

# Czynniki Ryzyka

## IX Naukowy Zjazd

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

THE THIRD — KRAĞ — ATHEROTHROMBOSIS CONFERENCE



III Raport Ekspertów Narodowego  
Programu Edukacji Cholesterolowej USA

REDAKTOR NACZELNY  
prof. Marek Naruszewicz  
tel. (0-91) 466-14-93  
e-mail: mnarusze@sci.pam.szczecin.pl

RADA REDAKCYJNA  
prof. Aldona Dembińska-Kieć  
prof. Zdzisława Kornacewicz-Jach  
doc. Grażyna Nowicka  
prof. Michael Aviram  
prof. Mirosław Dłużniewski  
prof. Wojciech Drygas  
prof. Jerzy Kuch  
prof. Mario Mancini  
prof. Stefan Rywik  
prof. Peter Schwandt  
prof. Marek Sznajderman

ADRES REDAKCJI  
PTBnM  
al. Powstańców Wielkopolskich 72  
70-111 Szczecin  
tel. (0-91) 466-14-90  
466-14-91  
fax (0-91) 466-14-92  
  
Sekretarz Redakcji  
mgr Kornel Chelstowski  
tel. (0-91) 466-14-99  
e-mail: kornelch@sci.pam.szczecin.pl

WYDANO NA ZLECENIE PTBnM

Druk:  
MB Poligrafia  
ul. Dąbrowskiego 38/40  
Szczecin

DTP:  
VERSO s.c.  
tel./fax (0-91) 488 47 87  
e-mail: biuro@verso.szczecin.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
III Raport Panelu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA	5
<b>ARTYKUŁ REDAKCYJNY</b>	
<i>M. Iskra, M. Pioruńska-Stolzmann</i> Przeciwnutleniające właściwości lipoprotein o wysokiej gęstości i ich zmiana w reakcji ostrej fazy	11
<b>PATOGENEZA MIAŻDŻYCY</b>	
<i>A. Foltińska</i> Fibrynoliza w nadciśnieniu tętniczym	19
<i>T. Wielkoszyński, J. Jagodzińska</i> Udział procesów peroksydacji lipidów w patogenezie nadciśnienia pierwotnego oraz indukowanego ciążą	29
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	
<i>A. Pytlak, W. Piotrowski, S. Rywik</i> Czy poziom antytrombiny III jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej oraz ryzyka zgonu w populacji generalnej?	35
<i>A. Karczmarczyk, M. Brykczyński, K. Filipiak, M.J. Listewnik, K. Mokrzycki, A. Kazimierzczak, B. Kowalik, D. Sobieszczęński, S. Wiechowski</i> Czynniki ryzyka choroby wieńcowej w prewencji wtórnej u pacjentów po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych	43
<i>D. Stasiulek, A. Jegier</i> Ocena aktywności ruchowej osób dorosłych przy pomocy kwestionariuszy	50
<b>LECZENIE</b>	
<i>D. Olszewska-Stonina, T. Drewna, A. Woźniak</i> Wpływ roślin leczniczych, naturalnych składników pożywienia oraz niektórych leków na przerzuty nowotworowe	56

# Rada redakcyjna



prof. dr hab.  
Marek Naruszewicz  
Szczecin  
Redaktor naczelny



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



doc. dr hab. med.  
Grażyna Nowicka  
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.  
Mirosław Dłużniewski  
Warszawa



prof. dr hab. med.  
Marek Sznajderman  
Warszawa



prof.  
Peter Schwandt  
Niemcy



prof. dr hab. med.  
Jerzy Kuch  
Warszawa



prof. dr hab. med.  
Wojciech Drygas  
Łódź

# Od Redaktora

Szanowni Czytelnicy,

Uczestnicząc wraz z grupą kolegów z Polski w XIV Międzynarodowym Sympozjum „*Drugs Affecting Lipid Metabolism*” (DALM) staliśmy się mimowolnie świadkami tragicznych wydarzeń w Nowym Jorku. Trzeba podkreślić niezwykle hart i niezłomność naszych amerykańskich kolegów, którzy poprosili nas o kontynuację obrad i możliwie spokojne oraz wyważone podejście do trudności związanych z brakiem komunikacji lotniczej z rodzinnymi krajami.

Oceniając merytorycznie wspomniane Sympozjum trzeba odnotować jego niezwykle wysoki poziom naukowy, który gwarantowali czołowi badacze ze wszystkich krajów świata.

Podstawowym wnioskiem płynącym z obrad i dyskusji jest powszechna akceptacja dla wymogu globalnej oceny czynników ryzyka chorób układu krążenia w praktyce kardiologicznej. Tylko bowiem na podstawie takiej oceny można podejmować racjonalne decyzje co do zapobiegania i leczenia przyczyn miażdżycy naczyń wieńcowych i obwodowych. Trzeba odnotować również zbliżenie stanowiska amerykańskiego i europejskiego w sprawie algorytmu oceniającego indywidualne ryzyko pacjenta.

W chwili obecnej rozbieżność dotyczy tylko poziomu cholesterolu we frakcji HDL, tj. w wersji amerykańskiej ryzyko wzrasta poniżej 40 mg/dl, natomiast ta wartość jest niższa w Europie, tj. 35 mg/dl.

Szczegółowo możecie Państwo zapoznać się ze stanowiskiem amerykańskim w tym numerze „Czynników Ryzyka”, publikujemy bowiem skróconą wersję III Raportu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA.

Nowością jest określenie prawidłowego poziomu triglicerydów w osoczu poniżej 150 mg/dl. Uznano bowiem, że wartości wyższe mogą być związane z ryzykiem zespołu metabolicznego i podatnością do cukrzycy.

Wprowadzono także pojęcie tzw. „terapeutycznego stylu życia”, w którym m.in. ograniczono spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych poniżej 7% energii. Wśród grupy czynników ryzyka o zasadniczym znaczeniu dla rokowania przyszłości pacjenta znalazła się także rodzinna historia chorób układu krążenia.

W tygodniu poprzedzającym DALM odbyło się kolejne robocze spotkanie International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Poświęcone ono było tzw. miażdżycy asymptomatycznej w grupach wysokiego ryzyka. Z przedstawionych nam badań wynika, że ponad 47% ludzi w wieku poniżej 35 lat ma istotne zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, które mogą być wykrywane obecnie tylko przy użyciu wewnątrznaczyniowego badania dopplerowskiego. Świadczy to o konieczności wdrożenia wczesnego, tj. już od 15. roku życia, postępowania profilaktycznego w grupach wysokiego ryzyka. To właśnie u tych osób należy wprowadzić konsekwentnie terapeutyczny styl życia oraz podejmować niezbędne decyzje dotyczące także postępowania farmakologicznego.

Na tym spotkaniu miałem możliwość zaprezentowania naszego programu interwencyjnego „Szansa dla Serca”, który uzyskał powszechną akceptację. Wyrazem tego było objęcie naszego programu patronatem Task Force i związanym z tym wsparciem w naszych staraniach o jego finansowanie ze źródeł Unii Europejskiej (list od prof. G. Assmana w załączeniu).

W końcu września odbył się także kolejny, 5. już Międzynarodowy Zjazd PTK. Organizatorom tego ważnego dla polskiej medycyny wydarzenia należą się słowa uznania i gratulacje za wysoki poziom merytoryczny i sprawne przeprowadzenie sesji naukowych, wśród których nie zabrakło tych poświęconych profilaktyce kardiologicznej.

W naszym zespole redakcyjnym następują kolejne zmiany.

Z wyrazami podziękowań i głębokiego szacunku żegnamy profesorów J. Tatonia i E. Szmátłocha oraz doc. L. Kłosiewicz-Latoszek.

Witamy natomiast wśród nad profesorów J. Kucha i M. Dłużniewskiego oraz doc. G. Nowicką.

Z poważaniem  
Marek Naruszewicz

# International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease

---



25.09.2001

Prof. Marek Naruszewicz  
President  
Polish Society for Atherosclerosis Research  
Dept. of Clinical Biochemistry  
al. Powstańców Wielkopolskich 72  
70-111 SZCZECIN  
Poland

**Chairman:**  
Gerd Assmann MD FRCP  
Institut für Arterioskleroseforschung  
Institut für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsmedizin  
Universität Münster  
Germany

**Secretary:**  
Mario Mancini MD  
Clinica Medica  
Università Federico II, Naples  
Italy

**Treasurer:**  
Walter Riesen PhD  
St. Gallen  
Switzerland

Dear Professor Naruszewicz,  
dear Professor Religa,

Thank you for your letter of August 27, which has been discussed at the Executive Committee Meeting of the *Task Force* at its recent assembly in New York. It is my pleasure to inform you that the *Task Force* would provide scientific patronage and assistance for the programme "**Poland free from premature mortality due to cardiovascular disease - give your heart a chance**".

It will be a pleasure to discuss further details at my forthcoming visit to Warsaw.

With kind regards,

Univ.-Prof. Dr. G. Assmann FRCP

**Secretariat:**  
Hcerdestr. 9  
48149 Münster  
Germany  
Tel. +49-251-274 864 (ISDN)  
Fax +49-251-274 865  
email: chdtask@uni-muenster.de  
Internet: www.chd-taskforce.de  
www.chd-taskforce.com

The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease Foundation serves the educational goals of the International Atherosclerosis Society and the World Heart Federation; its membership includes representatives from these organizations.

# III Raport Panelu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA

# 1

Etap 1

**Określ poziom lipidów – kompletny profil lipidowy – zachowując 9-12 godzinny okres na czczo**

Klasyfikacja wartości cholesterolu LDL, HDL oraz całkowitego, wg Adult Treatment Panel III (ATP III)

Cholesterol LDL – podstawowy cel terapii	poziom
< 100	optymalny
100 – 129	powyżej optymalnego
130 – 159	graniczny wysoki
160 – 189	wysoki
≥190	bardzo wysoki
<b>Cholesterol całkowity</b>	
<200	pożądany
200 – 239	graniczny wysoki
≥240	wysoki
<b>Cholesterol HDL</b>	
<40	niski
≥60	wysoki

# 2

Etap 2

**Wykryj obecność klinicznych cech miażdżycy, które określają wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń wieńcowych (lub ekwiwalentów ryzyka CNS)**

- ◆ CNS
- ◆ objawowe zwężenie tętnic szyjnych
- ◆ choroba tętnic obwodowych (kończyn dolnych)
- ◆ tętniak aorty brzusznej

# 3

Etap 3

**Określ występowanie głównych czynników ryzyka (innych niż wysoki poziom LDL)**

**Główne czynniki ryzyka, które determinują docelowe wartości LDL**

palenie papierosów

nadciśnienie tętnicze (> 140/90 mmHg lub przewlekła terapia hipotensyjna)

niski poziom cholesterolu HDL (<40 mg/dl)\*

wczesne występowanie CNS u krewnych I stopnia (<55. roku życia u krewnych płci męskiej, <65. roku życia u krewnych płci żeńskiej)

wiek (mężczyźni ≥45 roku życia; kobiety ≥55 roku życia)

\* Cholesterol HDL ≥60 mg/dl neutralizuje obecność jednego czynnika ryzyka

Jeżeli występują 2 lub więcej czynniki ryzyka, bez CNS lub jej ekwiwalentów, określ 10-letnie (krótkoterminowe) ryzyko CNS.

Trzy poziomy 10-letniego ryzyka:

- ◆ >20% – ekwiwalent CNS
- ◆ 10-20%
- ◆ <10%

Określ kategorię ryzyka:

- ◆ ustal docelowe wartości dla cholesterolu LDL
- ◆ określ potrzebę zmiany stylu życia
- ◆ określ poziom cholesterolu LDL wskazujący na konieczność rozpoczęcia terapii farmakologicznej

**Cholesterol LDL – wartości docelowe oraz decyzyjne do wprowadzenia zmiany stylu życia lub leczenia farmakologicznego**

Kategoria ryzyka	Wartość docelowa LDL	Wartość decyzyjna – zmiana stylu życia	Wartość decyzyjna – leczenie farmakologiczne
CHD lub jej ekwiwalenty (10-letnie ryzyko >20%)	< 100 mg/dl	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl – do rozważenia *)
2 lub więcej czynniki ryzyka (10-letnie ryzyko ≤20%)	< 130 mg/dl	≥130 mg/dl	10-letnie ryzyko 10-20% ≥130 mg/dl 10-letnie ryzyko <10 % ≥160 mg/dl
0-1 czynnik ryzyka*	< 160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl – do rozważenia)

\* Niektóre autorytety zalecają stosowanie leków obniżających cholesterol LDL w tej grupie ryzyka, jeśli nie udaje się uzyskać poziomu LDL <100 mg/dl za pomocą zmiany stylu życia. Inni zalecają stosowanie leków, które wpływają przede wszystkim na poziom trójglicerydów i HDL, np. kwas nikotynowy lub fibraty. W zależności od sytuacji klinicznej można również odstąpić od stosowania leków u tej kategorii chorych.

‡ Prawie wszystkie osoby z kategorii 0-1 czynnik ryzyka mają 10-letnie ryzyko wystąpienia CNS <10%, dlatego ocena ryzyka w tej kategorii nie jest konieczna.

Rozpocznij wprowadzanie zmian stylu życia, jeśli LDL przekracza wartości docelowe

- ◆ dieta:
  - tłuszcze nasycone < 7% zapotrzebowania kalorycznego, spożycie cholesterolu <200 mg na dzień
  - rozważ zwiększenie spożycia błonnika (10-25 g/dzień) oraz steroli roślinnych (2 g/dzień)
- ◆ kontrola masy ciała
- ◆ zwiększenie aktywności fizycznej

## Rozważ dodanie środków farmakologicznych, jeśli LDL przekracza odpowiednie wartości decyzyjne z tabeli Etapu 5

- ◆ rozważ równoczesne stosowanie środków farmakologicznych i postępowania nefarmakologicznego (zmiana stylu życia) dla kategorii ryzyka „CNS lub jej ekwiwalenty”
- ◆ rozważ dodanie środków farmakologicznych po 3 miesiącach od wprowadzenia zmiany stylu życia dla pozostałych kategorii ryzyka

### Leki wpływające na metabolizm lipoprotein

Klasa leków	Nazwa leku i dawkowanie	Wpływ na lipidy lub lipoproteiny	Działania niepożądane	Przeciwwskazania
Inhibitory reduktazy HMG CoA	Lovastatyna (20-80 mg) Pravastatyna (20-40 mg) Simvastatyna (20-80 mg) Fluvastatyna (20-80 mg) Atorvastatyna (10-80 mg) Cerivastatyna (0,4-0,8 mg)	LDL ↓18-55% HDL ↑5-15% TG ↓7-30%	Miopatia Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Bezwzględne: przewlekłe aktywne choroby wątroby  Względne: Równoczesne stosowanie niektórych leków*
Żywice jonowwymienne	Cholestyramina (4-16 g) Colestipol (5-20 g) Colesevelam (2,6-3,8 g)	LDL ↓15-30% HDL ↑3-5% TG brak wpływu lub ↑	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zaparcia Zmniejszone wchłanianie innych leków	Bezwzględne: dysbeta-lipoproteinemia TG > 400 mg/dl  Względne: TG > 200 mg/dl
Kwas nikotynowy	Kwas nikotynowy 1-3 g w zależności od formuły farmaceutycznej leku	LDL ↓5-25% HDL ↑15-35% TG ↓20-25%	Zaczerwienienie skóry Hiperglikemia Hiperurykemia (dna moczanowa) Zaburzenia żołądkowo – jelitowe Hepatotoksyczność	Bezwzględne: przewlekłe choroby wątroby Ostra dna moczanowa  Względne: Cukrzyca Hiperurykemia Choroba wrzodowa
Fibraty	Gemfibrozyl (600 mg) Fenofibrat (200 mg) Clofibrat (1000 mg)	LDL ↓5-20% (może się zwiększać u pacjentów z wysokim poziomem TG) HDL ↑10-20% TG ↓20-25%	Dyspepsja Kamica żółciowa Miopatia	Bezwzględne: Ostre choroby nerek Choroby wątroby

\* Cyklosporyna, antybiotyki makrolidowe, różne antybiotyki przeciwwgrzybicze, inhibitory cytochromu P450 (fibraty, kwas nikotynowy powinny być stosowane z ostrożnością)

## Zespół metaboliczny – konieczne odpowiednie postępowanie, jeśli jest obecny 3 miesiące po wprowadzeniu zmiany stylu życia

### Rozpoznanie zespołu metabolicznego

Czynnik ryzyka	
Otyłość typu brzuszego*	Obwód talii†
mężczyźni	>102 cm
kobiety	>88 cm
TG	≥150 mg/dl
HDL	
mężczyźni	<40 mg/dl
kobiety	<50 mg/dl
Ciśnienie tętnicze	≥130/≥85 mmHg
Glukoza na czczo	≥110 mg/dl

\* Nadwaga i otyłość są związane z insulinopornością i zespołem metabolicznym. W stosunku do wskaźnika masy ciała (BMI), otyłość brzuszna wyraźniej koreluje z występowaniem zespołu metabolicznego. Dlatego zaleca się przeprowadzanie prostego pomiaru obwodu talii.

† Niektórzy pacjenci płci męskiej, z niewielkiego stopnia otyłością brzuszną (obwód talii 94-102 cm), mogą prezentować zaawansowane zmiany w zakresie pozostałych czynników ryzyka zespołu metabolicznego. W takich przypadkach możliwy jest istotny wpływ czynników genetycznych determinujących insulinoporność. Pacjenci ci dobrze reagują na stosowane środki nefarmakologiczne.

### Postępowanie w zespole metabolicznym:

- ◆ postępowanie nefarmakologiczne
  - zwiększenie wysiłków mających na celu redukcję masy ciała
  - zwiększenie aktywności fizycznej
- ◆ zwalczanie lipidowych i nielipidowych czynników ryzyka zespołu metabolicznego, jeśli utrzymują się one mimo postępowania nefarmakologicznego
  - leczenie nadciśnienia tętniczego
  - stosowanie kwasu acetylosalicylowego u osób z CNS
  - obniżenie poziomu TG i/lub wzrost poziomu HDL (patrz Etap 9)

## Obniż poziom triglicerydów

### Klasyfikacja hipertriglicydemii wg ATPIII

TG < 150	poziom normalny
150-199	graniczny wysoki
200-499	wysoki
≥ 500	bardzo wysoki

### Postępowanie w przypadku hipertriglicydemii (≥150 mg/dl)

- ◆ nadrzędny cel to uzyskanie prawidłowych poziomów LDL
- ◆ intensyfikacja wysiłków mających na celu zmniejszenie masy ciała
- ◆ zwiększenie aktywności fizycznej
- ◆ jeśli nadrzędny cel jest osiągnięty (LDL) a TG ≥ 200 mg/dl, należy dążyć do utrzymywania cholesterolu całkowitego na poziomie tylko 30 mg/dl wyższym niż docelowa wartość LDL

### Wartości docelowe dla cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego w zależności od kategorii ryzyka

Kategoria ryzyka	Cholesterol LDL	Cholesterol całkowity
CHD lub jej ekwiwalenty (10-letnie ryzyko > 20%)	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
2 lub więcej czynniki ryzyka (10-letnie ryzyko ≤ 20%)	< 130 mg/dl	< 160 mg/dl
0-1 czynnik ryzyka	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl

**Jeśli TG utrzymują się w zakresie 200-499 mg/dl po osiągnięciu docelowych wartości dla LDL, rozważ dodanie środków farmakologicznych aby osiągnąć docelowe wartości dla cholesterolu całkowitego:**

- intensyfikacja leczenia obniżającego poziom LDL, lub
- dodaj kwas nikotynowy lub fibrat w celu obniżenia poziomu VLDL

**Jeśli TG utrzymują się powyżej 500 mg/dl, najpierw obniż poziom triglicerydów, aby zapobiec zapaleniu trzustki:**

- dieta niskotłuszczowa (≤ 15% zapotrzebowania kalorycznego)
- zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej
- fibrat lub kwas nikotynowy
- jeśli TG < 500 mg/dl, kontynuuj leczenie obniżające poziom LDL

### Postępowanie w przypadku niskiego poziomu HDL (< 40 mg/dl)

- ◆ najpierw uzyskaj docelowe wartości LDL
- ◆ intensyfikacja wysiłków mających na celu zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej
- ◆ jeśli TG utrzymują się w zakresie 200-499 mg/dl, należy dążyć do uzyskania wartości docelowych dla cholesterolu całkowitego
- ◆ jeśli TG < 200 mg/dl (izolowany niski poziom HDL) dla kategorii „CNS lub jej ekwiwalenty”, rozważ wprowadzenie kwasu nikotynowego lub fibratu

# Mężczyźni

## Ocena 10-letniego ryzyka dla mężczyzn

Wiek	Punkty
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Cholesterol całkowity	punkty				
	wiek 20-39	wiek 40-49	wiek 50-59	wiek 60-69	wiek 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	punkty				
	wiek 20-39	wiek 40-49	wiek 50-59	wiek 60-69	wiek 70-79
Niepalący	0	0	0	0	0
Palący	8	5	3	1	1

HDL (mg/dl)	Punkty
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Skurczowe ciśnienie tętnicze	nieleczone	leczone
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Całkowita liczba punktów	10-letnie ryzyko %
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

# Kobiety

## Ocena 10-letniego ryzyka dla kobiet

Wiek	Punkty
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Cholesterol całkowity	punkty				
	wiek 20-39	wiek 40-49	wiek 50-59	wiek 60-69	wiek 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	punkty				
	wiek 20-39	wiek 40-49	wiek 50-59	wiek 60-69	wiek 70-79
Niepalący	0	0	0	0	0
Palący	9	7	4	2	1

HDL (mg/dl)	Punkty
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Skurczowe ciśnienie tętnicze	nieleczone	leczone
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Całkowita liczba punktów	10-letnie ryzyko %
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30



dr hab. M. Iskra,



dr hab. M. Pioruńska-Stolzmann

# Przeciwtleniające

## właściwości lipoprotein o wysokiej gęstości i ich zmiana w reakcji ostrej fazy

### Wstęp

Przeciwmiażdżycowe działanie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) związane jest głównie z transportem zwrotnym cholesterolu, czyli procesem jego przemieszczania z tkanek obwodowych do wątroby. W wyniku działania LCAT związanej z cząstkami HDL zawierającymi apo A-I, cholesterol zostaje zestryfikowany, a powstający gradient stężenia powoduje przemieszczanie wolnego cholesterolu z tkanek i innych lipoprotein do cząstek HDL. W wyniku tego procesu zmniejsza się gęstość HDL, co prowadzi do utworzenia HDL<sub>2</sub>, odpowiadających za dostarczanie cholesterolu do wątroby. Poziom cholesterolu w HDL (HDL-cholesterol) niższy od 0,9 mmol/l został uznany za jeden z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (chns) (59).

HDL są klasą lipoprotein, których składnik białkowy jest niezwykle różnorodny (24). Subpopulacje HDL zawierają prawie wszystkie, oprócz apo B, znane apolipoproteiny, a więc: AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, D, E, G, H i J (18, 25). Krążące cząstki HDL zawierają białka przenoszące lipidy, w tym estry cholesterolu (Cholesteryl Ester Transfer Protein, CETP) i fosfolipidy (Phospholipid Transfer Protein, PLTP), białka ostrej fazy (m. in. składnik surowicy amyloidu A, SAA) (23). Skład i struktura HDL ulega remodelowaniu przez enzymy, do których należą LCAT, odpowiedzialny za estryfikację cholesterolu, lipaza lipoproteinowa i lipaza wątrobową (25, 42, 44).

Działanie przeciwmiażdżycowe HDL jest jednak bardziej różnorodne i wykracza poza ich udział w transporcie zwrotnym cholesterolu. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że HDL biorą udział także w innych procesach związanych z patogenezą miażdżycy (45, 46). Stwierdzono, że cząstki te wywierają ochronny wpływ na komórki śródbłonna, hamują aktywację i adhezję leukocytów do śródbłonna, modulują procesy krzepnięcia krwi i fibrynolizy, mogą ponadto przeciwdziałać utleniającej modyfikacji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) (16, 40, 45, 50).

Utleniająca modyfikacja lipoprotein wnioskujących do ściany naczyniowej i tam zatrzymanych została uznana za wczesne istotne zdarzenie w rozwoju zmian miażdżycowych (40). Utlenienie reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych obecnych w fosfolipidach w LDL jest pierwszym etapem ciągu zdarzeń, prowadzących do pęknięcia łańcucha węglowego i utworzenia aldehydów, które mogą modyfikować reszty lizylowe w apolipoproteinie B. Zmodyfikowana apo B nie jest dłużej rozpoznawana przez receptor makrofagów, co prowadzi do nieregularnego przyjmowania cholesterolu z LDL i tworzenia komórek piankowatych, a w rezultacie do utworzenia nacieczeń lipidowych, pierwszej fazy zmian miażdżycowych.

Utlenione LDL zawierają szeroką grupę zmodyfikowanych cząstek różniących się stopniem utlenienia, od umiarkowanego (minimally modified LDL, MM-LDL) do znaczne-

go (oxidized LDL, Ox-LDL) (40, 41). Ox-LDL zawierają produkty utleniania lipidów, mają większą ruchliwość elektroforetyczną, wychwytywane są przez receptory zmiatające (scavenger receptor) oraz wykazują właściwości cytotoksyczne dla komórek ściany naczyniowej. MM-LDL zawierają mniej produktów utleniania lipidów, wychwytywane są przez natywne receptory LDL, indukują wiązanie monocytów przez komórki śródbłonna, stymulują produkcję czynników chemotaktycznych.

W stresie oksydacyjnym nie tylko cząstki LDL podatne są na działanie czynników utleniających, lecz także wszystkie inne lipidy, włączając te obecne w HDL (3). Jak wykazano, cząstki HDL są głównym nośnikiem wodoronadtlenków lipidowych w osoczu zdrowych osób (7). Zmodyfikowane HDL nie zachowują zdolności transportu zwrotnego cholesterolu (39). Hamowanie utleniania HDL może więc zachowywać przeciwmiażdżycową funkcję HDL w transporcie zwrotnym cholesterolu jak również w ochronie LDL przed utlenieniem (21, 30, 63).

HDL są nośnikami enzymów hamujących utleniającą modyfikację lipidów; należą do nich paraoksonaza (PON) i acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki krwi (PAF AH) (16, 24, 28, 48, 58). Badania *in vitro* wykazały, że enzymy te hamują utlenianie LDL i przekształcają biologicznie aktywne produkty w związki nieaktywne (32, 44). Model mechanizmu, zgodnie z którym HDL niszczy biologicznie aktywne lipidy w MM LDL zakłada, że reaktywne formy tlenu w ścianie tętniczej, a więc w obszarach odizolowanych od przeciwutleniaczy osocza, mogą powstawać przez działanie między innymi cyklooksygenazy, lipoksygenazy, indukowanej syntazy NO, cytochromu 450, w oddychaniu mitochondrialnym lub w obecności wolnych jonów żelaza. Powstałe wówczas wolne rodniki tlenowe mogą „obsiewać” LDL wewnątrz przestrzeni podśródbłonkowej przez tworzenie utlenionych fosfolipidów, które mogą być substratem dla PON obecnej w HDL. W przypadku, gdy stężenie PON jest obniżone lub poziom nadtlenków lipidowych jest nadmiernie wysoki, utlenione fosfolipidy mogą ulegać fragmentacji i tworzyć cząsteczki, które wywołują charakterystyczną odpowiedź zapalną w komórkach śródbłonna. Powstałe fragmenty fosfolipidów mogą być substratami dla drugiej linii obrony, czyli PAF AH, która hydrolizuje biologicznie aktywne lipidy do cząsteczek nie wywołujących odpowiedzi zapalnej w komórkach śródbłonna indukowanej przez MM LDL. Dalszy utleniający rozkład lipidów w LDL prowadzi do odkładania wysoce utlenionych LDL w martwiczym rdzeniu zaawansowanych zmian miażdżycowych (63).

Hydroliza produktów utleniającej modyfikacji fosfolipidów, odbywająca się *in vivo*, służyć może trzem celom:

- odnowie integralności błony przez reacylowanie pochodnych lizo- resztami długołańcuchowych kwasów tłuszczowych,
- uniknięciu dalszych procesów utleniania przez wychwytywanie aktywnych fosfolipidów, które mogłyby wzmacniać peroksydację lipidów,
- degradacji utleniająco zmodyfikowanych fosfolipidów, które produkowane w dużych ilościach mogą być toksyczne lub mieć różne patofizjologiczne działanie (56).

Sugeruje się, że ochronna rola HDL może zależeć nie tylko od stężenia w nich cholesterolu, ale również od ilości cząstek HDL, które zawierają enzymy ochronne (PON, PAF AH). Relacja między cząstkami HDL zawierającymi te enzymy i cząstkami bez nich jest uwarunkowana genetycznie oraz czynnikami środowiskowymi (40). Czynniki genetyczne decydują o istnieniu izoform PON i PAF AH oraz ich poziomie w osoczu. Czynniki środowiskowe, np. hipercholesterolemia, przyczyniają się do gromadzenia LDL w przestrzeni podśródbłonkowej, a inne, jak palenie papierosów i cukrzyca, zwiększają stres oksydacyjny (63).

### Paraoksonaza

Paraoksonaza (PON) jest enzymem syntetyzowanym w wątrobie, a w surowicy krwi związana jest z cząstkami HDL zawierającymi apo A I i apo J (20, 22, 34, 43). Należy do klasy hydrolaz (EC 3.1.8.1) i hydrolizuje wiązanie estrowe w związkach fosforoorganicznych. Nazywa PON związana jest z faktem, że enzym ten hydrolizuje wiązanie fosforanowe w insektycydach (paraoxon) i gazach nerwowych. Podobny typ wiązania występuje w nadtlenkach fosfolipidów oraz wodoronadtlenkach estrów cholesterolu (3).

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zarówno oczyszczona PON jak i cząstki HDL zawierające PON rozkładały nadtlenek wodoru produkowany w stresie oksydacyjnym w miażdżycy (3). W surowicy krwi chorych po zawale serca (37), z rodzinną hipercholesterolemią (33) i cukrzycą (1, 33), wykazano obniżoną aktywność PON w porównaniu z osobami zdrowymi. W cząstkach HDL wyizolowanych z surowicy krwi ludzi zdrowych stwierdzono odwrotną zależność podatności HDL na utlenianie i aktywności PON (3). HDL wzbogacone o PON posiadają aktywność peroksydazową, która może warunkować ochronny wpływ PON wobec lipoprotein. Enzym ten hamuje utlenianie lipoprotein i przyczynia się do redukcji już powstałych nadtlenków lipidowych, dlatego

uważa się, że obecność PON w HDL może być jednym z powodów przeciwutleniającego i przeciwmiażdżycowego działania HDL (27, 29, 30, 63). Badania sugerują, że PON hamuje zwłaszcza tworzenie umiarkowanie zmodyfikowanych LDL, gdyż może oddziaływać nawet na niewielkie ilości nadtlenu powstających na etapie tzw. obsiewania cząstek HDL reaktywnymi formami tlenu (1, 3, 13, 30, 63). Usunięcie nawet małych ilości nadtlenu lipidowych może istotnie opóźnić dalsze etapy utleniania lipoprotein następujące w obecności jonów metali przejściowych (3, 40).

U ludzi wyizolowano w osoczu cząstki HDL zawierające apo J, z którą związana jest PON. PON może istnieć w dwóch formach o różnych stanach utlenienia: jedna zawiera wszystkie reszty cysteinowe wolne, druga posiada mostek dwusiarczkowy między Cys 42 i Cys 353 (22). Specyficzność PON wobec substratów endogennych surowicy i tkanek nie została dotychczas dobrze scharakteryzowana, do monitorowania aktywności tego enzymu stosowane są więc syntetyczne substraty (3, 55). PON wymaga obecności jonów  $Ca^{2+}$  dla wykazania swej aktywności, a czynniki chelatujące (np. EDTA) są jej inhibitorami. Jednak działanie przeciwutleniające HDL wykazano również w sytuacji braku jonów  $Ca^{2+}$ , co wskazuje, że PON nie jest jedynym enzymem, dzięki któremu HDL hamuje utlenianie LDL (14).

PON występuje w dwóch genetycznie uwarunkowanych odmianach polimorficznych różniących się substytucją aminokwasów w pozycjach 55 (Met(r)Leu) i 192 (Arg(r)Gln) (5, 6, 44, 53). Zamiana aminokwasów w pozycji 192 jest główną przyczyną polimorfizmu PON 1, ważnego dla wykazania zdolności HDL do ochrony LDL przed utleniającą modyfikacją *in vitro* oraz związku między allelami PON 1 i chorobą wieńcową serca (9, 20, 27, 31). PON ma również aktywność arylosterazową, która nie wykazuje polimorfizmu. Ludzka PON 1 występująca w surowicy krwi jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 45 kD,  $Ca^{2+}$ -zależną esterazą. PON 1 jest składnikiem krążących cząstek HDL i może hydrolizować wodoronadtlenki fosfolipidów oraz estrów cholesterolu (29, 34).

### Acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki krwi

Czynnik aktywujący płytki krwi, czyli 1-O-alkilo-2-acetylo-sn-glicerolo-3-fosfocholina (Platelet activating factor, PAF), jest biologicznie aktywnym fosfolipidem, prozapalnym mediatorem produkowanym przez komórki zapalne, między innymi neutrofile i monocyty. PAF nie jest magazynowany lecz syntetyzowany zależnie od potrzeb z odpowiedniej po-

chodnej fosfolipidowej 1-alkiloglicerol-fosfocholiny przez acetylo CoA w komórkach krwi i innych tkanek. Biosynteza PAF jest ściśle regulowana, wymaga obecności fosfolipidów zawierających arachidonian, np. 1-alkilo-2-arachidonylo-glicerolofosfocholiny. Reakcja odłączenia *sn*-2 arachidonianu z fosfolipidu powoduje utworzenie lizo-PAF i jest kontrolowana enzymatycznie przez *sn*-2 acylohydrolazę, dotąd niezidentyfikowaną, oraz przez niezależną od CoA transacylazę (CoA-independent transacylase, CoA-IT) (65). Istnieją dwie formy PAF: klasyczna, zawierająca w *sn*-1 grupę alkilową, oraz acyloPAF, gdzie w *sn*-1 jest przyłączona grupa acylowa pochodząca z kwasu tłuszczowego. Obie formy mają różne aktywności biologiczne i metabolizowane są różnymi drogami.

PAF jest jednym z najbardziej aktywnych biologicznie czynnych związków. W stężeniach tak małych jak  $10^{-11}$  mol/l powoduje agregację płytek krwi, ma właściwości hipotensyjne i wrzodotwórcze, bierze udział w różnych reakcjach odpowiedzi biologicznych, włączając chemotaksję i fosforylowanie białka. PAF stymuluje płytki krwi, neutrofile i inne komórki prozapalne, jest ważnym sygnałem w zapaleniu i alergii, w układzie nerwowym i rozrodczym. Działa przez wiązanie do receptora o wysokim powinowactwie zlokalizowanego na powierzchni odpowiednich komórek, jednak mechanizm tych reakcji nie został jeszcze wyjaśniony.

Degradacja PAF jest katalizowana przez specyficzną acetylohydrolazę PAF (Platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) (EC 3.1.1.47) należącą do klasy hydrolaz. Enzym ten, usuwając resztę *sn*-2 acetylową z PAF, wytwarza biologicznie nieczynną lizo-PAF, dzięki czemu inaktywuje PAF i określa jego gromadzenie w tkankach.

PAF-AH jest obecna w tkankach i krwi ssaków, zmiany jej aktywności w osoczu obserwowano w różnych stanach chorobowych u ludzi. Sugeruje się, że enzym ten działa *in vivo* jako zmiatacz utleniająco zmodyfikowanych LDL, przez rozkładanie utlenionej fosfatydylocholiny i uwalnianie toksycznych dla komórki lizo-fosfatydylocholiny oraz utlenionych wolnych kwasów tłuszczowych (10, 64). Rola PAF-AH osocza jest więc szersza niż poprzednio uważano, a niedobór tego enzymu uważany jest za jeden z czynników ryzyka miażdżycy (10,60).

W osoczu PAF-AH związana jest głównie z LDL (60–80%), a pozostała część z HDL (36, 64). Obecność PAF-AH w HDL została stwierdzona dzięki przeciwciałom otrzymanym dla PAF-AH uzyskanej z LDL. Potwierdzona została identyczna struktura białkowa (57) oraz podobna specyficzność substratowa (64) enzymu obecnego w LDL i w HDL.

Zaproponowanych zostało kilka mechanizmów, zgodnie z którymi PAF-AH zawarta w HDL może chronić LDL przed utlenieniem przez:

- hydrolizę biologicznie aktywnych utlenionych fosfolipidów obecnych w MM LDL do lizofosfatydylocholiny i produktów fragmentacji kwasów tłuszczowych,
- napełnienie cząstek MM LDL aktywną PAF-AH, która hydrolizuje zmodyfikowane fosfolipidy w nich obecne, a następnie przeniesienie produktów ich hydrolizy do HDL (64).

Ochronne działanie cząstek HDL nie wynika jednak wyłącznie z tego, że mogą one być źródłem PAF-AH, lecz także z roli, jaką pełnią w jej redystrybucji między cząstkami LDL, z których nie wszystkie zawierają ten enzym (64).

Aktywność podobną do PAF-AH wykazuje fosfolipaza  $A_2$  obecna w cząstkach LDL i specyficzna wobec utlenionych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (64). Rodzina fosfolipaz ( $PLA_2$ ) obejmuje enzymy katalizujące hydrolizę wiązania estrowego *sn-2* w fosfolipidach, w tym także w utlenionych fosfolipidach, co prowadzi do wydzielenia lizofosfatydylocholiny i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (54). Ekspresję fosfolipazy  $A_2$  związanej z lipoproteinami ( $Lp-PLA_2$ ) stwierdzono w zmianach miażdżycowych w ścianie tętniczej, co sugeruje, że może tam odbywać się rozkład utleniająco zmodyfikowanej fosfatydylocholiny, a modulowanie aktywności  $Lp-PLA_2$  może prowadzić do przeciwmiażdżycowego działania enzymu w ścianie tętniczej (15). Kofaktorem aktywności fosfolipaz  $A_2$  są jony  $Ca^{2+}$ , lecz nie dla PAF-AH, dlatego też EDTA nie hamuje istotnie hydrolizy PAF.

Oprócz aktywności pozakomórkowej PAF-AH w osoczu, stwierdzono także wewnątrzkomórkową aktywność enzymu. Wewnątrz- i zewnątrzkomórkowa PAF-AH wykazują podobne właściwości, a odróżnić można je na podstawie różnych kryteriów. Wewnątrzkomórkowa PAF-AH reguluje poziom PAF np. w makrofagach i płytkach krwi. Wysoki poziom aktywności enzymatycznej PAF-AH występuje w erytrocytach. Jej funkcją, jak stwierdzono, jest ochrona erytrocytów przed uszkodzeniem spowodowanym przez utlenianie fosfolipidów błonowych. PAF-AH erytrocytów jest specyficzna dla krótkich lub utlenionych reszt acylowych obecnych w pozycji *sn-2* (56, 64). Utlenianie lipidów jest wzmożone w obecności hemoglobiny i wysokiego ciśnienia parcjalnego tlenu. Hydroliza produktów utleniającej modyfikacji fosfolipidów z udziałem PAF-AH odbywa się zwłaszcza na wewnętrznych powierzchniach błon (interface membrane), będących pierwotnym miejscem ich generowa-

nia. PAF-AH erytrocytów jest wrażliwa na utlenianie, dlatego wymaga obecności czynników redukujących dla wykazania największej aktywności. Aktywność ta jest hamowana przez jony metali ciężkich (Pb, Co, Cu), co sugeruje, że enzym posiada wolne grupy -SH istotne dla aktywności (56).

Erytrocytarna PAF-AH jest niezależna od  $Ca^{2+}$  i posiada podobną specyficzność substratową do PAF-AH osocza u ludzi. Podobieństwo obu enzymów to selektywność dla krótkich łańcuchów acylowych ( $n < 5$ ) w pozycji *sn-2* i preferowanie choline w polarnej „głowie”. Mogą więc hydrolizować fosfolipidy błonowe, zawierające krótkie reszty acylowe w pozycji 2, powstałe podczas utleniającej modyfikacji reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (56). Okazuje się to istotne w działaniu enzymu, gdyż jak wykazano, erytrocyty u ludzi nie mają zdolności do syntezy PAF ani nie degradują wydajnie egzogenego PAF, jednak prawdopodobnie generują utlenione fosfolipidy w wyniku stresu oksydacyjnego, na który narażone są w trakcie życia. (56).

### Właściwości HDL w reakcji ostrej fazy

Cząstki HDL w stanie podstawowym zawierają enzymy, które mogą rozkładać utlenione lipidy. Jednak w pewnych warunkach, między innymi w reakcji ostrej fazy, przeciwutleniająca natura HDL zostaje zmieniona (7, 11, 62). Zmiany składu lipidów i białek oraz aktywności enzymów prowadzą do utworzenia cząstek HDL o działaniu prozapalnym, sprzyjającym rozwojowi miażdżycy (4, 23, 52). Prawidłowe HDL mogą zostać przekształcone w HDL ostrej fazy (Acute Phase HDL, AP-HDL) zarówno w wyniku odpowiedzi ostrej fazy jak i w chorobach o przedłużonym stanie ostrej fazy (23, 51). Odpowiedź ostrej fazy jest systemową reakcją na infekcyjne i nieinfekcyjne procesy destrukcyjne tkanek. Jedną z dramatycznych zmian występujących podczas reakcji ostrej fazy jest synteza w wątrobie licznych białek osocza, zwanych białkami ostrej fazy. W przeciwieństwie do natywnych HDL, które hamują utleniającą modyfikację LDL i adhezję monocytów do komórek śródbłonna w hodowli komórek ściany tętniczej, AP-HDL wzmagają adhezję monocytów (61), stają się cząstkami prozapalnymi, niezdolnymi do ochrony LDL przed utleniającą modyfikacją (51). Procesy lokalnej modyfikacji LDL w ścianie tętniczej i wnikanie monocytów w miejscach zapalnych może być wzmożone podczas reakcji ostrej fazy.

Znany jest fakt, że w reakcji ostrej fazy zmienia się istotnie skład lipoprotein osocza. Lipoproteiny oddziałują z białkami ostrej fazy, głównie z białkiem C-reaktywnym (CRP)

i składnikiem surowiczym amyloidu A (serum amyloid A, SAA). CRP wiąże się z lipoproteinami zawierającymi apo B, zaś SAA znaleziono związane prawie wyłącznie z HDL. Jak wykazano, w HDL wzrasta znacznie zawartość białka SAA przy jednoczesnym obniżeniu apo A-I (17, 52, 61). W badaniach na królikach stwierdzono sześćdziesięciokrotny wzrost zawartości SAA w osoczu po iniekcji olejku krotonowego (standardowa technika wywołująca odpowiedź ostrej fazy), osiągający maksimum trzeciego dnia po iniekcji (61). Wzrost stężenia SAA odbywał się równolegle ze spadkiem apo AI w HDL i jednoczesnym obniżeniem aktywności PON i PAF AH. Migracja monocytów do przestrzeni podśródbłonkowej hodowli komórkowej wzrastała po iniekcji równolegle ze wzrostem SAA i spadkiem apo AI. Po czterech dniach poziom SAA obniżył się, wzrosły stężenia apo AI oraz aktywności PON i PAF AH, a cząstki HDL wykazywały większą zdolność ochrony komórek przed migracją monocytów. Sugerowano, że zamiana apo A-I na SAA w HDL podczas reakcji ostrej fazy może powodować także obniżenie aktywności LCAT i związany z tym mniejszy wpływ cholesterolu z komórek peryferyjnych (8, 61).

Badania cząstek HDL uzyskanych od chorych z chorobą niedokrwienną serca (chns) poddanych operacji serca wykazały ich odmienne właściwości wobec LDL (61). HDL pobrane przed operacją zapobiegały łagodnemu utlenianiu LDL indukowanemu przez komórki śródbłonka i mięśni gładkich ściany tętniczej. Zapobiegały w ten sposób indukcji białek pośredniczących w migracji monocytów do przestrzeni podśródbłonkowej wytworzonej w hodowli komórkowej. Natomiast HDL pobrane od tych samych chorych po operacji, czyli podczas reakcji ostrej fazy, nie były tak efektywne w podobnym zakresie stężeń w zapobieganiu tworzenia wodoronadtlenków lipidowych z udziałem LDL dodanych do hodowli komórkowej. Ponadto HDL pobrane podczas reakcji ostrej fazy wzmagają indukowaną przez LDL migrację monocytów do przestrzeni podśródbłonkowej (61).

Reakcja ostrej fazy wpływa również na zmianę aktywności PON i PAF AH zawartych w cząstkach HDL. Wykazane zostało ponad czterokrotne zmniejszenie aktywności PON i ośmiokrotne zmniejszenie aktywności PAF AH u chorych po operacji serca w porównaniu ze stanem przed operacją (61). Inkubacja AP-HDL z oczyszczoną PON lub PAF AH przywracała aktywność przeciwutleniającą cząstek HDL. Badania te sugerują, że oba enzymy mogą zostać usunięte z HDL podczas reakcji ostrej fazy, natomiast inkubacja z oczyszczonymi enzymami przywraca cząstkom HDL przeciwutleniające wobec LDL właściwości.

Utleniająca modyfikacja LDL przez AP-HDL może być w pewnym stopniu powodowana obecnością w nich śladowych ilości ceruloplazminy (Cp) i transferyny (Tf). Badania u ludzi wykazały, że Cp może łączyć się z HDL podczas reakcji ostrej fazy i przyczynić się do przekształcenia HDL z cząstek przeciwzapalnych w prozapalne. Stosując technikę Western blott wykazano obecność Cp i Tf w cząstkach HDL pobranych po operacji, ale nie przed, u tych samych chorych (8, 61). Cp i Tf stanowią źródła jonów metali przejściowych dla reakcji utleniania lipidów. Podwyższoną aktywność Cp w osoczu stwierdzono u chorych z miażdżycą tętnic już 20 lat temu i uznano ją za niezależny czynnik ryzyka chns. Cp jest białkiem ostrej fazy i znaczny jej wzrost obserwowano w AP-HDL, ale nie w prawidłowych HDL. Oczyszczona Cp nie wpływała na adhezję monocytów, lecz stymulowała ich adhezję indukowaną przez LDL. Ponadto oczyszczona Cp, inkorporowana do natywnych HDL, powodowała, że HDL nie wykazywały ochronnej roli wobec utleniania LDL (12). Badania *in vitro* wykazały, że niezdegradowana Cp może pośredniczyć w utlenianiu LDL, przy czym jak wykazano, proutleniająca aktywność Cp wymaga niezmiętej cząsteczki o masie 132 kD, zaś znaczna część przeciwutleniającej aktywności Cp może wynikać z obecności jej produktów degradacji proteolitycznej (38). Należy spodziewać się, że zwłaszcza w kwaśnym pH, podobnym do tego, jakiego można oczekiwać w obszarze zapalenia, utlenianie LDL przez Cp jest wzmożone (26). W reakcji ostrej fazy nowo syntetyzowana Cp zachowuje się proutleniająco w HDL wobec lipoprotein lub lipidów błonowych, przekształcając HDL z przeciwzapalnych w prozapalne cząstki. Gdy reakcja ostrej fazy ustępuje, degradacja proteolityczna Cp może wpływać na utratę proutleniającej aktywności i powrót HDL do cząstek o właściwościach przeciwutleniających.

