDL.

Princen i wsp. (80) nie stwierdzili różnic w podatności oksydacyjnej frakcji LDL izolowanej z osocza czynnych palaczy oraz osób niepalących. Sugerują oni, że główną rolę ochronną u palaczy pełni witamina E oraz że nałóg palenia nie wpływa znacząco na zmianę podatności oksydacyjnej LDL. Również Siekmeier i wsp. (94) nie wykazali związku między paleniem tytoniu a zwiększoną podatnością LDL na peroksydację indukowaną miedzią.

Sasaki i wsp. (92) badając podatność oksydacyjną LDL (czynnikiem indukującym peroksydację był 4-metoksy-2,4-dimetylowaleronitryl – rozpuszczalny w lipidach związek generujący ze stałą szybkością wolne rodniki) przed i po 3 miesiącach od zaprzestania palenia stwierdzili blisko dwukrotny wzrost odporności na utlenianie, co przejawiało się wydłużeniem okresu utajenia (lag phase).

Do zmiany aterogenności osocza zachodzących pod wpływem składników dymu tytoniowego przyczyniają się również nielipidowe składniki, takie jak np. białka ostrej fazy. Wiadomo, że syntetyzowane są one w odpowiedzi na zakażenie, uraz lub podobny czynnik upo-

śledzający prawidłowe funkcje ustroju. Składniki dymu tytoniowego także mogą być induktorami syntezy tych białek. Białka ostrej fazy i inne glikoproteiny obecne w osoczu i na powierzchni uszkodzonego śródbłonka kompleksują aterogenne frakcje lipoprotein (głównie LDL i Lp(a)), które w tej postaci są szczególnie łatwo internalizowane przez receptory zmiatające monocytów (makrofagów), prowadząc do powstania z nich komórek piankowatych (95). Jednym z białek ostrej fazy, odgrywającym rolę w rozwoju miażdżycy, jest ceruloplazmina. Początkowo białko to uważane było za czynnik antyoksydacyjny, ze względu na własności wiązania jonów miedzi odgrywających kluczową rolę w procesie rodnikogenezy (96). Jednak według nowych poglądów zwiększone stężenie ceruloplazminy stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo naczyniowego. Stwierdzono bowiem, iż białko to odgrywa niepoślednią rolę w procesie powstawania silnie aterogennych ox-LDL, dostarczając w kwaśnym środowisku, panującym wewnątrz ognisk miażdżycowych, wolnych jonów miedzi katalizujących następnie powstawanie reaktywnych form tlenu (96). Podwyższona aktywność oksydazowa ceruloplazminy stwierdzona była m.in. u pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic dolnych. Natomiast u palaczy tytoniu Pacht i Davis (97) stwierdzili obniżoną aktywność antyoksydacyjną osocza i związaną z tym aktywność ferroksozydazową ceruloplazminy. W badaniach własnych stwierdzono jednak, iż długotrwała ekspozycja na składniki dymu tytoniowego prowadzi do zwiększenia aktywności oksydazowej tej metaloproteiny w osoczu (98). Tak więc dane dotyczące wpływu palenia tytoniu na stężenie ceruloplazminy są kontrowersyjne, co być może wynika z faktu wykazywania przez to białko kilku różnych kierunków aktywności enzymatycznej oraz rozbieżności pomiędzy aktywnością enzymatyczną a stężeniem oznaczanym metodami immunochemicznymi.

Enzymy antyoksydacyjne stanowią zabezpieczenie i uzupełnienie nieenzymatycznych mechanizmów obronnych. Wśród nich wyróżnia się enzymy bezpośrednio zaangażowane w unieszkodliwianie RFT, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) i katalaza, oraz enzymy pełniące funkcje reparacyjne i regenerujące zużyte w procesach wolnorodnikowych antyoksydanty nieenzymatyczne. Do tych ostatnich zalicza się m.in. reduktazy, peroksydazy oraz S-transferazy glutationu. Z doniesień literaturowych wnioskować można, iż intensywność biosyntezy tych enzymów uzależniona jest od nasilenia rodnikogenezy. Stąd w przypadku długotrwałej i intensywniej ekspozycji na WR i substancje indukujące stres oksydacyjny, do których należą m.in. składniki dymu

tytoniowego, należy spodziewać się wzmożenia syntezy i wzrostu aktywności tych białek wewnątrzkomórkowych. Ponieważ elementy nieenzymatycznej składowej systemu chroniącego przed skutkami nadmiernej aktywności RFT mogą w miarę trwania ekspozycji ulegać zużyciu w drodze mechanizmów adaptacyjnych, ich funkcje stopniowo przejmują enzymy antyoksydacyjne, których aktywność równocześnie wzrasta. Serwin i Chodyncka (99) oceniały aktywność GPx w osoczu i erytrocytach czynnych palaczy tytoniu nie stwierdzając statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami. Badania dotyczące wpływu ekspozycji środowiskowej na dym tytoniowy (biernego palenia) wykazały znamienny wzrost aktywności katalazy i GPx w erytrocytach osób biernie palących (81). Natomiast zaobserwowany wzrost aktywności SOD i GR nie miał cech istotności statystycznej. Dodatkowo, po suplementacji witaminami C i E oraz β -karotenem i selenem, cynkiem i miedzią, odnotowano w tej grupie 18% spadek aktywności SOD, co dowodzi udziału niedoborów antyoksydantów nieenzymatycznych i nasilonego stresu oksydacyjnego w mechanizmie indukcji aktywności tego enzymu (81).

Rozległe zaburzenia antyoksydacyjnych mechanizmów ochronnych zaobserwowane w grupie czynnych palaczy tytoniu predysponują ich do częstszego występowania schorzeń, u podłoża których mogą leżeć powstałe wskutek ekspozycji na składniki dymu tytoniowego niedobory czynników antyoksydacyjnych, obejmujące m.in. niedobory ważnych w unieszkodliwianiu RFT witamin. Choroby te, w tym miażdżycę, stanowią obecnie jeden z głównych czynników decydujących o zwiększaniu się umieralności mieszkańców krajów wysokocywilizowanych. Dodatkowym czynnikiem decydującym o zwiększonym zagrożeniu miażdżycą wśród czynnych palaczy tytoniu są stwierdzone u nich zaburzenia lipidowe, składające się na obraz proaterogennego profilu lipoprotein, a także inne wspomniane już niekorzystne efekty działania składników dymu tytoniowego. Znamienne zwiększenie stopnia wolnorodnikowych modyfikacji lipidów i białek krwi jest potwierdzeniem przewlekłej ekspozycji na składniki dymu tytoniowego odpowiedzialne, według większości badaczy, za nasilenie rodnikogenezy.

Obserwacje kliniczne i dane epidemiologiczne bezspornie potwierdzają wysoce nieko-

rzystny efekt palenia na zachorowalność na kliniczne postaci miażdżycy oraz umieralność z powodu jej powikłań. Natomiast badania eksperymentalne, często prowadzone *in vitro* lub na zwierzętach laboratoryjnych, nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy palenie tytoniu istotnie zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy. Nadal, pomimo stosunkowo dużej liczby prac dotyczących tego zagadnienia, nie udało się ostatecznie ustalić, czy i które składniki dymu tytoniowego sprzyjają promowaniu zmian miażdżycowych u osób narażonych na jego działanie. Lektura publikacji omawiających wyniki tych badań dostarcza kontrowersyjnych a często przeczących sobie faktów. Opierając się jednak głównie na wynikach obserwacji klinicznych i badań epidemiologicznych należy podkreślić ewidentną szkodliwość nikotynizmu i z całą stanowczością przeciwstawić się popularyzacji tego nałogu, szczególnie wśród młodzieży.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przegląd aktualnych poglądów na temat wpływu palenia tytoniu na rozwój procesu miażdżycowego. Szczególną uwagę poświęcono zaburzeniom równowagi oksydacyjno - antyoksydacyjnej organizmu narażonego na działanie składników dymu tytoniowego.

Summary

In this work we presented the reviewed of recent opinions about the influence of tobacco smoking on atherogenesis. Special attention was placed on disturbances of antioxidant defence system and intensification of free radical production in humans exposed on tobacco smoke.

Adres autorów:

Katedra i Zakład Chemii
Śląska Akademia Medyczna
Wydział Lekarski w Zabrze
ul. H. Jordana 19
41-808 Zabrze 8

Piśmiennictwo:

1. McBride PE. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. Med. Clin. North Am. 1992, 76, 333, 2. Wilhelmsel M. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am. Heart J. 1988, 115, 242, 3. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascu-

- lar toxicity of nicotine: implication for nicotine replacement therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, 1422, 4. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Willson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22, 1159,
5. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration: an analysis of published data. *BMJ* 1989, 298, 784, 6. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E. Smoking and plasma lipoproteins in men: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993, 23, 630, 7. Tatoń J. Miażdżycza - zapobieganie w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 8. Wesolowska T, Naruszewicz M., Chelstowski K, Torbus-Lisiecka B, Jastrzębska M. Wpływ krótkotrwałego podawania kawy naturalnej i preparowanej, suplementowanej witaminą E, na zmiany biochemiczne w surowicy. *Czynnik Rzyzka*, 1998, 1, 56, 9. Aterp V, Giral P, Simon A. High density lipoprotein subfraction as markers of early atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1995, 75, 127,
10. Feldman J, Shenker J, Etzel R. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991, 2, 259, 11. Frei B, Forte TM, Ames BM, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem. J.* 1999, 1, 277, 131, 12. McCall MR, van den Berg JJM, Kuypers FA. Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler. Thromb.* 1994, 14, 248, 13. Pomerehne P, Hollarbursh J, Clarke W, Lauer R. Children's HDL-cholesterol: the effect of tobacco smoking, smokeless and parental smoking. *Circulation.* 1990, 81, 720, 14. Haffner SM, Apfelbaum - Bowden D, Wahal PW. Epidemiological correlates of high density lipoprotein subfraction, apolipoprotein AI, AII and D and lecithin-cholesterol acyltransferase: effects of smoking, alcohol and adiposity. *Atherosclerosis.* 1985, 5, 169,
15. Jain SK, Oiaz JJ. Plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activity and cholesterol and phospholipids levels in premature newborn infants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991, 1086, 225, 16. Hiel JS, Prithard PH. Role of N-linked glycosylation of lecithin-cholesterol acyltransferase in lipoprotein substrate specificity. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995, 1254, 193, 17. Wesolowska T, Naruszewicz M., Torbus-Lisiecka B, Bukowska H, Klimek K, Pieczul-Mróz J. Ocena aktywności białka transferującego estry cholesterolu (CETP) u mężczyzn po zawale mięśnia sercowego z niskimi i prawidłowymi stężeniami cholesterolu lipoprotein w wysokiej gęstości. *Czynnik Rzyzka*, 1998, 2-3, 29, 18. Dullaart RPF, Hoogenberg K, Dikkeschei BD. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette - smoking men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1994, 14, 1581, 19. Wesolowska T, Grzegorzczak J, Torbus-Lisiecka B. Współzależność zmian estrów cholesterolu, fosfolipidów i aktywność LCAT u mężczyzn z zawalem serca. *Przegl. Lek.* 1987, 44, 817,
20. Michajlik A, Bartnikowska E. Lipidy i lipoproteiny osocza. PZWL, Warszawa 1999, 21. Hellerstein MK, Benowitz NI, Neese RA. Effects of smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 265, 22. Craig WY, Palomaki GE, Johnson AM, Haddow JE. Cigarette smoking - associated changes in blood lipids and lipoprotein levels in the 8- to 19-year-old group: a meta-analysis. *Pediatrics.* 1990, 85, 155, 23. Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking impairs endothelium-dependent relaxation of saphenous vein. *Br. J. Surg.* 1993, 80, 1242, 24. Kiowski W, Linder L, Stoschidzky K. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-driven nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994, 90, 27,
25. Wennmalm A. Nicotine stimulates prostaglandin formation in rabbit heart. *Br. J. Pharmacol.* 1977, 59, 95, (26). Wennmalm A, Alster P. Nicotine inhibits vascular prostacyclin but not platelet thromboxane formation. *Gen. Pharmacol.* 1983, 14, 1989, 27. Barrow SE, Ward PS, Sleightholm MA, Ritter JM, Dollerey CT. Cigarette smoking: profiles of thromboxane- and prostacyclin-derived products in human urine. *Biochim. Biophys. Acta* 1989, 993, 121, 28. Rangemark C, Benthin G, Granstrom EF, Persson L. Tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in women stratified by age. *Circulation* 1992, 86, 1495, 29. Nitenberg A, Antony I, Fout JM. Acetylcholine induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am. J. Med.* 1993, 95, 71,
30. Petitti DB, Kipp H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am. J. Epidemiol.* 1986, 123, 89, 31. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995, 91, 1872, 32. Lehr H-A, Weyrich AS, Saezler RK, Jurek A, Arfors KE, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Vitamin C blocks inflammatory platelet-activating factor mimetics created by cigarette smoking. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 2358, 33. Ernst E, Koenig W, Matrai A, Filipiak B. Blood rheology in healthy cigarette smokers. *Arteriosclerosis* 1988, 8, 383, 34. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am. Heart J.* 1988, 115, 267,
35. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Roger's S. Some long-term effect of smoking on the hemostatic system: A report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J. Clin. Pathol.* 1987, 40, 909, 36. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effect of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987, 2, 9868, 37. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induced lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. *Biochem. J.* 1991, 277, 133, 38. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 81, 39. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermoulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 1999, 26, 202,
40. Brown KM, Morrice PC, Duthie GC. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentration remain unchanged. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, 60, 383, 41. Mol MJTM, de Rijke YB, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: effect of vitamin E treatment. *Atherosclerosis* 1997, 129, 169, 42. Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G. Effect of vitamin C and E supplementation on susceptibility of plasma lipoprotein to peroxidation induced by acute smoking. *Atherosclerosis* 1990, 85, 47, 43. Bagchi M, Bagchi D, Hassoun EA, Stohs SJ. Smokeless tobacco induced increases in hepatic lipid peroxidation, DNA damage and excretion of urinary lipid metabolites. *Int. J. Exp. Path.* 1994, 75, 197, 44. Nyssonson K, Porkkala E, Salonen R, Korpela H. Increase in oxidation resistance of atherogenic serum lipoproteins following antioxidant supplementation: A randomized double-blind placebo - controlled clinical trial. *Eur. J. Clin.* 1994, 48, 633,
45. Scheffler E, Huber L, Fruhbis J, Schultz I, Ziegler R, Dresel HA. Alteration of plasma low density lipoprotein from smokers. *Atherosclerosis* 1990, 82, 261, 46. Marangon K, Devaray S, Jialal I. Measurement of protein carbonyls in plasma of smokers and in oxidized LDL by an ELISA. *Clin Chem.* 1999, 45, 577, 47. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, Paul-Duphin A. Diet, antioxidant status and smoking habits in French men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 67, 231, 48. Chen C, Lao G. Cigarette smoke extract inhibits oxidative modification of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1995, 112, 177, 49. Kamisaki Y, Wada K, Nakamoto K, Kishimoto Y, Ashida K, Itoh T. Substances in the aqueous fraction of cigarette smoke inhibit lipid peroxidation in synaptosomes of rat cerebral cortex. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997, 42, 1,
50. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J.* 1992, 286, 607, 51. Euler DE, Dave SJ, Guo H. Effect of cigarette smoking on pentane excretion in alveolar breath. *Clin Chem.* 1996, 42, 303, 52. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 1198, 53. Reilly M., Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress *in vivo* in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996, 94, 19, 54. Bachi A, Zuccato E, Baraldi M., Fanelli R, Chiabrando C. Measurement of urinary 8-epi-prostaglandin F_{2α}, a novel index of lipid peroxidation *in vivo* by immunoaffinity extraction/ gas chromatography - mass spectrometry, basal levels in smokers and nonsmokers. *Free Radic. Biol. Med.* 1996, 20, 619,
55. Salonen JT, Yla-Herttuala A, Yamamoto R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992, 339, 883, 56. van de Vijver LPL, Steyger R, van Poppel G. Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis.* 1996, 112, 245, 57. Seccia M., Albano E, Maggi E, Bellomo G. Circulating autoantibodies recognizing peroxidase-

oxidized low density lipoprotein. Evidence for new antigenic epitopes formed *in vivo* independently from lipid peroxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 134, **58**. Boullier A, Hamon M, Waiters-Laporte E. detection of autoantibodies against low density lipoproteins and of IgG - bound low density lipoproteins in patients with coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta.* 1995, 238, 1, **59**. Craig W. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein: review of clinical findings and assay methodology. *J. Clin. Lab. Anal.* 1995, 9, 70,

60. Marangon K, Herbeth B, Yves A, Esterbauer H. Low and very low density lipoprotein composition and resistance to copper-induced oxidation are not notably modified in smokers. *Clin. Chim. Acta* 1997, 265, 1, **61**. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V, Martignoni A, Finardi G, Bellomo G. Presence of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in essential hypertension: a biochemical signature of an enhanced in low-density lipoprotein oxidation. *J. Hypertens.* 1995, 113, 129, **62**. Bergmark C, Wu R, DeFaire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, 15, 441, **63**. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjonneland A. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992, 13, 2241, **64**. Shen H-M, Chia S-E, Ni Z-Y, New A-L. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *Reproductive Toxicol.* 1997, 11, 675,

65. Bagchi M., Balmoori J, Bagchi D, Ray SD, Kuszynski C, Stohs SJ. Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis and antioxidants in human oral keratinocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 1999, 26, 992, **66**. Klainig JE, Xu Y, Han C, Kamendulis LM, Chen J, Heiser C, Gordon MS, Mohler III ER. The effects of tea consumption on oxidative stress in smokers and nonsmokers. *P.S.E.B.M.* 1999, 220, 249, **67**. Lee BM, Lee SK, Kim SK. Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, β -carotene and red ginseng). *Cancer Letters*, 1998, 132, 219, **68**. Poulsen HE, Loft S, Prieme H, Vistisen K, Lykkesfeldt J, Nyyssonen K, Salonen JT. Oxidative DNA damage *in vivo*: relationship to age, plasma antioxidants, drug metabolism, glutathione s-transferase activity and urinary creatinine excretion. *Free Rad. Res.* 1998, 29, 565, **69**. Prieme H, Loft S, Nyyssonen K, Salonen JT, Poulsen HE. No effect of supplementation with vitamin E, ascorbic acid or coenzyme Q 10 on oxidative DNA damage estimated by 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine excretion in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 65, 503,

70. Lee H-C, Lim MLR, Lu C-Y, Liu VWS, Fahn H-J, Zhang C, Nagley P, Wei Y-H. Concurrent increase of oxidative DNA damage and lipid peroxidation together with mitochondrial DNA mutation in human lung tissues during aging - smoking enhances oxidative stress on the aged tissues. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999, 362, 309, **71**. Maehira F, Miyagi I, Asato T, Eguchi Y, Takei H, Nakatsuki K, Fukuoka M., Zaha F. Alterations of protein kinase C, 8-hydroxydeoxyguanosine, and K-ras oncogene in rat lungs exposed to passive smoking. *Clin. Chim. Acta.* 1999, 289, 133, **72**. Van Zeeland AA, de Groot AJL, Hall J, Donato F. 8-Hydroxydeoxyguanosine in DNA from leukocytes of healthy adults: relationship with cigarette smoking, environmental tobacco smoke, alcohol and coffee consumption. *Mutation Res.* 1999, 439, 249, **73**. Welch RW, Turley E, Sweetman SF, Kennedy G, Collins AR, Dunne A, Livingstone MBE, McKenna PG, McKelvey-Martin VJ, Strain JJ. Dietary antioxidant supplementation and DNA damage in smokers and non-smokers. *Nutrition and Cancer.* 1999, 34, 167, **74**. Gouaze V, Dousset N, Dousset J-C, Valdiguie P. Effect of nicotine and cotinine on susceptibility to *in vitro* oxidation of LDL in healthy non smokers and smokers. *Clin Chim. Acta* 1998, 277, 25,

75. Brown AJ, Jessup W. Oxysterols and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999, 142,1, **76**. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Porkkala-Sataho E, Tuomainen T-P, Diczfalusy U, Bjorkhem I. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1997, 95, 840, **77**. Zieden B, Kaminskas A, Kriestenson M., Kucinskiene Z, Vessby B, Olsson AG, Diczfalusy U. Increased plasma 7 β -hydroxycholesterol concentration in population with a high risk for cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 967, **78**. (Scheffler E, Wiest E, Woehrlie J, Otto I. Smoking influences the atherogenic potential of low density lipoprotein. *Clin. Investig.* 1992, 70, 263, **79**. Mezzetti A, Lapenna D, Pierdomenico SD, Calafiore AM. Vitamins E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers. *Atherosclerosis* 1995, 112, 91,

80. Princen HMG, van Poppel G, Vogelegang C, Buytenhek R. Supplementation with vitamin E but not β -Carotene *in vivo* protects low density lipoprotein from lipid peroxidation *in vitro*; effect of cigarette smoking. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1992, 12, 554, **81**. Howard DJ, Ota RB, Briggs LA, Hampton M, Pritsos CA. Oxidative stress induced by environmental tobacco smoke in the workplace is mitigated by antioxidant supplementation. *Cancer Epidemiol. Prev.* 1998, 7, 981, **82**. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C and E and carotene. *Lancet.* 1991, 337, 1, **83**. Liu CS, Chen HW, Lii CK, Chen SC, Wei Y-H. Alterations of small-molecular-weight antioxidants in the blood of smokers. *Chem. Biol. Interact.* 1998, 116, 143, **84**. Munro LH, Burton G, Kelly FJ. Plasma RRR- α -tocopherol concentrations are lower in smokers than in non-smokers after ingestion of a similar oral load of this antioxidant vitamin. *Clin. Sci.* 1997, 92, 87,

85. Ohrwall M, Tengblad S, Vessby B. Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity. *J. Int. Med.* 1993, 234, 53, (86). Ohrwall M, Sundlof G, Vessby B. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J. Int. Med.* 1996, 239, 111, **87**. Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB, Poulsen HE. Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 65, 959, **88**. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am. J. Public Health.* 1989, 79, 158, **89**. Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirement of ascorbic acid in man: steady - state turnover and body pool in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981, 34, 1347,

90. Lykkesfeldt J, Prieme H, Loft S, Poulsen HE. Effect of smoking cessation on plasma ascorbic acid concentration. *B.M.J.* 1996, 313, 91, **91**. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996, 94, 6, **92**. Sasaki A, Kondo K, Sakamoto Y, Kurata H, Itakura H, Ikeda Y. Smoking cessation increases the resistance of low-density lipoprotein to oxidation. *Atherosclerosis.* 1997, 130, 109, **93**. Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G. Cigarette smoking renders LDL susceptibility to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 1989, 79, 245, **94**. Siekmeier R, Wilifroth R, Wieland H, Groß W, Marz W. Low density lipoprotein susceptibility to *in vitro* oxidation in healthy smokers and non smokers, *Clin Chem.* 1996, 42, 524,

95. Żak I. Biosynteza proteoglikanów ściany tętniczej królików z doświadczalną hipercholesterolemią, w układzie *in vitro*. Praca habilitacyjna. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1994, (96). Iskra M. Rola ceruloplazminy w oksydacyjnej modyfikacji LDL. *Czynnik Rzyzka*, 1998, 2-3, 22, **97**. Pacht ER, Davis WB. Decreased ceruloplasmin ferroxidase activity in cigarette smokers. *J. Lab. Clin. Med.* 1988, 111, 661, **98**. Wielkoszyński T, Świętochowska E, Bodzek D. Stężenie białek ostrej fazy w surowicy czynnych palaczy tytoniu. *Czynnik Rzyzka* 2000, supl. 6, 36, (abstrakt), **99**. Serwin AB, Chodyncka B. Palenie tytoniu a aktywność peroksydazy glutationowej u pacjentów z łuszczycą. *Żyw. Czł. Metabol.* 1999, 26, 57,

100. Janoszka B, Tyrpień K, Wielkoszyński T, Dobosz C, Bodzek P, Bodzek D, Olejek D. Determination of selected oxysterols in human blood plasma by means of thin-layer chromatography with densitometry. *Chem. Anal. (Warsaw).* 2001, 46, 11, **101**. B. Janoszka, D. Bodzek, T. Wielkoszyński. Utlenienie pochodnej cholesterolu: występowanie, rola biologiczna, metody analizy. *Wiadomości Chemiczne*, 2000,54, 11.



dr med. D. M. Olszewska-Słonina, dr med. T. A. Drewa, lek. K. J. Olszewski, lek. R. Czajkowski

Egzogenna indukcja karcynogenezy a rak płuca

Pojęcie rak płuca obejmuje nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i tkanki płucnej. Wszystkie one rozwijają się na podłożu tkanki nabłonkowej, a większość w błonach śluzowych oskrzeli.

Rak płuca jest nowotworem powodującym największą ilość zgonów: jest przyczyną 1/4 zgonów spowodowanych chorobą nowotworową (30% wśród populacji mężczyzn, 20% wśród populacji kobiet). Zapadalność na ten typ nowotworu stale wzrasta wśród kobiet. Śmiertelność z powodu raka płuca progresywnie wzrasta na całym świecie (1). Nie istnieją natomiast żadne testy pozwalające na wczesne wykrycie raka płuca. Ten typ nowotworu złośliwego jest szczególnym przykładem raka indukowanego znanymi karcynogenami występującymi w środowisku.

Palenie tytoniu

Produkty tytoniowe są główną przyczyną śmierci spowodowanej nowotworem złośliwym, której można uniknąć. Palenie papierosów powoduje w co najmniej 80% przypadków raka płuca diagnozowanego u kobiet i w 90% przypadków zdiagnozowanych u mężczyzn. Ryzyko zapadalności na raka wzrasta wraz z liczbą papierosów spalanych dziennie oraz z czasem trwania nałogu (2).

Fakt zaprzestania palenia papierosów bez filtra i zamiany ich na papierosy z filtrem lub zamiany papierosów o wysokiej zawartości

substancji smolistych na takie, które zawierają ich mniej, może tylko nieznacznie zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka płuca (3).

Wprowadzenie na rynek papierosów z filtrem i o mniejszej zawartości nikotyny doprowadziło do pojawienia się nowotworów złośliwych płuca typu *adenocarcinoma*. Papierosy takie zawierają mniej nikotyny i są mniej aromatyczne, dlatego też dym papierosowy wdychany jest głębiej i nowotwór lokalizuje się w głębi tkanki płucnej, a operacyjne usunięcie guza jest utrudnione. Osoby palące papierosy o mniejszej zawartości nikotyny wypalają ich więcej, a tym samym wchłaniają więcej dymu papierosowego. Skutkiem tego jest większy i dłuższy kontakt organizmu z substancjami karcynogennymi zawartymi w dymie tytoniowym.

Do lat 50. dym papierosowy był zbyt drażniący, aby można go było wdychać głęboko. Większość substancji karcynogennych osadzała się więc w górnych drogach oddechowych, blisko gardła. Obecnie występowanie *adenocarcinoma* dotyczy drobniejszych, cieńszych odcinków dróg oddechowych. Zgodnie z badaniami American Cancer Society, w latach 1959–1991 ilość przypadków zachorowania na gruczolakoraka płuca wzrosła siedemnastokrotnie u kobiet i dziesięciokrotnie u mężczyzn, którzy palili papierosy w tym okresie.

Papierosy ultralekkie wyposażono w mikroperforacje na poziomie filtra. Nałogowy palacz zatyka pewną część otworów filtra palcami podczas palenia papierosów, co wzmacnia

zdolność wdychania dymu i przyspiesza jego rytm. Wynikiem tego jest siedmiokrotny wzrost ilości nikotyny i substancji smolistych w organizmie palacza.

Paląc wdycha się około 4000 substancji chemicznych, a wśród nich silne trucizny (Tab.1).

Ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo spada po zaprzestaniu palenia tytoniu, a u osób, które nie palą od długiego czasu, prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy płuca jest podobne jak u osób niepalących (4).

Ryzyko wystąpienia raka płuca jest szczególnie duże u osób, które rozpoczęły palenie papierosów we wczesnym okresie życia (bez względu na czasokres palenia papierosów i ich ilość). Porównania mające na celu określenie, czy wiek w momencie zapalenia pierwszego papierosa stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia raka płuca, dały sprzeczne rezultaty (5).

Palenie fajki i cygar ma również związek z występowaniem raka płuca, a prawdopodobieństwo zachorowania na ten typ nowotworu jest mniejsze niż w przypadku palenia papierosów, prawdopodobnie z powodu różnic w sposobie wdychania dymu (3). Prawdopodobieństwo wystąpienia raka płuca u palaczy cygar czy fajki jest dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących.

Ustalono także związek pomiędzy występowaniem raka płuca a biernym paleniem (wdychaniem „wtórnego“ dymu papierosowego wydychanego przez palaczy). Raport amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (U.S. Environmental Protection Agency) z 1993 roku podaje, że bierne palenie tytoniu spowodowało śmierć 3000 osób w ciągu roku. U osób niepalących, narażonych na wdychanie dymu papierosowego (bierne palenie), po wykluczeniu ich ekspozycji na zanieczyszczenia przemysłowe, stwierdzono o 30 do 50% więcej zachorowań na raka płuca niż u osób nie stykających się z dymem papierosowym (6).

Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia nie tylko nowotworów złośliwych płuc, ale i jamy ustnej, jelita grubego i żołądka (7).

Substancje smoliste w sposób ciągły odkładane są w płucach palaczy, a tkanka płucna kontaktuje się bezpośrednio z roztworem wodnym, który może rozpuszczać i ułatwiać transport rozpuszczanych w wodzie składników smoły papierosowej. Frakcja substancji smolistych zawiera kompleks chinon-semichinon-hydrochinon ($Q/Q^{\bullet-}/QH_2$). Polimer ten powoduje redukcję tlenu cząsteczkowego do nadtlenu (anionorodnik ponadtlenny, $O_2^{\bullet-}$), a w następstwie prowadzi do dalszej redukcji i utworzenia nadtlenu wodoru i rodników hydroksylowych. Wolne rodniki pochodzące

Substancja	Zastosowanie	Substancja	Zastosowanie
Aceton	Rozpuszczalnik	Naftyloamina	Do otrzymywania barwników azowych, wskaźnik fluorescencyjny
Metanol	Mieszanka napędowa dla silników odrzutowych	Kadm	Używany do produkcji akumulatorów
Tlenek węgla	Gaz spalinowy	Benzopiren	Związek rakotwórczy
Toluidyna	Przyspieszacz wulkanizacji	Amoniak	Detergent
Uretan	Hamuje procesy mitotyczne komórek; stosowany do wywołania narkozy u zwierząt	Toluen	Wywołuje stany „narkotyczne” - oszołomienie, zaburzenia psychofizyczne; składnik wysokooktanowych paliw lotniczych; do produkcji tworzyw sztucznych, materiałów wybuchowych, detergentów
Arsen	Silna trucizna	Fenol	Środek do dezynfekcji przedmiotów, ścieków, do niszczenia miazgi zębowej
Butan	Gaz pędny, rozpuszczalnik, środek oziębiający; do wyrobu benzyny polimeryzacyjnej	Polon 210	Pierwiastek radioaktywny
DDT	Środek owadobójczy	Dwutlenek tytanu	Dawniej środek cieniujący w rentgenoskopii; silnie kryjący pigment

Tab.1 Niektóre substancje toksyczne zawarte w papierosach

między innymi z frakcji smolistych dymu papierosowego oddziałują na lipidy błon komórkowych. W osoczu palaczy wzrasta stężenie krążących produktów peroksydacji lipidów.

Makrofagi płucne odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób płuc indukowanych paleniem papierosów. Syntetyzują one metabolity kwasu arachidonowego, które modulują czynność mięśni gładkich, aktywność obojętnych proteaz oraz odpowiedź immunologiczną i przeciwzapalną organizmu. Makrofagi płuc palaczy są większe, zawierają więcej lizosomów, charakteryzują się większym wskaźnikiem zużycia glukozy, zużywają więcej tlenu, uwalniają więcej O_2^{\bullet} i H_2O_2 , mają większą zdolność migracji chemotaktycznej i zawierają większe ilości enzymów lizosomalnych niż makrofagi osób niepalących (8, 9).

W makrofagach płuc pochodzących od szczurów eksponowanych na działanie wodnego ekstraktu substancji smolistych wykazano wzrost stężenia prostaglandyny PGE2 i jej kumulację oraz uwalnianie kwasu arachidonowego (7). Proces ten był szczególnie nasilony u szczurów z niedoborem witaminy E. Wodne ekstrakty z substancji smolistych redukują również żywotność makrofagów.

Karcynogenami obecnymi w tytoniu i dymie papierosowym są swoiste nitrozoaminy powstające z nikotyny i alkaloidów tytoniowych. Istnieje zależność pomiędzy paleniem papierosów (liczbą i typem tytoniu) a poziomem połączeń z DNA i połączeń z hemoglobina utworzonych przez ww. aminy aromatyczne (10).

Czynniki środowiskowe a rak płuc

Ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc wiąże się ekspozycja na określone źródło zanieczyszczenia w miejscu pracy. Pracownicy stoczni, budownictwa i górnictwa narażeni są na działanie azbestu. Na arsen eksponowani są pracownicy winnic, łaźni pasożyto-bójczych, kopalni złota i odlewni. Na policykliczne węglowodory aromatyczne narażeni są pracownicy elektrowni i hut stali. Na chromiany i chrom oraz na nikiel eksponowani są pracownicy sektorów przemysłu zajmujących się wytwarzaniem, przekształcaniem i oczyszczaniem niklu i krzemionki. Górnicy niektórych kopalń narażeni są na szkodliwe działanie uranu.

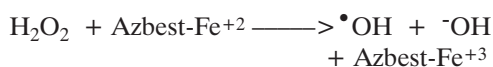
Oprócz wymienionych substancji chemicznych na wzrost zapadalności na raka płuc wśród niektórych grup zawodowych mogą wpływać: benzen, halogenowe składniki organiczne (np. trójchloroetylen), składniki organiczne (nitrały), metale ciężkie (kadm, beryl) (11).

Z zawodową ekspozycją na azbest wiążą się trzy typy schorzeń:

- pylica azbestowa (zwłóknienie płuc)
- rak płuca
- międzybłoniak opłucnej (mezotelioma).

Okres utajenia tych chorób jest bardzo długi (od 15 do 40 lat). Włókna azbestu uszkodzają komórki nabłonka oskrzeli i zaburzają procesy podziałów komórkowych, co w niektórych przypadkach, po okresie latencji trwającym 10 – 20 lat, prowadzi do transformacji nowotworowej komórek (12). Raki płuc indukowane azbestem nie różnią się od innych nowotworów złośliwych płuc, co sprawia trudności w precyzyjnym obliczeniu liczby przypadków raka płuc spowodowanych zawodową ekspozycją na azbest. We Francji wykazano, że 80% nowotworów złośliwych płuc pojawia się wskutek palenia tytoniu, podczas gdy odsetek raków przypisywanych zawodowej ekspozycji na azbest waha się od 0,5 do 15%, w zależności od stopnia nasilenia ekspozycji osób narażonych na azbest. Trafność diagnostyki zależy od rodzaju i precyzji wykonanych badań. Według raportu Institute Nationale de la Santé et Recherche Médicale – INSERM, na 25000 nowych przypadków raków oskrzeli i płuc w ciągu roku, 1200 nowotworów spowodowanych jest działaniem azbestu (13). Należy podkreślić, że palenie tytoniu potęguje skutki powodowane przez azbest. Im większy jest kontakt organizmu z azbestem, tym większe jest ryzyko indukcji raka płuca.

Badania nad wpływem dymu papierosowego u pracowników narażonych na kontakt z azbestem zostały potwierdzone eksperymentalnie na zwierzętach. Składniki dymu papierosowego wzmagają patologiczne działanie azbestu poprzez kumulację azbestu w komórkach nabłonkowych płuc. Wolne rodniki tlenowe, powstające na skutek palenia papierosów, synergistycznie z azbestem uszkodzają tkankę płucną. Smoła papierosowa zawiera około 10^{17} wolnych rodników/gram (14) i jest stabilną substancją mogącą kumulować jony Fe. Żelazo ułatwia tworzenie wysoce reaktywnych rodników hydroksylowych ($\bullet OH$). Jony Fe znajdujące się we włóknach azbestu w obecności nadtlenu wodoru (H_2O_2) również generują jony $\bullet OH$, zgodnie z równaniem Fentona:



Indukcja dużych ilości wolnych rodników uszkodza DNA. Synergistyczne działanie tytoniu i azbestu prowadzące do uszkodzenia DNA jest ogniwem w wieloetapowym procesie karcynogenezy, a ponadto przyspiesza transformację nowotworową i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych w organizmie (15).

W tabeli 2 zestawiono przykłady cząstek przemysłowych oraz ich związek z indukcją nowotworów złośliwych płuc.

Nikiel i niektóre jego słabo rozpuszczalne sole, podobnie jak chromiany, indukują nowotwory złośliwe płuc oraz zatok przynosowych u ludzi narażonych na ekspozycję na te związki w środowisku pracy (16). Zarówno nikiel jak i chrom po inhalacji kumulują się w tkance płucnej, a czynnikiem potęgującym ryzyko zachorowania na raka płuc jest równoczesne palenie tytoniu.

Badania immunologiczne wykazały supresyjne działanie niklu na aktywność komórek NK oraz produkcję interferonu, co wpływa na proces karcynogenezy po ekspozycji na nikiel. Pierwiastek ten, jako potencjalny mutagen, uszkadza chromosomy zarówno *in vivo* jak i *in vitro*, powoduje sieciowanie i fragmentację DNA, błędy replikacji, inhibicję naprawy DNA i helikalnej tranzycji z B-DNA do Z-DNA poprzez przyłączanie jonów Ni do DNA i białek jądrowych (17).

Potencjalnymi czynnikami środowiskowymi indukującymi nowotwory złośliwe płuc są arsen i palenie tytoniu (18). Rakotwórcze działanie arsenu stwierdzono blisko sto lat temu. Ekspozycja na arsen dotyczy niektórych grup zawodowych, np. pracowników zatrudnionych przy produkcji pestycydów zawierających arsen. Większa częstość występowania nowotworów wiąże się również ze spożywa-

niem wody pitnej lub niektórych leków zawierających arsen. Tytoń i wino w niektórych regionach mają wysoką zawartość arsenu ze względu na stosowanie pestycydów zawierających ten pierwiastek. Nieorganiczne związki arsenu, podobnie jak niklu, zaburzają mechanizmy naprawy DNA i zwiększają częstość aberracji chromosomowych. Mechanizm rakotwórczego działania tego pierwiastka polega na indukcji wzmożonej proliferacji komórek (19). Arsen może powodować nowotwory złośliwe płuc i skóry. W populacjach żyjących w pobliżu zakładów przemysłowych emitujących związki arsenu do powietrza atmosferycznego stwierdzono większą śmiertelność z powodu raka płuc. Wdychany lub spożywany arsen powoduje nowotwory tylko u ludzi, ale nie u innych gatunków ssaków (19).

International Agency for Research on Cancer (IARC) wykazała rakotwórczość berylu u pracowników niektórych zakładów przemysłowych (20). Zapadalność na raka płuc nie wzrastała proporcjonalnie do czasu trwania ekspozycji na beryl, lecz wraz z okresem latencji (czasu jaki upłynął od pierwszej ekspozycji). Pierwiastek ten może być przyczyną choroby niedokrwiennej serca, pylicy płuc i zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego. Szczególnie wysoki odsetek zachorowań na raka płuc zaobserwowano wśród pracowników, u których wcześniej wystąpiły ostre incydenty

Substancja	Wpływ na stan zdrowia
Włókno szklane	<ul style="list-style-type: none"> • Kancerogen dla człowieka. • Zwiększa zapadalność na raka płuc u pracowników produkujących i pracujących z watą szklaną. • Włókno szklane może być równie niebezpieczne jak azbest.
Włókno węgla krzemu	<ul style="list-style-type: none"> • Uszkadza tkankę płucną w krótkim i po długim czasie. • Jest bardziej toksyczne niż azbest.
Wełna mineralna	<ul style="list-style-type: none"> • Kancerogen dla człowieka. • Wywołuje nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i płuc u osób pracujących przy produkcji wełny mineralnej. • Toksyczność azbestu i syntetycznych włókien mineralnych dla ludzkich komórek mezotelium jest porównywalna (dawki wyrażone w liczbie włókien na jednostkę powierzchni komórek w hodowli).
Refrakcyjne włókna ceramiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Kancerogen dla człowieka. • Wszczepienie i inhalacja u zwierząt powoduje zwłóknienie płuc i działa kancerogennie. • U szczurów i chomików wykazano (w zależności od dawek) wzmożoną proliferację komórek mezotelium opłucnej po ekspozycji na dwa typy włókien (MMVF i RCF-1).
Włókna siarczanu magnezu, siarczanu wapnia i włókno szklane	<ul style="list-style-type: none"> • Niektóre syntetyczne włókna mineralne mają większą zdolność indukowania nowotworów złośliwych płuc niż azbest.
Włókna fosforanowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wszczepienie śródopłucnowe u szczurów może indukować włókniakiomięsaki.
Atapulgit	<ul style="list-style-type: none"> • Powoduje powstawanie mezotelioma w doświadczeniach przeprowadzanych <i>in vivo</i>.

Tab.2 Przykłady zanieczyszczeń przemysłowych indukujących nowotwory złośliwe

chorobowe związane z ekspozycją na beryl w miejscu pracy.

Istnieje zależność pomiędzy występowaniem raka płuc, pylicą płuc i zaburzeniami immunologicznymi a ekspozycją na pył miedziowy u górników wydobywających miedź (21). Prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuc wzrasta wraz z czasem trwania ekspozycji i okresem, jaki upłynął od pierwszego kontaktu z pyłem zawierającym miedź.

Zawodowa ekspozycja na radon i jego pochodne zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuc. Obecność tych substancji w budulcu domów mieszkalnych również może wpłynąć na wzrost zachorowań na raka płuc, co wykazano w Szwajcarii i południowych Włoszech. Po paleniu tytoniu, radon jest jedną z głównych przyczyn tworzenia nowotworów złośliwych płuc. Szkodliwe efekty działania tego pierwiastka radioaktywnego potęguje palenie tytoniu.

Zanieczyszczenia atmosferyczne i przebyte schorzenia płuc są również czynnikami ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy płuc. Najbardziej znanymi źródłami produktów karcynogennych przenikających do otoczenia są spaliny samochodowe i emitowane przez zakłady przemysłowe wielocykliczne węglowodory aromatyczne. Wdychanie NO₂ w zanieczyszczonym powietrzu aglomeracji miejskich może zwiększyć prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuc (22).

Dieta a rak płuc

Ryzyko zachorowania na raka płuc można zredukować spożywając duże ilości świeżych owoców i warzyw (23). Osoby jedzące dużo świeżych owoców i warzyw chorują na raka płuc o połowę rzadziej niż te, które spożywają ich dużo mniej (2).

Karotenoidy i flawonoidy w surowicy krwi przyczyniają się do obniżenia ryzyka zachorowania na raka płuc, a witaminy C i E zapewniają dodatkową ochronę przeciwnowotworową (3). Naturalny β -karoten znajdujący się w warzywach i owocach (brzoskwinie, marchew, dynia, cukinia) stymuluje obronę immunologiczną organizmu przeciwko nowotworom i chroni organizm przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki. W organizmie ludzkim ulega on przekształceniu w witaminę A (retinol, retinal i kwas retinowy). Syntetyczny β -karoten różni się nieznacznie strukturą od β -karotenu naturalnego i całkowicie traci z tego powodu skuteczność działania przeciwnowotworowego. Produkty bogate w β -karoten zapobiegawczo powinni spożywać palacze tytoniu, górnicy i pracownicy stykający się z azbestem (24, 25). α -tokoferol również obniża ryzyko zachorowania na raka płuc.

β -karoten, flawonoidy – np. kwercetyna, mikroelementy – np. selen i witaminy – np. E i C, wykazują silne działanie antyoksydacyjne i również mogą zmniejszać ryzyko zachorowania na raka płuc (23). Wykazano skuteczność biologicznego działania antyoksydacyjnego witaminy E obecnej w olejach i produktach zbożowych. Poprawia ona funkcjonowanie układu immunologicznego u osób starszych. Witamina E chroni komórki tkanki płucnej przed uszkodzeniami spowodowanymi przez zanieczyszczenia atmosferyczne, promieniowanie i niektóre substancje toksyczne.

Selen jest minerałem niezbędnym do produkcji peroksydazy glutationu, naturalnego antyoksydanta, który umożliwia działanie witaminy E, a tym samym spełnia funkcję ochronną i zapobiega powstawaniu nowotworów skóry, płuc i prostaty (26).

Podanie antyoksydantów w celu zmniejszenia przez nie zapadalności na raka płuc nie wystarcza, należy zaprzestać palenia tytoniu i unikać innych czynników ryzyka. Wychwytywanie witamin E, C i A z pożywienia jest zredukowane u osób palących duże ilości papierosów (27).

Rak płuc lokalizuje się częściej w górnych niż w dolnych płatach płuca. Równowaga pomiędzy substancjami ochronnymi pochodzącymi z pokarmu i krążącymi we krwi obwodowej oraz substancjami karcynogennymi pochodzącymi z papierosów krążącymi w drogach oddechowych zostaje zaburzona w górnych płatach płuc. Stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy lokalizacją nowotworu złośliwego w górnych płatach płuc a wychwytywaniem substancji ochronnych i witaminy E zawartej w spożywanych warzywach (28).

Niektóre badania naukowe wykazały, że wysoki poziom cholesterolu lub spożywanie potraw bogatych w tłuszcze (szczególnie nasycone), wzmacnia ryzyko zachorowania na raka płuc (3). Stwierdzono też, że spożywanie dużych ilości tłuszczów pochodzenia roślinnego może zredukować prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego płuc. Podwyższony poziom cholesterolu i spożycie tłuszczów pochodzenia zwierzęcego nie są związane z etiologią raka płuc u kobiet w okresie postmenopauzalnym (29).

Narkotyki a rak płuc

Od początku lat 90. obecnego stulecia wzrasta liczba osób używających narkotyków pochodzenia roślinnego, z których najpopularniejszym jest marihuana. Ten środek odurzający zawiera setki substancji chemicznych, a wśród nich alkaloidy o nazwie kannabinoidy. Najczynniej działającym alkaloidem jest delta-

9-tetrahydrokannabinol (THC). Nie wszystkie z nich są metabolitami aktywnymi. Niektóre, termolabilne, znikają podczas spalania papierosa.

Dym powstający przy paleniu marihuany również zawiera liczne substancje, z których większość jest toksyczna: naftylaminy, nitrozaminy, benzen, benzantracen, tlenek węgla, toluen, akroleinę, chlorek winylu, cyjanki, fenole, krezole, aceton, amoniak i terpeny.

Intoksykacja marihuaną, oprócz zgubnego wpływu na psychikę (zaburzenia pamięci, percepcji, zdolności uczenia się), wywiera również inne efekty negatywne. Badania prowadzone przez Sanforda Barsky'ego wykazują, że palenie marihuany lub pochodnych kokainy może, tak jak i tytoń, powodować złośliwe nowotwory płuc. W błonie śluzowej oskrzeli osób regularnie używających tych narkotyków stwierdza się zmiany histopatologiczne podobne do obserwowanych u palaczy papierosów (30). Komórki przednowotworowe pojawiają się o wiele częściej u palaczy marihuany, pochodnych kokainy i tytoniu – niż u abstynentów.

W związku ze stale wzrastającą ilością egzogennych czynników indukujących nowotwory złośliwe płuc, główne źródło nadziei w walce z nimi stanowi prewencja pierwotna. Najbardziej obiecujące zdają się być strategie mające na celu zapobieganie paleniu tytoniu i wstrzymanie się od jego używania szczególnie przez ludzi młodych. Względy ekonomiczne, takie jak podniesienie cen wyrobów tytoniowych i akcyzy przyczyniły się już do obniżenia konsumpcji. Coraz bardziej zwraca się jednak uwagę na potencjalny szkodliwy wpływ dymu papierosowego w otaczającym nas powietrzu, co znalazło odzwierciedlenie w zakazach palenia tytoniu w miejscu pracy i miejscach publicznych.

Streszczenie

Rak płuc jest nowotworem powodującym najwięcej zgonów na świecie. Nie istnieją natomiast żadne testy pozwalające na wczesne jego wykrycie. Ten typ nowotworu złośliwego jest szczególnym przykładem raka indukowanego

znymi karcynogenami. W pracy opisano wpływ palenia tytoniu (w tym silnych trucizn znajdujących się w wyrobach tytoniowych), czynników środowiskowych (m. in. ekspozycji na arsen, radon, azbest, chrom, nikiel, kadm w miejscu pracy), diety i używania narkotyków na indukowanie nowotworów złośliwych tkanki płucnej.

W związku ze stale wzrastającą ilością egzogennych czynników mogących indukować nowotwory złośliwe płuc, główne źródło nadziei w walce z nimi stanowi prewencja pierwotna. Najbardziej obiecujące zdają się być strategie mające na celu zapobieganie paleniu tytoniu i wstrzymanie się od jego używania szczególnie ludzi młodych.

Summary

Lung cancer is a tumor that causes the highest number of deaths on the world. As for now there have not been described any tests that allow for early diagnosis of lung cancer. This kind of malignant tumor is a particular example of cancer induced by the known carcinogenic agents.

In the present study we demonstrated an influence of: tobacco smoking (including strong poisons inside cigarettes), environmental factors (i.e. arsenic, radon, asbestos, chromium, nickel and cadmium at the place of work), diet and drug taking on inducing malignant cancer of lung tissue.

According still growing number of exogenous risk factors that may induce malignant lung tumors, the most important is primary prevention. The strategies of smoking prevention specially beneath youth seem to be the most hopeful.

Adres autora:

*Katedra i Zakład Biologii Akademii Medycznej
ul. Karłowicza 24
85 092 Bydgoszcz
e-mail: dorolsze@friko7.onet.pl*

Piśmiennictwo:

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1998;48 (1): 6 -29. 2. Gao YT, Blot WJ, Fraumeni JF, Hsu CW. Lung cancer and smoking in Shanghai. *Int J Epidemiol*, 1988; 17: 277-280. 3. Blot WJ, Fraumeni JF Jr. *Cancers of the lung and pleura*. W: *Cancer epidemiology and prediction*. Red. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. II ed New York, Oxford University Press, 1996, 637-665. 4. International Agency for Research on Cancer Tobacco smoking: monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man Scientific Publication No 38 Lyon: IARC, 1986.

5. Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP, Moser SE, Nilasena DS, Sedlars M, Higham-Gren L, Lyon JL. The effect of age and smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology*, 1993; 4 (5): 444-448. 6. US EPA. *Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders*. 1992,

- EPA/600/6-90/006F. **7.** Hwang D, Chaumugam P, Boudreau M, Sohn KH, Stone K, Pryor WA. Activation and inactivation of cyclo-oxygenase in rat alveolar macrophages by aqueous cigarette tar extracts. *Free Radical Biol & Med*, 1999; 27 (5/6): 673-682. **8.** Hoidal JR, Niewoehner DE. Lung phagocyte recruitment and metabolic alterations induced by cigarette smoke in humans and in hamsters. *Am Rev Respir Dis*, 1982; 126: 548-552. **9.** Greening AP, Lowrie DB. Extracellular release of hydrogen peroxide by human alveolar macrophages: the relationship to cigarette smoking and lower respiratory tract infections. *Clin Sci*, 1983; 65: 661-664.
- 10.** Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (2): 156-160. **11.** Concern for Europe's Tomorrow. Health and the environment in the WHO European Region. Wyd. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1995. **12.** Hesterberg TW, Miller GA, Thevenaz P, Anderson R. Chronic inhalation studies of man-made vitreous fibres: characterization of fibres in the exposure aerosol and lungs. *Ann Occup Hyg* 1995; 39: 637-653. **13.** Expertise collective INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante Paris, INSERM, 1996. **14.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogenperoxide, peroxyhydrate, peroxyhydrate. *Ann NY Acad Sci*, 1993; 686: 12-27
- 15.** Kamp DW, Greenberger MJ, Sbalchierro JS, Preusen SE, Weitzman S.A. Cigarette smoke augments asbestos-induced alveolar epithelial cell injury: role of free radicals. *Free Rad Biol Med*, 1998; 25(6): 728-739. **16.** Reitel HJ, Schaller KH, Reith A, Svenes KB, Valentin H. Investigation on the quantitative determination of nickel and chromium in human lung tissue. Industrial, medical, toxicological, and occupational medical expertise aspects. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60(1): 55-56. **17.** Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*, 1994; 102 Suppl 1: 275-282. **18.** Lamm SH, Parkinson M, Anderson M, Taylor W. Determinant of lung cancer risk among cadmium exposed. *Ann Epidemiol* 1992; 2(3): 195-211. **19.** Byrd DM, Roegner ML, Griffiths JC, Lamm SH, Grumski KS, Wilson R, Lai S. Carcinogenic risks of inorganic arsenic in perspective. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68 (6): 484-494.
- 20.** Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, Steenland K. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22(6): 885-904. **21.** Ebihara I, Kawami M. Lung cancer and immunopathologic disease among copper miners in a small copper stone masons and pneumoconiotic patients in Japan. *J Sci Labour* 1998; 1-14. **22.** Richters A, Kuraitis K. Air pollutants and the facilitation of cancer metastasis. *Environ Health Perspect*, 1983; 52: 165-168. **23.** Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:157-177. **24.** Albanes D. Beta-carotene and lung cancer: a case study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6): 1345S-1350S.
- 25.** Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19 suppl 1: S32-S42. **26.** Knekt P, Marniemi J, Teppo L, Heliövaara M, Aromaa A. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am J Epidemiol* 1998; 148(10): 975-982. **27.** Yong LC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C and A and risk of lung cancer. The NANTES I epidemiologic followup study. *First National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (3): 231-243. **28.** Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association between diet and lung cancer location. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4): 1197-1203. **29.** Wu Y, Zheng W, Sellers TA, Kushi LH, Bostick RM, Potter JD. Dietary, cholesterol, fat and lung cancer incidence among older women: the Iowa Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5(5): 395-400.
- 30.** Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(16): 1198-1205.



dr B. Pardo, mgr D. Szcześniewska, dr A. Waśkiewicz, mgr E. Sygnowska

Nadwaga i otyłość

i ich uwarunkowania środowiskowe w populacji mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy

Wstęp

W ostatnich kilkudziesięciu latach w wielu krajach narasta problem nadwagi i otyłości. Dotyczy to zwłaszcza Stanów Zjednoczonych (1, 2) i krajów Europy Zachodniej (3, 4) jak również społeczeństw dawnego obozu socjalistycznego (5). Również w Polsce jest to zjawisko powszechne, gdyż prawie 70% dorosłej populacji to osoby z nadwagą lub otyłe (6).

Przyczyną, dla której ten fakt budzi poważne obawy, jest stwierdzona zależność między nadwagą, a zwłaszcza otyłością, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób przewlekłych, głównie chorób układu krążenia oraz przedwczesnej umieralności (7-14).

Występowanie nadwagi i otyłości jest zjawiskiem złożonym, gdyż jest uwarunkowane wieloma czynnikami genetycznymi, metabolicznymi i środowiskowymi (15-18).

Po IX Europejskim Kongresie Otyłości, który odbył się w Mediolanie w czerwcu 1999, opublikowano Deklarację Mediolańską; jej autorzy i sygnatariusze uznali nadwagę za jedną z głównych przyczyn złego stanu zdrowia, podkreślając również niekorzystne skutki społeczne oraz ekonomiczne związane z kosztami leczenia. Uznano potrzebę badań i analiz problemu otyłości oraz opracowania strategii prewencyjnych (19). Polska była jednym z 24 sygnatariuszy dokumentu, co wskazuje na niezbędność badania uwarunkowań występowania nadwagi i otyłości w naszym kraju oraz

podjęcie odpowiednich działań prewencyjnych.

W pracy oceniono częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji dorosłych mieszkańców Warszawy oraz przeanalizowano związek z wybranymi cechami socjodemograficznymi.

Materiał i metodyka

Przedmiotem badania była grupa 356 mężczyzn i 357 kobiet, wylosowana ze zbadaanej w 1993 r. populacji mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy, w wieku 35-64 lat (III badanie Pol-MONICA). Z grupy osób, które się zgłosiły na badania (262 mężczyzn, 73,6% zgłoszalności i 266 kobiet, 74,5% zgłoszalności) zakwalifikowano do analizy 216 mężczyzn i 227 kobiet (odpowiednio 60,7% i 63,6% w stosunku do liczby wylosowanych), od których uzyskano wiarygodny wywiad żywieniowy i którzy określili swój sposób żywienia w czasie ostatnich 24 godzin jako typowy dla ich zwyczajowego sposobu żywienia.

Za pomocą specjalnie przygotowanego kwestionariusza uzyskano informacje dotyczące następujących danych: stanu cywilnego, charakteru pracy, wysiłku fizycznego w pracy i poza pracą, palenia tytoniu i miesiączkowania u kobiet.

Sposób żywienia oceniono przy użyciu specjalnie opracowanego kwestionariusza ankie-

towego, który pozwolił na uzyskanie następujących danych: przeciętnej liczby posiłków spożywanych na dobę w czasie 2-3 ostatnich miesięcy, własnej oceny prawidłowości sposobu żywienia, ewentualnej zmiany sposobu żywienia w ostatnim okresie i stosowania specjalnych diet. Na podstawie kwestionariusza określono częstość spożywania 11 produktów

aterogennych i 11 antyaterogennych w okresie ostatnich 2-3 miesięcy. Do produktów aterogennych zaliczono: mięso, podroby, kiełbasy, wędliny luksusowe, wyroby wędliniarskie, boczek, masło do smarowania pieczywa, smalec do smarowania pieczywa, słoninę lub smalec dodawany do potraw, jaja i sery dojrzewające; do produktów antyaterogennych zakwalifiko-

Cecha	Ogółem		Masa ciała prawidłowa		Nadwaga		Otyłość		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
Mężczyźni									
Liczebność (n)	216	-	69	-	106	-	41	-	
Liczebność (%)	100,0	-	31,9	49,1	-	19,0	-	-	
Wiek (lata)	52,8	8,7	52,6	9,3	53,4	8,4	51,6	8,4	
BMI (kg/m ²)	27,2	4,2	22,9	1,4	27,6	1,5	33,5	3,1	
Masa ciała (kg)	82,1	12,6	70,0	6,8	83,4	6,9	99,1	10,1	
WHR	0,94	0,07	0,89	0,05	0,95	0,05	1,01	0,05	
Kobiety									
Liczebność (n)	227	-	63	-	96	-	68	-	
Liczebność (%)	100,0	-	27,8	-	42,3	-	29,9	-	
Wiek (lata)	54,6	7,9	52,1	8,0	54,8	7,8	56,7	7,5	
BMI (kg/m ²)	28,1	4,9	22,9	1,5	27,2	1,4	34,2	3,4	
Masa ciała (kg)	72,0	13,1	59,5	5,4	69,8	6,0	86,7	11,2	
WHR	0,81	0,06	0,77	0,05	0,81	0,06	0,84	0,06	

Tab.1 Charakterystyka badanej populacji

Cecha	Ogółem		Masa ciała prawidłowa		Nadwaga		Otyłość		p ²⁾
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
Współczynniki częstotliwości spożywania:									
produktów aterogennych	86,4	31,4	89,2	29,8	84,8	33,6	85,8	28,5	ns
produktów antyaterogennych	136,3	38,3	136,8	37,0	138,3	40,0	130,0	36,5	ns
Energia (kcal)	2504	852	2639	903	2452	760	2411	976	ns
Tłuszcz og (g)	100,3	41,6	103,9	41,2	99,3	37,3	97,2	52,3	ns
% energii z tłuszczu og.	35,6	6,6	35,0	6,5	36,1	6,3	35,4	7,4	ns
SFA (g)	33,9	15,8	35,0	16,5	33,5	13,7	33,0	19,6	ns
% energii z SFA	12,1	3,5	11,8	3,4	12,3	3,6	12,0	3,4	ns
PFA (g)	17,6	10,6	18,8	10,3	17,0	10,7	16,8	11,0	ns
% energii z PFA	6,2	2,7	6,3	2,6	6,1	2,9	6,1	2,6	ns
% energii z węglowodanów	53,7	7,5	54,7	7,0	53,2	7,3	53,2	8,6	ns
Błonnik (g)	25,6	9,3	26,6	10,4	25,4	8,7	24,3	9,1	ns
Błonnik (g/1000 kcal)	10,5	2,8	10,1	2,5	10,7	3,0	10,6	2,9	ns
Cholesterol (mg)	311	185	307	188	315	188	307	175	ns
Cholesterol (mg/1000 kcal)	128	79	122	84	131	80	132	67	ns
Wskaźnik Keysa ¹⁾	40,7	12,9	39,1	12,7	41,6	13,6	41,0	11,2	ns

Tab.2 Charakterystyka dziennej racji pokarmowej badanej populacji mężczyzn

¹⁾ Wskaźnik Keysa = 1,35 (2 SFA-PFA) + 1,5^v chol.mg/1000 kcal, SFA-% energii z SFA, PFA-% energii z PFA

²⁾ Istotność różnic w grupach o zróżnicowanym BMI

wano: pieczywo razowe, kasze, ryby, konserwy rybne i ryby wędzone, margaryny miękkie, oleje, warzywa surowe, warzywa gotowane, ziemniaki, owoce i suche nasiona strączkowe. Przyjęto następujące przeliczniki do określenia miesięcznej częstości spożywania: codziennie – 30,0; 4-6 razy /tydz. – 21,4; 2-3 razy/tydz. – 10,7; 1 raz/tydz. – 4,3; 1 raz/10 dni – 3,0; 1-2 razy/miesiąc – 1,5; rzadziej lub wcale – 0.

Zawartość składników odżywczych w dziennej racji pokarmowej oszacowano za pomocą określenia ilościowego spożycia produktów w czasie 24 godzin poprzedzających badanie (z zastosowaniem barwnych fotografii przedstawiających w skali 1:1 różne porcje produktów i potraw typowych dla polskiej diety) oraz tabel składników i wartości odżywczej żywności (20, 21). Obliczeń dokonano przy użyciu własnego algorytmu na podstawie przygotowanego zbioru danych, obejmujących

wartość kaloryczną i zawartość składników odżywczych w produktach i potrawach.

Wykonano następujące pomiary antropometryczne:

- wysokość ciała na wzrostomierzu, bez obuwia, z dokładnością do 0,5 cm;
- masa ciała na wadze lekarskiej, bez obuwia i wierzchniej odzieży, z dokładnością do 0,1 kg;
- obwód talii na poziomie pępka i bioder (w miejscu największego uwypuklenia pośladków), oba pomiary dokonano za pomocą taśmy krawieckiej, z dokładnością do 1 cm.

Obliczono wskaźnik masy ciała (BMI = kg/m²) i na podstawie jego wielkości populację mężczyzn i kobiet podzielono na grupy: o masie w normie (BMI ≤ 25), z nadwagą (BMI 25,1-29,9) i otyłością (BMI ≥ 30). U wszystkich badanych określono również stosunek talii do bioder (WHR).

Cecha	Ogółem		Masa ciała prawidłowa		Nadwaga		Otyłość		p ²⁾
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
Współczynniki częstotliwości spożywania:									
produktów aterogennych	67,6	27,7	69,2	33,6	67,7	24,9	65,9	25,7	ns
produktów antyaterogennych	145,3	35,3	145,9	38,1	145,0	34,3	145,1	34,4	ns
Energia kcal	1715	658	1787	802	1717	618	1646	562	ns
Tłuszcz og g.	63,3	33,1	66,3	40,4	61,7	29,6	62,8	30,5	ns
% energii z tłuszczu og.	32,3	8,3	32,2	9,0	31,5	7,8	33,5	8,2	ns
SFA g	21,4	12,7	22,8	15,0	20,7	12,2	21,2	11,1	ns
% energii z SFA	10,9	3,6	11,2	3,8	10,4	3,5	11,4	3,7	ns
PFA g	11,1	7,3	11,0	7,7	11,1	6,3	11,3	8,3	ns
% energii z PFA	5,8	3,0	5,3	2,8	5,9	3,0	5,9	3,1	ns
% energii z węglowodanów	57,1	9,0	58,1	10,0	57,3	8,2	56,0	9,2	ns
Błonnik g	20,5	8,4	20,3	8,1	20,3	8,0	21,0	9,3	ns
Błonnik g/1000 kcal	12,5	4,8	12,0	4,6	12,2	3,5	13,5	6,3	ns
Cholesterol mg	237	180	227	167	241	176	242	199	ns
Cholesterol mg/1000 kcal	136	91	125	72	137	88	145	109	ns
Wskaźnik Keysa ¹⁾	38,4	13,0	39,1	13,2	36,8	12,7	39,9	13,2	ns

Tab.3 Charakterystyka dziennej racji pokarmowej badanej populacji kobiet

¹⁾ Wskaźnik Keysa = 1,35 (2 SFA-PFA) + 1,5√ chol.mg/1000 kcal, SFA-% energii z SFA, PFA-% energii z PFA

²⁾ Istotność różnic w grupach o zróżnicowanym BMI

Czynnik żywieniowy	Mężczyźni			Kobiety		
	współczynnik regresji	R ² x 100	p	współczynnik regresji	R ² x 100	p
% energii z tłuszczów ogółem	0,24	2,7	0,02	0,30	8,5	0,007
% energii z tłuszczów nasyconych	0,06	1,4	ns	0,12	4,7	0,02
% energii z węglowodanów	-0,32	3,4	0,009	-0,35	6,7	0,004
wskaźnik Keysa	0,19	0,7	ns	0,39	4,4	0,03

Tab.4 Zależność między indywidualnymi wartościami BMI i cechami żywieniowymi, po adjustacji na wiek

Powyższe grupy scharakteryzowano pod względem wybranych czynników socjodemograficznych oraz cech określających styl życia. W grupach oszacowano również częstość spożywania produktów aterogennych i antyaterogennych oraz scharakteryzowano dzienną rację pokarmową pod względem wartości energetycznej i zawartości wybranych składników odżywczych.

Celem analizy statystycznej było:

- porównanie średnich wartości współczynników częstości spożywania grup produktów aterogennych i antyaterogennych oraz wartości charakteryzujących dzienną rację pokarmową w trzech klasach wartości wskaźnika masy ciała (BMI),
- zbadanie zależności między cechami żywieniowymi a BMI (wykorzystano metodę regresji liniowej, po adjustowaniu na wiek),
- zbadanie współzależności między wybranymi cechami socjodemograficznymi oraz charakteryzującymi styl życia, a szczególnie sposób żywienia, i kategoriami BMI.

Odpowiednie analizy przeprowadzono z zastosowaniem następujących procedur pakietu SAS: GLM, REG i FREQ (22). Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Uzyskane wyniki wskazują, że w badanej populacji mężczyzn i kobiet powszechne było przekroczenie należytnej masy ciała (tab. 1). Przeciętna wartość BMI u obydwu płci była znacznie wyższa od 25, czyli wartości przyjętej za górną granicę prawidłowej masy ciała. Ponad 68% mężczyzn i ponad 72% kobiet charakteryzowało się nadwagą lub otyłością, a u 5 osób (2 mężczyzn i 3 kobiet), czyli 1,1% badanej populacji stwierdzono otyłość olbrzymią ($BMI > 40$). Średnia wartość WHR w całej grupie kobiet oraz u kobiet z nadwagą i otyłością przekroczyła 0,8, u otyłych mężczyzn 1,0 - co wskazywało na powszechne występowanie otyłości wisceralnej.

Cecha		Ogółem	Masa ciała prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	p ¹⁾
1. Stan cywilny:	n	216	69	106	41	ns
żonaty		88,0	87,0	88,7	87,0	
wolny		12,0	13,0	11,3	12,2	
2. Charakter pracy:	n	216	69	106	41	ns
umysłowa		44,4	42,0	50,9	31,7	
fizyczna		31,0	26,1	31,1	39,0	
nie pracuje		24,6	31,9	17,9	29,3	
3. Aktywność fizyczna w pracy:	n	163	47	87	29	ns
praca siedząca		52,8	46,8	56,3	51,7	
praca ciężka		12,9	17,0	10,3	13,8	
praca umiarkowanie ciężka		34,3	36,2	33,3	34,5	
4. Aktywność fizyczna poza pracą:	n	216	69	106	41	ns
niska		26,4	20,3	28,3	31,7	
przeciętna		56,0	52,2	60,4	51,2	
wysoka		17,6	27,5	11,3	17,1	
5. Palenie papierosów:	n	216	69	106	41	0,001
regularni palacze		43,0	60,9	30,2	46,3	
byli palacze		36,6	20,3	49,1	31,7	
nigdy nie palący		20,4	18,8	20,7	22,0	
6. Zwyczajowa dzienna liczba posiłków:	n	216	69	106	41	ns
1 - 2		16,2	10,1	17,0	24,4	
3		52,8	56,5	52,8	46,3	
≥ 4		31,0	33,3	30,2	29,3	
7. Ocena własna sposobu żywienia:	n	216	69	106	41	0,005
prawidłowe		56,0	65,2	58,5	34,1	
nieprawidłowe		44,0	34,8	41,5	65,9	
8. Stosowanie specjalnej diety:	n	216	69	106	41	ns
nie stosowanie diety		86,1	88,4	82,1	92,7	
stosowanie diety odchudzającej		0,9	1,5	0,9	0,0	
stosowanie innej diety		13,0	10,1	17,0	7,3	
9. Zmiana sposobu żywienia (1-2 lata):	n	216	69	106	41	0,003
bez zmian		72,2	76,8	78,3	48,8	
zmiana - powody zdrowotne		7,9	10,1	4,7	12,2	
zmiana - powody inne		19,9	13,0	17,0	39,0	

Tab.5 Cechy socjodemograficzne i charakteryzujące styl życia mężczyzn (w %)

¹⁾ Istotność różnic w grupach o zróżnicowanym BMI

W tab. 2 i 3 zamieszczono wyniki oceny częstości spożywania produktów o charakterze aterogennym i antyaterogennym oraz oceny wartości energetycznej i zawartości wybranych składników odżywczych w racji pokarmowej w całej badanej populacji mężczyzn i kobiet oraz w grupach o masie ciała w normie, z nadwagą i otyłością. Pomiedzy tymi trzema grupami, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, nie stwierdzono istotnych różnic w składzie i charakterze dziennej racji pokarmowej. Natomiast analiza zależności między indywidualnymi wartościami BMI i czynnikami żywieniowymi, po uwzględnieniu wpływu wieku, wykazała u mężczyzn i kobiet istotną dodatnią zależność dla odsetek energii z tłuszczów ogółem a ujemną – z węglowodanów oraz u kobiet – dodatnią dla odsetek energii z tłuszczów nasyconych i wskaźnika aterogenności Keysa (tab. 4).

Nieliczne spośród analizowanych cech socjodemograficznych oraz charakteryzujących styl życia istotnie różnicowały badanych z masą ciała w normie, z nadwagą lub otyłością (tab. 5 i 6). U kobiet takimi cechami był charakter pracy oraz typ miesiączkowania (okres menopauzy). W grupie z prawidłową masą ciała było najwięcej pracownic umysłowych, wśród otyłych – najwięcej niepracujących. Okres menopauzy istotnie zwiększał częstość występowania nadwagi i otyłości. Należy podkreślić, że prawie połowa kobiet nie pracowała i 74% znajdowało się w okresie menopauzy, co było uwarunkowane wiekiem badanych (średnio 54,6 lat).

Powszechny był zwyczaj palenia wśród badanych mężczyzn: 43% stanowili aktualni i prawie 37% – byli palacze. Nałóg ten istotnie zmniejszał częstość występowania nadwagi i otyłości. Wśród mężczyzn o ciężarze w nor-

Cecha	Ogółem	Masa ciała prawidłowa	Nadwaga	Otyłość	p ¹⁾
1. Stan cywilny: żonaty wolny	n 227 69,9 30,4	63 71,4 28,5	96 69,8 30,2	68 67,7 32,3	ns
2. Charakter pracy: umysłowa fizyczna nie pracuje	n 227 38,3 11,9 49,8	63 57,1 12,7 30,2	96 33,3 13,5 51,3	68 27,9 8,8 63,2	0,002
3. Aktywność fizyczna w pracy: praca siedząca praca ciężka praca umiarkowanie ciężka	n 114 72,8 8,8 18,4	44 70,4 4,6 25,0	45 71,1 11,1 17,8	25 80,0 12,0 8,0	ns
4. Aktywność fizyczna poza pracą: niska przeciętna wysoka	n 227 21,1 52,9 26,0	63 20,6 46,0 33,3	96 18,8 55,2 26,0	68 25,0 55,9 19,1	ns
5. Palenie papierosów: regularni palacze byli palacze nigdy nie palący	n 227 22,9 21,1 56,0	63 31,8 23,8 44,4	96 20,8 20,8 58,3	68 17,7 19,1 63,2	ns
6. Miesiączkowanie regularne nieregularne brak	n 227 26,0 7,5 66,5	63 38,1 6,3 55,6	96 27,1 7,3 65,6	68 13,2 8,8 77,9	0,05
7. Zwyczajowa dzienna liczba posiłków: 1 - 2 3 ≥ 4	n 227 18,1 48,9 33,0	63 14,3 49,2 36,5	96 18,7 46,9 34,4	68 20,6 51,5 27,9	ns
8. Ocena własna sposobu żywienia: prawidłowe nieprawidłowe	n 227 61,2 38,8	63 71,4 28,6	96 62,5 37,5	68 50,0 50,0	0,04
9. Stosowanie specjalnej diety: nie stosowanie diety stosowanie diety odchudzającej stosowanie innej diety	n 227 70,9 2,6 26,4	63 69,8 0,0 30,2	96 69,8 5,2 25,0	68 73,5 1,5 25,0	ns
10. Zmiana sposobu żywienia (1-2 lata): bez zmian zmiana - powody zdrowotne zmiana - powody inne	n 227 58,2 12,3 29,5	63 58,7 12,7 28,6	96 61,4 9,4 29,2	68 52,9 16,2 30,9	ns

Tab.6 Cechy socjodemograficzne i charakteryzujące styl życia kobiet (w %)

¹⁾ Istotność różnic w grupach o zróżnicowanym BMI

mie 61% stanowili regularni palacze, było ich znacznie mniej w grupach z nadwagą i otyłością. Wśród mężczyzn o prawidłowej masie ciała było mniej niepalących niż w pozostałych dwóch grupach. Gdy populację mężczyzn podzielono wg kategorii palenia, to prawidłową masę miało 45,2% palaczy, natomiast zaledwie 17,7% – byłych palaczy i 29,6% – osób niepalących. Aż u 82,3% byłych palaczy stwierdzono nadwagę lub otyłość. W populacji kobiet palenie nie miało istotnego wpływu na występowanie nadwagi lub otyłości.

Deklarowana przez ankietowanych aktywność fizyczna w pracy i poza pracą miała niewielki wpływ na częstość występowania nadwagi i otyłości. Wśród osób z nadwagą i otyłością, w porównaniu z grupą o prawidłowej masie ciała, wyższe były odsetki badanych wymieniających niską aktywność. Wśród ankietowanych o masie ciała w normie było więcej osób deklarujących wysoką aktywność fizyczną poza pracą, jednak różnice te nie były istotne.

Cztery pytania ankietowe dotyczyły zwyczajowego sposobu żywienia w czasie ostatnich 2-3 miesięcy. Jakkolwiek zwyczajowa liczba spożywanych posiłków nie różniła się istotnie w badanych grupach, wśród mężczyzn i kobiet o prawidłowej masie, w porównaniu z osobami z nadwagą i otyłością, niższe były odsetki osób spożywających zaledwie 1-2 posiłki, a wyższe-spożywających 4 i więcej posiłków. Ankietowanych poproszono o ogólną ocenę prawidłowości swojego sposobu żywienia. Kobiety częściej niż mężczyźni określały swój sposób żywienia jako prawidłowy. Stwierdzono istotny związek między występowaniem nadwagi lub otyłości a powszechnością oceny negatywnej. Ponad 41% mężczyzn i ponad 37% kobiet z nadwagą oraz odpowiednio 66% i 50% otyłych oceniło negatywnie swój sposób żywienia. Mimo tego nieliczni deklarowali stosowanie diety odchudzającej-zaledwie 6 osób z nadwagą (w tym 5 kobiet) oraz 1 kobieta otyła. Wśród otyłych mężczyzn i kobiet były stosunkowo wyższe odsetki osób, które informowały o zmianie diety w okresie 1-2 lat przed badaniem. Jako powód tych zmian rzadziej wymieniano względy zdrowotne niż inne przyczyny-koszty żywności, sytuację zawodową i rodzinną oraz upodobania.

Dyskusja

Przeprowadzone badanie potwierdziło wcześniejsze obserwacje o powszechności nadwagi i otyłości w populacji dorosłych mieszkańców Warszawy. W porównaniu z wynikami uzyskanymi w roku 1993 w badaniu Pol-MONICA (6) można stwierdzić utrzymanie się odsetka osób z nadwagą i otyłością wśród męż-

czyn (68%), natomiast znaczny wzrost wśród kobiet (z 64% do 72%). Należy oczywiście podkreślić, że oceniana w niniejszej pracy populacja składała się z osób starszych (38-69 lat) niż to było w III badaniu Pol-MONICA. Wysoki odsetek osób z nadwagą i otyłych wpłynął na podwyższenie średniego wskaźnika BMI do wartości znacznie przekraczającej wartość przyjętą za górną granicę prawidłowej masy ciała. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na rolę wskaźnika BMI w utrzymywaniu się w populacji miejskiej podwyższonego ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, uwarunkowanego częstym występowaniem nadwagi i otyłości (6). Wysokie wartości wskaźnika WHR, wskazujące na powszechne występowanie otyłości typu brzuszego, zwłaszcza wśród kobiet, świadczą również o podwyższonym ryzyku wystąpienia szeregu zaburzeń metabolicznych (8).