### Podsumowanie

Badania przeprowadzone *in vitro* wskazują, że obniżenie aktywności PON i PAF AH oraz wzrost SAA, przy jednoczesnym spadku apo AI, oraz pojawienie się Cp i Tf w cząstkach HDL w reakcji ostrej fazy, powodują utratę przeciwutleniających właściwości przez AP-HDL wobec LDL. W powiązaniu z wynikającą z tego wzmożoną adhezją monocytów do komórek śródbłonka, mogą to być czynniki przyczyniające się do przekształcenia HDL z cząstek o charakterze przeciwzapalnym w prozapalne. Zmiany w składzie cząstek HDL, indukowane przez reakcję ostrej fazy, mogą wpływać na wzrost lokalnej modyfikacji

utleniającej LDL w ścianie tętniczej oraz zwiększać infiltrację monocytów do miejsc zapalnych.

W odróżnieniu od LDL, cząstki HDL porównuje się do kameleona wśród lipoprotein, gdyż potrafią zmienić zarówno swój kolor, reprezentowany przez związane z nimi enzymy i apoproteiny, jak i krajobraz, przez zmianę składu charakterystycznego dla cząstek prawidłowych do stanu w reakcji ostrej fazy a następnie powrót do składu prawidłowego (34).

### Streszczenie

HDL są klasą lipoprotein o różnorodnym składzie białek, zawierają niemal wszystkie znane, oprócz apo B, apolipoproteiny, białka przenoszące lipidy, białka ostrej fazy. Od niedawna wiadomo, że HDL zawierają enzymy chroniące lipidy przed utleniającą modyfikacją; należą do nich paraoksonaza (PON) i acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki krwi (PAF AH). Przeciwuutleniające działanie HDL związane jest z hamowaniem utleniania LDL i przekształcaniem biologicznie aktywnych utlenionych fosfolipidów w związki nieaktywne.

PON jest esterazą, zależną od jonów  $Ca^{2+}$ , katalizuje hydrolizę związków fosforoorganicznych oraz wodoronadtlenków fosfolipidów, hamuje tworzenie umiarkowanie zmodyfikowanych LDL. PAF AH należy do hydrolaz, usuwa resztę *sn-2* acetylową z PAF wytwarzając biologicznie nieczynną lizo-PAF. Enzym ten jest selektywny dla krótkich łańcuchów acylowych w pozycji 2 i choliny w polarnej „głowie”, hydrolizuje zmodyfikowane fosfolipidy z MM LDL do lizofosfatydylocholiny i produktów fragmentacji kwasów tłuszczowych.

W reakcji ostrej fazy prawidłowe HDL o przeciutuleniającym charakterze mogą zostać zmienione w HDL ostrej fazy (AP-HDL). Zmniejsza się aktywność zawartych w nich PON i PAF AH, wzrasta zawartość SAA przy jednoczesnym obniżeniu apo AI, pojawiają się Cp i Tf, będące potencjalnym źródłem wolnych jonów miedzi i żelaza dla utleniania lipidów. AP-HDL wzmagają adhezję monocytów do komórek śródbłonna i ich migrację do przestrzeni podśródbłonkowej, stają się cząstkami o protleniającym działaniu, niezdolnymi do ochrony LDL przed utleniającą modyfikacją. Inkubacja AP-HDL z oczyszczoną PON lub PAF AH przywracała przeciwutleniające właściwości HDL. Zmiany w składzie cząstek HDL indukowane przez reakcję ostrej fazy mogą wpływać na wzrost lokalnej modyfikacji utleniającej LDL w ścianie tętniczej; może również wzrastać infiltracja monocytów do miejsc zapalnych.

### Summary

HDL is a class of lipoproteins containing almost all apolipoproteins, lipid transferring proteins, and acute phase proteins. Recently HDL was shown to act as a carrier of enzymes preventing the oxidative modification of LDL, paraoxonase (PON) and platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF AH). Atheroprotective effect of HDL is related to the destruction of biologically active lipids in mildly-oxidized LDL (MM-LDL).

PON is a serum calcium-dependent esterase that catalyzes the hydrolysis of phosphoorganic compounds and lipid hydroperoxides, and inhibits formation of MM-LDL. PAF AH is a hydrolase that removes *sn-2* acetyl residue from PAF and produces biologically inactive lyso-PAF. It can also hydrolyze selectively phospholipids that possess short chain acyl group in the position 2 and choline in „polar” head. Both PON and PAF AH may reduce the content of biologically active oxidized phospholipids in MM-LDL and account for the inverse relationship between HDL and the risk of clinical events caused by atherosclerosis.

Alterations in the HDL protein content are induced by the acute-phase response. HDL is converted from an anti-oxidative molecule to a pro-oxidative one during an acute phase reaction (APR) and acute-phase-HDL (AP-HDL) is produced. The activity of PON and PAF AH is decreased in AP-HDL, the content of serum amyloid A is increased with subsequent decrease in apo A, ceruloplasmin (Cp) and transferrin (Tf) are detected. AP-HDL enhances monocyte adhesion to endothelial cells and its migration into the subendothelial space in the artery wall cocultures. Incubation of AP-HDL with purified PON or PAF AH resulted in the recovery of antioxidative HDL. Changes in the HDL composition induced during APR may contribute to the local oxidative modification of LDL in the arterial wall and intensify the monocyte infiltration into the inflammatory sites.

### Adres autorów:

Zakład Chemii Ogólnej, Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej  
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Grunwaldzka 6  
60-780 Poznań

## Piśmiennictwo:

1. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN (1995) Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1812-1818. **2.** Aviram M (2000) Paraoksonaza a podatność na choroby układu sercowo-naczyniowego. *Czynnik Ryzyka* 4/99-1/00:8-15. **3.** Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN (1998) Paraoksonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. *J Clin Invest* 101:1581-1590.
4. de Beer FC, Connell PM, Yu J, de Beer MC, Webb NR, van der Westhuizen DR (2000) HDL modification by secretory phospholipase A2 promotes scavenger receptor class B type I interaction and accelerates HDL catabolism. *J Lipid Res* 41:1849-1857.
5. Blatter Garin M-C, James RW, Dussoix P, Blanche H, Passa P, Froguel P (1997) Paraoksonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. *J Clin Invest* 99:62-66. **6.** Boright AP, Connelly PW, Brunt JH, Scherer S, Tsiu L-C, Hegele RA (1998) Genetic variation in paraoksonase-1 and paraoksonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. *Atherosclerosis* 139:131-136. **7.** Bowry VW, Stanley KK, Stocker R (1992) High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10316-10320. **8.** Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM (1989) Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 30:39-49. **9.** Cao H, Girard Globa A, Berthezene F, Moulin P (1999) Paraoksonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q(r)R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 40:133-139.
10. Caslake MJ, Packard J, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH (2000) Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 150:413-419. **11.** Castellani LW, Navab M, Van Lenten BJ, Hedrick CC, Hama SY, Goto AM, Fogelman AM, Lusis AJ (1997) Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles. *J Clin Invest* 100:464-474. **12.** Ehrenwald E, Chisolm GM, Foz PL (1994) Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest* 93:1493-1501. **13.** van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HFJ (1999) Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoksonase activity: a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 147:405-410. **14.** Graham A, Hassall DG, Rafique S, Owen JS (1997) Evidence for a paraoksonase-independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 135:193-204.
15. Hakkinen T, Tuoma JS, Hiltunen MO, Macphee CH, Milliner KJ, Patel L, Rice SQ, Tew DG, Karkola K, Yla-Herttuala S (1999) Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(12):2909-2917. **16.** Hasselwander O, McEnery J, McMaster D, Fogarty DG, Nicholls DP, Maxwell AP, Young IS (1999) HDL composition and HDL antioxidant capacity in patients on regular haemodialysis. *Atherosclerosis* 143:125-133. **17.** Hayat S, Raynes JG (2000) Acute phase serum amyloid A protein increases high density lipoprotein binding to human peripheral blood mononuclear cells and an endothelial cell line. *Scand J Immunol* 51:141-146. **18.** Hayek T, Oiknine J, Dankner G, Brook JG, Aviram M (1995) HDL apolipoprotein A-I attenuates modification of low density lipoprotein: studies in transgenic mice. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33:721-725. **19.** Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, Harper CM, Yoo CM, Kim SM, Wong H, Peters AL (2000) Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 43:312-320.
20. Helbecque N, Cottel D, Meirhaeghe A, Dallongeville J, Amouyel P (1999) Paraoksonase (Gln192 -Arg) polymorphism in French type 2 diabetics. *Atherosclerosis* 147:415-416. **21.** James RW, Blatter Garin M-C, Calabresi L, Miccoli R, von Eckardstein A, Tilly-Kiesi M, Taskinen M-R, Assmann G, Franceschini G (1998) Modulated serum activities and concentrations of paraoksonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 139:77-82. **22.** Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan Starck TC, Harmony JA (1994) Apolipoprotein J is associated with paraoksonase in human plasma. *Biochemistry* 33:832-839. **23.** Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C (2000) Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 181(Suppl 3):S462-S472. **24.** Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, Kane JP (1992) Binding of transition metals by apolipoprotein AI containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6993-6997.
25. Kwitterovich PO Jr (1998) The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 82:13Q-21Q. **26.** Lamb DJ, Leake DS (1994) Acidic pH enables ceruloplasmin to catalyse the modification of low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 338:122-126. **27.** Laplaud PM, Dantoine T, Chapman MJ (1998) Paraoksonase as a risk marker for cardiovascular disease: facts and hypotheses. *Clin Chem Lab Med* 36:431-441. **28.** Mackness MI, Abbott C, Arrol S, Durrington PN (1993) The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 294:829-834. **29.** Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN (1993) Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoksonase. *Atherosclerosis* 104:129-135.
30. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN (1991) Paraoksonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286:152-154. **31.** Mackness B, Durrington PN, Mackness MI (1998) Human serum paraoksonase. *Gen Pharmacol* 31:329-336. **32.** Mackness MI, Durrington PN, Mackness B (2000) How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidology* 11:383-388. **33.** Mackness MI, Harty D, Bhatnagar PH, Winocour S, Arrol M, Ishola M, Durrington PN (1991) Serum paraoksonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 83:193-199. **34.** Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA (1996) Paraoksonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 7:69-76.
35. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, Navab M, Shih D, Fonarow GC (1998) Paraoksonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 9:319-324. **36.** McCall MR, La Belle M, Forte TM, Krauss RM, Takanami Y, Tribble DL (1999) Dissociable and non-dissociable forms of platelet-activating factor acetylhydrolase in human plasma LDL: implications for LDL oxidative susceptibility. *Biochim Biophys Acta* 1437:23-36. **37.** McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH (1986) Distribution of paraoksonase hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 32:671-673. **38.** Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Lindley PF, Fox PL (1997) Identification of the prooxidant site of human ceruloplasmin: a model for oxidative damage by copper bound to protein surfaces. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11546-11551. **39.** Nagano Y, Arai H, Kita T (1991) High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6457-6461.
40. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM (1996) The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff memorial lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:831-842. **41.** Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, Subbanagounder G, Fual KF, Reddy ST, Miller NE, Fogelman AM (2000) Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* 41:1481-1494. **42.** Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, Kobashigawa JA, Fonarow GC, Berliner JA, Laks H, Fogelman AM (1998) High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 9:449-456. **43.** Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan M-L, Lusis AJ, Fogelman AM (1997) Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoksonase ratio. *J Clin Invest* 99:2005-2019. **44.** Nevin DN, Zambon A, Furlong CE, Richter RJ, Humbert R, Hokanson JE, Brunzell JD (1996) Paraoksonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1243-1249.
45. Nofer JR, von Eckardstein A, Kehrel B (2000) Poza odwrotnym transportem cholesterolu. Plejotropowe mechanizmy antyaterogenego działania HDL. *Czynnik Ryzyka* 2-3:5-17. **46.** Nowicka G (1998) Współczesne spojrzenie na antyaterogenne działanie lipoprotein o wysokiej gęstości. *Czynnik Ryzyka* 4:12-15. **47.** Nowicka G (1997) Ocena poziomu HDL w praktyce klinicznej. *Czynnik Ryzyka* 3-4:41-46. **48.** Ohta T, Takata K, Horiuchi S, Morino Y, Matsuda I (1989) Protective effect of lipoproteins containing apolipoprotein AI on Cu<sup>2+</sup>-catalyzed oxidation of human low density lipoprotein.

in. *FEBS Lett* 257: 435-438. **49.** Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GDO (2000) Lipoprotein-associated phospholipase A(2) as an independent predictor of coronary heart disease. *New Engl J Med* 343:1148-1155

**50.** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG (1990) High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1044:275-283. **51.** Pruzanski W, Stefanski E, de Beer MC, Ravandi A, Kuksis A (2000) Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res* 41:1035-1047. **52.** Pussinen PJ, Malle E, Metso J, Sattler W, Raynes JG, Jauhainen M (2001) Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)-mediated HDL conversion. *Atherosclerosis* 155:297-305. **53.** Shih DM, Gu L, Hama S, Xia Y-R, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ (1996) Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 97:1630-1639. **54.** Six DA, Dennis EA (2000) The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 1488:1-19.

**55.** Sorensen RC, Primo-Paromo SL, Kuo C-L, Adkins S, Lockridge O, La Du BN (1995) Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/aryl-esterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7187-7191. **56.** Stafforini DM, Rollins EN, Prescott SM, McIntyre TM (1993) The platelet-activating factor acetylhydrolase from human erythrocytes. *J Biol Chem* 269:3857-3865. **57.** Stafforini DM, Carter ME, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM (1989) Lipoproteins alter the catalytic behavior of the platelet activating factor acetylhydrolase in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2392-2397. **58.** Stein O, Stein Y (1999) Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 144:285-301. **59.** Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adults Treatment Panel II. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (1993) *JAMA* 269:3015-3023.

**60.** Unno N, Nakamura T, Kaneko H, Uchiyama T, Yamamoto N, Sugatani J, Miwa M, Nakamura S (2000) Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency is associated with atherosclerotic occlusive disease in Japan. *J Vasc Surg* 32:263-267. **61.** van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M (1995) Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest* 96:2758-2767. **62.** Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM (2001) High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory during acute influenza A infection. *Circulation* 103:2283-2288. **63.** Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M (1995) Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 96:2882-2891. **64.** Watson AD, Navab M, Hama SY, Sevanian A, Prescott SM, Stafforini DM, McIntyre TM, La Du BN, Fogelman AM, Berliner JA (1995) Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 95:774-782.

**65.** Winkler JD, Bolognese BJ, Roshak AK, Sung C-M, Marshall LA (1997) Evidence that 85 kDa phospholipase A2 is linked to CoA-independent transacylase-mediated production of platelet-activating factor in human monocytes. *BBA* 1346:173-184.



mgr A. Foltynska

# Fibrynoliza

## w nadciśnieniu tętniczym

Nadciśnienie tętnicze już od dawna zostało uznane za czynnik ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Wiele prac badawczych sugeruje, iż istotny wpływ na jego rozwój wywiera układ fibrynolityczny. Uważa się, że zachwianie dynamicznej równowagi pomiędzy aktywatorami i inhibitorami tego układu ma swoje odbicie w progresji nadciśnienia. Związek ten nie jest jednak do końca wyjaśniony. Ostatnio dużo uwagi poświęca się roli układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w regulacji procesów fibrynolizy.

### Układ RAA a nadciśnienie

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) pełni główną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, dlatego też nadmierny wzrost jego aktywności zakłóca fizjologiczną homeostazę ustroju, co przejawia się między innymi wzrostem ciśnienia krwi.

Źródłem reniny są komórki przykłębuszkowe, znajdujące się w ścianie tętniczki doprowadzającej, które przylegają do płamki gęstej nefronu. Wydzielanie reniny nasila, przede wszystkim, obniżenie ciśnienia w tętniczce doprowadzającej i spadek stężenia sodu w płamce gęstej. Ponadto stymulują ją również: pobudzenie receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych układu współczulnego oraz prostaglandyny PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub>. Hamowanie sekrecji reniny zachodzi przy wzroście ciśnienia w tętniczce doprowadzającej, wzroście stężenia jonów Na<sup>+</sup> w płamce gęstej, a także za pośrednictwem angiotensyny II (sprężenie zwrotne), wazopresyny i endoteliny (1).

Naturalnym substratem dla działania reniny jest syntetyzowany w wątrobie angiotensynogen. Renina odszczepia od jego glikoproteinowego N-końca deka-peptyd, angiotensynę I (Ang I, Ang 1-10). Proces ten zachodzi najintensywniej w płucach, podczas przepływu krwi przez naczynia krwionośne (2). W dalszej kolejności od fizjologicznie nieczynnej Ang I zostają odszczepione od C-końca dwa aminokwasy (histrydina i leucyna), za pośrednictwem dipeptydylo-karboksypeptydazy: konwertazy angiotensyny I (ACE) nazywanej też kininazą II. W ten sposób powstaje okta-peptyd – angiotensyna II (Ang II, Ang 1-8) (3). Z Ang I może również powstać Ang 1-7 (4).

Warto zaznaczyć, że istnieją również alternatywne drogi formowania Ang II, poprzez działanie katepsyny G, kalikreiny i przede wszystkim chymazy (5).

Ang II jest dość szybko rozkładana do angiotensyny III (Ang III, Ang 2-8) przez aminopeptydazę A (okres połowicznego rozpadu Ang II u człowieka wynosi 1-2 minut). Ta z kolei jest przekształcana przez aminopeptydazę M do angiotensyny IV (Ang IV, Ang 3-8) (6). Proces powstawania i metabolizmu angiotensyn obrazuje ryc. 1.

Peptydy angiotensynowe pełnią bardzo ważne funkcje w organizmie człowieka:

- Ang II oddziałuje na komórki docelowe za pomocą receptorów typu 1 i 2 (AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub>). Jej podstawowe działanie polega na wywołaniu skurczu naczyń (bepośrednia stymulacja komórek mięśni gładkich) i zwiększeniu objętości wody w organizmie poprzez stymulację kory nadnerczy do wy-

dzielania aldosteronu, który to zwiększa resorpcję jonów  $\text{Na}^+$  (7). Oprócz tego Ang II oddziałuje na obwodowy i wegetatywny układ nerwowy (8).

Na poziomie komórkowym hormon ten jest promotorem migracji, proliferacji i przrostu kardiomiocytów i mięśni gładkich naczyń (7). Długotrwała aktywacja receptorów  $\text{AT}_1$  przez Ang II powoduje wzrost aktywności kinazy białkowej C (PKC), która uruchamia dalsze szlaki przemian prowadzące do powstania związków (TGF, PDGF, endotelina) powodujących hipertrofię ww. komórek (9, 10).

- Ang III wykazuje podobne działanie do Ang II, to znaczy wiążąc się z receptorami  $\text{AT}_1$  i  $\text{AT}_2$  powoduje wzrost ciśnienia tętniczego oraz wydzielanie aldosteronu.
- Ang IV jest wiązana przez receptory typu 4 ( $\text{AT}_4$ ). Jej rola właściwie nie została poznana. Badania wskazujące na to, że aktywuje ekspresję PAI-1 z komórek śródbłonna (11), nie zostały ostatecznie potwierdzone.
- Ang (1-7) ma działanie hipotensyjne i wazodylatacyjne. Poza tym hamuje osoczną i tkankową aktywność ACE (4).

### Zachowanie się układu fibrynolitycznego w przebiegu nadciśnienia tętniczego

Układ fibrynolityczny stanowi kaskada enzymów należących do proteaz serynowych, odpowiedzialna za lokalną proteolizę złożeń fibryny, fibrynogenu oraz innych białek i peptydów w naczyniach krwionośnych.

Do jego składników zaliczamy:

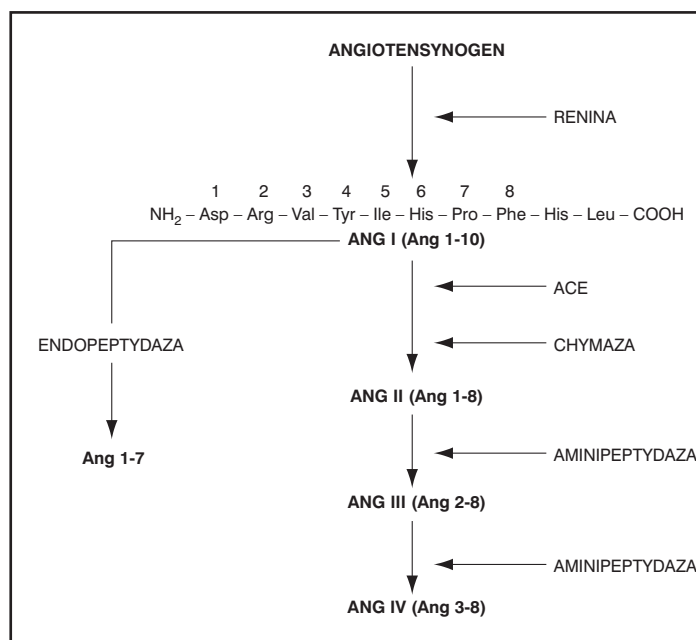
- plazminę – enzym o szerokiej specyficzności, krążący w osoczu jako nieaktywny proenzym – plazminogen;
- dwa typy aktywatorów plazminogenu działające na drodze zewnątrzpoходnej: syntetyzowany przez komórki śródbłonna tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) oraz aktywator typu urokinazy (uPA);
- inhibitory aktywatorów plazminogenu: PAI-1 i PAI-2;
- osocze inhibitory plazminy- $\alpha_2$ -antyplazminę ( $\alpha_2\text{AP}$ ), tworzącą stechiometryczne kompleksy plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina (PAP) i  $\alpha_2$ -makroglobulinę.

Aktywacja układu fibrynolitycznego może przebiegać torem wewnątrzpoходnym lub zewnątrzpoходnym. Droga wewnątrzpoходna inicjowana jest przez kalikreiny, która degrдуje czynnik XII do czynnika  $\beta\text{XIIa}$ , a ten z kolei aktywuje plazminogen. Poza tym kalikreina może aktywować prourokinazę. Szlak zewnątrzpoходny inicjują aktywatory plazminogenu (tPA i uPA) (12-15).

Kluczową rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego odgrywają przede wszystkim PAI-1 i tPA (16-18). Prawidłowy stosunek molowy tPA do PAI-1 we krwi zdrowego człowieka wynosi  $\sim 1:5$  (13) do  $\sim 1:8$  (19). W stanach chorobowych układu krążenia może on wynosić  $\sim 1:18$  (13) czy nawet  $\sim 1:50$  (19).

Zdecydowana większość PAI-1 krąży we krwi jako aktywny kompleks z adhezyjnym białkiem – witronektyną (Vn). Vn utrzuła PAI-1 w aktywnej konformacji, przedłużając jego biologiczny okres półtrwania (12). Część wolnego PAI-1 ulega zwinięciu, stając się postacią nieaktywną w osoczu. Jego aktywacja zachodzi pod wpływem czynników denaturujących lub fosfolipidów (64).

Obecność kompleksów tPA-PAI-1 w osoczu osób zdrowych sugeruje, że PAI-1 jest pierwszorzędnym, fizjologicznym inhibitorem aktywatora plazminogenu. Z całą pewnością potwierdza to fakt, iż jest on główną przyczyną oporności na liżę bogatopłytkowych skrzepów w tętnicach przez egzogenne dawki tPA (20). Zauważono statystycznie istotne różnice pomiędzy podwyższonym poziomem PAI-1 w przebiegu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do badanych bez nadciśnienia. Wyniki wielu prac badawczych wskazują na wzrost stężenia i aktywności PAI-1 w czasie trwania tej choroby (21, 22). Okazuje się, że zmiany te są charakterystyczne również dla początkowych stanów nadciśnienia (23). Ponadto dysfunkcję fibrynolizy stwierdzono u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi, ale za to z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia (24, 25). Wobec tego wydaje się, że podwyższone stężenie PAI-1 wyprzedza



Ryc.1 Powstawanie i metabolizm angiotensynu

pierwsze objawy nadciśnienia tętniczego i dlatego zalicza się je do czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Niezmiernie ważną przyczyną upośledzenia równowagi w układzie fibrynolitycznym są także zmiany w stężeniu i/lub aktywności tPA. W stanach patologicznych zwykle obserwuje się spadek aktywności tPA oraz wzrost jego poziomu antygenowego (26, 27). Zaobserwowano, że większość cząsteczek antygenowego tPA stanowią jego nieaktywne kompleksy z inhibitorami (głównie z PAI-1) (28). Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ramach SHEEP Study wskazują na podwyższone stężenie kompleksu tPA-PAI-1 jako na nowy czynnik ryzyka dla powtórnego zawału serca u kobiet i u mężczyzn. Silna korelacja stężenia w.w. kompleksu ze stężeniem PAI-1 potwierdziła przypuszczenia o jego istotnej roli w upośledzeniu systemu fibrynolitycznego (29).

Wyniki innych prac wskazują, że wśród osób zdrowych ryzyko przyszłego zawału mięśnia sercowego czy udaru jest trzy lub cztery razy większe u tych, którzy mają wysokie stężenie antygenu tPA w osoczu, w porównaniu do osób z niskim poziomem (30). Wzrost stężenia antygenu tPA został również uznany za wskaźnik dysfunkcji śródbłonna (26, 27, 31).

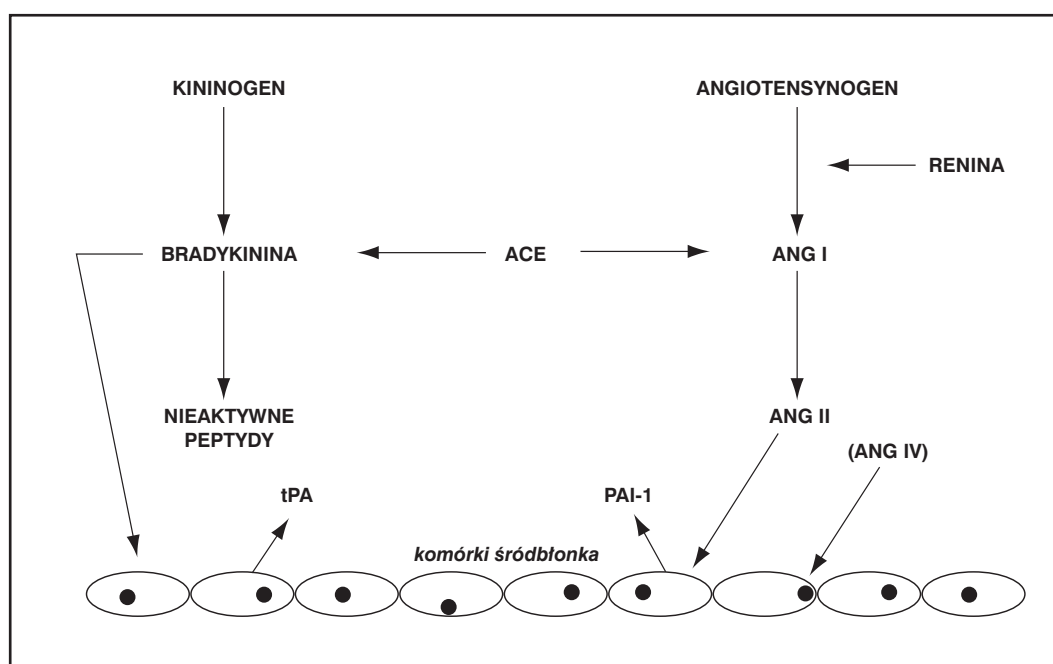
Podwyższone stężenie i obniżona aktywność tPA charakteryzuje pacjentów z nadciśnieniem (32, 33). Eksperymentalna infuzja pobudzającej śródbłonek dezmopresyny udowodniła wyraźnie zmniejszoną jego zdolność do uwalniania tPA u pacjentów chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. Upośledzenie natychmiastowego wydzielania aktywnych cząstek tPA u osób z nadciśnieniem wyraźnie re-

dukowało spontaniczną trombolizę w porównaniu do osób zdrowych (34).

Warto również dodać, że zaburzenia w układzie fibrynolitycznym często są konsekwencją dysfunkcji metabolicznych, takich jak: upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność czy hipertrójglicerydemia (35–37, 38). Wyniki NHLBI Family Heart Study wskazują, że czynniki antropometryczne, styl życia i zaburzenia metaboliczne tłumaczą aż w 37–47% zmienność poziomu antygenowego PAI-1 (39).

Rezultaty te wydają się być potwierdzone przez badania genetyczne. Po pierwsze, w promotorze genu kodującego PAI-1 odkryto region między -672 a -657 pz (par zasad), odpowiedzialny za indukcję jego transkrypcji przez lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) (40). Po drugie, w samym genie PAI-1 zlokalizowano powtarzalny element: 5'-TG(G/C)1-2CTG-3', do którego wiążą się czynniki transkrypcyjne wolnych kwasów tłuszczowych (FAA) (41). Okazuje się również, że transkrypcja genu dla tPA jest hamowana przez VLDL. Regulacja ta odbywa się za pomocą liczących ~2220 pz fragmentu, złożonego z sekwencji flankujących 5' i promotora genu tPA. Region poprzedzający gen zawiera sekwencje wyciszające, które powodują tłumienie funkcji promotora (42).

Liczne badania potwierdzają wpływ lipoprotein (LDL i VLDL) na wzrost poziomu PAI-1 (43–45). Jednakże szeroko zakrojone badania Framingham wskazują na niezależny związek nadciśnienia z aktywnością PAI-1 (46). Podobnie wyniki uzyskano w PROCAM Study, w którym porównano parametry hemostazy u mężczyzn z nadciśnieniem z osobami



Ryc.2 Powiązanie metabolizmu angiotensyn z układem fibrynolitycznym

zdrowymi i również wykazano, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego upośledzona fibrynoliza jest czynnikiem ryzyka niezależnym od zaburzeń gospodarki lipidowej (47).

### Rola składników układu RAA w regulacji fibrynolizy

Układ renina-angiotensyna-aldosteron wpływa na równowagę fibrynolityczną głównie poprzez oddziaływanie poszczególnych jego elementów na składowe fibrynolizy, tj. inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz na aktywator tPA (ryc.2).

### Angiotensyna II

Dane w piśmiennictwie dotyczące roli Ang II w regulacji fibrynolizy sugerują, że peptyd ten wykazuje oczywiste działanie antyfibrynolityczne, przejawiające się wzrostem aktywności i stężenia PAI-1. Udział Ang II w zwiększeniu wydzielania PAI-1 został potwierdzony zarówno w badaniach eksperymentalnych na komórkach śródbłonka i mięśni gładkich szczurów (48) jak i w badaniach klinicznych, gdzie dożylna infuzja Ang II wywoływała zależny od dawki wzrost stężenia inhibitora. W eksperymencie tym nie wykazano jednak istotnego wpływu Ang II na tPA (49).

Odmienne wyniki dało doświadczenie Larssona (50), które wskazało, iż Ang II ma działanie profibrynolityczne (zanotowano wzrost aktywności i stężenia tPA oraz spadek aktywności PAI-1). Różnicę tę autor tłumaczy dużo krótszym czasem trwania infuzji. Tymczasem ostatnie doniesienia również sugerują brak wpływu infuzji Ang II na PAI-1 i tPA (51). Jednakże badania molekularne, za pomocą których zlokalizowano w regionie promotora genu PAI-1 między -47 i -38 pz sekwencje, dzięki którym Ang II stymuluje ekspresję PAI-1 (52), wspierają raczej tezę o antyfibrynolitycznym działaniu Ang II.

Angiotensyna II pobudza wydzielanie PAI-1 przede wszystkim z komórek śródbłonka (6), płytek krwi (53), komórek mięśni gładkich, makrofagów (54,55) i adipocytów (56).

Jeśli chodzi o śródbłonkową regulację wydzielania PAI-1, nie jest ona do końca wyjaśniona. Odkryto, że zwiększona ekspresja PAI-1 ze śródbłonka wymaga przekształcenia Ang II do angiotensyny IV (Ang IV) przez aminopeptydazę M i związanie Ang IV z receptorem typu 4 (AT<sub>4</sub>R) (11). Tymczasem, według ostatnich badań na szczurach szerepu Sprague-Dawley, zależna od Ang II ekspresja mRNA dla PAI-1 była zahamowana tylko dzięki blokadzie receptora typu 1 (AT<sub>1</sub>R) i z tego powodu

przypisano mu nadrzędną rolę w pobudzaniu wydzielania PAI-1 z komórek śródbłonka (57).

Jednakże większą rolę w wydzielaniu PAI-1 do osocza przypisuje się raczej płytkom krwi niż komórkom śródbłonka. Okazuje się, że 90% krążącego PAI-1 pochodzi z ziarnistości  $\alpha$  płytek krwi, skąd są uwalniane w czasie procesu agregacji (58). Agregacyjne działanie Ang II na płytki krwi wiąże się ze stymulacją receptora AT<sub>1</sub> (59, 60), powodującą dysocjację podjednostek wiążących nukleotydy guanylanowe białka G<sub>q/11</sub>, które następnie aktywuje fosfolipazę C. Ta z kolei wzbudza generację diacyloglicerolu i trifosfoinozytolu, uwalniającego jony wapnia z kanalików gęstych płytek. Powoduje to aktywację fosfolipazy A<sub>2</sub>, a tym samym uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego i agregacji płytek (61). Wyżej opisane działanie Ang II potwierdza hamujący wpływ fosinoprilu (inhibitora ACE) na formowanie tromboksanu A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), który jest metabolitem szlaku kwasu arachidonowego (62). Istotnie wyższe poziomy PAI-1, będące konsekwencją wzmożonej agregacji płytek krwi, stwierdzono u pacjentów z nadciśnieniem (63) oraz po przebytych zawałach mięśnia sercowego (64).

W ziarnistościach  $\alpha$  znajdują się ponadto białka swoiste płytek: czynnik płytkowy 4 (PF4) oraz  $\beta$ -tromboglobulina ( $\beta$ TG), uważane za wskaźniki ich aktywacji *in vivo* (65). Podwyższenie stężenia  $\beta$ TG i PF4 w osoczu stwierdzono u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, jeszcze w okresie poprzedzającym wystąpienie zmian klinicznych w układzie sercowo-naczyniowym (66). Wzmoczoną aktywację płytek krwi potwierdziły badania kliniczne u chorych z nadciśnieniem (53, 63, 67–69) oraz doświadczone u ludzi zdrowych po dożylniej infuzji Ang II (60). Również dzieci rodziców chorych na nadciśnienie, w porównaniu z dziećmi rodziców zdrowych, charakteryzują się wzrostem agregacji płytek (70).

Istnienie aktywacji śródbłonka i płytek w nadciśnieniu potwierdzają dodatkowo ostatnie doniesienia o wykryciu nowych markerów ich aktywacji – mikrocząstek śródbłonka (EMP-endothelial microparticles) oraz płytek (PMP-platelet microparticles). Ustalono, iż poziomy EMP i PMP są istotnie statystycznie wyższe u pacjentów chorych na nadciśnienie, w odniesieniu do grupy ludzi zdrowych (71).

Tak więc rola angiotensyny II w aktywacji płytek i śródbłonka w przebiegu nadciśnienia tętniczego wydaje się być udowodniona.

### Konwertaza angiotensyny I (ACE)

ACE jest głównym enzymem odpowiedzialnym za generowanie z angiotensyny I wazokonstrykcyjnego peptydu jakim jest angio-

tensyna II (72). Potwierdzają to również wyniki badań na szczurach z indukowanym nadciśnieniem tętniczym (73).

Konwertaza Ang I wpływa również na układ kalikreina – kininy, poprzez unieczynianie bradykininy na drodze odłączenia dipeptydu Phe-Arg od C-końca. Bradykinina (BK) jest endogennym, zależnym od śródbłonna wazodilatorem: jej zwiększony poziom powoduje generowanie tlenku azotu, prostaglandyn i innych substancji rozszerzających naczynia (74). Ponadto znany jest także jej wpływ na układ fibrynolityczny, manifestujący się wzrostem aktywności tPA (75).

Wobec powyższych faktów oczywiste staje się, że w leczeniu nadciśnienia inhibitory konwertazy zmniejszają formowanie się Ang II oraz powodują spadek degradacji bradykininy, a tym samym podwyższenie aktywności tPA. Niewątpliwe korzyści wynikające z leczenia potwierdzają liczne programy badawcze, m.in. program HOPE, dotyczący wpływu ramiprilu na ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (76), program PROGRESS dotyczący udziału perindoprilu w redukcji ryzyka wystąpienia udaru (77), czy też program TRACE oceniający rolę trandolaprilu u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego z dysfunkcją lewej komory (78). Inhibitory ACE są lekami pierwszego rzutu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (79). Wykazano także ich pozytywny wpływ na układ fibrynolityczny, poprzez niwelowanie porannego wysokiego stężenia PAI-1 w osoczu (quinapril) (80).

Działanie inhibitorów ACE na układ RAA jest dobrze udokumentowane, jednakże nie zawsze przynosi oczekiwane efekty. Okazuje się, że krótkoterminowa terapia co prawda obniża tworzenie się Ang II i aldosteronu, ale powoduje wzrost aktywności reninowej osocza i poziomu Ang I. Wysoki poziom Ang I bywa często przyczyną generacji Ang II drogą niezależną od ACE (81). Zjawisko to spowodowane jest działalnością chymazy, enzymu wytwarzającego Ang II z Ang I (5, 82–84). Wobec tego bardziej uzasadnione jest stosowanie leków blokujących funkcje receptora Ang II. Istnieją doniesienia potwierdzające większą skuteczność antagonisty receptora AT1 (losartan) w porównaniu z inhibitorem ACE (enalapril). Leczenie losartanem dało także istotnie większe korzyści w funkcjonowaniu układu fibrynolitycznego (85).

Wyników tych nie potwierdzają badania Erdem'a i współautorów (86), w których zarówno inhibitor receptora Ang II jak i inhibitor ACE (perindopril) dały podobne rezultaty terapeutyczne jeśli chodzi o wskaźniki fibrynolizy. Sugeruje się tu, że korzystne działanie inhibitorów ACE wynika nie ze spadku degrada-

cji bradykininy (wskazuje na to brak wzrostu aktywności tPA po leczeniu), ale z samej blokady wytwarzania Ang II (potwierdzają to niemal identyczne wyniki leczenia losartanem).

Podwyższona aktywność ACE, będąca przyczyną zaburzeń w układzie fibrynolitycznym ma prawdopodobnie podłoże genetyczne. Ma to swoje odzwierciedlenie w zintensyfikowanych ostatnio badaniach związanych z genem kodującym ten enzym.

Polimorfizm genu kodującego konwertazę Ang I (ACE) oparty jest na insercji lub delecji 287 pz na 3' końcu intronu 16 (87). Delecja tego fragmentu wiąże się z wyższym stężeniem ACE w osoczu (88, 89).

Panują różnorodne opinie na temat roli tego polimorfizmu w etiopatogenezie nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych. Jeśli chodzi o jego wpływ na występowanie nadciśnienia tętniczego, to badania Framingham Heart Study (90) oraz Suita Study (91) potwierdzają związek nosicielstwa alleli D z nadciśnieniem, ale tylko u mężczyzn. Tak samo badania Fornage i współautorów wskazują na interakcję między ciśnieniem tętniczym a allelami D u młodych mężczyzn rasy białej (92). Predyspozycje do nadciśnienia wykryto poza tym u pacjentów – homozygot DD, z pozytywnym wywiadem rodzinnym (93). Inne doniesienia natomiast wskazują na genotyp DD jako na czynnik ryzyka wczesnego pojawienia się samoistnego nadciśnienia tętniczego (94).

Przeciwnie rezultaty przyniosły przeprowadzone ostatnio japońskie badania The Shibata Study. Pomimo tendencji do występowania wyższego ciśnienia rozkurczowego u mężczyzn z genotypem DD, związek polimorfizmu ACE z nadciśnieniem nie jest oczywisty (95). Podobne wyniki dały prace Jeng'a i Kiemy (96, 97). Być może jest to rezultat wpływu przynależności etnicznej oraz czynników środowiskowych, które prawdopodobnie tłumaczą wzrost ryzyka zachorowalności na nadciśnienie (98–101). Zbadano również związek polimorfizmu ACE z wysokim ciśnieniem poprzez ocenę wrażliwości na sód i udowodniono ścisły związek pomiędzy nosicielstwem alleli insercyjnych (I) a sodowrażliwością (102, 103).

Wiele prac wskazuje jednak na związek alleli delecyjnych z makroangiopatiami, a nie z nadciśnieniem tętniczym (104, 105). Przeprowadzona przez Agerholm-Larsen i współautorów metaanaliza obejmująca wyniki badań 32715 osób rasy białej w 47 populacjach, potwierdza brak wpływu genotypu I/D ACE na ciśnienie tętnicze, ale za to podkreśla jego związek z ryzykiem zawału i choroby niedokrwiennej serca (106).

### **Aldosteron**

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują na aldosteron jako na regulator ekspresji PAI-1. Przykładem są tu prace dowodzące występowania korelacji poziomu aldosteronu ze stężeniem PAI-1 w warunkach niskiego spożycia soli, które aktywuje układ RAA (80, 107). Jednakże mechanizm tego oddziaływania nie został do końca wyjaśniony. Badania przeprowadzone przez Ullian'a i współautorów, dotyczące wpływu aldosteronu na wydzielanie Ang II przez szczerze komórki mięśni gładkich naczyń, wskazują na jego działanie poprzez zwiększenie liczby receptorów dla Ang II (108). Blokowanie ich funkcji za pomocą losartanu, powodujące spadek stężenia aldosteronu (109), sugeruje, że to Ang II jest głównym sprawcą wzrostu stężenia PAI-1.

Ostatnie doniesienia wskazują, że aldosteron wpływa na zwiększenie stężenia Ang II (a tym samym PAI-1) poprzez oddziaływanie na konwertazę Ang I. Doświadczenie Harady i wsp., polegające na 24-godzinnej ekspozycji kardiomiocytów szczurów na aldosteron udowodniło, że generowany przez te komórki mRNA dla ACE wzrósł około 23,3-krotnie (110). Biorąc pod uwagę fakt, że efekt ten został skutecznie zniesiony przez działanie inhibitora aldosteronu – spironolaktonu (110), oraz że leczenie inhibitorami ACE także obniża poziom aldosteronu u ludzi bez nadciśnienia w warunkach niskiego spożycia soli (80), można uznać tę hipotezę za prawdziwą.

Jednakże badania molekularne wskazują na istnienie bezpośredniej drogi oddziaływania aldosteronu na PAI-1. W promotorze genu kodującego PAI-1 odkryto między -305 a +75 pz element odpowiedzialny za działanie na niego glukokortykoidów (Glucocorticoid Responsive Element – GRE) (111). Z kolei prace Brown i współautorów sugerują, że wpływ aldosteronu na PAI-1 wymaga właśnie interakcji z GRE w miejscu zlokalizowanym między -100 a +75 pz. Dowodem na to jest fakt, iż mutacja w tym regionie niweluje oddziaływanie tego steroidu na PAI-1 (112).

Powyższe prace nasuwają przypuszczenie, że działanie aldosteronu na stężenie PAI-1 odbywa się zarówno drogą bezpośrednią jak i pośrednią, poprzez Ang II.

Badania genetyczne dotyczące polimorfizmów genów odpowiedzialnych za syntezę składników RAA wskazują na istnienie alleli predysponujących do ich zwiększonej generacji lub aktywności. Liczne prace badawcze donoszą, że wpływ tego zjawiska na zachwianie równowagi w układzie fibrynolitycznym jest niebagatelny.

W przypadku aldosteronu badano oddziaływanie polimorfizmu T(-344)C regionu wią-

zania czynnika transkrypcyjnego SF1 w promotorze genu syntazy aldosteronu (CYP 11B2) na nadciśnienie. Niestety, nie wykryto tu jednoznacznego związku (113). Również badania dotyczące polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych genu reniny nie potwierdziły jakiegokolwiek jego związku z nadciśnieniem (114, 115).

Podobne kontrowersje wzbudza polimorfizm A/C 1166 receptora typu pierwszego Ang II. Z jednej strony istnieją badania dowodzące, że pacjenci, będący homozygotami dla alleli C, charakteryzują się zwiększoną odpowiedzią receptora na działanie Ang II (116). Zanimowano również większą częstość jego występowania u osób chorych na nadciśnienie tętnicze (117). Z drugiej zaś strony badania Hilgersa, dotyczące krótkoterminowej infuzji Ang II, nie potwierdziły, aby obecność wariantu 1166C receptora AT1 prowadziła do zwiększenia ciśnienia tętniczego (118). Istnieją nawet wzmianki o związku nosicielstwa alleli C z występowaniem niższego ciśnienia tętniczego niż u nosicieli alleli A (119).

Substytucja w pozycji 235 łańcucha polipeptydowego angiotensynogenu (ATG) metioniny treoniną (M235T) zwiększa stężenie ATG w osoczu, co związane jest z predyspozycją do nadciśnienia nosicieli tej mutacji (PE-GASE Study) (120). Jednakże istnieją również doniesienia niepotwierdzające tego zjawiska (121) jak i prace wykazujące występowanie allelu T 235 ATG u chorych na nadciśnienie, ale tylko u tych bez nadwagi (ECTIM Study) (122).

Podsumowując badania przeprowadzone nad wpływem genotypów układu renina-angiotensyna-aldosteron na nadciśnienie, a zarazem na zaburzenia w układzie fibrynolitycznym, nie możemy otrzymać jednoznacznej odpowiedzi. Prawdopodobnie dopiero współdziałanie wszystkich opisanych alleli daje istotny związek z tą chorobą. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań Williamsa i współautorów oraz OLIVETTI Heart Study (123,124).