We wszystkich badaniach zależności między sposobem żywienia i ciężarem ciała na pierwszym miejscu analizuje się zawartość tłuszczu w racji pokarmowej, a następnie jej wartość energetyczną. Uznano, że spożycie tłuszczu ma zasadnicze znaczenie w powstawaniu otyłości (23). Uważa się, że jest kilka przyczyn zwiększania masy ciała wraz ze wzrostem ilości spożywanego tłuszczu: wysoka gęstość energetyczna żywności o większej zawartości tłuszczu, jej lepsze właściwości organoleptyczne i łatwość przygotowania, duża zdolność organizmu do magazynowania tłuszczu dostarczonego w diecie oraz tendencja do zwiększonego spożycia (bierna nadkonsumpcja) żywności o wysokiej zawartości tłuszczu, na skutek jej niższych właściwości sycących, w porównaniu z produktami bogatowęglowodanowymi (24).

Wśród analizowanych czynników żywieniowych uwzględniono przede wszystkim frakcję tłuszczową diety. W badanej populacji średnie odsetki energii z tłuszczu wynoszące u mężczyzn i kobiet odpowiednio 35,6% i 32,3% były niższe niż oszacowane w ostatnim badaniu Pol-MONICA na poziomie 41,1% i 39,3% (6). Jednak zarówno wartości średnie w całej populacji jak i w trzech grupach o zróżnicowanym BMI przekraczały 30%, czyli poziom uznany jako maksymalny zalecany udział tłuszczu. Wyniki badań przekrojowych są jednak zróżnicowane, jeśli chodzi o związek między ilością tłuszczu (jako % energii) i kalorycznością a otyłością. Stwierdzono zarówno wyższe wskaźniki masy ciała przy większej zawartości tłuszczu w diecie, jak i brak tej zależności (25), ale również tendencję w kierunku niższej kaloryczności diety w grupie osób z nadwagą, w porównaniu z badanymi z niedowagą i masą prawidłową (26). W analizach trendów spożycia tłuszczu i wysokości wskaźnika BMI, przeprowadzanych w USA i Europie Zachodniej,

stwierdzono gwałtowny przyrost liczby osób otyłych, przy malejących odsetkach energii pochodzącej z tłuszczów ogółem i nasyconych (27, 28, 29). Zjawisko to, które zostało określone, jako „paradoks amerykański” (30, 31), wystąpiło także w populacji mieszkańców Warszawy, gdyż częstość występowania nadwagi i otyłości nie zmalała u mężczyzn, a u kobiet nawet wzrosła, podczas gdy udział tłuszczu w diecie obniżył się.

Obserwacje wskazujące na brak związku lub negatywną zależność między masą ciała a zawartością tłuszczu w diecie budzą wątpliwości co do pierwszoplanowej roli spożycia tłuszczu w rozwoju otyłości na skalę populacyjną (24). Wg Seidella (32) badania epidemiologiczne nie wskazują na to, że tłuszcz sprzyja powstawaniu otyłości w stopniu większym niż pozostałe składniki będące źródłem energii, przy spożywaniu diety izokalorycznej. Ten punkt widzenia prezentowano na Konferencji „Dieta Śródziemnomorska”. Dieta ta, jakkolwiek nie jest dietą ubogotłuszczową, przyczynia się do zapobiegania otyłości, o ile jej kaloryczność pozostaje pod kontrolą (33).

Zjawisko rozwoju otyłości przy spadku ilości dostarczanej energii i udziału tłuszczu ma kilka przyczyn. Za ważniejszą, o charakterze metodycznym, uważa się niedoszacowanie spożycia, gdy jego ocenę prowadzi się na podstawie wywiadu lub kwestionariuszy wypełnianych samodzielnie przez ankietowanych. Stwierdzono ogólną tendencję do zaniżania kaloryczności racji pokarmowej oraz udziału w niej tłuszczu, jednak w stopniu znacznie większym u osób otyłych niż szczupłych (34, 35, 36). Ballard-Barbash i wsp. (26) określili powszechność występowania niedoszacowania energii u kobiet z nadwagą na 29%, a z masą ciała w normie i nadwagą na odpowiednio 48% i 71%. Ponieważ osoby z nadmierną masą ciała dają błędne informacje o spożyciu, faktyczny dowóz energii i udział tłuszczu są najprawdopodobniej znacznie wyższe (37).

Analizę zależności między masą ciała a wartością kaloryczną określaną w krótkim okresie czasu ocenia się krytycznie również z tego powodu, że badanie może dotyczyć chwilowego celowego obniżenia ilości energii u osób z nadwagą i otyłych, co nie oddaje sposobu żywienia w dłuższym czasie (26). Aby zmniejszyć to zjawisko, w prowadzonej analizie wyeliminowano osoby, które określiły swoje żywienie w dniu wczorajszym jako nietypowe.

Znaczna grupa badanych, zwłaszcza wśród osób z nadwagą i otyłością, zdawała sobie sprawę z nieprawidłowości swojego sposobu żywienia. Jednocześnie nieliczni deklarowali fakt zmiany sposobu żywienia z powodów zdrowotnych, a wśród osób z nadwagą i otyłych znikomy był odsetek osób, które informo-

wały o stosowaniu diety odchudzającej, co zresztą nie miało istotnego wpływu na ich masę. Budzi to głęboki niepokój, gdyż wskazuje, że słabe są działania w kierunku unormowania masy ciała lub jej utrzymania na prawidłowym poziomie. W badaniu ankietowym dotyczącym poziomu wiedzy mieszkańców Warszawy w zakresie żywienia jako elementu profilaktyki chorób układu krążenia, wymieniano obniżenie masy ciała jako istotne działanie, które należy podjąć dla poprawy stanu zdrowia. Jednocześnie 19% ankietowanych mężczyzn i 10% kobiet podało, że woli mieć nadwagę niż zastosować dietę (38). Można zatem przypuszczać, że społeczeństwo polskie, mimo wiedzy na temat szkodliwości otyłości, w znacznym stopniu ją akceptuje, lekceważąc jej konsekwencje zdrowotne.

Występowanie otyłości i nadwagi jest zawsze skutkiem dodatniego bilansu energetycznego, tzn. nadwyżki dostarczanej organizmowi energii nad jej wydatkowaniem, utrzymującym się przez dłuższy czas. Nawaz i wsp. (39) stwierdzili, że wśród badanych z nadwagą więcej było osób prowadzących siedzący, a mniej prowadzących aktywny tryb życia. Innym kryterium może być czas spędzony przed telewizorem. Salmon i wsp. (40) przyjęli, że osoby charakteryzujące się najwyższą aktywnością oglądają program telewizyjny przez czas krótszy niż 1 godzina dziennie i stwierdzili wysoką zależność między czasem oglądania a występowaniem podwyższonej masy ciała. Gdy Ballart-Barbash i wsp. (26) zróznicowali rodzaj aktywności fizycznej, nie stwierdzili związku między BMI a aktywnością w pracy i domu, natomiast odwrotną zależność w przypadku aktywności w czasie wolnym. Inni autorzy (41) wyróżnili 18 rodzajów aktywności fizycznej w czasie wolnym i zakwalifikowali siedzący tryb życia do czynników istotnie wpływających na przyrost ciężaru. Gdyby przyjąć zbliżone kryteria dla oceny aktywności fizycznej w populacji polskiej, można sądzić, że byłaby ona bardzo niska. Deklarowana przez badanych mieszkańców Warszawy aktywność fizyczna w pracy i poza nią wskazuje, że wydatek energetyczny był raczej niski w całej badanej populacji, co mogło wpłynąć na to, że związek aktywności fizycznej z występowaniem otyłości okazał się nieistotny. Wydaje się jednak, że określanie poziomu aktywności na podstawie własnej oceny badanego wiąże się z przeszacowaniem. Zaledwie 26% mężczyzn i 21% kobiet określiło swą aktywność fizyczną poza pracą jako niską ale można sądzić, że np. typowe zajęcia domowe lub sezonowe uprawianie działki uznawane były przez respondentów jako czynności związane z wysokim wydatkiem energetycznym. Większość ankietowanych wykonywała pracę umysłową lub nie pracowała

zawodowo (69% mężczyzn i 88% kobiet), a spośród osób pracujących 53% mężczyzn i 73% kobiet deklarowało wykonywanie pracy siedzącej i odpowiednio 34% i 18% – umiarkowanie ciężkiej, co również wskazuje na niski wydatek energetyczny w pracy w badanej populacji. W świetle uzyskanych wyników można stwierdzić więc, że jest to jedna z głównych przyczyn wysokiego i rosnącego odsetka osób z nadwagą i otyłych w naszej populacji. Zjawisko to ma miejsce w krajach, gdzie występuje „paradoks amerykański“, tzn. w krajach, w których spadek aktywności fizycznej odpowiada za dramatyczny wzrost otyłości (30), zwłaszcza kiedy osoby z nadwagą charakteryzują się niższą aktywnością fizyczną (26). Stwierdzono, że społeczność amerykańską cechują dwa zjawiska związane ze stylem życia – epidemia otyłości oraz epidemia braku aktywności, a regularny ruch odgrywa przeciwieństwo zasadniczą rolę w profilaktyce i leczeniu otyłości (42). Wydaje się, że obserwacje te można także odnieść do społeczeństwa polskiego. Szostak i Cybulska (43) stwierdzili, że nic nie wskazuje na zwiększenie przez społeczeństwo polskie aktywnego fizycznie wypoczynku poza czasem pracy, a ponaddwukrotny wzrost liczby samochodów w Polsce w latach 1980-1998 świadczy raczej o spadku tej aktywności.

Kolejnym czynnikiem zakłócającym związek między spożyciem a masą ciała są cechy genetyczne, które wpływając na spożycie oraz metabolizm mogą powodować, że osoby predysponowane genetycznie mają szczególną tendencję do tycia. Cechy te są rzadko uwzględniane w badaniach przekrojowych i nie analizowano ich w niniejszym opracowaniu. Heitmann i wsp. (44) ustalili, że kobiety otyłe, których rodzice (jedno lub obydwoje) byli również otyli, wykazywały szczególną predyspozycję do gwałtownego przyrostu BMI po dłuższym okresie spożywania diety o wysokiej zawartości tłuszczu, czego nie korygował nawet zwiększony wysiłek fizyczny. Wpływ czynników genetycznych na predyspozycję do magazynowania tłuszczu polega m. in. na indywidualnym zróżnicowaniu w zdolnościach organizmu do utleniania tłuszczu pokarmowego. Może to zapobiegać lub sprzyjać powstawaniu otyłości (45).

We wcześniejszych badaniach stwierdzono, że palenie papierosów sprzyja obniżeniu masy ciała i zmniejszeniu ryzyka nadwagi i otyłości (26, 41), co potwierdziło się w badanej populacji mężczyzn. Natomiast zaprzestanie palenia często powoduje przyrost masy ciała, jakkolwiek przejściowy, ale utrzymujący się przez co najmniej 6 lat (46). Jest to niestety zjawisko paradoksalne, gdy korzystnemu dla zdrowia niepaleniu może towarzyszyć podwyższona masa ciała, a obawa przed utyciem lub przy-

rost masy może nawet czasami zniechęcać do definitywnego zerwania z nałogiem.

Zarówno wyniki uzyskane w badanej populacji mieszkańców Warszawy jak i przytoczone dane innych autorów wskazują na to, że występowanie otyłości jest zjawiskiem złożonym. Zależy ono głównie od czynników związanych ze stylem życia, choć nie zawsze znajduje to potwierdzenie w bezpośrednich wynikach. Coakley i wsp. (47), którzy przez 4 lata badali uwarunkowania zmian masy ciała mężczyzn, uznali, że ogólna poprawa stylu życia (wzrost aktywności, rzadsze oglądanie telewizji i zmiana sposobu żywienia) pozwalają na utrzymanie masy ciała lub jej umiarkowany spadek. Jeffery i French (48) prowadzili program edukacyjny w zakresie utrzymania prawidłowej masy ciała u dorosłych, oparty na promowaniu zasad zdrowego stylu życia. Jakkolwiek stwierdzili, że nastąpiły korzystne zmiany zachowań, to nie były one wystarczające dla zahamowania przyrostu masy wraz z wiekiem.

Można przypuszczać, że częste występowanie otyłości będzie jeszcze przez dłuższy czas jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych w krajach gospodarczo rozwiniętych. Promowanie zdrowego stylu życia na skalę populacyjną jest przedsięwzięciem kosztownym. Jakkolwiek może ono wpłynąć na zmianę zachowań części społeczeństwa, to nie zawsze znajduje to odbicie w postaci opanowania epidemii otyłości.

Streszczenie

W populacji dorosłych mieszkańców Warszawy (216 mężczyzn i 227 kobiet) określono wskaźniki BMI (body mass index) i WHR (wzrost do hip ratio) oraz częstość występowania nadwagi i otyłości. W grupach osób z ciężarem w normie, z nadwagą i otyłych oceniono wybrane cechy socjodemograficzne oraz charakteryzujące styl życia.

Średnie wartości BMI oraz WHR u mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio 27,2 i 28,1 oraz 0,94 i 0,81. U 49,1% mężczyzn i 42,3% kobiet stwierdzono nadwagę, otyłość u odpowiednio 19% i 29,9%. U mężczyzn palenie, a u kobiet regularne miesięczkowanie istotnie zmniejszało występowanie nadwagi i otyłości. W grupach kobiet z nadwagą i otyłością najwięcej było osób niepracujących (51,3% i 63,2%), z ciężarem w normie – wykonujących pracę umysłową (57,1%). Nie stwierdzono istotnych różnic w średnim składzie i charakterze zwyczajowej dziennej racji pokarmowej u obydwu płci w grupach z normową, nadwagą i otyłością. Analiza zależności indywidualnych (po adjustacji na wiek) wykazała istotną dodatnią zależność między BMI

i % energii z tłuszczu ogółem u mężczyzn ($r = 0,24$) i kobiet ($r = 0,30$), a ujemną z % energii z węglowodanów ogółem (odpowiednio $r = -0,32$ i $-0,35$); u kobiet była również dodatnia zależność między % energii z SFA ($r = 0,12$) i wskaźnikiem aterogenności diety Keysa ($r = 0,39$). Wśród osób otyłych 65,9% mężczyzn i 50% kobiet oceniło swoje żywienie jako nieprawidłowe. Załedwie 0,9% mężczyzn z nadwagą i otyłych oraz 6,7% kobiet poinformowało o stosowaniu diety odchudzającej.

Summary

In Warsaw adult population sample (216 men and 227 women) body mass index (BMI) and waist to hip ratio (WHR) values as well as prevalence of overweight and obesity was evaluated. The aim of the study was to assess the relationship between main life style risk factors and prevalence of overweight and obesity.

The mean of BMI was 27.2 and 28.1 and of WHR adequately 0.94 and 0.81 in men and women.. Among men 49.1% subject were overweight and 19.0% obese and among women this percentage was 42.3% and 29.9%. The prevalence of overweight or obesity was

negatively related with smoking in men and with regular menstruation in women. In group of overweighted women there were more non-working subjects (51.3%), whereas in the group of normo-weighted women more white collars workers (57.1%). The habitual diet was not related with type of obesity, however, in men the BMI was positively related to percentage of total energy derived from fat and negatively with total carbohydrates intake. In women additionally the positive relation between BMI and percentage of energy derived from SFA and between BMI and Keys atherogenic dietary index was found. In the subjects own evaluation of their dietary habits 65.9% of obese men and 50% of women stated, they their diet was incorrect. However, only 0.9% of overweighted or obese men and 6.7% women consumed a slimming diet.

Adres autorów:

Zakład Epidemiologii i Prewencji
Chorób Układu Krążenia
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa

Piśmiennictwo:

- Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J. i wsp.: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 39-47. 2. Mokhad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H. i wsp.: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999, 282, 1519-1522. 3. Seidell J.C.: Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Horm. Metab. Res.* 1997, 29, 155-158. 4. Stam Moraga M.C., Kolanowski J., Dramaix M. i wsp.: Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1997-1992. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 988-992.
- Koleva M.: Nutrition, nutritional habits, obesity, and prevalence of chronic diseases in workers. *Rev. Environ. Health* 1999, 14, 21-29. 6. Rywik S., Broda G., Piotrowski W. i wsp.: Epidemiologia chorób układu krążenia-Program Pol-MONICA Warszawa. *Kardiologia Polska* 1996, 44, Supl. II, 7-II-35. 7. Rywik S., Wągrowicka H., Piotrowski W. i wsp.: Epidemiologia otyłości jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia. *Pol.Tyg.Lek.* 1995, 50, Supl.1, 63-67. 8. Białkowska M.: Otyłość wisceralna diagnostyka, przyczyny, skutki. *Czynnik Ryzyka* 1/94, 34-40. 9. Kłosiewicz-Latoszek L., Pachocka L., Maliszewska K. i wsp.: Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca towarzyszące otyłości. *Czynnik Ryzyka* 1/96, 32-37.
- Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E. i wsp.: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996, 93, 1372-1379. 11. Garrison R.J., Higgins M.W., Kannel W.B.: Obesity and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996, 7, 199-202. 12. Must A., Spadano J., Coakley E.H. i wsp.: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999, 282, 1523-1529. 13. Solomon C.G., Manson J.E.: Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66, Suppl. 1044S-1050S. 14. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. i wsp.: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 1097-1105.
- Korkeila M., Kaprio J., Rissanen A. i wsp.: Consistency and change of body mass index and weight. A study on 5967 adult Finnish twin pairs. *Int. J. Obes.* 1995, 19, 310-317. 16. Bray G.A.: Nutrition and obesity: Prevention and treatment. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1999, Suppl. 4, 21-32. 17. Stam Moraga M.C., Kolanowski J., Dramaix M. i wsp.: Sociodemographic and nutritional determinants of obesity in Belgium. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999, 23, Suppl. 1, 1-9. 18. Woo J., Leung S.S., Ho S.C. i wsp.: Influence of educational level and marital status on dietary intake, obesity and other cardiovascular risk factors in a Hong Kong Chinese population. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999, 53, 461-467. 19. Milan Declaration. A statement on behalf of members of the European Association for the Study of Obesity made at the 9th European Congress on Obesity, Milan, Italy. June 3-6 1999.
- Nadolna I., Kunachowicz H., Iwanow K.: Potrawy skład i wartość odżywcza. *Prace IŻŻ 65*, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 1994. 21. Kunachowicz H., Nadolna L., Przygoda B. i wsp.: Tabele wartości odżywczej produktów spożywczych. *Prace IŻŻ 85*, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 1998. 22. SAS Institute Inc. *SAS/STAT User's Guide*, Release 6.11 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1996. 23. Bray G.A., Popkin B.M.: Dietary fat intake does affect obesity! *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 68, 1157-1173. 24. Willet W.C.: Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 67, Suppl. 566S-562S.
- Lissner L., Heitmann B.L.: Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995, 49, 79-90. 26. Ballard-Barbash R., Graubard I., Krebs-Smith S.M. i wsp.: Contribution of dieting to the inverse association between energy intake and body mass index. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996, 50, 98-106. 27. Ernst N.D., Obarzanek E., Clark M.B. i wsp.: Cardiovascular health risk related to overweight. *J. Am. Diet. Assoc.* 1997, Suppl.

- S47-S51. **28.** Lichtenstein A.H., Kennedy E., Barrier P. i wsp.: Dietary fat consumption and health. *Nutr. Rev.* 1998, 56, S3-28. **29.** Rolland Cachera M.F., Deheeger M., Bellisle F.: Nutrient balance and body composition. *Reprod. Nutr. Dev.* 1997, 37, 727-734.
- 30.** Heini A.F., Weinsier R.L.: Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am. J. Med.* 1997, 102, 259-264. **31.** Astrup A.: The American paradox: the role of energy-dense fat-reduced food in the increasing prevalence of obesity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1998, 1, 533-537. **32.** Seidell J.C.: Dietary fat and obesity: an epidemiologic perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 67, Suppl. 546S-550S. **33.** Consensus 2000 Spożycie tłuszczu, dieta śródziemnomorska a długie, zdrowe, dobre życie. 2000-Międzynarodowa Konferencja „Dieta Śródziemnomorska”. Londyn, Royal College of Physicians 13-14 stycznia 2000. International Task Force for Prevention of Coronary Disease. *Czynniki Ryzyka* 4/99-1/00, 5-7. **34.** Voss S., Kroke A., Klipstein-Grobusch K. i wsp.: Is macronutrient composition of dietary intake data affected by underreporting? Results from the EPIC-Potsdam study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998, 52, 119-126.
- 35.** Lissner L., Lindross A-K.: Is dietary underreporting macronutrient-specific? *Eur. J. Clin. Nutr.* 1994, 48, 453-454. **36.** Braam L.A., Ocke M.C., Bueno de Mesquita H.B. i wsp.: Determinants of obesity-related underreporting of energy intake. *Am. J. Epidemiol.* 1998, 147, 1081-1086. **37.** Heitmann B.L., Lissner L., Osler M.: Do we eat less fat, or just report so? *Int. J. Obes.* 2000, 24, 435-442. **38.** Pardo B., Misiuna M., Szcześniewska D. i wsp.: Wiedza mieszkańców Warszawy dotycząca racjonalnego żywienia jako elementu profilaktyki chorób układu krążenia. *Czynniki Ryzyka* 2-3/99, 29-37. **39.** Nawaz H., Adams M.L., Katz D.L.: Weight loss counselling by care providers. *Am. J. Publ. Health* 1999, 89, 764-767.
- 40.** Salmon J., Bauman D., Crawford D. i wsp.: The association between television viewing and overweight among Australian adults participating in varying levels of leisure-time physical activity. *Int. J. Obes.* 2000, 24, 600-606. **41.** Lahmann P.H., Lissner L., Gullberg B. i wsp.: Sociodemographic factors associated with long-term weight gain, current body fatness and central adiposity in Swedish women. *Int. J. Obes.* 2000, 24, 685-694. **42.** Rippe J.M., Hess S.: The role of physical activity in the prevention and management of obesity. *J. Am. Diet. Assoc.* 1998, 98, Suppl.2, S31-S38. **43.** Szostak W.B., Cybulska B.: Narodowy Program Profilaktyki Cholesterolowej w Polsce: dokonania i potrzeby przyszłości. *Medycyna Metaboliczna* 1999, 3, 11-18. **44.** Heitmann B.L., Lissner L., Sorensen T.I.A. i wsp.: Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61, 1213-1217.
- 45.** Ravussin E., Tataranni P.A.: Dietary fat and human obesity. *J. Am. Diet Assoc.* 1997, 97 Suppl. S42-S46. **46.** Froom P., Kristal-Boneh E., Melamed S. i wsp.: Smoking cessation and body mass index of occupationally active men: the Israeli CORDIS Study. *Am. J. Public Health* 1999, 89, 718-722. **47.** Coakley E.H., Rimm E.B., Colditz G. i wsp.: Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 89-96. **48.** Jeffery R.W., French S.A.: Preventing weight gain in adults: the pound of prevention study. *Am. J. Publ. Health* 1999, 89, 747-751.



lek. M. Kwaśniewska, dr med. K. Kaczmarczyk-Chałas, prof. dr hab. med. W. Drygas

Zachowania zdrowotne związane z paleniem tytoniu i odżywianiem w reprezentatywnej próbie mieszkańców Łodzi. Projekt „Bridging the East-West Health Gap”

Palenie tytoniu jest wiodącym czynnikiem ryzyka przewlekłych chorób niezakaźnych, a w szczególności chorób układu krążenia i nowotworów (6, 10, 14, 18). Szacuje się, że w krajach uprzemysłowionych palenie przyczynia się do ponad jednej trzeciej wszystkich zgonów osób w wieku średnim (7, 19, 23). Wskazuje się ponadto, że inne czynniki środowiskowe, jak niewłaściwy sposób żywienia oraz tzw. siedzący tryb życia mogą wzmacniać negatywne efekty palenia tytoniu. Wyniki wielu badań przeprowadzonych w krajach Europy Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych ujawniły istotne różnice w sposobie odżywiania osób palących tytoń i niepalących (4, 6, 16, 21, 22). Palących charakteryzuje zwykle większa podaż energii, tłuszczu, cholesterolu oraz alkoholu w porównaniu z osobami niepalącymi. Ponadto osoby te spożywają mniej tłuszczów wielonienasyconych, błonnika, wapnia, żelaza, witamin C, E, beta-karotenu i innych substancji przeciwutleniających (6, 9, 15, 22). Wykazano także zróżnicowanie w zakresie pomiarów antropometrycznych oraz wyników badań biochemicznych (3, 6). Różnice te mogą wynikać z mechanizmu działania składników dymu tytoniowego na pewne reakcje metaboliczne (17) lub też wiązać się z odmiennymi zachowaniami zdrowotnymi osób palących i niepalących (26).

Celem tej pracy było poznanie zachowań zdrowotnych osób palących, niepalących oraz byłych palaczy w reprezentatywnej próbie ko-

biet i mężczyzn ze środowiska wielkomiejskiego. Oceniano preferencje żywieniowe i poziom aktywności fizycznej badanych grup oraz stosunek do nałogu palenia tytoniu w populacji osób uzależnionych od nikotyny.

Material i metody

W ramach międzynarodowych badań porównawczych stanu zdrowia, postaw i zachowań zdrowotnych mieszkańców Europy Środkowej i Wschodniej pod nazwą „Bridging the East-West Health Gap” (13, 20) przebadano w 1996 roku próbę losową ludności jednej z dzielnic Łodzi. Kwestionariusz ankiety pocztowej rozesłano do wylosowanych 1500 osób w wieku 25-64 lat. Otrzymano 53% odpowiedzi, a do analizy statystycznej zakwalifikowano ostatecznie 783 kwestionariusze. Wśród badanych było 326 mężczyzn i 457 kobiet. Najliczniejszą grupę wiekową (40% ogółu badanych) stanowili respondenci w średnim wieku (40-54 lata). Ponad jedna trzecia badanych legitymowała się wykształceniem średnim, a co piąty - wyższym. 53% respondentów w czasie realizacji badania było zatrudnionych w pełnym wymiarze godzin, 10% stanowili bezrobotni i 20% to emeryci lub renciści. Kwestionariusz ankiety zawierał pytania dotyczące stylu życia badanych, m.in.: palenia tytoniu, sposobu żywienia, konsumpcji alkoholu, aktywności fi-

zycznej, odczuwania stresu i samooceny stanu zdrowia. Z zakresu żywienia pytano o rodzaj i częstość spożycia wybranych grup produktów, tj. pieczywa, tłuszczu stosowanego do smarowania, jaj, warzyw i owoców. Badano również konsumpcję, częstość i ilość różnych rodzajów alkoholu. Szczegółowy opis metodyki badań przedstawiono w innych publikacjach (8, 13, 20).

W analizie statystycznej zmiennych dotyczących zachowań zdrowotnych badanych posługiwano się wskaźnikami częstości i miarami położenia. Do oceny zależności między badanymi cechami stosowano test niezależności χ^2 oraz test dla dwóch frakcji z dużych prób.

Wyniki badań

Jak wykazała analiza danych, aktualni palacze stanowili połowę badanych mężczyzn i ponad jedną trzecią uczestniczących w próbie kobiet. Wśród kobiet dominowały osoby nigdy nie palące tytoniu, wśród mężczyzn zaś palący aktualnie lub w przeszłości. Mężczyźni palili średnio 21 lat, ponad 4 lata dłużej niż kobiety, oraz wypalali około 19 papierosów dziennie, średnio o 5 więcej niż kobiety (tab.1).

Ponad 90% palących respondentów deklaroowało chęć zerwania z nałogiem, chociaż aż połowa z nich zamierzała to uczynić w przyszłości dalszej niż za rok.

W szansę powodzenia w walce z paleniem wierzyła nieco ponad jedna czwarta palących. Większość z nich, bo prawie 74 % mężczyzn i około 70% kobiet, miała już za sobą przynajmniej jedną nieskuteczną próbę zerwania z nałogiem (tab.2).

Oceniając preferencje żywieniowe badanych odnotowano istotnie częstsze spożycie warzyw i owoców oraz ciemnego pieczywa przez osoby niepalące w porównaniu do palących. Palacze deklarowali większą konsumpcję margaryn miękkich niż masła, smalcu i margaryn twardych do smarowania pieczywa (tab.3). Po przeanalizowaniu danych oceniających spożycie alkoholu w ciągu roku wykazano, że palący, tak mężczyźni jak i kobiety, częściej konsumują alkohol mocny, a wśród niepalących zaznaczył się większy odsetek tych, którzy piją rzadko lub w ogóle (ryc.1). Ponad 19% palących mężczyzn przyznało się do częstego (zwykle 1-4 razy w tygodniu) picia alkoholu mocnego. Wyliczone na podstawie konsumpcji z tygodnia poprzedzającego badanie średnie dzienne spożycie wódki wśród palaczy wynosiło 80 ml, tj. 2 standardowe drinki, natomiast u niepalących o połowę mniej ($p < 0,05$). Palący mężczyźni spożywali ponadto istotnie częściej i większe ilości piwa niż niepalący ($p < 0,01$). Wino konsumowało w tygodniu poprzedzają-

cym badanie około 14% respondentów, przy czym nie stwierdzono zależności istotnej statystycznie między konsumpcją tego rodzaju alkoholu a paleniem papierosów (tab.4).

	Mężczyźni n = 326		Kobiety n = 457		Razem n = 783	
	l. badanych	%	l. badanych	%	l. badanych	%
Nigdy niepalący	65	19,9	200	43,8	265	33,8
Byli palacze	95	29,1	104	22,7	199	25,4
Palący aktualnie	166	51,0	153	33,5	319	40,7
Średnia liczba pap./dz.	19,4±7,2		14,3±7,1		16,9±7,5	
Średnia liczba lat palenia	21,3±10,4		16,8±9,3		19,1±10,1	

Tab.1 Częstość i intensywność palenia tytoniu

	Mężczyźni %	Kobiety %	Razem %
Liczba palących (n)	166	153	319
Deklarowana chęć zerwania z nałogiem palenia tytoniu:			
- nie zamierzam	8,6	4,6	6,7
- tak, w ciągu najbliższych 12 miesięcy	40,5	43,4	41,9
- tak, kiedyś w przyszłości	50,9	52,0	51,4
Przekonanie o powodzeniu walki z własnym nałogiem			
- nie uda się	3,9	5,5	4,7
- nie jest pewien	67,2	69,0	68,0
- tak, uda się	28,9	25,5	27,3
Zaniepokojenie skutkami palenia tytoniu			
- bardzo	28,3	33,6	30,8
- trochę	47,0	50,0	48,4
- niezbyt i nie obawiam się	24,7	16,4	20,8

Tab.2 Deklarowane chęci i przekonanie o skuteczności walki z nałogiem palenia tytoniu wśród palących

	Mężczyźni		Kobiety	
	palący %	niepalący %	palące %	niepalące %
Tłuszcz do smarowania				
- masło lub margaryny twarde	35,5	36,3	33,4	43,8*
- margaryny miękkie	47,0*	44,4	51,0*	43,8
- masmix	12,0	13,8	13,7	10,2
Warzywa				
- codziennie	33,0	43,7*	30,7	45,3**
- co 2 - 3 dzień	47,0	41,9	48,3	44,8
- rzadziej niż 1 raz w tygodniu	20,0	14,4	20,9	9,9**
Owoce				
- codziennie	24,1	34,5*	30,0	45,5**
- co 2 - 3 dzień	29,5	33,8	26,2	36,5
- rzadziej niż 1 raz w tygodniu	46,4	30,7*	43,8	18,0***
Pieczywo				
- pszenno-żytnie	68,1	68,8	63,9	66,3
- białe	28,3	19,4	30,7	22,2
- ciemne	1,8	6,3*	5,4	11,5*
Spożycie jaj średnia liczba jaj/tydz.	3,7	3,0	2,6	2,4

Tabela 3. Spożycie wybranych produktów żywnościowych w grupie osób palących i niepalących
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Zapytani o zmiany w sposobie odżywiania i stylu życia w ciągu ostatnich 12 miesięcy niepalący obu płci istotnie częściej twierdzili, że ograniczyli ilość spożywanego tłuszczu, a istotnie więcej niepalących mężczyzn przyznało się do zmiany rodzaju tłuszczu oraz zmniejszenia spożycia soli kuchennej. Odnotowano także znamienne zwiększenie konsumpcji warzyw i owoców oraz zwiększenie aktywności fizycznej przez kobiety niepalące w porównaniu do palących (tab.5).

Na podstawie informacji dotyczących masy ciała i wzrostu uzyskanych od respondentów wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI). Średnie wartości wskaźnika u palących i niepalących

nie różniły się istotnie. Jednak częstość osób z nadwagą i otyłością była znamienne mniejsza wśród palących mężczyzn (47%) niż u niepalących (60%) i byłych palaczy (64,2%) ($\chi^2 = 8,127$ $p < 0,02$). U kobiet zależności między nadwagą a paleniem nie stwierdzono (tab.6).

Analiza poziomu aktywności fizycznej ujawniła brak jakiegokolwiek formy ruchu (poza pracą zawodową) u 70% uczestników badania. Osoby niepalące oraz ex-palacze poświęcali istotnie więcej czasu na ćwiczenia fizyczne w porównaniu do palaczy ($p < 0,01$). W grupie niepalących stwierdzono dwukrotnie większy odsetek osób, które uprawiały różne formy ćwiczeń ruchowych raz w tygodniu i częściej (tab.6).

Pytano również badanych, czy w ciągu ostatniego miesiąca odczuwali „napięcie, stres bądź silną presję”. Większość respondentów (70% ogółu) przyznała, że odczuwa takie stany, przy czym stałe poczucie stresu istotnie częściej dotyczyło mężczyzn aktualnie palących i ex-palaczy w porównaniu do niepalących i ex-palaczy ($p < 0,05$). Największy odsetek osób, które nie odczuwały w ogóle napięcia bądź stresu - 36% - odnotowano w grupie niepalących mężczyzn (tab.6).

Palenie tytoniu było zmienną uzależniającą ogólną ocenę stanu własnego zdrowia w grupie mężczyzn. Wśród niepalących dominowali respondenci określający swój stan zdrowia jako dobry (64,4%), natomiast w grupie palących tylko co trzeci badany oceniał swoje zdrowie pozytywnie ($p < 0,05$).

Dyskusja

Przeprowadzone przez nas badania, będące częścią dużego międzynarodowego projektu badawczego „Bridging the East-West Health Gap”, pozwalają na szczegółową ocenę zachowań zdrowotnych i czynników ryzyka

	Mężczyźni		Kobiety	
	Palący %	Niepalący %	Palące %	Niepalące %
Alkohol mocny np. wódka	53,3**	38,7	24,2**	13,9
Wino	15,7	12,5	13,7	13,2
Piwo	69,7**	53,7	26,8	18,9

Tab.4 Konsumpcja alkoholu wśród palących i niepalących (odsetek osób, które w ciągu ostatniego tygodnia spożywały poszczególne rodzaje alkoholu)

** $p < 0,01$

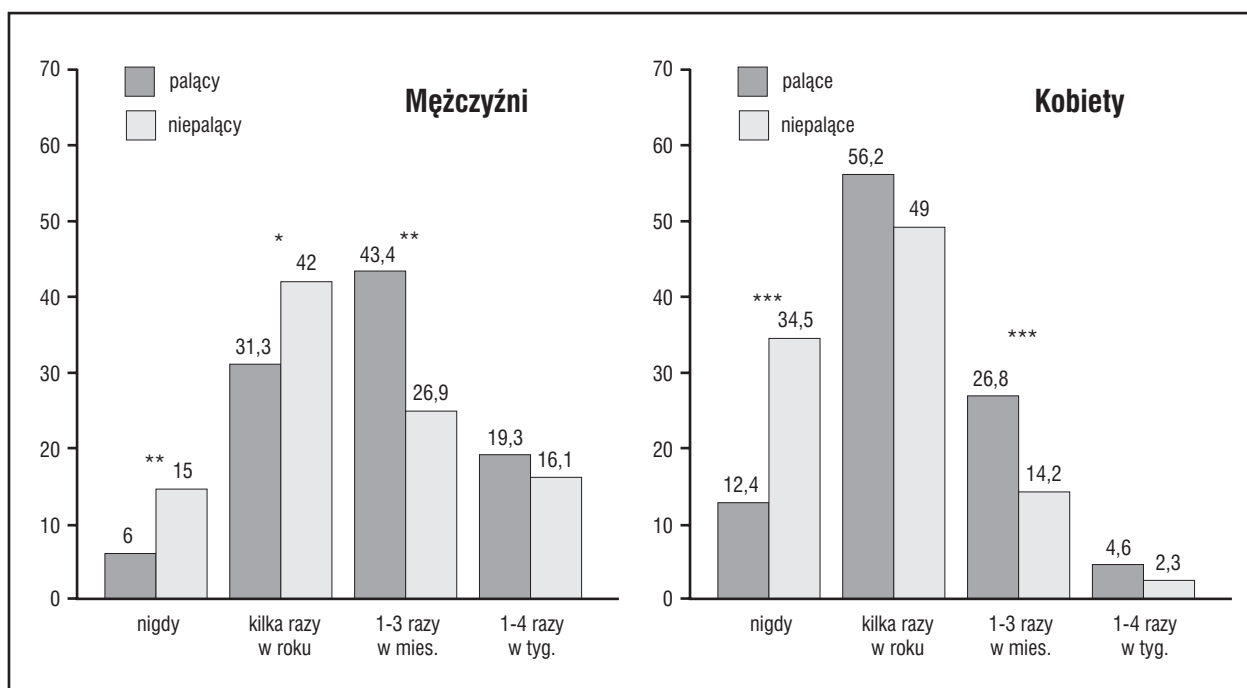
	Mężczyźni		Kobiety	
	palący %	niepalący %	palące %	niepalące %
Mniejsze spożycie tłuszczu	33,1	48,1**	48,4	59,9*
Zmiana rodzaju tłuszczu	22,3	37,5**	41,2	42,8
Większe spożycie warzyw	31,9	39,4	33,3	53,3***
Mniejsze spożycie cukru	31,3	40,6	40,5	48,7
Mniejsze spożycie soli	16,3	27,5*	22,9	25,7
Mniejsze spożycie alkoholu	39,2	33,8	29,4	25,0
Większa aktywność fizyczna	21,1	20,6	13,1	23,4**
Zmniejszenie masy ciała	22,3	26,3	28,8	28,6

Tab.5 Zmiany w zachowaniach zdrowotnych badanych w ciągu ostatniego roku

* $p < 0,02$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

	Mężczyźni			Ocena zależności	Kobiety			Ocena zależności
	Palący %	Niepalący %	Ex-palacze %		Palące %	Niepalące %	Ex-palacze %	
Częstość nadwagi BMI > 25 kg/m ²	47,0	60,0	64,2	$p < 0,02$	34,0	36,5	43,2	NS
Aktywność fizyczna								
- brak jakiegokolwiek formy ruchu	73,8	50,8	69,1	$p < 0,01$	79,6	67,8	73,1	$p < 0,05$
- kilka razy w roku	11,0	12,3	7,4		8,5	6,7	6,7	
- raz w tygodniu lub częściej	15,2	36,9	23,5		23,7	20,2	20,2	
Poczucie napięcia, stresu								
- tak, stałe	15,7	10,9	14,4	$p < 0,05$	24,7	14,9	19,6	NS
- tak, niezbyt często	67,3	53,1	60,0		67,0	62,7	62,7	
- nie	17,0	36,0	25,8		18,1	17,6	17,6	
Subiektywna ocena stanu zdrowia								
- dobry	39,1	64,6	49,5	$p < 0,05$	31,4	43,0	33,6	NS
- średni	48,2	21,5	41,1		41,5	50,5	50,5	
- raczej zły i zły	12,7	13,8	9,4		15,5	15,9	15,9	

Tab.6 Porównanie aktywności fizycznej, poczucia napięcia (stresu) oraz subiektywnej oceny stanu zdrowia w zależności od palenia tytoniu



Ryc.1 Częstość spożywania alkoholu mocnego
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

mężczyzn i kobiet ze środowiska wielkomiej-
skiego. Są to zapewne pierwsze tego typu ba-
dania w Polsce porównujące sposób żywienia,
konsumpcję alkoholu, aktywność fizyczną, po-
ziom odczuwalnego stresu i subiektywną oce-
nę stanu zdrowia w reprezentatywnej próbie
osób palących, byłych palaczy i niepalących.
Autorzy zamierzają przeprowadzić w przysz-
łości podobną analizę wśród uczestników bada-
nia pochodzących z Finlandii, Hiszpanii, Nie-
miec, Rosji i Węgier (łącznie ponad 4400
osób). Wyniki badań przeprowadzonych
wśród mieszkańców Łodzi wskazują, że osoby
palące prowadzą zdecydowanie niekorzystny
dla zdrowia styl życia.

Palący spożywali istotnie mniej warzyw i
owoców oraz ciemnego pieczywa. Mimo iż de-
klarowali oni większe spożycie margaryn
miękkich niż masła w porównaniu z niepalący-
mi, to jednocześnie wykazywali istotnie mniej-
szą chęć zmiany ilości tłuszczu w diecie. Po-
nadto, osoby palące spożywały znamienne
więcej i częściej napoje alkoholowe.

Takie zwyczaje żywieniowe wiążą się ze
zwiększonym ryzykiem szeregu chorób prze-
wlekłych, a zwłaszcza chorób układu krążenia
i nowotworów.

Warzywa i owoce posiadają dobrze udoku-
mentowaną pozycję w dziedzinie profilaktyki.
Uważa się, że spożywanie 5-6 porcji tych pro-
duktów dziennie istotnie zmniejsza ryzyko za-
chorowania na chorobę niedokrwienną serca,
nowotwory, udar mózgu (10). Tę ochronną ro-
lę warzyw i owoców wiąże się obecnie z obec-
nością w produktach pochodzenia roślinnego

substancji o właściwościach przeciwutleniają-
cych (10). Ocenia się, że wraz z każdym wcią-
gnięciem dymu tytoniowego do płuc w organi-
zmie człowieka powstaje ok. 1015 wolnych
rodników tlenowych, co zwiększa zapotrzebo-
wanie względem układu antyoksydacyjnego,
chroniącego komórki przed uszkodzeniem
(5,26). U osób palących wskutek mniejszej po-
daży produktów żywnościowych bogatych w
przeciwutleniacze dochodzi do zmniejszenia
stężenia krążących we krwi antyoksydantów
(16).

Nie bez znaczenia jest również fakt, że w
przypadku niektórych substancji, zwłaszcza
beta-karotenu, pomimo jednakowej ich poda-
ży z pożywieniem przez palących i niepalą-
cych, stężenie tych związków we krwi jest istot-
nie mniejsze u osób uzależnionych od nikoty-
ny. Zjawisko to tłumaczy się zwiększonym wy-
korzystywaniem antyoksydantów w odpowie-
dzi na wzmoczone zapotrzebowanie na sub-
stancje przeciwutleniające. Zatem, preferen-
cje żywieniowe palących oraz metaboliczne
odziaływanie palenia tytoniu na mikroskładni-
ki diety (witaminy, minerały i pierwiastki śla-
dowe), mogą dodatkowo zwiększać ryzyko
oksydacyjnego uszkodzenia tkanek, spodzie-
wanego w następstwie samego tylko palenia
tytoniu (16).

Wiadomo również, iż nadmierna kon-
sumpcja alkoholu stanowi jeden z podstawo-
wych czynników zwiększających zagrożenie
rozwoju raka, chorób sercowo-naczyniowych,
a także przyczynia się do wzrostu umieralności
ogólnej (2,10). Prawdopodobieństwo zachoro-

wania wzrasta istotnie przy przeciętnym spożyciu ponad 2 standardowych drinków dziennie (1 drink to około 12-15 g czystego alkoholu). Wskazuje się ponadto, że u osób nadużywających alkohol i jednocześnie palących tytoń ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego jest kilka razy większe w porównaniu do osób nigdy niepalących tytoniu (25).

Obserwowane różnice w sposobie żywienia mogą, zatem, wzmacniać niekorzystne efekty działania składników dymu tytoniowego na powstawanie i progresję przewlekłych chorób niezakaźnych. To zwiększone ryzyko jawi się jeszcze wyraźniej, jeśli do nieprawidłowych nawyków żywieniowych doda się niski poziom aktywności fizycznej. W tej pracy, podobnie jak i w innych badaniach, palący poświęcali istotnie mniej czasu na ćwiczenia ruchowe. Niski poziom aktywności fizycznej wiąże się z krótszą średnią długością życia oraz wcześniej pojawiającą się niepełnosprawnością (24). Zależność ta dotyczy zarówno palących jak i niepalących, ale jest znacznie silniej wyrażona w populacji osób uzależnionych od nikotyny (12).

Palenie tytoniu nie pozostaje również bez wpływu na jakość życia. W tym badaniu osoby wolne od nałogu palenia rzadziej odczuwały stres oraz deklarywały ogólnie wyższą ocenę własnego zdrowia.

Związek między paleniem a sposobem żywienia jest niezwykle złożony. Nikotyna, podstawowy składnik dymu tytoniowego, jest silnie toksycznym alkaloidem, będącym zarazem stymulatorem zakończeń nerwowych jak i depresantem (1). Efekty działania nikotyny odbywają się w głównej mierze za pośrednictwem amin katecholowych. Ekspozycja na dym tytoniowy powoduje istotne zmniejszenie stężenia związków chemicznych wpływających na nastrój, a zatem także na apetyt i zachowania związane z pobieraniem pokarmów (11). Uważa się, że zmiana smaku, związana bezpośrednio z paleniem, może być odpowiedzialna za preferowanie pewnych produktów żywnościowych. Wreszcie, niewłaściwa dieta może być elementem ogólnie niezdrowego stylu życia, niższego statusu socjo-ekonomicznego lub braku wiedzy żywieniowej osób palących (26).

U osób palących znacznie częściej stwierdza się skumulowane występowanie wielu czynników zagrożenia, co z pewnością zwiększa ryzyko występowania chorób układu krążenia, nowotworów i innych chorób przewlekłych. Problem palenia należy zatem postrzegać nie jako izolowaną patologię, lecz w kontekście wieloczynnikowej prewencji chorób przewlekłych.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Ponad 40% mieszkańców dużego miasta paliło w 1996 r. papierosy. Chęć zerwania z nałogiem palenia tytoniu jest zachowaniem często deklarowanym; próby rzucenia palenia są podejmowane, ale rzadko zakończone są powodzeniem.

2. Sposób żywienia osób palących jest mniej korzystny dla zdrowia niż niepalących; spożywają oni istotnie mniej warzyw, owoców i ciemnego pieczywa, natomiast częściej i więcej alkoholu.

3. Palacze wykazują mniejszą aktywność ruchową, częściej odczuwają napięcie i stres oraz gorzej oceniają stan swojego zdrowia w porównaniu do osób niepalących.

4. Wadliwe żywienie potęguje negatywne działanie palenia tytoniu i dlatego palacze są szczególnie narażeni na rozwój chorób układu krążenia i nowotworów.

5. Istnieje konieczność opracowania zaleceń żywieniowych dla osób palących, które umożliwiłyby redukcję niekorzystnych skutków palenia tytoniu.

6. Osoby palące są grupą pacjentów, którzy wymagają szczególnego wsparcia i zaleceń dotyczących stylu życia, między innymi właściwego żywienia i aktywności fizycznej tak, aby terapia antynikotynowa okazała się skuteczna.

Streszczenie

Założenia: Palenie tytoniu jest wiodącym czynnikiem ryzyka przewlekłych chorób niezakaźnych, a w szczególności chorób układu krążenia i nowotworów. Negatywne efekty palenia mogą być potęgowane przez czynniki środowiskowe, jak nieprawidłowa dieta oraz siedzący tryb życia. Badania przeprowadzone w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych wykazują istotne różnice w sposobie odżywiania i aktywności ruchowej osób palących tytoń i niepalących.

Cel: Poznanie zachowań zdrowotnych osób palących, niepalących oraz byłych palaczy w reprezentatywnej próbie kobiet i mężczyzn ze środowiska wielkomiejskiego.

Metodyka: W badaniu wzięło udział 783 wybranych losowo mieszkańców Łodzi (326 mężczyzn i 457 kobiet) w wieku 25-64 lata. Do oceny zachowań zdrowotnych wykorzystano kwestionariusz ankiety pocztowej.

Wyniki: Palący deklarowali mniejsze spożycie warzyw, owoców, masła i ciemnego pieczywa, podczas gdy konsumowali większą ilość alkoholu w porównaniu do niepalących. Po-

ziom aktywności fizycznej osób palących był istotnie mniejszy niż niepalących.

Wnioski: Palący wykazali niekorzystny dla zdrowia styl życia. Istnieje zatem wyraźna potrzeba opracowania zaleceń dla osób uzależnionych od nikotyny, ze szczególnym uwzględnieniem zasad prawidłowego żywienia i aktywności fizycznej, umożliwiających redukcję negatywnych efektów palenia tytoniu.

Summary

Background: Smoking is a leading risk factor for noncommunicable chronic diseases, especially cardiovascular diseases and cancers. Negative effects of smoking can be intensified by such environmental factors as inappropriate diet and sedentary lifestyle. Studies carried out in some western countries show the significant differences in a nutrition pattern and physical activity level between smokers and non-smokers.

Goal: To examine health-related attitudes as: nutrition preferences and physical activity

level in smokers, non-smokers and ex-smokers living the area of a big city.

Methods: The study enrolled a total of 783 randomly selected inhabitants of Lodz (326 men and 457 women, aged 25-64). The assessment of health-related attitudes was performed by means of a postal questionnaire.

Results: Smokers declared lower consumption of fruit and vegetables, dark bread and butter while higher alcohol intake in comparison to non-smokers. They also showed lower physical activity level than non-smokers.

Conclusion: As smokers declared unhealthy lifestyle there is a clear need to elaborate recommendations focused on appropriate diet and physical activity in order to reduce negative effects of smoking.