### **PAI-1: pomost pomiędzy układem RAA i układem fibrynolitycznym**

Za główny molekularny wyznacznik osocznego poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu uważa się polimorfizm 4G/5G w regionie promotora genu kodującego PAI-1. Charakteryzuje się on allelami „delecyjnymi” z sekwencją czterech nukleotydów guaninowych (4G) oraz „insercyjnymi” z pięcioma nukleotydami guaninowymi (5G). Z allelami 5G wiąże się represor transkrypcji genu dla PAI-1. Brak możliwości jego przyłączenia przez allele 4G pociąga za sobą zwiększoną

transkrypcję genu (około sześciokrotnie większą niż allele 5G) (125).

Udowodniono, że nosiciele alleli 4G charakteryzują się wyższym osoczym poziomem PAI-1 niż homozygoty 5G/5G (126, 127). Allele te związane są ponadto z wyższą aktywnością i poziomem antygenowym PAI-1 w lisztach płytkowych u ludzi zdrowych (128). Stwierdzono również interakcję pomiędzy homozygotycznym genotypem 4G/4G a chorobą wieńcową serca (129) oraz wzrost częstości jego występowania u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby niedokrwiennej serca (130). Liczne prace badawcze przypisują ponadto większe znaczenie w kształtowaniu poziomu PAI-1 znanym czynnikiem ryzyka (hipertrójglicydemii, insulinooporności, BMI) niż genetycznym (131, 132). Hong w swojej pracy ustalił, że czynniki środowiskowe tłumaczą około 36% zmienności PAI-1 (133).

Pojawiły się również doniesienia o wpływie spożycia soli (a tym samym aktywacji układu RAA) na poziom PAI-1. Zaobserwowano, że stężenie PAI-1 w osoczu jest istotnie wyższe podczas niskiego spożycia soli (co zwiększa aktywność reninową osocza) niż podczas wysokiego stężenia jonów  $\text{Na}^+$  we krwi (80). W kolejnej pracy ten sam zespół przeprowadził badania pod kątem wpływu polimorfizmu 4G/5G genu kodującego PAI-1. Okazało się, że efekt niskiego spożycia soli na osoczywo poziom PAI-1 przejawiał się tylko u homozygot 4G/4G. Wyniki te sugerują, że układ RAA wpływa na relacje pomiędzy genotypem 4G/5G genu dla PAI-1 a jego poziomem w osoczu. W warunkach jego wzmoczonej aktywności (niskie stężenie soli) poziom PAI-1 wzrasta przede wszystkim u homozygot 4G/4G. Jednakowoż, spożycie soli nie zmienia w dużym stopniu wysokiej korelacji między klasycznymi czynnikiem ryzyka i PAI-1 u osób z genotypem 4G/4G. Przykładowo, fakt ten potwierdza doniesienie o odkryciu elementu odpowiedzialnego za indukcję transkrypcji przez VLDL w promotorze genu PAI-1 (107).

Oddziaływanie między układem RAA a fibrynolizą potwierdzone zostało dodatkowo przez badania, które wykazały związek polimorfizmu I/D genu ACE z zawartością inhibitora w osoczu. Matsubara wraz ze współautorami wykazał, iż osoby będące nosicielami alleli D cechują się wyższym poziomem PAI-1 niż homozygoty II (134). Ponadto zespół pod kierownictwem Makrisa ustalił, że osoby z genotypem DD mają istotnie wyższe osocze poziomy antygenowe zarówno PAI-1 jak i tPA (135).

Najbardziej interesujące wydają się jednak wnioski z prac przeprowadzonych przez Maggione i współautorów. Udowodniły one ist-

nienie niezależnego związku między polimorfizmami I/D genu ACE i 4G/5G genu PAI-1 a regulacją poziomu osoczeowego PAI-1. Okazuje się, że jest on wyższy zarówno u homozygot 4G/4G jak i DD. Pozostaje on ponadto w związku z nadciśnieniem i płcią (jest wyższy u mężczyzn) (136,137). Badania nad interakcjami między omawianymi polimorfizmami podjął również Kimura. Podaje on, że homozygotyczność [DD + 4G/4G] jest ważną przyczyną choroby niedokrwiennej i zawału serca oraz patologii naczyń mózgowych i obwodowych (138).

Powyższe doniesienia wskazują na PAI-1 jako na pomost pomiędzy układami renina-angiotensyna-aldosteron i fibrynolitycznym. Jest on zatem dowodem na istnienie związku nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami równowagi fibrynolitycznej.

## Streszczenie

Działanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), poza fizjologicznymi funkcjami związanymi z wazokonstrykcją oraz retencją soli i wody, wpływa również na modulację procesu fibrynolizy. Ma to swoje odzwierciedlenie w zachwianiu dynamicznej równowagi pomiędzy aktywatorami i inhibitorami układu fibrynolitycznego, charakterystycznym dla nadciśnienia tętniczego. Zahamowanie funkcji układu RAA za pomocą inhibitorów konwertazy Ang I lub receptora Ang II redukuje stężenie PAI-1, potwierdzając w ten sposób istnienie omawianego związku.

Powyższe interakcje zachodzą również na poziomie molekularnym. Nosicielstwo allelu 4G, pociągające za sobą wzrost transkrypcji genu dla PAI-1, współistnieje ze zwiększoną aktywnością układu RAA. Ta z kolei jest determinowana m.in. przez gen kodujący ACE, którego allele „delecyjne“ (D) wpływają również na zwiększenie osoczeowego stężenia PAI-1 poprzez Ang II. Jednoczesne występowanie homozygotyczności DD i 4G/4G, wiążące się zarówno z wysoką aktywnością układu RAA jak i PAI-1, świadczy o istnieniu związku zaburzeń w układzie fibrynolitycznym z nadciśnieniem tętniczym.

## Summary

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) activity besides its physiological functions linked with vasoconstriction and salt and water retention, modulates fibrinolysis. It reflects in impairment of dynamic balance between activators and inhibitors of fibrinolytic system, which is characteristic for arterial hy-

pertension. Suppression of RAA system functions with the aid of ACE or angiotensin II inhibitors reduces PAI-1 level. It confirms existence of considered connection.

These interactions occur also on molecular level. Carrier-state of allele 4G, which is linked with increase of PAI-1 gene transcription, coexist with increased RAA system activity. This state is determined by ACE gene, which „deletion” alleles (D) influence plasma PAI-1 level increase through Ang II. Simultaneous prevalence of homozygosity DD and 4G/4G linked with high RAA and PAI-1 acti-

vity confirms existence of connection between fibrinolytic balance disorders and arterial hypertension.

*Adres autora:*

*Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej  
i Diagnostyki Laboratoryjnej  
Samodzielna Pracownia Zaburzeń  
Hemostazy, PAM  
al. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin*

## Piśmiennictwo:

- Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, NY: Raven Press Ltd; 1990:1287-1317. **2.** Doolittle RF. Angiotensin is related to the antitrypsin-antithrombin ovalbumin family. *Science*. 1983;222:417-419. **3.** Erdos EG. The angiotensin I converting enzyme. *Fed Proc*. 1977;36:1760-1765. **4.** Roks A.J.M., van Geel P.P., Pinto Y.M., et al. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1999;34:296-301
- Arakawa K., Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertension*. 2000;36:638. **6.** Vaughan D.E. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997;79(5A):12-16
- Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H. et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension*. 1998; 32:965-971. **8.** Taddei S., Virdis A., Mattei P et al. Angiotensin II and sympathetic activity in sodium-restricted essential hypertension. *Hypertension*. 1995;25:595-601. **9.** Motojima M., Kakuchi J., Yoshioka T. Association of TGF-beta signaling in angiotensin II-induced PAI-1 mRNA upregulation in mesangial cells: role of PKC. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1449(3):217-26
- Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2000;102:470. **11.** Kerins D.M., Hao Q., Vaughan D.E. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest*. 1995;96:2515-2520. **12.** Loskutoff D.J., Van Aken B.E., Sieffert D. Abnormalities in the fibrinolytic system of the vascular wall associated with atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;17: 177-183 (discussion: 183-4). **13.** Robbie L.A., Booth N.A., Brown P.A.J., et al. Inhibitors of fibrinolysis are elevated in atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:539-545. **14.** Vaughan D.E. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in cardiovascular disease. *J Invest Med*. 1998;46:370-376
- <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/blood-coagulation.html>. **16.** Lee A.J. The role of rheological and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:676-776. **17.** Jansson J.H., Johansson B., Boman K., et al. Hypo-fibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991;229(4):309-16. **18.** Stein D., Heins M., Schoebel F.C., et al. Activation of the fibrinolytic system in patients with coronary artery disease and hyperfibrinogenemia. *Thromb Haemost*. 1997;77(5):970-4. **19.** Lip G.Y.H., Blann A.D. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. *Circulation*. 2000; 101:218-220
- Zhu Y., Carmeliet T., Fay W.P. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation*. 1999;99:3050-3055. **21.** Cigolini M., Targher G., Seidell J.C., Tonoli M., Schiavon R., Agostino G., De Sandre G. Relation ships of lood pressure to hibrynlolysis: influence of anthropometry, metabolic profile and bhviorual variables. *J Hypertens*. 1995; 13:659-666. **22.** Urano T., Kojima Y., Takahashi M., et al. Impaired fibrinolysis in hypertension and obesity due to high plasminogen activator inhibitor-1 level in plasma. *Jpn J Physiol* 1993;43:221-8. **23.** Trifiletti A., Barbera N., Pizzoleo M.A., et al. Haemostatic variables in arterial hypertension. *Haemostasis*. 1995; 25: 237-240. **24.** Endre T., Matiasson I., Berntorp E., et al. Coagulation and fibrinolytic factors in normotensive hypertension-prone men. *J Hypertens*. 1996; 14:629-634
- Makris T.K., Stavroulakis G., Hatzizacharias A.N., et al. Increased heart rate and haemostatic balance disorders pre-exist the established hypertension. *Thromb Haemost* 1999;81:664-5. **26.** Makris T.K., Tsoukala C., Krespi P., et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thrombosis Research*. 1997; 88(2): 99-107. **27.** Eliasson M., Jansson J.H., Nilsson P., et al. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen in essential hypertension. A population-based study in Sweden. *J Hypertens*. 1997;15(4):349-56. **28.** Nordenhem A., Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(6):475-83. **29.** Wiman B., Andersson T., Hallquist J., et al. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2019
- Ridker PM. Plasma concentration of endogenous tissue plasminogen activator and the occurrence of future cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis* 1994;1(1):35-40. **31.** Tomiyama H., Kimura Y., Mitsuhashi H., et al. Relationship between endothelial function and fibrinolysis in early hypertension. *Hypertension*. 1998;31[part 2]:321-327. **32.** Wall U., Jern Ch., Bergbrant A., et al. Enhanced levels of tissue-type plasminogen activator inhibitor in borderline hypertension. *Hypertension*. 1995;26:796. **33.** Preston R.A., Ledford M.R., Materson B.J., et al. Effect of sever, uncontrolled hypertension on fibrinolysis in patients with multiple risk factors: absolute effect of extreme blood pressure elevation on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (tPA). *Journal of Hypertension*. 2001; 19(suppl2) S64. **34.** Hrafnkeldsottir T., Wall U., Jern Ch., et al. Impaired capacity for endogenous fibrinolysis in essential hypertension. *The Lancet*. 1998;352:1597-1598
- De Souza Ch.A., Dengel D.R., Rogers M.A., et al. The fibrinolytic system is not impaired in older men with hypertension. *Hypertension*. 1996;27:1053-1058. **36.** Arik N., Akpolat T., Azdemir O., et al. Tissue plasminogen activator in essential hypertension. *Acta Haematol*. 1992;87:110-111. **37.** Toft I., Bonaa K.H., Ingebretsen O.C., et al. Gender differences in the relationships between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and factors linked to the insulin resistance syndrome in essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:553-559. **38.** Jastrzębska M., Torbus-Lisiecka B., Pieczul-Mróz J. Ocena płytek krwi i aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu w chorobie niedokrwiennej serca w za-

- leżności od współistniejącej hiperlipoproteinemii i leczenia aspiryną. *Pol Arch Med Wewn.* 1997;98:510. **39.** Pankow J.S., Folsom A.R., Province M.A., et al. Segregation analysis of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in the NHLBI Family Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1559-1567
- 40.** Eriksson P., Nilsson L., Karpe F., et al. Very-Low-Density Lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:20-26. **41.** Chen Y.B., Bil-ladello J.J., Schneider D.J. Identification and localization of a fatty acids response region in the human plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2696. **42.** Tabengwa E.M., Benza R.L., Grenett H.E., et al. Hypertriglyceridemic VLDL downregulates tissue plasminogen activator gene transcription through cis-repressive region(s) in the tissue plasminogen activator promoter in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1675. **43.** Allison B.A., Nilsson L., Karpe F., et al. Effects of native, triglyceride-enriched, and oxidatively modified LDL on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:1354-1360. **44.** Sironi L., Mussoni L., Prati L., et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis and mRNA expression in HepG2 cells are regulated by VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:89-96.
- 45.** Morange P.E., Alessi M.C., Verdier M., et al. PAI-1 produced ex vivo by human adipose tissue is relevant to PAI-1 blood level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1361-1365. **46.** Poli K.A., Tofler G.H., Larson M.G., et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000;101:264-69. **47.** Junker R., Heinrich J., Schulte H., et al. Hemostasis in normotensive men of the PRO-CAM Study. *J Hum Hypertens.* 1998;16:917-923. **48.** Feener E.P., Northrup J.M., Aiello L.P. et al. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1995;95(3):1353-62. **49.** Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation.* 1993; 87: 1969-1973
- 50.** Larsson P.T., Schwieler J.H., Wallen N.H., et al. Acute effects of angiotensin II on fibrinolysis in healthy volunteers. *Blood Coag Fibrinol.* 1999; 10:19-24. **51.** Lottermoser K., Hertfelder H.J., Shiermeyer B., et al. Effects of angiotensin II on fibrinolytic function in healthy volunteers. *J Hypertens.* 2001; 19(suppl2) S214. **52.** Eren M., Vaughan D.E. Angiotensin II and aniotensin IV induce PAI-1 expression through a shared promoter element. *Circulation.* 1998; 98(suppl 1): I-380. **53.** van Wersch J.W., Rompelberg-Lahaye J., Lustermaans F.A. Plasma concentration of coagulation and fibrinolysis factors and platelet function in hypertension. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29(6):357-9. **54.** Simpson A.J., Booth N.A., Moore., et al. Distribution of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in tissues. *J Clin Pathol.* 1991;44(2):139-43
- 55.** Lupu F., Bergonzelli G.E., Heim D.A., et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1090. **56.** Skurk T., Lee Y.M., Hauner H. Angiotensin II and its metabolites stimulate PAI-1 protein release from human adipocytes in primary culture. *Hypertension.* 2001; 37:1336. **57.** Nakamura S., Nakamura I., Ma L., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int.* 2000;58(1):251-9. **58.** Booth N.A., Simpson A.J., Croll A., et al. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets. *Br J Haematol.* 1988;70(3):327-33. **59.** Brown N.J., Vaughan D.E. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* 2000;45:419-29
- 60.** Larsson P.T., Schwieler J.H., Wallen N.H. Platelet activation during angotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coag Fibrinol.* 2000; 11:61-69. **61.** Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996;334:1649-1655. **62.** Moser L., Callahan K.S., Cheung A.K., et al. ACE inhibitor effects on platelet function in stages I-II hypertension. *J Cardiovasc Pharm.* 1997;30:461-467. **63.** Gleerup G., Vind J., Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:266-270s. **64.** Soeki T., Tamura Y., Ito S. Plasma and platelet plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 2000;64(8):547-53
- 65.** Łopaciuk S. Zakrzepy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1996. **66.** Islim F.A., Bareford D., Ebanks M., et al. The role of platelets in essential hypertension. *Blood Pressure.* 1995;4:199-214. **67.** Blann A.D., Lip G.Y.H., Islim I.F., et al. Evidence of platelet activation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997;11:607-609. **68.** Andrioli G., Ortolani R., Fontana L., et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:1215-1221. **69.** Tomoda F., Takata M., Kagitani S., et al. Different platelet aggregability during mental stress in two stages of essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12:1063-1070
- 70.** Dockrell M.E.C., Walker B.R., Noon J.P., et al. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure. *Am J Hypertens.* 1999;12:115-119. **71.** Preston R.A., Jy W., Jimenez J.J., et al. Effect of severe, uncontrolled hypertension on novel markers of endothelial and platelet activation: endothelial and platelet microparticles. *J Hypertens.* 2001; 19(suppl2)S122. **72.** Erdos E.G. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension.* 1990;16:363-370. **73.** Muller D.N., Bohlender J., Hilgers K.F., et al. Vascular angiotensin-converting enzyme expression regulates local angiotensin II. *Hypertension.* 1997; 29:98-104. **74.** Gainer J.V., Stein M., Neal T., et al. Interactive effect of ethnicity and ACE insertion/deletion polymorphism on vascular reactivity. *Hypertension.* 2001; 37:46
- 75.** Brown N.J., Nadeau N.J., Vaughan D.E. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (tPA) in vivo by infusion by bradykinin. *Thromb Haemost.* 1997;77:522-525. **76.** Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;432:145-153. **77.** <http://www.ihh.org/programs/progress/progress.html>. **78.** Kober L., Torp-Pedersen Ch., Carlsen J.E., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K., Videboek J., Cole D.S., Auclert L., Pauly N.C., Aliot E., Persson S., Camm A.J. for the Trandopril Cardiac Evaluation (TARCE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandopril in patients with left ventricular hypertrophy after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6. **79.** Francis G.S. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2000;342:201-202
- 80.** Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H., et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension.* 1998; 32:965-971. **81.** Givertz M.M. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 2001;104:e14. **82.** Kovanen P.T., Lindsted K.A., Shiota N., et al. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation.* 2000;102:e32. **83.** Hollenberg N.K. Studies on the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000; 35:150. **84.** Petrie M.C., Padmanabhan N., McDonald J.E., et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1056-61
- 85.** Goodfield N.E.R., Newby D.E., Ludlam Ch.A., et al. Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation.* 1999;99:2983-2985. **86.** Erdem Y., Usalan C., Haznedaroglu I.C., et al. Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 11: 1071-1076. **87.** Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86:1343-1346. **88.** Villard E., Tired L., Visvikis S., et al. Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 1996;58:1268-1278. **89.** Ciechanowicz A. Genetyka molekularna nadciśnienia tętniczego. *Terapia.* 2000;9:18-24
- 90.** O'Donnell Ch.J., Lindpaintner K., Larson M.G., et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;97:1766-1772. **91.** Higaki J., Baba S., Kat-suya T., et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men. The Suita Study. *Cir-*

ulation. 2000;101:2060-2065. **92.** Fornage M., Amos Ch.I., Kardia S., et al. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*. 1998;97:1773-1779. **93.** Bedir A., Arik N., Adam B., et al. Angiotensin converting enzyme gene and activity in Turkish patients with essential hypertension. *Amer J Hypertens*. 1999;12:1038-1043. **94.** Nakano Y., Oshima T., Hiraga H., et al. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med*. 1998;131(6):502-6

**95.** Zaman M.M., Yoshiike N., Date Ch., et al. Angiotensin converting enzyme genetic polymorphism is not associated with hypertension in a cross-sectional sample of a Japanese population: The Shibata Study. *J Hypertens*. 2001;19:47-53. **96.** Jeng J.R., Harn H.J., Jeng C.Y., et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1997;(5Pt1):558-61. **97.** Kiema T.-R., Kauma H., Rantala A.O., et al. Variation of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensinogen gene loci in relation to blood pressure. *Hypertension*. 1996;28:1070-1075. **98.** Barley J., Blackwood A., Miller M., et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens*. 1996; 10:31-35. **99.** Rotimi C., Puras A., Cooper R., et al. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans and African Americans. *Hypertension*. 1996;27:558-563

**100.** Turner S.T., Boerwinkle E., Sing Ch.F. Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphisms with blood pressure. *Hypertension*. 1999;34:773-778. **101.** Katsuya T., Horiuchi M., Chen Y.-D.L., et al. Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:779-782. **102.** Hiraga H., Oshima T., Watanabe M., et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27:569-572. **103.** Giner V., Poch E., Bragulat E., et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:512. **104.** Wang X.L., McCredie R.M., Wilcken D.E.L. Genotype distribution of angiotensin-converting enzyme polymorphism in Australian healthy and coronary populations and relevance to myocardial infarction and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:115-119

**105.** Margaglione M., Celentano E., Grandone E., et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:304-309. **106.** Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:484. **107.** Brown N.J., Murphey L.J., Sricuma N., et al. Interactive effect of PAI-1 4G/5G genotype and salt intake on PAI-1 antigen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1071-1077. **108.** Ullian M.E., Schelling J.R., Linas S.L. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension*. 1992; 20: 67-73. **109.** Gandhi S.K., Ryder D.H., Brown N.J. Losartan blocks aldosterone and renal vascular responses to angiotensin II in humans. *Hypertension*. 1996;28:961-966

**110.** Harada E., Yoshimura M., Yasue H., et al. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*. 2001;104:137. **111.** van Zonneveld A.J., Curriden S.A., Loskutoff D.J. Type 1 plasminogen activator inhibitor gene: functional analysis and glucocorticoid regulation of its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;85(15):5525-9. **112.** Brown N.J., Kim K.-S., Chen Y.-Q., et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrin Metabol*. 2000;85,1:336-344. **113.** Pojoga L., Gautier S., Blanc H., et al. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(7):856-60. **114.** Jeunemaitre X., Rigat B., Charru A., et al. Sib pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum Genet*. 1992;88(3):301-6

**115.** Soubrier F., Jeunemaitre X., Rigat B., et al. Similar frequencies of renin gene restriction fragment length polymorphisms in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 1990;16:712-717. **116.** van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000;35:717. **117.** Kainulainen K., Perola M., Terwilliger J., et al. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:844-849. **118.** Hilgers K.F., Langenfeld M.R.W., Schlaich M., et al. 1166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II. *Circulation*. 1999;100:1394-1399. **119.** Castellano M., Muesan M. L., Beschi M., et al. Angiotensin II type 1 Receptor A/C<sup>1166</sup> polymorphism. *Hypertension* 1996;28:1076-1080

**120.** Tiret L., Blanc H., Ruidavets J.B., et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relationship to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE Study. Project d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a moderee Essentielle. *J Hypertens*. 1998;16(1):37-44. **121.** Brand E., Chatelain N., Keavney B., et al. Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension. *Hypertension*. 1998;31:725-729. **122.** Tiret L., Ricard S., Poirier D., et al. Genetic Variation at the angiotensinogen locus in relation to high blood pressure and myocardial infarction: the ECTIM study. *J Hypertens* 1995;13(3):311-7. **123.** Williams S.M., Addy J.H., Phillips J.A., et al. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000;36:2. **124.** Siani A., Iacovelo L., Iacone R., et al. Interaction between hypertension candidate genes of the renin-angiotensin system and blood pressure in men: findings of the OLIVETTI Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2001; 19(suppl2):S85

**125.** Dawson S.J., Wiman B., Hamsten A., et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem*.1993;268:10739-5. **126.** Iwai N., Shimoike H., Nakamura Y., et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 1998;136:109-114. **127.** Ossei-Gerning N., Mansfield M.W., Stickland M.H., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:33-37. **128.** Nordenhem A., Wiman B. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) content in platelets from healthy individuals genotyped for the 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57(5):453-61. **129.** Gardemann A., Lohre D., Katz N., et al. The 4G4G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1121-26

**130.** Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., et al. The PAI-1 gene polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:152-156. **131.** Henry M., Tregouet D.A., Alessi N.C., et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:84-91. **132.** Cesari M., Sartori M.T., Patrassi G.M., et al. Determinants of plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:316-320. **133.** Hong Y., Pedersen N.L., Egberg N., et al. Moderate genetic influence on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and evidence of genetic and environmental influences shared by plasminogen activator inhibitor-1, triglycerides, and body mass index. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2776-2782. **134.** Matsubara Y., Hayakawa T., Tsuda T., et al. Angiotensin converting enzyme insertion / deletion polymorphism is associated with plasma antigen levels of plasminogen activator inhibitor-1 in healthy Japanese population. *Blood Coag Fibrinol*. 2000; 11: 115-120

**135.** Makris T.K., Stavroulakis G.A., Dafni U.G., et al. ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in patients with untreated hypertension. *Am Heart J* 2000;140(5):760-5. **136.** Margaglione M., Cappucci G., d'Adedda M., et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 562-567. **137.** Margaglione M., Grandone E., Vecchione G., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphism of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2082-2087. **138.** Kimura H., Gejuo F., Suzuki Y., et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int*. 1998;54:16559-1669



dr med. T. Wielkoszyński<sup>1/</sup>, lek. J. Jagodzińska<sup>2/</sup>

## Udział procesów peroksydacji lipidów w patogenezie nadciśnienia pierwotnego oraz indukowanego ciążą

Nadciśnienie tętnicze przyczynia się do rozwoju innych chorób, z których najistotniejszą, ze względu na częstość występowania, jest choroba wieńcowa (1), a najgroźniejszymi powikłaniami narządowymi są udar mózgu i niewydolność serca (2). W przeważającej większości, bo u 90% chorych, nadciśnienie tętnicze ma charakter pierwotny (3).

Pomimo znacznego postępu badań, patogeneza nadciśnienia samoistnego pozostaje nadal niejasna. Duże znaczenie w jego powstawaniu przypisuje się układowi: renina-angiotensyna-aldosteron (4), układowi współczulno-nadnerczowemu, neuropeptydowi Y (5), przedsionkowemu peptydowi natriuretycznemu (5), insulinie (6) i innym czynnikom. Ogniwem łączącym patogenezę nadciśnienia samoistnego i indukowanego ciążą stanowią zaburzenia regulacji napięcia mięśni gładkich naczyń. Zależą one od związków aktywnych biologicznie, wydzielanych przez śródbłonek naczyńniowy w kierunku pozostałych warstw ściany naczyniowej i mających działanie przeciwstawne: wazokonstrykcyjne lub wazorelaksacyjne. Do pierwszej grupy należą substancje określane jako EDCF (*endothelium-derived contracting factors*), reprezentowanych przede wszystkim przez endoteliny. Druga grupa to substancje o działaniu przeciwnym, na czele z tlenkiem azotu (NO), określanym jako EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*) i prostacyklina.

Mechanizm działania NO, polegający na relaksacji mięśniówki gładkiej naczyń, odbywa

się poprzez pobudzenie aktywności cykazy guanylowej i wzrost stężenia cGMP, a oprócz tego NO działa synergistycznie z prostacyklina, hamując adhezję i agregację płytek krwi.

Wiele czynników pobudza syntezę i wydzielanie EDRF. Należą do nich przede wszystkim acetylocholina (Ach), bradykinina, substancja P, katecholaminy, wazopresyna, endoteliny, czynnik aktywujący płytki, angiotensyna. Większość z nich powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń, a jednoczesna stymulacja wydzielania NO albo przeważa nad bezpośrednim działaniem naczyniozwężającym i powoduje ich rozkurcz albo modeluje bezpośrednie działania naczyniozwężające. Te lokalne mechanizmy regulacji przepływu krwi przez NO zachodzą w wielu łóżyskach naczyniowych, włączając w to krążenie mózgowe, wieńcowe, trzewne, nerkowe i płucne, a ich zaburzenia mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego (7).

Do innych istotnych czynników odpowiedzialnych za zaburzenia funkcji śródbłonna i regulację tonusu naczyń należą procesy wolnorodnikowe, z przeważającym udziałem peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu (8, 9).

### Peroksydacja lipidów

W organizmach ssaków znaczna część pobieranego ze środowiska tlenu wykorzystywana jest jako akceptor elektronów. Szacuje się,

iż kilka procent tlenu zredukowanego w łańcuchu oddechowym tworzy wolne rodniki i inne reaktywne formy tlenu (RFT) (10). Procesy rodnikogenezy stanowią więc w organizmach zwierzęcych naturalną konsekwencję podaży tlenu i jego redukcji oraz innych procesów metabolicznych. W warunkach fizjologicznych stężenia RFT pozostają nieznaczne, z uwagi na względną równowagę pomiędzy procesem rodnikogenezy a aktywnością antyoksydacyjną, przyczyniającą się do wygaszania wolnych rodników. Jednak w stanach patologicznych równowaga ta może zostać zaburzona, najczęściej z przewagą procesów rodnikogenezy.

Atakowi wolnych rodników może ulegać większość organicznych składników ustrojowych: lipidy, białka, kwasy nukleinowe, antyoksydanty niskocząsteczkowe, węglowodany i inne. Przebieg tych procesów jest zazwyczaj skomplikowany i zależy od wielu innych reakcji zachodzących w organizmie oraz licznych czynników środowiskowych. Komplikuja je dodatkowo reakcje zachodzące pomiędzy powstającymi produktami utleniania a natywnymi strukturami organizmu.

Najczęściej badaną dziedziną tych interakcji jest proces peroksydacji lipidów, które są być może związkami najbardziej podatnymi na modyfikacje wolnorodnikowe. Podstawowymi jednostkami strukturalnymi każdej cząsteczki lipidu są kwasy tłuszczowe. Nienasycone kwasy tłuszczowe wchodzące w skład fosfolipidów, triacylogliceroli (TAG) i estrów cholesterolu, mogą ulegać procesom utleniania katalizowanym zarówno enzymatycznie jak i wolnorodnikowo, przy czym najbardziej narażone na peroksydację są kwasy tłuszczowe o wielonienasyconym łańcuchu węglowodorowym (linolowy -18:2; ω6, linolenowy -18:3; ω6, arachidonowy -20:4; ω6, eikozapentaenowy -20:5; ω3, dokozaheksaenowy -22:6; ω3 i inne). Wolnorodnikowej modyfikacji podlegać mogą również cząsteczki cholesterolu, co wiąże się z powstaniem aktywnych biologicznie (w tym aterogennych i angiotoksycznych) utlenionych pochodnych tego sterolu, nazywanych oksysterolami lub oksycholesterolami (11).

Pod wpływem wolnego rodnika dochodzi do usunięcia z cząsteczki lipidu (najczęściej WNKT) atomu wodoru i powstania rodnika lipidowego L•, który następnie reaguje z cząsteczką tlenu tworząc rodnik peroksy lipidowy. Dodatkową reakcją przebiegającą w tym czasie jest przegrupowanie wewnątrzcząsteczkowe, w wyniku którego powstają sprzężone układy wiązań podwójnych (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, tzw. sprzężone lub skoniugowane dieny i trieny), podczas gdy układem naturalnie występującym w cząsteczkach jest układ izolowany (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-). Kolejnym etapem peroksydacji jest

przyłączenie do rodnika LOO• atomu wodoru pochodzącego z cząsteczki kolejnego kwasu tłuszczowego. Powstaje w tej reakcji wodoronadtlenek kwasu tłuszczowego (LOOH) i wtórny rodnik lipidowy •L', który może następnie reagować z cząsteczką O<sub>2</sub> odtwarzając kolejny cykl procesu. Powstający wodoronadtlenek lipidowy pod wpływem jonów Fe<sup>2+</sup> ulega rozszczepieniu na rodnik alkoksylowy LO• i anion OH<sup>-</sup>.

Możliwe są także inne reakcje z udziałem LOOH, np.: prowadzące do odtworzenia rodnika LOO• (12):



Reakcję tę w połączeniu z reakcją stanowiącą końcowy etap peroksydacji (przebiegającą z udziałem jonów Fe<sup>2+</sup>) można więc przedstawić sumarycznie (13):



Zakończenie kaskady peroksydacji lipidów może nastąpić przez połączenie któregoś z rodników lipidowych z antyoksydantem lub też poprzez reakcję dwóch rodników peroksy lipidowych:



lub rodnika peroksy lipidowego i lipidowego:



gdzie LOOL' jest cyklicznym nadtlenkiem lipidowym (13).

Schematycznie proces peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych przedstawiono na ryc.1. (14, 15, 16).

Powstające poprzez działania wolnych rodników wodoronadtlenki lipidowe ulegają następnie reakcjom, w wyniku których powstaje szereg niskocząsteczkowych produktów peroksydacji aldehydów, alkenali, α,β-nienasyconych hydroksyalkenali, ketonów i ketokwasów, epoksykwasów, furanów oraz hydroksykwasów. Stężenia dialdehydu malonowego (MDA), 4-hydroksyalkenali (głównie 4-hydroksynonenalu – HNE) i innych produktów peroksydacji w osoczu ludzkim w stanie równowagi oksydacyjnej są względnie stałe, zależą jednak wyraźnie od specyficzności zastosowanej metody oznaczania. Jednym z najczęściej wykorzystywanych do oceny intensywności procesu peroksydacji lipidów testów jest oznaczanie tzw. substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). Na substancje te składają się wysoce reaktywne chemicznie al-

dehydy i hydroksyaldehydy, np. MDA czy HNE. Wadą oznaczania TBARS jest jednak mała specyficzność tego testu – opisywano m.in. interferencje ze strony hemoglobiny, barwników żółciowych, cukrów i innych związków powszechnie występujących w materiale biologicznym.

Będące ostatecznymi produktami peroksydacji lipidów alkany wydychane z powietrzem mogą stanowić również użyteczny wskaźnik informujący o nasileniu tego procesu.

Innymi, mało jeszcze popularnymi produktami wolnorodnikowej modyfikacji wielonienasyconych KT są związki powstające z kwasu arachidonowego, zbliżone strukturą do prostaglandyn, zwane izoprostanami, a ich stężenia w osoczu lub ilości wydalone z moczem być może staną się interesującym wskaźnikiem nasilenia peroksydacji lipidów.

Jako przykład różnorodności produktów utleniania KT można przytoczyć fakt, iż dotychczas zidentyfikowano kilkadziesiąt związków powstających w trakcie tego procesu z kwasu linolowego (17).

Przemiany biochemiczne jakim mogą ulegać różnorodne produkty wolnorodnikowego utleniania lipidów obejmują m.in. reakcje aldehydów (MDA, 4-hydroksynonenali i pochodnych) z innymi fizjologicznie ważnymi związkami, np. glutationem, cysteiną i pozostałymi aminokwasami, kwasami nukleinowymi, białkami oraz szeregiem innych, biologicznie istotnych związków organicznych (18). Również oznaczanie stężeń tych tzw. wtórnych produktów peroksydacji lipidów, czyli związków powstających w wyniku reakcji niskocząsteczkowych produktów procesu wolnorodnikowego utleniania WNKT i innych związków występujących w żywych organizmach, może odzwierciedlać aktualny stan równowagi oksydo-redukcyjnej ustroju.

### Peroksydacja lipidów a nadciśnienie pierwotne

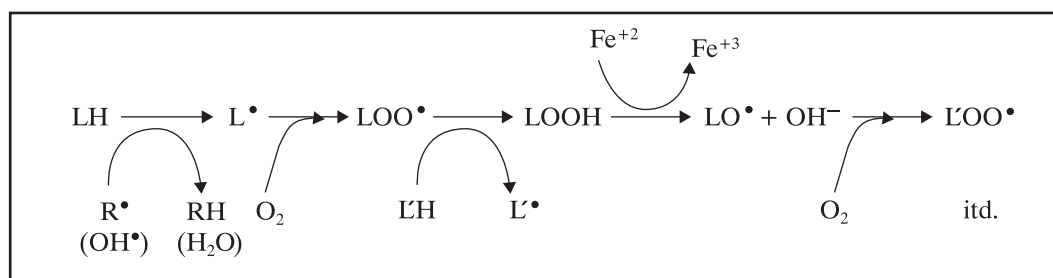
Za ważnym udziałem procesu peroksydacji lipidów w patogenezie nadciśnienia samoistnego przemawiają badania, w których u osób

z tym schorzeniem obserwowano w osoczu wzrost stężeń produktów wolnorodnikowej modyfikacji lipoprotein – dialdehydu malonowego, sprzężonych dienów oraz wodoronadtlenków lipidowych (19, 20). Zaburzenia równowagi procesów oksydoredukcyjnych, oprócz wzrostu stężenia produktów peroksydacji, manifestują się zmianą aktywności niektórych enzymów antyoksydacyjnych, np. dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej oraz stężeń antyoksydantów nieenzymatycznych – witamin, mikroelementów np. Cu, Zn, Se (21, 22, 23).

Zwiększona produkcja wolnych rodników indukuje reakcje adaptacji organizmu. Początkowo następuje wzrost syntezy enzymów a następnie spadek ich aktywności, mogący świadczyć o wyczerpywaniu się antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych. Dynamika zmian aktywności poszczególnych enzymów różni się, co zostało stwierdzone w pracy Russo i wsp. (21). Obserwowali oni u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym zwiększenie aktywności peroksydazy glutationowej, co wiązało z indukcyjnym wpływem wzrostu stężenia wodoronadtlenków lipidowych, będących substratami dla tego enzymu (21).

Russo (24) sugeruje także działanie hipotensyjne dysmutazy ponadtlenkowej, opierając się na badaniach polegających na odwróceniu hipertensyjnego działania noradrenaliny na naczynia poprzez podanie dysmutazy. Wiadomo, że zwiększone stężenie anionorodnika ponadtlenkowego może prowadzić do unieczynienia NO oraz, iż wodoronadtlenki lipidowe są silnymi inhibitorami syntezy prostacykliny.

Zmiany stężeń pierwiastków śladowych mogą wynikać ze zmian aktywności enzymów. Obserwowany w nadciśnieniu samoistnym osoczowy wzrost stężenia Zn może być wynikiem wzrostu aktywności konwertazy angiotensyny i desaturazy kwasów tłuszczowych (25). Zmiany aktywności enzymów, stężeń pierwiastków śladowych, antyoksydantów nieenzymatycznych, np. witamin C i E, dotyczą zarówno osocza jak i erytrocytów czy granulocytów wielojądrzastych (19, 26, 27, 22). Zaburzenia te normalizują się pod wpływem leczenia hipertensyjnego (28), szczególnie podczas



Ryc.1 Schematyczny proces peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych

stosowania leków mających działanie antyoksydacyjne, do których należą: leki blokujące wolny kanał wapniowy, inhibitory konwertazy angiotensyny, metoprolol (29).

Sama normalizacja ciśnienia tętniczego przez leki korzystnie wpływa na regulację potencjału oksydoredukcyjnego, natomiast za ich bezpośrednim działaniem antyoksydacyjnym przemawiają badania *in vitro* (30).

### **Peroksydacja lipidów a nadciśnienie indukowane ciążą**

Nadciśnienie indukowane ciążą (*pregnancy – induced hypertension* PIH) to najczęstsza patologia wikłająca ciążę i najważniejsza przyczyna powikłań u matki i płodu. Częstość jego występowania waha się w granicach 5–10% ogółu ciąż. Najczęstszym kryterium rozpoznania jest wartość ciśnienia skurczowego równa lub wyższa od 140 mm Hg, a rozkurczowego – od 90 mm Hg.

Innym, również często stosowanym wskaźnikiem kwalifikacji choroby, jest wzrost ciśnienia skurczowego co najmniej o 25 mm Hg lub rozkurczowego o 15 mm Hg, w stosunku do wartości przed ciążą.

Nawet łagodne PIH może być początkiem zespołu przedrzucawkowego, którego ciężka postać prowadzi do zagrażających życiu matki powikłań: obrzęku mózgu, wylewów do mózgu i siatkówki, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, niewydolności nerek i wątroby, wylewów krwi do wątroby, jej pęknięcia oraz obrzęku płuc (7).

Przyczynami około 5-krotnie większej umieralności okołoporodowej płodów i noworodków w tym zespole są: zmniejszona perfuzja łożyskowa, poród przedwczesny lub odklejenie łożyska. Przytoczone wyżej fakty świadczące o dużym zagrożeniu życia i zdrowia kobiety i płodu, związanym z występowaniem PIH i jego powikłań, są przyczyną intensywnych badań zmierzających do poznania patogenyzy zespołu, a także ustalenia skutecznego leczenia, bezpiecznego zarówno dla matki jak i dla płodu.

W ciąży powiklanej nadciśnieniem tętniczym obserwuje się wzrost stężeń produktów peroksydacji lipidów (31, 32, 33) i cholesterolu (34). Produkty te oznaczane były w osoczu, erytrocytach i płytkach krwi u ciężarnych i rodzących (35, 36, 37). Jednak za miejsce o najintensywniej przebiegających przemianach wolnorodnikowych uważa się tkankę łożyskową (38). Normalizacja przemian wolnorodnikowych rozpoczyna się już w pierwszych dniach połoгу, co manifestuje się obniżeniem stężeń produktów peroksydacji lipidów w osoczu krwi badanych kobiet (35).

Fizjologiczna ciąża wiąże się z zaburzeniami profilu lipidowego, a u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym lipoproteiny frakcji LDL są bardziej podatne na utlenianie (39).

Oksydacyjnie zmodyfikowane LDL stanowią jedno z głównych źródeł wolnych rodników tlenowych i lipidowych oraz cytotoksycznych produktów peroksydacji lipidów. Badany *in vitro* i *in vivo* wpływ utlenionych LDL oraz związków powstających w trakcie omawianych procesów na mechanizmy biorące udział w skurczu i relaksacji mięśni gładkich naczyń polega na:

1. pobudzeniu syntezy tromboksanu i hamowaniu działania prostacykliny, co pośrednio wpływa na procesy krzepnięcia, adhezję i agregację płytek krwi (40),
2. hamowaniu powstawania i przyspieszeniu rozkładu enzymu – syntazy NO, przez reaktywne formy tlenu syntetyzowane przez aktywowane granulocyty obojętnochłonne (41, 42),
3. nasilaniu syntezy i uwalniania endoteliny (9),
4. pobudzeniu produkcji i sekrecji przez komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, monocyty, makrofagi, limfocyty, płytki krwi cytokin i czynników wzrostu wpływających na proliferację i aktywność tych komórek (43, 44),
5. stymulacji chemotaksji limfocytów i neutrofilów oraz wzrostu ekspresji molekuł adhezyjnych np. VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) (45),
6. hamowaniu fibrynolizy poprzez upośledzenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA),
7. wzroście aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) (46).

Wymienione procesy są charakterystyczne dla nadciśnienia pierwotnego i indukowanego ciążą. Różnice między tymi postaciami nadciśnienia w aspekcie procesów wolnorodnikowych i wpływu na śródbłonek naczyń polegają głównie na sposobach leczenia. Spośród leków hipotensyjnych – w ciąży nie możemy zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny, powszechnie kojarzonych z możliwością powikłań, takich jak wady rozwojowe i niewydolność nerek u dzieci, wewnątrzmaciczne obumarce płodów oraz małowodzie. Pozostałe grupy leków hipotensyjnych farmaceutyki ( $\beta$ -adrenolityki, Ca-blokery) nie są lekami pierwszego rzutu w PIH, a ich zastosowanie ogranicza się do cięższych postaci nadciśnienia i zespołu przedrzucawkowego.

Celowe i uzasadnione w tej sytuacji wydaje się wspomaganie leczenia hipotensyjnego, szczególnie w ciąży, odpowiednio dobraną dietą bogatą w naturalne antyoksydanty, a także w wybranych przypadkach klinicznych, wspomaganie terapii suplementacją farmakologiczną.

## Streszczenie

Peroksydacja lipidów i jej produkty mogą uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia samoistnego i indukowanego ciążą. Mechanizmy wydają się być podobne.

Przedstawiamy najnowsze dowody i mechanizmy interakcji czynników śródbłonkowych z produktami peroksydacji lipidów, mogącymi potwierdzać ważną rolę wolnych rodników w tych typach nadciśnienia tętniczego.

## Summary

Lipid peroxidation and derived oxidized products might contribute in pathogenesis of

essential and pregnancy-induced hypertension and those mechanisms seem to be similar.

We present last evidences and mechanisms of interaction between endothelium factors and products of lipid peroxidation those might confirm an important role of free radicals in these types of hypertension.