Adres autorów:

*Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
Akademii Medycznej
skr. pocz. 88
ul. Zachodnia 81/83
90-402 Łódź*

Piśmiennictwo:

1. Benowitz NL. Drugtherapy. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1318-30.
2. Bielecki W: Alkohol mocny jako jeden z czynników ryzyka chorób niezakaźnych. Postępy w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych. Łódź, 1998; 178-82.
3. Blair A, Blair SN, Howe HG i wsp. Physical, psychological, and sociodemographic differences among smokers, exsmokers and non-smokers in a working population. *Prev Med.* 1980; 9: 747-9.
4. Cade JE, Margetts BM. Relationship between diet and smoking - is the diet of smokers different? *J Epidemiol Community Health.* 1991; 45(4): 270-2
5. Church DF, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Prospect.* 1985; 64: 111-26.
6. Dallongeville J, Marceaux N, Fruchart JC, Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr.* 1998; 128(9):1450-7.
7. Department of Health. On the state of the public health: the annual report of the chief medical officer of the Department of Health for the year 1991. London:HMSO, 1992.
8. Drygas W., Maniecka-Bryła I., Bryła M. (red.) Postępy w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych. Łódź, 2000.
9. Faruque MO, Khan MR, Rahman MM, Ahmed F. Relationship between smoking and antioxidant nutrient status. *Br J Nutr.* 1995; 73(4): 625-32
10. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. World Cancer Research Found and American Institute for Cancer Research. 1997.
11. Grunberg NE. Nicotine as a psychoactive drug: appetite regulation. *Psychopharmacol. Bull.* 1986; 22: 875-81.
12. Klesges RC, Eck LH, Isbell TR i wsp. Smoking status: effects of the dietary intake, physical activity and body fat of adult men. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 784-9.
13. Laaksonen M, Mac Alister AI, Laatikainen T, Drygas W, Morava E, Nussel, Oganow R, Pardell M, Uhanov M, Puska P: Do health behaviour and psychosocial risk factors explain the European East-West Gap in Health Status? *Eur J Public Health,* 2001, 11, 65.
14. Lakier JB: Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med.* 1993: 8S-12S
15. Maragon K, Herbath B, Lecomte E i wsp. Diet, antioxidant status and smoking in French men. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(2): 231-9.
16. Margetts BM, Jackson AA. Interactions between people's diet and their smoking habits: the dietary and nutritional survey of British adults. *BMJ.* 1993; 307(6916): 1381-4.
17. Morrow JD, Frei B, Longmire AW i wsp. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2 - isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1198-1203.
18. Nuttens MC, Romon M, Ruidavets JB i wsp. Relationship between smoking and diet: the MONICA-France project. *J Intern Med.* 1992; 231 (4): 349-56.
19. Philips AN, Wannamethee SG, Walker M i wsp.: Life expectancy in men who have never smoked and those who have smoked continuously: 15 year follow up of large cohort of middle aged British men. *BMJ* 1996; 313: 907-8
20. Puska P, Drygas W, Morava E, Nussel E, Pardell H, Uhanov M, Laaksonen M, Laatikainen T, Mac Alister AI.: East-West differences in health behaviour: a comparative study of six populations. *Lancet.* 1999 (przesłane do druku).
21. Strickland D, Graves K, Lando H. Smoking status and dietary fats. *Prev Med.* 1992; 21 (2): 228-36.
22. Thompson RL, Margetts BM, Wood DA, Jackson AA. Cigarette smoking and food and nutrient intakes in relation to heart disease. *Nutrition Research Reviews.* 1992; 5: 131-52.
23. Thun MJ, Da-Lally CA, Calle EE i wsp. Excess mortality among cigarette smokers: changes in a 20-year interval. *Am J Public Health.* 1995; 85:1223-30.
24. Troisi RJ, Heinold JW., Vokonas PS, Weiss ST. Cigarette smoking, dietary intake and physical activity: effects on body fat distribution - the Normative Ageing Study. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 1104-11
25. Tuyns AJ, Pequirot G, Ginoux M. Cancers of the digestive tract, alcohol, and tobacco. *Int J Cancer.* 1982; 30: 9-11.
26. Woodward M, Bolton - Smith C, Tunstall-Pedoe H. Deficient health knowledge, diet and other lifestyles in smokers: is a multifactorial approach required? *Prev Med.* 1994; 23: 354-61.



dr med. T. A. Drewa^{1, 2}, dr med. A. Woźniak¹, prof. dr hab med. M. Tafil-Klawe³,
dr med. D. Olszewska¹, prof. dr hab. med. I. Ponikowska⁴, dr med. J. Drewa³

Wpływ ozonoterapii na aktywność wybranych hydrolaz lizosomalnych w surowicy krwi chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej

Wprowadzenie

Niedokrwienie kończyn dolnych obserwuje się m.in. w przypadku powikłań naczyniowych w angiopatii cukrzycowej w przebiegu cukrzycy typu II (Diabetes mellitus t. II). Cukrzyca typu II należy do grupy „chorób cywilizacyjnych” związanych z niewłaściwym trybem życia (38, 44).

Patomechanizm niedokrwienia kończyn dolnych opisał wielu autorów (11, 15, 36). Niedokrwienie kończyn dolnych następuje m.in. w wyniku zwężenia tętnic, tworzenia się blaszek miażdżycowych, przewlekłego zapalenia tętnic, a także wielu różnych innych czynników i mechanizmów. W wyniku upośledzonej wymiany gazowej pomiędzy krwią a komórkami obserwuje się niedotlenienie i zmiany atroficzne skóry stóp i podudzi. Angiopatia cukrzycowa dotyczy małych i średnich tętnic, w ścianie których powstają złogi podobne do blaszek miażdżycowych (14).

Eliminacja czynników ryzyka gwarantuje poprawę jedynie przy niewielkich zmianach. W cięższych stanach należy dodatkowo włączyć leczenie farmakologiczne lub operacyjne, z wytworzeniem bypassów oraz z usuwaniem tkanek martwych i pokrywaniem rany przeszczepem skóry (28). Wybór terapii zależy od stadium choroby.

Duży odsetek niepowodzeń w leczeniu angiopatii tętnic kończyn dolnych każe szukać al-

ternatywnych metod. Jedną z metod leczenia, znaną już od dawna ale nadal niezbyt popularną, głównie ze względów technicznych, jest ozonoterapia (4, 8, 19).

Ozon jest reaktywną formą tlenu. Jego lecznicze działanie znane jest od początku XX wieku. Po raz pierwszy został zastosowany w postaci aerozolu w latach 1915-1916 r. przez Wolffa w leczeniu ran u żołnierzy. Liczne doniesienia potwierdziły jego działanie bakterio-bójcze, wiruso-, grzybo- i pierwotniakobójcze. Jest wyjątkowo skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez beztlenowce. Miejscowe stosowanie ozonu w aerozolach sprzyja także mechanicznemu oczyszczaniu ran. Od lat dwudziestych ubiegłego stulecia, mimo pojedynczych doniesień o toksycznym działaniu ozonu na tkanki, regularnie poszerzał się zakres jego terapeutycznego zastosowania (3).

W ozonoterapii stosuje się mieszaninę gazu złożoną w 5% z ozonu i w 95% z tlenu. W schorzeniach związanych z zaburzeniami przepływu krwi w krążeniu obwodowym oraz w leczeniu owrzodzeń powstających w ich przebiegu, za przydatne uznano kilka metod podawania mieszaniny ozonowo-tlenowej. Do najczęściej stosowanych technik ozonoterapii zalicza się:

- ozonowanie krwi żyłnej metodą autohemotransfuzji,
- dotętnicze podawanie mieszaniny tlenowo-ozonowej (infuzje naozonowanym płynem fi-

zjologicznym lub naozonowanym płynem Ringera),

- kompresy naozonowanym roztworem wodnym i maści ozonowe,
- inhalacje,
- kąpiele suche - gazowe lub w wodzie ozonowej (10, 24).

Na podstawie licznych badań potwierdzono pozytywne efekty stosowania ozonoterapii. Zasady działania ozonu nie zostały jednak dokładnie ustalone. Istnieje kilka teorii wyjaśniających biochemiczne mechanizmy ozonoterapii, m. in. teoria ozonolizy wody (1, 2), mechanizm jonowy, powinowactwo ozonu do wiązań podwójnych (42). Prawdopodobnie właściwość lecznicza wykazuje nie ozon, ale produkty powstające w reakcjach ozonu ze związkami organicznymi, m.in. hydroksynadtlenki (49) i produkty peroksydacji lipidów (12), które w małych ilościach działają korzystnie, bowiem aktywują enzymatyczne systemy antyoksydacyjne (7, 48).

Produkty ozonolizy nie wykazują działań ubocznych (17). Ozonoterapia musi być ściśle kontrolowana, gdyż ozon stosowany w dużych ilościach może stać się czynnikiem uszkadzającym tkanki, pogłębiającym zmiany chorobowe oraz pogarszającym stan zdrowia pacjenta (50).

Ozonoterapia okazała się bardzo skuteczna na każdym etapie leczenia zmian miażdżycowych, a nawet w leczeniu stanów zaawansowanych miażdżycy tętnic, w których zawodzi większość dostępnych metod terapeutycznych (46, 48). Mieszanina ozonowo-tlenowa poprawia przepływ tlenu przez błony komórkowe, bowiem ozon reagując z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi w błonie erytrocytów przyczynia się do powstania hydrofilowych hydroksynadtlenków o krótkich łańcuchach, które zmieniają właściwości błony komórkowej. Struktura błon komórkowych staje się bardziej płynna, co znacznie ułatwia dyfuzję gazów (51). Zwiększona płynność błon zapewnia wzrost elastyczności erytrocytów i podatność na odkształcenia, co jest warunkiem prawidłowego przepływu krwi przez naczynia włosowate. Właściwa elastyczność i podatność błon na odkształcenia pozwala erytrocytom przedostać się przez kapilary mikrokrążenia oraz zachować maksymalną powierzchnię dyfuzji gazów, odpowiednią funkcję białek błonowych (enzymów, receptorów) oraz kanałów jonowych (13)

Poprawa ukrwienia zapewnia makrofagom, granulocytom obojętnochłonnym i limfocytom dostęp do rany. Niedotlenienie, martwica, stan zapalny oraz infekcje są stanami patologicznymi, w których następuje niszczenie struktur komórkowych, uwolnienie enzymów lizosomalnych i zmianę ich aktywności. Dzięki enzymom lizosomalnym komórek fagocytarnych niszczone są drobnoustroje oraz

martwe elementy tkanek. Wysoką aktywność enzymów lizosomalnych obserwuje się w przebiegu niedotlenienia, martwicy tkanek, w procesach zapalnych, a także chorobach nowotworowych (6, 16).

W wyniku uszkodzenia błon lizosomów w niedotlenionych tkankach następuje uwolnienie enzymów z lizosomów do cytoplazmy i wzrost ich aktywności nie tylko w chorej tkance ale i w surowicy krwi. Z tego powodu oznaczanie aktywności enzymów lizosomalnych znajduje zastosowanie w diagnostyce niektórych chorób jako potwierdzenie rozpoznania danej jednostki chorobowej oraz w monitorowaniu jej przebiegu (22).

Na podstawie przytoczonych faktów postanowiono porównać wpływ ozonoterapii i klasycznej terapii belneologicznej u chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej na:

- aktywność wybranych hydrolaz lizosomalnych (arylosulfatazy, kwaśnej fosfatazy i katepsyny D oraz stężenie α -1-antytrypsyny) w surowicy krwi,
- poziom cholesterolu LDL, HDL i trójglicerydów oraz glukozy w osoczu,
- poprawę stanu zdrowia.

Materiał i metody

Charakterystyka chorych

32 chorych (8 kobiet i 24 mężczyzn) z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej w przebiegu Diabetes mellitus II leczono ozonem. Średni wiek chorych wynosił $64,4 \pm 7,7$ lat. Okres występowania objawów niedokrwienia kończyn dolnych u obojga płci wynosił $8,8 \pm 5,6$ lat, natomiast okres rozpoznania cukrzycy około 11 lat. U 5 spośród badanych występowała nefropatia, u 16 retinopatia, u 18 polineuropatia, u 14 choroba niedokrwienna serca, a u 18 nadciśnienie tętnicze.

Oprócz stosowanej ozonoterapii pacjenci przyjmowali leki zapisane przez lekarza domowego (insulinę-20, pentoksyfilinę-21, kwas acetylosalicylowy-18, a leki przeciwkrzepliwce-4 badanych).

32 pacjentów (grupa porównawcza) z rozpoznaną makroangiopatią cukrzycową leczono tradycyjnymi metodami fizykalnymi. Średni wiek chorych wynosił $61,5 \pm 7,7$ lat. U 14 spośród leczonych występowała choroba niedokrwienna serca, u 2 nadciśnienie tętnicze, u 12 polineuropatia, a u 12 udar mózgu. Chorzy ponadto przyjmowali wcześniej przypisane leki (pentoksyfilina-18, kwas acetylosalicylowy-11, insulinę-12 pacjentów).

Grupa kontrolna składała się z 30 osób (15 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku około 60 lat.

Ozonoterapię, podobnie jak klasyczne leczenie balneologiczne, stosowano codziennie w ciągu dziesięciu dni oprócz sobót i niedziel.

U każdego pacjenta ozonoterapię stosowano w postaci:

- wlewów dożylnych; w przeciągu 1,5 godziny podawano 500 ml naozowanego płynu fizjologicznego (60 μg O_3/ml). 500 ml płynu fizjologicznego ozonowano 10 min. przy pomocy generatora ozonu ATO_3 . Po podaniu połowy objętości płynu wymieniano go, gdyż po około 40 minutach stężenie ozonu obniża się do połowy;

- 30 minutowych zabiegów zewnętrznych w postaci aerozolowych kąpiei tlenowo-ozonowych. Kąpiele ozonowe podudzi wykonywano w pozycji siedzącej. Stężenie ozonu w komorze wynosiło 19 $\mu\text{g}/\text{l}$.

U chorych z grupy porównawczej stosowano masaż wirowy i kąpiele kwasowęglowe.

Badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Pobieranie krwi do badań biochemicznych

Krew pobierano na czczo z żyły łokciowej 24 godziny przed ozonoterapią, godzinę po ozonoterapii oraz w dziesiątym dniu stosowania ozonu. W tych samych odstępach czasowych pobierano krew pacjentom, u których stosowano klasyczne zabiegi balneologiczne (grupa porównawcza). Osobom z grupy kontrolnej krew pobierano jednorazowo.

W surowicy krwi oznaczono aktywność katepsyny D (E.C. 3.4.4.23) metodą Ansona, stężenie (α -1-antytrypasyny) inhibitora proteaz (43), aktywność kwaśnej fosfatazy (E.C.

3.1.3.2) wg Bessey'a (27) oraz aktywność arylosulfatazy (E.C. 3.1.6.1) wg Roy'a w modyfikacji Błęszyńskiego (9). Ponadto oznaczono poziom cholesterolu całkowitego i dwóch jego frakcji LDL i HDL oraz poziom trójglicerydów i glukozy w osoczu.

Analizę statystyczną wyników opracowano testem t-Studenta dla zmiennych niezależnych oraz testem Scheffa dla zmiennych zależnych.

Wyniki

Nie stwierdzono znamiennych różnic w aktywności oznaczanych enzymów lizosomalnych między kobietami i mężczyznami i dlatego wyniki uśredniono.

Leczenie ozonem w postaci wlewów dożylnych oraz kąpiei aerozolowych podudzi spowodowało zarówno powrót aktywności oznaczanych hydrolaz lizosomalnych do aktywności występujących w surowicy osób zdrowych (Tab. 1), jak i poprawę stanu ogólnego pacjentów (Tab. 2). W przypadku arylosulfatazy i katepsyny D następuje wzrost aktywności enzymu, a w przypadku aktywności kwaśnej fosfatazy i stężenia α -1-antytrypasyny następuje obniżenie wartości do występujących u osób zdrowych. Obserwuje się korelację między aktywnością katepsyny D a stężeniem α -1-antytrypasyny, jednego z inhibitorów proteaz ($r = -0,6$).

U pacjentów z grupy porównawczej, u których stosowano masaż wirowy podudzi i kąpiele kwasowęglowe, nie stwierdzono istotnych zmian w aktywności oznaczanych hydrolaz lizosomalnych i w stężeniu α -1-antytrypasyny.

Konwencjonalne metody balneologiczne w porównaniu z ozonoterapią nie były tak zadawalające. BMI (Body Mass Index) nie zmienił się w sposób istotny statystycznie w obu grupach chorych, bowiem obniżył się tylko od

	Zastosowana terapia						
	Kontrola	Ozonoterapia			Konwencjonalna balneologia		
		Badanie					
		I	II	III	I	II	III
Arylosulfataza (10^{-3}nM -NC/mg białka)	▲ 3,20±0,53	1,67±0,40*	1,96±0,53**	2,82±0,47	1,64±0,34*	1,73±0,30*	1,89±0,42*
Kwaśna fosfataza (10^{-3}nM p-nitrofenylu/mg białka)	▲ 8,60±1,40	14,25±2,76*	12,52±1,98**	9,36±1,33	14,08±2,69*	14,09±2,70*	14,14±2,16*
Katepsyna D (10^{-2}nM tyrozyny/mg białka)	▲ 7,25±1,60	1,84±0,52*	2,71±0,67*	4,34±0,85**	1,89±0,54*	2,25±0,61*	2,96±0,65*
α -1-antytrypasyna (mg tyrozyny)	▲ 1,07±0,12	1,63±0,22*	1,38±0,18**	1,19±0,13	1,63±0,13*	1,64±0,14*	1,63±0,16*

Tab.1 Aktywność enzymu w surowicy krwi chorych (mężczyźni + kobiety) z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej w zależności od stosowanej terapii.

Różnice istotne statystycznie:

- w odniesieniu do kontroli * $p < 0,0001$

** $p < 0,001$

- pomiędzy badaniem I i III ▲ $p < 0,05$

2,4 do 3,5%. Dystans chromania na korytarzu chorych leczonych ozonem poprawił się o 61%, a u leczonych konwencjonalnie tylko o 22%. Obniżył się również poziom glukozy o 17,4% u chorych leczonych ozonem, a tylko o 5,5% u chorych leczonych masażem wirowym i kąpielami kwasowęglowymi. Wskaźnik kostka/ramię u chorych po ozonoterapii poprawił się średnio o 15%, zaś w grupie chorych po klasycznych zabiegach balneologicznych średnio o 3,1% (Tab. 2).

Dyskusja

Niedotlenienie kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej jest chorobą występującą coraz częściej. Chromanie przestankowe jest spowodowane niedotlenieniem, ponieważ mięśnie nie otrzymują dostatecznej ilości tlenu.

Pomimo doniesień o szkodliwym wpływie ozonu na tkanki zwierząt, ozonoterapia zajmuje już istotne miejsce w leczeniu niedotlenienia kończyn dolnych (25). Mieszanina tlenowo-ozonowa w postaci wlewów dożylnych zastosowana w terapii chorych na miażdżycę zarostową nie powoduje uszkodzenia śródbłonna naczyniowego (39).

Nieliczne tylko prace uwzględniają wpływ ozonoterapii na zmianę aktywności enzymów w połączeniu z efektami terapeutycznymi (33). Rola enzymów hydrolitycznych w mechanizmach naprawczych po ozonoterapii nie jest jednak szczegółowo wyjaśniona.

W przedstawionej pracy obserwowano odbiegające od normy aktywności hydrolaz lizosomalnych spowodowane niedotlenieniem tkanek w wyniku toczącego się procesu miażdżycowego. U pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych, mimo zmienionej aktywności hydrolaz lizosomalnych, nie występują zmiany w liczbie leukocytów krwi obwodowej.

Podczas stosowania mieszaniny tlenowo-ozonowej w dawkach terapeutycznych następuje eliminacja czynników uszkodzających tkanki oraz wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych. (29, 34).

Mieszanki tlenowo-ozonowe stosowane zarówno w postaci wlewów i kąpeli aerozolowych podudzi przywracają prawidłową aktywność enzymów lizosomalnych oraz poprawiają obiektywnie stan zdrowia leczonych (32, 47).

Leczenie pacjentów z postępującą chorobą niedokrwinną kończyn dolnych ozonem przynosi wysoce istotną poprawę stanu klinicznego i obiektywnie stwierdzoną poprawę wskaźnika kostka-ramię oraz wydłużenie dystansu chromania przestankowego. Obserwacje te pozostają w zgodzie ze spostrzeżeniami Sroczyńskiego i wsp. (41). Ozon rozszerza naczynia krwionośne, zwiększa płynność krwi, aktywuje układ fibrynolizy i obniża przez to skłonność do tworzenia mikroskrzeplin (3, 45). Ozon wpływa także na elastyczność błon erytrocytów, dzięki czemu rośnie ich podatność na odkształcenia, co poprawia przepływ krwi przez naczynia mikrokrążenia (34). Ozonoterapia przywraca kanałom błonowym erytrocytów prawidłową funkcję, co zapobiega rulonizacji krwinek czerwonych (30). W trakcie ozonoterapii ulega normalizacji również gospodarka tłuszczami. Obniża się poziom lipidów całkowitych i frakcji VLDL, a rośnie stosunek frakcji HDL/LDL.

Ozon działa leczniczo nie tylko na duże naczynia krwionośne ale i na małe, poprawiając krążenie oboczne. Nie wyjaśniono dotąd mechanizmów decydujących o poprawie zdrowia u chorych po ozonoterapii. Piśmiennictwo wzmiankuje tylko o ewentualnej roli enzymów antyoksydacyjnych w ozonoterapii. Można przypuszczać, iż duże znaczenie mają również enzymy hydrolityczne pochodzenia lizosomalnego.

Wskaźnik	Ozonoterapia	Klasyczne zabiegi balneologiczne
BMI	obniżony o 3,5%	obniżony o 3,2%
Wskaźnik kostka/ramię (kończyna prawa)	poprawa o 16,7%	poprawa o 2,8%
Wskaźnik kostka/ramię (kończyna lewa)	poprawa o 14,9%	poprawa o 5,7%
Dystans chromania na korytarzu	poprawa o 61,9%	poprawa o 22,0%
Dystans chromania na bieżni	poprawa o 44,6%	poprawa o 22,0%
Cholesterol całkowity	obniżony o 7,1%	obniżony o 7%
HDL	bez zmian	podwyższony o 4,8%
LDL	obniżony o 11,3%	obniżony o 8,3%
Triglicerydy	obniżone o 14,9%	obniżone o 20%
Poziom glukozy	obniżony o 17,4%	obniżony o 5,5%

Tab.2 Wpływ ozonoterapii i klasycznych zabiegów balneologicznych na poprawę stanu zdrowia chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej (wybrane parametry w procentach)

Katepsyna D jest enzymem proteolitycznym wykazującym najwyższą aktywność w środowisku kwaśnym. W warunkach fizjologicznych ich działanie i maksymalna aktywność proteolityczna katepsyny D ogranicza się do obszaru lizosomów. Wzrost jej aktywności w surowicy krwi związany jest z wieloma stanami patologicznymi, takimi jak stany zapalne, nowotwory złośliwe oraz ostre niedokrwienie tkanek (26).

Aktywność katepsyny D u ludzi zdrowych jest porównywalna z wynikami innych autorów. Prawidłowa aktywność tego enzymu jest niezbędna w utrzymaniu homeostazy proteazowo-antyproteazowej. Zmniejszona aktywność katepsyny D najprawdopodobniej jest związana z rozwojem wielu chorób, m.in. niektórych chorób spichrzeniowych (18, 23).

Obniżenie aktywności enzymów lizosomalnych w chorobach nowotworowych hamuje rozwój ogniska pierwotnego oraz opóźnia powstawanie przerzutów odległych. Obniżenie aktywności proteaz lizosomalnych w tkance guza można osiągnąć przez włączenie do terapii nowotworów inhibitorów enzymów lizosomalnych (5, 31, 37, 40).

Należy przypuszczać, iż niska aktywność katepsyny D w grupach pacjentów cierpiących na przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych mogła być związana z zaburzeniami w dojrzewaniu enzymów lizosomalnych bądź funkcjonowaniu aparatu trawiennego komórki lub istnieniu w surowicy krwi naturalnych inhibitorów tego enzymu.

U wszystkich pacjentów cierpiących na przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych występował podwyższony poziom alfa-1-antytrypsyny (1,62 – 1,63 mg tyrozyny/ml surowicy) w stosunku do grupy kontrolnej (1,07 mg); są to różnice istotne statystycznie, ($p < 0,0001$). Zwiększone wydzielanie tej antyproteazy do osocza jest przypuszczalnie mechanizmem pozwalającym na utrzymanie homeostazy zapobiegającej autolizie niedotlenionych tkanek. Można przypuszczać, że w początkowym okresie niedokrwienia kończyn dolnych występuje wysoka aktywność enzymów lizosomalnych, która obniża się pod wpływem nadmiernej syntezy α -1-antytrypsyny.

Podobne do opisanych obserwacji są wnioski Sloane i wsp. (40), którzy stwierdzili wysoką aktywność katepsyny B, przy niskim stężeniu endogennych inhibitorów proteaz. Otrzymane wartości są więc porównywalne z obserwacją innych autorów.

Zmiana aktywności enzymów do wartości w grupach kontrolnych zależała bez wątpienia od stosowanej metody leczenia. W trakcie ozonoterapii uzyskuje się poprawę utleniania tkanek przez dopływ większych ilości tlenu, rozszerzenie naczyń oraz zwiększenie po-

ziomu 2,3-DPG w erytrocytach, co przesuwają krzywą dysocjacji hemoglobiny w lewo. Ozonoterapia zwiększa napływ monocytów i neutrofilów oraz wzmacnia aktywność lizosomalną tych komórek, co sprzyja nasileniu procesów naprawczych.

Kwaśna fosfataza jest enzymem znacznikowym frakcji lizosomalnej. U człowieka występują jej cztery odmiany: A, B, C i D. Frakcja oznaczana w surowicy pochodzi prawdopodobnie z wątroby, śledziony, płytek krwi i leukocytów; wykazuje ona aktywność w stosunku do monoestrów fosforanowych.

Aktywność kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi kobiet i mężczyzn cierpiących na niedokrwienie kończyn dolnych była wyższa niż w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). W warunkach niedokrwienia następuje uwalnianie enzymów lizosomalnych do cytoplazmy, co może być przyczyną autolizy komórki a następnie niszczenia sąsiednich komórek.

Frederiks i Marx (20) wykazali na modelu doświadczalnym, iż niedokrwienie tkanki powoduje uszkodzenie błon lizosomalnych i uwolnienie kwaśnej fosfatazy do krwi. Wzrost aktywności kwaśnej fosfatazy w procesach patologicznych jest niespecyficzny dla jednostki chorobowej. Kwaśna fosfataza oznaczana jest rutynowo u chorych z rakiem stercza. Wydaje się, iż wzrost aktywności kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem tkanek kończyn dolnych jest związany z toczącym się procesem chorobowym.

Marques i wsp. (35) również stwierdzili, że aktywność kwaśnej fosfatazy jest znacznie wyższa u chorych z cukrzycą typu II niż u zdrowych.