### Adres autorów:

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii  
<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii  
Śląska Akademia Medyczna  
Wydział Lekarski w Zabrze  
ul. Jordana 19  
41-808 Zabrze

## Piśmiennictwo:

- Kannel W.B.: Influence of multiple risk factors on the hazard of hypertension, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16, 353. 2. Kannel W.B.: Epidemiology of essential hypertension: The Framingham experience, *Proc. R. Coll. Phys.* 1991, 118, 1012. 3. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze, zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia, *Medycyna Praktyczna*, Warszawa, 1997. 4. Davies M.G., Hagen P.O.: The vascular endothelium. A new horizon. *Ann. Surg.* 1993, 218, 593.
- Januszewicz W., Łapiński M., Januszewicz A.: Nowe spojrzenie na patogenezę nadciśnienia tętniczego, *Kardiolog. Pol.*, 1993, 38, 220. 6. Shen D.C., Shieh S.M., Fuh M.M., Wu D.A., Chen Y.D., Reaven G.M.: resistance of insulin stimulated-glucose uptake in patients with hypertension, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 66, 580. 7. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M.: Nadciśnienie tętnicze, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000. 8. Nakazano K., Watanabe N., Matsuno K., Sasaki J., Sato T., Inoue M.: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 10045. 9. Deckert V., Persegol L., Viens L., Lizard G., Athias A., Lallemand C., Gambert P., Lagrost L.: Inhibitors of arterial relaxation among components of human oxidized low-density lipoproteins. Cholesterol derivatives oxidized in position 7 are potent inhibitors of endothelium-dependent relaxation, *Circulation*, 1997, 95(3), 723.
- Liczmański AE. Toksyczność tlenu. Cz. I. Uszkodzenia żywych komórek. *Post. Biochem.* 1988, 34, 273. 11. Bodzek D., Janoszka B., Wielkoszyński T.: Utlonione pochodne cholesterolu. Występowanie, rola biologiczna, metody analizy. *Wiad. Chem.* 2000, 54, 11,1089. 12. Benzie IFF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 1996, 47, 233. 13. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* 1995, 41/12, 1819. 14. Klatt P., Esterbauer H. Oxidative hypothesis of atherogenesis. *J. Cardiovasc. Risk.* 1996, 3, 346.
- De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 1999, 26, 202. 16. Hageman JJ, Vermeulen NPE. Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: analytical aspects. *Chem. Biol. Interaction.* 1992, 82, 243. 17. Spitteller G. Linoleic acid peroxidation – the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein – and its relationship to chronic diseases. *Chem. Phys. Lipids.* 1998, 95, 105. 18. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 81. 19. Wen Y, Killalea S., McGettigan P, Feely J.: Lipid peroxidation and antioxidant vitamins C and E in hypertensive patients, *Irish J. of Medical Science*, 1996, 165(3), 210.
- Parik T., Allikmets K., Teesalu R., Zilmer M.: Oxidative stress and hyperinsulinemia in essential hypertension: different facets of increased risk, *J. of Hypertens.* 1996, 14(3), 407. 21. Russo C., Oliveri O., Girelli D., Faccini G., Zenari M., Lombardi S., Corrocher R.: Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension, *J. of Hypertens.* 1998, 16, 1267. 22. Misiewicz A., Jeleń B., Sieradzka I., Dzięwit T., Szota M.: Stężenie miedzi i cynku oraz witaminy C w granulocytach wielojądrowastych po zastosowaniu leczniczych dawek nifedypiny u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, *Wiad. Lek.* 1998, 11. 23. Srinivas K., Bhaskar M., Kumari A., Nagaraj K., Reddy K.: Antioxidants, lipid peroxidation and lipoproteins in primary hypertension, *Indian Heart J.*, 2000, 52(3), 285. 24. Nakazano K., Watanabe N., Matsuno K., Sasaki J., Sato T., Inoue M.: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 10045.
- Russo C., Oliveri O., Girelli D., Guarini P., Pasqualini R., Azzini M., et. al. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension. *Hypertens.* 1997, 29, 1058. 26. Koska J., Syrova D., Blazicek P., Marko M., Grna JD, Kvetnansky R., Vigas M.: Malondialdehyde, lipofuscin and activity of antioxidant enzymes during physical exercise in patients with essential hypertension, *J. of Hypertens.* 1999, 17(4), 529. 27. Parik T., Allikmets K., Teesalu R., Zilmer M.: Evidence for oxidative stress in essential hypertension: perspective for antioxidant therapy. *J. of Cardiovasc. Risk*, 1996, 3(1), 49-54. 28. Kumar K., Das U.: Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension?, *Free Radical Res. Commun.* 1993, 19(1), 59. 29. Prabha P., Das U., Koratkar R., Sagar P., Ramesh G.: Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension, *Prostag. Leukotr. Ess.* 1990, 41(1), 27.
- Schneider R., Iscovitz H., Ilan Z., Bernstein K., Gros M., Iaina A.: Oxygen – free radical scavenging system intermediates in essential hypertensive patients before and immediately after sublingual captopril administration, *Isr. J. Med. Sci.*, 1990, 26, 491. 31. Loverro G., Greco P., Capuano F., Carone D., Corimo G., Selvaggi L.: Lipoperoxidation and antioxidant enzymes activity in pregnancy complicated with hypertension, *Eur. J. of Obstet. Gyn. R.B.* 1996, 70(2), 123. 32. Jain S., Wise R.: Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and Hypertension in preeclampsia, *Mol. Cell. Biochem.* 1995, 151(1), 3. 33. Lutnicki K., Zych I., Rola R., Paszkowski T., Wróbel J.: Zawartość produktów nadtlennienia lipidów u rodzających z nadciśnieniem indukowanym ciążą, *Gin. Pol.* 1998, 69, 12. 34. Bodzek P., Olejek A.: Wpływ palenia tytoniu na poziom sumy epoksycholesoli w surowicy kobiet ciężarnych z cukrzycą, *Gin. Pol.* 2000, 71, 8.
- Davidge S., Hubel C., Brayden R.: Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies, *Obstet. Gyn.* 1992, 79, 897. 36. Uotila J., Tuimala R., Aarnio T. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy, *Brit. J. Obstet Gyn.* 1993,

- 100, 270. **37.** Uotila J., Tuimala R., Pykko A., Ahotupa M.: Pregnancy – induced hypertension is associated with changes in material and umbilical blood antioxidants, *Obstet Gyn. Inves.* 1993, 36, 153. **38.** Walsh SW, Wang Y.: Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gyn.* 1993, 169, 1462. **39.** Walsh SW, Wang Y.: Lipid peroxidation in pregnancy: *Hypertens Pregn* 1994, 13, 1.
- 40.** Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, Dembińska-Kieć A, Naskalski JW (red.). Wydawnictwo Volumed, Wrocław, 1998. **41.** Chin J.H., Azhar S., Hoffman B.B.: Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins, *J. Clin. Inves.* 1992, 89, 10. **42.** Karwatowska-Prokopczuk E.: Śródbłonek naczyniowy. Rewelacje ostatniej dekady. I cz. Substancje produkowane przez śródbłonek. *Kardiol. Pol.* 1994, 40, 135. **43.** Rajavashisth T.B. i wsp.: Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins, *Nature*, 1990, 344, 254. **44.** Zapolska-Downar D.: Miażdżycza: indukcja i modyfikacja interakcji międzykomórkowych, rola lipoprotein, *Czynniki Ryzyka*, 1995, 3 / 4, 19.
- 45.** Witzum J.L.: The oxidation hypothesis of atherosclerosis, *Lancet* 1994, 344, 793. **46.** Szostak W.B.: Jak leczyć hiperlipidemie. Materiały z konferencji dydaktycznej, 1995, 7.



dr med. A. Pytlak, dr med. W. Piotrowski, prof. dr hab. med. S. Rywik

## Czy poziom antytrombiny III jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej oraz ryzyka zgonu w populacji generalnej?

W etiologii miażdżycy, a więc i choroby wieńcowej, bardzo dużą rolę odgrywają procesy krzepnięcia. Już w XIX wieku Rokitansky sugerował, że proces miażdżycowy rozpoczyna się od zakrzepu przyściennego w tętnicy, który niszcząc śródbłonek prowadzi do nacieczenia go lipidami i solami wapnia (1). Podstawą ww. teorii było uznanie konieczności naruszenia ciągłości śródbłonna dla uruchomienia szeregu procesów prowadzących do powstania blaszki miażdżycowej. Dziś już wiadomo, że zapoczątkowanie procesu miażdżycowego może nastąpić również w wyniku zmian funkcjonalnych w obrębie komórek śródbłonna, umożliwiających adhezję monocytów do jego powierzchni, co jest najwcześniejszym i najistotniejszym wydarzeniem dla patogenezy miażdżycy (2). Komórki śródbłonna nie stanowią jedynie biernej tkanki, ale funkcjonują jako skomplikowany organ i u zdrowego człowieka zapobiegają adhezji leukocytów, dostarczają powierzchni antytrombotycznej, utrzymują naczynie w odpowiednim stanie wazodilatacji oraz hamują proliferację komórek mięśni gładkich. Aktywacja komórek śródbłonna (np. pod wpływem oksydowanych LDL, wolnych rodników tlenowych, homocysteiny czy kompleksów immunologicznych i.t.p.) to nic innego jak ilościowe zmiany w ekspresji produktów wielu genów, które powodują, że komórki pełnią nowe funkcje, co m.in. prowadzi do zaburzeń wszystkich funkcji śródbłonna, w tym funkcji antyzakrzepowej (2). U osób, które zmarły z powodu zawału serca, stwier-

dza się w naczyniach wieńcowych zakrzepy. Do aktywacji krzepnięcia (i równocześnie fibrinolizy) dochodzi także u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej (3). Zaburzenia w układzie hemostazy stwarzają zatem większe ryzyko zarówno choroby wieńcowej (ChW) jak i zawału serca (ZS). Istnieje szereg naturalnych inhibitorów, które neutralizują aktywne formy czynników krzepnięcia. Należy do nich antytrombina III (AT III), która jest najważniejszym fizjologicznym inhibitorem krążącej trombiny. W części badań klinicznych wykazano obniżony jej poziom u osób z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową (4). Jednak istnieją kontrowersje co do tego, czy antytrombina III jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej.

Celem badania była ocena zależności pomiędzy poziomem antytrombiny III a występowaniem choroby wieńcowej oraz pomiędzy poziomem antytrombiny III a ryzykiem zgonu w populacji generalnej w wieku 35–64 lata.

### Material i metody

Badaną populację stanowiła próba losowa mieszkańców dwóch dzielnic Warszawy (Praga Północ, Praga Południe), w wieku 35–64 lata, poddana w 1988 roku II. badaniu przekrojowemu w ramach programu Pol-MONICA Warszawa. Przebadano 1433 osoby – 710 mężczyzn i 723 kobiety. Oznaczono poziom AT

III, formy aktywnej czynnika VII (cz. VIIa), czynnika VIII (cz. VIIIa), aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT), fibrynogen (Fb) oraz poziom cholesterolu całkowitego (TCh) i trójglicerydów (TG). Z kwestionariusza uzyskano dane dotyczące palenia papierosów oraz występowania objawów choroby wieńcowej (ChW). Osoby kwalifikowano do grupy z ChW na podstawie: obecności zmian niedokrwiennych w elektrokardiogramie spoczynkowym (zmiany pewne i prawdopodobne; kategorie: I<sub>1-2</sub>, IV<sub>1-3</sub>, V<sub>1-3</sub>, VII<sub>1</sub> wg kodu Minnesota) i/lub twierdzącej odpowiedzi na pytanie kwestionariusza: „Czy był(a) pan(i) hospitalizowany(a) z powodu ataku serca?”. Za pacalca uznano osobę wypalającą co najmniej 1 papierosa dziennie.

Zbadana populacja poddana została obserwacji odległej w latach 1988–1996, oceniającej wymieralność tych osób z uwzględnieniem specyficznej przyczyny zgonu. Dane na temat zgonów oparto na odpisach kart zgonów otrzymanych z Wojewódzkiego Urzędu Statystycznego, a rozpoznania jednostek chorobowych na Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów (MKCh, IX Rewizja 1975 r.). Jako „punkty końcowe” wybrano: zgony ogółem oraz zgony z powodu chorób układu krążenia (ChUK). Zgony z powodu ChUK obejmowały następujące kody wg MKCh: 390–459, 798.

### Analizy biochemiczne

Poziom antytrombiny III (AT III, %) oznaczono metodą chromogenną OSHS-05 i przedstawiono jako procent w stosunku do standardu (norma: 80%–120%). Poziom fibrynogenu (Fb, mg/dl) oznaczono zmodyfikowaną metodą koagulacyjną wg Clausa z zastosowaniem testu firmy Behring (norma: 180–350 mg/dl). Aktywność czynnika VII (cz. VIIa, %; norma: 70–130 %), czynnika VIII (cz. VIIIa, %; norma: 70–130 %) oraz aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT, s; norma: 22–35 s) oznaczono przy pomocy metody koagulacyjnej z zastosowaniem zestawów firmy Behring.

Stężenie cholesterolu całkowitego (TCh) w płazmie oznaczono zmodyfikowaną metodą kolorymetryczną opartą na reakcji Liebermana-Burcharda. Stężenia trójglicerydów (TG) – metodą enzymatyczną (zestaw firmy Boehringer-Manheim).

### Metody statystyczne

Wszystkie analizy wykonano oddzielnie dla mężczyzn i kobiet oraz uwzględniając wpływ wieku. Średnie wartości analizowanych czyn-

ników w grupie osób bez i z objawami ChW oraz w grupie osób żyjących i zmarłych porównano testem t-Studenta.

Aby ocenić związek każdego z analizowanych czynników ryzyka ChW z poziomem AT III zastosowano analizę regresji logistycznej, gdzie zmienną zależną był poziom AT III w podziale na dwie grupy: <100% oraz ≥100%, a zmiennymi niezależnymi wiek, cholesterol całkowity, trójglicerydy, APTT, cz. VIIa, cz. VIIIa oraz fibrynogen. Wyniki otrzymano jako odds ratio (OR) = iloraz szans czyli ilościowy wzrost (lub spadek) prawdopodobieństwa wystąpienia wyższego poziomu AT III (≥100%) przy wzroście o określoną jednostkę analizowanego czynnika.

W celu oceny związku pomiędzy poziomem AT III i objawami ChW zastosowano regresję logistyczną, w której objawy ChW były zmienną zależną a poziom AT III zmienną niezależną. Analizowane inne czynniki ryzyka były zmiennymi adjustującymi. Wyodrębniono 4 grupy poziomu AT III (podział kwartyłowy): mężczyźni – <92%, 92–102%, 102–113%, >113%; kobiety – <92%, 92–104%, 104–115%, >115%. Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet IV kwartył stanowił kategorię referencyjną.

W celu oceny związku pomiędzy poziomem AT III (zmienna niezależna) a następstwą umieralnością wg przyczyn zastosowano modele hazardów proporcjonalnych Cox'a, z wyłączeniem wpływu wieku oraz faktu istnienia ChW (zmienne adjustujące) w momencie badania. Analizy wykonano wprowadzając poziom AT III jako zmienną ciągłą oraz dodatkowo jako zmienną skategoryzowaną (podział kwartyłowy) z IV kwartyłem jako referencyjnym.

Z analiz wyłączono osoby przyjmujące doustne leki antykoagulacyjne oraz leki antykoncepcyjne (łącznie 5 osób).

### Wyniki

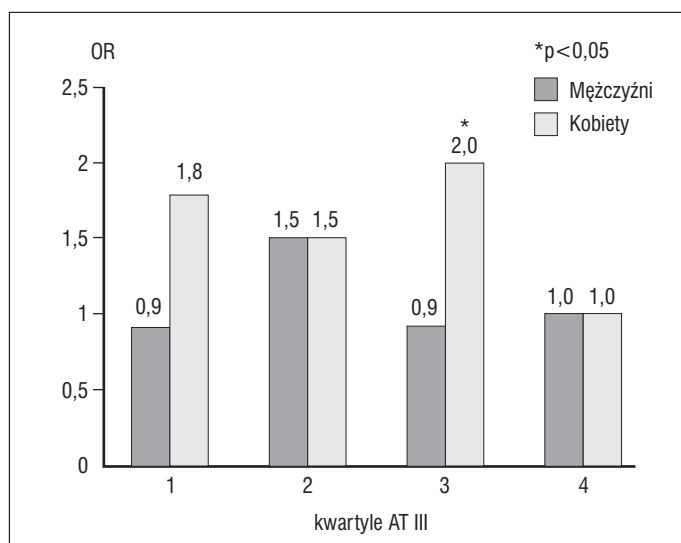
#### *Antytrombina III a choroba wieńcowa*

Spośród 1433 zbadanych osób u 172 (12%) stwierdzono występowanie objawów ChW wg założonych kryteriów – 76 mężczyzn i 95 kobiet. Osoby z objawami ChW były istotnie starsze od osób wolnych od choroby (tab.1). Ponadto zarówno kobiety jak i mężczyźni z ChW mieli istotnie wyższy poziom TG (tab.1). Ani mężczyźni ani kobiety z ChW nie różnili się od osób bez objawów ChW pod względem analizowanych innych czynników ryzyka jak i badanych czynników hemostatycznych.

W analizie regresji wielozmiennej przebadano niezależny wpływ wieku, palenia papier-

rosów, poziomu cholesterolu i trójglicerydów, a także niezależny związek między poziomem fibrynogenu, aktywnością czynnika VII i VIII oraz aktywowanym czasem częściowej trombolastyny (APTT), a wyższym poziomem AT III. Poziom AT III u mężczyzn był istotnie ujemnie związany z wiekiem pacjenta (im pacjent starszy, tym obserwowano mniejsze prawdopodobieństwo stwierdzenia wyższego poziomu AT III) oraz dodatkowo z poziomem fibrynogenu (im wyższy poziom fibrynogenu, tym większe prawdopodobieństwo, że poziom AT III będzie  $\geq 100\%$ ). U kobiet wyższy poziom AT III był istotnie związany tylko z czasem APTT (wraz z wydłużaniem się APTT malało prawdopodobieństwo stwierdzenia poziomu AT III  $\geq 100\%$ ) (tab.2).

Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy poziomem AT III a występowaniem objawów ChW w grupie mężczyzn nawet po adjustowaniu na wiek (ryc.1), jak i na inne analizowane czynniki ryzyka (dane nieprzedstawione). Prawdopodobieństwo stwierdzenia objawów ChW w grupie kobiet z niższym od referencyjnego poziomem AT III było wyższe od 50% do 100%, przy czym tylko w III kwartyle



Ryc.1 Iloraz szans (odds ratio – OR)<sup>Δ</sup> stwierdzenia objawów choroby wieńcowej w zależności od poziomu antytrombiny III (AT III)  
Kwartyle AT III: mężczyźni – 92%, 102%, 113%; kobiety – 92%, 104%, 115%  
Referencyjny – IV kwartyli; <sup>Δ</sup> – adjustowanie na wiek

prawdopodobieństwo wystąpienia ChW było istotnie wyższe od poziomu referencyjnego (ryc.1).

Czynniki ryzyka	Mężczyźni					Kobiety				
	Z objawami ChW (N = 76)		Bez objawów ChW (N = 634)		p	Z objawami ChW (N = 95)		Bez objawów ChW (N = 628)		p
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Wiek (lata)	54,7	(7,4)	47,8	(8,6)	0,0001	53,3	(8,0)	48,8	(8,5)	0,0001
Cholesterol całk. (mg/dl)	220,0	(35,5)	216,4	(38,5)	NS	229,2	(44,4)	224,3	(39,6)	NS
Trójglicerydy (mg/dl)	173,1	(118,7)	143,2	(97,7)	0,015	156,6	(142,3)	116,6	(55,7)	0,001
Papierosy (N/24h)	7,3	(9,8)	9,5	(11,1)	NS	3,0	(5,6)	5,4	(8,3)	NS
Antytrombina III (%)	101,1	(15,0)	102,2	(15,4)	NS	102,0	(15,6)	104,3	(17,1)	NS
APTT (sek.)	36,6	(7,7)	35,9	(7,1)	NS	36,4	(7,1)	36,6	(7,5)	NS
Cz. VIIa (%)	110,6	(25,7)	110,3	(24,6)	NS	117,7	(26,4)	116,3	(25,5)	NS
Cz. VIIIa (%)	102,6	(37,2)	96,2	(30,7)	NS	97,4	(35,4)	99,5	(44,9)	NS
Fibrynogen (mg/dl)	335,8	(113,9)	317,9	(95,0)	NS	326,5	(92,9)	326,6	(92,3)	NS

Tab.1 Średnie ( $\pm$  SD) analizowanych czynników ryzyka oraz zmiennych hemostatycznych u osób z objawami choroby wieńcowej (ChW) i bez objawów

Czynniki ryzyka	Mężczyźni		Kobiety	
	OR	p	OR	p
Wiek (+ 10 lat)	0,78	0,01	0,93	NS
Cholesterol całk. (+ 20 mg/dl)	1,07	NS	1,06	NS
Trójglicerydy (+ 50 mg/dl)	0,98	NS	1,09	NS
Papierosy (+ 5 pap./24h)	1,02	NS	1,04	NS
APTT (+ 10 sek.)	0,98	NS	0,97	0,003
Cz. VIIa (+ 20%)	1,01	NS	0,93	NS
Cz. VIIIa (+ 20%)	1,01	NS	1,05	NS
Fibrynogen (+ 50 mg/dl)	1,10	0,04	1,00	NS

Tab.2 Iloraz szans (odds ratio - OR) wystąpienia wyższego poziomu antytrombiny ( $\geq 100\%$ ) w zależności od badanych czynników ryzyka i zmiennych hemostatycznych

### Antytrombina III a umieralność

W grupie 1433 osób poddanych II. badaniu przekrojowemu, w czasie 8 lat obserwacji wystąpiło ogółem 199 zgonów, 78 wśród mężczyzn i 41 wśród kobiet. 42 zgony mężczyzn oraz 14 zgonów kobiet to zgony z powodu chorób układu krążenia. Średni poziom AT III osób zmarłych w porównaniu do żyjących nie różnił się istotnie (mężczyźni: 102,1% w porównaniu do 102,2%; kobiety: 103,8 % w porównaniu do 107,2%). Zmarli mężczyźni byli starsi, częściej chorowali na chorobę wieńcową (tab.3) i mieli niższy poziom cholesterolu całkowitego. Zmarłe kobiety również były starsze oraz częściej paliły (tab.3).

Antytrombina III (po wyłączeniu wieku i istnienia objawów choroby wieńcowej w chwili badania) nie była związana ani z wystąpieniem zgonu ogółem ani zgonu z powodu chorób układu krążenia (mężczyźni: umieralność ogólna – RR=1,01, NS, umieralność z powodu chorób układu krążenia – RR=1,00, NS; kobiety: umieralność ogólna – 1,01, NS, umieralność z powodu chorób układu krążenia – 1.01, NS) (dane nie pokazane w tabeli). Podział kwartylowy również nie wykazał istotnego wpływu na ryzyko zgonu niższych poziomów AT III w porównaniu do najwyższego poziomu referencyjnego >113% (IV kwartył). Ryzyko zgonu ogółem oraz zgonu z powodu ChUK, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (rycina 2), w trzech pierwszych kwartyłach było niższe niż w IV kwartylu, z wyjątkiem ryzyka przy poziomie aktywności AT III – 104–115% u mężczyzn w analizie zgonów ogółem (ryc. 2).

### Dyskusja

Procesy krzepnięcia od dawna uznawane są za jeden z najbardziej istotnych mechani-

zmów w powstawaniu miażdżycy. Podstawy etiopatogenezy miażdżycy zostały sformułowane już w XIX wieku przez Rokitansky'ego i Virchova. Teoria inkrustacyjna Rokitansky'ego sugerowała, że proces ten rozpoczyna się od zakrzepu przyściennego w tętnicy, który niszcząc śródbłonek prowadzi do nacieczenia lipidami i solami wapnia (1).

Dziś wiadomo, że śródbłonek jest skomplikowanym narządem biorącym udział między innymi w regulacji procesów fibrynolizy i krzepnięcia, a dysfunkcja jego komórek prowadzi do zamiany ich właściwości antyzakrzepowych na prozakrzepowe. Aktywacja śródbłonek przez TNF $\alpha$  oraz interleukinę-1 powoduje zwiększoną produkcję i sekrecję czynnika tkankowego, zmniejszoną syntezę trombospondyny i siarczanu heparanu (osłabienie właściwości antyzakrzepowych), a także wzrost syntazy PAI-1 i obniżenie syntazy t-Pa (osłabienie aktywności fibrynolitycznej) (2, 5). Takie same zmiany powoduje aktywacja przez oxyLDL, a homocysteina zwiększa aktywność czynnika tkankowego (2).

Krzepnięcie przebiega kaskadowo, w układzie zewnątrz- i wewnątrzpochodnym, a powstający aktywny czynnik X (cz. Xa) przekształca protrombinę w trombinę. Trombina powoduje przemianę fibrynogenu w monomery fibryny, a także aktywuje czynnik XIII (cz. XIIIa). Aktywny czynnik XIII w obecności jonów wapnia łączy monomery fibryny w nierozpuszczalne polimery. Przekształcenie fibrynogenu w fibrynę jest podstawową reakcją w procesie krzepnięcia (6).

Istnieją trzy mechanizmy antykoagulacyjne: 1 – układ fibrynolityczny: plazminogen-plazmina; 2 – białka C i S inaktywujące czynniki Va i VIIIa oraz 3 – antytrombina III,  $\alpha_2$  – makroglobulina, kofaktor II heparyny (7). Równowaga pomiędzy czynnikami pro- i anty-

Czynniki ryzyka	Mężczyźni					Kobiety				
	Żyjący		Zmarli		p	Żyjący		Zmarli		p
	(N = 632)		(N = 78)			(N = 682)		(N = 41)		
$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD		
Wiek (lata)	47,8	(8,5)	54,6	(7,0)	0,0001	53,3	(8,0)	48,8	(8,5)	0,0001
Cholesterol całk. (mg/dl)	218,0	(38,0)	207,5	(40,0)	0,024	229,2	(44,4)	224,3	(39,6)	NS
Trójglicerydy (mg/dl)	147,9	(101,7)	136,2	(67,4)	NS	156,6	(142,3)	116,6	(55,7)	0,001
Palenie papierosów (%)	52,2	(0,5)	61,9	(0,5)	NS	3,0	(5,6)	5,4	(8,3)	NS
Wsk. Queteleta (kg/m <sup>2</sup> )	27,1	(4,0)	27,2	(3,9)	NS	36,4	(7,1)	36,6	(7,5)	NS
Antytrombina III (%)	102,2	(15,0)	102,2	(18,4)	NS	102,0	(15,6)	104,3	(17,1)	NS
APTT (sek.)	35,8	(7,0)	37,1	(7,8)	NS	117,7	(26,4)	116,3	(25,5)	NS
Fibrynogen (mg/dl)	321,1	(96,6)	316,2	(97,2)	NS	97,4	(35,4)	99,5	(44,9)	NS
Objawy ChW (%)	9,5	(113,9)	33,0	(95,0)	NS	326,5	(92,9)	326,6	(92,3)	NS

Tab.3 Średnie lub frakcje ( $\pm$  SD) analizowanych czynników ryzyka oraz zmiennych hemostatycznych u osób zmarłych w porównaniu do żyjących

koagulacyjnymi jest bardzo ważna dla utrzymania płynności krwi.

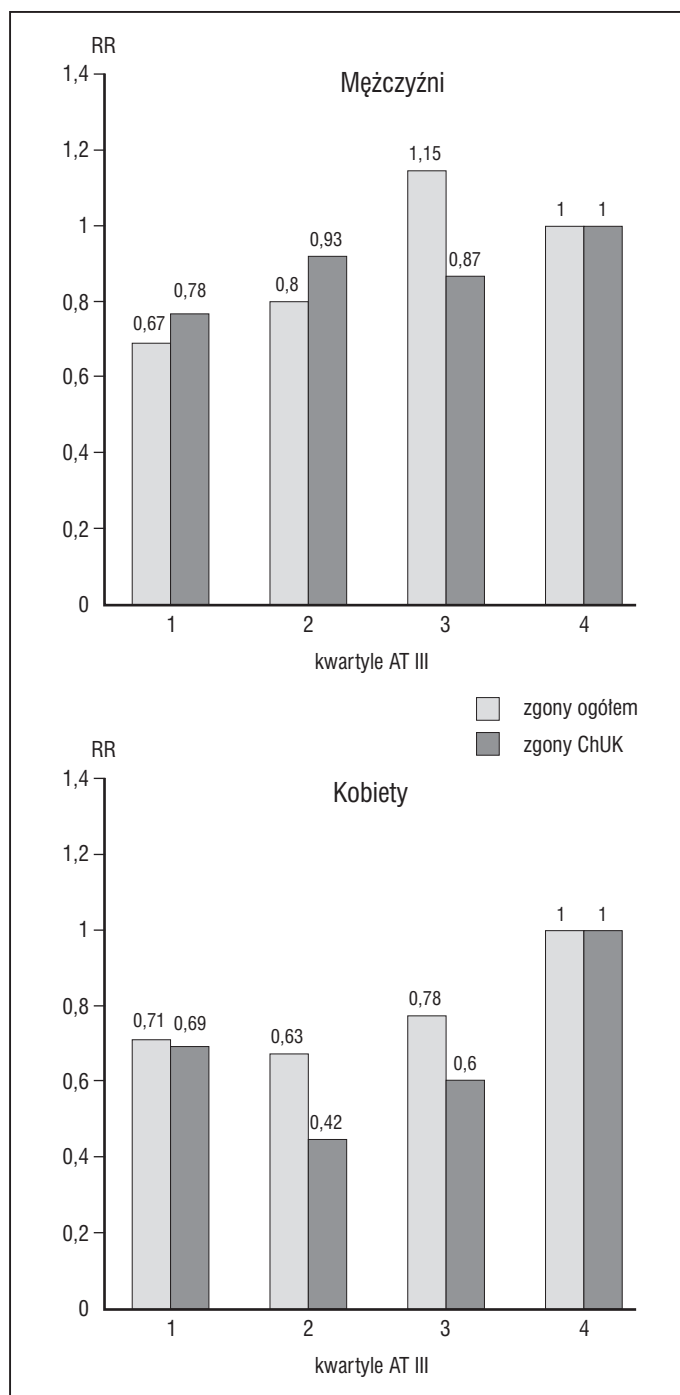
Antytrombina III jest najważniejszym fizjologicznym inhibitorem krążącej trombiny, który aby działać nie musi przechodzić procesu aktywacji (6). Jest glikoproteiną wytwarzaną w wątrobie. Oprócz trombiny inaktywuje czynniki: IX, X, XI i XII. Z trombiną tworzy kompleks 1:1. Reakcja połączenia przebiega wolno, ale 1000-krotnie zwiększa jej szybkość obecność heparyny, która łączy się z cząsteczką antytrombiny III. Po inaktywacji trombiny heparyna uwalniana jest z kompleksu i może przyłączyć się do następnego kompleksu. Podwyższony poziom kompleksów trombina-antytrombina (TAT) wskazuje na aktywację układu krzepnięcia.

Im wyższy poziom aktywności antytrombiny III, tym lepsza ochrona przed zakrzepicą. Ważna jest jednak nie tylko ilość, ale i jakość cząsteczki antytrombiny III. Pacjenci z prawidłowym poziomem antytrombiny III, ale z defektem receptora dla heparyny, mają jakościowy niedobór antytrombiny III, co wiąże się z istotną klinicznie zakrzepicą żylną i tętniczą (8).

Stężenie antytrombiny III w surowicy zdrowego człowieka wynosi około 150 g/ml (7). O niedoborze mówimy, gdy aktywność antytrombiny III jest mniejsza o 40 – 50% w stosunku do wartości prawidłowych (7). Przejściowe zmniejszenie aktywności antytrombiny III może być spowodowane maszyną zakrzepicą, leczeniem doustnymi lekami antykoagulacyjnymi lub kilkudniową terapią heparyną (9, 10). Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje natomiast zwiększenie poziomu antytrombiny III na nieznaną drogę (10).

Niskie poziomy antytrombiny III obserwuje się w szeregu chorobach, np. w rozległych oparzeniach, w marskości wątroby (śr. 49%–23%) oraz w agresywnym zapaleniu wątroby (śr. 27%–16%) (11). W tym ostatnim przypadku wynika to ze zużycia antytrombiny III w związku z nasilonymi procesami krzepnięcia. Prowadzono badania układu krzepnięcia u osób w stanie wstrząsu septycznego i stwierdzono, że osoby, które zmarły, miały niższy poziom białka C i antytrombiny III, a wyższe poziomy kompleksów TAT (12).

Wyniki badań poziomu aktywności antytrombiny III wśród osób z chorobą wieńcową nie są jednoznaczne. Szereg badań wskazuje na niższą aktywność antytrombiny III u osób z chorobą wieńcową w porównaniu do zdrowych (4, 13, 14), podczas gdy w innych stwierdzono sytuację odwrotną (6, 15). Gonzales w badaniu 50 pacjentów w ostrej fazie zawału serca stwierdził istotnie niższe wartości aktywności enzymatycznej antytrombiny III w porównaniu do osób zdrowych (osoby z zawałem



Ryc.2 Ryzyko zgonu<sup>Δ</sup> ogółem oraz z powodu chorób układu krążenia w zależności od poziomu antytrombiny III (AT III)

Kwartyli AT III: mężczyźni – 92%, 102%, 113%; kobiety – 92%, 104%, 115%

Referencyjny – IV kwartyli; <sup>Δ</sup> – adjustowanie na wiek i objawy ChW

serca – 87%, osoby zdrowe – 98%,  $p < 0,01$ ) (14).

W badaniu Thompsona (16), 58 pacjentów z chorobą wieńcową, ryzyko wystąpienia zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowych było ujemnie związane z poziomem aktywności antytrombiny III (RR=0,75; 95% CI: 0,59–0,95). Niskie poziomy aktywności antytrombiny III u osób z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową mogą świadczyć o wolno

przebiegającym krzepnięciu wewnątrznaczyniowym (duża część antytrombiny III jest związana w kompleksach) (17). U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową stwierdzono aktywację układu krzepnięcia oraz zahamowanie fibrylizacji, o czym świadczy wyższy poziom markerów krzepnięcia: monomerów fibryny i kompleksów TAT oraz niska aktywność antytrombiny III, co potwierdza istnienie u tych osób tendencji do formowania się zakrzepów (18).

W części badań stwierdzono, że zarówno niskie jak i wysokie poziomy antytrombiny III są związane z ryzykiem chorób tętnic (19). W Northwick Park Heart Study osoby ze stwierdzoną chorobą wieńcową miały paradoksalnie raczej wysokie niż niskie wartości antytrombiny III (19). Podobne zależności odkryli inni badacze, którzy obserwowali wyższy poziom antytrombiny III u mężczyzn w wieku 45–60 lat z chorobą wieńcową, a najwyższe u mężczyzn po zawale serca (6). Dla kontrastu inni badacze opisywali niższe poziomy antytrombiny III u osób z chorobą wieńcową lub z przebyłym zawałem serca w wywiadzie (20, 21). W naszym badaniu nie stwierdziliśmy istotnej zależności pomiędzy poziomem antytrombiny III a występowaniem objawów choroby wieńcowej wśród mężczyzn. Średni poziom aktywności antytrombiny III nie różnił się istotnie w grupie mężczyzn z objawami choroby wieńcowej w porównaniu do mężczyzn bez objawów. Podobne wyniki otrzymali badacze chińscy. Poziom aktywności antytrombiny III u mężczyzn zarówno z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową bez zawału serca jak i po przebyłym zawałe serca nie różnił się istotnie w porównaniu do grupy kontrolnej (106,7% w porównaniu do 107,7, NS oraz 110,2% w porównaniu do 107,7%, NS) (22). Wśród kobiet w populacji Pol-MONICA Warszawa ryzyko stwierdzenia objawów choroby wieńcowej w grupie kobiet z poziomem aktywności antytrombiny III <115% było o ponad 50% wyższe, a przy poziomie 104–115% nawet 2-krotnie wyższe w porównaniu do ryzyka kobiet z poziomem >115%. Podobne wyniki (brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy poziomem aktywności antytrombiny III a chorobą wieńcową) uzyskano w innych badaniach na dużych populacjach (23, 24).

Badania prospektywne analizujące umieralność również nie dały jednoznacznych wyników. Oczekuje się, że umieralność powinna maleć wraz z wyższymi poziomami antytrombiny III, ze względu na jej silne właściwości antyzakrzepowe. Meade przez 6–9 lat prowadził obserwację postępującą 893 zdrowych mężczyzn w średnim wieku i stwierdził zależność typu U pomiędzy początkowym poziomem an-

tytrombiny III a zgonem z powodu chorób tętnic. Więcej zgonów wystąpiło zarówno w niskich, jak i, co było zaskakujące, w wysokich poziomach aktywności antytrombiny III (19). Podobne wyniki odnośnie umieralności otrzymano w naszym badaniu. Zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn, niższe poziomy antytrombiny III wiązały się (aczkolwiek nieistotnie statystycznie) z niższym ryzykiem zgonu ogółem oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia. Ponadto w populacji kobiet ryzyko zgonu w poszczególnych kwartylach układało się w kształcie litery J, zwłaszcza jeżeli chodzi o zgony z powodu chorób układu krążenia (ryzyko zgonu było wyższe przy niskich i wysokich poziomach antytrombiny III niż przy środkowych wartościach). Inne wyniki uzyskali włoscy badacze w „Progetto Lombardo Atero-Thrombosi” (PLAT) Study, którzy stwierdzili, wprawdzie nieistotnie statystycznie, ale rosnący trend incydentów zakrzepowo-zatorowych wraz z obniżaniem się poziomu antytrombiny III.

## Streszczenie

Antytrombina III (AT III) jest najważniejszym fizjologicznym inhibitorem krążącej trombiny. Istnieje wiele kontrowersji odnośnie tego, czy jest ona czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej oraz czynnikiem zgonu.

Cel badania: ocena zależności pomiędzy AT III a występowaniem objawów choroby wieńcowej (ChW) oraz ryzykiem zgonu.

Metody: Badaną populację stanowiła próba losowa mieszkańców dwóch dzielnic Warszawy (Praga Płn. i Praga Płd.), w wieku 35–64 lata, poddana w 1988 roku II badaniu przekrojowemu w ramach programu Pol-MONICA Warszawa. Przebadano 1433 osoby (710 mężczyzn i 723 kobiety). Zbadana populacja została poddana obserwacji odległej w latach 1988–1996, oceniającej wymieralność tych osób z uwzględnieniem specyficznej przyczyny zgonu. Jako punkty końcowe wybrano: zgony ogółem oraz zgony z powodu choroby układu krążenia (390–459, 798). Analizy wykonano oddzielnie dla mężczyzn i kobiet. W celu oceny związku pomiędzy poziomem AT III i objawami ChW zastosowano regresję logistyczną, z poziomem AT III podzielonym na kwartyle oraz po adjustacji na wiek. Aby ocenić związek AT III z następującą umieralnością, zastosowano modele hazardów proporcjonalnych Cox'a z wyłączeniem wpływu wieku oraz objawów ChW w chwili badania.

Wyniki: Spośród 1433 osób, u 172 (76 mężczyzn i 95 kobiet) w chwili badania stwierdzono objawy ChW. Zarówno mężczyźni jak i kobiety z objawami ChW byli istotnie starsi

i mieli wyższy poziom trójglicerydów. Średni poziom AT III u osób z ChW oraz bez ChW nie różnił się istotnie. Po wyłączeniu wpływu wieku poziom AT III nie był istotnie związany z objawami ChW u mężczyzn. Kobiety z poziomem AT III mieszczącym się w 3. kwartylu miały istotnie wyższe ryzyko (OR=2) stwierdzenia objawów ChW, w porównaniu do tych z poziomem referencyjnym (4. kwartyl). W czasie 8 lat obserwacji wystąpiło 199 zgonów (78 u mężczyzn i 41 u kobiet). Średni poziom AT III u osób zmarłych i żyjących nie różnił się istotnie. Zmarli mężczyźni byli starsi, mieli niższy poziom cholesterolu oraz częściej stwierdzano u nich objawy ChW. Zmarłe kobiety były starsze i częściej paliły papierosy. Poziom AT III nie był związany ani ze zgonem ogółem ani ze zgonem z powodu choroby układu krążenia.

**Wnioski:** Nie stwierdzono związku pomiędzy antytrombiną III a stwierdzeniem objawów choroby wieńcowej, ani też pomiędzy antytrombiną III a ryzykiem zgonu w populacji Pol-MONICA Warszawa.

## Summary

Antithrombin III (AT III) is the most important physiologic inhibitor of circulating thrombin, however there is a lot of controversies if it is the independent IHD or death risk factor.

The aim of the study: to assess the relation of AT III to symptoms of IHD and to the risk of death.

Methods: Data from a 2nd Warsaw Pol-MONICA population screening was used (1433 persons: 710 men and 723 women, aged 35-64). All analyses were done separately for men and women. To evaluate the association between AT III and IHD symptoms logistic regression model was used with quartile groups of AT III and after adjustment for age. To as-

sess the relation between AT III and all cause and cardiovascular disease mortality Cox proportional hazard models were used with AT III divided into quartile groups and after adjustment for age and IHD symptoms at baseline. The 4th quartile served as reference.

Results: Out of 1433 persons, 172 persons with IHD symptoms were identified (76 men and 95 women). Both men and women with IHD symptoms were significantly older and had higher triglycerides levels. Mean AT III levels in persons with IHD symptoms comparing to persons without IHD did not differ significantly. After adjustment for age AT III was not associated with IHD in men. In women the probability of founding IHD symptoms in persons with AT III located in 3rd quartile was significantly higher comparing to persons with reference level of AT III (OR=2).

During 8-year follow-up period 199 deaths occurred (78 in men and 41 in women). Mean level of AT III in dead and alive persons did not differ significantly. Dead men were significantly older, had lower level of cholesterol and had more often IHD symptoms. Dead women were older and more often smoke cigarettes. AT III was neither related to all cause nor to cardiovascular diseases mortality.

Conclusions: Antithrombin III was neither related to ischemic heart disease symptoms nor to the risk of death in Warsaw Pol-MONICA population.

Praca sponsorowana z grantu KBN nr 4P05D 047 15

## Adres autorów:

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

## Piśmiennictwo:

1. Rokitansky C.: A manual of pathological anatomy. London, Sydenham Society 1852, 4: 261-268.
2. Zapolska-Downar D.: Dysfunkcja komórek śródbłonna jako jeden z czynników patogenetycznych miażdżycy. Normalizujący wpływ niektórych leków. Czynniki ryzyka 2000; 4: 5-15.
3. Bounameaux H., Righetti A., de Moerloose P. et al: Effects of exercise test on plasma markers of an activation of coagulation and/or fibrinolysis in patients with symptomatic and silent myocardial ischemia. Thrombosis Research 1992, 65; 27-32.
4. Stromorken H., Erikssen J.: Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings, angina and blood groups in middle aged men. Thrombos. Haemostas. 1997, 38; 874-879.
5. Mantovani A., Bussolino F., Dejana E.: Cytokine regulation of endothelial cell function. Faseb 1992; 6: 2591-2599.
6. Yue R.H., Gertler M.M., Starr T. et al: Alteration of plasma antithrombin III levels in ischaemic heart disease. Thrombos. Haemostas. 1976, 35; 598-606.
7. Wencel K.: Naturalne czynniki hamujące krzepnięcie krwi (antytrombina III, białko C i S) Pol. Tyg. Lek. 1992, T. XLVIII, 16-17: 377-380.
8. Bauters A., Zawadzki C., Bura A. et al: Homozygous variant of antithrombin with lack of affinity for heparin: management of severe thrombotic complications associated with intrauterine fetal demise. Blood Coagul. Fibrinolysis 1996, 7(7); 705-710.
9. Bleich H.L., Boro E.S.: Actions and interactions of AT III and heparin. New Engl. J. Med. 1975, 3; 146.

10. High K.A.: AT III, protein C and protein S. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, 112; 28. 11. Pramoolsinsap C., Busagorn N., Kurathang S.: Haemostatic abnormalities in patients with liver disease associated with viral hepatitis. *J. Med. Assoc. Thai.* 1996, 79(11); 681-688. 12. Lorente J.A., Garcia-Frade L.J., Landin L. et al: Time cause of haemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993, 103(5): 1536-1542. 13. Baker J.A., Eastham R., Elwood P.C.: Haemostatic factors associated with ischaemic heart disease in men aged 45 to 64 years: the Speedwell Study. *Br. Heart J.* 1982, 47; 490-494. 14. Gonzales R., Vincente V., Alegre A. et al: Protein C and antithrombin III in acute myocardial infarction. *Thromb. Res.* 1986, 43; 681-685.

15. Meade T.W.: Epidemiology of atheroma, thrombosis and ischaemic heart disease In: Blood A.L., Thomas D.P., eds. *Haemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1987, 697-720. 16. Thompson S.G., Fehtrup C., Squire E. et al: Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arteriosclerosis-Thromb-Vasc-Biol.* 1996, 16(3); 357-362. 17. Kienast J., Thompson S.G., Raskino C. et al: Prothrombin activation of fragment 1 + 2 and thrombin antithrombin III complexes in patients with angina pectoris: relation to the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Thromb-Haemost.* 1993, oct. 18, 70(4); 550-553. 18. Al-Nozha H., Gader A.H., Al-Momen K. et al: Haemostatic variables in patients with unstable angina. *In-J-Cardiol.* 1994, Mar 1, 43(3); 269-277. 19. Meade T.W., Cooper J., Miller G.J. et al: Antithrombin III and arterial disease. *The Lancet* 1991, oct 5, 338; 850-851.

20. O'Brien J., Etherington M., Jamieson S. et al.: Blood changes in atherosclerosis and long after myocardial infarction and venous thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 1975; 34: 483-497. 21. Innerfield I., Goldfischer J., Reichter-Reiss H. et al.: Serum antithrombins in coronary artery disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; 65: 64-68. 22. Cha-Hung H., Shih-Pu W., Tjin-Tsching J. et al.: Hemostatic risk factors of coronary artery disease in the Chinese. *Int. J. Cardiol.* 1995; 51: 79-84. 23. Folsom A.R., Wu K.K., Shahar E., Davis C.E., for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb.* 1993, 13; 1829-1836. 24. ECAT Angina Pectoris Study Group. ECAT Angina Pectoris Study; baseline associations and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur. Heart J.* 1993, 14; 8-17.

25. Cortellaro M. for the PLAT Study Group. Antithrombin III and arterial disease. *The Lancet* 1991; 338: 1525-1526.



lek. A. Karczmarczyk, dr med. M. Brykczyński, dr med. K. Filipiak, dr med. M.J. Listewnik, dr med. K. Mokrzycki, dr med. A. Kazimierczak, dr med. B. Kowalik, stud. D. Sobieszcański<sup>1/</sup>, prof. dr hab. med. S. Wiechowski

## Czynniki ryzyka choroby wieńcowej w prewencji wtórnej u pacjentów po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych<sup>2</sup>

Badania epidemiologiczne chorób układu krążenia wskazują, iż profilaktyka rozwoju zmian miażdżycowych, jak również zahamowanie ich progresji, stają się zasadniczym, pierwszoplanowym celem dla całego środowiska medycznego, a także środowisk pozalekarskich. Zasady prewencji pierwotnej zostały przedstawione w licznych opracowaniach (2). Prewencja wtórna, w naszym rozumieniu spóźniona, ale z drugiej strony niezbędna dla zmniejszenia ryzyka zgonu, odgrywać powinna również u pacjentów po zabiegach interwencyjnych na naczyńach wieńcowych. Celem niniejszej pracy była ocena odległych wyników pomostowania tętnic wieńcowych, z uwzględnieniem zastosowanej prewencji wtórnej, oparta na analizie przeprowadzonych badań ankietowych.

### Material i metoda

Badanie przeprowadzono w grupie 1408 chorych: 1133 (80,5%) mężczyzn i 275 (19,5%) kobiet, u których z powodu choroby niedokrwiennej serca w okresie od stycznia 1994 do grudnia 1997 wykonano pomostowanie tętnic wieńcowych. Minimalny czas obserwacji wyniósł 44 miesiące (3 lata i 8 miesięcy), maksymalny 92 miesiące (7 lat i 8 miesięcy). Czas obserwacji wyniósł średnio 68 miesięcy (5 lat i 8 miesięcy).

Ocenę przedoperacyjnych czynników ryzyka przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w Bazie Danych Kliniki Kardiologii PAM.

Dane pooperacyjne uzyskano wysyłając do wszystkich chorych ankietę, zawierającą pytania o stan zdrowia, aktualne dolegliwości wieńcowe, postępowanie diagnostyczne i lecznicze w przypadku nawrotu dolegliwości wieńcowych. Dolegliwości wieńcowe sklasyfikowano według podziału zaproponowanego w 1972 roku przez Canadian Cardiovascular Society (CCS), dzielącego chorych z chorobą wieńcową na cztery klasy czynnościowe. W ankiecie uwzględniono także pytania o współwystępowanie takich czynników ryzyka choroby wieńcowej jak: palenie tytoniu, nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Kobiety pytano również o wywiad ginekologiczny i stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Oceniano leczenie farmakologiczne stosowane przez chorych po zabiegu.

### Wyniki

#### *Wiek chorych, przeżywalność*

W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano informacje o losach 1218 (87%) operowanych chorych, w tym o 248 (90%) kobietach i 970 (86%) mężczyznach. Na przesłaną ankietę

<sup>1/</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii PAM

<sup>2/</sup> Badanie sfinansowane zostało ze środków KBN przeznaczonych na realizację grantu numer 20/20/PB

tę odpowiedziało 1059 (75,2%) chorych, w tym 210 (76,3%) kobiet i 849 (75%) mężczyzn. Zmarło 130 (9,2%) chorych: w tym 34 (12,4%) kobiety i 96 (8,5%) mężczyzn. Natomiast 219 (15%) chorych nie odpowiedziało na trzykrotnie wysłaną ankietę. Losy 29 (2,1%) chorych z tej grupy ustalano na podstawie Bazy Danych Urzędu Miejskiego, a także bazy danych współpracujących szpitali w województwie zachodniopomorskim. Średni wiek chorych wyniósł 55 lat (kobiety - 57lat, mężczyźni - 54 lata). Najmłodsza z operowanych w tym okresie kobiet miała 33 lata, a najstarsza 82 lata. Najmłodszy z operowanych w tym okresie mężczyzn miał 19 lat, a najstarszy 79 lat.

### Bóle wieńcowe

Na podstawie odpowiedzi udzielonych na pytania zawarte w ankiecie, chorych klasyfikowano według zgłaszanych dolegliwości. Brak dolegliwości wieńcowych po operacji zgłosiło 259 (24,5%) spośród chorych którzy odpowiedzieli na ankietę: 218 (25,6%) mężczyzn i 41 (19,5%) kobiet. Bóle wysiłkowe o niewielkim nasileniu na poziomie klasy II CCS zgłosiło 563 (53,2%) chorych: 459 (54,1%) mężczyzn i 104 (49,5%) kobiet. Wyraźne ograniczenie

wydolności spowodowane bólami wysiłkowymi (CCS III) stwierdzono u 44 (4,2%) chorych: 38 (4,5%) mężczyzn i 6 (2,9%) kobiet. Bóle spoczynkowe (CCS IV) zgłosiło 193 (18,2%) ankietowanych chorych: 134 (15,8%) mężczyzn i 59 (28,1%) kobiet (tabela 2). Na podstawie analizy wyników stwierdzono znaczne zmniejszenie się dolegliwości i obniżenie klasy CCS po zabiegu u chorych. U chorych, u których obserwowano nasilenie dolegliwości i wzrost klasy CCS, wykonywano ponowną diagnostykę inwazyjną. Zmianę klasy CCS przedstawiono w tabeli 3.

### Nawrót dolegliwości

Z powodu nawrotu dolegliwości u 86 (8,1%) chorych: 69 (8,1%) mężczyzn oraz 20 (9,5%) kobiet wykonano ponownie koronarografię. Na tej podstawie 51 (4,8%) chorych : 41(4,8%) mężczyzn i 10 (4,8%) kobiet, zakwalifikowano do angioplastyki wieńcowej, a 9 (0,9%) chorych: 7 (3,3%) kobiet i 2 (0,2%) mężczyzn do ponownego pomostowania aortalno-wieńcowego. Do leczenia interwencyjnego nie zakwalifikowano 26 (2,5%) chorych. Chorzy poddani zabiegom przeszłokrotnego poszerzania naczyń wieńcowych lub reoperowani

	Liczba badanych	Żyją i odpowiedzieli na ankietę	Żyją i nie odpowiedzieli na ankietę	Zmarło	Brak wiadomości o dalszych losach
Kobiety	275	210 (76,3%)	4 (1,5%)	34 (12,4%)	27 (9,8%)
Mężczyźni	1133	849 (75%)	25 (2,2%)	96 (8,5%)	163 (14,3%)
Razem	1408	1059 (75,2%)	29 (2,1%)	130 (9,2%)	190 (13,5%)

Tab.1 Analiza odpowiedzi na ankietę badanych kobiet i mężczyzn poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego

grupa	przed operacją				po operacji			
	CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV	CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV
K	7 (2,5%)	144 (52,4%)	88 (32%)	36 (13,1%)	41 (19,5%)	104 (49,5%)	6 (2,9%)	59 (28,1%)
M	22 (1,9%)	270 (23,8%)	620 (54,8%)	221 (19,5%)	218 (25,6%)	459 (54,1%)	38 (4,5%)	134 (15,8%)
razem	1408				1059			

Tab.2 Liczba pacjentów w poszczególnych klasach CCS przed i po leczeniu chirurgicznym choroby wieńcowej

	Liczba badanych (%)	Liczba kobiet (%)	Liczba mężczyzn (%)
Poprawa	821 (77,5%)	145 (69%)	676 (79,6%)
Bez zmian	44 (4,2%)	6 (2,9%)	38 (4,5%)
Pogorszenie	194 (18,3%)	59 (28,1%)	135 (15,9%)
Razem	1059 (100%)	210 (100%)	849 (100%)

Tab.3 Odległy wynik leczenia operacyjnego choroby wieńcowej

z powodu nawrotu dolegliwości, w naszym badaniu zostali zaszeregowani zgodnie z dolegliwościami w dniu wypełniania ankiety.

### Czynniki ryzyka

Wśród czynników ryzyka rozpatrywano: palenie papierosów, nadwagę, nadciśnienie tętnicze oraz brak stosowania leków hipolipemizujących. Nie analizowano indywidualnego profilu lipidowego u operowanych pacjentów.

Palenie papierosów – jest jednym z najczęściej podkreślanych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Skuteczna eliminacja tego zagrożenia powinna mieć pierwszoplanowe miejsce w prewencji wtórnej. W badanej grupie przed operacją paliło tytoń 826 chorych (78%), nigdy nie paliło 233 (22%) chorych: 83 (39,5%) kobiety i 150 (17,6%) mężczyzn. Przestało palić przed operacją 575 (54,2%) pacjentów: 76 (36,1%) kobiet i 499 (58,7%) mężczyzn, a 148 (13,9%) powróciło do nałogu po zabiegu. Po zabiegu łącznie pali 148 (13,9%) pacjentów: 27 (12,9%) kobiet i 121 (14,3%) mężczyzn.

Nadciśnienie tętnicze – w czasie przeprowadzonych badań pooperacyjnych nieprawidłowe ciśnienie tętnicze, wyższe od 140/90 mmHg, stwierdzono u 525 (49,6%) chorych: 423 (49,8%) mężczyzn i 102 (48,6%) kobiet,

z czego negowało występowanie choroby nadciśnieniowej 379 (35,8%) pacjentów: 304 (35,8%) mężczyzn i 75 (35,7%) kobiet. Obecność występowania choroby nadciśnieniowej potwierdziło 550 (51,9%) chorych: 445 (52,4%) mężczyzn i 105 (50%) kobiet, z czego leczenie farmakologiczne stosowało 306 (28,9%) chorych: 219 (25,8%) mężczyzn i 87 (41,4%) kobiet (tabela 5)

Nadwaga – jako niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej, rozpatrywana była według skali Body Mass Index (BMI). BMI 26–30 kg/m<sup>2</sup> (nadwaga) stwierdzono u 708 (50,3%) chorych przed operacją, w tym 139 (50,5%) kobiet i 569 (50,2%) mężczyzn oraz 548 (51,8%) chorych po operacji: 79 (37,6%) kobiet i 469 (55,2%) mężczyzn. Otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) rozpoznano u 211 (15,0%) chorych przed operacją: 50 (18,2%) kobiet i 161 (14,2%) mężczyzn oraz 211 (19,9%) chorych po operacji: 72 (34,3%) kobiet i 139 (16,4%) mężczyzn. Z prawidłową wagą operowano 489 (34,7%) chorych: 86 (31,3%) kobiet i 403 (35,6%) mężczyzn, po operacji BMI < 26 stwierdzono u 300 (28,3%) chorych: 59 (28,1%) kobiet i 241 (28,4%) mężczyzn. W stosunku do okresu sprzed operacji zaobserwowano spadek średniej wartości BMI z 27,4 do 25,9 dla kobiet, oraz stabilność w zakresie od 27,0 do 27,4 dla mężczyzn (tabela 6).

Zmiana klasy CCS po operacji	Liczba badanych (%)	Liczba kobiet (%)	Liczba mężczyzn (%)
Poprawa o 1 klasę	230 (28%)	34 (23,4%)	196 (29%)
Poprawa o 2 klasy	271 (33%)	82 (56,6%)	189 (28%)
Poprawa o 3 klasy	320 (39%)	29 (20%)	291 (43%)
Poprawa ogółem	821 (100%)	145 (100%)	676 (100%)

Tab.4. Zmiana klasy CCS w wyniku operacji

	RR > 140/90 mmHg	Nadciśnienie negowane	Nadciśnienie rozpoznane	Nadciśnienie leczone	Nadciśnienie rozpoznane i nieleczone
Kobiety	102 (48,6%)	75 (35,7%)	105 (50,0%)	87 (41,4%)	18 (8,6%)
Mężczyźni	423 (49,8%)	304 (35,%)	445 (52,4%)	219 (25,8%)	226 (26,6%)
Razem	525 (49,6%)	379 (35,8%)	550 (51,9%)	306 (28,9%)	244 (23,0%)

Tab.5 Nadciśnienie tętnicze u osób po CABG

BMI (masa ciała w kg/wzrost w m <sup>2</sup> )	Przed operacją w grupie kobiet	Po operacji w grupie kobiet	Przed operacją w grupie mężczyzn	Po operacji w grupie mężczyzn
< 26	86 (31,3%)	59 (28,1%)	403 (35,6%)	241 (28,4%)
26-30	139 (50,5%)	79 (37,6%)	569 (50,2%)	469 (55,2%)
> 30	50 (18,2%)	72 (34,3%)	161 (14,2%)	139 (16,4%)
Liczba otrzymanych odpowiedzi	275 (100%)	210 (100%)	1133 (100%)	849 (100%)

Tab.6 Wskaźnik BMI przed i po leczeniu operacyjnym choroby wieńcowej

### **Porody i hormonalna terapia zastępcza**

W badanej grupie 210 kobiet: 32 (15,2%) nigdy nie rodziło, jeden raz rodziły 33 (15,7%) pacjentki, 145 (69,1%) kobiet rodziło przynajmniej 2 razy. Hormonalną terapię zastępczą stosuje 41 (19,5%) ankietowanych kobiet.

### **Leczenie farmakologiczne**

Na podstawie udzielonych odpowiedzi stwierdzono, że leki antyagregacyjne, głównie pochodne kwasu acetylosalicylowego, po operacji przyjmuje 705 (66,6%) chorych: 171 (81,4%) kobiet i 534 (62,7%) mężczyzn. Leczenia przeciw zakrzepowego nie stosuje 354 (33,4%) chorych. Leki hipolipemizujące (statyny i fibraty) stosuje 453 (42,8%) chorych.

### **Omówienie**

Chorobę wieńcową powszechnie ocenia się jako największą epidemię końca XX wieku. Umieralność kobiet i mężczyzn z powodu choroby wieńcowej przewyższa łączną liczbę zgonów spowodowanych udarami mózgu i nowotworami (3,4). Pomimo pełnego profilu wykonywanych operacji wieńcowych i porównywalnymi ze światowymi wynikami chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej, liczba wykonywanych zabiegów u chorych z chorobą wieńcową stawia Polskę na jednym z ostatnich miejsc w Europie.

O dobrym odległym wyniku operacji postmortalna naczyń wieńcowych decyduje wiele czynników. Czynniki okołoperacyjne to: stan ogólny chorego, zaawansowanie procesu miażdżycowego zarówno w naczyniach wieńcowych jak i w pozostałych naczyniach układu tętniczego, stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, choroby towarzyszące oraz występowanie innych czynników ryzyka. Również rodzaj i jakość wykonanej operacji tętnic wieńcowych, zakres i zgodność ze standardami prowadzonego po operacji leczenia zachowawczego oraz zespół zachowań pooperacyjnych samego chorego, wpływają na wynik odległy zabiegu (25).

Jednym z najważniejszych warunków uzyskania dobrych odległych wyników jest prowadzenie odpowiedniego postępowania zachowawczego w okresie pooperacyjnym. Składa się na to zarówno prawidłowe leczenie prowadzone przede wszystkim przez lekarza specjalistę – kardiologa, jak również tryb życia chorego, w znacznej mierze zależny od stopnia świadomości i zaangażowania w proces leczenia (8). Niestety w naszych warunkach opieka podstawowa lekarza rodzinnego nie pozwala

na prawidłową, systematyczną kontrolę pacjenta, zgodną ze Standardami Postępowania PTK. Większość operowanych pacjentów nie ma możliwości korzystania z opieki specjalistycznej, a co za tym idzie - nie są oni prawidłowo leczeni.

Przeprowadziliśmy badania retrospektywne oceniając zgodność prowadzonego leczenia zachowawczego z zalecanymi standardami. W grupie chorych poddanych leczeniu interwencyjnemu niezbędna jest terapia antyagregacyjna: aspiryną lub coraz częściej stosowanym clopidogrelem – który, jak udowodniono, zmniejsza liczbę powikłań kardiologicznych po CABG w porównaniu z aspiryną (9). Jak wynika z przeprowadzonej ankiety, za niezadawalające możemy uznać stosowanie leków antyagregacyjnych zaledwie u 66,6% chorych. Należy podkreślić, że wśród chorych wypisywanych z Kliniki, nieliczną grupą stanowili pacjenci którym zalecono przyjmowanie acenocumarolu. Pozostałym pacjentom przepisywano pochodne kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–150 mg/d lub tiklopidynę w dawce 2x250 mg/d – w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania pochodnych kwasu acetylosalicylowego. Pomimo wydania prawidłowych zaleceń pacjentom po operacji kardiologicznej, aż 33,4% chorych nie zastosowało się do nich. Jest to wynik wyższy od wyników uzyskanych w badaniu ASPIRE, gdzie 20% pacjentów nie stosowało aspiryny w prewencji wtórnej (14). Zdaniem wielu autorów, kwas acetylosalicylowy należy długotrwale podawać wszystkim chorym we wtórnej prewencji, a zalecana dawka mieści się w przedziale 75–325 mg/d (13). Dawkowanie leku u chorych ankietowanych zbliżone było do najniższych dawek zalecanych jako skuteczne (14).

Spośród badanych pacjentów, 550 (51,9%) choruje na nadciśnienie tętnicze, natomiast systematycznie przyjmuje leki hipotensyjne tylko 28,9%. Aż 23% pacjentów nie ma poczucia choroby. Aktualny pomiar ciśnienia tętniczego w badanej grupie wykazał nieprawidłowe - podwyższone wartości prawie u połowy pacjentów. Pacjenci proszeni byli o podanie wartości ostatnio zmierzonego ciśnienia, nie mieliśmy więc wglądu w kontrolę tego parametru w ostatnim czasie. Nie są też znane warunki w jakich pomiar ten był dokonywany. Pomimo tego, nieprawidłowe ciśnienie u 50% pacjentów wskazuje na niedostateczne wdrażanie wtórnej prewencji po operacjach z powodu choroby wieńcowej. W wielkośrodkowym badaniu ASPIRE wykazano, że u 25% pacjentów występują nieprawidłowe – podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Różnica ta wynikać może między innymi z innego czasu obserwacji pacjentów: w naszym badaniu średnio 68 miesięcy, a w badaniu ASPIRE tylko 6

miesiący. We wczesnym okresie rehabilitacji pooperacyjnej pacjenci wykazują większą troskę o swój stan zdrowia, a z upływem czasu i poprawą samopoczucia, zaniedbują systematyczną kontrolę lekarską. Również tryb życia chorych w naszej populacji – w znacznej mierze zależny od stopnia świadomości i zaangażowania pacjentów w proces leczenia, może wpływać negatywnie na ich wartości ciśnienia tętniczego (14).

Zaskakująco wysokie, w porównaniu z wcześniej omawianym zastosowaniem leków antyagregacyjnych, było użycie leków hipolipemizujących w ankietowanej grupie pacjentów (aż u 42,8% chorych). Niezadowolenie może wzbudzać jedynie fakt, że stosunkowo niski odsetek chorych leczonych jest droższymi, ale skuteczniejszymi statynami (4S, CARE) (15, 16). Statyny w ciągu ostatniej dekady radykalnie zmieniły poglądy na temat prewencji pierwotnej i wtórnej. Redukcja śmiertelności po zastosowaniu statyn w prewencji wtórnej, udowodniona na podstawie badań 4S, CARE oraz LIPID, o średnio 9–30%, jak również regresja zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w badaniu L-CAD STUDY, spowodowały wielki przełom w zastosowaniu statyn (24). Również działanie pozalipidowe – pleiotropowe statyn (aktywność przeciwutleniająca, udział w procesach zapalnych, aktywność zakrzepowa i fibrynolityczna, indukcja apoptozy) sprawiło, iż zastosowanie statyn u pacjentów z prawidłowym poziomem cholesterolu po CABG jest celowe. Badanie POST-CABG wykazało, że „agresywne” leczenie statynami daje więcej korzyści klinicznych niż dotychczas stosowana bardziej umiarkowana strategia. Zmniejszenie LDL-cholesterolu do stężenia 95 mg%, miało korzystniejszy wpływ na utrzymanie drożności pomostów aortalno-wieńcowych oraz konieczność powtórnej rewaskularyzacji, niż zmniejszenie tego stężenia do wartości 135 mg% (23). Niestety względy ekonomiczne, wynikające głównie z wysokiej ceny statyn, utrudniają decyzję o podjęciu leczenia tak dużej grupy. Szczególnego znaczenia nabiera więc jednoznaczne określenie korzyści i związanych z nimi kosztów, umożliwiające zoptymalizowanie wykorzystania ograniczonych zasobów finansowych.

Ochronnemu działaniu estrogenów kobiety zawdzięczają, że chorują rzadziej na chorobę wieńcową, oraz że w chwili kwalifikowania do operacji są o około 10 lat starsze niż mężczyźni (17, 18, 19). Postępowaniem zachowawczym, które odróżnia grupę operowanych kobiet od mężczyzn, jest możliwość prowadzenia w i po okresie menopauzy hormonalnej terapii zastępczej. Sullivan opisał istotny wzrost 10-letniej przeżywalności u kobiet, przyjmujących estrogeny po chirurgicznym leczeniu choroby

wieńcowej, w porównaniu z grupą kontrolną (20). W badaniu HERS zmniejszona liczba incydentów wieńcowych podczas wtórnej prewencji terapią estrogenowo-progesteronową, została osiągnięta dopiero po 4 latach leczenia (21). Według innych badań hormonalna terapia zastępcza nie obniża prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnego zawału serca (22). Biorąc pod uwagę potencjalnie korzystny wpływ długotrwałego stosowania hormonalnej terapii zastępczej na odległe wyniki operacyjnego leczenia choroby wieńcowej i pamiętając o innych korzystnych jej działaniach (m.in. w zapobieganiu osteoporozie), uważamy, że stosowanie terapii estrogenowo-progesteronowej zaledwie u 19,5% obserwowanych kobiet za dalece niewystarczające.

Istotna poprawa w czynnościowej klasyfikacji CCS u naszych chorych została udokumentowana tylko na podstawie dolegliwości zgłaszanych przez ankietowanych chorych. Nie przeprowadziliśmy świadomie innych bardziej szczegółowych i kosztownych badań w tak dużej grupie pacjentów, gdyż dla pacjentów zawsze najistotniejsze są nie wyniki badań, a dolegliwości. W podobnej pracy, na podstawie rocznej obserwacji, Allen potwierdza poprawę funkcji fizycznej i psychicznej u operowanych pacjentów. Zdaniem tego autora, dodatkowymi czynnikami, które miały wpływ na poprawę wyników w grupie kobiet, były: wiek, rasa kaukaska i stan zamężny (7). Nasilenie dolegliwości wieńcowych po CABG zależy przede wszystkim od niewydolności pomostów, ponieważ postęp choroby we własnych naczyniach chorego jest nieznaczny i wynosi 5% w skali 1 roku. Udowodniono, że u osób młodych, płci żeńskiej, częściej niż w innych grupach, występują powikłania po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. W wypadku wystąpienia objawów niestabilności wieńcowej po zabiegu CABG, potwierdzonej angiograficznie obecnością nowych, istotnych zmian, pacjent ponownie kwalifikowany jest do leczenia interwencyjnego: angioplastyki wieńcowej - obciążonej ryzykiem częstych restenoz, ale najczęściej likwidującej dolegliwości bólowe, lub reoperacji – wiążącej się z licznymi powikłaniami i obciążonej dużym ryzykiem (3–4-krotnie częściej występują zgony w okresie okołoperacyjnym).

Czynnikami, które w znacznym stopniu odgrywają rolę w patogenezie powstawania zmian w pomostach, są właśnie palenie papierosów, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość.

Z przeprowadzonej ankiety wynika, iż po operacji pali łącznie prawie 14% pacjentów. Analizując dane przedoperacyjne, gdzie przed zabiegiem paliło papierosy aż 78% chorych, zadawalający jest fakt redukcji nałogu o 64%.

Sukcesem byłoby zupełne wyeliminowanie tego uzależnienia, jednak zbyt mały nacisk zarówno służby zdrowia jak i mediów, a także niska świadomość pacjenta o szkodliwości palenia, nie pozwalają tego osiągnąć. Wyniki nasze są nieco lepsze od wyników badania ASPIRE, gdzie w 6-miesięcznej, a więc dużo krótszej obserwacji, nadal pali 20% pacjentów (14).

Poziom świadomości pacjenta, odgrywa również ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej masy ciała, szczególnie w prewencji wtórnej. Z ankiety naszej wynika, iż 50% pacjentów operowanych miało nadwagę, a 15% było otyłych. W odległej obserwacji stwierdziliśmy, że praktycznie tyle samo – 51% pacjentów nadal ma nadwagę, ale znacznie więcej, bo 20%, chorych jest otyłych. Oznacza to, że łącznie 66% pacjentów ma nieprawidłową masę ciała w odległej obserwacji, co jest wynikiem nieco lepszym od uzyskanych w badaniu ASPIRE, gdzie BMI > 26 w 6-miesięcznej obserwacji ma 75% pacjentów (14). Analizując średnie BMI kobiet przed i po operacji, nie wykazaliśmy istotnych różnic (27,4–25,9). W grupie mężczyzn wartości te są również stabilne (27,0–27,4).

Prawidłowe leczenie zachowawcze po pomostowaniu tętnic wieńcowych nie zabezpiecza oczywiście przed nawrotem dolegliwości. Według opublikowanych badań, po latach nawrót dolegliwości pojawia się u ok. 10% chorych prawidłowo leczonych i aż u 20% leczonych niezgodnie z przyjętymi standardami (12).

Ze względu na częste występowanie dolegliwości wieńcowych (20–40% w ciągu roku po

zabiegu pomostowania), w tej grupie chorych należy usilnie redukować czynniki ryzyka miażdżycy. Ponowne wykonanie angioplastyki wieńcowej lub reoperacji naczyń wieńcowych, obarczone jest zbyt dużym ryzykiem. Uzyskane przez nas wyniki wskazują na niedostateczne wdrażanie wtórnej prewencji po operacjach z powodu choroby wieńcowej.

## Wnioski

1. Pooperacyjne leczenie zachowawcze jest niewystarczające: leczenie przeciwagregacyjne, hipolipemizujące oraz normotensyjne stosowane jest u zbyt niskiego odsetka chorych.

2. Poziom edukacji zdrowotnej operowanych chorych należy uznać za niedostateczny, o czym świadczy zarówno utrzymywanie nadal wysokiego wskaźnika BMI, powracanie w okresie pooperacyjnym części chorych do nałogu palenia papierosów, jak i brak poczucia choroby u pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego.

3. Zbyt duży odsetek pacjentów nigdzie nie jest leczonych.

### *Adres autorów:*

*Katedra i Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej  
pl. Unii Lubelskiej 1  
70-252 Szczecin*

## Piśmiennictwo:

- Dłużniewski M.: Choroba niedokrwienna serca. Akcydens 1998. **2.** Łaniewska I., Makowiecki K.: Co należy robić, aby uniknąć choroby niedokrwiennej serca - prewencja pierwotna. Nowa Klinika, 1997, 4, 10, 526-530. **3.** Pagley P.R., Goldberg R.J.: Coronary artery disease in woman: a population based perspective. *Cardiology*, 1995, 86, 265. **4.** Wenger N.K.: Coronary heart disease in women: a new problem. *Hosp. Pract.*, 1992, 27, 59.
- Rahimtoola S. H. i wsp.: Survival 15 to 20 years after coronary bypass surgery for angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 21, 150. **6.** Ciszewski A., Rużyłło W.: Niedrożność pomostów aortalno-wieńcowych. Przyczyny i problemy terapeutyczne. *Kardiol. Pol.*, 1997, 47, 250. **7.** Allen J.K., Young D.R., Xu-X.: Predictors of long term change in functional status after coronary artery by-pass graft in women. *Prog. Cardiovasc. Nurs.*, 1998, 13, 4. **8.** Swahn E.: The care of patients with ischaemic heart disease from a gender prospective. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 1758. **9.** Joint Symposium: American College of Physicians - American Society of Internal Medicine/American College of Cardiology - Management of Chronic Stable Angina in Special Patient Groups. American College of Cardiology - Orlando Floryda 2001.
- Trzeciak P., Zembala M., Poloński L., Dzióbek B., Sikora J.: Pomostowanie tętnic wieńcowych u chorych poniżej 40 roku życia - wyniki odległe. *Kardiol. Pol.* 2001, 54, 415. **11.** Standardy postępowania w chorobach układu krążenia. *Kardiol. Pol.* XLVI, Suplement I, 1997. **12.** Loop F.G. i wsp.: Coronary artery surgery in woman compared with men: analyses of risk and long-term results. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983, 1, 383. **13.** Juul-Moller i wsp.: Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*, 1992, 340, 1421. **14.** A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on secondary Prevention through Intervention of Reduce Events). Principal results. *Heart*, 1996, 75, 334.
- Sacks i wsp.: The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1001. **16.** Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344, 1383. **17.** Bush T.L.: Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in woman taking oestrogen replacement therapy. *Eur. Heart J.*, 1996, 17 (supl. D), 9. **18.** Miśkiewicz P.: Hormonalna terapia zastępcza w prewencji choroby nirdokrwiennej serca: korzyści i zagrożenia. *Terapia*, 1999, 5, 19. **19.** Ramstrom J. i wsp.: Multiarterial coronary artery bypass grafting with special reference to small vessel disease and results in woman. *Eur. Heart J.*, 1993, 14, 634.

20. Sullivan I.M. i wsp.: Estrogen replacement therapy after coronary artery by-pass surgery: effect on survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, 23, 49A.
21. Huley S. i wsp.: Randomized trial of secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal woman. *JAMA* 1998, 98, 1279.
22. Berger A.; HRT may not protect against further heart attacks. *Brit. Med. J.*, 1998, 317.
23. Post Coronary By-pass Graft Investigators: The effects of aggressive lowering of low-density lipoprotein levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphanous-vein coronary artery bypass grafts. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 153-162.
24. 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.
25. Brykczyński M., Listewnik M.J., Płońska E., Puchata-Borowik M., Kazimierczak A., Wiechowski S: Analiza wpływu czynników ryzyka i leczenia farmakologicznego na odległe wyniki pomostowania tętnic wieńcowych u kobiet. *Pol. Merk. Lek.*, 2000, 8, 44, 98.



mgr D. Stasiołek,



dr hab. med. A. Jegier

## Ocena aktywności ruchowej osób dorosłych przy pomocy kwestionariuszy

W licznych badaniach udowodniono wpływ podejmowania ćwiczeń ruchowych o odpowiedniej częstotliwości, objętości i intensywności treningu na obniżenie zachorowalności i umiarkowości z powodu wielu chorób przewlekłych takich jak: choroby układu krążenia, choroby metaboliczne, osteoporoza i inne (6, 13, 15). Systematyczna aktywność fizyczna poprawia również zdrowie psychiczne i jest niezbędna dla optymalnego funkcjonowania mięśni, kości i stawów (6). Każdego roku choroby przewlekłe prowadzą do zgonu milionów ludzi na świecie. Dlatego też przywiązuje się coraz większą uwagę do redukcji czynników zagrożenia tych chorób, w tym także poprzez zwiększanie aktywności ruchowej (8, 27, 32, 34). Opracowywane i wdrażane są nowe, coraz lepsze programy profilaktyczne. Wśród najbardziej znanych wymienić należy: North Karelia Project, Minnesota Heart Health Program, Stanford Five-City Project, German Cardiovascular Prevention Study oraz Project Graduate Ready for Activity Daily (10, 18, 24, 28, 35). Programy te różniły się rodzajem stosowanych technik prewencji i skierowane były do różnych grup społecznych. Miały jednak wspólną cechę – przynosiły wymierne korzyści zdrowotne w stosunkowo krótkim czasie. Jednak przygotowanie efektywnego planu działania musi być poprzedzone przede wszystkim dokonaniem rzetelnego rozpoznania skali problemu w społeczeństwie. Od tego etapu zależy powodzenie zarówno planowania jak i realizacji określonej strategii prozdrowotnej. Skuteczne wykorzystanie aktywności ruchowej w działaniach diagnostyczno-terapeutycznych czy z za-

kresu prewencji chorób i promocji zdrowia wymaga również oceny aktywności fizycznej w grupie, która jest ich adresatem. Dokładny pomiar aktywności ruchowej jest jednak zadaniem trudnym. Przez szereg lat stworzono do tego celu wiele narzędzi badawczych (tab.1). Opierają się one między innymi na rejestracji niektórych parametrów fizjologicznych (np. częstość skurczów serca), ocenie ilości energii uzyskiwanej z pożywienia, kalorymetrii bezpośredniej i pośredniej, analizie kinematycznej oraz na metodzie podwójnie znakowanej wody (9, 23, 25, 30, 31). Istnieją jednak pewne ograniczenia stosowania wyżej wymienionych technik w badaniach epidemiologicznych dużych populacji, ze względu na znaczny koszt lub niedostateczną wiarygodność (1, 7, 14, 20). Ograniczenia te w znacznym stopniu może eliminować metoda oceny aktywności ruchowej za pomocą kwestionariusza. W porównaniu ze wspomnianymi metodami kwestionariusze aktywności ruchowej są proste, tanie, nie wymagają złożonej aparatury technicznej. Pozwalają także uniknąć ograniczeń wynikających z wieku, płci i stanu zdrowia badanych (2, 7, 26). Różnią się one zakresem zbieranych informacji oraz sposobem ich gromadzenia i przetwarzania (tabela 2). Kwestionariusze mogą zawierać pytania dotyczące typowej aktywności ruchowej podejmowanej w ciągu ostatnich dni, tygodni, miesięcy, lat a nawet dłuższych okresów czasu. Badania oparte na kwestionariuszach oceniających krótkie okresy czasu, np.: ostatni dzień, tydzień, mają dwie główne zalety: są mniej podatne na nieścisłości odpowiedzi wynikające z upływu czasu, łatwiejsza jest

także ich weryfikacja. Jednakże wpływ takich zmiennych jak stan zdrowia badanego czy pora roku, w badaniach charakteryzujących krótkie okresy czasu może przyczynić się do niemożności odzwierciedlenia typowej, najczęściej podejmowanej aktywności fizycznej. Najlepszym rozwiązaniem byłoby stosowanie kwestionariuszy zawierających ocenę zarówno krótkich jak i długich okresów czasu. Część kwestionariuszy skupia się tylko na ocenie aktywności ruchowej związanej z wykonywaniem zawodu lub tylko aktywności ruchowej w czasie wolnym od pracy. Dostępne są również w piśmiennictwie kwestionariusze umożliwiające jednoczesną ocenę obu tych form aktywności ruchowej. Dane uzyskane przy ich pomocy pozwalają na szacowanie wydatku energetycznego organizmu. Jest to szczególnie cenne dla zbadania, czy rodzaj, częstość oraz intensywność aktywności ruchowej charakteryzującej dorosłą część społeczeństwa, osiąga wartości istotne dla prewencji chorób cywilizacyjnych. Kwestionariusze mogą być przesyłane pocztą do samodzielnego wypełnienia, przeprowadzane telefonicznie, wypełniane przez osobę badającą lub z jej pomocą. Kwestionariusze aktywności ruchowej wypełniane przez lub pod kierunkiem ankietera oraz przeprowadzane telefonicznie zmniejszają w znacznym stopniu problemy związane ze zwrotnością, kompletnością a także precyzyjnością zebranych wywiadów. Osoba przeprowadzająca wywiad lub nadzorująca wypełnianie kwestionariusza może np.: wyjaśnić uczestnikom, które z poszczególnych zajęć fizycznych charakteryzują się jakim rodzajem intensywności. Prowadzi to do zminimalizowania błędów wynikających z prze- lub niedoszacowania poziomu wykonywanej aktywności ruchowej. Poza tym ankieter poprzez umiejętne formułowanie py-

#### METODY BEZPOŚREDNIE

##### Analiza kinematyczna

- I. detekcja i rejestracja ruchu
  - akcelerometry, pedometry, elektroniczne i mechaniczne rejestratory ruchu
- II. obserwacja
  - obserwacja przez badaczy, filmowanie

##### Kalorymetria bezpośrednia

###### Metoda podwójnie znakowanej wody

##### Metoda opisowa-relacje badanych

- kwestionariusze, kasety audio, dzienniki

#### METODY POŚREDNIE

##### Kalorymetria pośrednia

##### Pomiar wskaźników metabolicznych

- hormony, lipidy i lipoproteiny, enzymy, tolerancja glukozy, wrażliwość na insulinę

##### Pomiar wskaźników fizjologicznych

- częstość skurczów serca, ciśnienie tętnicze krwi

##### Ocena parametrów motorycznych

- równowaga statyczna i dynamiczna, koordynacja nerwowo-mięśniowa, zwinność, szybkość

##### Ocena parametrów mięśniowych

- maksymalna siła mięśniowa, potencjał metaboliczny mięśni

##### Charakterystyka antropometryczna

- wskaźnik masy ciała (body mass index-BMI), wskaźnik talia/biodra (waist hip ratio WHR), rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, gibkość

##### Ocena stanu zdrowia

- zachowania zdrowotne, środowisko fizyczno-socialne, wywiad zdrowotny

Tab.1 Metody oceny aktywności ruchowej

tań może ułatwić respondentom przypomnienie i dokładne scharakteryzowanie w raporcie aktywności ruchowej, którą trudno jest zakwalifikować do jednej z wyszczególnionych w kwestionariuszu kategorii. Zadaniem badającego jest również ustalenie rzeczywistego czasu aktywności ruchowej (eliminacja przerw). Natomiast kwestionariusze przekazy-

Rodzaj ocenianej aktywności ruchowej	Kwestionariusz	Analizowany okres czasu	Sposób zbierania danych	Możliwość szacowania wydatku energetycznego
ZAWODOWA	Tecumseh Community Health Study Questionnaire (TCHSQ) <sup>2, 30</sup>	Ostatnie 12 miesięcy	kwestionariusz wypełniany przez badanego	TAK
POZAWODOWA	Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ) <sup>16, 37</sup>	Ostatnie 12 miesięcy	kwestionariusz wypełniany przez ankietera	TAK
	Paffenbarger Physical Activity Questionnaire (PPAQ) <sup>3</sup>	Ostatnie 7 dni lub 12 miesięcy	kwestionariusz wypełniany przez badanego lub ankietera	TAK
	Stanford Usual Activity Questionnaire (SUAQ) <sup>21</sup>	Aktywność typowa lub ostatnie 3 miesiące	kwestionariusz wypełniany przez ankietera	TAK
CAŁKOWITA	Seven-Day Physical Activity Recall (SDPAR) <sup>19, 21</sup>	Ostatnie 7 dni	kwestionariusz wypełniany przez ankietera	TAK
	CARDIA Physical Activity History (CPAH) <sup>21, 22</sup>	Ostatnie 12 miesięcy	kwestionariusz wypełniany przez ankietera	TAK
	Framingham Physical Activity Index (FPAI) <sup>17</sup>	Aktywność typowa lub ostatnie 24 godziny	kwestionariusz wypełniany przez ankietera	TAK

Tab. 2. Charakterystyka wybranych kwestionariuszy przeznaczonych do oceny aktywności ruchowej osób dorosłych  
Characteristic of selected physical activity questionnaires for adults

wane drogą pocztową, wypełniane samodzielnie, mogą stwarzać problemy ze zwrotnością, kompletnością a także precyzyjnością zebranych danych. Istnieją jednak metody, które pozwalają na zwiększenie zainteresowania respondentów poruszonymi zagadnieniami a także „zwrotności” ankiet, a przygotowanie prostych, jasno sformułowanych pytań może pomóc w uzyskiwaniu informacji o odpowiedniej jakości i oczekiwanym zakresie (5, 29). Przeprowadzenie badania wnoszącego istotne z naukowego punktu widzenia informacje wymaga właściwego, ściśle dostosowanego do jego potrzeb doboru kwestionariusza, a następnie realizowania go zgodnie z metodami, warunkami pomiaru i rejestracji zawartymi w oryginalnym wzorze (4, 36, 41).

Spośród proponowanych dotychczas i poddawanych weryfikacji kwestionariuszy służących do oceny aktywności ruchowej osób dorosłych wymienić można: Tecumseh Community Health Study Questionnaire (TCHSQ), Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ), Seven-Day Physical Activity Recall (SDPAR), Framingham Physical Activity Index (FPAI), CARDIA Physical Activity History (CPAH) oraz Paffenbarger Physical Activity Questionnaire (PPAQ). Kwestionariusze te były wykorzystywane wielokrotnie w praktyce (10, 18, 24, 38). W tabeli 3. przedstawiono współczynniki powtarzalności oraz korelacji między wybranymi kwestionariuszami aktywności ruchowej a wielkością maksymalnej zdolności pobierania tlenu ( $VO_{2max}$ ) i wynikami uzyskanymi w oparciu o akcelerometr CALTRAC.

Tecumseh Community Health Study Questionnaire jest kwestionariuszem przeznaczonym

do oceny aktywności ruchowej oraz wydatku energetycznego związanego z wykonywaniem pracy zawodowej, a także przemieszczaniem się na drodze do pracy i z pracy. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczą ostatniego roku. Jest on przewidziany do samodzielnego wypełniania przez badanego. TCHSQ charakteryzuje wysoki wskaźnik powtarzalności  $r=0,83$  ( $p<0,05$ ) przy powtórzeniu badania po upływie miesiąca. W badaniu Ainsworth TCHSQ uzyskał następujące współczynniki korelacji: z kwestionariuszem SDPAR  $r=0,38$ , MLTPAQ  $r=0,34$ , CARDIA Occupational  $r=0,02$  oraz wybranymi parametrami fizjologicznymi  $r<0,17$  (2).

Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire oraz Paffenbarger Physical Activity Questionnaire koncentrują się na zebraniu informacji dotyczących różnych form aktywności ruchowej w czasie wolnym od pracy zawodowej. Weryfikacja ich dowiodła, że mają wysokie współczynniki korelacji dla oceny powtarzalności kwestionariusza (test-retest). MLTPAQ uzyskiwał  $r=0,88 - 0,99$  ( $p<0,05$ ) dla wskaźników zbiorczych przy powtórzeniu badania po upływie miesiąca a PPAQ  $r=0,72$ . Współczynniki korelacji w odniesieniu do wielkości wydolności fizycznej organizmu, tu maksymalnej zdolności pobierania tlenu  $VO_{2max}$  (ml/kg x min) mierzonego w trakcie ćwiczeń na bieżni mechanicznej, wyniosły  $r=0,52-0,60$  dla PPAQ,  $r=0,47$  dla MLTPAQ. Natomiast zależność między poziomem aktywności ruchowej a wynikami analizy kinematycznej przeprowadzonej za pomocą akcelerometru CALTRAC kształtowały się następująco:  $r=0,30$  dla PPAQ i  $r=0,21$  dla MLTPAQ (16, 37). Powyższe kwestionariusze mają więc

Nazwa kwestionariusza	Powtarzalność kwestionariusza (test-retest)	Współczynnik korelacji z $VO_{2max}$	Współczynnik korelacji z akcelerometrem CALTRAC
Tecumseh Community Health Study Questionnaire (TCHSQ) <sup>2, 30</sup>	$r=0,37^* - 0,83^*$ (po upływie miesiąca)	–	–
Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ) <sup>16, 37</sup>	$r=0,79^* - 0,88^*$ (po upływie miesiąca)	$r=0,47^*$	$r=0,21^*$
Paffenbarger Physical Activity Questionnaire (PPAQ) <sup>3</sup>	$r=0,72^*$ (po upływie miesiąca)	$r=0,60^*$	$r=0,29^*$
Stanford Usual Activity Questionnaire (SUAQ) <sup>21</sup>	$r=0,67^* - 0,77^*$ (po upływie miesiąca)	$r=0,27^* - 0,38^*$	$r=0,22 - 0,23$
Seven-Day Physical Activity Recall (SDPAR) <sup>19, 21</sup>	$r=0,99$ (po upływie dwóch tyg.)	$r=0,30^*$	$r=0,33^*$
CARDIA Physical Activity History (CPAH) <sup>21, 22</sup>	$r=0,77 - 0,84$ (po upływie dwóch tyg.)	$r=0,08$	$r=$ od 0,11 do 0,31*
Framingham Physical Activity Index (FPAI) <sup>17</sup>	$r=0,30^* - 0,59^*$ (po upływie dwóch lat)	–	–

Tab.3 Wybrane kwestionariusze aktywności ruchowej - powtarzalność wyników oraz zależność z wydolnością fizyczną  $VO_{2max}$  i akcelerometrem CALTRAC.

\* $P<0,05$

- brak danych w dostępnym piśmiennictwie

wysokie wskaźniki powtarzalności i satysfakcjonującą wiarygodność. Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire pozwala zgromadzić informacje o aktywności ruchowej uprawianej rekreacyjnie w ciągu ostatniego roku. Ze względu na dużą liczbę i złożoność pytań w oryginalnym wzorze poleca się, by wywiad był zebrany przez ankietera. Natomiast Paffenbarger Physical Activity Questionnaire jest przystosowany do zbierania danych dotyczących aktywności ruchowej uprawianej rekreacyjnie zarówno w ciągu ostatniego roku jak i tygodnia. Kwestionariusz ten może być wypełniany przez badanego lub ankietera. Ze względu na dużą uniwersalność był on wielokrotnie wykorzystywany w badaniach aktywności fizycznej osób dorosłych (3).

Kompleksową ocenę aktywności ruchowej osób dorosłych umożliwiają kwestionariusze Seven Day Physical Activity Recall, Framingham Physical Activity Index, oraz CARDIA Physical Activity History. Kwestionariusze te przeznaczone są do oceny aktywności fizycznej podejmowanej w czasie wolnym od pracy, a także związanej z wykonywaniem pracy zawodowej. Różnią się one sposobem gromadzenia i przetwarzania informacji oraz badanym okresem czasu. Największe znaczenie ma jednakże ocena wiarygodności i powtarzalności uzyskiwanych wyników. Spośród wymienionych trzech kwestionariuszy Seven Day Physical Activity Recall został najdokładniej zweryfikowany pod względem tych parametrów (42). Kwestionariusz ten był stworzony na początku lat 80. – dla potrzeb badania Stanford Five-City Project (40). Następnie kwestionariusz Seven-Day Physical Activity Recall był często wykorzystywany w badaniach aktywności fizycznej dotyczących populacji o dużej liczbie i oceniany pod względem przydatności w tego typu badaniach. SDPAR charakteryzują wysokie wskaźniki czułości, swoistości, powtarzalności oraz wysoka wiarygodność. W badaniu Grossa, oceniającym między innymi powtarzalność (test-retest), SDPAR uzyskał współczynnik korelacji  $r=0,99$  po upływie dwóch tygodni (19). W innych badaniach współczynnik korelacji z maksymalną zdolnością pochłaniania tlenu  $VO_{2max}$  wynosił  $r=0,3$ , a z akcelerometrem CALTRAC  $r=0,33$  (21). Kwestionariusz ten jest zbudowany tak, iż koncentruje się na zebraniu danych o częstotliwości, intensywności oraz czasie trwania zarówno aktywności fizycznej związanej z wykonywaniem zawodu jak i pozazawodowej w okresie 7 dni poprzedzających badanie. Zaleca się, ażeby był on wypełniany przez odpowiednio przygotowanego ankietera w trakcie przeprowadzania wywiadu bezpośredniego lub telefonicznego z osobą badaną. SDPAR pozwala zgromadzić informacje dotyczące aktywności rucho-

wej o małej (1,5 MET s/godzinę), umiarkowanej (4 MET s/godzinę), dużej (6METs/ godzinę) i bardzo dużej (10MET s/godzinę) intensywności. Kwestionariusz ten uwzględnia również wydatek energetyczny związany ze snem (1MET/godzinę). Dzięki temu możliwe jest obliczenie całkowitego wydatku energetycznego w ciągu doby czy tygodnia (kcal/dobę, kcal/tydz). Pozostałe dwa kwestionariusze – Framingham Physical Activity Index oraz CARDIA Physical Activity History nie znalazły tak szerokiego wykorzystania w praktyce jak Seven Day Physical Activity Recall. Charakteryzują się również niższymi wskaźnikami powtarzalności i wiarygodności. W badaniach oceny powtarzalności (test-retest) FPAI uzyskał  $r=0,59$  po upływie dwóch lat, CPAH dla wskaźników zbiorczych  $r=0,84$  (po upływie dwóch tygodni). Współczynnik korelacji kwestionariusza CPAH z maksymalną zdolnością pochłaniania tlenu ( $VO_{2max}$ ) wynosił  $r=0,08$ , a z akcelerometrem CALTRAC  $r=0,11$  ( $p<0,05$ , aktywność ruchowa o umiarkowanej intensywności). W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących korelacji wyników kwestionariusza FPAI z  $VO_{2max}$  i akcelerometrem CALTRAC. Framingham Physical Activity Index dotyczy ostatniej doby i powinien być wypełniany przez osobę badającą (17). CARDIA Physical Activity History pozwala z kolei na ocenę aktywności ruchowej podejmowanej w ciągu ostatniego roku, z zaleceniem wypełniania przez badającego na drodze wywiadu bezpośredniego lub telefonicznego (21, 22).

Pojedyncze badania przeprowadzone w Polsce wykazują, że 2,5-64% dorosłych Polaków uprawia systematycznie różne formy aktywności ruchowej (11, 12, 39). Powyższe różnice odsetkowe wynikają ze stosowania różnych metod pomiaru aktywności fizycznej oraz przyjmowania różnej „dawki“ aktywności ruchowej za dawkę zalecaną. Różnice te mogą być spowodowane również tym, że część badaczy ocenia tylko aktywność ruchową związaną z wykonywaniem zawodu lub tylko aktywność ruchową w czasie wolnym od pracy. Nie uwzględnia się w publikowanych pracach sumy zawodowej i pozazawodowej aktywności ruchowej oraz często nie szacuje wydatku energetycznego organizmu. Tak duże rozbieżności wyników przesądzają o celowości zastosowania sprawdzonych kwestionariuszy charakteryzujących się wysokimi wskaźnikami powtarzalności i wiarygodności w ocenie aktywności ruchowej Polaków. Wykorzystanie ich może pomóc w postawieniu właściwej diagnozy dotyczącej aktywności ruchowej oraz wpływając na zintensyfikowanie zaleceń aktywności ruchowej w promocji zdrowia i prewencji wielu chorób przewlekłych w naszym kraju.

## Streszczenie

W wielu badaniach udokumentowano korzystny wpływ aktywności ruchowej na zdrowie. Regularne podejmowanie odpowiednio intensywnych ćwiczeń ruchowych wiąże się z obniżeniem umieralności ogólnej oraz ryzyka wystąpienia chorób o istotnym znaczeniu społecznym takich jak: choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa), nadwaga, otyłość, cukrzyca, osteoporoza i inne.

Pojedyncze badania przeprowadzone w Polsce wykazują, że 2,5–64% dorosłych Polaków uprawia systematycznie różne formy aktywności ruchowej. Powyższe różnice odsetkowe wynikają ze stosowania różnych metod pomiaru aktywności fizycznej oraz przyjmowania różnej „dawki” aktywności ruchowej za dawkę zalecaną. Tak duże rozbieżności wyników przesądzają o celowości zastosowania sprawdzonych metod oceny aktywności ruchowej, do których należą m.in. kwestionariusze. W charakterystyce aktywności ruchowej osób dorosłych można wykorzystywać kwestionariusze oceniające aktywność zawodową, pozazawodową, całkowitą. Spośród wykorzystywanych wielokrotnie w praktyce i poddawanych weryfikacji kwestionariuszy, służących do oceny aktywności ruchowej osób dorosłych, wymienić można między innymi: Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ), Seven-Day Physical Activity Recall (SDPAR), Paffenbarger Physical Activity Questionnaire (PPAQ).

Wykorzystanie w ocenie aktywności ruchowej Polaków kwestionariuszy charakteryzujących się wysokimi wskaźnikami powtarzalności i wiarygodności może pomóc w postawieniu właściwej diagnozy dotyczącej aktywności fizycznej oraz wpłynąć na zintensyfikowanie zaleceń aktywności ruchowej w promocji zdro-

wia i prewencji wielu chorób przewlekłych w naszym kraju.

## Summary

The studies published so far, have indicated that physical activity has beneficial effects on the morbidity and incidence of numerous chronic diseases: cardiovascular diseases (ischaemic heart disease, arterial hypertension), overweight, obesity, diabetes mellitus, osteoporosis and other.

Polish studies demonstrated that 2.5–64% adult subjects apply regular physical activity that is not associated with their profession. The remarkable percentage differences originate from various methods of physical activity evaluation and assumption of different recommended dose of physical activity. Physical activity in adult may be evaluated with questionnaires assessing job, leisure and total physical activity. Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ), Seven-Day Physical Activity Recall (SDPAR), Paffenbarger Physical Activity Questionnaire (PPAQ) are characterized with high rates of reproducibility and commonly used in practice. The previously described and validated questionnaire application will allow for appropriate diagnosis of physical activity of Polish citizens and it may intensify the recommendations of physical activity in health promotion and chronic disease prevention programs.

### *Adres autorów:*

*Samodzielna Pracownia Medycyny Sportowej,  
Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej  
Akademii Medycznej w Łodzi  
ul. Składowa 26/28  
90-127 Łódź*

## Piśmiennictwo:

1. Aaron DJ, Kriska AM, Dearwater SR, Cauley JA, Metz KF, LaPorte RE. Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 191-201. 2. Ainsworth BE, Jacobs DR, Leon AS, Richardson MT, Montoye HJ. Assessment of the accuracy of physical activity questionnaire occupational data. *J Occupational Medicine* 1993; 35 (10): 1017-1027. 3. Ainsworth BE, Leon AS, Richardson MT, Jacobs DR, Paffenbarger RS. Accuracy of the College Alumnus Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1403-1411. 4. Albanes DJ, Conway PR, Taylor P, Moe PW, Judd J. Validation and comparison of eight physical activity questionnaires. *Epidemiology* 1990; 1: 65-71.

5. Aronson E. Człowiek- istota społeczna. PWN. Warszawa 1995. 6. Astrand PO. Dlaczego wysiłek? *Medicina Sportiva* 2000; 4(2): 83-100. 7. Benrenstein M, Sloutskis D, Kumanyika S, Sparti A, Schutz Y, Morabia A. Data based approach for developing a physical activity frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 147-154. 8. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 132 (4): 612-629, 1990. 9. Bonnefoy M, Normand S, Pachiardi C, et al. Simultaneous validation of ten physical activity questionnaire in older men: a doubly labeled water study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 28-35.

10. Calfas KJ, Salis JF, Nicholas JF et al. Project GRAD: Two-year outcomes of a randomized controlled physical activity intervention among young adults. *Am J Prev Med* 2000; 18(1): 28-37. 11. Charzewski J. Aktywność sportowa Polaków. Zakład Antropologii AWF, Warszawa 1997. 12. Drabik J. Aktywność fizyczna dzieci, młodzieży i dorosłych. AWF, Gdańsk 1995. 13. Drygas W, Kostka T, Jegier A, Kuński H. Long term effects of different physical activity levels on coronary heart disease risk factors in middle aged men. *Int J Sports Med* 2000; 21: 235-241. 14. Eaton CB, Nafziger AN, Storgatz DS, Pearson TA. Self-reported physical activity in a rural county: A New York County Health Census. *Am J Public Health* 1994; 84: 29-32.

15. Epstein LH. Integrating theoretical approaches to promote physical activity. *Am J Prev Med* 1998; 15(4): 257-265. 16. Folsom AR, Jacobs DR, Caspersen HL, et al. Test-retest reliability of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *J Chron Dis* 1986; 39: 505-511. 17. Garcia-Palmeri MR, Costas R, Cruz-Vidal M, Sorlie PD, Havlik RJ. Increased physical activity: a protective factor against heart attacks in Puerto Rico. *Am J Cardiol* 1982; 112: 820-825. 18. Greiser EM. Risk factor trends and cardiovascular mortality risk after 3.5 years of community-based intervention in the German Cardiovascular Prevention Study. *Ann Epidemiol* 1993; 3 (suppl): 13-27. 19. Gross LD, Sallis JF, Buono JJ, Nelson JA. Reliability of interviewers using the Seven-Day Physical Activity Recall. *Res Q Exerc Sport* 1990; 61: 321-325.
20. Haskell WL. Measurement of physical activity to assess health effects in free living populations. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25 (1): 60-70. 21. Jacobs RR, Ainsworth BE, Hartman TJ, Leon AS. A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires. *Med Sci Sport and Exer* 1993; 25 (1): 81-91. 22. Jacobs RR, Hahn LP, Haskell WL, Pirie P, Sidney S. Reliability and validity of a short physical history: CARDIA and the Minnesota Heart Health Program. *J Cardiopulm Rehab* 1989; 9: 448-459. 23. Jegier A, Kozdroń E. Metody oceny sprawności i wydolności fizycznej człowieka. TKKF Warszawa 1997. 24. Kannel, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1979; 139: 857-861.
25. Kostka T, Bonnefoy M, Lacour J-R, Drygas W. Metody oceny aktywności ruchowej u osób w podeszłym wieku. *Pol Merk Lek* 1997; 3 (18): 299. 26. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Med Sci Sport and Exer* 1997; 29 (suppl), 6: 89-103. 27. Kuński H, Jegier A. Ruch doskonali i uzdrowia serce. TKKF, Warszawa 1999. 28. Luepker RV. An update and review of the Minnesota Heart Health Program. *Ann Epidemiol* 1993; 3 (suppl): 8-12. 29. Marrett LD, Kreiger N, Dodds L, Hilditch S. The effect on response rates of offering a small incentive with a mailed questionnaire. *Ann Epidemiol* 1992; 2:745-753.
30. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity questionnaire and interview. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1113-1118. 31. Paffenbarger RS, Blair SN, Lee I-M, Hyde RT. Measurement of physical activity to assess health effects in free-living populations. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25 (1): 60-70. 32. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 161-175. 33. Philippaerts RM, Lefevre J. Reliability and validity of three physical activity questionnaires in Flemish males. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 982-990. 34. Powell KE, Thompson PP, Caspersen CJ, et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann. Rev. Public Health*. 8: 253-287, 1987.
35. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project 20 years results and experiences. Helsinki, National Public Health Institute, KTL, 1995. 36. Rauh MJD, Hovell MF, Hofstetter CR, Sallis JF, Gleghorn A. Reliability and validity of self-reported physical activity in Latinos. *Int. J. Epidemiol.* 1992; 21: 966-971. 37. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 271-281. 38. Sallis JF, Haskell W, Wood P, et al. Physical activity assessment methodology in the Five-City Project. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 91-106. 39. Sapiński W, Drygas W, Gerstenkorn A, Klimczak A, Niełacny K, Pikala M. Wpływ miejsca zamieszkania na rozpowszechnienie czynników ryzyka chorób układu krążenia. *Kardiol. Pol.* 1999; 50: 117-119.
40. Seven-Day Physical Activity Recall. *Med Sci Sport and Exer* 1997; 29 (suppl), 6: 89-103. 41. Taylor HL, Jacobs DR, Shucker B, Knudsen J, Leon AS, DeBacker. A questionnaire for the assessment of leisure-time physical activities. *J Chron Dis* 1978; 31:741-755. 42. Young DR, Haskell WL, Jatulis DE, Fortmann SP. Associations between changes in physical activity and risk factors for coronary heart disease in a community-based sample of men and women: the Stanford Five-City Project. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 205-216.



dr med. D. Olszewska-Słonina<sup>1</sup>, dr med. T. Drewna<sup>1, 2</sup>, dr med. A. Woźniak<sup>1</sup>

## Wpływ roślin leczniczych, naturalnych składników pożywienia oraz niektórych leków na przerzuty nowotworowe

Duża ilość substancji chemicznych izolowanych z warzyw, owoców i produktów zbożowych hamuje wzrost i inwazyjność komórek nowotworowych oraz proces tworzenia przerzutów u zwierząt. Do związków tych można zaliczyć: karotenoidy, witaminy (zwłaszcza C, E, kwas foliowy), selen, glikozynolaty, indole, izotiocjaniany i tiocjaniany (występujące w warzywach z rodziny krzyżowych), kumaryny, flawonoidy, fenole, inhibitory proteaz i sterole roślinne. Niewiele jeszcze wiadomo na temat interakcji pomiędzy związkami chemicznymi pochodzenia roślinnego a innymi komponentami codziennej diety człowieka. Badania nad wpływem składników diety na przebieg chorób nowotworowych mogą posłużyć skutecznemu zapobieganiu i leczeniu zaawansowanych postaci nowotworów.

### Rośliny lecznicze i naturalne składniki żywności

Badania epidemiologiczne wykazały, że dieta bogata w warzywa, owoce i włókniak zmniejsza ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową (szczególnie raki wywodzące się z tkanki nabłonkowej), a także łagodzi objawy chorób nowotworowych. Skuteczne działanie mają przede wszystkim owoce cytrusowe, marchew, warzywa liściaste, kabaczki, brokuły, czosnek i cebula. Bada się także mechanizmy ochronne przed nowotworami, w których pośrednią rolę odgrywają wtórne produkty ro-

ślinne, takie jak karotenoidy, chlorofil, saponiny, terpeny, fitoestrogeny, flawony, inhibitory proteaz i kwasy fenolowe. Substancje chemiczne pochodzenia roślinnego mogą hamować proces karcynogenezy poprzez inaktywację enzymów I fazy i indukcję enzymów II fazy, transformowanie komórki prawidłowej w nowotworową, zmiatanie czynników oddziałujących z DNA, supresję nieprawidłowej proliferacji komórek w stadiach preneoplastycznych, a także zmieniać niektóre właściwości komórek nowotworowych (Waladkhani i Clemens, 1998).

Rak prostaty jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. Chirurgiczne usunięcie guza prostaty skutecznie leczy schorzenie pierwotne, ale istniejące już przerzuty nowotworowe są odporne na różnorodne formy leczenia chemioterapeutykami. Wynika stąd konieczność poszukiwania nowych metod terapeutycznych, wykorzystujących współdziałanie konwencjonalnych leków z ziołami leczniczymi.

Dodawanie do potraw preparatu ziołowego PC-SPES (zawierającego osiem rodzajów ziół chińskich) spowodowało znaczne obniżenie poziomu PSA (prostate specific antigen) u chorych z zaawansowanym nowotworem prostaty i u chorych z guzami przerzutowymi. Działanie przeciwnowotworowe tego preparatu stwierdzono także u szczurów syngenicznych, którym wszczepiono komórki nowotworowe linii MAT-LyLu o wysokim potencjale metastatycznym. Po podawaniu preparatu zio-

łowego PC-SPES nie zaobserwowano rozwoju guzów przerzutowych (Tiwari i wsp., 1999).

Wiele roślin leczniczych pochodzących z Chin posiada właściwości immunomodulujące i przeciwnowotworowe. Właściwości przeciwnowotworowe tych ziół wynikają najprawdopodobniej z immunostymulującego działania ich składników polisacharydowych (Wong i wsp., 1994). Antyneoplastyczne działanie *Euphorbia fischeriana* potwierdzono podając wyciąg z tej rośliny myszom, którym uprzednio wszczepiono komórki nowotworowe (Qin i Xu, 1998).

Uszkodzenia DNA wywołane działaniem wolnych rodników są przyczyną wielu schorzeń degeneracyjnych oraz nowotworowych. Uszkodzone hydroksylowe addukty dGMP i dAMP podlegają naprawie za pośrednictwem glikozydów fenylopropanoidowych i ich pochodnych, izolowanych z chińskich ziół leczniczych (Shi i wsp., 1999).

Z rośliny leczniczej *Gelonium multiflorum* (Euphorbiceae, rodzina wilczomleczy) wyizolowano białko GAP31, a z zioła *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) białko MAP30. Lecznicze działanie tych białek wykazano w terapii raka sutka o wysokim potencjale metastatycznym u ludzi. Skutkiem działania tych białek było zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz zahamowanie ekspresji genu HER2 (antygen raka piersi znany również jako *neu* lub *c-erbB 2*). Komórki ludzkiego raka piersi linii MDA-MB-231 podane dotrzewnowo myszom powodowały powstanie guzów przerzutowych w ciągu 46 dni, a następnie śmierć zwierząt. Iniekcje preparatów GAP31 i MAP30 prowadziły do całkowitego wyleczenia 20 – 25% zwierząt (Lee-Huang i wsp., 2000).

Kiełki nasion dyni (*Cucurbita pepo*) należącej do rodziny dyniowatych (Cucurbitaceae), zawierają chininę. Alkaloid ten zdolny jest do blokowania podziałów komórkowych w stadium metafazy, a tym samym działa przeciwnowotworowo.

Karcynogenezę indukowaną aflatoksyną B1 (AFB1) u ropuch hamowano świeżo mielonym czosnkiem oraz olejkami czosnkowym. Zwierzętom podawano aflatoksynę, a następnie równocześnie aflatoksynę i preparaty czosnku. Zaobserwowano znaczne zmniejszenie liczby guzów nowotworowych, pierwotnych w wątrobie i przerzutowych w nerkach (El-Mofty i wsp., 1994). Organiczne składniki czosnku zawierające siarkę hamują mutagenezę indukowaną aflatoksyną poprzez blokowanie przyłączania się AFB do komórkowego DNA. Równocześnie po podaniu ekstraktu z czosnku stwierdzono wzrost poziomu glukozyronianów i koniugatów glutationu w komórkach (Tadi i wsp., 1991).

Prowadzi się badania nad antyproliferacyjnym wpływem pochodnych czosnku (S-allylmerkaptocysteiny i S-allylcysteiny) na komórki ludzkiego raka prostaty (LNCaP). Oba związki hamowały rozrost komórek LNCaP, powodowały wzrost stężenia zredukowanej formy glutationu oraz obniżenie poziomu putrescyny i sperminy w komórkach nowotworowych (Pinto i wsp., 1997).

Wyciąg z jeżówki czerwonej (*Echinacea purpurea*) stosowano wraz z innymi lekami immunostymulującymi u chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni chirurgicznie oraz chemioterapeutykami, co nie wpłynęło jednak na zahamowanie choroby nowotworowej. Po dwóch miesiącach leczenia skojarzonego (immunostymulacja i echinacin) uzyskano częściową regresję guza u części chorych, stabilizację choroby, a u wszystkich badanych obniżenie poziomu takich markerów nowotworowych, jak CEA, CA-19-9 i CA-15-3 (Lersch i wsp., 1992).

Badania epidemiologiczne i doświadczalne przeprowadzane na zwierzętach dowodzą, że karotenoidy zawarte w diecie redukują ryzyko wystąpienia niektórych typów nowotworów złośliwych. Stwierdzono m.in. hamujący wpływ kapsantyny na proces karcynogenezy w jelicie grubym. Karotenoidowa kapsantyna występująca w czerwonej papryce hamuje także proces mutagenezy (Narisawa i wsp., 2000).

Kapsaicyna, ostry składnik pieprzu, stosowany miejscowo powodował wzrost aktywności dekarboksylazy ornitynowej w zmienionej nowotworowo skórze myszy. Kapsaicyna indukuje proliferację komórek nowotworowych (Park i wsp., 1998). Badania Surh i wsp (1998) wykazały jednak antygenotoksyczne i antykarcynogenne działanie kapsaicyny w przypadku nowotworów człowieka i dlatego substancji tej, występującej w diecie, przypisuje się ważną rolę antykarcynogenną (1998).

Rozmaryn (*Rosmarinus officinalis L.*) jest rośliną powszechnie stosowaną w gospodarstwie domowym, rosnącą w wielu częściach świata, używaną jako przyprawa, kosmetyk i napój fermentowany. W medycynie ludowej używany jest jako środek spazmolityczny w kolce nerkowej, zaburzeniach miesiączkowania, zaburzeniach oddechowych, a także jako środek stymulujący porost włosów. Podstawowym składnikiem rozmarynu jest kwas kawowy i jego pochodne (kwas rozmarynowy), które mają właściwości antyoksydantów. Kwas rozmarynowy jest bardzo dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego i z powierzchni skóry. Wzmacnia on produkcję prostaglandyny E2 i obniża produkcję leukotrienu B4 w ludzkich leukocytach wielojądrzastych. Wpływa hamu-

jąco na układ dopełniacza (Al-Sereiti i wsp., 1999).

Potwierdzono też przeciwnowotworowe działanie ekstraktu z rozmarynu. Wyciąg z rozmarynu powoduje wzrost wewnątrzkomórkowej kumulacji powszechnie używanych w leczeniu chorób nowotworowych chemioterapeutyków, w tym doxorubicyny i winkrystyny, które są substratami dla glikoproteiny P (Pgp). Transport przez błony komórkowe, w którym pośredniczy pompa glikoproteiny P, powoduje wypływ substancji chemioterapeutycznych z komórek i jest uważany za istotny mechanizm oporności na leki (MDR, multidrug resistance). Wyciąg z rozmarynu hamuje „wyciekanie” cytotostatyków z komórek ludzkiego raka piersi linii MCF-7 poprzez blokowanie wiązania się leków z Pgp (Plouzek i wsp., 1999).

Skrobia, która nie uległa strawieniu w jelicie cienkim, może działać podobnie jak nieskrobiowe wielocukry w jelicie grubym. Różne węglowodory modyfikują rozwój raka jelita grubego zarówno u zwierząt jak i u ludzi. U szczurów dieta bogata w skrobię ziemniaczaną wzmacnia proliferację tkanki nabłonkowej powodując wzrost liczby guzów nowotworowych, a także ich rozmiarów. Takiego efektu nie wywołuje ani sacharoza ani skrobia pozyskiwana z kukurydzy (Thorup i wsp., 1995). Proces kancerogenezy jelita grubego potęgowany pożywieniem bogatym w skrobię ziemniaczaną był skutecznie hamowany przez podawanie otrębów pszenicznych (Young i wsp., 1996).

Kiełki pszenicy wykazują nie tylko działanie immunostymulujące, ale również przeciwnowotworowe, bowiem hamują rozrost guzów nowotworowych i powstawanie przerzutów (Hidvegi i wsp., 1998). U zwierząt laboratoryjnych obciążonych przeszczepialnym rakiem płuc Lewis'a o wysokim potencjale przerzutowym (3 LL-HH), czerniakiem B16, nefroblastoma szczura (RWT-M) i ludzkim rakiem jelita grubego (HCR25), równoczesne podawanie kiełków pszenicy z witaminą C spowodowało znaczne zahamowanie tworzenia guzów przerzutowych. W przypadku niektórych guzów złośliwych stosowanie samych kiełków pszenicy wywiera większy efekt hamowania rozwoju metastaz, niż skojarzona terapia z witaminą C. Skojarzone podawanie kiełków pszenicy z witaminą C nie zahamowało jednak wzrostu badanych guzów pierwotnych

Rola tłuszczów w etiologii nowotworów nie jest całkowicie wyjaśniona. Większą zapadalność na nowotwory złośliwe zaobserwowano u osób spożywających duże ilości pieczywa, makaronów i ziemniaków (rak sutka), wieprzowiny i mięs przetworzonych oraz ciast (rak jelita grubego i odbytnicy).

Spożywanie dużych ilości owoców zmniejsza częstość zachorowań na raka odbytnicy. Większe spożywanie i wchłanianie tłuszczów nasyconych prowadzi nie tylko do wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe, ale również na choroby układu krążenia (m.in. miażdżycę). Spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (olej z oliwek i z nasion) pełni w organizmie funkcję ochronną. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, beta-karoten, witamina E i wapń występujące w diecie obniżają częstość zachorowań na raka sutka i jelita grubego oraz na miażdżycę (Franceschi i Favero, 1999).

Rośliny krzyżowe pełnią ochronną rolę w profilaktyce nowotworów złośliwych. U zwierząt doświadczalnych obciążonych przeszczepialnymi nowotworami i karmionych warzywami z rodziny krzyżowych (np. kapusta, kalafior), zaobserwowano znaczne zmniejszenie liczby guzów przerzutowych w płucach (Scholar i wsp., 1989).

Stwierdzono także wpływ warzyw z rodziny krzyżowych (rzepy, kapusty, brokułów, brukselki i kalafiora) na hamowanie rozwoju nowotworów u ludzi. Największe znaczenie mają tu najprawdopodobniej duże ilości glikozynolatów (aniony organiczne połączone wiązaniami z S-D-tioglucozą, grupą sulfonowanych oksymów oraz specyficzną grupą boczną różniącą glikozynolaty) znajdujące się w wymienionych warzywach.

Niektóre produkty hydrolizy tych związków wykazują właściwości antykarcynogenne. Glikozynolaty rozkładane są głównie drogą hydrolizy katalizowanej przez myrozynazę, enzym uwalniany z uszkodzonych roślin. Produkty hydrolizy, zwłaszcza indole i izocyjaniany, wpływają na pierwszą i drugą fazę biotransformacji enzymu do postaci aktywnej, a tym samym mogą oddziaływać na wiele procesów związanych z karcynogenezą chemiczną (Van Poppel i wsp., 1999). Izotiocyjaniany (metyltiopropyl i metyltiopentyl) hamują wzrost guzów nowotworowych i tworzenie przerzutów. Właściwości tych związków potwierdzono w badaniach na myszach, którym wszczepiono komórki czerniaka mysiego B16-F10 i u których zanotowano zmniejszenie liczby guzów przerzutowych w płucach po podaniu izotiocyjaniny (Sasaki i wsp., 1999). Zależność pomiędzy spożywaniem dużych ilości warzyw z rodziny krzyżowych i ogólnie warzyw a zmniejszeniem ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową wykazano w przypadku raka płuc, żołądka, jelita grubego i odbytnicy, prostaty, endometrium i jajników.

Substancje wyizolowano z roślin należących do baldaszkwatych (Umbelliferae) wykazywały działanie antyproliferacyjne na komórki nowotworowe linii MK-1 (adenocarci-

noma żołądka u człowieka), HeLa i B16 F10 (czerniak złośliwy myszy)). Do substancji tych należą furanokumaryny i ich pochodne, ester metylowy kwasu kawowego, związki poliacetylenowe (panaksynol, falkarindiol), kumaryny (ostol, skopoletyna, biakangelicyna, ksantotoksyna, bergapten) - Fujioka i wsp., 1999. Związki te wyizolowano z części wielu roślin, m.in. z owocu arcydzięgla japońskiego (*Angelica japonica*), owocu i korzenia kminku (*Carum carvi*) oraz owocu koriandra (*Coriandrum sativum*) – Nakano i wsp., 1998.

Badania Mochizuki i wsp. (1995) sugerują, że saponiny obficie występujące w żeńszenu (łodyga i korzeń) posiadają zdolność hamowania procesu tworzenia przerzutów nowotworowych. Właściwości te są skutkiem inhibicji adhezji i inwazyjności komórek nowotworowych, a także wynikiem działania antyangiogennego. Doustne podawanie saponin myszom, którym uprzednio przeszczepiono komórki czerniaka B16-BL6 lub raka jelita grubego 26-M3.1 (oba nowotwory charakteryzują się wysokim potencjałem metastatycznym), spowodowało znaczne zmniejszenie liczby przerzutów do płuc poprzez zahamowanie tworzenia przerzutów.

Przeszczepialny rak wątroby u szczurów indukuje syntezę trombocytów i fibrynogenu. Matsuda i wsp. (1992) wykazali, że metanolewy ekstrakt z żeńszenu czerwonego potęguje przeciwnowotworowe działanie mitomycyny C w raku wątroby u szczurów. Wyciąg z żeńszenu hamował również powstawanie guzów przerzutowych w płucach i obniżał liczbę trombocytów i poziom fibrynogenu.

Sok z aloesu wykazuje antymetastatyczne właściwości w stosunku do trzech typów przeszczepialnych nowotworów u myszy i szczurów (Gribel' i Pashinskii, 1986). Podawanie zwierzętom w pokarmie soku z aloesu przyczyniło się do zmniejszenia masy guzów pierwotnych o 68%, a ognisk przerzutowych i liczby guzów przerzutowych o 88% w różnych stadiach progresji choroby nowotworowej. Aloes potęgował działanie 5-fluorouracylu i cyklofosfamid, nie zwiększając toksyczności tych leków.

Jemioła pospolita (*Viscum album L.*) należąca do rodziny Loranthaceae, jest szeroko rozpowszechniona na terenach Europy i Azji północnej. W przeciwieństwie do typowych pasożytów roślinnych, jemioła produkuje własne węglowodany, a od gospodarza pobiera jedynie wodę i sole mineralne. Ze względu na jej właściwości hipotensyjne Hieronim Bock używał jemioły w leczeniu wszystkich rodzajów nowotworów, a Hipokrates w leczeniu epilepsji i zawrotów głowy. Zawiera ona kwercetynę, wiskotoksyny, cholinę, wiscynę, pirydynę, inozyt i goryczki. Stosowana zewnętrznie w przypadku nowotworów złośliwych skóry hamuje

wzrost guza i wykazuje właściwości nekrotyzujące w stosunku do niektórych nowotworów.

Porównywano działanie lektyny ML-1 izolowanej z jemioły ze świeżym sokiem jemioły (Isorel) na wzrost i rozwój guza czerniaka B16F10 oraz sztucznie stymulowanych przerzutów do płuc. Stwierdzono, że liczba guzów przerzutowych w płucach zwierząt uległa znacznej redukcji zarówno po podawaniu lektyny jak i preparatu Isorel. Małe dawki ekstraktów z jemioły skuteczniej hamowały aktywność komórek linii B16F10 i HeLa niż podawanie czystej lektyny ML-1 (Zarkovic i wsp., 1998). Przypuszcza się, że lecznicze działanie preparatów z jemioły polega m.in. na aktywacji innych składników chemicznych (peptydów, węglowodanów i alkaloidów) o niskim ciężarze cząsteczkowym.

Dużą skuteczność w hamowaniu wzrostu guzów czerniaka B16-BL6 o wysokim potencjale metastatycznym, guzów raka jelita grubego 26-M3.1 i chłoniaka L5178Y-ML25 przypisuje się ekstraktom z jemioły koreańskiej (*Viscum album coloratum*). Dożylnie podanie wodnego ekstraktu z jemioły koreańskiej myszom, którym uprzednio wszczepiono komórki nowotworowe, spowodowało znaczące zahamowanie tworzenia guzów przerzutowych czerniaka w płucach, a raka jelita grubego i chłoniaka w wątrobie i śledzionie myszy (Yoon i wsp., 1995). Ponadto zaobserwowano supresyjne działanie ekstraktu na wzrost guza pierwotnego oraz na tworzenie nowych naczyń krwionośnych w obrębie masy guza pierwotnego po indukcji TNF- $\alpha$ .

Przeciwnowotworowe właściwości wykazuje również wodny ekstrakt z grzyba jadalnego *Hypsizigus marmoreus*. U myszy z przeszczepionym rakiem płuc Lewis'a stwierdzono znaczący spadek liczby guzów przerzutowych spowodowany najprawdopodobniej stymulacją komórek immunokompetentnych przez składniki tego grzyba (Saitoh i wsp., 1997).

Wiele roślin i mikroorganizmów zawiera różne składniki o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych oraz inhibitory enzymów. Inhibitory najważniejszych dla organizmu enzymów wyizolowane m.in. z roślin tropikalnych *Morinda citrifolia*, *Eucharis grandiflora* oraz z mikroorganizmów - *Streptomyces*, mają zdolność hamowania procesu tworzenia przerzutów nowotworowych. Leupeptyna – znany od dawna inhibitor proteaz – hamuje powstawanie przerzutów hepatoma do płuc. Analog leupeptyny hamujący działanie urokinazy ogranicza również *in vitro* namnażanie się komórek ludzkiego włókniakomięsaka. Inhibitory  $\alpha$ -glikozydazy (epi-CPL, baikaleina) obniżają zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* potencjał metastatyczny komórek mysiego czerniaka. Mannostatyna A, inhibitor mannozyda-

zy, wywiera podobny efekt do opisanych powyżej na komórki czerniaka mysiego (Umezawa, 1996).

Antyoksydanty pochodzące z naturalnych składników odżywczych, np. z żurawiny, wspomagają syntezę prostaglandyn, a w związku z tym wywierają efekt antytrombotyczny. Odpowiednia podaż antyoksydantów w diecie może mieć wartość terapeutyczną w wielu schorzeniach, w patogenezie których znaczenie ma agregacja płytek krwi. Antyoksydanty zapobiegają pośrednio rozsiewowi nowotworu już we wczesnych stadiach jego rozwoju (McCarty, 1986).

### Witaminy

Wiele składników odżywczych może modyfikować proces karcynogenezy u ludzi i u zwierząt w specyficzny sposób i na drodze różnych mechanizmów (powstawanie karcynogenów z prekursorów, wpływ karcynogenu na metabolizm komórki, oddziaływanie na inicjację, promocję i progresję karcynogenezy, mechanizmy obronne gospodarza, różnicowanie komórek, wzrost guza i rozwój przerzutów). Do mikroelementów, które zaklasyfikowano do czynników ochronnych przed nowotworami, należą między innymi witaminy D, A i C, kwas foliowy i niektóre syntetyczne retinoidy.

Witamina D odgrywa w organizmie zasadniczą rolę w kontrolowaniu metabolizmu wapnia i fosforu. Prowitamina D (7-dehydrocholesterol), w wyniku reakcji fotochemicznej zachodzącej pod wpływem promieniowania nadfioletowego, ulega przemianom w prewitaminę D<sub>3</sub>, która spontanicznie izomeryzuje do witaminy D<sub>3</sub>. Witamina D<sub>3</sub> (cholekalcyferol) ulega następnie przemianom do aktywnego hormonu, kalcytriolu. Hormon steroidowy, 1,25-dihydroksywitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D; 1,25, α-dihydroksycholekalcyferol), hamuje proliferację i różnicowanie komórek ludzkiego raka prostaty. Wykazano ponadto, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D znacznie bardziej hamuje inwazyjność komórek raka prostaty *in vitro* (Schwartz i wsp., 1997). Stosowanie tego hormonu w leczeniu chorób nowotworowych u ludzi jest jednak ograniczone ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii. W warunkach doświadczalnych porównywano wpływ 1,25(OH)<sub>2</sub>D i jego analogu EB1089 o zredukowanym działaniu kalcemicznym na komórki metastatycznego raka prostaty wrażliwe na androgeny. Mierzono rozmiar guzów pierwotnych, liczono guzy przerzutowe w płucach i dodatkowo oceniano poziom hiperkalcemii u badanych szczurów doświadczalnych po podskórnym podawaniu obu preparatów. W porównaniu z grupą kon-

trolną stwierdzono znaczne zmniejszenie objętości guzów pierwotnych oraz zmniejszenie liczby guzów przerzutowych w tkance płucnej zwierząt (Lokeshwar i wsp., 1999). Badania tego typu przeprowadzono także na dwóch liniach komórek ludzkiego raka prostaty (MDA), pochodzących z ognisk przerzutowych w tkance kostnej, potwierdzając skuteczność 1,25(OH)<sub>2</sub>D i jej analogów w leczeniu zaawansowanego raka prostaty (Zhao i wsp., 2000).

Rozwój guza złośliwego może powodować wzrost ilości niedojrzałych komórek CD34+, pochodzących ze szpiku kostnego, które wywierają naturalny supresorowy (NS) wpływ na aktywność limfocytów T. Używając jako modelu guza metastatycznego raka płuc Lewis'a (LLC-LN7), wykazano obecność komórek CD34+ NS w tkance guza pierwotnego. Liczba ich zmniejszyła się po podawaniu witaminy D<sub>3</sub> indukującej różnicowanie komórek w szpiku. Nie stwierdzono wpływu witaminy D<sub>3</sub> na rozmiary guza pierwotnego, niemniej jednak zanotowano znaczną redukcję ilości guzów przerzutowych zarówno u zwierząt doświadczalnych oczekujących na usunięcie guza, jak i u tych, u których chirurgicznie usunięto guz pierwotny. Na tej podstawie można przypuszczać, że podawanie witaminy D<sub>3</sub> wzmacnia przeciwnowotworową aktywność immunologiczną limfocytów T, a tym samym pośrednio hamuje rozwój guza pierwotnego oraz ogranicza liczbę guzów przerzutowych (Wiers i wsp., 2000).

Guz LLC-LN7 wydziela GM-CSF (granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor), czynnik stymulujący mielopoezę i indukujący komórki immunosupresorowe pochodzące ze szpiku kostnego. Podawanie witaminy D<sub>3</sub> myszom z metastatycznym rakiem płuc Lewis'a spowodowało przerwanie kaskady immunosupresorowej związanej z mielopoezą, a w konsekwencji doprowadziło do zredukowania liczby metastaz i zapobiegło wznowie choroby nowotworowej po usunięciu guza pierwotnego (Young i wsp., 1995).

Podawanie witaminy D<sub>3</sub> hamuje inwazyjność komórek czerniaka mysiego B16 za pośrednictwem matrix pozakomórkowej, co jest spowodowane inhibicją komórek adhezji w matrix i jej degradacją przez komórki nowotworowe. Mechanizm ten wyjaśnia zdolność 1,25-dihydroksywitaminy D<sub>3</sub> do hamowania rozwoju guzów przerzutowych komórek B16 do płuc (Yudoh i wsp., 1999).

W profilaktyce i leczeniu nowotworów obiecującą rolę pełnią retinoidy, naturalne i syntetyczne analogi witaminy A. Mają one zdolność hamowania wzrostu guzów nowotworowych i przerzutowych *in vivo* oraz hamowa-

nia inwazji komórek nowotworowych *in vitro* (Drewa i Schachtschabel, 1985). Mechanizmy działania retinoidów obejmują różnicowanie komórek nowotworów złośliwych, hamowanie ich zdolności do produkcji enzymów niezbędnych na etapie inwazji nowotworu i rozwoju metastaz (np. inhibitory metaloproteinaz w matrix), supresję migracji komórek nowotworowych, inhibicję neowaskularyzacji i nasilenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza (Lotan, 1991).

Kolagenazy i inne neutralne proteazy tkanek nowotworowych ułatwiają rozwój nowotworu, proces naciekania, a w konsekwencji powstawanie guzów przerzutowych. Witamina A i deksametazon, jako znane inhibitory produkcji kolagenaz *in vitro*, w komórkach adenocarcinoma sutka i otoczce guza u myszy wpływają na syntezę kolagenu. Zawartość kolagenu w otoczce była dziesięciokrotnie wyższa niż w tkance guza. Wraz z rozwojem nowotworu wzrosła aktywność kolagenazy i proteaz w tkance guza. Po podaniu witaminy A następuje obniżenie aktywności proteaz o 50% w porównaniu z grupą kontrolną, co wpływa nieznacznie na wzrost zawartości kolagenu w otoczce guza. Wyniki badań wskazują, że metabolizm kolagenu w otoczce guza może być wskaźnikiem wzmożonych procesów proteolitycznych zachodzących w guzie i sugerują, że istnieje możliwość zapobiegania powstawaniu metastaz poprzez zahamowanie produkcji kolagenaz i innych proteaz, co pozwala na zatrzymanie komórek nowotworowych wewnątrz otoczki. Rolę inhibitora enzymów pełni witamina A (Takahashi i Biempica, 1985).

W leczeniu nowotworów stosuje się witaminę E kojarzoną z chemioterapią w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyków generujących wolne rodniki tlenowe (adriamycyna, cyklofosfamid, metotreksat indukują stres oksydacyjny). Witamina E podawana wraz z adriamycyną szczurom z rakiem prostaty powoduje zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego oraz zredukowanie liczby guzów przerzutowych (Drago i wsp., 1988).

Układ krzepnięcia uczestniczy we wroście guzów złośliwych i wpływa na szybkość rozwoju chorób nowotworowych. W terapii wielu guzów z powodzeniem stosuje się środki przeciwkrzepliwne, np. warfarynę - antagonistę witaminy K. Uważa się, że aktywacja układu krzepnięcia odgrywa również ważną rolę w procesie powstawania ognisk metastatycznych drogą naczyń krwionośnych (Francis i wsp., 1998).

Igo i wsp. (1997) potwierdzili, że zarówno kwas foliowy, jak i kwas folianowy potęgują antymetastatyczne działanie mysiego rekombinowanego interferonu  $\beta$  na komórki raka je-

lita grubego linii Co 26Lu o wysokim potencjale metastatycznym. Kwas foliowy i interferon  $\beta$  podawane równocześnie indukują produkcję limfocytów T cytotoksycznych, które hamują powstawanie guzów przerzutowych raka Co 26Lu w tkance płucnej.

Mechanizmy działania kwasu askorbinoowego (askorbinian, witamina C) w profilaktyce i leczeniu nowotworów złośliwych obejmują stymulację układu immunologicznego, stymulację tworzenia kolagenu niezbędnego do uszczelnienia otoczki guza, inhibicję hialuronidazy, co zapewnia zachowanie tkanek otaczających guz w stanie nienaruszonym i zapobiega tworzeniu przerzutów, unieczynnianie wirusów onkogennych, potęgowanie działania niektórych leków cytostatycznych, zredukowanie toksyczności cytostatyków (adriamycyna), zapobieganie uszkodzeniom powodowanym przez wolne rodniki tlenowe i neutralizację substancji karcynogennych. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na znaczenie dietetycznej suplementacji askorbinianem w leczeniu różnych typów nowotworów (pęcherza moczowego, sutka, jelita grubego i odbytnicy, przewodu pokarmowego, płuc, trzustki, prostaty, gruczołów ślinowych, żołądka, białaczek, chłoniaków nie-Hodgkinowskich) – Head, 1998.

### Wybrane leki

Komórka nowotworowa po oderwaniu się od guza pierwotnego i przedostaniu się do łożyska naczyniowego trafia naczyniem włosowatym do odległego miejsca, gdzie pozostaje tworząc guz przerzutowy. Na tym etapie występuje również zwiększona adhezja komórek nowotworowych do ścian naczyń krwionośnych. Guz metastatyczny wytwarza własną sieć naczyniową, która łączy się z układem krążenia gospodarza, aby zabezpieczyć dalszy wzrost guza przerzutowego. Krążące we krwi komórki nowotworowe w znacznej mierze są niszczone przez komórki NK, makrofagi, leukocyty wielojądrzaste i przeciwciała. Część komórek nowotworowych ulega uszkodzeniom mechanicznym. Opisano różne mechanizmy działania prokoagulacyjnego krążących we krwi komórek nowotworowych. Należą do nich: różne czynniki tkankowe i aktywny czynnik X, które stymulują tworzenie protrombiny.

Istnieje wiele doniesień na temat hamującego wpływu antykoagulantów na proces powstawania guzów przerzutowych. Podawanie heparyny i fibrynolizyny poprzedzające wszczepienie królikom komórek rakowych linii

VX<sub>2</sub>, ograniczyło tworzenie guzów przerzutowych w płucach i wątrobie.

Prostacyklina podawana myszom obciążonym adenocarcinoma trzustki hamowała rozwój przerzutów do wątroby (Schwalke i wsp., 1990). Prostacyklina, która jest jednym z najbardziej czynnych inhibitorów agregacji płytek krwi, była także obiektem badań Honn'a i wsp. (1981), którzy donoszą o zmniejszeniu liczby guzów przerzutowych amelanotycznego czerniaka B16 w płucach i całkowitego zahamowania ich tworzenia w wątrobie myszy.

W inwazyjności nowotworu i w procesie tworzenia przerzutów dużą rolę odgrywa miejscowa proteoliza matryks pozakomórkowej przez proteiny, np. katepsynę B, uwalnianą z komórek nowotworowych. Katepsyna B ponadto indukuje agregację płytek krwi. Agregacja płytek indukowana katepsyną B może być hamowana przez prostacyklinę. Podobne działania wywierają syntetyczne analogi prostacykliny, iloprost i cicaprost. Iloprost zmniejsza liczbę kolonii komórek nowotworowych w płucach zwierząt, którym dożylnie podano komórki czerniaka B16 lub raka płuc Lewis'a. Podawanie szczerom eptaloprostu, pochodnej cicaprostu, znacznie zmniejsza liczbę guzów przerzutowych podskórnie implantowanych komórek raka prostaty (linii R3327 MAT Lu), bez zahamowania wzrostu guza pierwotnego (Schneider i Schirner, 1993). Cicaprost również nie wpływa na wzrost pierwotnych guzów złośliwych, zmniejsza jednak liczbę metastaz pochodzących z różnych typów pierwotnych nowotworów złośliwych (rak płuc Lewis'a, rak sutka), które posiadają miejsca wiążące prostacykliny. Schirner i Schneider (1993) stwierdzają, że cicaprost jako czynnik antymetastatyczny może być stosowany w terapii kojarzonej z cyklofosfamidem, dokсорubicyną lub 5-fluorouracylem i nie zmienia ich skuteczności antyneoplastycznej.

Na podstawie danych eksperymentalnych sugeruje się, że metabolity kwasu arachidonowego również wywierają wpływ na proces powstawania przerzutów nowotworowych. Leukotrieny wpływają także na integralność naczyń krwionośnych. Ketokonazol, poza działaniem przeciwgrzybiczym, oddziałuje także jako selektywny inhibitor syntetazy tromboksanu i szlaku 5-lipooksygenazy. Nardone i wsp. (1988) wykazali, że ketokonazol hamował tworzenie przerzutów czerniaka B16 u myszy poprzez hamowanie agregacji trombocytów i zachowanie integralności epitelium naczyń krwionośnych.

Potwierdzono antymetastatyczne i antyangiogenne działanie niektórych leków, które hamują agregację płytek krwi i posiadają zdolność uwalniania prostacyklin. Należą do nich m.in.: flubiprofen (Mamytbekova i wsp.,

1986), dipirydamol, pentoksylina, tiklopidyna (Chen i wsp., 1997), mopidamol (Tzanakakis i wsp., 1993), diltiazem i trapidyl (Bando i wsp., 1984). Dipirydamol znosi ponadto oporność na leki cytostatyczne.

Dane eksperymentalne i kliniczne wykazują skuteczność antagonistów heparyny i witaminy K. Warfaryna na przykład wywiera bezpośredni efekt cytotoksyczny na komórki nowotworowe w tworzeniu metastaz niektórych nowotworów złośliwych drogą krwionośną.

Nicolson i wsp. (1986) donoszą, że środki znieczulające miejscowo, pochodne amin trzeciorzędowych, takie jak dibukaina i tetrakaina posiadają zdolność modyfikowania potencjału metastatycznego czerniaka linii B16 u myszy syngenicznych C57BL6. Stosowanie tych środków zmienia morfologię komórek B16, indukując zaokrąglanie się komórek i utratę mikrofilamentów. Komórki nowotworowe tracą również zdolność adhezji. Badania dotyczyły komórek B16-F1 o niskim potencjale metastatycznym oraz B16-F10 o dużej zdolności tworzenia przerzutów w płucach. W przypadku obu linii komórek czerniaka B16 tetrakaina ograniczała zdolność tworzenia guzów przerzutowych.

Bodźce bólowe, których przyczyną są np. zabiegi chirurgiczne, wpływają na supresję układu immunologicznego i wzmagają wzrost guzów złośliwych. Zależność tę wykazano na przykładzie guza MADB106 – adenocarcinoma sutka, wrażliwego na działanie komórek NK (Page i wsp., 1993). Supresja aktywności komórek NK indukowana przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym wzmogła kolonizację metastatyczną. Tworzenie przerzutów osłabione zostało przedoperacyjnym podaniem morfiny (Page i wsp., 1998). Wcześniejsze badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że pooperacyjne podawanie morfiny wpływa na zwiększenie liczby przerzutów nowotworowych. Rozbieżne wyniki działania opiatów mogą być wynikiem odmiennego ich dawkowania, czasu podania, a także rodzaju nowotworu, gdyż niektóre guzy złośliwe mają w błonie cytoplazmatycznej komórek receptory opiatowe (Simon i Arbo, 1986).

## Streszczenie

Szereg substancji chemicznych pochodzenia roślinnego hamuje proces karcynogenezy i powstawanie przerzutów nowotworowych. Należą do nich m.in. karotenoidy, witaminy, selen, glikozynolaty, indole, tiojaniny, kumaryny i sterole roślinne. W pracy dokonano przeglądu wybranych roślin leczniczych i naturalnych składników żywności, które zmniejszają ryzyko zachorowania na chorobę nowotwo-

rową i/lub łagodzą objawy chorób nowotworowych.

Przeciwrzutowe działanie wykazują również niektóre leki, takie jak flubiprofen, dipyridamol i pentoksyfilina. Ich korzystny wpływ obserwuje się na różnych etapach kaskady przerzutowej.

## Summary

A lot of chemical substances of plant origin inhibit process of carcinogenesis and metastasis formation. This group of substances includes: carotenoids, vitamins, selenium, glucosinolates, indols, thiocyanates, coumarins and plant sterols. This paper gives an overview

of selected medicine plants and natural nutrition compounds that decrease a risk of cancer disease and/or soften cancer symptoms.

Some drugs such as flubiprofen, dipyridamol and pentoxiphilin also produce evidence of antimetastatic activity. Their profitable influence is observed on different levels of metastatic cascade.

## Adres autorów:

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Biologii

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Urologii

Akademia Medyczna im. L. Rydygiera

ul. Karłowicza 24

85-092 Bydgoszcz

## Piśmiennictwo:

- Lyman G.H. 1992. Risk factors for cancer. *Prim. Care*, 19(3): 465-479.
- Sava G., Bergamo A. 1994. Drug control of solid tumor metastases: a critical view. *Anticancer Res.* 19 (2A): 117-1124.
- Waladkhani A.R., Clemens M.R. 1998. Effect of dietary phytochemicals on cancer development. *Int. J. Mol. Med.*, 1(4): 747-753.
- Tiwari R.K., Geliebter J., Garikapaty V.P., Yedavelli S.P., Chen S., Mittelman A. 1999. Anti-tumor effects of PC-SPEC, an herbal formulation in prostate cancer. *Int. J. Oncol.* 14(4): 713-719.
- Wong C.K., Leung K.N., Fung K.P., Choy Y.M. 1994. Immunomodulatory and anti-tumour polysaccharides from medicinal plants. *J. Int. Med. Res.*, 22(6): 299-312.
- Qin G.W., Xu R.S. 1998. Recent advances on bioactive natural products from Chinese medicinal plants. *Med. Res. Rev.*, 18(6): 375-382.
- Shi Y., Lin W., Fan B., Jia Z., Yao S., Kang J., Wang W., Zheng R. 1999. Fast repair of hydroxy radical purine deoxynucleotide adducts by phenylpropanoid glycosides and their derivatives from Chinese herbs. *Biochim. Biophys. Acta*, 1472(1-2): 115-127.
- Lee-Huang S., Huang P.L., Sun Y., Chen H.C., Kung H.F., Murphy W.J. 2000. Inhibition of MDA-MB-231 human breast tumor xenografts and HER2 expression by anti-tumor agents GAP31 and MAP30. *Anticancer Res.*, 20(2A): 653-659.
- El-Mofty M.M., Sakr S.A., Essaway A., Abdel Gawad H.S. 1994. Preventive action of garlic on aflatoxin B1-induced carcinogenesis in the toad Bufo regularis. *Nutr. Cancer*, 21(1): 95-100.
- Tadi P.P., Teel R.W., Lau B.H. 1991. Organosulfur compounds of garlic modulate mutagenesis, metabolism, and DNA binding of aflatoxin B1. *Nutr. Cancer*, 15(2): 87-95.
- Pinto J.T., Qiao C., Xing J., Rivlin R.S., Protomastro M.L., Weissler M.L., Tao Y., Thaler H., Heston W.D. 1997. Effects of garlic thioallyl derivatives on growth, glutathione concentration, and polyamine formation of human prostate carcinoma cells in culture. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66(2): 398-405.
- Lersch C., Zeuner M., Bauer A., Siemens M., Hart R., Drescher M., Fink U., Dancygier H., Classe M. 1992. Nonspecific immunostimulation with low doses of cyclophosphamide (LDCY), thymostimulin, and Echinacea purpurea extracts (echinacin) in patients with far advanced colorectal cancers: preliminary results. *Cancer Invest.*, 10(5): 343-349.
- Narisawa T., Fukuura Y., Hasebe M., Nomura S., Oshima S., Inakuma T. 2000. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in rats by oxygenated carotenoid capsanthin and capsanthin-rich paprika juice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 224(2): 1116-122.
- Park K.K., Chun K.S., Yook J.I., Surh Y.J. 1998. Lack of tumor promoting activity of capsaicin, a principal pungent ingredient of red pepper, in mouse skin carcinogenesis. *Anticancer Res.*, 18(6A): 4201-4205.
- Surh Y.J., Lee E., Lee J.M. 1998. Chemoprotective properties of some pungent ingredients present in red pepper and ginger. *Mutat. Res.*, 402(1-2): 259-267.
- Al-Sereiti M.R., Abu-Amer K.M., Sen P. 1999. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J. Exp. Biol.*, 37(2): 124-130.
- Plouzek C.A., Ciolino H.P., Clarke R., Yeh G.C. 1999. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract. *Eur. J. Cancer*, 35(10): 1541-1545.
- Thorup I., Meyer O., Kristiansen E. 1995. Effect of potato starch, cornstarch and sucrose on aberrant crypt foci in rats exposed to azoxymethane. *Anticancer Res.*, 15(5B): 2101-2105.
- Young G.P., McIntyre A., Albert V., Folino M., Muir J.G., Gibson P.R. 1996. Wheat bran suppresses potato starch-potentiated colorectal tumorigenesis at the aberrant tumorigenesis at the crypt stage in a rat model. *Gastroenterology*, 110(2): 508-514.
- Hidvegi M., Raso E., Tomoskozi-Farkas R., Paku S., Lapis K., Szende B. 1998. Effect of Avemar and Avemar + vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals. *Anticancer Res.*, 18(4A): 2353-2358.
- Franceschi S., Favero A. 1999. The role of energy and fat in cancers of the breast and colon-rectum in a southern european population. *Ann. Oncol.* 10(suppl.6): 61-63.
- Scholar E.M., Wolterman K., Birt D.F., Brennick E. 1989. The effect of diets enriched in cabbage and collards on murine pulmonary metastasis. *Nutr. Cancer*, 12(2): 121-126.
- Van Poppel G., Verhoeven D.T., Verhagen H., Goldbohm R.A. 1999. Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 472: 159-168.
- Sasaki T., Kudoh K., Uda Y., Ozawa Y., Shimizu J., Kanake Y., Takita T. 1999. Effects of isothiocyanates on growth and metastaticity of B16-F10 melanoma cells. *Nutr. Cancer*, 33(1): 76-81.
- Fujioka T., Furumi K., Fujii H., Okabe H., Mihashi K., Nagano Y., Matsunaga H., Katano M., Mori M. 1999. Antiproliferative constituents from umbelliferae plants. V. A new furanocoumarin and falcariindiol furanocoumarin ethers from the root of *Angelica japonica*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 47(1): 96-100.
- Nakano Y., Matsunaga H., Saita T., Mori M., Katano M., Okabe H. 1998. Antiproliferative constituents from umbelliferae plants. II. Screening for polyacetylenes in some Umbelliferae plants, and isolation of panaxynol and falcariindiol from the root of *Heracleum moellendorffii*. *Biol. Pharm. Bull.*, 2193: 257-261.
- Mochizuki M., Yoo Y.C., Matsuzawa K., Sato K., Saiki I., Tono-oka S., Samukawa K., Azuma I. 1995. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside-Rb2, 209R)- and 20(S)-ginsenoside-Rg3, of red ginseng. *Biol. Pharm. Bull.*, 1899: 1197-1202.
- Matsuda H., Tong C.N., Kubo M. 1992. Pharmacological study on Panax ginseng C.A. meyer. XIV. Effect of 70% methanolic extract from red ginseng on the cytotoxic effect of mitomycin c against rat ascites hepatoma AH 130. *Yakugaku Zasshi*, 112(11): 846-855.
- Gribel' N.V., Pashinskii V.G. 1986. Antimetastatic properties of aloe juice. *Vopr. Onkol.*, 32(12): 38-40.

30. Zarkovic N., Kalisnik T., Loncaric I., Borovic S., Mang S., Kissel D., Konitzer M., Jurin M., Grainza S. 19998. Comparison of the effects of *Viscum Album* lectin ML-1 and fresh plant extract (Isorel) on the cell growth in vitro and tumorigenicity of melanoma B16F10. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 13(2): 121-131. **31.** Yoon J., Yoo Y.C., Choi O.B., Do M.S., Kang T.B., Lee S.W., Azuma I., Kim J.B. 1995. Inhibitory effect of Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract on tumor angiogenesis and metastasis of haematogenous and non-haematogenous tumour cells in mice. *Cancer Lett.*, 97(1): 83-91.
- 32.** Saitoh H., Feng W., Matsuzawa T., Ikekawa T. 1997. Antitumor activity of *Hypsizigum marmoreus*. II. Preventive effect against lung metastasis of lewis lung carcinoma. *Yakugaku Zasshi*, 117(12): 1006-1010. **33.** Umezawa K. 1996. Inhibition of experimental metastasis by enzyme inhibitors from microorganisms and plants. **34.** McCarty M.F. 1986. An antithrombotic role for nutritional antioxidants: implications for tumor metastasis and other pathologies. *Med. Hypotheses*, 19(4): 345-357.
- 35.** Schwartz G.G., Wang M.H., Zang M., Singh R.K., Siegal G.P. 1997. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6(9): 727-732. **36.** Lokeshwar B.L., Schwartz G.G., Selzer M.G., Burnstein K.L., Zhuang S.H., Block N.I., Binderup L. 1999. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,23-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8(3): 241-248. **37.** Zhao X.Y., Peehl D.M., Navone N.M., Feldman D. 2000. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancer cell growth by androgen-dependent and androgen-independent mechanisms. *Endocrinology*, 141(7): 2548-2556. **38.** Wiers K.M., Lathers D.M., Wright M.A., Young M.R. 2000. Vitamin D3 treatment to diminish the levels of immune suppressive CD34+ cells increases the effectiveness of adoptive immunotherapy. *J. Immunother.*, 23(1): 115-124. **39.** Young M.R., Ihm J., Lozano Y., Wright M.A., Prechel M.M. 1995. Treating tumor-bearing mice with vitamin D3 diminishes tumor-induced myelopoiesis and associated immunosuppression, and reduces tumor metastasis and recurrence. *Cancer Immunol. Immunother.*, 41(1): 37-45.
- 40.** Yudoh K., Matsuno H., Kimura T. 1999. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *J. Lab. Clin. Med.*, 133(2): 120-128. **41.** Drewna G., Schachtschabel O. 1985. Influence of retinoids on growth and melanin content of Harding-Passey-melanoma cells in vitro and B16 transplantable melanoma in vivo. *Arch. Geschwulstforsch.*, 2: 93-98. **42.** Lotan R. 1991. Retinoids as modulators of tumor cells invasion and metastasis. *Semin. Cancer Biol.*, 2(3): 197-208. **43.** Takahashi S., Biempica L. 1985. Effects of vitamin A and dexamethasone on collagen degradation in mouse mammary adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 45(7): 3311-3321. **44.** Drago J.R., Nesbitt J.A., Badalament R.A., Smith J. 1988. Chemotherapy and vitamin E in treatment of Nb rat prostate tumors. *In Vivo*, 2(6): 399-401.
- 45.** Francis J.L., Biggerstaff J., Amirhosravi A. 1998. Hemostasis and malignancy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 24(2): 93-109.
- 46.** Iigo M., Moriyama M., Suzuki I., Tsuda H. 1997. Markedly induced asialoGM1+CD4+ T cell production and enhancement of antimetastatic activity by interferon beta with folic or folinic acid. *Cancer Immunol. Immunother.*, 44(2): 65-69. **47.** Head K.A. 1998. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Altern. Med. Rev.*, 3(3): 174-186. **48.** Schwalke M.A., Tzanakakis G.N., Vezeridis M.P. 1990. Effects of prostacyclin on hepatic metastases from human pancreatic cancer in the nude mouse. *J. Surg. Res.*, 49: 164-167. **49.** Honn K.V., Ciccone B., Skoff A. 1981. Prostacyclin: a potent antimetastatic. *Science*, 212: 1270-1272.
- 50.** Schneider M.R., Schirmer M. 1993. Antimetastatic prostacyclin analogues. *Drugs Future*, 18: 29-48. **51.** Nardone P.A., Slotman G.J., Vezeridis M.P. 1988. Ketokonazole: a thromboxane synthetase and 5-lipoxygenase inhibitor with antimetastatic activity in B16-F10 melanoma. *J. Surg. Res.*, 44: 425-429. **52.** Mamytkova A., Rezabek K., Kacerovska H., Grimova J., Svobodova J. 1986. Antimetastatic effect of flubiprofen and other platelet aggregation inhibitors. *Neoplasma*, 33: 417-421. **53.** Chen W.H., Yin H.L., Chang Y.Y., Lan M.Y., Hsu H.Y., Liu J.S. 1997. Antiplatelet drugs induce apoptosis in cultured cancer cells. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsues Tsa Chih*, 13: 589-597.
- 54.** Tzanakakis G.N., Agerwal K.C., Vezeridis M.P. 1993. Prevention of human pancreatic cancer cell-induced hepatic metastasis in nude mice by dipyridamole and its analog RA-223. *Cancer*, 71: 2466-2471.
- 55.** Bando H., Yamashita T., Tsubura E. 1984. Effects of antiplatelet agents on pulmonary metastases. *Gunn.*, 75: 284-291. **56.** Nicolson G.L., Fidler I.J., Poste G. 1986. Effects of tertiary amine local anesthetics on the blood-borne implantation and cell surface properties of metastatic mouse melanoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76(3): 511-519. **57.** Page G.C., Ben-Eliyahu S., Yirmiya R., Liebeskind J.C. 1993. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain*, 54(1): 21-28. **58.** Page G.C., McDonald J.S., Ben-Eliyahu S. 1998. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: Impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br. J. Anaesth.*, 81(2): 216-223. **59.** Simon R.H., Arbo T.E. 1986. Morphine increases metastatic tumor growth. *Brain Res.*, 16: 363-367.

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

## Warunki publikacji w „Czynnikach Ryzyka”:

1) „Czynnikami Ryzyka” zamieszczają prace pogładowe, oryginalne, kazuistyczne i inne dotyczące szeroko rozumianej problematyki patogenezы miazdżycy, jej leczenia, epidemiologii, profilaktyki, roli żywienia, 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”:

Katedra Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej  
Pomorskiej Akademii Medycznej  
Al. Powstańców Wlkp.72  
70-111 Szczecin  
tel. (091) 466-14-99  
fax (091) 466-14-92  
e-mail: kornelch@sci.pam.szczecin.pl

# *The XIIIth International Symposium on Atherosclerosis*

*Kyoto, Japan*  
*September 28 - October 2, 2003*



## *Scientific Topics*

1. Diabetes and atherosclerosis
2. Hypertension and atherosclerosis
3. Menopause and atherosclerosis
4. Obesity, insulin resistance and atherosclerosis
5. Multiple risk factor clustering syndrome
6. Immune-response, inflammation and atherosclerosis
7. Infectious disease and atherosclerosis
8. Aging and vessels
9. Oxidized lipids, lipoproteins and their receptors
10. Molecular and genetic basis of lipoprotein metabolism
11. Bile acid and atherosclerosis
12. PPARs and other nuclear receptors
13. Reverse cholesterol transport and related disorders
14. ABC transporters
15. Gene-targeting and animal models of atherosclerosis
16. Atherosclerotic plaque instability and rupture
17. Mechanical stress and atherosclerosis
18. Cell motility and remodeling
19. Endothelial barrier function
20. Vasoactive substances
21. Endothelial cell activation, dysfunction and atherosclerosis
22. Development of vascular systems; from capillary to the heart
23. Apoptosis
24. Thrombosis and thrombolysis in vascular disease
25. Extracellular matrix and proteases in vascular medicine
26. Life style and vascular disease
27. Nutrition and health care
28. Alternative medicine
29. Epidemiology of atherosclerosis in different populations
30. Global guidelines for prevention of atherosclerosis
31. Policy making for cardiovascular prevention
32. Education and communication
33. Heart failure and ischemic heart disease
34. Stroke
35. Peripheral vascular disease
36. Atherosclerosis and kidney disease
37. Vascular surgery
38. Novel assays for the molecules and clinical markers related to atherosclerosis
39. Invasive and non-invasive image analysis of atherosclerotic lesions and its therapeutic application
40. Pleiotropic effects of antihyperlipidemic drugs
41. Post-genome projects in vascular biology
42. Vascular reconstitution and its clinical application
43. Xenotransplant for vascular disease
44. Stem cell plasticity and its clinical application



## *General Information*

Dates: Sunday, September 28 - Thursday, October 2, 2003  
Venue: Kyoto International Conference Hall (KICHH)  
Takaragaike Prince Hotel  
Official language: English. No simultaneous interpretation  
will be provided.

## *Correspondence*

Please feel to contact the Secretariat  
if you have any questions regarding this conference.

Secretariat  
13th ISA  
c/o Congress Corporation  
3-6-13, Awajimachi, Chuo-ku  
Osaka 541-0047, Japan  
Phone: +81-6-6229-2666  
fax: +81-6-6229-2556  
E-mail: isa@congre.co.jp  
<http://www.congre.jp/isa/>



INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

6<sup>th</sup> International Symposium on  
**GLOBAL RISK OF CORONARY  
HEART DISEASE AND STROKE:**  
Assessment, Prevention, and Treatment  
Florence (Italy), June 12-15, 2002

**SCIENTIFIC COMMITTEES**

**Co-chairpersons:**

**G. Assmann** (Germany)  
**J.-C. Fruchart** (France)  
**A.M. Gotto, Jr.** (USA)  
**R. Paoletti** (Italy)

**Scientific Secretaries:**

**A.L. Catapano** (Italy)  
**A. Corsini** (Italy)

*International Advisory Board (preliminary list of invited members):*

**M.A. Austin** (USA), **L. Badimon** (Spain), **P.J. Barter** (Australia), **D.J. Betteridge** (UK), **H.B. Brewer, Jr.** (USA), **W.V. Brown** (USA), **M.F. Camargo Maranhao** (Brazil), **G. Camejo** (Sweden), **R. Carmena** (Spain), **M.J. Chapman** (France), **M. Chiariello** (Italy), **J. Davignon** (Canada), **O. Faergeman** (Denmark), **A. Fernandez-Cruz** (Spain), **A.M. Fogelman** (USA), **V. Fuster** (USA), **C. Galli** (Italy), **G. Galli** (Italy), **Y. Goto** (Japan), **H. Greten** (Germany), **S.M. Grundy** (USA), **D.P. Hajjar** (USA), **C.H. Hennekens** (USA), **E.D. Janus** (Australia), **I. Juhan-Vague** (France), **T. Kita** (Japan), **M.B. Katan** (The Netherlands), **J.C. LaRosa** (USA), **E. Leitersdorf** (Israel), **P. Libby** (USA), **T.F. Lüscher** (Switzerland), **G. Mancina** (Italy), **M. Mancini** (Italy), **V. Manninen** (Finland), **R. Marchioli** (Italy), **J.F. Martin** (UK), **A. Maseri** (Italy), **Y. Matsuzawa** (Japan), **M. Naruszewicz** (Poland), **A. Notarbartolo** (Italy), **S. Novo** (Italy), **A.G. Olsson** (Sweden), **J.R. Patsch** (Austria), **T.A. Pearson** (USA), **P.A. Poole-Wilson** (UK), **L. Puglisi** (Italy), **W. Riesen** (Belgium), **M. Rosseneu** (Belgium), **S. Sans** (Spain), **E. Schaefer** (USA), **J. Shepherd** (UK), **B.K. Siesjo** (Sweden), **C.R. Sirtori** (Italy), **P. Sleight** (UK), **V.N. Smirnov** (Russia), **Y. Stein** (Israel), **G. Steiner** (Canada), **M.-R. Taskinen** (Finland), **L. Tavazzi** (Italy), **G. Tsitouris** (Greece), **G. Utermann** (Austria), **N.K. Wenger** (USA), **S.L.C. Woo** (USA), **A. Yamamoto** (Japan), **A. Zanchetti** (Italy)

**SCOPE OF THE SYMPOSIUM**

Aim of the meeting is to address the following issues:

- 1- Assessment of CV risk and calculation of the individual risk
- 2- Intervention by modification of diet and life style
- 3- Pharmacological intervention in mono or combined therapy
- 4- Guidelines for prevention and therapy of CVD.

Concerning the therapeutic interventions with mono and combined treatments, the clinical studies conducted with statins during the last decade have shown a high degree of efficacy and safety and prompted the use of these drugs in the prevention and treatment of coronary heart, stroke and related diseases. The Global Risk concept implies the use and the evaluation of the efficacy and safety of the combined treatment of statins with other drugs, such as lipid absorption inhibitors, antihypertensive agents, antidiabetic drugs, PPAR agonists, fibrates, estrogens, and phytoestrogens.

A meeting mainly devoted to this subject is eagerly expected by specialists and general practitioners for the prevention and control of cardiovascular disease.

## SCIENTIFIC PROGRAMME

The Scientific Programme will include Invited Lectures, Symposia, Workshops, Oral Communications and Poster Sessions for submitted papers

**Preliminary list of topics to be discussed during the Symposium:**

- LDL-C AND CVD
- HDL AND CVD
- TRIGLYCERIDES AND CVD
- DIABETES AND PLASMA LIPIDS
- INSULIN RESISTANCE AND CVD
- LIPID LOWERING DRUGS AND MULTIPLE RISK
- STATINS AND COMBINED STATIN TREATMENTS
- PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS: MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL RELEVANCE
- CARDIOVASCULAR RISK IN THE ELDERLY
- MENOPAUSE AND CVD
- OBESITY AND CARDIOVASCULAR RISK
- LIPIDS AND EMERGING RISK FACTORS
- STROKE
- PERIPHERAL VASCULAR DISEASE
- HYPERTENSION, LIPIDS AND CVD
- INFLAMMATION AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR
- OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS
- HOMOCYSTEINE
- SMOKING
- DIET
- FATTY ACIDS, OMEGA-3
- MINOR COMPONENTS IN NUTRITION
- LIFESTYLE AND CVD
- THROMBOSIS AND CVD
- GLOBAL RISK ASSESSMENT
- TREATMENT OF GLOBAL RISK VS INDIVIDUAL RISK
- DRUG INTERACTIONS AND COMBINED TREATMENT
- GLOBAL RISK: INTERNATIONAL GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS
- PHARMACOECONOMIC ISSUES
- RECENT CLINICAL TRIALS

The Advance Programme (with Registration and Abstract Forms) will be mailed in **November 2001**

### SCIENTIFIC ORGANIZING SECRETARIAT:

GR2002  
Fondazione Giovanni Lorenzini  
Medical Science Foundation  
Via A. Appiani, 7 - 20121 Milan, Italy  
Phone: +39 02 29006267  
Telefax: +39 02 29007018  
Email: gr2002@lorenzinifoundation.org

GR2002  
Giovanni Lorenzini Medical Foundation  
6550 Fannin, Suite 1211  
Houston, Texas 77030 (USA)  
Phone: +1 713 7970401  
Telefax: +1 713 7968853  
Email: lorenzini@bcm.tmc.edu

[www.lorenzinifoundation.org](http://www.lorenzinifoundation.org)

FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI MEDICAL FOUNDATION HOUSTON, USA



INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY



National Heart, Lung, and Blood Institute NIH, USA



Fondazione italiana per il cuore

### 6<sup>th</sup> International Symposium on GLOBAL RISK OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE: Assessment, Prevention, and Treatment Florence (Italy), June 12-15, 2002

**REQUEST FOR FURTHER INFORMATION (TO BE RETURNED NO LATER THAN OCTOBER 30, 2001)**

*Complete this form with a typewriter or in capital letters.*

Please keep my name on the mailing list for the Preliminary Programme

FAMILY NAME: \_\_\_\_\_ GIVEN NAME(S): \_\_\_\_\_

NAME OF INSTITUTION: \_\_\_\_\_

STREET: \_\_\_\_\_ TOWN: \_\_\_\_\_

COUNTRY: \_\_\_\_\_ POSTAL CODE: \_\_\_\_\_

PHONE N.: \_\_\_\_\_ TELEFAX N.: \_\_\_\_\_ EMAIL: \_\_\_\_\_

I wish to receive N. \_\_\_\_\_ Preliminary Programme(s)

I plan to send an abstract:

Oral Communication

Poster

Date: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

**Please mail or send by fax this form to:**

**GR2002 - FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI - Via A. Appiani, 7 - 20121 Milan, Italy - Telefax: +39/02/29007018**



dr n. med. E. Pac-Kożuchowska

## Zachowanie się lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia

Racjonalne żywienie jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój organizmu ludzkiego. Aktualne wyniki badań naukowych wskazują na ścisłą zależność między sposobem żywienia już w najwcześniejszym okresie życia, a występowaniem chorób cywilizacyjnych (1).

Wśród czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca wymienia się parametry bezpośrednio zależne od sposobu żywienia, a szczególnie od spożycia energii i tłuszczu, z uwzględnieniem roli wybranych kwasów tłuszczowych i innych składników związanych z gospodarką lipidową takich jak cholesterol i antyoksydanty. Do czynników ryzyka zależnych od żywienia zaliczamy podwyższone stężenie cholesterolu i zaburzenie gospodarki lipidowej, podwyższone ciśnienie krwi, otyłość, cukrzycę, niedostateczną obronę przed nadtlenkami, a nawet niedożywienie matki w czasie ciąży.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się opracowaniu zaleceń żywieniowych, których celem jest obniżenie ryzyka chorób cywilizacyjnych (2, 3).

Ze względu na bardzo zróżnicowany metabolizm, zapotrzebowanie na energię i różne składniki odżywcze na poszczególnych etapach rozwoju dziecka, istnieje potrzeba opracowania specjalnych zaleceń żywieniowych dla poszczególnych grup wiekowych. Szczególnie ważne jest opracowanie zaleceń dotyczących roli tłuszczu w żywieniu niemowląt i małych

dzieci z uwzględnieniem profilaktyki chorób cywilizacyjnych (4). Zalecenia żywieniowe dla dzieci należy opracowywać ze szczególną ostrożnością. Należy też pamiętać o tym, że tłuszcze warunkują prawidłowy rozwój młodego organizmu, a zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki (5, 6).

Optymalnym sposobem żywienia niemowląt jest karmienie piersią (7). Pokarm kobiecy wytwarzany przez zdrowe, dobrze odżywione matki w pełni zaspakaja zapotrzebowanie niemowlęcia na wszystkie niezbędne składniki odżywcze.

W sytuacjach kiedy matka nie może lub nie chce karmić piersią, lub też niemowlę nie może być karmione piersią z przyczyn zdrowotnych, wtedy konieczne jest żywienie sztuczne. Jeśli natomiast pokarm nie jest wytwarzany w wystarczających ilościach przez matkę, niemowlę musi być dokarmiane mieszankami sztucznymi. Podstawą żywienia sztucznego niemowląt w pierwszym roku życia są mieszanki mleczne.

Terminem mieszanki określa się pożywienie dla niemowląt, które zawiera wszystkie niezbędne składniki odżywcze i może być wykorzystane jako całkowity lub częściowy substytut pokarmu kobiecego (7). Wyróżnia się dwa rodzaje mieszanek mlecznych: mleko początkowe oraz mleko następne.

Mleko początkowe przeznaczane jest dla niemowląt w pierwszych 4–6 miesiącach życia

i skład jego uwzględnia specyficzne potrzeby żywieniowe tego okresu.

Mleko następne, jest to mleko dla starszych niemowląt pomiędzy 5 a 12 miesiącem życia oraz dla dzieci pomiędzy 1 a 3 rokiem życia, jako element normalnej diety dla tego wieku (8, 9).

Wzorcem do opracowania składu mieszanek mlecznych jest pokarm kobiecy.

W żywieniu zdrowych niemowląt do 4–6 miesiąca życia najbardziej wskazane jest karmienie piersią. Zawartość tłuszczu w pokarmie kobiecym stanowi około 50% jego wartości energetycznej i jest on podstawowym składnikiem odżywczym dla niemowlęcia. Zalecenia żywieniowe dla niemowląt wzorowane są na pokarmie kobiecym i nakazują stosowanie diety bogatotłuszczowej w pierwszym roku życia i diety bez ograniczeń tłuszczu do trzeciego roku życia.

Mleko początkowe dla niemowląt zdrowych jak i wcześniaków winno zawierać podobną ilość tłuszczu jak w mleku kobiecym, aby zapewnić odpowiedni rozwój somatyczny i psychoruchowy w tym wieku. Natomiast w mleku następnym, dla niemowląt powyżej 4 miesiąca życia tłuszcze powinny stanowić 35–55% energii. W drugim roku życia zmniejsza się zapotrzebowanie energetyczne i tempo wzrostu, obniża się też udział tłuszczu w diecie do 30–32% energii. Dla dzieci starszych zalecane jest stopniowe ograniczanie tłuszczu w pożywieniu do 30% jego wartości energetycznej, w tym ogólna zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych nie powinna przekraczać 10%.

W ustalaniu zaleceń żywieniowych dla dzieci nie tylko ważna jest ilość dostarczanego tłuszczu w pożywieniu, ale także kompozycja podawanych tłuszczów. W aktualnie opracowanych normach żywieniowych zalecana zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych dla niemowląt powinna wynosić 4–6% całkowitej energii.

W ostatnich latach rola długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w żywieniu niemowląt i wczesnym rozwoju mózgu stała się tematem dyskusji naukowych. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią istotny składnik ludzkiego mózgu i biorą udział w wielu różnych jego funkcjach (10).

Wcześniaki, które wykazują zwiększone zapotrzebowanie na wielonienasycone kwasy tłuszczowe ze względu na ich szybkie odkładanie się w rosnących tkankach (m.in. w mózgu), przy żywieniu mieszankami sztucznymi, a nie pokarmem kobiecym, wykazują niedobory LC-PUFA. Stwierdzono również, że niemowlęta urodzone o czasie nie są w stanie syntetyzować wystarczających ilości LC-PUFA z ich prekursorów przynajmniej do 4 miesiąca. Dla

tego europejskie rekomendacje i uzgodnienia ekspertów dopuszczają lub zalecają suplementację długołańcuchowymi wielonienasyconymi i kwasami tłuszczowymi mieszanek dla wcześniaków. Nadal jednak toczy się dyskusja nad bezpieczeństwem i ekonomicznym uzasadnieniem suplementacji LC-PUFA u niemowląt urodzonych o czasie i fakt ten wymaga dalszych badań (4, 11).

Ważnym składnikiem pokarmu kobiecego jest cholesterol, który występuje w ilości 10–12 mg/100 ml. Cholesterol jest wykorzystywany przez organizm jako element budulcowy błon komórkowych ośrodkowego układu nerwowego i mieliny oraz jest prekursorem hormonów steroidowych i kwasów żółciowych. Zapotrzebowanie dobowe niemowląt na cholesterol jest wysokie i wynosi ok. 100 mg (4).

Jeśli więc karmienie piersią okaże się idealnym żywieniem noworodków i niemowląt, a wysokie stężenie cholesterolu w mleku kobiecym uzna się za fizjologię, to należy rozważyć suplementację mieszanek mlecznych w cholesterol.

Prowadzone badania starają się wyjaśnić jaki wpływ ma karmienie naturalne na poziom cholesterolu w surowicy krwi u dzieci w wieku późniejszym oraz w życiu dorosłym.

Celem niniejszej pracy była ocena zachowania się lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia od momentu urodzenia.

## **Materiał i metody badań**

Badania przeprowadzono u 161 zdrowych noworodków i niemowląt (95 chłopców i 66 dziewczynek), urodzonych z ciąży donoszonej (trwającej od 38 do 42 tygodnia), w wieku od 1 do 20 tygodnia.

Oznaczenia lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi wykonano u tych dzieci, którym pobierano krew celem wykonania badań kontrolnych po zakończonej hospitalizacji w Klinice Patologii Noworodków, Niemowląt i Kardiologii AM w Lublinie lub u dzieci badanych w Poradniach Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie, których rodzice wyrazili zgodę na przeprowadzenie badań.

Wiek płodowy oraz sposób żywienia (żywienie naturalne, sztuczne lub mieszane) od momentu urodzenia oceniono na podstawie historii choroby i wywiadu zebranego od rodziców badanych dzieci.

Krew do badań biochemicznych pobierano z żyły łokciowej na czczo, w godzinach rannych, po kilkugodzinnej przerwie od ostatniego posiłku.

Stężenie trójglicerydów (TG) w surowicy krwi oznaczono metodą enzymatyczną przy użyciu odczynników „Cormay TG”.

Stężenie cholesterolu całkowitego (CH-C) oznaczono metodą kolorymetryczno-enzymatyczną przy użyciu odczynników „Liquick Cor-Chol”.

Stężenie cholesterolu HDL (HDL-cho) oznaczono enzymatycznie w supernatancie po precipitacji z kwasem fosforowolframowym w obecności jonów magnezu przy użyciu odczynników „Cormay HDL”.

Oznaczenia stężeń trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL wykonano na analizatorze Cobas-Mira S.

Stężenie cholesterolu we frakcji LDL (LDL-cho) i VLDL (VLDL-cho) określono stosując wzór podany przez Friedewalda.

Apolipoproteiny Apo-AI i Apo-B oznaczono metodą immunoturbidymetryczną za pomocą zestawu odczynników firmy „Roche”. Oznaczenia wykonano przy użyciu aparatu Cobas-Mira S w oparciu o znane stężenia apolipoprotein T-Standard.

Stężenia trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego stężeń we frakcji: LDL, VLDL, HDL oraz apolipoprotein Apo-AI i Apo-B scharakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej (M) i odchylenia standardowego (SD). Wartości średnie oraz odchylenie standardowe wyrażono w mg/dl.

Ocenę istotności różnic w średnich wartościach lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w zależności od płci i wieku podczas badania oraz od sposobu żywienia sprawdzono przy użyciu testu t-Studenta dla wartości charakteryzujących się rozkładem normalnym. W przypadku niezyskania normalnych rozkładów zmiennych analizę statystyczną przeprowadzono testem Manna-Whitney.

Wszystkie obliczenia statystyczne, dotyczące różnic między średnimi były przeprowadzo-

ne na poziomie istotności  $p=0,05$ . Różnice, dla których uzyskano  $p<0,05$  uznano za istotne.

## Wyniki badań

Charakterystykę statystyczną (M – średnia, SD – odchylenie standardowe) poziomu trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego stężeń we frakcjach HDL, LDL i VLDL oraz Apo-AI, Apo-B w surowicy krwi noworodków i niemowląt w zależności od płci przedstawiono w tabeli 1.

Średni poziom trójglicerydów w surowicy krwi chłopców wynosił:  $123,168 \pm 68,886$  mg/dl, a u dziewcząt:  $139,212 \pm 70,305$  mg/dl, cholesterolu całkowitego u chłopców:  $123,042 \pm 41,279$  mg/dl, u dziewcząt:  $133,121 \pm 33,640$  mg/dl, cholesterolu we frakcji LDL u chłopców:  $65,852 \pm 36,479$  mg/dl, u dziewcząt:  $69,744 \pm 25,567$  mg/dl, cholesterolu we frakcji VLDL u chłopców:  $24,633 \pm 13,777$  mg/dl, u dziewcząt:  $27,842 \pm 14,061$  mg/dl, cholesterolu we frakcji HDL u chłopców:  $32,606 \pm 16,479$  mg/dl, u dziewcząt:  $33,577 \pm 13,939$  mg/dl, apolipoproteiny AI u chłopców:  $130,71 \pm 33,37$  mg/dl, u dziewcząt:  $129,86 \pm 30,12$  mg/dl, apolipoproteiny B u chłopców:  $72,04 \pm 58,27$  mg/dl, u dziewcząt:  $75,62 \pm 22,56$  mg/dl. Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego stężeń we frakcjach HDL, LDL, VLDL oraz apolipoprotein w surowicy krwi chłopców i dziewcząt ( $p>0,05$ ), co uzasadnia porównanie w zależności od wieku oraz sposobu żywienia łącznie u obu płci.

Zachowanie się gospodarki lipidowej u dzieci w zależności od wieku przedstawiono w tabeli 2. Wiek badanych dzieci podzielono na trzy grupy: I – od 1 do 2 tygodnia, II – od 3 do 5 tygodnia, III – od 6 do 20 tygodnia życia.

Badany parametr (mg/dl)	płeć	liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe +SD	Istotność p
Trójglicerydy	m	95	123,168	68,886	$p>0,05$
	ż	66	139,212	70,305	
Cholesterol całkowity	m	95	123,042	41,279	$p>0,05$
	ż	66	133,121	33,640	
Cholesterol LDL	m	95	65,852	36,479	$p>0,05$
	ż	66	69,744	25,567	
Cholesterol VLDL	m	95	24,633	13,777	$p>0,05$
	ż	66	27,842	14,061	
Cholesterol HDL	m	95	32,606	16,479	$p>0,05$
	ż	66	33,577	13,939	
Apolipoproteina A	m	95	130,71	33,37	$p>0,05$
	ż	66	129,86	30,12	
Apolipoproteina B	m	95	72,04	58,27	$p>0,05$
	ż	66	75,62	22,56	

Tab.1 Ocena poziomu lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u noworodków i niemowląt w zależności od płci

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji LDL, VLDL i HDL w zależności od wieku badanych dzieci ( $p>0,05$ ).

Natomiast stężenie Apo-AI było najniższe ( $122,57\pm 30,50$  mg/dl) u noworodków badanych w pierwszych dwóch tygodniach życia i w porównaniu z wartościami u noworodków w wieku od 3 do 5 tygodnia życia ( $137,54\pm 32,90$  mg/dl) różnica była istotna statystycznie ( $p<0,05$ ).

Poziom Apo-B był także najniższy u noworodków w pierwszych dwóch tygodniach życia i wynosił:  $66,84\pm 16,39$  mg/d, natomiast u dzieci w grupie wiekowej od 6 do 20 tygodnia wy-

nosił:  $76,90\pm 26,60$  mg/dl i różnica ta była istotna statystycznie ( $p<0,05$ ).

Przeprowadzono analizę, jak zachowują się stężenia lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi noworodków i niemowląt karmionych od urodzenia tylko mlekiem matki, tylko mieszankami sztucznymi lub mlekiem matki i mieszankami (tabela 3).

Analizując sposób żywienia od urodzenia stwierdzono, że pokarmem matki było karmionych 38 dzieci (23,6%), sztucznie – 73 dzieci (45,3%), karmienie mieszane stosowano u 50 dzieci (31,1%).

U dzieci karmionych mlekiem matki stwierdzono najwyższy poziom trójglicerydów:  $141,658\pm 75,469$  mg/dl, cholesterolu całkowitego:  $134,000\pm 30,005$  mg/dl oraz stężenia

Badany parametr (mg/dl)	wiek (w tygodniach)	liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe +SD	Istotność p	
TRÓJGLICERYDY	1- 2 tygodni	56	131,411	70,731	$p>0,05$	
	3-5 tygodni	54	119,333	52,429		
	6 - 20 tygodni	51	138,941	82,616		
CHOLESTEROL	CAŁKOWITY	1- 2 tygodni	56	124,696	47,006	$p>0,05$
		3-5 tygodni	54	124,963	32,655	
		6 - 20 tygodni	51	132,235	33,504	
	LDL	1- 2 tygodni	56	67,920	39,860	$p>0,05$
		3-5 tygodni	54	65,455	28,567	
		6 - 20 tygodni	51	69,038	26,846	
	VLDL	1- 2 tygodni	56	26,282	14,146	$p>0,05$
		3-5 tygodni	54	23,867	10,486	
		6 - 20 tygodni	51	27,786	16,523	
	HDL	1- 2 tygodni	56	30,379	16,743	$p>0,05$
		3-5 tygodni	54	35,845	15,590	
		6 - 20 tygodni	51	32,879	13,293	
Apolipoproteina A	1- 2 tygodni	56	122,57	30,50	$p<0,05$	
	3-5 tygodni	54	137,54	32,90		
	6 - 20 tygodni	51	131,31	30,96		
Apolipoproteina B	1- 2 tygodni	56	66,84	16,39	$p<0,05$	
	3-5 tygodni	54	77,22	74,75		
	6 - 20 tygodni	51	76,90	26,60		

Tab.2 Ocena poziomu lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u noworodków i niemowląt w zależności od wieku.

we frakcji LDL:  $69,014 \pm 22,448$  mg/dl i we frakcji VLDL:  $28,332 \pm 15,094$  mg/dl, a także najwyższy poziom we frakcji HDL:  $35,678 \pm 16,170$  mg/dl, ale różnice te w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie lub karmionymi mlekiem matki i sztucznie, nie były istotne statystycznie.

Oceniając poziom Apo-AI, stwierdzono najwyższą wartość w surowicy krwi dzieci karmionych pokarmem matki:  $146,82 \pm 34,30$  mg/dl i w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie ( $125,80 \pm 27,77$  mg/dl) i dziećmi karmionymi w sposób mieszany ( $124,52 \pm 31,99$  mg/dl), różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Stężenie Apo-B było także najwyższe u dzieci karmionych pokarmem matki ( $88,53 \pm 86,55$

mg/dl), w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie ( $67,19 \pm 20,62$  mg/dl) i w sposób mieszany ( $71,32 \pm 24,17$  mg/dl), ale różnice te nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

## Dyskusja

Przedstawione wyniki badań wykazały występowanie różnic w stężeniach lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia. Stwierdzono tendencję do wyższych poziomów trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu we frakcji HDL, LDL, VLDL oraz Apo-B w surowicy krwi u dzieci karmionych mlekiem matki w porów-

Badany parametr (mg/dl)	sposób żywienia	liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe +SD	Istotność p	
TRÓJGLICERYDY	1 pokarm matki	38	141,658	75,469	$p > 0,05$	
	2 sztuczne	73	127,397	68,752		
	3 mieszane	50	124,120	66,052		
CHOLESTEROL	CAŁKOWITY	1 pokarm matki	38	134,000	30,005	$p > 0,05$
		2 sztuczne	73	126,822	44,476	
		3 mieszane	50	122,500	34,349	
	LDL	1 pokarm matki	38	69,014	22,448	$p > 0,05$
		2 sztuczne	73	66,400	38,067	
		3 mieszane	50	67,785	30,014	
	VLDL	1 pokarm matki	38	28,332	15,094	$p > 0,05$
		2 sztuczne	73	25,478	13,750	
		3 mieszane	50	24,824	13,210	
	HDL	1 pokarm matki	38	35,678	16,170	$p > 0,05$
		2 sztuczne	73	33,610	14,870	
		3 mieszane	50	30,087	15,400	
Apolipoproteina A	1 pokarm matki	38	146,82	34,30	$p < 0,05$	
	2 sztuczne	73	125,80	27,77	1:2	
	3 mieszane	50	124,52	31,99	1:3	
Apolipoproteina B	1 pokarm matki	38	88,53	86,55	$p > 0,05$	
	2 sztuczne	73	67,19	20,62		
	3 mieszane	50	71,32	24,17		

Tab.3 Ocena poziomu lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia

naniu z karmionymi mieszankami sztucznymi lub w sposób mieszany. Natomiast stężenie Apo-AI było także najwyższe u dzieci karmionych pokarmem matki i różnica ta była istotna statystycznie. Uzyskane wyniki badań są zgodne ze sprostaczeniami innych autorów. Prowadzono badania wśród zdrowych niemowląt oceniające zachowanie się cholesterolu całkowitego i we frakcjach LDL i HDL w zależności od stosowanej diety w trzech grupach. Jedną grupę stanowiły niemowlęta karmione mieszankami wzbogaconymi w kwasy tłuszczowe jednonienasycone, drugą w kwasy tłuszczowe wielonienasycone, a trzecią niemowlęta karmione mlekiem matki. Do 4 miesiąca życia nie stwierdzono różnic w poziomach cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji LDL w obu grupach karmionych mieszankami sztucznymi, ale poziomy były niższe niż u niemowląt karmionych piersią. Analizując zachowanie się cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji HDL i LDL w surowicy krwi niemowląt w wieku 12 miesięcy stwierdzono najniższe poziomy w grupie niemowląt karmionych mieszankami wzbogaconymi w kwasy tłuszczowe wielonienasycone w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami. Badania te sugerują, że stosowanie mieszanek wzbogaconych w kwasy tłuszczowe wielonienasycone we wczesnym niemowlęctwie wpływa na niższe poziomy cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji LDL i HDL w surowicy krwi niemowląt 12-miesięcznych (12). Analizując zachowanie się poziomu cholesterolu całkowitego i jego frakcji w surowicy krwi u niemowląt w pierwszych miesiącach życia w zależności od zawartości cholesterolu w mieszankach, stwierdzono, że rodzaj żywienia oraz ilość cholesterolu dostarczana w pożywieniu wpływają na frakcje cholesterolu w surowicy krwi niemowląt (13, 14, 15, 16).

Badania prowadzone przez wielu autorów potwierdzają, że niemowlęta karmione piersią otrzymują większą ilość cholesterolu w pożywieniu w porównaniu z karmionymi mieszankami sztucznymi i mają wyższy poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu we frakcji LDL. Wartości stężeń cholesterolu zależą od ilości cholesterolu przyjmowanego z pożywieniem (17, 18, 19, 20).

Sposób żywienia niemowląt od urodzenia wpływa nie tylko na zachowanie się gospodarki lipidowej w surowicy krwi niemowląt, ale udowodniono, że istnieje związek pomiędzy sposobem żywienia niemowląt, a stężeniem cholesterolu w surowicy krwi u dorosłych oraz ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w wieku późniejszym (21).

Badania eksperymentalne prowadzone na zwierzętach wskazują, że szczury i świny będące w okresie niemowlęcym na diecie bogatej

cholesterolowej w wieku późniejszym miały niższe poziomy cholesterolu. Natomiast u małą karmionych w sposób naturalny stwierdzono zwiększony katabolizm cholesterolu (wzrost liczby receptorów LDL w wątrobie (22)). U ludzi w dalszym ciągu prowadzone są badania mające na celu ocenę wpływu karmienia naturalnego, w porównaniu ze sztucznym, na poziom cholesterolu w wieku późniejszym. Wyniki badań uzyskane przez niektórych autorów, pozwoliły na sformułowanie hipotezy (tzw. hipoteza Reisera), że cholesterol w diecie niemowlęcia może przyspieszać katabolizm cholesterolu u osób w starszym wieku (23).

Prowadzone od lat badania prospektywne udowadniają, że karmienie piersią jest najlepszym żywieniem niemowląt (24), ale też starają się odpowiedzieć na pytanie jaki jest optymalny wiek odstawienia od piersi (25).

Prowadzono badania wpływu żywienia na kliniczne i biochemiczne parametry u 80 dzieci od urodzenia przez 10 następnych lat. Dwoje dzieci, które były karmione piersią krócej niż 1 tydzień, miało podwyższone ciśnienie oraz otyłość w wieku 10 lat. Zaskakującym okazał się fakt, że poziom cholesterolu całkowitego był wyższy u tych dzieci, które były karmione piersią dłużej niż 6 miesięcy. U tych dzieci stwierdzono także wyższy wskaźnik miażdżycowy określony przez stosunek cholesterolu całkowitego do HDL-chol oraz Apo-B do Apo-AI. Autorzy tych badań sugerują, że karmienie piersią oprócz niewątpliwie pozytywnych wyników może dawać także przeciwne efekty, jeśli trwa dłużej niż 6 miesięcy (26).

Inne prospektywne badania długofalowe dzieci od urodzenia do 7 roku życia, wykazały, że otyłość występowała częściej u dzieci, które były karmione piersią krócej niż 3 miesiące. Autorzy podkreślają, że wiek odstawienia od piersi może być ważnym czynnikiem wpływającym na prawidłowy rozwój dzieci w wieku późniejszym (27).

Badanie wpływu sposobu karmienia na poziom cholesterolu w surowicy krwi, na masę ciała i długość ciała badano w grupie dzieci od urodzenia do pierwszego roku życia. W tej grupie 21,4% dzieci karmionych było piersią dłużej niż 3 miesiące, 39,3% karmionych sztucznie i 39,3% karmionych w sposób mieszany (karmienie piersią i mieszankami).

Po 3 miesiącach poziom cholesterolu u dzieci karmionych piersią był istotnie wyższy w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami, ale w wieku 1 roku różnice te nie były istotne.

Masa ciała dzieci karmionych piersią była niższa, ale długość ciała podobna w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie lub w sposób mieszany. Badania te sugerują, że karmienie piersią wpływa na podwyższony poziom cholesterolu w surowicy krwi na zasadzie prostego

mechanizmu i utrzymuje się tam długo, jak długo karmienie piersią jest kontynuowane (28).

Wysokie zapotrzebowanie na tłuszcze w okresie noworodkowym, niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie wynika z tego, że stanowią one źródło niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, biorą udział w budowie błon komórkowych, są nośnikami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także pełnią rolę mediatorów komórkowych (prostaglandyny, leukotrieny) i wpływają na motorykę przewodu pokarmowego (29). Na uwagę zasługuje fakt, że magazynowanie tłuszczu w postaci tkanki tłuszczowej u zdrowych niemowląt jest bardzo wysokie i wynosi około 90% energii zmagazynowanej w organizmie niemowlęcia. Aby sprostać tak wysokiemu zapotrzebowaniu, konieczne jest odpowiednio wysokie spożycie tłuszczu.

Wyniki badań udowadniają, że karmienie piersią w okresie niemowlęcym ma korzystny wpływ na rozwój i funkcjonowanie organizmu w wieku późniejszym. Odpowiedni skład kwasów tłuszczowych w mleku kobiecym wpływa korzystnie na metabolizm lipidów. Wykazano związek między dietą stosowaną we wczesnym dzieciństwie, a występowaniem chorób przewlekłych (do których jest zaliczana także miażdżycy), u dorosłych (30).

Ostatnie doniesienia sugerują, że duży wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego u dorosłych ma odżywianie kobiet ciężarnych oraz wzrost i rozwój w okresie płodowym i niemowlęcym (31). Badane są także relacje pomiędzy sposobem żywienia w okresie niemowlęcym, a stężeniem cholesterolu u dorosłych oraz umieralnością z powodu choroby niedokrwiennej serca.

Pomimo to, że objawy miażdżycy, jednej z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych naszych czasów, występują w wieku późniejszym, to jednak profilaktyka powinna być prowadzona już od najmłodszych lat. Jednym z ważniejszych czynników powstawania miażdżycy i jej powikłań jest nieprawidłowe żywienie i dlatego stosowanie zasad racjonalnego żywienia od urodzenia zmniejsza zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia.

### Streszczenie

Racjonalne żywienie jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój organizmu ludzkiego. Aktualne wyniki badań naukowych wskazują na ścisłą zależność między sposobem żywienia już w najwcześniejszym okresie życia, a występowaniem chorób cywilizacyjnych. Optymalnym sposobem żywienia niemowląt jest karmienie piersią. Pokarm kobiecy wytwarzany przez zdrowe, dobrze odży-

wione matki w pełni zaspakają zapotrzebowanie niemowlęcia na wszystkie niezbędne składniki odżywcze.

Celem pracy była ocena zachowania się lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia od momentu urodzenia.

Badania przeprowadzono u 161 zdrowych noworodków i niemowląt (95 chłopców i 66 dziewczynek), urodzonych z ciąży donoszonej (trwającej od 38 do 42 tygodnia), w wieku od 1 do 20 tygodnia.

Analizując sposób żywienia od urodzenia stwierdzono, że pokarmem matki było karmionych 38 dzieci (23,6%), sztucznie - 73 dzieci (45,3%), karmienie mieszane stosowano u 50 dzieci (31,1%).

U wszystkich badanych dzieci oznaczono poziom trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego stężeń we frakcjach HDL, LDL, VLDL oraz apolipoprotein (Apo-AI, Apo-B) w surowicy krwi.

Na podstawie otrzymanych wyników badań wykazano tendencję do wyższych poziomów trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu we frakcji HDL, LDL, VLDL oraz Apo-B w surowicy krwi u dzieci karmionych mlekiem matki w porównaniu z karmionymi mieszkankami sztucznymi lub w sposób mieszany, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast stężenie Apo-AI było także najwyższe u dzieci karmionych pokarmem matki i różnica ta była istotna statystycznie.

Przedstawione wyniki badań potwierdziły występowanie różnic w stężeniach lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia.

### Symmary

Rational nutrition is an important factor influencing regular development of human organism. Current results of research studies indicate a close relationship between the nutrition mode in the earliest period of life and incidence of civilisation diseases.

Breastfeeding is the optimal nutrition of new-borns. Breast milk produced by healthy and well-fed mothers fully meets the new-born's needs for all of the necessary nutritive components.

The aim of the study was the evaluation of the reaction of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the blood serum of new-borns and infants with regard to the way of feeding from the birth.

The studies were carried out on 161 healthy full-term (gestation period: 38-42 weeks)

new-borns and infants (95 boys and 66 girls) aged 1-20 weeks.

The analysis of nutrition from the birth indicated that 38 new-borns were breast-fed (23,6%), 73 new-borns were bottle-fed (45,3%) and mixed feeding was applied in 50 children (31,1%).

In all of the studied children the following parameters were assayed in the blood serum: the level of triglycerides, total cholesterol and its concentrations in HDL, LDL and VLDL fractions as well as apolipoproteins (Apo-AI, Apo-B).

The obtained results proved a tendency towards higher levels of triglycerides, total cholesterol, and cholesterol in HDL, LDL and VLDL fractions and Apo-B in blood serum in breast-fed children as compared to bottle-fed

or mixed-fed children but the differences were not statistically significant. However the concentration of Apo-AI was also the highest in breast-fed children and this difference was statistically significant.

The presented results confirmed differences in the concentration of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the blood serum in new-borns and infants with relation to the way of feeding.

*Adres autora:*

*Dziecięcy Szpital Kliniczny  
Zakład Propedeutyki Pediatrii AM w Lublinie  
ul. Chodźki 2  
20-093 Lublin  
e-mail: hanna@dsk.lublin.pl*

## Piśmiennictwo:

1. Ziemiański S., Socha P.: Normy i zalecenia dotyczące spożycia tłuszczów ze szczególnym uwzględnieniem dzieci oraz kobiet ciężarnych i karmiących. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 1999,1,2/3,139-148. **2.** Szostak W.B., Cybulska B.: Narodowy Program Profilaktyki Cholesterolowej w Polsce: dokonania i wyzwania przyszłości. *Med. Metab.* 1999,3,11-18. **3.** Klosiewicz-Latoszek L., Grzybek A.: Żywnienie w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia. *Terapia.* 1999,7,20-25. **4.** Januszewicz P., Stolarczyk A., Socha P., Socha J.: Co należy uwzględnić w Polskim Censensusie Tłuszczowym w odniesieniu do żywienia niemowląt i dzieci? *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 1999,1,2/3,133-138.
5. Giovannini M., Agostoni C., Salari P.C.: The role of lipids in nutrition during the first months of life. *J. Int. Med. Res.* 1991, 19, 5, 351-362. **6.** Van Biervliet J.P., Vinaimont N., Vercaemst R., Rosseneu M.: Serum cholesterol, cholesteryl ester and high-density lipoprotein development in newborn infants: response to formulas supplemented with cholesterol and gamma-linolenic acid. *J. Pediatr.* 1992, 120, 4, 101-108. **7.** ESPGAN Committee on nutrition. Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr. Scand.* 1977, suppl. 262, 1-20. **8.** ESPGAN Committee on nutrition. Committee Report. Comment on the composition of cow's milk based follow-up formulas. *Acta Paediatr. Scand.* 1990, 79, 250-254. **9.** Szajewska H.: Współczesne poglądy na żywienie sztuczne niemowląt. *Przegląd Pediatryczny* 1997, 27, 1, 17-22.
- 10.** Koletzko B.: Fats for brains. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1992, 46, suppl, S51-S62. **11.** Koletzko B.: Lipid supply for infants with special needs. *Eur. J. Med. Res.* 1997, 2, 69-73. **12.** Mize C.E., Uauy R., Kramer R., Benser M., Allen S., Grundy S.M.: Lipoprotein-cholesterol responses in healthy infants fed defined diets from ages 1 to 12 months: comparison of diets predominant in oleic acid versus linoleic acid, with parallel observations in infants fed a human milk-based diet. *J. Lipid. Res.* 1995, 36, 6, 1178-1187. **13.** Akeson P.M., Axelsson I.E., Raiha N.C.: Plasma lipids and lipoproteins in breastfed and formula-fed Swedish infants. *Acta. Paediatr.* 1999, 88, 1, 1-6. **14.** Bayley T.M., Alasmi M., Thorkelson T., Krug-Wispe S., Jones P.J., Bulani J.L., Tsang R.C.: Influence of formula versus breast milk on cholesterol synthesis rates in four-month-old infants. *Pediatr. Res.* 1998, 44, 1, 60-67.
- 15.** Cruz M.L., Wong W.W., Mimouni F., Hachej D.L., Setchell K.D., Klein P.D., Tsang R.C.: Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr. Res.* 1994, 35, 2, 135-140. **16.** Hayes K.C., Pronczuk A., Wood R.A., Guy D.G.: Modulation of infant formula fat profile alters the low-density lipoprotein/high-density lipoprotein ratio and plasma fatty acid distribution relative to those with breast-feeding. *J. Pediatr.* 1992, 120, 4, 109-116. **17.** Agostoni C., Riva E., Bellu R., Trojan S., Luotti D., Giovannini M.: Effects of diet on the lipid and fatty acid status of full-term infants at 4 months. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994, 13, 6, 658-664. **18.** Wong W.W., Hachej D.L., Insull W., Opekun A.R., Klein P.D.: Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J. Lipid. Res.* 1993, 34, 8, 1403-1411. **19.** Kallio M.J., Salmenpera L., Siimes M.A., Perheentupa J., Miettinen T.A.: Tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels from the first year of life. *Pediatrics.* 1993, 91, 5, 949-954.
- 20.** Bianchi C., Chiumello G., Ruotolo G.: Influence of breast- and formula-feeding on plasma cholesterol precursor sterols throughout the first year of life. *J. Pediatr.* 1997, 131, 6, 928-931. **21.** Fall C.H., Barker D.J., Osmond C., Winter P.D., Clark P.M., Hales C.N.: Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *B.M.J.* 1992, 304, 6830, 801-805. **22.** Mott G.E., Jackson E.M., De Lallo L., et al.: Differences in cholesterol metabolism in juvenile baboons are programmed by breast versus formula feeding. *J. Lipid. Res.* 1995, 36, 299-307. **23.** Reiser R., Sidelman Z.: Control of serum cholesterol homeostasis by cholesterol in the milk of suckling rat. *J. Nutr.* 1972, 102, 1009-1016. **24.** Ornhage K., Nord C.E.: Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta. Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.* 1999, 88, 430, 47-57.
- 25.** Maślanka R., Siemianowicz K., Stajszczyk M., Wojakowski W.: Wpływ sposobu żywienia niemowląt na profil lipidów surowicy krwi. *Pediatr. Pol.* 1995, 70, 7, 579-583. **26.** Strbak V., Hromadova M., Kostalova L., Kapellerova A.: Search for optimal age for weaning. Ten year prospective study. *Endocr. Regul.* 1993, 27, 4, 215-221. **27.** Strbak V., Skultetyova M., Hromadova M., Randuskova A., Macho L.: Late effects of breast-feeding and early weaning: seven year prospective study in children. *Endocr. Regul.* 1991, 25, 1-2, 53-57. **28.** Jooste P.L., Rossouw L.J., Steenkamp H.J., Rossouw J.E., Swanepoel A.S., Charlton D.O.: Effect of breast feeding on the plasma cholesterol and growth of infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991, 13, 2, 139-142. **29.** Ballabriga A.: Lipids in Childhood Nutrition: Importance of Fats in Food Composition. Nestle Nutrition Services. Feeding from Toddlers to Adolescence. Nestec Ltd., Vevey, Switzerland 1996.
- 30.** Lanting C.I., Boersma E.R.: Lipids in infant nutrition and their impact on later development. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996, 7, 1, 43-47. **31.** Barker D.J.: The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba. Found. Symp.* 1991, 156, 3-10.

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

# Trendy wysokości, ciężaru ciała i wskaźnika nadwagi wśród dorosłych mieszkańców Łodzi od 1972 do 1996 roku

Rozwój osobniczy jest podobnie jak zdrowie, procesem dynamicznym, determinowanym przez czynniki biologiczne, środowiskowe i psychologiczne. Cennymi miernikami pozytywnymi zdrowia populacji są wskaźniki rozwoju fizycznego (1, 6, 23, 25). Dane antropometryczne, mające tak dużą wartość informacyjną w wieku rozwojowym, są u osób dorosłych nieco rzadziej wykorzystywane. Niemniej śledzenie trendów cech budowy somatycznej populacji może mieć praktyczne znaczenie w zakresie programowania działań prewencyjnych w wielu chorobach przewlekłych. Obserwowany przyrost wysokości ciała kolejnych pokoleń jest określany trendem sekularnym (16) i świadczy o sprzyjających warunkach środowiskowych danej populacji. Wzrost ciężaru ciała często znacznie przewyższa zmiany sekularne wysokości, co powoduje stałe zwiększanie się częstości występowania nadwagi i otyłości wśród ludności wielu krajów (13, 14, 15, 18). Postępujące zmiany ekonomiczne, trybu życia i sposobu odżywiania Polaków mogą również wpływać na zmiany w budowie somatycznej.

Celem pracy jest określenie zmian wysokości, ciężaru i współczynnika masy ciała (BMI) oraz rozpowszechnienie nadwagi i otyłości w dorosłej populacji miejskiej w latach 1972–1996.

## Materiały i metody

W latach 1972–1996 zbadano czterokrotnie niezależne losowe próby mieszkańców Łodzi. Przeprowadzono badania przekrojowe w 1972 i 1979/80 (5, 7), których celem była ocena stanu zdrowia ludności oraz w latach 1989/90 i 1995/96 monitorujące główne czynniki zagrożenia chorobami układu krążenia w ramach programu CINDI/WHO (2).

W tej pracy w analizie cech antropometrycznych uwzględniono dane od osób w wielu 18-69 lat. Była to grupa wiekowa badana we wszystkich czterech przeglądach. Liczebność poszczególnych prób to: 695, 2674, 1888 i 2390 osób.

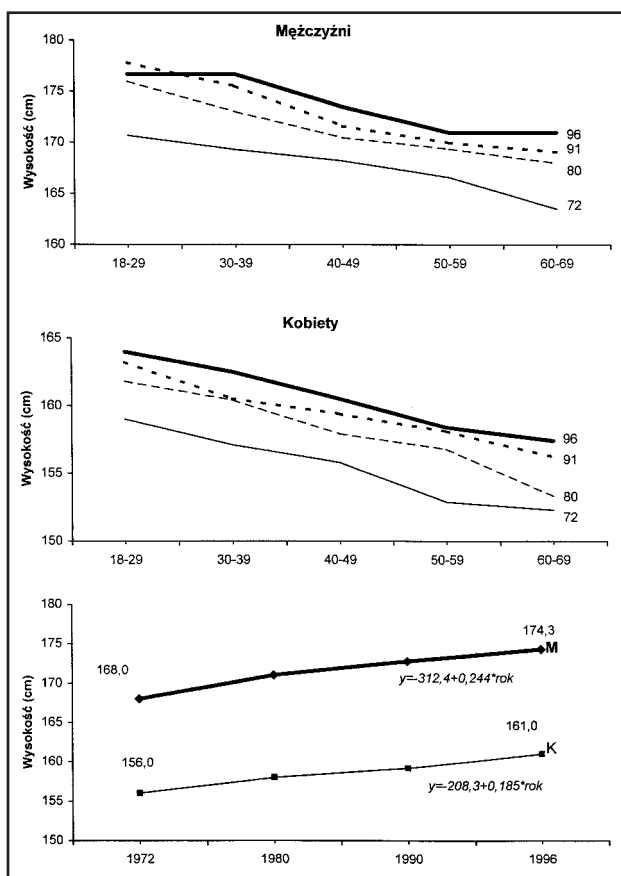
W programie badań wykonano m.in. pomiary wysokości ciała – przy pomocy wzrostomierza lekarskiego z dokładnością do 1 cm oraz ciężaru ciała – na wadze lekarskiej po zdjęciu wierzchniej odzieży i obuwia z dokładnością do 0,1 kg. Dla każdego badanego wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI), tj. iloraz ciężaru ciała (w kg) i wysokości podniesionej do kwadratu (w m.). Wielkość BMI była miarą do oceny stopnia nadwagi. Przyjęto następujące kryteria, jednakowe dla mężczyzn i kobiet: z nadwagą, BMI – 25–30 kg/m<sup>2</sup>, z otyłością BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (4, 24). Dla badanych prób ogółem, obok rzeczywistych średnich, podano średnią standaryzowaną danej cechy. Standardem była struktura wg wieku populacji z 1996 roku. Do oceny różnic badanych cech mierzalnych wykorzystano test dla dwóch

średnich z dużych prób, natomiast do porównania częstości występowania nadwagi i otyłości stosowano test dla dwóch frakcji.

**Wyniki**

W analizowanym okresie 1972–1996 tj. w ciągu 24 lat przeciętna wysokość mężczyzn wzrosła o 6 cm i wynosi 174,3 cm, a kobiet 161 cm i wzrosła w tym czasie o 5 cm. Największy przyrost wysokości stwierdzono w latach 1972–80, kiedy mężczyźni średnio stali się wyżsi o 3 cm, a kobiety o 2 cm. Wzrost średnich wysokości zaobserwowano we wszystkich grupach wiekowych u obu płci. Najwyższe wartości wysokości ciała odnotowano u osób w wieku 18-20 lat, najniższe zaś w najstarszej grupie 60-69 lat. Różnice między tymi średnimi wynosiły 6-8 cm w kolejnych badaniach i były istotne statystycznie ( $p < 0,01$ ). Wartości przeciętne wysokości ciała wg płci, wieku i czasu badania podano szczegółowo w tab. 1, a trend zmian przedstawiono na ryc.1.

Średni ciężar ciała dorosłych mężczyzn mieszkańców Łodzi w 1996 roku wynosił 78,1 kg i był aż o 8,4 kg większy niż badanych w 1972 r. Przeciętny ciężar ciała kobiet wzrósł w tym czasie o 2,7 kg i wynosił średnio 66,2 kg. Zaobserwowano systematyczne zwiększanie



Ryc.1 Zmiany średniej wysokości ciała mężczyzn i kobiet w grupach wieku w latach 1972–1996

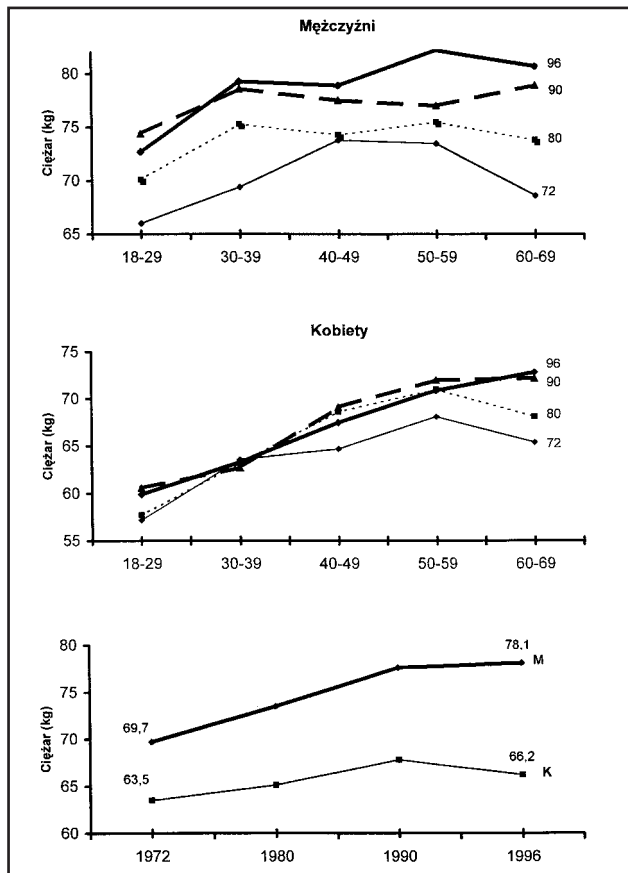
**A. Mężczyźni**

Grupy wieku	Badani w latach				Różnica średnich 1972-1996
	1972	1979/80	1989/90	1995/96	
Liczba badanych	286	1183	875	972	
18 - 29	170,7	176,0	177,8	176,7	6,0*
30 - 39	169,3	173,0	175,5	176,7	7,4*
40 - 49	168,2	170,5	171,6	173,5	5,3*
50 - 59	166,6	169,4	170,0	171,0	4,4*
60 - 69	163,5	168,0	169,1	171,0	7,5*
x - średnia	168,0	171,0	172,8	174,3	6,3**
SD - odchyl. stand.	6,0	7,1	7,2	7,0	6,0**
średnia standaryzowana	168,3	172,0	173,6		

**B. Kobiety**

Liczba badanych	409	1492	1013	1418	
18 - 29	159,0	161,8	163,2	164,0	5,0*
30 - 39	157,1	160,4	160,5	162,5	5,4*
40 - 49	155,8	157,9	159,4	160,5	4,7*
50 - 59	152,9	156,8	158,1	158,4	5,5*
60 - 69	152,3	153,3	156,2	157,4	5,1*
x - średnia	156,0	158,0	159,2	161,0	5,0**
SD - odchyl. stand.	6,2	6,6	6,6	7,0	
średnia standaryzowana	155,8	158,5	159,8		5,2**

Tab.1 Średnie wysokości ciała (w cm) wg płci i wieku badanych w latach 1972-1996  
\*p < 0,01, \*\* p < 0,001



Ryc.2 Zmiany średniego ciężaru ciała mężczyzn i kobiet w grupach wieku w latach 1972-1996

się przeciętnego ciężaru ciała w kolejnych badaniach we wszystkich grupach wiekowych u mężczyzn. Najwyższy przyrost ponad 12 kg stwierdzono w najstarszej badanej grupie 60-69 lat.

W grupie kobiet zmiany średnich ciężaru ciała w kolejnych badaniach były zróżnicowane. Zwraca uwagę stały wzrost ciężaru ciała kobiet ze wszystkich grup wiekowych do 1990 roku, natomiast w 1996 r. zaobserwowano jego spadek. Średnia ciężaru ciała kobiet ogółem jest w połowie lat 90-tych niższa o 1,6 kg od wartości stwierdzonej w poprzednim badaniu (tab.2, ryc.2).

Dane uzyskane z badań w 1972 i 1980 roku wskazują, że zależność ciężaru ciała od wieku jest krzywoliniowa. Po wyraźnym przyroście masy ciała w średnim wieku następuje jego spadek po 60 roku życia. Takiej tendencji nie stwierdzono w badaniach lat 90-tych. Najwyższe średnie ciężaru ciała występują w wieku 60-69 lat. Również w tej grupie wieku nastąpił największy przyrost masy ciała na przestrzeni badanego okresu 24 lat – 12 kg u mężczyzn i 7,4 kg u kobiet.

Obserwowany znaczny wzrost ciężaru ciała zwłaszcza u mężczyzn, może być skutkiem rosnącego trendu wysokości w badanej populacji. Wyliczenie wskaźnika wagowo-wzrostowe-

A. Mężczyźni

Grupy wieku	Badani w latach				Różnica średnich 1972-1996
	1972	1979/80	1989/90	1995/96	
Liczba badanych	286	1183	875	972	
18 - 29	66,0	70,1	74,4	72,7	6,7*
30 - 39	69,4	75,3	78,6	79,3	9,9*
40 - 49	73,8	74,3	77,5	78,9	5,1*
50 - 59	73,5	75,5	77,0	82,2	8,7*
60 - 69	68,6	73,8	78,9	80,7	12,1*
x - średnia	69,7	73,5	77,6	78,1	8,4**
SD - odchyl. stand.	11,7	11,9	13,2	13,4	
średnia standaryzowana	71,0	73,5	77,0		8,1**

B. Kobiety

Liczba badanych	409	1492	1013	1418	
18 - 29	57,2	57,7	60,6	59,9	2,7*
30 - 39	63,6	63,2	62,7	63,3	-0,3
40 - 49	64,7	68,6	69,1	67,5	2,8*
50 - 59	68,1	71,0	72,0	70,9	2,8*
60 - 69	65,4	68,1	72,2	72,8	7,4**
x - średnia	63,5	65,1	67,8	66,2	2,7**
SD - odchyl. stand.	10,7	12,5	13,7	13,4	
średnia standaryzowana	63,4	65,2	66,7		2,8**

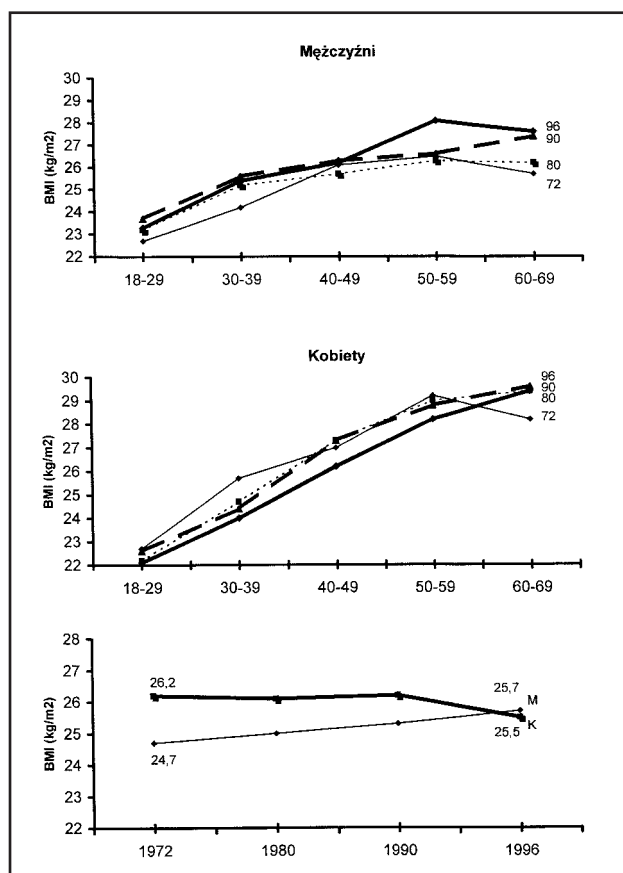
Tab.2 Średnie ciężaru ciała (w kg) wg płci i wieku badanych w latach 1972-1996  
\* p > 0,01, \*\* p < 0,001

go daje możliwość oceny dynamiki ciężaru ciała niezależnie od zmian wysokości. W tym celu dla wszystkich badanych z czterech prób wyliczono wskaźnik BMI tj. ciężar/wysokość<sup>2</sup>. Zmiany tego wskaźnika w kolejnych latach badań dla mężczyzn i kobiet oraz w grupach wieku przedstawiono w tab. 3.

W okresie od 1972 r. do 1996 r. średnia wartość BMI u mężczyzn wzrastała systematycznie od 24,7 do 25,7 kg/m<sup>2</sup>. Oceniając zmiany wskaźnika w zależności od wieku można zauważyć, że u badanych w 1972 r. wzrasta jego wartość do 50–59 lat, a następnie spada u najstarszych. Tendencja ta wyraźnie zanika w kolejnych badaniach (w 90 i 96 r.) i największy przyrost względnej masy ciała występuje u mężczyzn po 50 r. życia 1,1 - 1,4 kg/m<sup>2</sup>.

U kobiet średni wskaźnik BMI utrzymywał się na prawie stałym poziomie do 1990 r. (26,2 kg/m<sup>2</sup>, a następnie zmniejszył się o 0,7 kg/m<sup>2</sup> w 1996 r. ( $p < 0,01$ ). Ten spadek zanotowano we wszystkich grupach wieku (poza najstarszą), ale najwyraźniejszy był w grupie 30–39 lat. U kobiet we wszystkich okresach badań wskaźnik BMI zwiększa się z wiekiem, od ok. 22 w najmłodszej grupie do ponad 29 kg/m<sup>2</sup> w najstarszej ( $r_{xy} = 0,515$   $p < 0,001$ ).

Trendy zmian wskaźnika BMI w analizowanym okresie są różne u mężczyzn i kobiet



Ryc.3 Zmiany średniej wartości współczynnika BMI u mężczyzn i kobiet w grupach wieku oraz średnie standaryzowane w okresie 1972–1996

A. Mężczyźni

Grupy wieku	Badani w latach				Różnica średnich 1972-1996
	1972	1979/80	1989/90	1995/96	
Liczba badanych	286	1183	875	972	
18 - 29	22,7	23,2	23,7	23,3	0,6
30 - 39	24,2	25,2	25,6	25,4	1,2*
40 - 49	26,1	25,7	26,3	26,2	0,1
50 - 59	26,5	26,3	26,6	28,1	1,6**
60 - 69	25,7	26,2	27,4	27,6	1,9**
x - średnia	24,3	25,0	26,0	25,7	1,4***
SD - odchyl. stand.	3,5	3,8	4,0	4,2	
średnia standaryzowana	24,7	25,0	25,5	25,7	1,0***

B. Kobiety

Liczba badanych	409	1492	1013	1418	
18 - 29	22,7	22,2	22,6	22,1	-,06
30 - 39	25,7	24,7	24,4	24,0	-1,7**
40 - 49	27,0	27,3	27,3	26,2	-0,8
50 - 59	29,2	29,0	28,8	28,2	-1,0
60 - 69	28,2	29,4	29,6	29,4	1,2*
x - średnia	25,8	26,2	26,8	25,5	-0,3
SD - odchyl. stand.	5,1	5,5	5,3	5,3	
średnia standaryzowana	26,2	26,1	26,2	25,5	-0,7**

Tab.3 Średnie wartości wskaźnika BMI (kg/m<sup>2</sup>) wg płci i wieku badanych w latach 1972–1996

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,02$ , \*\*\* $p < 0,001$

i wskazują, że mężczyźni stają się coraz tępsi, a kobiety szczuplejsze.

Oceniając dynamikę rozpowszechnienia nadwagi i otyłości (BMI (25 kg/m<sup>2</sup>))

w próbach populacji łódzkiej w latach 1972–1996, stwierdzono wzrost częstości tej patologii u mężczyzn z 46% do 53,4% badanych, natomiast w grupie kobiet zmniejszył się odsetek osób z nadmiarem masy ciała z 54% do 47%. U mężczyzn szczególnie wzrosła częstość otyłości (BMI (30 kg/m<sup>2</sup>)) z ok. 8% do 14%. Wśród kobiet stwierdzono spadek zarówno odsetka osób z nadwagą jak i z otyłością w ostatnim badaniu, w 1996 roku, natomiast w poprzednich okresach różnice były nieistotne ( $p > 0,05$ ). Standaryzowane na wiek współczynniki częstości wg płci przedstawia tab. 4.

## Dyskusja

Wyniki wielu prac porównujących średnie wysokości ciała kolejnych generacji wskazują na jej zmienność w czasie. Zjawisko to określane jako sekularne zmiany w budowie somatycznej człowieka znajduje odzwierciedlenie w stopniowym wzroście przeciętnych wysokości w coraz młodszych grupach wieku (9, 16). Trend taki wyraźnie występuje w populacji łódzkiej, a jego tempo należy zaliczyć do bardzo wysokich. Średnia wysokość ciała mężczyzn mieszkańców Łodzi wzrastała o ok. 2,6 cm na dekadę, a kobiet o 2 cm. Dla porównania wysokość Amerykanów w latach 1962–1974 zwiększyła się o ok. 1,8 cm (M) i 1,3 cm (K), a w latach 1980–1991 o mniej niż 1 cm (13, 16). Podobną dynamikę stwierdzono u Brytyjczyków badanych w latach sześćdziesiątych (8) i mieszkańców Krakowa opisanych przez Kopczyńskiego (9). W próbie populacji Warszawy (POL-MONICA) wysokość mężczyzn wzrosła o 1,7 cm, a kobiet o 1,2 cm w ciągu dziesięciolecia, 1984–1993 (19).

W wielu krajach, a także w Polsce obserwowane jest systematyczne zwiększanie się

przeciętnego ciężaru ciała ludności dorosłej we wszystkich grupach wieku. Tendencję taką potwierdzają wyniki uzyskane w próbach mieszkańców Łodzi, szczególnie wśród mężczyzn.

Na wielkość ciężaru ciała osób dorosłych ma wpływ wiele czynników, a do najczęściej wymienianych należą: wysokość, wiek, warunki bytowe, sposób odżywiania, stopień aktywności fizycznej, ale również nałogi (10, 11, 12, 20, 21, 26).

Wielkość przyrostu ciężaru ciała z wiekiem nie jest proporcjonalna do zmian wysokości. U osób starszych zwiększenie się ciężaru ciała na jednostkę wysokości jest znamienne wyższe niż wśród młodych (10). Skutkiem powyższego jest stały wzrost odsetka ludzi cechujących się nadwagą i otyłością. Średnie wartości wskaźnika masy ciała (BMI) mężczyzn i kobiet zamieszkałych w Łodzi są porównywalne do stwierdzonych w USA podczas badań NHANES I – III w latach 1971–1991 (13), znacznie wyższe niż w populacji Szwedów (14) i nieco niższe w porównaniu do danych z Finlandii (18).

Dane zebrane w ramach badania POL-MONICA Warszawa, 1984–1993 są zbliżone do wyników mieszkańców Łodzi uwzględniając odpowiednie grupy wieku (19). Ze wszystkich tych obserwacji długofalowych wynika, że wartości BMI wzrastają systematycznie szczególnie wśród osób w średnim wieku i niższym poziomem wykształcenia (12, 18, 23).

Międzynarodowe porównania rozpowszechnienia otyłości są utrudnione z powodu używania różnych klasyfikacji. Niemniej we wszystkich krajach, gdzie prowadzone są takie analizy podkreśla się wciąż rosnącą częstość występowania nadwagi i otyłości, szczególnie tam, gdzie istnieje obfitość żywności i powszechny staje się siedzący tryb życia (13, 15, 17, 24, 26, 27).

Również w Polsce jest to zjawisko powszechne, gdyż ponad 60% dorosłych mieszkańców Warszawy, w wieku 35-64 lata, to osoby z nadwagą lub otyłe (22).

	Badani w latach				Wskaźnik dynamiki 1972=100%
	1972 (%)	1979/80 (%)	1989/90 (%)	1995/96 (%)	
<b>Mężczyźni</b>					
Norma BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	53,8	53,5	48,8	46,6	86
Nadwaga BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	37,8	37,7	37,7	39,0	103
Otyłość BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	8,4	8,8	13,5	14,4*	171
<b>Kobiety</b>					
Norma BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	46,0	47,2	46,2	52,7	114
Nadwaga BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	32,5	31,8	32,6	28,1	86
Otyłość BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	21,5	21,0	21,2	19,2	89

Tab.4 Dynamika częstości nadwagi i otyłości w próbach mieszkańców Łodzi w latach 1972 - 1996

Badania POL-MONICA przeprowadzone trzykrotnie w latach 1984–1993 wskazują na tendencję do wzrostu odsetka otyłych mężczyzn ( $BMI > 30$ ). W grupie kobiet otyłość występowała znacznie częściej niż u mężczyzn, ale jej rozpowszechnienie nie uległo wzrostowi w badanym okresie.

W populacji łódzkiej w okresie 24-letniej obserwacji, rosnący trend występowania otyłości zaobserwowano u mężczyzn (wzrost o 70%), natomiast u kobiet, szczególnie w młodszych grupach, ujawniała się wyraźna tendencja spadkowa. Jeżeli okaże się ona trwała, może wpłynąć na redukcję wielu czynników zagrożenia zdrowia. Można przypuszczać, że postępujące w Polsce w ostatnich 10 latach upowszechnienie zasad racjonalnego żywienia i zwiększenie aktywności fizycznej korzystnie wpłynęły na utrzymanie prawidłowej masy ciała zwłaszcza u młodych kobiet. Czy pozytywne zmiany zachowań będą obejmowały coraz większe grupy Polaków i czy będą wystarczające dla zahamowania rosnącego odsetka osób z nadwagą i otyłych, można będzie stwierdzić w kolejnych badaniach.

## Wnioski

1. W ciągu 24 lat obserwacji stwierdzono stały trend wzrostu wysokości ciała badanych. Średnia wysokość mężczyzn wzrastała o 2,6 cm na dekadę, a kobiet o 2 cm.

2. Zwiększanie się przeciętnego ciężaru ciała osób dorosłych było silnie uzależnione od wieku badanych. Największy przyrost masy ciała stwierdzono u obu płci w wieku 60-69 lat.

3. Średnie wartości wskaźnika masy ciała BMI zwiększały się z wiekiem u obu płci. W okresie 1972–1996 występuje stały wzrostowy trend średnich standaryzowanych BMI u mężczyzn i spadkowy u kobiet zwłaszcza w młodszych grupach wieku w latach 90-tych.

4. Zaobserwowano istotny wzrost częstości otyłości u mężczyzn z populacji łódzkiej, natomiast u kobiet w ostatnim okresie 1990–1996 ujawniła się wyraźna tendencja spadkowa występowania zarówno nadwagi jak i otyłości.

## Streszczenie

Postępujące zmiany socjo-ekonomiczne, stylu życia i sposobu odżywiania Polaków mogą także kształtować ich parametry budowy somatycznej.

W pracy określono zmiany cech antropometrycznych, tj. wysokości ciała, ciężaru ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) oraz rozpowszechnienia nadwagi i otyłości w dorosłej populacji miejskiej w latach 1972–1996.

Dane uzyskano z czterech badań epidemiologicznych przeprowadzonych w niezależnych próbach losowych mieszkańców Łodzi w wieku 18–69 lat. Liczebność poszczególnych prób wynosiła 695, 2674, 1888 i 2390 osób.

W okresie między 1972 a 1996 rokiem stwierdzono stały wzrost średniej wysokości ciała we wszystkich grupach wiekowych u obu płci. Przeciętna wysokość mężczyzn wzrosła o 6 cm i wynosi 174 cm, a kobiet 161 cm i zwiększyła się o 5 cm. Tempo trendu jest wysokie, ponad 2 cm na dekadę. W kolejnych badaniach zaobserwowano również zwiększanie się średnich ciężaru ciała u mężczyzn o 8 kg, u kobiet o 2,8 kg. Największy przyrost masy ciała wystąpił w najstarszych grupach wiekowych 60 – 69 lat.

Stwierdzono różnice w dynamice zmian średniej wartości wskaźnika BMI i odsetka osób z nadwagą i otyłością w zależności od płci i wieku badanych.

U mężczyzn średnia BMI zwiększyła się z 24,7 do 25,7, przy czym największy wzrost wystąpił po 50 r. życia. U kobiet w badanym okresie obserwuje się spadek średniej wartości wskaźnika o 0,7 kg/m<sup>2</sup>. Trend spadkowy występuje we wszystkich grupach wiekowych, poza najstarszą 60-69 lat.

W okresie 1972 – 1996 wśród mężczyzn wzrosło rozpowszechnienie nadwagi i otyłości z 46% do 53% badanych, natomiast zmniejszyło się występowanie tej patologii u kobiet z 54% do 47%. Śledzenie trendów zmian w budowie somatycznej populacji może mieć praktyczne znaczenie w programowaniu działań prewencyjnych.

## Summary

Developing socio-economic, lifestyle and nutrition changes in Polish can also influence parameters of their somatic build.

In the study authors examined changes in some anthropometric features including the measurement of weight, height and body mass index as well as prevalence of overweight and obesity among adult urban population in the period 1972 to 1996.

Data were collected in four epidemiological studies conducted in independent randomized trials, which targeted citizens of a big city (Łódź) aged 18–64 years. The trials involved 695, 2674, 1888 and 2390 persons.

Between 1972 and 1996 permanent increase in mean height in all age/sex groups was observed. Average height of men increased 6 cm reaching 174 cm at the end of the study. In women final mean height reached 161 cm, having increased 5 cm. Rate of this increasing trend is high, more than 2 cm per decade. In

the succeeding trials mean weight increased 8 kg in men and 2,8 in women. The most significant increase in weight was indicated among the oldest participants, i.e. aged 60 - 69 years.

There were differences in the dynamic of changes in mean body mass index and percentage of persons with estimated overweight or obesity according to sex and age. In men mean BMI increased from 24,7 to 25, 7 with the biggest increase over the age of 50. During the studied period women decreased their mean BMI 0,7 kg/m<sup>2</sup>. This declining trend has been observed in all age groups except the oldest one, i.e. aged 60 – 69 years.

During the period from 1972 to 1996 prevalence of overweight and obesity in men increased from 46% to 53% persons, while among women decreased from 54% to 47%. Following trends in somatic changes of population can have a practical value in preparing preventive actions.

*Adres autorów:*

*Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej  
AM w Łodzi*

### Piśmiennictwo:

1. Brzeziński Z., Kopczyński J.: Mierniki rozwoju i sprawności w ocenie zdrowia ludności. *Zdrowie Publ.* 1969, Supl. 4, 67. 2. Drygas W.(red.): Postępy w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych. Materiały IV Seminarium CINDI, Spała 1999, Łódź 2000. 3. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J. et al: Overweight and obesity in the United States; prevalence and trends, 1960-1994. *Int.J.Obes Relat Metab.Disord*, 1998, 22, 39. 4. Garrow J.S., Webster J.: Quetelet(s index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int. J. Obes.* 1985, 9, 147.
5. Gdulewicz T. i wsp.: Ocena stanu zdrowia mieszkańców dużej aglomeracji miejskiej na przykładzie Łodzi. Cz.V. Pozytywne mierniki zdrowia. *Zdrowie Publ.* 1984, 95, 129. 6. Hulanicka B.: Stan biologiczny populacji polskiej. Punkt widzenia antropologa. W:Zatoński W., Hulanicka B., Tyczyński J.(red.). Stan zdrowia Polaków. Monografie Zakładu Antropologii Polskiej Akademii Nauk. Wrocław 1996. 7. Kaczmarski-Chalas K. i wsp.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców trzech dzielnic Łodzi. *Zdrowie Publ.* 1977, 88, 145. 8. Khosla T., Lowe C.R.: Height and weight of British men. *Lancet* 1968, 6, 742. 9. Kopczyński J.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców Krakowa. Cz.I. Wysokość. *Przeegl. Epid.* 1972, 2, 277.
10. Kopczyński J.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców Krakowa. Cz.II. Ciężar a wysokość. *Przeegl. Epid.* 1972, 3, 419. 11. Kopczyński J.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców Krakowa. Cz.III. Ciężar a wiek i palenie tytoniu. *Przeegl. Epid.* 1972, 4, 511. 12. Kopczyński J.: Cz.IV. Ciężar a warunki społeczno-bytowe i migracja. *Przeegl. Epid.* 1972, 4, 523. 13. Kuczmarski R.J. et al.: Increasing prevalence of overweight among US adults. *The National Health and Nutrition Examination. Surveys 1960 to 1991 JAMA* 1994, 272, 205. 14. Kusowska-Wolk A., R(ssner S.: Prevalence of obesity in Sweden. Cross-sectional study of a representative adult population. *J.Intern Med.*1990,227,241.
15. Laurier D., et al.: Prevalence of obesity: a comparative survey in France, the United Kingdom and the United States. *Int. J. Obes.* 1992, 16, 565. 16. National Center for Health Statistics: Height and weight of adults 18 – 74 years of age in the United States; Advancedata from Vital and Health Statistics 1976, № 3. 17. Pagano R., La Vecchia C.: Overweight and obesity in Italy, 1990 – 91., *Int.J. Obes.* 1994, 10, 665. 18. Pietinen P, Vartiainen E., Mannisto S.: Trends in body mas index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992. *Int. J. Obes.* 1996, 20, 114. 19. Program Pol-Monica. Kompleksowa ocena stanu zdrowia ludności Warszawy i jego zmian w latach 1984 – 1993. Cz. V. Podstawowe wyniki trzeciego badania przekrojowego przeprowadzonego w 1993 roku oraz 10-letnie trendy poziomu czynników ryzyka w populacji prawobrzeżnej Warszawy.1984–1993. Warszawa 1995.
20. Puig T. et al.: Some determinants of body weight, subcutaneous fat, and fat distribution in 25 – 64 year old Swiss urban men and women. *SOZ Praeventivmed* 1990, 35, 193. 21. Rigotti N.A.:Cigarette smoking and body weight.*New Engl.J.Med.*1989,320,931. 22. Rywik S. i wsp.: Epidemiologia otyłości jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia. *Pol.Tyg.Lek.* 1995, 50, supl. 1, 63. 23. Waaler H.T.: Height, weight and mortality: the Norwegian experience. *Acta Med.Scand. Suppl.* 1984, 679, 1. 24. WHO. Obesity, preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997, Geneva, WHO, 1998.
25. Wolański N.: Zdrowie – środowiskowe uwarunkowania i pozytywne mierniki. *Zdrowie Publ.* 1983, 94, 241. 26. Wolk A., R(ssner S.: Effects of smoking and physical activity on body weight: developments in Sweden between 1980 and 1989. *J. Intern Med.* 1995, 237, 287. 27. Van Itallie TB.: Worldwide epidemiology of obesity. *PharmacoEconomics* 1994, 5 Suppl. 1, 1.