Leczenie pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych ozonoterapią prowadzi do obniżenia aktywności kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi w porównaniu z wyjściową aktywnością kwaśnej fosfatazy w badanych grupach pacjentów ($p < 0,05$). Ozon ogranicza wzrost aktywności kwaśnej fosfatazy na drodze stabilizacji błon lizosomalnych oraz ogranicza fagocytozę monocytów i makrofagów zapobiegając jednocześnie procesom autolizy komórek i niszczenia tkanki (8). Obniżona aktywność arylosulfatazy w grupie osób dotkniętych niedotlenieniem tkanek kończyn dolnych może być związana z obecnością takich inhibitorów, jak siarczany, siarczyny i fosforany (21).

Ozonoterapia poprawia ukrwienie i utlenowanie tkanek, dzięki czemu metabolizm komórki powraca do prawidłowego poziomu, a glikoliza tlenowa obniża stężenia jonów fosforanowych. Ozon posiada również silne właściwości bakterioobójcze oraz zdolność wiązania jonów siarczanowych.

Wymienione właściwości ozonu wpływają na wzrost aktywności arylosulfatazy do wartości zbliżonych w grupach kontrolnych. Zastosowane konwencjonalne metody wspomagające leczenie niedokrwienia kończyn dolnych, polegające na kąpeli kwasowęglowej i masażu wirowym podudzi, nie wpłynęły w sposób istotny na zmianę aktywności oznaczanych hydrolaz lizosomalnych.

Należy przypuszczać, że aktywność trzech oznaczanych hydrolaz lizosomalnych, arylosulfatazy, katepsyny D i kwaśnej fosfatazy, powróciła do normy w wyniku stosowania ozonoterapii. Zmiany w aktywności enzymów lizosomalnych oznaczanych w przedłożonej pracy są tylko jednym ze wskaźników biochemicznych poprawy stanu zdrowia. Nie bez znaczenia jest ogólna poprawa zdrowia chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych w wyniku ozonoterapii. Obserwowano obiektywną poprawę m.in. w postaci wskaźnika kostka-ramię i wydłużenia dystansu chromania.

Nie badano mechanizmu działania ozonu oraz jego bezpośredniego wpływu na aktywność oznaczanych hydrolaz lizosomalnych. Z dużym prawdopodobieństwem można jednak stwierdzić, że ozonoterapia stosowana w postaci wlewów tlenowo-ozonowych jak i częściowych kąpeli kończyn dolnych w aerozolu tlenowo-ozonowym daje znacznie lepsze efekty terapeutyczne od klasycznych metod balneologicznych (masaż wirowy i kąpiele kwasowęglowe).

Streszczenie

Porównano wpływ stosowania ozonoterapii z tradycyjnymi metodami balneologicznymi na poprawę stanu zdrowia i aktywność trzech enzymów lizosomalnych w surowicy chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych na tle makroangiopatii cukrzycowej. U 32 chorych stosowano ozon w postaci wlewów dożylnych i kąpeli kończyn w aerozolu tlenowo-ozonowym, u pozostałych 32 chorych stosowano masaż

wirowy i kąpiele kwasowęglowe kończyn dolnych.

Po ozonoterapii nastąpiła poprawa dystansu chromania o około 50%, a po klasycznych zabiegach balneologicznych o 22%. W grupie chorych leczonych ozonem, aktywność katepsyny, kwaśnej fosfatazy i arylosulfatazy oraz stężenie inhibitora proteaz osiągnęły wartości charakteryzujące ludzi zdrowych. Klasyczne zabiegi balneologiczne nie wpłynęły w sposób istotny na zmianę aktywności enzymów.

Summary

We compared influence of ozonotherapy to influence of traditional balneotherapy on the improvement of health and activity of 3 lysosomal enzymes in serum in patients with diabetic macroangiopathic ischemia of lower limbs. 32 patients were treated with ozone in intravenous injections and half baths in oxygen-ozone aerosol. Other 32 patients were treated with whirlpool baths and carbonic acid half baths.

After ozonotherapy distance of intermittent claudication was longer by 50% and after traditional balneotherapy by 22%. In group of patients treated with ozonotherapy activity of cathepsin, acid phosphatase and arylsulphatase and concentration of protease inhibitor reached the values of control group. Traditional balneotherapy did not influence in significant way on enzyme activity.

Adres autorów:

^{1/} Katedra i Zakład Biologii

^{2/} Katedra i Klinika Urologii

^{3/} Katedra i Zakład Fizjologii

^{4/} Katedra i Klinika Przemiany Materii

Akademia Medyczna im. L. Rydygiera

ul. Karłowicza 24

85-092 Bydgoszcz

Piśmiennictwo:

1. Albers H., Weigl H. 1986. Bildung und Bedeutung peroxidischer Oxydationskatalysatoren im Blut. *Phys. Med. Rehab.*, 10, 6-10.
2. Altman N. 1995. Oxygen healing therapies. *Healing Arts Press*, 10-45.
3. Antoszewski Z., Skowron J., Kulej J., Urbańczyk L., Wachowski J., Kozakiewicz J., 1993. Zastosowanie ozonoterapii u chorych leczonych ambulatoryjnie. I Ogólnopolskie Kongres Pol. Tow. Ozonoterapii. Katowice, Materiały Zjazdowe, 13-16.
4. Antoszewski Z., Kulej J., Wyględowski M., Kozakiewicz J., Antoszewski L., Moszkiewicz T., Chmurzewska H. 1997. Some aspects of ozone therapy. *Przeg. Lek.*, 54(7-8), 561-564.
5. Athanassiadou PP, Athanasiades PH., Davaris P., Petrakakou E.I., Zerva C.I., Kyrkou K.A. 1998. Expression of cathepsin D and p53 in imprint smears of breast carcinoma. *Cytopathology*, 9(4), 240-247.
6. Authier F., Posner B.J., Bergeron J.J.M. 1994. Hepatic endosomes are a major physiological locus of insulin and glucagon degradation in vivo. *Cellular Proteolytic Systems*. Willey - Liss; 89-113.
7. Bartosz G. 1995. *Druga twarz tlenu*. Warszawa PWN, 94-114 i 207-210.
8. Bębenek M., Wawrzekiewicz M., Zagrobelny Z. 1995. Zastosowanie ozonu w medycynie. *Pol. Przeg. Chirurg.*, 67, 212-216.
9. Bleszyński W. 1965. Purification of soluble arylsulphatase from ox brain. *Biochem. J.*, 97, 360-364.

10. Bocci V. 1994. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. *J. Int. Med. Res.*, 22, 131-144. 11. Cathcart M.K., Folcik V.A. 2000. Lipoxygenases and atherosclerosis: protection versus pathogenesis. *Free Radic. Biol. Med.*, 28(12), 1726-1734. 12. Choe M., Jackson C., Pal Yu B. 1995. Lipid peroxidation contributes to age-related membrane rigidity. *Free Radical Biol. Med.*, 18(6), 977-984. 13. Chopra M., Turnham D.J. 1999. Antioxidants and lipoprotein metabolism. *Prac Nutr. Soc.*, 58(3), 663-671. 14. Cobbe S.M. 1999. Why does lipid lowering only reduce coronary heart disease events by half? *Dialogues Cardiovasc. Med.*, 4(31), 133-145.
15. Davies M.J. 1999. The birth, growth, and consequences of the atherosclerosis plaque. *Dialog. Cardiovasc. Med.*, 4(3), 115-130. 16. De Leon D.D., Terry C., Asmerom Y., Nissley P. 1996. Insulin like growth factor II modulates the routing of cathepsin D in MCF-7 breast cancer. *Endocrinology*, 137(5), 1851-1859. 17. Doleżych B., Łaszczycza P. 1997. Działanie ozonu i mieszaniny tlenowo-ozonowej w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. w: *Ozonoterapia i jej zastosowanie w medycynie*. Alfa Medica Press, 55-95. 18. Durand P. 1987. Recent progress of lysosomal diseases. in: *Enzyme*, 38, 256-261. 19. Elies M.K.H. 1989. Medizinisches Ozon und Durchblutungsstörungen-bewährte Therapiekonzepte. *Bioozon J.*, 6, 20-25.
20. Frederiks W.M., Marx F. 1989. Changes in acid phosphatase activity in rat liver after ischemia. *Histochemistry*, 93 (2), 161-166. 21. Fuji. 1992. Proteolytic processing of human lysosomal arylsulphatase A. *Biochim. Biophysica Acta*, Nr 93-97. 22. Golaszewski Z., Gacko M., Golaszewska J. 1998. Rola proteaz w zmianach okresowych błony śluzowej macicy oraz powstawaniu i rozwoju łzyska. *Post. Nauk Med.*, t.IX(4), 3-11. 23. Haas U., Sparks D.L. 1996. Cortical cathepsin D activity and immunolocalization in Alzheimer disease, critical coronary disease and aging. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 29(1), 1-14. 24. Haidl G.P. 1999. New ways in aerosol therapy. Development of FCKW - free gases - powder inhalation systems. *Fortschr. Med.*, 117(8), 34-36.
25. Hoffman D. 1989. Behandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen am Herzen, Gehirn und an peripheren Gefaessen mittels Sauerstoffozon. *Biozon.*, 5, 19-21. 26. Hohenberger P., Reuhl T., Markward J., Schlag P.M. 1998. Sentinel node detection in breast carcinoma. *Chirurg.*, 69(7), 708-716. 27. Jakubowski Z., Kabata J., Kalinowski L. 1993. Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. Wyd. MAKMED, Gdańsk. 28. Jonason T., Ringqvist I. 1985. Diabetes mellitus and intermittent claudication: relation between perivascular complications and location of the occlusive atherosclerosis in the legs. *Acta Med. Scand.*, 218(2), 217-221. 29. Kirk E.A., Dinauer M.C., Rosen H., Choit A., Heinecke J.W., LeBoeuf R.C. 2000. Impaired superoxide production due to a deficiency in phagocyte NADPH oxidase fails to inhibit atherosclerosis in mice. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.*, 20(6), 1529-1535.
30. Kłapcińska B., Madej P., Sobiech K. 1993. Wybrane parametry hematologiczne i biochemiczne w krwi szczurów poddanych działaniu mieszaniny tlenowo-ozonowej. I Ogólnopolski Kongres Polskiego Towarzystwa Ozonoterapii. Streszczenie Zjazdowe, Katowice. 31. Kos. J., Lah T.T. 1998. Cysteine proteinase and their endogenous inhibitors: target for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review). *Oncol. Rep.*, 5(6), 1349-1361. 32. Lucarini N., Antonacci E., Bottini N., Bottini G.L. 1997. Low-molecular weight acid phosphatase (ACP1), obesity, and blood lipid levels in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum. Biol.*, 69(4), 509-515. 33. Łaszczycza P., Kawka-Serwieńska E., Witas I., Dolczyk B., Fallus B., Mekał A., Ziółkowska B., Madej P., Migula P. 1996. Lipid peroxidation and activity of antioxidative enzymes in the rat model of ozone therapy. *Mat. Med. Pol.*, 28(4), 155-160. 34. Madej P., Antoszewski Z., Madej J. 1995. Ozonotherapy. *Mat. Med. Pol.*, 27, 53-56.
35. Marques F., Crespo M.E., Silva Z.I., Bicho M. 2000. Insulin and high glucose modulation of phosphatase and reductase enzymes in the human erythrocytes a comparative analysis in normal and diabetic states. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 47 (3), 191-198. 36. Mintz G., Kent K., Pichard A., Salter L., Popma J., Leon M. 1997. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation*, 95 1791-1798. 37. Plusa T. 1985. Kliniczne znaczenie enzymów lizosomalnych i ich inhibitorów w chorobach układu oddechowego. Rozprawa habilitacyjna, Biblioteka Główna AM w Warszawie. 38. Posterkamp G., Schonenveld A.H., van der Wal A.C., Hijnen D.J., van Wolven W.J., Plomp S., Teepen H.L., Borst C. 1999. Inflammation of the atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.*, 19(1), 54-58. 39. Rość D., Ponikowska I., Paczulski R., Włodarczyk K., Zastawna E., Michalski A. 1999. The influence of ozone therapy on endothelial damage markers in patients with atherosclerosis of lower extremities. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 6(33), 135-137.
40. Sloane B.F., Moin K., Krepala E., Rozhin J. 1990. Cathepsin B and its endogenous inhibitor and the role in tumor malignancy. *Cancer Metastasis Rev.*, 9(4), 333-352. 41. Sroczyński J., Antoszewski Z., Matyszczyk B., Krupa G., Rudzki H., Zbrońska H., Skowron J. 1992. Clinical assessment of treatment results for atherosclerosis ischemia of the lower extremities with intraarterial ozone injections. *Pol. Tyg. Lek.*, 47; 42-43, 964-966. 42. Stutts M., Blomberg P. 1987. Effects of ozone on airway epithelial permeability and ion transport. *Toxicol. Left.*, 35, 315-319. 43. Szczeklik E. 1974. Enzymologia kliniczna, PZWL, Warszawa, 389. 44. Tracy R., Newman W., Wattigney W. 1995. Risk factors and atherosclerosis in young autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Med. Sci.*, 310, 37-41.
45. Turczyński B., Sroczyński J., Antoszewski Z., Matyszczyk B., Krupa G., Młynarski J., Strugała M. 1991. Ozone therapy and viscosity of blood and plasma, distance of intermittent claudication and ceratin biochemical components in patients with diabetes type II and ischemia of the lower extremities. *Pol. Tyg. Lek.*, 46 (37-39), 708-710. 46. Włodarczyk K., Ponikowska I., Szczawińska I. 1999. Wyniki odległe leczenia mieszaniną tlenowo-ozonową chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych. *Balneologia Pol.*, XL I(3-4), 72-82. 47. Wysocka J., Stogowski A., Mikołajczyk-Kwapisz M., Malinowski R., Turowski D. 1997. Pobudzenie właściwości bakteriobójczych oraz aktywacja mieloperoksydazy i kwaśnej fosfatazy w granulocytach obojętnochłonnych u chorych na niestabilną dławicę piersiową. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 3(13), 5-7. 48. Valder R. 1993. Arteriosclerosis obliterans and ozone therapy. Its administration by different routes. *Angiologia*, 45(4), 177-179. 49. Ventura P., Panini R., Veriato C., Scarpetta G., Salvioli G. 2000. Peroxidation indices and total antioxidant capacity in plasma during hyperhomocysteinemia induced by methionine oral loading. *Metabolism*, 49(2), 225-228.
50. Zhang L., Levit R., Kleeberg S. 1995. Differential susceptibility to ozone - induced air ways hyper reactivity in inbred strains of mice. *Exp. Lung Res.*, 21, 503-518. 51. Yla-Herttuala S., Paliński W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carew T.E., Butler S., Witztum J.L., Steinberg D. 1989. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J. Clin. Invest.*, 84, 1086-1095.



dr hab. med. L. Kłosiewicz-Latoszek^{1,2}, dr med. A. Ostrowska²

Statyny i fibraty w leczeniu hiperlipidemii mieszanej

Terapeutyczna klasyfikacja hiperlipidemii uwzględnia hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię, hiperlipidemię mieszaną i zespół chylomikronemii (1). Podział ten oparto na zaburzeniach w obrębie profilu lipoprotein, wyrażający się podwyższeniem w surowicy frakcji LDL i/lub VLDL bądź chylomikronów.

Rola podwyższonych stężeń cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu w rozwoju miażdżycy nie budzi żadnych wątpliwości. W wielu randomizowanych dużych badaniach klinicznych wykazano, iż redukcji LDL cholesterolu towarzyszy zmniejszenie występowania incydentów i zgonów wieńcowych, zgonów ogółem i udarów mózgu, jak również poprawa jakości życia i jego przedłużenie oraz zmniejszenie ilości zabiegów revascularizacyjnych i częstości hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia (2-6).

Rola podwyższonych stężeń triglicerydów i frakcji VLDL została słabiej poznana. Jednakże wykazano, iż hipertriglicydemii towarzyszą zaburzenia, które mogą przyspieszać proces miażdżycy. Są to: zwiększona synteza czynników prozakrzepowych, wzmożone wychwytywanie lipoprotein bogatych w triglicerydy przez makrofagi, obecność aterogennych małych LDL oraz obniżone stężenie HDL cholesterolu (7, 8). W badaniach prospektywnych wykazano również związek triglicerydów z chorobą niedokrwienną u mężczyzn i kobiet (9). Z kolei redukcji stężenia triglicerydów w surowicy towarzyszy redukcja incydentów wieńcowych i zwolnienie progresji miażdżycy (10, 11, 12).

W profilaktyce lekarskiej bardzo często spotykamy się z hiperlipidemią mieszaną, charakteryzującą się podwyższeniem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i triglicerydów. Jest to częste zaburzenie lipidowe występujące u ludzi z chorobami układu krążenia. Szacuje się, że hiperlipidemia mieszana występuje u 35% przypadków z przedwczesną chorobą niedokrwienną serca (ChNS) (13). Inne źródła podają, że 30% pacjentów, którzy przeżyli zawał serca, miało podwyższony poziom cholesterolu i triglicerydów.

Jakie mogą być przyczyny przedwczesnej miażdżycy u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną?

Przede wszystkim występują tu złożone zaburzenia w obrębie lipoprotein, objawiające się podwyższonym stężeniem triglicerydów oraz obniżeniem HDL cholesterolu oraz obecnością w osoczu nieprawidłowych pod względem wielkości i składu cząsteczek LDL, tzw. małych gęstych LDL. Oprócz tych podstawowych zaburzeń, tzw. triady lipidowej, może wystąpić umiarkowane podwyższenie LDL cholesterolu. Każda z tych nieprawidłowości sama przez się łączy się ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca.

Zaburzenia lipidowe występujące w hiperlipidemii mieszanej określane są często jako aterogenna dyslipidemia (8). W aterogennej dyslipidemii stężenie triglicerydów zwykle mieści się w granicach 180 mg/dl (2,0 mmol/l)

- 400 mg/l (4,5 mmol/l). Zawartość HDL cholesterolu u mężczyzn nie przekracza 35 mg/dl (0,9 mmol/l), a u kobiet 40 mg/dl (1,0 mmol/l).

W aterogennej dyslipidemii oprócz zaburzeń lipidowych często współistnieją nielipidowe czynniki ryzyka ChNS, takie jak otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. U podłoża tych schorzeń leży insulinooporność. Ponadto występuje stan prozakrzepowy, wynikający z różnorodności defektów koagulacji. Są to: nasilona agregacja płytek, aktywacja czynnika VII oraz zwiększone stężenie czynnika X, IX i protrombiny, a także inhibitora aktywatora plazminogenu 1. Utrzymuje się aktywacja komórek śródbłonna ułatwiająca generację trombin i produkcję fibryny.

Nieprawidłowości w obrębie lipoprotein oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne decydują o dużej aterogenności, co klinicznie objawia się przedwczesną chorobą niedokrwinną serca. Z tego powodu aterogenna dyslipidemia powinna być intensywnie leczona, zwłaszcza u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem epizodu wieńcowego, czyli między innymi u pacjentów obciążonych chorobą niedokrwinną serca lub cukrzycą.

Celem leczenia aterogennej dyslipidemii jest normalizacja przede wszystkim zaburzeń lipidowych, tzn. obniżenie stężenia triglicerydów, zwiększenie stężenia HDL cholesterolu i osiągnięcie pożądanego stężenia LDL cholesterolu. Istotne jest również przywrócenie praw-

dłowej wielkości i składu cząsteczek LDL. Diagnostykę oraz efekty leczenia zaburzeń przemiany lipidowej opieramy na badaniu pełnego lipidogramu (cholesterol, triglicerydy, LDL cholesterol, HDL cholesterol). W leczeniu hiperlipidemii należy dążyć do uzyskania pożądanego poziomu lipidów (tab.1). Zgodnie ze standardami przyjętymi przez Komisję Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego docelowe poziomy LDL cholesterolu zależą od ogólnego ryzyka zagrożenia incydem wieńcowym u poszczególnego pacjenta. Stąd też u osób dotkniętych chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą, bądź kilkoma czynnikami ryzyka istotne jest dążenie do obniżenia LDL cholesterolu poniżej 100 mg/dl. Leczenie rozpoczynamy zawsze od zmiany sposobu żywienia, a gdy to nie daje oczekiwanych efektów – wprowadzamy farmakoterapię.

Czy kojarzenie statyn z fibratami jest uzasadnione i bezpieczne?

Statyny i fibraty należą do najczęściej stosowanych leków hipolipemicznych. W hipercholesterolemii lekami z wyboru są statyny, a w hipertriglicerydemii – fibraty (1). Natomiast w hiperlipidemii mieszanej stosuje się statyny bądź fibraty w zależności od wyjściowych wartości triglicerydów. W przypadkach, gdy nie osiągnięto celów leczenia jednym lekiem,

Ryzyko	LDL cholesterol mg/dl (mmol/l)	Triglicerydy * mg/dl (mmol/l)	HDL cholesterol
Umiarkowane	< 160 (4,1)	< 180 (2,0)	Kobiety > 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
Duże	< 130 (3,4)	< 180 (2,0)	
Bardzo duże	< 100 (2,6)	< 180 (2,0)	Mężczyźni > 35 mg/dl (0,9 mmol/l)

Tab.1 Docelowe poziomy lipidów w zależności od stopnia ryzyka ogólnego ChNS
* w cukrzycy < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

Badania	Przed leczeniem 1995 r.	Lipanthyl 200 1996 r.	Lescol 40 1997 r.	Lescol 40 Lipanthyl 200 1999 r.
Cholesterol (mg/dl)	323	220	207	188
Triglicerydy (mmol/l)	197	76	166	126
LDL chol (mg/dl)	236	149	129	104
HDL chol (mg/dl)	48	56	45	59
TC/HDL	6,72	3,92	4,60	3,18
ALAT (u/l)	17	25	31	28
CPK (u/l)	111	149	90	89
Głukoza (mg/dl)	96	105	102	107
TSH μ U/ml	–	–	3,04	–

Tab.2 Pacjentka 59-letnia z chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym, obciążającym wywiadem rodzinnym (ojciec zmarł na zawał w 58. roku życia), skierowana do poradni z powodu hiperlipidemii i otyłości
BMI - 30,2 kg/m²; RR 145/85 mmHg

można kojarzyć statyny z fibratami (14 – 17). W tabelach 2 – 4 podano trzy przypadki zastosowania terapii skojarzonej.

Statyny i fibraty mają zróżnicowany mechanizm działania i wpływ na profil lipidów, co wskazuje, że równoczesne ich podawanie może się uzupełniać. Statyny są specyficznymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, enzymu katalizującego wczesny etap biosyntezy cholesterolu (16, 17, 18). Hamując produkcję endogennego cholesterolu statyny powodują zmniejszenie w cholesterol komórek wątrobowych, co jest bodźcem do zwiększonej syntezy receptorów LDL. Wzmoczone usuwanie cząsteczek LDL z krążącej krwi poprzez receptory LDL powoduje obniżenie stężenia tych lipoprotein, co stanowi główny mechanizm działania statyn. Statyny ponadto hamują w wątrobie syntezę frakcji VLDL, będącej prekursorem LDL. Wpływ statyn na powstawanie VLDL oraz zwiększenie liczby receptorów LDL, poprzez które usuwane są zarówno cząsteczki LDL, jak i remnanty VLDL, powoduje przede wszystkim obniżenie poziomu cholesterolu (o 20-

40%), ale może również prowadzić do spadku poziomu triglicerydów w surowicy (10 – 20%). Zastosowanie dużych dawek statyn, zwłaszcza atorwastatyny, może znacznie pogłębić efekt hipolipemiczny, powodując obniżenie stężenia LDL cholesterolu o 25 – 60% oraz triglicerydów o 10 – 40%. Ponadto statyny umiarkowanie podnoszą HDL cholesterol (5 – 15%). Przedstawiony mechanizm działania statyn i wpływ na lipidy uzasadnia zatem ich stosowanie w hipercholesterolemii i hiperlipidemii mieszanej.

Fibraty hamują syntezę lipoprotein VLDL w wątrobie oraz przyspieszają ich katabolizm poprzez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej i obniżenie apolipoproteiny CIII (inaktywatora lipazy lipoproteinowej). Zwiększają usuwanie cząsteczek LDL oraz zmieniają ich strukturę poprzez zwiększenie ich rozmiarów oraz zmniejszenie gęstości. Prowadzi to do zmniejszenia liczby wysocę aterogennych małych, gęstych LDL w kierunku większych lipoprotein, które mają większe powinowactwo do receptora LDL i łatwiej są usuwane z krwi.

Badania	Przed leczeniem 1997 r.	Lipanon 1998 r.	Zocor 20 1999 r.	Zocor 20 Lipanon 2000 r.
Cholesterol (mg/dl)	370	280	256	187
Triglicerydy (mmol/l)	219	149	222	139
LDL chol (mg/dl)	281	191	165	108
HDL chol (mg/dl)	46	54	47	52
TC/HDL	7,0	5,1	5,4	3,6
ALAT (u/l)	21	22	19	19
CPK (u/l)	100	124	108	198
Glukoza (mg/dl)	100	–	–	98
Hormon tarczycy	norma	–	–	norma

Tab.3 Pacjentka 49 lat, z chorobą niedokrwienną serca, hiperlipidemią mieszaną stwierdzoną 6 lat temu. Obciążający wywiad rodzinny - matka po zawale serca w 58. roku życia, syn (27 lat) z hipercholesterolemią. BMI - 27,5 kg/m²; RR 140/80 mmHg

Badania	Przed leczeniem 1997 r.	Grofibrat 3x100 1998 r.	Vasilip 40 mg	Vasilip 40 mg Grofibrat 200
Cholesterol (mg/dl)	289	252	191	191
Triglicerydy (mmol/l)	285	194	228	159
LDL chol (mg/dl)	193	166	110	107
HDL chol (mg/dl)	39	47	45	52
TC/HDL	7,4	5,36	4,46	3,74
ALAT (u/l)	19	22	26	28
CPK (u/l)	70	96	128	135
Glukoza (mg/dl)	96	–	100	–

Tab. 4. Pacjent lat 60, po zawale serca (w 58. roku życia), z hiperlipidemią mieszaną rozpoznaną przed 10 laty. Leczony nieregularnie fibratami. Wywiad rodzinny - brat leczy się z powodu hiperlipidemii i cukrzycy. Matka zmarła nagle w 60. roku życia. BMI - 29,6 kg/m²; RR 135/80 mmHg

Ponadto fibraty zwiększają produkcję HDL, a przez to transport zwrotny cholesterolu (18).

Badania ostatnich lat, przeprowadzone z fenofibratem mikronizowanym i ciprofibratem, dostarczyły dowodów na specyficzny mechanizm działania tych leków poprzez receptory jądrowe zwane PPAR (peroxisome proliferator activated receptor). Są one kluczowymi przekaźnikami bodźców do genów kontrolujących metabolizm lipidów. Badane fibraty poprzez PPAR-sy wznagają ekspresję genu dla apolipoproteiny CIII, czego efektem był spadek stężenia triglicerydów. Ten sam mechanizm odpowiedzialny jest za wzrost ekspresji genu dla apolipoproteiny AI i AII, a tym samym za wzrost stężenia HDL.

Podsumowując, działanie fibratów na profil lipidów polega na obniżeniu poziomu triglicerydów o 20 – 50% i wzroście cholesterolu HDL o 10 – 15%. Z wyjątkiem fibratów nowszej generacji (fenofibrat mikronizowany, ciprofibrat), które istotnie obniżają cholesterol LDL, pozostałe działają słabiej (10 – 15%). Jednakże korzystne działanie fibratów na frakcję LDL wyraża się obniżaniem puli małych gęstych LDL.

W świetle przedstawionych mechanizmów działania statyn i fibratów możemy zatem oczekiwać, iż terapia skojarzona korzystnie zmodyfikuje wszystkie elementy triady lipidowej u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną. Statyna pozwoli osiągnąć małe stężenie cholesterolu LDL, a fibrat docelowe stężenie triglicerydów i cholesterolu HDL oraz znormalizować wielkość cząsteczek LDL.

Należy jednakże pamiętać, iż tego typu leczenie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem miopatii. Najczęściej objaw ten obserwowano po skojarzeniu gemfibrozilu z lowastatyną lub ceriwestatyną (19). Z tego względu nie należy kojarzyć statyny z fibratem u osób starszych, przyjmujących dużo różnych leków, pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi chorobami (szczególnie niewydolnością nerek) lub nie współpracujących z lekarzem. Pacjenci leczenia cyklosporyną, antybiotykami makrolidowymi lub azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi są bardziej narażeni na miopatię, gdy jednocześnie przyjmują statynę z fibratem.

Do terapii skojarzonej należy wybierać statyny o krótkim okresie półtrwania i stosować małe dawki. Pomiędzy lekami należy zachować odstęp, tzn. statynę można przyjąć wieczorem a fibrat rano. Pacjent powinien być poinformowany, iż w przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych, złego samopoczucia i/lub bólów mięśniowych, brązowego zabarwienia moczu, musi odstawić leki i zgłosić się do lekarza. Miopatia wykryta wcześniej jest odwracalna.

Należy podkreślić, iż dotychczas w literaturze nie opublikowano dużych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających efektywność skojarzonej terapii statynami i fibratami w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Dotychczasowe badania kliniczne zwykle prowadzono z jednym z tych leków, bądź stosując inne skojarzenia (np. żywice z kwasem nikotynowym lub fibratem lub statyną) (20). Uzyskane korzyści w postaci redukcji epizodów wieńcowych oraz zwolnienie progresji bądź regresja zmian miażdżycowych wskazują, że prowadzona terapia była uzasadniona. Można zatem oczekiwać, iż terapia skojarzona statyną i fibratem poprzez przywrócenie prawidłowego profilu lipidów przyniesie wymierne korzyści kliniczne i znajdzie rutynowe zastosowanie w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną. Należy podkreślić, iż omawiane leki hipolipemiczne, w tym przede wszystkim statyny, wykazują ponadto plejotropowe działanie korzystnie wpływające na proces miażdżycy (21, 22). Zatem połączenie statyn z fibratami może również nasilać bądź wzajemnie uzupełniać działanie pozalipidowe, któremu ostatnio przypisuje się szczególne znaczenie w profilaktyce pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca.

Streszczenie

Dyslipidemia jest częstym zaburzeniem występującym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Wyraża się to podwyższeniem poziomu LDL cholesterolu w surowicy lub poziomu triglicerydów oraz obniżeniem HDL cholesterolu. W leczeniu pacjentów z hiperlipidemią mieszaną zalecane są statyny lub fibraty. Statyny silnie obniżają poziom LDL cholesterolu i umiarkowanie redukują triglicerydy. Ponadto umiarkowanie podnoszą HDL cholesterol. Z kolei fibraty obniżają przede wszystkim poziom triglicerydów i podnoszą HDL cholesterol. Ponadto modyfikują rozkład podfrakcji LDL, obniżając przede wszystkim pulę małych gęstych LDL, nawet bez istotnego obniżenia ogólnego poziomu LDL. Zatem skojarzona terapia statynami i fibratami wydaje się być niezwykle korzystnym postępowaniem u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną.

Summary

Dyslipoproteinaemia is common feature in patients suffering from coronary heart disease. These lipid abnormalities correspond either to isolated increased in LDL choleste-

rol or in trigliceryde, frequently associated with low HDL cholesterol plasma levels. In the treatment of patients with mixed hyperlipidaemia statins or fibrates are recommended. Statins are highly effective in reducing LDL cholesterol plasma levels, but can only modestly reduce triglicerydes. Statins also induce moderate and irregular increases in HDL cholesterol plasma levels. Fibrates are highly active in reducing triglyceride plasma levels and constantly increase HDL cholesterol. Fibrates also modify the distribution of LDL particles inside the LDL spectrum and dramatically decrease the number of small dense LDLs, even if they do not significantly decrease the total

number of LDL particles. Therefore, the combination of statins with fibrates should be highly beneficial in the treatment of patients with combined (mixed) hyperlipidaemia.

Adres autorów:

*¹Poradnia Chorób Metabolicznych
Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie
ul. Powsińska 61/63
02-603 Warszawa*

*²Zakład Higieny Instytutu Medycyny Społecznej
Akademii Medycznej w Warszawie*

Piśmiennictwo:

1. Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2000, 53, supl. 1. 2. Lipid Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998, 339: 1349-1357. 3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995, 345: 1274-1275. 4. Shepard J., Cobe SM., Ford I., et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995, 333: 1301-1307
5. Downs Jr., Clearfield M., Weis S., et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622. 6. Sacks FM., Pfeffer MA., Moye LA., et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996, 335: 1001-1009. 7. Miller M.: Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am. Heart j* 2000, 140, 232-40. 8. Grundy SM.: Hipertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrom. *Am. J. Cardiol.* 1998, 81 (4A) 18B-25B. 9. Hokanson JE., Austin MA.: Plasma triglyceride levels is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta - analysis of population - basen prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk*, 1996, 3, 213-229
10. Frick MH., Elo O., Haapa K., et al.: Helsinki Heart Study: Primary - prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk-factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J. Med.* 1987, 317: 1237-1245. 11. Rubins HB., Robins SJ., Collins D., et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999, 341, 410-8. 12. Ericsson GG., Hamsten A., Nilsson J., et al.: Angiographic assessments of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*, 1996, 347, 849-853. 13. East C.: Combined hyperlipidemia as a risk factor for premature atherosclerotic disease. *Am. J. Med.* 1999, 107, 2A, 465-475. 14. Alaswad K., O'Keefe JH., Moe RM.: Combination drug therapy for dyslipidemia. *Curr. Atherosclerosis Rep.* 1999, 1, 44-49.
15. Fruchart JC., Duriez P.: Potential role of drug combinations in the prevention of cardiovascular disease. *E Heart J.* 2000, (suppl D) D54-D56. 16. Ellen RLB., McPherson R.: Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 1998, 81, (4A) 60B-65B. 17. Athyros VG., Papageorgiou AA., Hatzikonstandinou HA., et al.: Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.* 1997, 80, 608-613. 18. Kłosiewicz-Latoszek L.: Leczenie farmakologiczne hiperlipidemii, *Terapia*, 1999, VII, 7, 26-35. 19. Özdemir Ö., Boran M., Gökce V., et al.: A case with severe rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Angiology*, 2000, 51, 8, 695-697.
20. Brown BG., Zambon A., Paulin D., et al.: Use of niacin, statins, and resins in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 1998, 81 (4A) 52B-59B. 21. Maron DJ., Fazio S., Linton MF.: Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000, 101, 207-223. 22. Watts GF., Dimmitt SB.: Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, 10, 561-74



prof. dr hab. med. B. Cybulska

Fenofibrat mikronizowany hamuje progresję miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Przydatność fibratów w prewencji choroby niedokrwiennej serca (ChNS)

Okazją do napisania artykułu są ogłoszone ostatnio wyniki angiograficznego badania Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) (1), w którym oceniano wpływ fenofibratu mikronizowanego, w dawce 200 mg dziennie, na losy miażdżycy tętnic wieńcowych u 418 chorych na cukrzycę typu 2. Do badania włączono pacjentów, u których stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL wynosił 4,0 lub więcej oraz 1/ albo stężenie cholesterolu LDL było w granicach 3,4-4,5 mmol/l przy stężeniu trójglicerydów 5,2 mmol/l lub mniej, 2/ albo stężenie trójglicerydów mieściło się w granicach 1,7-5,2 mmol/l, przy stężeniu cholesterolu LDL 4,5 mmol/l lub mniej. Należy dodać, że badani mieli niski poziom cholesterolu HDL (wartość średnia w grupie fenofibratu 1,01 mmol/l i w grupie placebo 1,05 mmol/l). Po ponadtrzyletnim leczeniu korzystnym znamienym zmianom stężenia lipidów (redukcja stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL) towarzyszyło również znamienne zwolnienie progresji zmian miażdżycowych, co wyraziło się zahamowaniem zmniejszania się średnicy światła badanych segmentów tętnic wieńcowych o 40% ($p=0,029$) oraz nasilenia się stenozy o 42% ($p=0,02$), w porównaniu z placebo.

DAIS potwierdza wyniki wcześniej ogłoszonego badania angiograficznego pod nazwą Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT)

(2), w którym u pacjentów z niskim poziomem HDL i po wszczępieniu pomostów aortalno-wieńcowych zastosowano gemfibrozyl. Korzystne zmiany profilu lipidów, w postaci wzrostu stężenia cholesterolu HDL i spadku stężenia trójglicerydów, łączyły się ze znamienne mniejszą redukcją minimalnej średnicy światła tętnic wieńcowych, w porównaniu z placebo, oraz zahamowaniem powstawania nowych blaszek miażdżycowych w pomostach i w tętnicach.

Z badania DAIS i LOCAT wynika, że fibraty, podobnie jak statyny, skutecznie hamują rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych. Niestety użyteczność tych leków w praktyce lekarskiej jest niedoceniana. Dla wykorzystania fibratów dla dobra pacjenta trzeba znać ich specyficzny wpływ na stężenie lipidów we krwi. Fibraty przede wszystkim zwiększają stężenie cholesterolu HDL i normalizują wielkość i skład cząsteczek LDL. U pacjentów, którzy mają hiperlipidemię mieszaną i hipertrójglicerydemię, dominują w osoczu nieprawidłowe cząsteczki LDL, tzw. małe, gęste LDL. Ze względu na małe rozmiary i dużą podatność na modyfikację oksydacyjną (są ubogie w antyoksydanty) lipoproteiny te są uznawane za bardzo aterogenne. Z tego powodu ich normalizacja, pod wpływem fibratu, może być korzystna dla pacjenta, chociaż nie ma jeszcze na to dowodu z badań klinicznych, ponieważ nie było to dotychczas przedmiotem oceny. Do-

brze wiadomo o obniżającym poziom trójglicerydów działaniu fibratów. Godne uwagi jest także to, że niektóre fibraty (drugiej generacji) mogą skutecznie zmniejszać stężenie cholesterolu LDL. Przykładem tego jest fenofibrat, który obniża poziom tego lipidu od 17 do 30% u pacjentów z hipercholesterolemią i umiarkowaną hipertrójglicydemią (3).

Od niedawna istnieje pierwszy dowód na to, że zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, przy pomocy fibratu, u pacjentów z ChNS i niskimi wyjściowymi poziomami tego lipidu, znamienne zmniejsza zagrożenie epizodem wieńcowym. Dwa lata temu opublikowano wyniki badania Veterans Administration High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention (VA-HIT) (4), w którym u chorych na ChNS (prewencja wtórna), ze stężeniem cholesterolu HDL <1,0 mmol/l, przy prawidłowym lub stosunkowo niewiele zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL (<3,6 mmol/l), stosowano gemfibrozyl w porównaniu z placebo. Po 5 latach leczenia stwierdzono redukcję incydentów wieńcowych o 22% (p=0,006). Dalsza analiza wyników wykazała, że stężenia cholesterolu HDL, osiągnięte w wyniku przyjmowania gemfibrozylu, były czynnikiem prognozującym znamiennej redukcję incydentów ChNS u pacjentów z niskimi poziomami tego lipidu przed rozpoczęciem terapii (5). Realizatorzy VA-HIT wyciągają wniosek, że pacjenci z ChNS i małym stężeniem cholesterolu HDL są kandydatami do leczenia fibratem.

Konsekwencją wzrostu poziomu cholesterolu HDL może być nasilenie transportu zwrotnego cholesterolu z blaszki miażdżycowej i ochrona LDL przed modyfikacją oksydacyjną, dzięki wprowadzaniu do ściany tętniczej paraoksonazy, enzymu o działaniu przeciwutleniającym. Jednak poza tym mechanizmem, który może być w dużym stopniu odpowiedzialny za redukcję epizodów wieńcowych u chorych leczonych fibratem, pod uwagę brane jest również przeciwzapalne działanie tych leków w ścianie tętnicy (6).

Co się tyczy niskiego stężenia cholesterolu HDL u chorych na ChNS, to jest to często spotykane zaburzenie lipidowe. Według badania EUROESPIRE II, poziom cholesterolu HDL poniżej 0,9 mmol/l miało 28,2% (blisko jedna trzecia) chorych w Krakowie i regionie krakowskim (7). Tak więc ignorowanie tego faktu w praktyce lekarskiej, poprzez niepodejmowanie właściwego leczenia, może być szkodliwe dla pacjenta.

W podsumowaniu: słuszne przywiązywanie dużej wagi do redukcji stężenia cholesterolu LDL czas rozszerzyć także na zwiększanie poziomu cholesterolu HDL, wykorzystując w tym celu, poza nasileniem aktywności fizycznej,

również leki szczególnie predysponowane do takiego działania, jakimi są fibraty.

Streszczenie

Ostatnio zostały opublikowane wyniki angiograficznego badania DAIS, w którym oceniano wpływ fenofibratu mikronizowanego na losy miażdżycy tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano, że korzystnym zmianom lipidów w surowicy towarzyszyło również zwolnienie progresji zmian miażdżycowych.

W grupie pacjentów przyjmujących fenofibrat stwierdzono znamienne zahamowanie zmniejszenia się średnicy światła badanych segmentów tętnic wieńcowych o 40% (p=0,029) oraz nasilenia się stenozy o 42% (p=0,02) w porównaniu z placebo.

DAIS potwierdza wyniki wcześniej ogłoszonego badania LOCAT, w który u pacjentów z niskim poziomem HDL i po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych zastosowano gemfibozil.

Wyniki badań DAIS i LOCAT wykazują, że fibraty, podobnie jak statyny, skutecznie hamują rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych. W zgodzie z tą obserwacją pozostają wyniki pierwszego klinicznego badania VA-HIT, w którym wzrost stężenia HDL-chol pod wpływem leczenia gemfibrozilem prowadził do znamiennej redukcji incydentów wieńcowych.

Niestety, stosowanie fibratów w praktyce klinicznej jest nadal niedoceniane.

W podsumowaniu: słuszne przywiązywanie dużej wagi do redukcji stężenia cholesterolu LDL czas rozszerzyć także na zwiększenie poziomu HDL, wykorzystując w tym celu fibraty, które są lekami z wyboru.

Summary

Recently the results of Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) were published. It was shown angiographically that beneficial changes in serum lipids, produced by micronized fenofibrate treatment in patients with diabetes type 2, were accompanied by slowing the progression of coronary atherosclerosis. The fenofibrate group had significantly less progression in minimum lumen diameter (40%; p=0,029) and percentage diameter stenosis (42%; p=0,02), than placebo group.

DAIS confirms previously published results of LOCAT, where gemfibrozil was used in post CABG patients with low HDL cholesterol levels. Thus both these angiographic studies indicate that fibrates, similarly as statins, effectively inhibit atherosclerosis deve-

lopment. In agreement with this observation is the first clinical evidence from the VA-HIT study, that increasing HDL cholesterol concentration with gemfibrozil in coronary patients leads to the significant reduction of coronary events. Unfortunately, the usefulness of fibrates in clinical practice is still neglected.

In summary, in IHD prevention it is important not only to decrease LDL cholesterol concentration but also to increase HDL chole-

sterol level. Fibrates are drugs of choice for increasing HDL cholesterol.

Adres autora:

*Zakład Żywienia Klinicznego
Instytut Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/63
02-603 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001,357,905-910. 2. Frick M.H., Syvanne M., Nieminen M.S. i wsp.: Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL-cholesterol. *Circulation*, 1997,96,2137-2143. 3. Adkins J.C., Faulds D.: Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*, 1997,54,615-633. 4. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N.Engl.J.Med.*, 1999,341,410-418.

5. Robins S.J., Collins D., Wittes J.T. i wsp.: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001,285,1585-1591. 6. Fruchart J-Ch., Duriez P., Steals B.: Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr.Opin, Lipidol.*, 1999,10,245-257. 7. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. Euro Heart Survey Programme. *EUROASPIRE II Study Group. Eur.Heart. J.*, 2001,22,554-572

Akt Powołania Wieloletniego Programu Interwencyjnego Polska Wolna od Przedwczesnych Zgonów z Powodu Chorób Układu Krążenia Szansa dla Serca

My, niżej podpisani przedstawiciele polskiej kardiologii i innych dziedzin medycyny, kierując się troską o zdrowie naszego społeczeństwa, zgodnie podejmujemy działania w postaci Programu Szansa dla Serca, które mają na celu aktywne przeciwdziałanie rozwojowi miażdżycy w populacji osób z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia, w szczególności zawału serca i udaru mózgu. W tej grupie osób dochodzi najczęściej do przedwczesnych zgonów, tj. przed 65. rokiem życia.

Populacja ludzi o wysokim ryzyku chorób układu krążenia obejmuje w Polsce co najmniej od 4 do 7 milionów rodaków - jest to więc niezwykle ważny problem natury społecznej i medycznej.

Mając na uwadze doświadczenia innych państw, w których dzięki podobnym wieloletnim programom udało się ograniczyć ilość przedwczesnych zgonów nawet o 50 – 75%, zwracamy się do społeczeństwa polskiego, jego przedstawicieli w Sejmie, Prezydenta RP i do Rządu RP o aktywne wsparcie moralne i finansowe Programu Polska Wolna od Przedwczesnych Zgonów z Powodu Chorób Układu Krążenia.

Niniejszy Program będzie koordynowany przez Instytut Kardiologii w Warszawie we współpracy z jednostkami z całego kraju, reprezentowanymi przez sygnatariuszy tego Aktu.

Inicjatorzy Programu:

1. Prof. dr hab. Zbigniew Religa - Dyrektor Instytutu Kardiologii, Warszawa
2. Prof. dr hab. Marek Naruszewicz - Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa - Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

Członkowie Komitetu Powołującego Program:

1. Prof. Jerzy Adamus - Wojskowa Akademia Medyczna, Warszawa
2. Prof. Waldemar Banasiak - Szpital Wojskowy, Wrocław
3. Prof. Leszek Ceremużyński - Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
4. Doc. Andrzej Ciechanowicz - Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin
5. Prof. Andrzej Cieśliński - Akademia Medyczna, Poznań
6. Prof. Anna Członkowska - Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
7. Prof. Mirosław Dłużniewski - Akademia Medyczna, Warszawa
8. Prof. Wojciech Drygas - Akademia Medyczna, Łódź
9. Prof. Ryszard Gryglewski - Collegium Medicum UJ, Kraków
10. Prof. Włodzimierz Januszewicz - Akademia Medyczna, Warszawa
11. Prof. Kalina Kawecka-Jaszcz - Collegium Medicum UJ, Kraków
12. Prof. Zdzisława Kornacewicz-Jach - Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin
13. Prof. Maria Krzemińska-Pakuła - Akademia Medyczna, Łódź
14. Prof. Jerzy Kuch - Akademia Medyczna, Warszawa
15. Prof. Włodzimierz Musiał - Akademia Medyczna, Białystok
16. Doc. Krzysztof Narkiewicz - Akademia Medyczna, Gdańsk
17. Doc. Rafał Niżankowski - Collegium Medicum UJ, Kraków
18. Prof. Michał Opolski - Akademia Medyczna, Warszawa
19. Doc. Piotr Ponikowski - Szpital Wojskowy, Wrocław
20. Prof. Witold Rużyłło - Instytut Kardiologii, Warszawa
Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
21. Prof. Stefan Rywik - Instytut Kardiologii, Warszawa
22. Prof. Wiktor B. Szostak - Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa
23. Prof. Andrzej Szczeklik - Collegium Medicum UJ, Kraków
24. Prof. Michał Tendera - Śląska Akademia Medyczna, Katowice
25. Prof. Jan Tylka - Instytut Kardiologii, Warszawa

dnia.....

Z G Ł O S Z E N I E

Uprzejmie proszę o przyjęcie mnie w poczet członków
POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

.....
(podpis zgłaszającego)

DANE PERSONALNE

1. Imię i nazwisko
2. Tytuł lub stopień naukowy
3. Rodzaj ukończonych studiów (uczelnia, wydział, rok ukończenia)
.....
4. Stanowisko i miejsce pracy (kod, adres, telefon, e-mail)
.....
5. Kierunek pracy badawczej
.....
6. Adres prywatny (kod pocztowy), telefon, e-mail
.....

W kratkach prosimy zaznaczyć adres do korespondencji.

Członkostwo PTBnM gwarantuje bezpłatne otrzymywanie kolejnych egzemplarzy „Czynników Ryzyka“.

Przyjęto w poczet członków

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą w dniu

.....
(Przewodniczący)

.....
(Sekretarz)

Składka członkowska za rok 2001 wynosi 40 zł.

Nasze konto:

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
PKO II O/Szczecin 10204809-902261-270-1

IX NAUKOWY ZJAZD

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

25-28 października 2001 r, Krąg k. Koszalina

Organizator:

prof. dr hab. Marek Naruszewicz

Sekretarz:

dr Mariusz Kaczmarczyk

Tematy wiodące:

- Molekularne podstawy wpływu leków na śródbłonek
- Cukrzyca a miażdżycą
- Statyny w leczeniu hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży
- Antyoksydanty i błonnik w leczeniu miażdżycy

Sesje plenarne i plakatowe w języku polskim

oraz



The Third – Krąg – Atherothrombosis Conference

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

Warunki uczestnictwa na odwrocie.

Zgłoszenie uczestnictwa

w IX Zjeździe Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

Imię i nazwisko

Forma uczestnictwa:

Tytuł/stopień naukowy

czynna

Miejsce pracy (ośrodek)

bierna

Adres do korespondencji:

Tel./fax/e-mail:

Zgłaszam doniesienie (wstępny tytuł)

.....
(miejscowość, data)

.....
(podpis)

Warunki uczestnictwa w Zjeździe

Zgłoszenie na Zjazd prosimy przysyłać do dnia 31 lipca 2001 r. pod adresem:
Katedra Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Pomorskiej Akademii Medycznej
Sekretariat ZG PTBnM
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
tel. (091) 482-60-74, 482-60-75; fax (091) 482-12-51
e-mail: mnarusze@r1.pam.szczecin.pl

Streszczenia

Wydrukowane na drukarce laserowej lub atramentowej, nie przekraczające 250 słów - 2 egz. z załączoną dyskietką lub e-mailem, powinny zawierać następujące informacje:

- tytuł pracy
- nazwisko autorów (z podkreśleniem nazwiska i imienia osoby prezentującej pracę)
- nazwę i adres ośrodka naukowego
- główny tekst (cel pracy, krótka metodyka badań, wyniki i wnioski)

Przyjmowanie streszczeń do dnia 31 lipca 2001 r.

Warunki przygotowania prac w sesji plakatowej:

- plakat o wymiarach standardowych tj. 90 cm x 120 cm.

Opłaty za uczestnictwo prosimy przysyłać do dnia 31 lipca 2001 r. na konto:

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą PKO II O/Szczecin 10204809-902261-270-1

- dla członków PTBnM (opłacona składka członkowska za rok 2001) - 550,00
- dla pozostałych uczestników - 600,00

Opłata za uczestnictwo zawiera koszt pobytu 1 osoby: 3 x (nocleg, śniadanie, obiad, kolacja)

Zakwaterowanie wyłącznie w hotelu Podewils w Krągu - liczba miejsc ograniczona, nie przewidujemy w związku z tym obecności osób towarzyszących.

Transport z Koszalina na miejsce obrad (1 dzień) zapewniają organizatorzy w dniu 25.10.2001 r.; powrotny 28.10.2001 r.

Zarząd Główny PTBnM ogłasza konkurs na najlepsze prace prezentowane na Zjeździe i ustanawia dwie nagrody:

- im. Profesor Małgorzaty Ciświckiej-Sznajderman, za najlepszą pracę w zakresie badań klinicznych
- im. Profesora Ryszarda Gryglewskiego, za najlepszą pracę w dziedzinie badań podstawowych.

Udział w Zjeździe można potraktować jako szkolenie podnoszące kwalifikacje i koszty odliczyć od podatku dochodowego za rok 2001.

**Katedra Biochemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej PAM**



Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

**al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin**