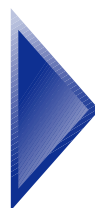
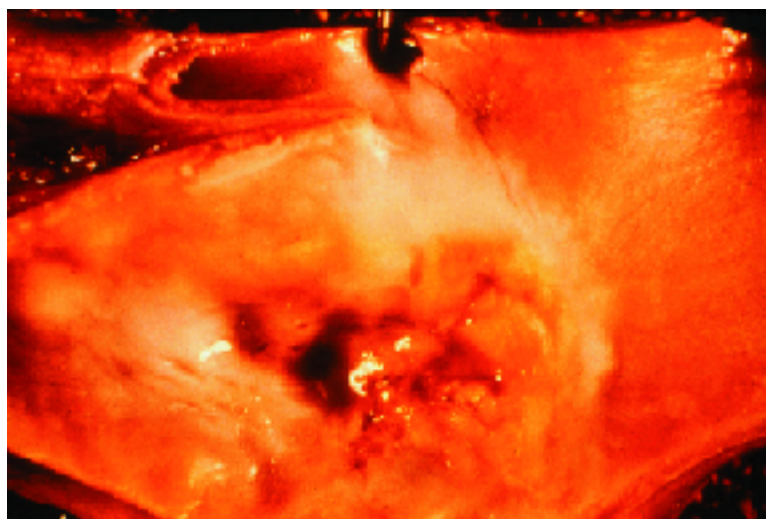
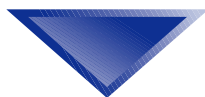
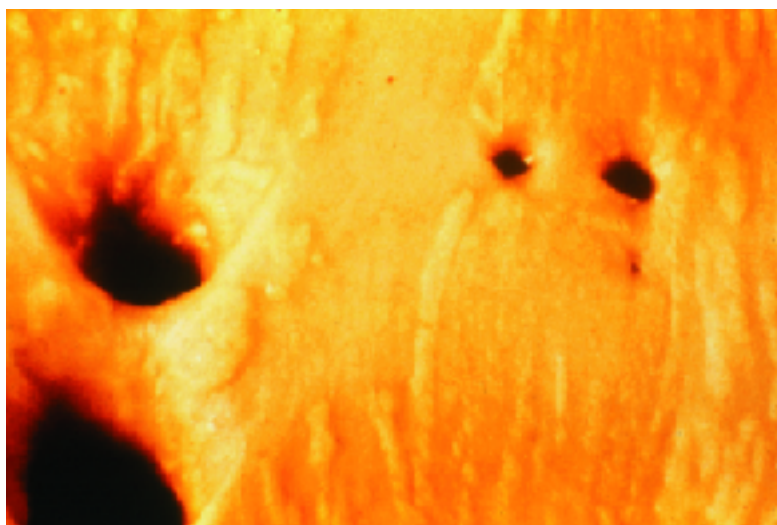
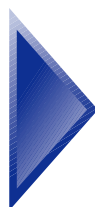


Czynniki Ryzyka

Cholesterol
Triglicerydy
Homocysteina
Lp(a)
Ang II
Insulina
Chlamydia pneumoniae



CRP-hs

IX kurs szkoleniowy PTBnM
**Aktywne metody
profilaktyki kardiologicznej**

7-14 kwietnia 2002 r.

CZYNNIKI RYZYKA

PISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

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 2002

SPIS TREŚCI

List od redaktora	3
ARTYKUŁ REDAKCYJNY	
<i>M. Kozłowska-Wojciechowska</i> Sterole i stanole roślinne - nową szansą w profilaktyce miażdżycy	5
PATOGENEZA MIAŻDŻYCY	
<i>I. Gołąbek, S. Niedbał, T. Krzeszowska, I. Wybrańska, G. Głąb, J. Jaśkiewicz, M. Malczewska-Malec, M. Kwaśniak, A. Dembińska-Kieć</i> Wpływ aktywności fizycznej na insulinooporność i parametry lipidowe u otyłych pacjentów z terenu południowej Polski	13
<i>W. Sinkiewicz</i> Mastocyt – komórka o różnym obliczu w rozwoju choroby niedokrwiennej serca	22
<i>M. Bednarska-Makaruk, H. Wehr</i> Genetyka udarów	29
EPIDEMIOLOGIA	
<i>K. Kaczmarczyk-Chałas, W. Drygas</i> Trendy wysokości, ciężaru ciała i wskaźnika nadwagi wśród dorosłych mieszkańców Łodzi od 1972 do 1996 roku	38
ŻYWIENIE	
<i>E. Pac-Kożuchowska</i> Zachowanie się lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u noworodków i niemowląt w zależności od sposobu żywienia	46
<i>E. Stachowska, D. Chlubek</i> Dieta typu śródziemnomorskiego jako czynnik wspomagający terapię pacjentów po przeszczepach	54
LECZENIE	
<i>L. Kłosiewicz-Latoszek</i> Statyny w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej	58
<i>B. Idzior-Waluś</i> Rola fibratów w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy	62
<i>A. Janczak-Bazan, M. Jastrzębska</i> Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I a układ hemostazy: nowa klasa leków przeciwzakrzepowych?	66

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,

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą wchodzi obecnie w dziesiąty rok swojego istnienia, co skłania do głębszych refleksji oraz krytycznego oglądu naszej działalności. Niestety, oprócz ewidentnych sukcesów mamy także i porażki, które są jednak odzwierciedleniem ogólnego stanu polskiej nauki i jej stale kurczącej się kadry naukowej.

W mojej osobistej ocenie za nasz największy sukces uważam pobudzenie wzrostu zainteresowania środowiska medycznego w Polsce zagadnieniami profilaktyki miażdżycy, a zarazem chorób układu krążenia. Staliśmy się także aktywnym członkiem współpracy międzynarodowej, poprzez przynależność do International Atherosclerosis Society. Na światowych zjazdach i konferencjach naukowych pojawili się polscy badacze, prezentując oryginalne prace w naukach podstawowych i klinicznych. PTBnM rozpoczęło także działalność na rzecz szeroko pojętego zdrowia publicznego, propagując w mediach wiedzę na temat tzw. czynników ryzyka miażdżycy. W tym kontekście pojęcia takie jak wysoki poziom „złego” cholesterolu czy przeciwmiażdżycowe działanie „dobrego” cholesterolu stały się częścią obiegowego języka polskiego i można zaryzykować stwierdzenie, że trafiły „pod strzechy”. Z inicjatywy PTBnM powstał też pierwszy profesjonalnie opracowany dokument, zwany Polskim Consensusem Tłuszczowym, zawierający rekomendacje żywieniowe dla całej populacji, od noworodków począwszy. Rzutowało to w dużym stopniu na wyraźny spadek spożycia masła w naszym kraju i jednoczesny wzrost konsumpcji tłuszczów roślinnych. W drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych jako jedyne Towarzystwo Naukowe broniliśmy zażarcie pozycji statyn na listach refundacyjnych, a obecna ranga tych leków w środowisku lekarskim wiąże się m.in. ze szkoleniami, które PTBnM organizuje już od 1993 roku.

Powodów do dumy byłoby więcej, gdyby nie fakt, że w dalszym ciągu, mniej niż skromnie, wyglądają działania naszych członków w zakresie badań naukowych i publikacji w czasopiśmie międzynarodowych. W polskiej lipidologii oraz w badaniach nad śródbłonkiem naczyniowym nie pojawiają się nowe nazwiska, które mogłyby stanowić kontynuację dotychczasowego dorobku. Mam wrażenie, że młodzi koledzy tracą zainteresowanie „czystą nauką”, skupiając się najczęściej na pisaniu prac przeglądowych, bo o poglądzie na dane zagadnienie można mówić wyłącznie poprzez własne doświadczenia badawcze.

Niestety, fatalnie wygląda również profilaktyka chorób układu krążenia, gdyż mało kto przestrzega zaleceń wypracowanych przez grona ekspertów PTBnM i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wynika to z braku kontroli zawodowej i ograniczonego finansowania działań profilaktycznych. Nowo tworzone pracownie hemodynamiczne czy ośrodki kardiochirurgiczne na ogół nie mają zaplecza zabezpieczającego dalsze prawidłowe leczenie czynników ryzyka. Obecnie, przy użyciu kosztownych metod inwazyjnych ratujemy pacjentom życie i zdrowie, aby już w niedalekiej przyszłości je utracili na skutek ewidentnych zaniedbań w zakresie profilaktyki wtórnej.

Jeszcze gorzej przedstawia się obraz wczesnego zapobiegania miażdżycy w grupach tzw. wysokiego ryzyka. Rzadkością jest fakt leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej u ludzi pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, pomimo stwierdzenia u nich rodzinnej historii chorób układu krążenia i kumulacji czynników ryzyka, takich jak Lp(a), homocysteina czy oporność tkankowa na insulinę związana z otyłością. Konsekwencją braku interwencji u takich osób jest przewlekły stan zapalny śródbłonka naczyniowego w miejscu tworzenia się złogów lipidowych czy blaszki miażdżycowej, co objawia się wzrostem białka ostrej fazy CRP (patrz okładka). Jak wskazują obecne badania oznaczenie tego markera, metodą o wysokiej czułości, jest najlepszym wskaźnikiem zagrożenia ostrymi incydentami wieńcowymi.

Problem pacjentów wysokiego ryzyka może być rozwiązany częściowo przy pomocy programu „Szansa dla Serca”, który, mamy nadzieję, zostanie wsparty przez Ministerstwo Zdrowia. Gdyby udało się przeprowadzić pomyślnie pilotaż tego programu w latach 2002–2003, to pieniądze na jego kontynuację możemy pozyskać z funduszy strukturalnych Unii Europejskiej przy poparciu International Task Force for The Prevention of Coronary Artery Disease. Przy okazji miło mi zawiadomić, że wiodące gremium tego stowarzyszenia zaszczyca nas podczas X Jubileuszowego Zjazdu Naukowego PTBnM, w październiku tego roku w Krągu. Mamy nadzieję, że ten Zjazd będzie dużym wydarzeniem naukowym w naszym Kraju, a jego efekty objawią się poprzez poprawę profilaktyki kardiologicznej dla każdego Polaka.

Z poważaniem
Marek Naruszewicz

Komunikat specjalny dla wszystkich członków PTBnM

W dniu 29 czerwca (sobota) odbędzie się w Warszawie, w Instytucie Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63, **Zjazd Wyborczy PTBnM**, połączony ze szkoleniem dla lekarzy nt: „*Aktualne problemy leczenia hiperlipidemii w profilaktyce miażdżycy*”

Uwaga!

Wybory nowego Zarządu Głównego odbędą się o godzinie 15⁰⁰ (w pierwszym terminie), w sali nr 7 IZZ.

Errata

Czynniki Ryzyka nr 33/34

W artykule „Czynniki ryzyka choroby wieńcowej w prewencji wtórnej u pacjentów po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych” na stronie 34:

1. Autor – jest: stud. D, Sobieszcański, powinno być: stud. D. Sobański
2. Badanie sfinansowane zostało ze środków KBN przeznaczonych na realizację grantu numer: jest – 20/20PB, powinno być – 30/20/PB.



dr med. M. Kozłowska-Wojciechowska

Sterole i stanole roślinne

- nową szansą w profilaktyce miażdżycy

Podstawą prewencji choroby niedokrwiennej serca była i jest modyfikacja stylu życia, której udowodnionym elementem jest właściwie skomponowana dieta. Rekomendacje dietetyczne towarzystw naukowych wielu krajów, dotychczas sprowadzały się do restrykcyjnych nakazów zmniejszenia konsumpcji nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu pokarmowego oraz wzrostu spożycia niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie z rodziny omega-3 i omega-6. Takie podejście do diety podyktowane było dążeniem do obniżenia poziomu cholesterolu w surowicy krwi, szczególnie frakcji LDL, jako predykcyjnego czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacjach krajów rozwiniętych. Prowadzone w ostatnich dziesięcioleciach XX wieku badania nad innymi niż LDL czynnikami ryzyka, uwarunkowaniami genetycznymi oraz składnikami diety, które pozwoliłyby zmniejszyć zapadalność na tę chorobę spowodowały, że zwyczajowe diety społeczeństw o zachodnim sposobie żywienia poddaje się gruntownemu prze-modelowaniu. Obecne zalecenia obejmują szeroką listę zakazanych składników pożywienia oraz tych, które winny się w prawidłowym żywieniu znaleźć. Niestety, spełnienie tych oczekiwań spotykało i napotyka wiele trudności. Dlatego, wprowadzanie na rynek produktów spożywczych wzbogaconych w czynne substancje odżywcze, o udokumentowanym korzystnym oddziaływaniu, zmniejszającym ryzyko rozwoju miażdżycy lub innych chorób związanych z nieprawidłowym żywieniem może okazać się pomocne w poprawie zdrowia dla wielu społeczeństw. (9, 10, 21, 34, 35, 46).

Obecnie szansą na spełnienie tych oczekiwań wydają się być tłuszcze do smarowania w postaci margaryn wzbogaconych (suplementowanych) sterolami roślinnymi.

Sterole i stanole

Sterole to podstawowe składniki błon komórkowych organizmów zwierzęcych i roślinnych. Fitosterole to sterole roślinne, swoją budową przypominające cholesterol, będący sterolem charakterystycznym dla organizmów zwierzęcych. Dotychczas poznanych zostało blisko 40 form steroli roślinnych, z których jednak najbardziej poznane i najczęściej spotykane to β -sitosterol lub sitostanol, kampesterol lub kampestanol oraz stigmasterol i stigmastanol, które swą budową są najbardziej podobne do pierścienia cholesterolowego (3, 20).

Sterole roślinne to nazwa wszystkich związków, które zaliczane są do tej grupy. W efekcie jednak jest to dość myląca nazwa, gdyż sterolami określamy związki nienasycone, czyli posiadające w swym pierścieniu podwójne wiązania oraz stanole - ich formy nasycone, bez wiązań podwójnych. Stanole powstają w wyniku uwodornienia steroli. Są to związki słabo rozpuszczalne w tłuszczach (średnio ok. 2%), będąc nierozpuszczalnymi w wodzie (11).

Fitosterole (sterole i stanole) są naturalnymi składnikami olejów jadalnych, jednakże ich ilość w olejach jest bardzo różnicowana i dość niska (z rafinacji 2500 ton olejów roślinnych można uzyskać 1 tonę steroli). Występują również w innych produktach, jednakże z punktu

widzenia żywienia profilaktycznego te ilości są znikome; nawet u vegetarian, którzy spożywając produkty roślinne, niekiedy przekraczają 1000 mg na dobę, co jest ilością i tak zbyt niską (20, 26).

Innym źródłem pozyskiwania steroli są elementy podkorowe sosen wysokopiennych, jednakże i w tym wypadku występujące ilości steroli są bardzo małe. Widać więc jak duże trudności związane są z pozyskiwaniem odpowiednich ilości steroli, co tłumaczy dlaczego margaryny z ich dodatkiem są droższe niż pozostałe margaryny wysokiej jakości.

Jak już wspomniano, w przeciętnej zwyczajowej diecie zawartość steroli jest niska. Podstawowe źródła tych składników w żywieniu to oleje (zawierają od 100 do 500 mg steroli/100g), rośliny strączkowe (średnio ok. 220 mg/100 g) oraz niektóre nasiona, sezamu czy słonecznika (500-700 mg/100 g). Pozostałe warzywa i owoce są jednak znikomym źródłem steroli roślinnych. Liczącym się źródłem są płatki zbożowe i pieczywo z mąką gruboziarnistych, lecz nie z powodu, że ich dużo zawierają, ale ponieważ są w dużych ilościach spożywane. Średnie spożycie steroli roślinnych w różnych krajach jest różne, niemniej należy sądzić, iż w większości krajów europejskich, w tym i w Polsce wynosi poniżej 200-300 mg/dz. W Japonii, w diecie której dominują produkty pochodzenia roślinnego, sięga ok. 400 mg/dz (1, 5, 19, 20, 21).

Mechanizm hipocholesterolowego działania steroli roślinnych

Jako pierwszy hipocholesterolemiczne działanie steroli wykazał przed pięćdziesięcioma laty Pollak (1952 r.). Stosował on sterole w postaci stałej, krystalicznej, podając je pacjentom z hipercholesterolemią w ilości 40g dziennie. Choć uzyskał znaczne obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi (o ok. 15%), to jednak nie było możliwe stosowanie tak dużych dawek przewlekle, i dopiero po latach okazało się, że ich skuteczność jest możliwa przy zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, szczególnie gdy podawane są razem z tłuszczem jadalnym (14, 23, 24, 30, 33).

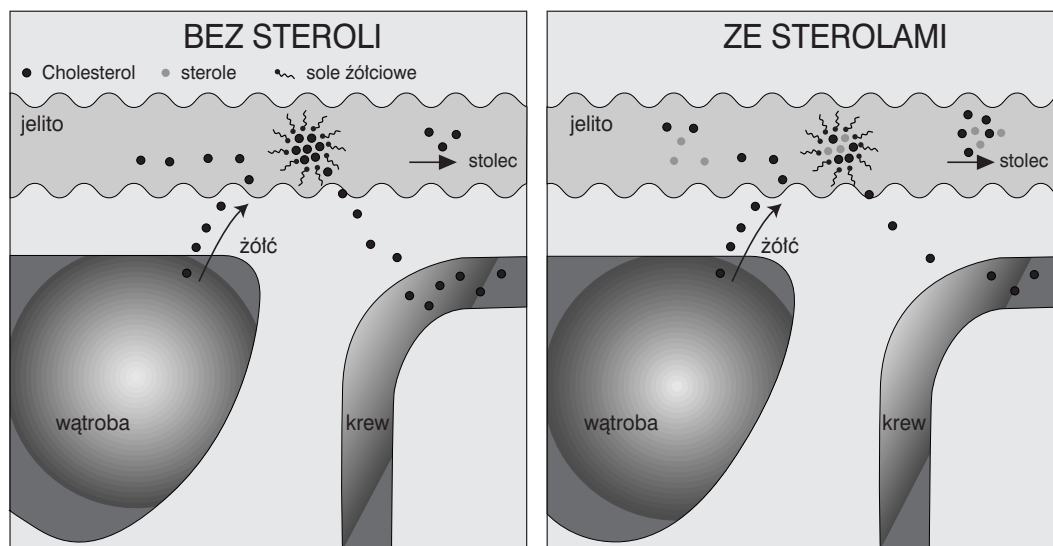
Przeciętna europejska dieta dostarcza na dobę od 50 do 100g tłuszczu, w tym spożycie cholesterolu pokarmowego wynosi od 250 do 500 mg. Trawienie i absorpcja cholesterolu w przewodzie pokarmowym jest możliwa dzięki obecności tłuszczu jako jego nośnika. Mechanizm hipocholesterolemicznego działania steroli i stanoli sprowadza się do hamowania absorpcji cholesterolu w jelicie cienkim. Proces trawienia tłuszczów poprzedza ich rozdrobnienie, czyli emulgacja, zachodząca w żołądku

a następnie jelicie cienkim, pod wpływem jego ruchów perystaltycznych. Sprzyjają temu również kwasy żółciowe wydzielane do dwunastnicy. Kuliste drobiny tłuszczu zostają rozbite na mniejsze kropelki, w wyniku czego ułatwiony zostaje ich kontakt z lipazą trzustkową. Sole kwasów żółciowych wytwarzają micelle, do których przenikają wolny cholesterol i fosfolipidy, ułatwiając inkorporację produktów lipolizy, praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Zanim dojdzie do wchłonięcia do wnętrza micelli, część (10-15%) cholesterolu pokarmowego ulega estryfikacji z kwasami tłuszczowymi, i dopiero następnie zostaje przekształcona w formy wolne, dzięki działaniu trzustkowej esterazy cholesterolowej (2, 13, 28, 39).

Miejszem absorpcji produktów trawienia tłuszczu jest górna część jelita czczego, przy czym monoglicerydy i kwasy tłuszczowe są absorbowane wcześniej niż cholesterol. Cholesterol z żółci jest lepiej absorbowany niż pochodzący z pokarmów, gdyż w czasie wydzielania żółci zostaje rozpuszczony w micellach, co ułatwia jego absorpcję. Precyzyjny mechanizm transportu cholesterolu i lipidów do komórek jelitowych nie jest do końca poznany; przypuszcza się, iż decydującą rolę odgrywa gradient pH. Mieszane micelle nie są transportowane w nienaruszonym stanie; monoglicerydy, kwasy tłuszczowe i cholesterol, jako produkty rozpuszczalne w tłuszczach, przechodzą przez warstwy lipidowe błon komórkowych rąbka szczoteczkowego do komórek, prawdopodobnie w wyniku połączenia z białkami i transportu biernego. W enterocytych jelitowym 70-90% cholesterolu zostaje zestryfikowanego z kwasami tłuszczowymi, natomiast triglicerydy są resyntetyzowane z monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Powstałe estry cholesterolu i triglicerydy ulegają połączeniu z apoproteiną B, tworząc chylomikrony, które dopiero są wydzielane do układu chłonnego, aby poprzez transport do przewodu piersiowego przedostać się do krwi, gdzie rozpoczyna się ich droga metaboliczna (43, 50, 51).

Sterole kompetytywnie zajmują „miejsce” cholesterolu w micellach, powodując jego zwiększone wydalanie ze stolcem, gdyż hamując jego estryfikację w enterocytych, uniemożliwiają jego transport zwrotny do krwi. Sposób blokowania absorpcji cholesterolu ilustruje ryc.1.

Siłą korzystnego oddziaływania steroli jest fakt, iż hamują absorpcję cholesterolu, zarówno endogennego (wątrobowego) jak i egzogennego (pokarmowego), w równym stopniu. Pula cholesterolu w jelicie cienkim to blisko 70% cholesterolu z syntezy wątrobowej, wydzielanego z żółcią i ok. 30% cholesterolu pokarmowego (2, 7).



Ryc1. Schemat mechanizmu działania hamującego steroli na absorpcję cholesterolu w jelicie cienkim

Tylko 30-50% cholesterolu pokarmowego jest absorbowane z jelita cienkiego. Na stopień tej absorpcji mają wpływ: ilość wydzielanej żółci, ruchy robaczkowe jelita, czynniki genetyczne (np. fenotyp apoE), tłuszcz pokarmowy, zawartość cholesterolu w pokarmach oraz podaż steroli roślinnych. Wielkość absorpcji cholesterolu zależy od syntezy cholesterolu w organizmie, przybierając charakter negatywnego sprzężenia zwrotnego: im absorpcja większa tym produkcja wątrobowa niższa, i odwrotnie (5, 26, 31, 36, 62, 63).

Zjawisko kompensacyjnego wzrostu produkcji cholesterolu w wątrobie, na skutek redukcji jego absorpcji w jelicie, nie jest w stanie zniwelować efektu hipolipemicznego, wywołanego podażą steroli roślinnych. Można jednak przypuszczać, że wzrost syntezy cholesterolu w wątrobie spowodowany jest koniecznością wyrównania jego ubytku w żółci, do którego dochodzi na skutek inkorporacji do niej steroli, a nie cholesterolu, w trakcie absorpcji jelitowej. Przypuszcza, że wzrost syntezy cholesterolu, po podaniu steroli, wpływa na metabolizm podstawowej apolipoproteiny B. Również dotychczasowe obserwacje sugerują, że wzrost syntezy cholesterolu nie stanowi kompensacyjnego wyrównania jego niedoboru w wątrobie, ale dzięki temu wzrasta reabsorpcja LDL z krwi do wątroby, czemu towarzyszy wzrost receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątrobowych. Jednocześnie obserwuje się, że produkcja lipoprotein o bardzo małej gęstości VLDL, będących prekursorami LDL, w wyniku stosowania steroli zostaje również przyhamowana, co w efekcie obniża ilość krążących we krwi LDL (25, 38, 40, 52).

Te zmiany zachodzące pod wpływem steroli mogą tłumaczyć, dlaczego redukcja pokar-

mowej podaży cholesterolu daje limitowany wpływ na poziom cholesterolu w surowicy krwi.

Sterole roślinne obniżają poziom cholesterolu w surowicy krwi poprzez redukcję absorpcji cholesterolu z jelita, co wynika z tego, iż:

- same są bardzo słabo przyswajane (absorbowane) z jelita, np. β -sitosterol poniżej 5%, a β -sitostanol tylko w ok. 0,1%,
- sterole w >95%, a stanole >98% są wydalane z organizmu człowieka,
- poziom steroli w surowicy krwi wynosi 0,3-1,7 mg/dl, a stanoli 0,3-0,6 mg/dl.

Efekt redukujący poziom cholesterolu w surowicy

Innym, diskutowanym zagadnieniem jest problem, czy sterole i stanole obniżają poziom cholesterolu we frakcji LDL w takim samym stopniu i w taki sam sposób (6, 7, 8, 12, 13, 19, 27, 30).

Badania Jones'a i wsp., sugerują, iż sterole roślinne (forma nienasycona), posiadają lepszą skuteczność w obniżaniu cholesterolu frakcji LDL niż stanole (forma nasycona). Stosując diety z trzema rodzajami margaryn (margaryna bez steroli oraz margaryny z 8% steroli i 8% stanoli) u mężczyzn z hiperlipidemią wykazali, że cholesterol całkowity uległ obniżeniu o 6% przy diecie z margaryną „zwykłą”, o 13,4% w czasie stosowania steroli oraz o 10,2% po podaniu diety ze stanolami (29). Podobne różnice uzyskano w odniesieniu do redukującego wpływu na cholesterol frakcji LDL, gdzie największy spadek zaobserwowano przy podaży steroli - 12,9%; stanole o 7,9%, a margaryna tylko o 3,9%. Nie zaobserwowano natomiast zmian w poziomie cholesterolu

HDL i triglicerydów po stosowaniu fitosteroli (44, 47, 54, 58, 59, 60). Zaobserwowano, iż pod wpływem steroli nastąpiło większe hamowanie absorpcji cholesterolu w jelicie - o 36,2%, podczas gdy pod wpływem stanoli absorpcja zmniejszona została tylko o 25,9%. Stwierdzono również, że synteza cholesterolu wzrosła o 53,3% w wyniku stosowania steroli oraz o 37,8% pod wpływem stanoli (w stosunku do syntezy cholesterolu pod wpływem margaryny). W badaniu tym wykazano, że sterole i stanole z odmienną siłą obniżają poziom całkowitego cholesterolu i frakcji LDL, w wyniku stłumienia jelitowej absorpcji cholesterolu (2, 29).

Jednakże badania Normen i wsp., przeprowadzone u siedmiu pacjentów z ileostomią, wykazały, na podstawie monitorowania zawartości cholesterolu w stolcu, iż podawanie 25 g margaryny wzbogaconej stanolami lub sterolami (po 2 g/dz), powoduje zmniejszenie absorpcji cholesterolu z 56% po okresie stabilizacji diety, do 39% po stosowaniu stanoli lub 38% po sterolach. Oznacza to, że sterole i stanole w równym stopniu hamują absorpcję cholesterolu (28).

Wyniki obu badań wskazują na potrzebę prowadzenia dalszych prac w celu wyjaśnienia różnic w skuteczności oddziaływania hipolipemicznego pomiędzy sterolami a stanolami, a w konsekwencji skuteczności w redukcji cholesterolu frakcji LDL.

Jak wspomniano na wstępie, badania nad wykorzystaniem steroli roślinnych jako związków redukujących poziom cholesterolu w surowicy krwi mają ponad pięćdziesiąt lat. Ostatnie piętnastolecie obfituje w liczne badania nad ich wykorzystaniem w profilaktyce miażdżycy, dzięki stworzeniu produktów spożywczych, takich jak margaryny, majonezy, dresingi czy jogurty z dodatkiem steroli lub stanoli, co dało możliwość szerszego i łatwiejszego ich zastosowania w codziennym żywieniu. Majonez był pierwszym nośnikiem steroli roślinnych w żywieniu jest jednak produktem spożywczym trudnym do wykorzystania codziennego. Nowe możliwości otworzyły się, gdy stworzono margaryny, które okazały się najlepszymi produktami do wzbogacania sterolami roślinnymi, z uwagi na zawartość tłuszczu, stanowiąc ponadto dodatkowe źródło wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (8, 18, 22). Sterole, jako związki nierozpuszczalne w wodzie, potrzebują tłuszczu jako nośnika, który umożliwia ich trawienie w tym samym odcinku jelita cienkiego i w podobny sposób, jak cholesterolu (26).

Dotychczas opublikowanych zostało kilkadziesiąt badań z zastosowaniem margaryn ze sterolami lub stanolami, w których wykazano ich korzystny wpływ na redukcję cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, zarówno u osób

z prawidłowymi jak i podwyższonymi poziomami cholesterolu. W tabeli 1 przedstawiono wyniki kilku badań z zastosowaniem steroli roślinnych w różnych dawkach oraz różnym czasie ich stosowania, obrazujących ich potencjał hipolipemiczny (8, 13, 14, 21, 23, 27, 32, 42, 45, 47).

Zaprezentowane wyniki wielu badań pokazują, iż dodatek do zwyczajowego żywienia lub niskotłuszczowej diety (Nguyen i wsp.) steroli lub stanoli powoduje spadek poziomu cholesterolu całkowitego średnio o 7% i frakcji LDL o ok. 10%. Niektórzy autorzy sugerują, że spadek poziomu LDL-cholesterolu sięga nawet 15% lub więcej, jednakże takie rezultaty osiągnęto w czasie jednoczesnego stosowania diety niskotłuszczowej, suplementowanej odpowiednią porcją frakcji rozpuszczalnych błonnika pokarmowego oraz witamin antyoksydacyjnych.

Wielkość redukującego oddziaływania steroli roślinnych zależy od dawki. Na podstawie wielu dotychczasowych obserwacji można sądzić, iż optymalną dawką steroli i stanoli w dziennych racjach pokarmowych jest ilość powyżej 2 g, ale nie przekraczając 3 g. Zwiększanie dawek powyżej tej ilości nie powoduje większej redukcji cholesterolu całkowitego i LDL. Należy również stwierdzić, że wyższy efekt hipolipemiczny stwierdza się wśród ludzi starszych niż młodych; jak wykazano są to różnice znamienne statystycznie. Choć wyjaśnienie tego zjawiska jest na razie możliwe, można przypuszczać, że dalsze badania pozwolą wyjaśnić jego przyczyny (11, 14, 57).

Można sądzić, że powyższe obserwacje są szczególnie zachęcające do stosowania steroli roślinnych. Jak pokazują wieloletnie doświadczenia z praktycznego stosowania diety I^o, rekomendowanej przez NCEP (ograniczającej udział energii z tłuszczu ogółem do 30%, z nasyconych kwasów tłuszczowych do 10%, a cholesterolu pokarmowego do 300 mg/dz.), oraz modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia, wzrost aktywności fizycznej), przynosi efekt obniżenia cholesterolu LDL średnio od 3 do 10%. Należy jednak zaznaczyć, iż zalecenia te wymagają od wielu ludzi dość gruntownej zmiany zachowań żywieniowych i stylu codziennego życia, co jest zniechęcające i dlatego posiada ograniczoną skuteczność (4, 55).

Innym, niezwykle korzystnym zjawiskiem podczas, terapeutycznego stosowania steroli roślinnych w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, jest fakt, iż nie wywierają one wpływu na poziom cholesterolu we frakcji HDL. Jest to czynnik odróżniający je od oddziaływania margaryn bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, których stosowanie przynosi korzystne efekty hipolipemiczne (dla cholesterolu całkowitego i frakcji LDL), powodując niestety również spadek poziomu

cholesterolu HDL, średnio o 2-4%. Jest to w wielu wypadkach zjawisko niekorzystne, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, u których zaburzenia gospodarki lipidowej charakteryzują się hipertriglicerydemią i niskimi poziomami cholesterolu we frakcji HDL. Pamiętajcie, że obniżony poziom cholesterolu we frakcji HDL (poniżej 40mg/dl) jest niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (10, 20).

Sterole roślinne, nie wykazując wpływu na frakcję HDL, stają się szansą na leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród pacjentów z otyłością typu androidalnego, palaczy papierosów, chorych na cukrzycę lub leczonych hormonalnie, androgenami lub progestagenami. Zmiany w składzie lipidów zachodzące pod ich wpływem prowadzą do obniżenia wskaźników aterogennych, TC/HDL-C i LDL-C/HDL-C u większości pacjentów. Bez względu na podejście do predykcyjnej przydatności obu tych wskaźników w ocenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca, należy dążyć w trakcie leczenia do ich obniżenia. We wszystkich prezentowanych w tabeli 1 badaniach, uzyskane redukcje obu wskaźników były wysoce znamienne statystycznie (32, 44, 56, 58, 59).

Sterole roślinne w dietach dzieci

Stosowanie margaryn w żywieniu dzieci budziło i budzi stale wiele, często nieuzasad-

nionych kontrowersji; odnosi się to również do margaryn ze sterolami. Wyniki badania STRIP pokazują, że sterole roślinne w żywieniu 6-letnich dzieci przez 3 miesiące przynoszą równie korzystne, jak u dorosłych, efekty hipolipemiczne. Wykazano, iż zastosowanie u zdrowych dzieci 3 g stanoli dziennie powoduje spadek LDL-cholesterolu o 16%, w stosunku do wartości tej frakcji w trakcie stosowania zwyczajowej diety, natomiast podanie 1,5 g stanoli dziennie redukuje o 7,5% cholesterol tej frakcji. W czasie badania stwierdzono, że podaż steroli u dzieci nie powoduje żadnych ubocznych efektów ani zmian we wskaźnikach antropometrycznych, czy też zwolnienia rozwoju dzieci. Podobne efekty działania steroli zaobserwowano po czterech tygodniach podawania ich w ilości 3g na dobę dzieciom w wieku od 2 do 5 lat, porównując ich działanie do 5 g/dz., błonnika z otrąb. Tak jak i w innych badaniach, stwierdzono o 12,4% obniżenie TC, a o 15,5% -cholesterolu LDL. Porównując to do 4% redukcji cholesterolu (nieznamiennej statystycznie) zyskanej w wyniku podaży błonnika pokarmowego, nie wymaga dyskusji skuteczność steroli (15, 41, 49, 53, 62).

Zaobserwowano natomiast, podobnie jak u dorosłych, iż w wyniku stosowania steroli następuje obniżenie stężenia β -karotenu w surowicy krwi, stwierdzając jednocześnie, iż poziom witaminy A w surowicy krwi nie uległ zmianie. Stężenie w surowicy krwi, w stosunku do poziomu cholesterolu, witamin rozpuszczalnych

Autor / rok	Grupa badana	steroli lub stanoli g/dz	Czas badania-tyg.	% redukcji TC	% redukcji LDL-C
Weststrate & Meijer 1998	95 z normo- i hipercholesterolemią	3,2 stanole	3,5	8,3	13,0
Hendriks i wsp. 1999	100 z normo- i hipercholesterolemią	3,2 sterole	3,5	6,8	9,9
Maki i wsp. 2001	110 z hipercholesterolemią	1,1 sterole 2,2 sterole	5	5,2 6,6	7,6 8,1
Jones i wsp. 2000	15 z hipercholesterolemią	1,8 sterole 1,8 stanole	3	9,1 7,1	13,2 10,2
Ntanos & Homma 2001	53 z normo i hipercholesterolemią	1,8 sterole	3	5,8	9,1
Tijburg i wsp. 2001	47 z normo-cholesterolemią	1,6 sterole	3	5,8	10,0
Neil i wsp. 2001 *	62 z normo-cholesterolemią	2,5 sterole	8	7,8	10,0
Noakes i wsp. 2001 **	81 z łagodną hipercholesterolemią	2,0 sterole 2,3 stanole	3 3	6,4 6,1	9,6 7,7
Plat i wsp. 2000	70 z normo-cholesterolemią	3,8 stanole	8	8,8	13,0
Hallikainen i wsp. 2000	34 z hipercholesterolemią	2,0 sterole	4	9,1	13,0
Nguyen i wsp. 1999	318 z hipercholesterolemią	3,0 stanole	8	6,4	10,1

* badanie przeprowadzono u 31 osób z rodzinną hipercholesterolemią oraz 31 osób z IIa HLP leczonych statyną

** dwa równoległe badania metodą podwójnie „ślepej” próby

w tłuszczach, A, D i E (α -tokoferol), przez okres badania utrzymywało się na tym samym poziomie. Z badań Noakes M. I wsp. wynika, że jeśli w dziennej racji pokarmowej nie ma dostatecznej podaży owoców i warzyw dostarczających β -karotenu, to wówczas jego poziom w surowicy krwi obniża się niezależnie, czy podawane są sterole lub stanole w diecie. Dlatego też zaleca się wszystkim, ale szczególnie osobom stosującym sterole roślinne, aby w ich diecie była dostateczna ilość pokarmowych źródeł karotenoidów (11, 16, 42, 48, 61).

Sterole roślinne a statyny i fibraty

Liczne badania kliniczne i epidemiologiczne z zastosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA sugerują, iż ich hipolipemiczna efektywność u pacjentów z hipercholesterolemią waha się w granicach od 24 do 50%. Badania Blair'a i Gylling pokazały, że jeśli pacjenci z hipercholesterolemią leczeni są niezależnie od dawki statynami (lovastatyna, pravastatyna, simvastatyna), to dodatek do ich diety steroli lub stanoli powoduje dodatkowo redukcję cholesterolu całkowitego średnio o 7% i LDL o 10% (6, 17). Oznacza to, że terapia łączona - statyny i sterole roślinne, przynosi korzystniejsze efekty. Redukcja lipidów u osób leczonych farmakologicznie nie zmienia możliwości hipolipemicznego działania steroli, będąc podobna do wielkości redukcji jaką obserwuje się u osób bez farmakoterapii. Nie wszystkie modele terapii statynami i sterolami zwiększają redukcję LDL-cholesterolu w tym samym stopniu. Dołączenie do terapii atorwastatyną steroli zwiększa redukcję LDL-cholesterolu tylko o 4%. Jak dotąd obserwowane różnice nie znalazły szerokiego potwierdzenia, jak i nie zostały wyjaśnione. Przypuszcza się, iż jedną z przyczyn może być fakt, iż osoby z wysoką absorpcją i jednocześnie niską syntezą cholesterolu, nie odpowiadają obniżeniem poziomu lipidów na stosowanie steroli i być może statyn. Natomiast bardzo korzystne efekty uzyskuje się prowadząc terapię skojarzoną u pacjentów z wysoką syntezą i niską absorpcją cholesterolu. Jedno opublikowane badanie francuskie nad łączeniem terapii margarynami wzbogaconymi sterolami z leczeniem fibratami pacjentów z mieszaną hiperlipidemią pokazuje korzystny efekt terapeutyczny, którego wyrazem jest zwiększona redukcja, o ok. 3%, cholesterolu LDL. Zagadnienie to wymaga jednak potwierdzenia w wielu innych badaniach (36, 37, 64).

Jak wynika z przeglądu wielu wyników badań, zastosowanie steroli roślinnych w margarynach jest niezwykle obiecujące w prewencji chorób układu krążenia. Należy oczekiwać, iż

najbliższe lata potwierdzą opinię M. Law, iż stosowanie w codziennym żywieniu tłuszczów roślinnych wzbogaconych sterolami lub stanolami, poprzez obniżenie cholesterolu frakcji LDL, redukuje ryzyko choroby niedokrwiennej serca o 25% (20).

Streszczenie

Sterole roślinne, nazywane również fitosterolami, są naturalnymi składnikami roślin. Występują w olejach: słonecznikowym, rzepakowym czy sojowym oraz orzechach, nasionach i ziarnach. Ich chemiczna struktura jest podobna do budowy cholesterolu, i wchodzi w skład błon komórkowych. Stanole to formy nasycone steroli, różniące się od nich brakiem podwójnego wiązania w pierścieniu. Obie formy steroli w podobny sposób obniżają poziom cholesterolu w surowicy krwi. Mechanizm redukujący polega na hamowaniu absorpcji cholesterolu a jelita cienkiego, poprzez kompetytywne zajmowanie miejsca w micellach, które są zrotnie wchłaniane do krwi. W efekcie takiego mechanizmu działania zwiększona zostaje eliminacja cholesterolu ze stolcem. W wielu badaniach stwierdzono, że dzienne spożycie ok. 2 g steroli z margaryną, powoduje znaczącą statystycznie redukcję cholesterolu całkowitego o 6-8% oraz przede wszystkim LDL cholesterolu o 10-15%. Sterole roślinne nie wywierają wpływu na poziom HDL cholesterolu i poziom triglicerydów w surowicy krwi. Poniższy artykuł jest przeglądem piśmiennictwa na temat wpływu na zdrowie steroli roślinnych, w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia.

Summary

Plant sterols, also known as phytosterols, naturally occur in plant. They can be found in vegetable oils like sunflower seed oil, rapeseed oil and soybean oil, and also in nuts, seeds and grains. The chemical structure of the plant-derived phytosterols is similar to cholesterol, a sterol that can be found in the blood stream and in cells. Stanols are saturated sterols, they have no double bonds in the sterol ring. Plant sterols lower serum concentrations of cholesterol by reducing the absorption of cholesterol from the gut by competing for the limited space for cholesterol in mixed micelles. As a result, more cholesterol is eliminated via the faeces.

Many trials show that enriched margarine with plant sterols (sterol or stanol) significant decreases in total (6-8%) and LDL cholesterol (10-15%), compared with high PUFA marga-

rine. Moreover, there were no change in the HDL cholesterol compared margarine high PUFA, who decreased near 2-4%. There were no effects on blood triglyceride levels. This effect is possibly when daily consumption of plant sterols is not less than 2 g.

This article considers quantitatively the health aspects of adding plant sterols and stanols to margarine and their exert an influence

on prevention and treatment of cardiovascular disease.

Adres autora:

*Zakład Upowszechniania Wiedzy o Żywności
i Żywieniu Instytutu Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/63
02-903 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. Nilo B., Cater N.B.: Plant Stanol Ester: Review of cholesterol- lowering efficacy and implications for coronary heart disease risk reduction. *Prev. Cardiol.* 2000; 3: 121-130. 2. Jones P.J., Raeni-Sarjaz M., Ntanos F.Y., Vanstone C.A., Feng J.Y., Parsons W.E.: Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytostanol esters. *J Lipid Res.* 2000; 41: 697-705. 3. Lichtenstein A.H., Deckelbaum R.J.: Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation.* 2001; 103: 1177. 4. Kevin C.M., Davidson M.H., Umponowicz D.M., Schaefer E.J., Dicklin M.R., Ingram K.A., Chen S., McNamara J.R., Gebhart B.W., Ribaya- Mercado J.D., Perrone G., Robins S.J., Franke W.C.: Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am.J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 33-43.
5. Howell T.J., McDougall D.E., Jones P.J.H.: Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res.* 1998; 39: 892-900. 6. Gylling H., Radhakrishnan R., Miettinen T.A.: Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Woman and dietary sitostanol.* *Circulation.* 1997; 96: 4226-4231. 7. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H., Vanhanen H., Vartiainen E.: Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl. J Med.* 1995; 333: 1308-1312. 8. Nguyen T.T., Dale L.C., von Bergmann K., Croghan I.T.: Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial. *Mayo Clin.Proc.* 1999; 74(12): 1198-1206. 9. Schaefer E.J.: Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(2): 191-212.
10. Judd J.T., Baer D.J., Clevidence B.A., Muesing R.A., Chen S.C., Weststrate J.A., Meijer G.W., Wittes J., Lichtenstein A.H., Vilella-Bach M., Schaefer E.J.: Effects of margarine compared with those of butter on blood lipid profiles related to cardiovascular disease risk factors in normolipemic adults fed controlled diets. *A J Clin Nutr.* 1998; 68(4): 768-777. 11. Gylling H., Miettinen T.A.: Plants sterols in nutrition. *Scand. J. Nutr/Näring sforskning.* 2000; 44:155-157. 12. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H., Vanhanen H., Vartiainen E.: Serum cholesterol lowering by sitostanol ester margarine in a mildly hypercholesterolemic random population. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1308-1312. 13. Hallikainen M.A., Sarkkinen E.S., Gylling H., Erkkilä A.T., Uusitupa M.I.J.: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 715-725. 14. Plat J., Mensink R.P.: Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in nonhypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis.* 2000; 148: 101-112.
15. Tammi A., Rönnemaa T., Gylling H., Rask-Nissilä L., Viikari J., Tuominen J., Pulkki K., Simell O.: Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. *J.Pediatr.* 2000; 136: 503-510. 16. Gylling H., Puska P., Vartiainen E., Miettinen T.A.: Retinol, vitamin D, carotenes and (-tocopherol in serum of a mildly hypercholesterolemic population treated with sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis.* 1999; 145: 279-285. 17. Blair S.N., Capuzzi D.M., Gottlieb S.O., Nguyen T., Morgan J.M., Cater N.B.: Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86:46-52. 18. Bemelmans W.J.E., Broer J., Feskens E.J.M., Smith A.J., Muskiet F.A.J., Lefrandt J.D., Bom V.J.J., May J.F., Meyboom-de Jong B.: Effect of an increased intake of α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am.J. Clin. Nutr.* 2002; 75(2): 221-227. 19. Plat J., Kerckhoffs D.A.J.M., Mensink R.P.: Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Current Opinion in Lipidology.* 2000; 11: 571-576.
20. Law M.: Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.* 2000; 320: 861-864. 21. Ntanos F.: Plant sterol-ester-enriched spreads as an example of a new functional food. *Eur.J.Lipid Sci. Technol.* 2001; 103: 102-106. 22. Diplock A., Agget J., Aschwell M., Bornet F., Fem E., Robertfroid M.: Scientific concepts of functional food in Europe: consensus document. *Br. J. Nutr.* 1999; 81(1): 1-27. 23. Hendriks H., Weststrate J., van Vliet T., Meijer G.: Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 319-327. 24. Ling W., Jones P.: Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci.* 1995; 57: 195-206.
25. Sierksma A., Weststrate J., Meijer G.: Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols or free 4-desmethylsterols, and plasma total- and LDL-cholesterol concentrations. *Br. J. Nutr.* 1999; 82: 273-282. 26. Mulder G.: Plant sterols in Spreads. Unilever Health Institute 1998. 27. Weststrate J.A., Meijer G.W.: Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur.J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 334-343. 28. Normen L., Dutta P., Lia A., Andersson H.: Soy sterols ester and β -sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(4): 908-913. 29. Jones P.J., Rucini-Sarjaz M., Ntanos F.Y., Venstone C.A., Feng J.Y., Parsons W.E.: Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 697.
30. Hallikainen M.A., Uusitupa M.I.J.: Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69(3): 403-410. 31. Gylling H., Miettinen T.A.: A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Ned.* 2001; 2(3): 123-128. 32. Maki K.C.: Lipid responses to plant sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a step1 diet. *Circulation.* 1999; 98: 226-231. 33. Vissers M.N., Zock P.L., Meijer G.W., Katan M.B.: Effect of olant sterols from rice bran oil and triterpene alcohols from sheanut oil on serum lipoprotein concentrations in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(6): 1510-1515. 34. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G.: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994; 308: 367-372.
35. van Heyningen Ch.: Cholesterol lowering margarine may not be useful in healthy fat modified diet. *BMJ.* 1999; 319: 186. 36. Vuorio A.F., Gylling H., Turtola H., Kontula K., Ketonen P., Miettinen T.A.: Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 500. 37. Miettinen T.A., Strandberg T.E., Gylling H.: Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.*

2000; 20: 1340. **38.** Gylling H., Puska P., Vartiainen E., Miettinen T.A.: serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population. *J.Lipid Res.* 1999; 40: 593-600. **39.** Abia R., Pacheco Y.M., Perona J.S., Montero E., Muriana F.J.G., Ruiz-Gutierrez V.: The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. *J.Nutr.* 2001; 131: 59-65.

40. Plat J., Mensink R.P.: Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2001; 11: 31-40. **41.** Tammi A., Rönnemaa T., Valsta L., Sappinen R., Rask-Nissilä L., Miettinen T.A., Gylling H., Viikari J., Anttolainen M., Simell O.: Dietary plant sterols alter the serum plant sterol concentration but not the cholesterol precursor sterol concentrations in young children (The STRIP Study). *J.Nutr.* 2001; 131: 1942-1945. **42.** Noakes M., Clifton P., Ntanos F., Shrapnel W., Record I., McInerney J.: An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(1): 79-86. **43.** Miettinen T.A., Vuoristo M., Nissinen M., Järvinen H.J., Gylling H.: Serum, biliary, and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and during consumption of stanol ester margarine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(5): 1095-1102. **44.** Thompson G.R.: Cholesterol lowering margarine is effective. *BMJ.* 1999; 319: 1200.

45. Jones P.J.H., Ntanos Y., Raeni-Sarjaz M., Vanstone C.A.: Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69(6): 1144-1150. **46.** Durrington P.N., Illingworth D.R.: Lipid-lowering drug therapy: more knowledge leads to more problems for composers of guidelines. *Curr.Opinion in Lipid.* 2000; 11: 345-349. **47.** Neil H.A., Meijer G.W., Roe L.S.: Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atheroscler.* 2001; 156(2): 329-337. **48.** Tikkanen M.J., Hogstrom P., Tuomilehto J., Keinänen-Kiukkaanniemi S., Sundvall J., Karppanen H.: Effect of a diet based on low-fat foods enriched with nonesterified plant sterols and mineral nutrients on serum cholesterol. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(10): 1157-1162. **49.** Williams C.L., Bollella M.C., Strobino B.A., Boccia L., Campanaro L.: Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 8(6): 559-562.

50. Weststrate J.A., Ayles R., Bauer-Plank C., Drewitt P.N.: Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem. Toxicol.* 1999; 37(11): 1063-1071. **51.** Meguro S., Higashi K., Hase T., Honda Y., Otsuka A., Tokimitsu I., Itakura H.: Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001; 55: 513-517. **52.** Anttolainen M., Luoto R., Uutela A., Boice J.D. Jr, Blot W.J., McLaughlin J.K., Puska P.: Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester margarine in Finland: an approach to study functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000; 101(11): 1365-1368. **53.** Tammi A., Rönnemaa T., Rask-Nissilä L., Miettinen T.A., Gylling H., Valsta L., Viikari J., Valimäki I., Simell O.: Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old-children - The STRIP Study. *Pediatr. Res.* 2001; 50(6): 688-691. **54.** Lemieux I., Lamarche B., Couillard C., Pascot A., Cantin B., Bergeron J., Dagenais G.R., Despres J.P.: Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch. Intern.Med.* 2001; 161(22): 2685-2692.

55. Brown W.V.: What are the priorities for managing cholesterol effectively? *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(4): 21F-24F. **56.** Kinosian B., Glick H., Preiss L., Puder K.L.: Cholesterol and coronary heart disease: predicting risk in men by changes in levels and ratios. *J. Investig. Med.* 1995; 43(5): 443-450. **57.** Miller M., Seidler A., Kwiterovich P.O., Pearson T.A.: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and desirable levels of plasma total cholesterol. *Circulation.* 1992; 86(4): 1341-1344. **58.** Linn S., Fulwood R., Carroll M., Brook J.G., Johnson C., Kalsbeek W.D., Rifkind B.M.: Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and black adults by selected demographic and socioeconomic variables (HANES II). *Am. J. Public. Health.* 1991; 81(8): 1038-1043. **59.** Lamarche B., Despres J.P., Moorjani S., Cantin B., Degenais G.R., Lupien P.J.: Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischaemic heart disease. Results from the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis.* 1996; 119(2): 235-245.

60. Robins S.J., Fasulo J.M.: High density lipoproteins, but not other lipoproteins, provide a vehicle for transport to bile. *J. Clin. Invest.* 1997; 99(3): 380-384. **61.** Plat J., van Onselen E.N., van Heugten M.M., Mensink R.P.: Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54(9): 671-677. **62.** Kallio M.J., Salmenperä L., Siimes M.A., Perheentupa J., Gylling H., Miettinen T.A.: The apolipoprotein E phenotype has a strong influence on tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels in children: a follow-up study from birth to the age of 11 years. *Pediatr. Res.* 1998; 43(3): 381-385. **63.** Kesäniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A.: Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *J.Clin. Invest.* 1987; 80(2): 578-581. **64.** Nigon F., Serfaty-Lacrosniere C., Beucler I., Chauvois D., Neveu C., Giral P., Chapman M.J., Bruckert E.: Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 2001 Jul;39(7):634-40.

dr med. I. Gołąbek, mgr S. Niedbał, mgr inż. T. Krzeszowska, dr med. I. Wybrańska, mgr G. Głąb^{1/}, dr hab. J. Jaśkiewicz^{1/}, dr med. M. Malczewska-Malec, dr M. Kwaśniak, prof. dr hab. med. A. Dembińska- Kieć

Wpływ aktywności fizycznej na insulinooporność i parametry lipidowe u otyłych pacjentów z terenu południowej Polski

Wstęp

Otyłość, obok nowotworów i chorób układu krążenia, stanowi w obecnych czasach najważniejszy problem społeczny. W populacji polskiej stwierdzono, iż u 50% mężczyzn i u 38% kobiet występuje nadwaga (BMI w zakresie 25-30 kg/m²), a otyłość u 20% mężczyzn i u 30% kobiet (BMI >30 kg/m²) (1). Dane uzyskane z badań w ramach programu Framingham potwierdzają, iż otyłość stanowi jeden z podstawowych czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego (2). Otyłość jest także uznana za najważniejszą przyczynę rozwoju cukrzycy typu 2, bowiem w badaniach wielośrodkowych u 80-90% osób z rozpoznaną cukrzycą tego typu stwierdzono współwystępowanie otyłości (3, 4, 5).

Otyłość jest wynikiem długotrwałego utrzymywania się dodatniego bilansu energetycznego, który może być spowodowany m.in. uwarunkowaną genetycznie zmniejszoną zdolnością organizmu do oceny przyjmowanego pokarmu, wydatkowania dostarczonej energii oraz ograniczeniem uruchomienia zmagazynowanych w tkance tłuszczowej zasobów energetycznych (6). W patogenezie otyłości podkreśla się zarówno udział czynników środowiskowych (dieta, styl życia), neurohormonalnych, jak i genetycznych, badanych metodami biologii molekularnej (7, 8, 9). Stwierdzono, że czynniki genetyczne determinują szczegól-

nie grubość fałdów tłuszczowych i wartość BMI (10, 11).

Cechą charakterystyczną otyłości jest zwiększona ilość tkanki tłuszczowej, której nadmiar jest magazynowany w dojrzałych adipocytach, głównie w postaci triglicerydów (TG) i estrów cholesterolu. Sposób odkładania tkanki tłuszczowej pozwala na rozróżnienie dwóch podstawowych typów otyłości: wisceralnej (androidalnej, brzusznej) i gynoidalnej (pośladkowo-udowej, obwodowej). Niewątpliwie większym zagrożeniem jest otyłość brzuszna, która pełniąc rolę „gruczołu dokrewnego” wywiera niekorzystny wpływ na wiele czynników ryzyka związanych z chorobami układu krążenia (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Adipocyty tkanki tłuszczowej brzusznej charakteryzują się zaburzonymi procesami metabolicznymi; m.in. dochodzi w nich do zwiększenia syntezy TG z glukozy-6-fosforanu, ale i wzrostu lipolizy i uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) (18, 19, 20, 21). Dlatego też ocena ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej jest przydatnym markerem określającym stopień zagrożenia wystąpieniem insulinooporności, nadciśnienia, ChNS, udaru mózgu i innych powikłań otyłości (22, 23). Wykazano silną korelację pomiędzy otyłością i wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (24, 25, 26).

Wielośrodkowe badania epidemiologiczne udowodniły nierozdzielalną zależność pomiędzy występowaniem otyłości a polimorfii-

zmem w obrębie tzw. „genów kandydatów” (27, 28). Według tych badań otyłość można uznać w większości przypadków za chorobę wielogenową (29). Polimorfizm genów warunkujących otyłość ma wpływ na jej typ jak również na rozwój powikłań w postaci cukrzycy typu 2 i hipertriglicerydemii (30, 31). Zaobserwowano, że częstość występowania polimorfizmu w obrębie takich genów jak: gen lipazy lipoproteinowej (polimorfizm LPL-PvuII), gen receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów γ (polimorfizm Pro12- \rightarrow Ala PPAR γ) (22, 24), UCP-1 i β -3 adrenergiczny oraz TNF- α (30, 31) jest większa u pacjentów otyłych, zwłaszcza z towarzyszącą hipertriglicerydemią i cukrzycą insulinoniezależną (33, 34, 35, 36, nasze wyniki przygotowywane do druku).

Proces lipolizy i termogenezy zachodzący w brunatnej jak i w trzewnej tkance tłuszczowej jest regulowany między innymi aktywnością receptora β -3 adrenergicznego (β_3 -AR). Od jego aktywności zależy więc wielkość komórek tłuszczowych, a także wydzielanie leptyny (37, 38, 39). U gryzoni z genetycznie uwarunkowaną otyłością stwierdzono zmniejszoną ekspresję β_3 -AR mRNA oraz zmniejszoną lipolizę w adipocytach, zmniejszony wydatek energetyczny, wyższe stężenie insuliny i podwyższone stężenie glukozy we krwi (32, 40, 41). Badania mutacji w obrębie kodonu 64 genu dla β -3 AR (spowodowanej zamianą tryptofanu na argininę (Trp64Arg)) u ludzi wykazały, że mutacja ta jest związana z tendencją do obniżenia podstawowej przemiany materii (BMR), a w konsekwencji do przyrostu masy ciała, insulinooporności oraz jawnej klinicznie cukrzycy typu 2 (42, 43, 44, 45, 46, 47).

Regularna aktywność fizyczna powoduje wiele korzystnych zmian w procesach metabolicznych i stanowi uzupełnienie dietetycznego jak i farmakologicznego leczenia otyłości (48, 49, 50). Wysiłek fizyczny sprzyja prawidłowej równowadze bilansu energetycznego, przyrostowi masy mięśniowej (51) oraz rozwojowi nowych kapilar sieci naczyniowej tkanki. Wysiłek fizyczny stosowany wraz z dietą niskokaloryczną w leczeniu otyłości pomaga w utrzymaniu stałej masy mięśniowej (beztłuszczowej masy ciała), przy równoczesnej redukcji tkanki tłuszczowej (52, 53).

Komórki tłuszczowe zlokalizowane w różnych okolicach ciała wykazują odmienną wrażliwość na działanie czynników lipolitycznych, aktywowanych podczas wysiłku fizycznego. Dowiedziono, że u kobiet zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej brzusznej pod wpływem treningu możliwe jest tylko w przypadku dużej całkowitej utraty tłuszczu (54, 55). Stwierdzono również, że jednorazowy intensywny wysiłek fizyczny krótkotrwale hamuje apetyt, co

jest związane z podwyższonym stężeniem glukozy, amin katecholowych, mleczanów we krwi, wzrostem temperatury ciała oraz prawdopodobnie z produkcją endorfin (56, 57). Natomiast tylko długotrwały, regularny wysiłek fizyczny powoduje stały, stopniowy ubytek masy tłuszczowej (58, 59).

W zespole zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości istotną rolę odgrywa zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę, ze współistniejącą hiperinsulinemią (60). Redukcja nadwagi, a w szczególności zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej brzusznej powoduje wzrost insulinowrażliwości i spadek stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i insuliny we krwi (61).

Poza wpływem na redukcję ilości tkanki tłuszczowej ważny jest także wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm mięśni szkieletowych. Stwierdzono, że wysiłek fizyczny powoduje zwiększenie wychwytu glukozy przez mięśnie i nasilenie syntezy glikogenu (62). Wysiłek fizyczny powoduje w komórkach mięśni szkieletowych translokację transporterów glukozy GLUT-4 i zwiększenie ich syntezy (61, 62). Prowadzi to do poprawy wrażliwości komórek mięśniowych na insulinę, co przejawia się także zwiększeniem stymulowanego insuliną transportu glukozy do komórek i jej utleniania (63, 64, 65, 66).

Stwierdzono także, że regularny wysiłek fizyczny poprawia profil lipidowy krwi, zmniejszając stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, z jednoczesnym wzrostem poziomu frakcji HDL, szczególnie frakcji HDL-2 (49). Ponadto zaobserwowano wzrost stężenia apolipoproteiny A-I i zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B wpływając korzystnie na poprawę transportu zwrotnego cholesterolu uwidocznioną w zwiększeniu cholesterolu we frakcji HDL i obniżeniu go we frakcji LDL (67). Mechanizm obserwowanych zmian wynika między innymi ze wzrostu aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) w mięśniach i tkance tłuszczowej oraz ze zmniejszonej aktywności lipazy wątrobowej (50).

Celem pracy była ocena efektów klinicznych i metabolicznych leczenia otyłości dietą i wysiłkiem fizycznym u otyłych kobiet

Materiały i metody

Pacjenci:

Do badań włączono 17 kobiet w wieku 25-65 lat, z rodzinną otyłością (BMI powyżej 30 kg/m² u pacjentki oraz u dwóch członków rodziny), leczonych w Poradni Leczenia Zaburzeń Lipidowych i Otyłości przy Zakładzie Biochemii Klinicznej CMUJ. Ciężkie współist-

Lp.	WIEK (lata)	Masa wyjściowa (kg)	BMI (kg/m ²)	Tłuszcz (%)	Masa beztłuszczowa (%)
1.	40	85	30	32,9	67,1
2.	51	90	40	45,6	54,4
3.	65	102,5	42	44,1	55,9
4.	40	100	34	40	60
5.	44	87	33	39,1	60,9
6.	60	107	43	42,6	56,4
7.	57	85	30	39,8	60,2
8.	45	94	35	36,2	63,8
9.	36	85	32	35,3	64,7
10.	40	91,5	35	46,2	53,8
11.	48	83	34	44,6	55,4
12.	74	100	39	41	59
13.	43	84	33	40,5	59,5
14.	41	98	35	35,7	64,3
15.	41	95	37	42,1	57,9
16.	34	104	44	45,2	54,8
17.	54	96,5	36	49	51
X±SD	47,8 ± 11,0	93,2 ± 8,0	36 ± 4,3	41,16 ± 4,7	58,83 ± 4,7

Tab.1a. Charakterystyka ogólna grupy badanej (n=17)

Lp.	0' glukoza (mmol/l)	0' insulina (pmol/l)	Wyjściowy poziom cholesterolu całkowitego (mmol/l)	Wyjściowy poziom TG (mmol/l)	Wyjściowy poziom HDL (mmol/l)	Wyjściowy poziom LDL (mmol/l)
X ± SD	5,38 ± 0,37	10,77 ± 5,4	5,57 ± 1,24	1,68 ± 0,9	1,43 ± 0,24	3,43 ± 1,21

Tab.1b. Charakterystyka grupy badanej – podstawowe parametry biochemiczne

niejące schorzenia takie jak: choroba nowotworowa, ciężkie nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, cukrzyca – eliminowały pacjentki z badania. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1a i 1b.

Protokół badania

Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej przy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego i prowadzone było przy współpracy z Zakładem Rehabilitacji Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie. Pacjentki leczone były dietą redukcyjną (1000-1200 kcal/dobę - 20% białka, 40% węglowodanów, 40% tłuszczów) przez pierwszy miesiąc, a następnie przez dwa kolejne miesiące dietą redukcyjną skojarzoną z wysiłkiem fizycznym. Dobór stopnia wysiłku fizycznego był uzależniony od maksymalnego poboru tlenu (VO₂ max), a zestawy ćwiczeń zostały opracowane indywidualnie przez rehabilitanta. Wystandaryzowanie polegało na wykonaniu EKG wysiłkowego i ocenie VO₂max na cykloergometrze. Pacjentki ćwiczyły 2 razy w tygodniu po 30 mi-

nut na ergometrze, a stopień wysiłku fizycznego określono na 60-80% VO₂max ocenianego indywidualnie.

Przed rozpoczęciem programu oraz po pierwszym i po dwóch kolejnych miesiącach wykonano następujące badania:

Ogólna ocena stanu zdrowia

U każdej pacjentki przeprowadzono badanie fizykalne, wykonano pomiar ciśnienia krwi, masy ciała, wzrostu, wyliczono wartość wskaźnika BMI i WHR. Procentową zawartości tkanki tłuszczowej badano za pomocą pomiaru oporu elektrycznego ciała (metoda impedancji) przy użyciu aparatu Maltron Body Fat Analyzer (68, 69).

Doustny test obciążenia lipidami (DTOL)

Trzy dni przed badaniem pacjentki stosowały dotychczasowy sposób żywienia, z wyeliminowaniem alkoholu oraz napojów zawierających kofeinę (kawa, coca-cola). W dniu po-

Czas pobrania	0	2 godz.	4 godz.	6 godz.	8 godz.
Oznaczenie stężenia	triglicerydów	triglicerydów	triglicerydów	triglicerydów	triglicerydów
	insuliny	insuliny	insuliny	insuliny	insuliny
	leptyny	FFA	leptyny	leptyny	leptyny
	FFA		FFA		FFA

Tab.2 Schemat pobierania krwi na badania biochemiczne podczas DOTL (FFA- wolne kwasy tłuszczowe)

przedzającym badanie ostatni posiłek (2 kromki pieczywa bez dodatków, gorzka herbata) pacjentki spożywały o godz.18.00. Po tym posiłku do rana następnego dnia dozwolone było jedynie picie niesłodzonych napojów (min. 0,5 l/dobę).

W dniu badania pacjentki zgłaszały się na badania na czczo. Próbkki krwi na badania biochemiczne pobierano zgodnie z schematem przedstawionym w tabeli 2

Po założeniu venflonu do żyły łokciowej i pobraniu krwi do badań wyjściowych pacjentki spożywały standardowy posiłek (70), składający się z następujących produktów: pieczywo jasne (100 g), masło (20 g), ser podpuszczkowy (60 g), jaja (100 g), majonez (40 g), sok pomarańczowy (250 ml). Czyli podczas DOTL dostarczano 1033 kcal, a w tym: 20% białka, 40% węglowodanów, 40% tłuszczów (50% stanowiły nasycone kwasy tłuszczowe, 40% jednonie-

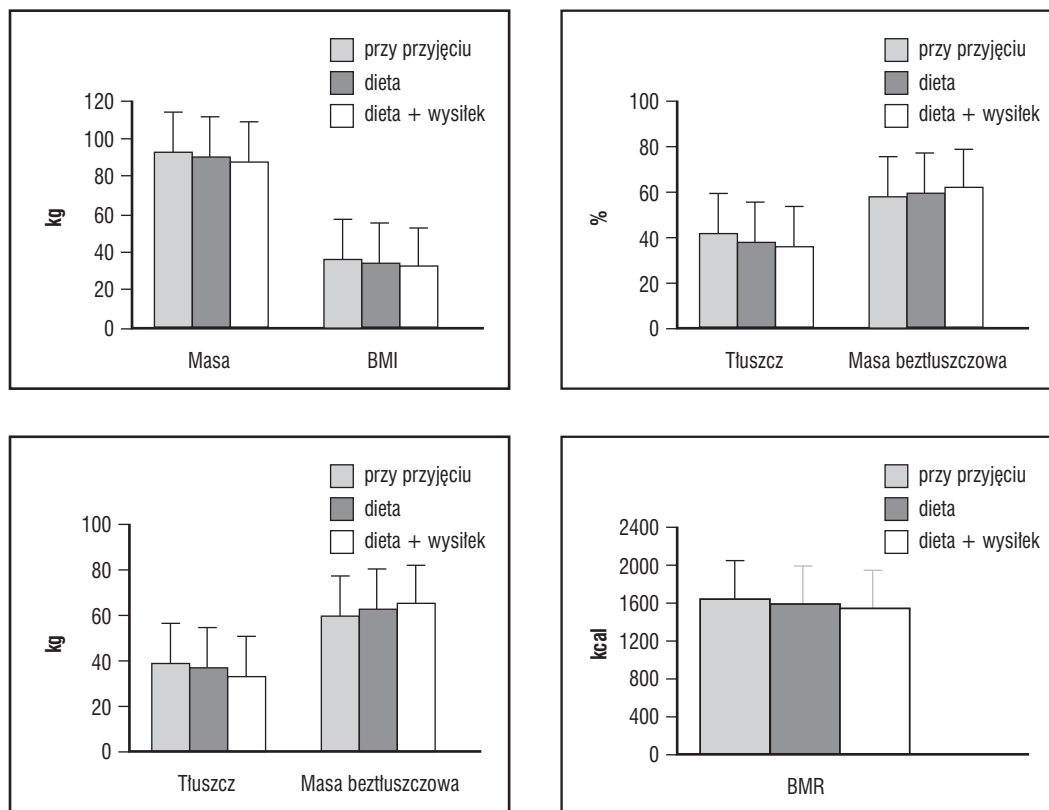
nasycone kwasy tłuszczowe, 10% wielonienasycone kwasy tłuszczowe). Przez cały czas trwania badania pacjentki piły bez ograniczeń ilościowych niegazowaną wodę mineralną.

Doustny test obciążenia glukozą (DTTG)

Test przeprowadzono 3 dni po DOTL, zgodnie z wytycznymi WHO, używając 75 g glukozy. Próbkki krwi żyłnej na oznaczenie stężenia glukozy oraz insuliny pobierano pięciokrotnie, tj. w 0', 30', 60', 90', 120' testu.

Badania biochemiczne

Badania biochemiczne wykonywano w surowicy krwi żyłnej pobranej "na czczo" oraz w przebiegu testów DOTL i DTTG. Choleste-



Ryc.1 Wpływ diety i wysiłku fizycznego na zmianę masy ciała, index BMI i wskaźnik WHR, zawartość tkanki tłuszczowej i masy beztuszczowej w organizmie mierzonej aparatem Maltron. (n=17; masa: 88,3±8,96; *p<0,05 vs wartości wyjściowe; BMI: 34,7±3,9 *p<0,05 vs wartości wyjściowe; 34±4,2 **p<0,01 vs wartości wyjściowe; Tuszcz % (kg): 37,27±6,26 (32,87±7,24); *p<0,05 vs wartości wyjściowe; Masa beztuszczowa % (kg): 62,73±6,25 (53,10±6,17); *p<0,05 vs wartości wyjściowe; BMR- p: brak znamienności statystycznej)

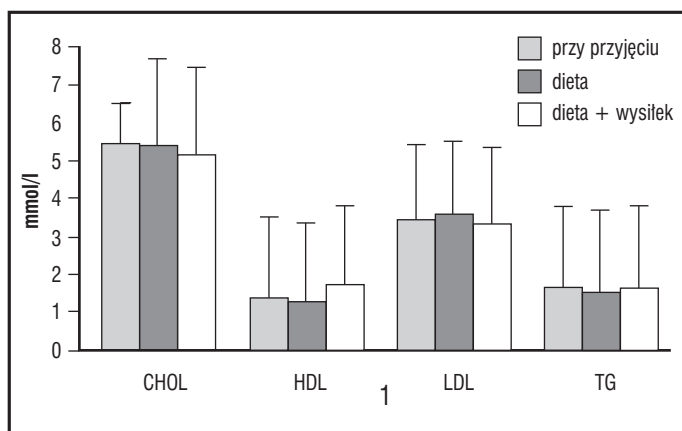
rol całkowity i HDL- cholesterol (po strąceniu $MgCl_2$ i heparyną) oraz triglicerydy oznaczono metodą kolorymetryczną używając zestawów firmy Cormay. Cholesterol LDL obliczono ze wzoru Friedewalda. Stężenie glukozy oznaczono metodą kolorymetryczną odczynnikami firmy Cormay. Stężenie insuliny oznaczono metodą radioimmunologiczną zestawem firmy Polatom Świerk, a poziom leptyny zestawem firmy Linco Research. Wolne kwasy tłuszczowe (FFA) oznaczano metodą kolorymetryczną w świeżo pobranych próbkach krwi zestawem firmy Roche.

Wyniki

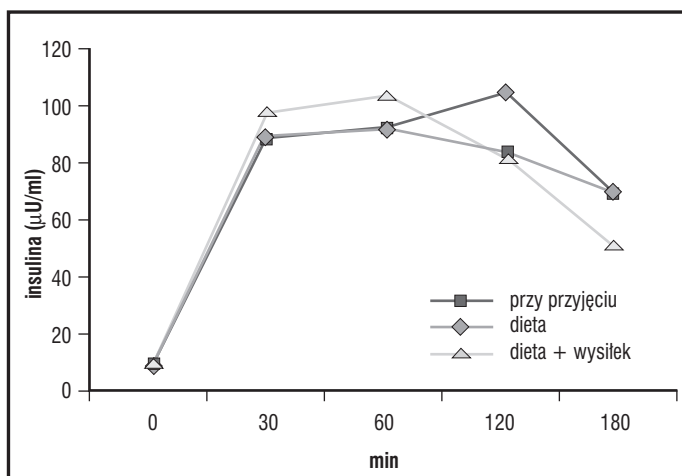
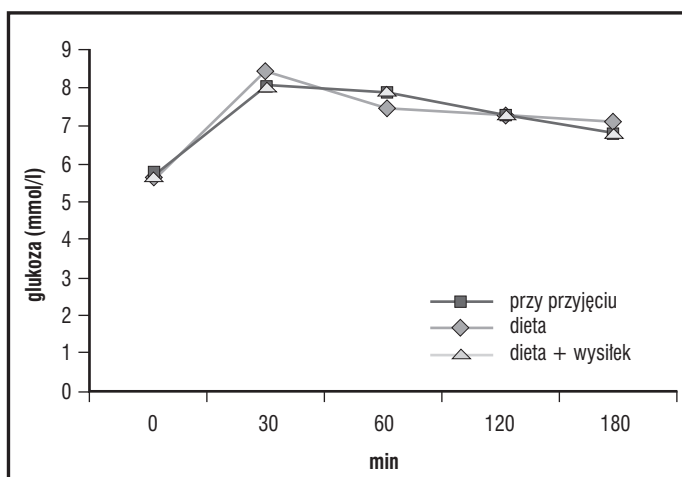
Uzyskane wyniki badań wskazują, iż u pacjentek z otyłością rodzinną dieta niskokaloryczna skojarzona z wysiłkiem fizycznym spowodowała redukcję całkowitej masy ciała wyrażonej przez obniżenie wybranych parametrów antropometrycznych – BMI i WHR, z jednoczesnym zmniejszeniem procentowego udziału tkanki tłuszczowej (Ryc. 1). Nie stwierdzono wpływu diety i wysiłku fizycznego na podstawową przemianę materii mierzoną za pomocą aparatu Maltron, wyrażoną przez BMR (Ryc. 1).

Stwierdzono nieznamienne statystyczną tendencję do obniżenia wartości parametrów lipidowych pod wpływem zastosowanej terapii (Ryc. 2). Podobne wyniki uzyskano w teście DTTG, kiedy wpływ diety w połączeniu z wysiłkiem fizycznym nie spowodował znamiennych statystycznie różnic w tolerancji glukozy (Ryc. 3). Jakkolwiek zwraca uwagę zmiana w przebiegu krzywej insulinemii i niższy, w porównaniu do wyjściowego, poziom insuliny po zakończeniu testu DTTG u pacjentek, które zakończyły leczenie wysiłkiem skojarzonym z dietą. Przebieg tej krzywej odbiegał już od wartości stwierdzonych w grupie zdrowych, równych wiekiem ochotników z naszej poradni. Po 30 minutach DTTG poziom insuliny u zdrowych pacjentów wynosi $35,5 \pm 17,2$ $\mu U/ml$.

Doustny test tolerancji lipidów (DOTL) wiąże się ze zmianami w stężeniach TG, FFA i insuliny (Ryc. 4). Stosowanie leczenia dietą nie wpłynęło w istotny sposób na stężenie TG, ale znamienne obniżyło poziom FFA podczas DOTL (Ryc. 4). Równocześnie obserwowano znamienne obniżenie ilości uwalnianej insuliny. Poziom leptyny podczas 8-godzinnego testu DOTL nie uległ istotnym zmianom. Obserwowano tendencję zmniejszenia się całkowitego poziomu leptyny we krwi w stosunku do wartości wyjściowych po zastosowaniu diety, a zwłaszcza diety połączonej z wysiłkiem fizycznym (Ryc. 4).



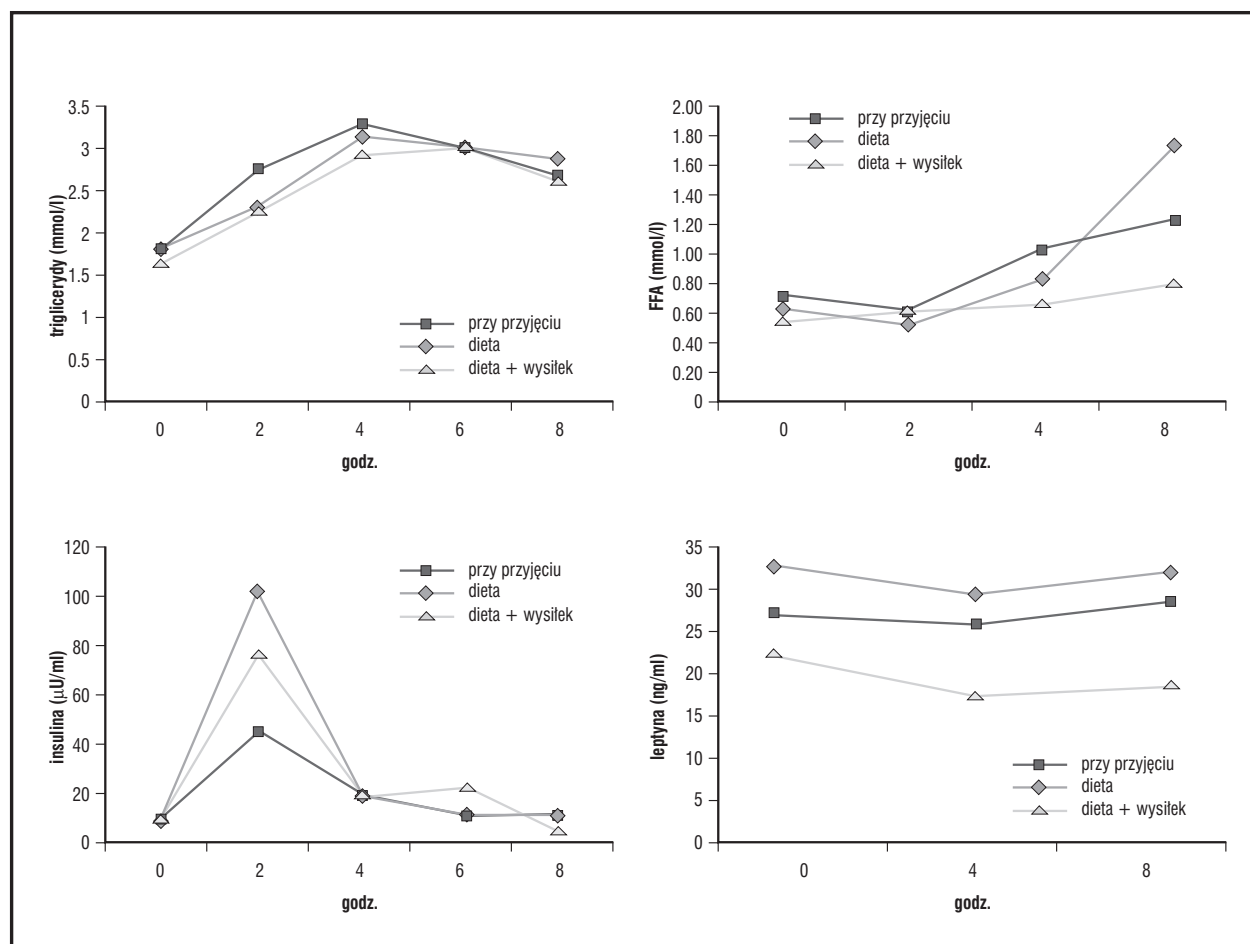
Ryc.2 Wpływ diety i wysiłku fizycznego na biochemiczne parametry gospodarki lipidowej. (n=17, p: brak znamienności statystycznej)



Ryc.3 Wpływ terapii dietą i wysiłkiem fizycznym na tolerancję glukozy u otyłych kobiet w DTTG. (n=17, p: brak znamienności statystycznej)

Omówienie wyników

W przeprowadzonych badaniach stwierdziliśmy, iż wysiłek fizyczny w połączeniu z dietą niskokaloryczną (1200 kcal/dobę) u kobiet z rodzinnie uwarunkowaną otyłością znacznie zwiększa redukcję masy ciała, i to nie tylko



Ryc.4 Wpływ terapii dietą i wysiłkiem fizycznym na lipemię poposiłkową u otyłych kobiet.

(n=17, BMI_{sr}=47,8±11, DOTL FFA p<0,003 vs wartości wyjściowe; w pozostałych badaniach brak znamiennej statystycznie różnicy).

mierzoną jako ubytek bezwzględnej masy tłuszczowej ciała, ale również wyrażoną przez parametry biochemiczne. Wprawdzie obserwowana tendencja obniżenia wartości parametrów lipidowych była nieznamienna statystycznie, ale stwierdzono, iż dieta w połączeniu z wysiłkiem fizycznym obniża poziom FFA, leptyny i insuliny, co obserwowaliśmy (71, 72).

Udowodniono, że wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych może być przyczyną rozwoju insulinooporności, wynikającą z wielu mechanizmów. FFA początkowo pobudzają komórki β do produkcji insuliny, będąc pierwotną przyczyną hiperinsulinemii (75, 76). Dopiero później, na skutek generacji wolnych rodników, dochodzi do zniszczenia komórek β i spadku uwalniania insuliny (późny okres cukrzycy typu 2) (77).

Hiperinsulinemia, jak wykazano w wielu pracach, jest niezależnym czynnikiem ryzyka sprzyjającym przebudowie ściany naczyń i rozwojowi miażdżycy (13, 78, 79). Powstanie proaterogennych lipoprotein, hiperglikemia, akumulacja FFA w krążeniu sprzyjają osłabieniu prawidłowych funkcji śródbłonna, wyrażonych przez wzrost jego przepuszczalności, aktywa-

cję płytek i komórek układu immunologicznego. Generowane podczas tego procesu wolne rodniki, cytokiny i czynniki wzrostu hamują ekspresję czynników protekcyjnych tj. tlenku azotu (NO) i prostacykliny (PGI₂), i powodują wzrost poziomu czynnika aktywującego płytki (PAI-1). Wszystkie te procesy przyspieszają tworzenie niestabilnej blaszki miażdżycowej (81, 82).

Oprócz hiperinsulinooporności, hiperglikemia jest spowodowana także pogorszoną utylizacją glukozy przez mięśnie szkieletowe w wyniku hamującego działania FFA na katabolizm glukozy w mięśniach. W okresie zwiększonego napływu FFA i nasilonego procesu ich spalania dochodzi w mięśniach szkieletowych do hamowania oksydacji glukozy. Za taki stan rzeczy odpowiada hamowanie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej przez pochodzący z lipidów acetylo Co-A (cykl Randle'a) (83, 84, 85). Prowadzi to do efektu "odbicia", powodującego zmniejszenie poboru glukozy przez mięśnie i w konsekwencji pogłębia insulinooporność (85).

Obniżenie stężenia FFA pod wpływem diety połączonej z wysiłkiem fizycznym jest wyni-

kiem zwiększenia ich β -oksydacji (stymulacja β -adrenergiczna, działanie endorfin, zmniejszenie apetytu) i wpływa korzystnie na poprawę tolerancji glukozy, obniża poziom insuliny i leptyny. To ostatnie zjawisko wydaje się odgrywać istotną rolę w zapobieganiu rozwojowi insulinooporności, gdyż u ludzi leptyna wydaje się być fizjologicznym antagonistą insuliny w sterowaniu przemianami gospodarki lipidowo-węglowodanowej (86, 87, 88).

Podsumowując można stwierdzić, że stosowanie samej diety i mobilizacja FFA z depot tkankowego może okresowo pogarszać insulino-wrażliwość i zwiększać wartości czynników ryzyka rozwoju miażdżycy (wzrost insulinooporności). Zastosowanie umiarkowanego wysiłku fizycznego w połączeniu z dietą redukcyjną wpływa korzystnie nie tylko na masę ciała i ilość tkanki tłuszczowej, ale także stanowi istotny czynnik wpływający na szybkość eliminacji FFA z krążenia (89). Dlatego też wcześnie wykrycie pewnych mutacji (m.in. mutacji lipazy lipoproteinowej, ograniczającej apetyt) może w istotny sposób przyczynić się do

zmniejszenia nie tylko masy ciała u osób otyłych, ale również do zmniejszenia ryzyka występowania cukrzycy, nadciśnienia, ChNS, a w konsekwencji zmniejszyć wskaźnik śmiertelności wynikającej z tych schorzeń.

Praca została wykonana w ramach realizacji:

Projektu KBN 4P05D 01016

Projektu promotorskiego KBN 4P05D 05319

Projektu własnego DNWZ- W/130/P/L

Wyrażamy nasze serdeczne podziękowania Pani Zofii Baczy-Gorgoń, Pani Annie Zdzienickiej, Pani Anecie Sobesto i Paniom Pielęgniarkom za włożoną pracę i poświęcony czas.

Adres autorów:

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Katedra Biochemii Klinicznej

Zakład Biochemii Klinicznej,

ul. Kopernika 15a

31-501 Kraków

¹Instytut Rehabilitacji AWF-Kraków,

al. Jana Pawła 78

31-571 Kraków

Piśmiennictwo:

- Baranowska B, Białkowska M, Wasilewska- Dziubińska E, Pachocki R: Otyłość choroba cywilizacji, Bel Corp Scientific Publications Co, Warszawa 1994.
- The CHD- risk-map of Europe. The 1st Report of the WHO- Erica Project, Eur Heart J, 1988, 9 (supl1), 1-36.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Solomon CG, Willett WC, Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women, New Eng J of Med, 2001 Sep, 345(11):790-7.
- Valente AM, Strong W, Sinaiko AR, Obesity and insuline resistance in young people, Am Heart J, 2001 sep, 142 (3):440-4
- Campbell L, Rossner S, Management of obesity in patients with type 2 diabetes, Diab Med, 2001 May, 18 (5): 345-54.
- Rywik S, Broda G: Czy zmienia się zagrożenie miażdżycą w Polsce- wnioski dla praktyka., Czynniki Ryzyka, 1-2/97, 1997, 48-45.
- Chagnon YC, Peruse L, Bouchard C, Familial aggregation of obesity, candidate genes and quantitative trait loci., Curr Opin Lipidol 1997, 8, 205-211.
- Evans D, Wolf AM, Nellesen U, Ahle S, Kortner B, Kuhlmann HM, beisigle U, Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity, Int J of Obes 2001, Suppl 1, S19-21.
- Blundel JE, Cooling J, Routes to obesity: phenotypes, food choice and activity, Br J Nutr, 2000 Mar, 83(suppl 1):S33-8
- Obesity genes, BMJ 2001, 322:630-631.
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, Mc'Claren GE, The body mass index of twins who have been reared apart, New Eng J Med, 1990, 322:1483-7.
- Berke EM, Morden NE, Medical management of obesity, Amer Family Physi, 2000, 62(2):429-26.
- Liu S, Manson JE, Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity and the 'metabolic syndrom' as predictors of coronary heart disease, Cuurrent Opinion in Lipidology, 2001 Aug, 12(4):395-404.
- Melanson KJ, Mc'nnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wisko PF, Obesity and cardiovascular disease risk; research update, Cardiol in Rew, 2001, 9(4):2002-7
- Gupta R, Kaul V, Prakash H, Sarma M, Singhal S, gupta VP, Lipid abnormalities in coronary heart disease: a popultion- based case-control study, Ind Heart J, 2001, 53(3):332-6.
- Lovejoy JC, Smith SR, Rood JC, Comparison of regional fat distribution and health risk factors in middle age white and African American women- The Healthy Transitions Study, Obes Res, 2001, 9(1):10-6.
- Oldenburg B, Pijl H, Abdominal obesity: metabolic complications and consequences for the liver, Neder Tijdschirt voor Geneeskunde, 2001, 145(27):1290-4.
- Ross R, Fortier L, Hudson R: Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women., Diabetes Care 1996, 19: 1404-1411.
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund j, Chisholm DJ, Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women- direct measurements reveal a strong relationship in subject at both low and high risk of NIDDM., Diabetes 1996, 45, 633-638
- Peiris A, Sothmann M, Hennes M, Lee M, Wilson C, Gustafson A et al., Relative contribution of obesity and body fat distribution to alterations in glucose insulin homeostasis: predictive values of selected indices in premenopausal women., Am J Clin Nutr 1989, 49, 758-764.
- Despres J, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien P et al., Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women., Diabetes 1989, 38, 304-309.
- Zamboni M, Armellini F, Harris T, Turcato E, Micciolo R, Berganoardreis IA, et al., Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women., Am J Clin Nutr 1997, 66, 111-115.
- Carey DGP Abdominal Obesity, Current Opinion in Lipidologie 1998, 9, 35-40.
- Kissebah AH, Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease?, Diabetes Res Clin Pract 1996, 30 (Suppl 1), S32-S30
- Rosmond R, Bjorntrop P, Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution, Int J Obes Relat Metab Disord 1999, 23, 138-145.
- Defay R, Delcourt C, Ranvier M, Lacroux A, Papoz L and POLA Study Group, Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study, Int J of Obes 2001, 25 S12-S18.
- Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankine T, Snyder E, Sanda J, bouchard C, The human Obesity Gene Map: The 2000 update, Obes Rese, 2000, 9(2):135.
- Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouilland F, Ricquier D, Basdevant A, Guy-Grand B, Additive effect -3826A— G variant of uncoupling protein gene and Trp64arg mutation of the (3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity., Int J Obes Relat Metab Disord 1996, 20, 1062-1066.
- Perusse L, Langhal, Resemblance in energy intake contribution of genetic associated with high fat diet, Am J Clin Nutr, 1991 53:1134-37.

- 30.** Beamer BA, Yen C-J, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Schuldiner A, Association of the pro12ala variant in the peroxisom proliferator- activated receptor-2 gene with obesity in two Caucasian populations., *Diabetes* 1998, 47, 1806-1808. **31.** Cassell PG, Neverova M, Janmohamed S, Uwakwe N, Qureshi A, McCarthya Mi, et al., An uncoupling protein 2 gene variant associated with raised body mass index but not type II diabetes., *Diabetologia* 1999, 42, 688-692. **32.** Flavell DM, Torra Ip et al., Variation in the PPAR (gene is associated with altered function *in vitro* and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects., *Diabetologia* 2000, 43, 673-680. **33.** Fujiwara T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogi-hara T, Meta-analysis of the association of trp64arg polymorphism of (3-adrenergic receptor gene with body mass index., *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 2441-2444. **34.** Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doulcier AM, Perusse L, Bouchard C, DNA polymorphisms in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat., *Int J Obes Relat Metab* 1994, 18, 526-531
- 35.** Strosberg AD, Association of the (3-adrenoreceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status., *TIPS* 1997, 18, 449-455. **36.** Yosida T, Umekawa T, Beta3 adrenergic receptor polymorphism and obesity., *Nippon Rinsho* 1998 Jul, 56(7), 1871-1875. **37.** Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Transient increase in obese gene expression their food intake or insulin administration, *nature*, 1995, 377:527-29. **38.** Cusin J, saisburg A, Doyle P, Rohner- Jeanrenaud F, Jeanrenaud B, The ob gene and insulin, *Diabetes*, 1995, 44:1467-70. **39.** Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P, Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphism are highly frequently in obesity and associate with altered beta-2 adrenoceptor function., *J Clin Invest* 1997, 100, 3005-3013
- 40.** Collins S, Daniel KW, Rohlfms EM, Ramkumar V, Taylor IL, Gettys TW, Impaired expression and functional activity of beta 3- and beta-1-adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (c57BL/6Job/ob.) mice., *Mol Endocrinol* 1994, 8(4), 518-527. **41.** Sipiläinen R, Usitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M, Polymorphism of the (3-adrenergic receptor gene affects basal metabolic ratio in obese Finns., *Diabetes* 1997, 46, 77-80. **42.** Hoffstedt J, Poirier O, Thörne A, Lönnqvist F, Herrmann SM, Cambien F, Arner P, Polymorphism of the human β3-adrenoceptor gene forms a well- conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function., *Diabetes* 1999, Jan. **43.** Gagnon J, Mauriege P, Roy S, Sjöström D, Chagnon YC, Dionne FT, Oppert JM, Perusse L, Sjöström L, Bouchard C, The Trp64Arg mutation of beta 3- adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec family study and Swedish obese subjects cohort., *J Clin Invest* 1996, 98, 2086-2093. **44.** Strosberg AD, Pietri- Rouxel F, Function and regulation of the β3-adrenoceptor., *Tr in Pharmac vol Sci* 1996, 17, 373-381
- 45.** Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Schuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD, Genetic variation in the β3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity., *New Eng J Med.* 1995, 333 (6), 352-354. **46.** Oksanen L, Mustajoki P, Kaprio J, Janne O, Peltonen L, Kontula K, Polymorphism of the β3-adrenergic receptor gene in morbid obesity., *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, Dec, 20 (12), 1055-1061. **47.** Mantzoros CS, Ou D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos- Flier E, Flier JS, Activation of beta(3)adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice., *Diabetes* 1996 45 (7), 909-914. **48.** Ballor DL, Poehlman ET, Exercise training enhances fat- free mass preservation during diet- induced weight loss. A meta- analytical finding., *Int J Obesity* 1994, 18, 35-40. **49.** Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik IS, Wilmore IH, The effect of either high-intensive resistance or durance training on resting metabolic rate, *Am J Clin Nut*, 1992, 55:802-10
- 50.** Peohlman DT, Viers HF, Detze M, Influence of physical activity and dietary restraint on resting energy expenditure in young non-obese females, *canad J Physiol Pharma*, 1991, 69:320-326. **51.** Froguel P, Guy-Grand B, Clement K, Genetics of obesity: towards the understanding of a complex syndrome, *Press Med.* 2000 Mar, 18, 29(10):564-71. **52.** Doucet E, Imbeault P, Almeras N, Tremblay A, Physical activity and low- fat diet: is it enough to maintain weight stability in the reduced- obese individual following weight loss by drug therapy and energy restriction?, *Obes Reserch* 1999, 7(4), 323-333. **53.** Pavliou KN, Steffe WP, Lerman RH, Burrows V, Effects of dieting and exercise on lean body mass, oxygen, uptake and strenght., *Med. Sci Sports Exerc* 1985, 17, 466-471. **54.** Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Trembley A, Lupien PJ, Bouchard C, Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women., *Am J Physiol* 1991, 261, E159-167
- 55.** Leenen R, Van der Kooy K, Deurenberg P, Seidell JA, Weststrate JA, Schouten FJM, Hautvast JGAJ, Visceral fat accumulation in obese subjects: relation to energy expenditure and response to weight loss., *Am J Physiol* 1992, 263, E913-919. **56.** de Vries WR, Bernards NT, de Rooij MH, Kopschhaar HP Dynamic exercise discloses different time-related responses in stress hormones. *Psychosom Med* 2000 Nov-Dec;62(6):866. **57.** Kopf-farb AH, Hatfield BD, Storz GA, Flynn MG. Serum beta-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Med Sci Sports Exerc* 1987 Apr;19(2):78-82. **58.** Doucet E, Imbeault P, Almeras N, Tremblay A, Physical activity and low fat diet: is it enough to maintain weight stability in the reduced- obese individual following weight loss by drug therapy and energy restrictin?, *Obs Res*, 1999 Jul, 7(4):323-33. **59.** Pietrol Di, John B, Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues, *Med Sci Sports Exerc*, 1999 Nov, 31(suppl 11):S 542-6
- 60.** Dela F, Mikieis KJ, Sonne B, Galbo H, Effect of training on interaction between insulin and exercise in human muscle., *J Appl Physiol* 1994, 76, 2386-2393. **61.** Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Kahn BB, Ferrara CM, Shepherd P, Fisher EC, Wolfe RR, et al., Exercise increase muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance., *Am J Physil* 1993, 264, E855-862. **62.** Gao J, Ren J, Gulve EA, Holloszy JG, Additive effect of contractions and insulin on GLUT-4 translocation into the sarcolemma., *J Appl Physil* 1994, 77, 1597-1601. **63.** Nazar K, Kuciabla-Uścifko H, Aktywność ruchowa w zapobieganiu i leczeniu otyłości, *Polski Tygodnik Lekarski* 1995, Supl 1. **64.** Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related co-morbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 Jul 18;133(2):92-103
- 65.** Brown MD, Moore GE, Korytkowski MT, McCole SD, Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension* 1997 Dec;30(6):1549-53. **66.** Kriska AM, Pereira MA, Hanson RL, de Courten MP, Zimmet PZ, M.M. Alberti KG, Chitson P, Bennett PH, Venkat Narayan KM, Knowler WC, Association of Physical Activity and Serum Insulin Concentrations in Two Populations at High Risk for Type 2 Diabetes but Differing by BMI *Diabetes Care* 24:1175-1180, 2001. **67.** Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Fey-Hevett B, Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercis, *New Eng J Med*, 1988, 319:1173-1179. **68.** Lukaski, Johnson PE, Bolonchen WW, Lykken GI, Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurement of human body, *Am J of Clin Nutr*, 1985 Apr, 41:810-17. **69.** Meguid MM, Chen M, Chung RP, Oates RR, Bioelectrical Impedance (BIA) method in body composition study, *Jor of Parental & Enternal Nutrition*, 11/N; Jan/feb, 1987
- 70.** Coyderc et al., *Am Nutri Metabol*, 1998, 48, I. **71.** Landt M, Lawson GM, Helegeson JM, Davila-Roman VG, Landenson JH, Jaffe AS, Hickner RC, Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations, *Metabolism*, 1997 Oct, 46(10):1109-12. **72.** Torjman MC, zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV, Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise, *Int J Sports Med*, 1999 Oct, 20(7):444-50. **73.** Elejalde Guerra Ji, Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment, *Annales de Medicina Interna*, 2001 Jun, 18(6):326-35. **74.** Kinley S, Libby P, Ganz P, Endothelial function and coronary artery diseases, *Curr Opin In Lipidology*, 2001 Aug, 12(4):383-9
- 75.** Festa A, small, dense low density lipoprotein (LDL) and insulin resistance syndrome (IRS), *Clinica y laboratorio*, 2001, 47(3-4):111-8. **76.** Cohn G, Valdes G, Capuzzi DM, Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance, *Curr cardiol raports*, 2001 Sep, 3(5):416-23. **77.** Bakker S-JL, Jzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ, Cytosolic triglicerydes and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and (-cell failure?, *Atherosclerosis*, 148 (2000) 17-21. **78.** Smiley T, Oh P, Shane LG, The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes-a systematic review, *Canadian J Of Cardiol*, 2001 Jul, 17(7):797-805. **79.** Chander R, Kuhnner PA, Laws Houghton J, Endothelia dysfunction and progressive coronary atherosclerosis: sequential invasive studies in a patient with multiple cardiac risk factors, *J of Inv Card*, 2001 Aug, 13(8):601-4
- 80.** Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Hamman MR, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R, Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance and Atherosclerosis study (IRAS), *Invest Circulation*, 1996, 93:1809-17. **81.** Józkwicz A, Pankiewicz J, Dulak J, Partyka Ł,

Wybrańska I, Dembińska-Kieć A, Nitric oxide mediates the mitogenic effects of insulin and vascular endothelial growth factor but not leptin in endothelial cells, *Acta Bioch Pol*, 1999, 46:703-15. **82.** Jabrocka A, MotykaM, Kieć-Wilk B, Niedbał S, Dembińska- Kieć A, Otyłość i cukrzyca, *Czynniki Rzyzka* 1-2/2001, S:10-30. **83.** Kelley DE, Goodpaster BH, Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance, *Diab Care* 2001 May, 24(5):933-41. **84.** Randle PJ, regulatory incretions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years, *Diabe Metab rev*, 1998, 14:263-83

85. Roden M, price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI, Mechanism of free fatty acid induced insulin resistance in humans, *J Clin Inves*, 1996, 97:2859-65. **86.** Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW, heiman ML, Stephens T, Koivisto VA, Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man, *Eur J Clin Invest*, 1997 Mar, 27(3):206-11. **87.** Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Ronnema T, Tilvis RS, Serum leptin and longevity, *Aging (Milano)*, 1998 Dec, 10(6):449-54. **88.** Reidy SP, Weber J-M, Leptin : as essential regulator of lipid metabolism, *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 125 (2000) 285-297. **89.** Berraondo B, Martinez JA, Free fatty acids are involved in the inverse relationship between hormon-sensitive lipase (HSL) activity and expression in adipose tissue after high- fat feeding or (-3 adrenergic stimulation, *Obes research*, 8(3),225.



dr. med. W. Sinkiewicz

Mastocyt – komórka

o różnym obliczu w rozwoju choroby niedokrwiennej serca

Udział mechanizmów odpornościowych w procesie miażdżycowo-zakrzepowym

Choroba niedokrwiennej serca ma bez wątpienia złożoną i wieloczynnikową etiologię i jakkolwiek wydaje się, że dokładnie poznano jej główne czynniki ryzyka, to jednak uważa się współcześnie, że u 50% osób zapadających na zawał serca nie udaje się zidentyfikować zasadniczego czynnika predysponującego.

W powyższej sytuacji można przypuszczać, że nie znamy wystarczająco dokładnie patomechanizmu choroby niedokrwiennej, a świadomość tej okoliczności uzasadnia konieczność podejmowania nowych badań i rozpatrywania nieuwzględnianych uprzednio elementów patogenetycznych, w tym możliwości udziału układu immunologicznego.

W okresie ostatniego dwudziestolecia zaczęto dostrzegać i doceniać ważną rolę mechanizmów odpornościowych w rozwoju miażdżycy (1, 2, 3).

Ostatnio uzyskane dowody wskazują, że w rozwoju zmian miażdżycowych biorą udział zarówno komórkowe jak i humoralne procesy odpornościowe. W ścianie miażdżycowo zmienionych tętnic stwierdzano obecność pobudzonych makrofagów, limfocytów T, składników dopełniacza i komórek tucznych. Mediatorzy wydzielane przez te komórki przyczyniają się do wzrostu blaszki, jej destabilizacji oraz pęknięcia, co w efekcie prowadzi do ostrych zaburzeń klinicznych (4, 5). W krwioobiegach pacjentów z miażdżycą wykrywano przeciwciała

przeciwko utlenionym LDL, stwierdzano również krążące kompleksy odpornościowe złożone z LDL i skierowanych przeciw nim przeciwciał (6). Reakcja krzyżowa pomiędzy utlenionymi LDL a przeciwciałami przeciwkardiolipinowymi również wskazuje na związek miażdżycowo-zakrzepowy (7, 8).

O udziale humoralnych procesów odpornościowych świadczyć mogą podwyższone stężenia immunoglobuliny IgE (IgE), a także IgA, IgG, IgM – znajdujące w surowicy pacjentów z chorobą niedokrwiennej serca (9, 10, 11). Autorem pionierskich prac poświęconych roli immunoglobuliny E w chorobie niedokrwiennej serca jest Szczeklik i wsp. (12, 13, 14, 15, 16).

U niektórych chorych, którzy przeżyli zawał serca stwierdzano wysokie miana przeciwciał przeciw *Chlamydia pneumoniae*, co sugeruje, że proces miażdżycowy i związane z nim powikłania zakrzepowe mogą mieć podłoże infekcyjne (17). Sugeruje się, że również inne patogeny zakaźne, jak cytomegalowirus i *helicobacter pylori* mogą wyzwać i podtrzymywać reakcje zapalne w naczyniach wieńcowych (18).

Udział komórek tucznych w rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych

Mastocyty tkankowe i bazofile krwi obwodowej są głównymi komórkami inicjującymi reakcje alergiczne typu natychmiastowego.

Wynikiem zależnej od IgE aktywacji mastocytów jest uwalnianie mediatorów preformowanych, magazynowanych w ziarnistościach tych komórek, a także syntetyzowanych „de novo”. Do mediatorów preformowanych należą m.in. histamina, tryptaza, chymaza, heparyna, czynniki chemotaktyczne dla leukocytów obojętno-chłonnych i eozynofików, natomiast do czynników syntetyzowanych „de novo” należą, wśród innych, prostaglandyny, leukotrieny, czynnik aktywujący płytki (PAF), tromboxan B₂ i kallikreina (19, 20).

Badania immunohistochemiczne tryptazy i chymazy w ziarnistościach komórek tucznych u ludzi umożliwiły identyfikację dwóch typów mastocytów: MCT i MCTC. Mastocyty MCT, odpowiedniki zwierzęcych komórek błon śluzowych, zawierają tylko tryptazę, a ich głównym proteoglikanem jest siarczan chondroityny, zaś mastocyty MCTC, odpowiedniki zwierzęcych komórek tkanki łącznej, wytwarzają tryptazę, chymazę oraz heparynę (21, 22). Większość mastocytów zlokalizowanych w naczyniach wieńcowych, zwłaszcza w miejscach brzeźnych blaszek miażdżycowych, zawiera zarówno tryptazę jak i chymazę (23).

Ilość i różnorodność mediatorów uwalnianych z mastocytów w procesach patologicznych może ukazywać, w zależności od rodzaju pobudzenia, różne oblicze mastocyta. Klasycznym przykładem stymulacji komórki tucznej jest jej aktywacja poprzez IgE. W degranulacji mastocyta z udziałem IgE odpowiedni antygen jest związany z dwiema lub więcej cząsteczkami IgE, łączącymi się z komórką tuczną za pośrednictwem receptorów o wysokiej swoistości FcεRI. Pobudzenie komórki tucznej z udziałem „fizjologicznych stymulantów”, jak IgE, składników C3 i C5 dopełniacza, powoduje wydzielenie z mastocytów mediatorów, między innymi histaminy, heparyny i obojętnych proteaz (24). Jednakowoż stwierdzono, że komórki tuczne mogą być pobudzone do degranulacji również bez udziału IgE, np. za pośrednictwem dopełniacza, limfocytów T i makrofagów (25).

Już przeszło czterdzieści lat temu Pomerance zaobserwował, że ilość komórek tucznych w przydancie naczyń wzrastała z progresją miażdżycy, przy czym większą ilość mastocytów stwierdzał w naczyniach wieńcowych zawierających świeże i organizujące się skrzepliny, a mniejszą ich liczbę przy skrzeplinach w pełni zorganizowanych (26). W następnych latach stwierdzono, że rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych związany był z większą ilością komórek tucznych nie tylko w przydancie naczyń wieńcowych, ale znajdujących też między myocytami i w intymie naczyń (27). Tętnice miażdżycowo zmienione zawierały więcej histaminy niż prawidłowe (28).

Mediatory uwalniane z ziarnistości:	histamina, heparyna, tryptaza, chymaza, karboxypeptydaza A, stromolizyna 1 (MMP-3)
Nowo formowane cytokiny:	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, TNF-α
Nowo formowane czynniki wzrostu:	GM-CSF, b-FGF, SCF
Nowo formowane chemokiny:	IL-8, RANTES, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaksyna
Nowo formowane mediatory kwasu arachidonowego	PGD ₂ , LTC ₄
Inne mediatory:	Adenozyna, O ₂

Tab.1 Mediatory wydzielane przez komórki tuczne (wg. S. T. Holgate. Clinical and Experimental Allergy. 2000, 30, supl. 1, 28-32)

Liczne komórki tuczne znajdowano najliczniej w miejscach pękniętych blaszek miażdżycowych, a zwłaszcza w miejscach brzeźnych blaszek, które są najbardziej podatne na pęknięcie (29, 30, 31). Falck i Halgunset nie stwierdzali jednakże istotnej korelacji pomiędzy ilością komórek tucznych w przydancie a zwężeniem naczyń (32).

Przypuszcza się, że istnieje wiele związków między rozwojem zmian miażdżycowych i związanych z nimi powikłań zakrzepowych, a stężeniem IgE i pobudzeniem antygenowym komórek tucznych (33). Obecność mastocytów w obrębie i wokół naczyń wieńcowych wskazywać może, że krążące alergeny, leki i inne aktywne substancje mogą stosunkowo łatwo wchodzić w reakcje z tymi komórkami (34). Stwierdzono, że w wyniku miejscowej stymulacji antygenowej komórek tucznych, na których powierzchni znajdują się IgE, może dojść w ścianie naczynia tętniczego do powstania komórek piankowatych poprzez wychwyt LDL z udziałem makrofagów (24, 35, 36). Kovanen w swoich obserwacjach wykazał, że pod wpływem związków aktywujących i degranulujących w sposób klasyczny komórki tuczne, dochodzi do tworzenia tzw. remnantów ziarnistości wydzielniczych, złożonych z proteoglikanów heparynowych usieciowanych przez cząsteczki chymazy. Chymaza trawi związany z remnantami białkowy składnik LDL - apolipoproteinę B-100 (apoB-100) na polipeptydy będące substratem dla karboxypeptydazy A. Uwolnione i niestabilne przez to cząsteczki LDL łączą się ze sobą w większe agregaty lipidowe, tworząc olbrzymie krople lipidowe składające się nawet ze 100 cząsteczek LDL. Adsorbowane w wielkich ilościach na remnantach są następnie fagocytowane przez makrofagi tworząc komórki piankowate (30, 37, 38). Wykazano również, że aktywowane mastocyty mogą hamować wsteczny obrót cholesterolu z komórek piankowatych intymy za pośrednic-

twem HDL-lipoprotein, poprzez udział chymazy trawiącej apo A-I oraz apo A-IV (39). Chymaza może ponadto trawić bezpośrednio kolagen typu IV i V, elastynę, lamininę i fibronektynę. Chymaza i tryptaza mogą również aktywować wytwarzane m.in. przez limfocyty T i komórki piankowe proenzymy metalloproteinaz, degradujących substancję międzykomórkową tkanki łącznej (MMPs), zwłaszcza MMP-1 (kolagenaza), MMP-3 (stromielizyna 1) i MMP-9 (żelatynaza B), przejawiające swą aktywność zwłaszcza w rejonach brzeżnych blaszek miażdżycowych, a więc miejscach największego nagromadzenia mastocytów (40). Uwalnianie przez komórki tuczne czynnika martwicy guza alfa (tumor necrosis factor α , TNF- α), silnej cytokiny prozapalnej, może dodatkowo nasilać pękanie wrażliwych blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych (41). W badaniach klinicznych pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną Kaartinen wykazał, że istnieje korelacja pomiędzy stężeniem TNF- α i MMP-9, a nasileniem przebiegu choroby (42). Obecność mastocytów stwierdzano również w miejscach wapnienia blaszek miażdżycowych (43) oraz w sąsiedztwie kapilarów wnikaających do naczyń w miejscach już nawet wczesnych zmian miażdżycowych (44).

Rola komórek tucznych w regulacji krzepnięcia i fibrylizy

Szereg doniesień wskazuje na rolę komórek tucznych w hemostazie krwi przez wydzielane w stanach pobudzenia mastocytów mediatory, przy czym uważa się, że efekt ich działania może być różny zależnie od rodzaju czynnika aktywującego te komórki.

Wykazano, że komórki tuczne biorą udział w procesie endogennej fibrylizy. Wydzielają mianowicie tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) i nasilają ekspresję receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA) (45, 46, 47). W przeciwieństwie do innych komórek wytwarzających tPA (komórki śródbłonna, makrofagi), mastocyty nie wydzielają jednak inhibitorów aktywatora plazminogenu PAI-1, PAI-2 i PAI-3 (47). W aktywności profibrynolitycznej komórek tucznych ma udział histamina, przez podwyższanie wskaźnika tPA/PAI, i tryptaza mająca zarówno właściwości prourokinazy (48) jak fibrynogenolityczne (47). Histamina ponadto przejawia swoje antykoagulacyjne działanie poprzez regulację aktywności trombomoduliny (49), tryptaza przez inaktywację wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK) i fibrynogenu (50), a chymaza przez rozszczepienie trombiny (51). Heparyna działa antykoagulacyjnie, m.in. jako kofaktor antytrombiny III (47). Ponadto proteoglikany

heparynowe wydzielane z pobudzonego przez receptor Fc ϵ RI mastocyta blokują czynnik Xa i interakcję między płytkami a kolagenem, a w konsekwencji aktywację i agregację płytek (52), jednakże w innych okolicznościach aktywacja komórek tucznych może powodować spontaniczną agregację płytek z udziałem składowych dopełniacza (53). Tryptaza w kompleksie z proteoglikanem heparyny może zapobiegać krzepnięciu, przynajmniej w miejscu jej wydzielania. Badania reakcji natychmiastowej w skórze wykazały brak depozytów fibryny wokół miejsc z zaktywowanymi komórkami tuczными (50, 51). Stwierdzono, że w reakcjach nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, zwykle nie stwierdza się w skórze złogów włókniaka, co przypisuje się działaniu proteoglikanów heparyny, wydzielanych przez zaktywowaną komórkę tuczną (54).

Obserwacje kliniczne wskazujące na udział komórek tucznych w zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego

W literaturze znane są doniesienia opisujące zaburzenia rytmu i epizody ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, z zawałem serca włącznie, w przebiegu reakcji anafilaktycznych (55, 56, 57). Większą kurczliwość naczyń wieńcowych prowokowaną przez histaminę, PGD2 i LTC4 stwierdzano u osób z chorobą niedokrwinną serca w miejscach nasilonych zmian miażdżycowych (58). Objawy kliniczne choroby wieńcowej związane z toczącymi się procesami alergicznymi i potwierdzone zmianami w ekg niektórzy określają nawet terminem „alergiczna dusznica bolesna” czy też „alergiczny zawał serca” (59).

W wykonanych badaniach w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych AM w Bydgoszczy metodą Holtera 48-godzinnego zapisu ekg u 13 pacjentów z pyłkowicą oraz u 11 osób z potwierdzoną endoskopowo, histologicznie i immunologicznie alergią pokarmową, nie stwierdziliśmy ani w czasie, ani po bezpośredniej prowokacji alergenem uczulającym, istotnych zaburzeń rytmu i przewodzenia (60).

Jak dotychczas, nieliczne są doniesienia dotyczące monitorowania mediatorów wydzielanych przez komórki tuczne w ostrych zespołach wieńcowych. Pomimo że powszechnie znanym wskaźnikiem reakcji alergicznej typu natychmiastowego jest histamina, jednakże kilka czynników ogranicza oznaczanie stężenia histaminy jako praktycznego wskaźnika reakcji alergicznej. Histamina wytwarzana zarówno w bazofilach krwi obwodowej jak też w mastocytach tkankowych, uwalniana jest z komórek przez podobne mechanizmy, dlatego źródło jej wytwarzania jest trudne do ustalenia.

Czas półtrwania histaminy jest krótki, wynosi zaledwie kilka minut, po czym ulega ona szybkiej degradacji i wydalaniu przez nerki, dlatego praktycznie oznaczanie jej poziomu nie ma znaczenia klinicznego (4).

Opracowanie metody oznaczania tryptazy, prawie wyłącznie wytwarzanej w mastocytach, pozwoliło natomiast na rzeczywistą ocenę rozwoju reakcji alergicznej mediowanej przez IgE i ocenę swoistej aktywności mastocyta (26). Prawidłowe stężenie tryptazy w osoczu lub surowicy wynosi poniżej 5 µg/l. Stężenia powyżej 10 µg/l, sięgające nawet 1000 µg/l, obserwowano w sezonowej anafilaksji. Tryptaza dyfunduje w tkankach wolniej niż histamina, ponieważ występuje w tkankach w kompleksach z heparyną i ma duży ciężar cząsteczkowy. Czas biologicznego półtrwania tryptazy wynosi 1,5-2,5 godziny, a jej podwyższone stężenie po prowokacji alergenowej obserwowano po 15-30 minutach (4).

Cuculo i wsp. obserwowali podwyższone poziomy tryptazy w czasie epizodów bólowych spontanicznej duszniczy bolesnej, lecz nie po niedokrwieniu prowokowanym ergonowiną, co sugeruje, że komórki tuczne w niestabilnej duszniczy bolesnej może aktywować nieznany bodziec (61). W grupie badanych przez nas 48 chorych po świeżym zawale mięśnia sercowego, stwierdziliśmy średnie wyższe, aczkolwiek statystycznie nieznamiennie stężenia tryptazy w surowicy (8,85 µg/l) chorych zmarłych w przebiegu choroby, w porównaniu z grupą osób o pomyślnym przebiegu zawału (5,62 µg/l) (62).

W innej grupie analizowanych przez mnie chorych najwyższe średnie stężenie tryptazy odnotowano u chorych z dusznicą niestabilną i było ono istotnie wyższe, w porównaniu zarówno z chorymi z zawałem serca ($p < 0,05$) jak i z grupą kontrolną ($p < 0,001$), co jest zgodne również z obserwacjami Filipiaka i wsp. (63, 64). Oceniając stężenie 8,3 µg/l jako górną granicę stężeń prawidłowych (średnie stężenie tryptazy w grupie kontrolnej $5,6 \pm 1,36 + 2$ odchylenia standardowe), stężenie tryptazy również u chorych z dusznicą niestabilną mieściło się w granicach normy. Mierzone tą samą metodą, było ono zbliżone do obserwowanego przez Deliargyrisa i wsp., którzy stwierdzali istotnie podwyższone stężenia tryptazy u chorych ze stabilną dusznicą bolesną potwierdzoną angiograficznie, w porównaniu z pacjentami bez zmian w koronariografii ($p < 0,003$) (65). Najwyższe stężenie u obserwowanych przez nas chorych z zawałem wynosiło 20,40 µg/l i stwierdzono je u chorego, u którego nastąpił zgon w czasie choroby. Stężenie tryptazy nie zależało również od wieku badanych osób, jak również nie różniło się u osób przyjętych do szpitala poniżej i powyżej 3 godzin od po-

czątku bólu wieńcowego. Wykazano też, że średnie stężenie tryptazy w surowicy mężczyźni było istotnie statystycznie niższe niż u kobiet ($p < 0,02$), ale również mieściło się w przedziale normy. Ocena średnich stężeń tryptazy u chorych z pomyślnym przebiegiem zawału i u chorych, u których wystąpiły powikłania, nie wykazała istotnych statystycznie różnic, ale średnie wyższe stężenia tego markera komórki tucznej obserwowano u chorych, który zmarli oraz u chorych z powikłaniami ocenianych razem: ze zgonem, chorych z dorzutem zawału i chorych z wydolnością II i III stopnia Killip-Kimballa (64).

Edston i Hage-Hamsten, na podstawie pośmiertnych oznaczeń tryptazy i IgE w naczyniach wieńcowych u chorych zmarłych w mechanizmie nagłej śmierci z zakrzepem w naczyniu wieńcowym, stwierdzili większą liczbę mastocytów w naczyniach wieńcowych w porównaniu z ilością tych komórek znajdujących w mięśniu sercowym i śluzówce dróg oddechowych. Nie stwierdzili natomiast różnic w stężeniach tryptazy, pomimo że ilość mastocytów w naczyniach wieńcowych była wysoko statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej ($p < 0,002$). Nie obserwowano również zużycia składników dopełniacza C3 i C4, stwierdzanego zwykle w przebiegu reakcji anafilaktycznej (66). Podobnie van Haelst i wsp. nie stwierdzali różnic w stężeniach tryptazy w surowicy pomiędzy chorymi ze świeżym zawałem serca, niestabilną dusznicą bolesną i osobami z grupy kontrolnej (67), a Schwartz i wsp. w grupie 9 chorych ze świeżym zawałem serca tylko u 1 osoby stwierdzili podwyższone stężenie tryptazy (4).

Uwagi końcowe

Stwierdzana większa liczba mastocytów u osób z chorobą niedokrwinną serca może wskazywać, że w zależności od rodzaju czynnika stymulującego, komórki tuczne poprzez wydzielanie aktywnych substancji odgrywają różną rolę w zmieniających się mikrowarunkach patofizjologicznych, mających wpływ na fenotyp mastocytów i wydzielane mediatory biochemiczne.

Ważnym podkreślenia jest fakt, że, jak wykazali Marone i wsp., komórki tuczne serca ludzkiego różnią się nie tylko funkcją komórek i zawartością wydzielanych mediatorów od mastocytów położonych w innych anatomicznie miejscach, np. w skórze czy płucach, ale również m.in. tym, że mogą być aktywowane zarówno przez czynniki immunologiczne jak i nieimmunologiczne. Ponadto w samej tkance serca ich położenie ma istotne znaczenie dla ich aktywności (4). W sercu komórki tuczne

znajdują się zarówno pomiędzy myocytami, jak i w pobliżu naczyń, obecne są przydane i intymie, a ich ilość zależy od nasilenia procesu miażdżycowego. Różna jest ich lokalizacja nawet w obrębie samej blaszki miażdżycowej, zarówno stabilnej jak i niestabilnej, w naczyniu z obecnością zakrzepu i bez skrzepliny (30). Większa jest liczba mastocytów u osób z czynnym procesem zapalnym mięśnia sercowego i kardiomyopią, niż u ofiar wypadków drogowych z sercem zdrowym (4, 68, 69). Inna jest rola komórek tłuszczowych w początkowym i późnym okresie aterogenezy, jak też w uszkodzonym powodu niedokrwienia mięśnia serca z (28, 30 31). W procesie zakrzepowo-miażdżycowym mogą, jak wyżej wykazano, przejawiać korzystną aktywność zwalniającą tworzenie zakrzepu i pobudzającą proces fibrynolizy oraz w zależności od czynnika wzbudzającego, indukować lub hamować agregację płytek.

Reasumując, oblicze mastocyta pokazuje nie tylko niekorzystne rysy, ale również można dojrzeć na nim pozytywne przebiegi. Jak się dzisiaj wydaje, mediatory wydzielane z aktywowanej komórki tłuszczowej mogą modelować przebieg choroby wieńcowej, nie tylko przyspieszając ale również hamując proces miażdżycowy, co zależy od szlaku aktywacji komórki i typu odpowiedzi układu hemostatycznego, związanej ze stopniem rozwoju blaszki miażdżycowej (70, 71).

Potrzeba jeszcze trochę czasu wypełnionego badaniami klinicznymi i eksperymentalnymi, by bardziej wnikliwie i wszechstronnie określić rolę tej komórki w układzie sercowo-naczyniowym człowieka, a zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca.

Streszczenie

Choroba niedokrwienne serca (chns) ma złożoną etiologię i do dnia dzisiejszego nie znamy wielu czynników jej rozwoju. W ostatnim okresie zwrócono uwagę na dużą rolę mastocytów w rozwoju miażdżycy naczyń, komórek dotychczas wiązanych z procesami alergicznymi i układem odpornościowym. Stwierdzono, że największa ilość komórek tłuszczowych znajduje się w miejscach zmienionej miażdżycowo ściany naczyniowej, zarówno we wczesnych jak i zaawansowanych stadiach rozwoju, a zwłaszcza w regionach brzeżnych blaszki miażdżycowej, łatwo podatnych na pęknięcie.

Komórki tłuszczowe odgrywają kluczową rolę w procesie zapalnym za pośrednictwem szeregu wydzielanych mediatorów, przez aktywację innych komórek zapalnych, m.in. limfocytów

T, makrofagów i komórek piankowatych oraz przez wpływ na metabolizm i obrót lipoprotein HDL i LDL.

Proteoglikany i proteazy z pobudzonych mastocytów odgrywają również ważną rolę w regulacji procesu krzepnięcia i fibrynolizy, ściśle związanych z rozwojem i powikłaniami procesu miażdżycowego.

Reasumując, komórki tłuszczowe mogą modelować przebieg choroby wieńcowej, nie tylko przyspieszając ale również hamując proces miażdżycowy, co zależy od szlaku aktywacji komórki i stopnia rozwoju blaszki miażdżycowej.

Summary

The etiology of ischemic heart disease (IHD) is complex and up till now a lot of factors influencing its development is unknown. In last years, the attention was paid to important role of mastocytes in vessels atherosclerosis development. So far, these cells were connected with allergic processes and immunological system. It was determined that the largest amount of mastocytes is located in atherosclerotic plaques of vessel wall, both in early and advanced development stadium of the disease, especially in marginal regions of plaque easily susceptible to split.

Mastocytes play crucial role in inflammatory process via many secreted mediators, activation of other inflammatory cells such as lymphocytes T, macrophages and foam cells and influence on metabolism and circulation of HDL and LDL lipoproteins.

Proteoglycans and proteases derived from activated mastocytes also play an important role in regulation of coagulation and fibrinolysis processes that are tightly connected with development and complications of atherosclerotic process.

Mastocytes may model the course of coronary disease not only by acceleration but also by inhibition of atherosclerotic process what depends on the path of cell activation and the degree of atherosclerotic plaque development.

Adres autora:

*Oddział Kardiologii
Szpital Wojewódzki
ul. Ujejskiego 75
85-183 Bydgoszcz*

Piśmiennictwo:

1. Fuster V.: Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994, 90, 2126-2146. 2. Libby P., Hansson G.K.: Involvement of the immune system in human atherogenesis: Current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest*. 1991, 64, 5-15. 3. Lopes-Virella M.F., Virella G.: Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994, 73, 155-167. 4. Marone G. de Crescenzo G., Adt M.: Immunological characterization and functional importance of human mast cells. *Immunopharmacology*. 1995, 31, 1-18
5. Moreno PR., Falk E., Palacios I.F. i wsp.: Macrophage infiltration in acute coronary syndrome: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994, 90, 775-778. 6. Bittner V.: Atherosclerosis and the immune system. *Arch. Intern. Med.* 1998, 158, 1395-1396. 7. Baker W.F. Jr., Bick R.L.: Antiphospholipid antibodies in coronary artery disease: a review. *Semin. Thromb. Hemost.* 1994, 20, 27-45. 8. Vaarala O., Manttari M., Manninen V. i wsp.: Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*. 1995, 91, 23-27. 9. Ebringer A., Rosenbaum M., Pincus N. i wsp.: Changes in serum immunoglobulin after myocardial infarction. *Am. J. Med.* 1971,30, 297
10. Hannu R., Duchateau J., Mascart F. i wsp.: Value of serum immunoglobulin assays in early myocardial infarction. *Pathol. Biol. Paris.* 1992, 40, 632-637. 11. Muscari A., Bozzoli C., Puddu G.M. i wsp.: Increased serum IgA levels in subjects with previous myocardial infarction or other major ischaemic events. *Cardiology*. 1993, 83(5-6), 383-389. 12. Dropiński J.: Atopia a zawał serca. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Collegium Medicum UJ. Kraków 1994. 13. Szczekliki A., Śladek K., Szerba A., Dropiński J.: Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation*. 1988, 77, 1245-1249. 14. Szczekliki A., Dropiński J., Góra P.F.: Serum immunoglobulin E and sudden cardiac arrest during myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 1993, 4 (11), 1029-1032
15. Szczekliki A., Jawień J.: Humoralna odpowiedź immunologiczna na uraz tkanki, cechująca się wzrostem stężenia immunoglobuliny E w surowicy krwi. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1995, 94, 495-505. 16. Szczekliki A., Królikowska W., Dropiński J., Musiał J.: Continuous generation of thrombin following acute myocardial infarction (AMI). *Thromb. Haemost.* 1993, 69, 296-296. 17. Nieminen M.S., Mattila K., Valtanen E. i wsp.: Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1993, 14, 12-16. 18. Libby P., Egan D., Skarlatos S.: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997, 96, 4095-4103. 19. Holgate S.T.: The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin. Exp. Allergy*. 2000 Jun, 30 Suppl 1, 28-32
20. Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cell. *Physiol. Rev.* 1997, 77, 1033-1079. 21. Brostoff J.: Nadwrażliwość - typ I. Komórki tuczne. W: Roitt I. Brostoff J. Male D.: *Immunologia* (wyd. pol.). Słotwiński Verlag. 2000, 22.6-22.9. 22. Galli S.J.: New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med.* 1993, 28 Jan., 328, 4, 327-265. 23. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T.: Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima: Demonstration of tryptase- and tryptase/chymase containing mast cells in normal intimas, fatty streaks, and in the shoulder region of atheromas. *Arterioscler Thromb.* 1994, 14, 966-972. 24. Metzler B., Qingbo X.: The role of mast cells in atherosclerosis. *Int Arch. Allergy Immunol.* 1997, 114, 10-14
25. Report from XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology. Madrid. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1996, vol.II, suppl.1, 1-9. 26. Pomerance A.: Peri-arterial mast cells in a patient with coronary atheroma and thrombosis. *J. Pathol. Bacteriol.* 1958, 76, 55. 27. Marone G., Crescenzo G., Marino I. i wsp.: The role of human heart mast cell in systemic and cardiac anaphylaxis. XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology. 1995, 459-466. 28. Kalsner S., Richards R.: Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984, 223, 1435. 29. Atkinson J.B., Harlan C.W., Harlan G.C. i wsp.: The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people. *Hum. Pathol.* 1994, 25, 2, 154-159
30. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T.: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 1995, 92, 5, 1084-1088. 31. Laine P., Kaartinen M., Penttilä A. i wsp.: Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*. 1999, 99/3, 361-369. 32. Falck G., Halgunset J.: Mast cells in human coronary arteries: in there any correlation with luminal narrowing? *APMIS* 1996, 104, 11, 834-839. 33. Kovanen P.T., Mäntäri M., Palosuo T. i wsp.: Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E and G, but not M. *Arch. Intern. Med.* 1998, 158, 1434-1439. 34. Rosito G.B.A., Tofler G.H.: Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiology Clinics*, 1996, 14, 2, 239-250
35. Kokkonen J.O., Kovanen P.T.: Low density lipoprotein degradation by mast cells: Demonstration of extracellular proteolysis caused by mast cell granules. *J. Biol. Chem* 1985, 260, 14756-14763. 36. Ma H., Kovanen P.T.: IgE-dependent generation of foam cells: an immune mechanism involving degranulation of sensitized mast cells with resultant uptake of LDL by macrophages. *Arteriosclerosis, Thromb. and Vasc. Biol.* 1995, 15, 6, 811-819. 37. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T.: Extracellular mast cells granules carry apolipoprotein B-100 containing lipoproteins into phagocytes in human arterial intima: functional coupling of exocytosis and phagocytosis in neighboring cells. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, 15, 2047-2054. 38. Penttikanen M.O., Oorni K., Ala Korpela M., Kovanen P.T.: Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J. Intern. Med.* 2000, 247, 359-370. 39. Lee M., Linstedt L.K., Kovanen P.T.: Mast cell mediated inhibition of reverse cholesterol transport. 1992, 12, 1329-1335
40. Nagase H.: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.* 1997, 378, 151-160. 41. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T.: Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation*. 1996, 94, 11, 2787-2792. 42. Kaartinen M., van der Val A.C., van der Loos C.M. i wsp.: Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 30(3), 606-612. 43. Jeziorska m., Mc Collum C., Woolley D.E.: Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries: association with mast cells and macrophages. *J. Pathol.* 1998, 185, 10-17. 44. Jeziorska m., Woolley D.E.: Local neovascularisation and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J. Pathol.* 1999, 188, 189-196
45. Bartholomew J.S., Woolley D.E.: Plasminogen activator release from cultured murine mast cells. *Biochem. and Biophys. Research Communications*. 1988, 153, 540-544. 46. Sillaber C., Banghastanian M., Hofbauer R. i wsp.: Molecular and functional characterization of the urokinase receptor on human mast cells. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 7824. 47. Valent P., Sillaber Ch., Banghastanian M. i wsp.: What have mast cells to do with edema formation, the consecutive repair and fibrinolysis? *Int Arch. Allergy Immunol.* 1998, 115, 2-8. 48. Stack M.S., Johnson D.A.: Human mast cell tryptase activates single chain urinary type plasminogen activator (pro-urokinase). *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 9416. 49. Hirokawa K., Aoki N.: Up-regulation of thrombomodulin by activation of histamine H₁ receptors in human umbilical-vein endothelial cells in vitro. *Biochem. J.* 1991, 276, 739-743
50. Schwartz L.B.: Tryptase, a mediator of human mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 86/4, 594-598. 51. Pejler G., Sodeerstrom K., Karlstrom A.: Inactivation of thrombin by a complex between rat mast-cell protease 1 and heparin proteoglycan. *Biochem J.* 1994, 299, 507-513. 52. Gardiner C., Harrison P., Chavada N. i wsp.: Platelet activation responses in vitro to human mast cell activation. *Br. J. Haematol.* 199, 106, 208-215. 53. Nilsson H, Johnell M., Hammer C.H. i wsp.: C3a and C5a are chemotaxins for human mast cells and act through distinct receptors via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *J. Immunol.* 1996, 157, 1693-1698. 54. Mathews K.P.: Urticaria and angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983, 72, 1
55. Engrav M.B., Zimmerman M.: Electrographic changes associated with anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. *West. J. Med.* 1994, 161, 602-604. 56. Kounis N.G., Zavras G.M.: Histamine induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *B.J.C.P. Summer*. 1991, 45, 121-128. 57. Wong S., Greenberger P.A., Patterson R.: Nearly fatal idiopathic anaphylactic reaction resulting in cardiovascular collapse and myocardial infarction. *Chest*. 1990, 98, 501-503. 58. Ginsburg R., Bristow M.R., Davis K. i wsp.: Quantitative pharmacologic responses of normal and ather-

rosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984, 69, 430-440. **59.** Kounis N.G., Zavras G.M.: Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation*. 1996, 94, 7, 1787-1793

60. Sinkiewicz W., Dziedziczko A., Błażejowski J. i wsp.: Is the method of direct provocation with extremely sensitizing allergen in patients with pollinosis and patients with food allergy cardiologically safe? *Med. Sci. Monit.* (w druku). **61.** Cuculo A., Summaria F., Schiavino D. i wsp.: Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after the ergonovine test variant angina. *Cardiologia* 1998, 43, 2, 189-193. **62.** W. Sinkiewicz, E. Żekanowska, M. Kotschy, A. Dziedziczko: The activity of mastocytes estimated by means of tryptase and endogenous heparin concentration in patients with favourable and unfavourable course of myocardial infarction. *Allergy (suppl.63)*. 2000, 55, 917. **63.** Filipiak K.J., Tarchalska-Kryńska B., Rdzanek A. i wsp.: Osoczowe stężenia tryptazy u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w okresie hospitalizacji w obserwacji odległej. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2001, 3, 1, 15-23. **64.** W. Sinkiewicz: Aktywność komórek tucznych mierzona stężeniem tryptazy w surowicy u osób z chorobą niedokrwienną serca. *Kardiol. Pol.* 2001, 55, 1-23

65. Deliargyris E.N., Dehmer G.J., Pye J.P. i wsp.: Mast cell tryptase: a new inflammatory marker in patients with stable coronary disease. *Eur. Heart J.* 2000. Vol.21, Abstr. Suppl., 159. **66.** Edston E., van Hage-Hamsten M.: Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis. *Int. J. Cardiol.* 1995, 52, 77-81. **67.** van Haelst P.L., Timer J.R., Crijns H.J. i wsp.: No long lasting or intermittent mast cell activation in acute coronary syndromes. *Int. J. Cardiol.* 2001, 78, 75-80. **68.** Patella V., de Crescenzo G., Ciccarelli A. i wsp.: Human heart mast cells: a definitive case of mast cell heterogeneity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 106, 386-393. **69.** Patella V., Marino I., Lamparar B. i wsp.: Immunologic and non-immunologic release of histamine and tryptase from human heart mast cells. *Inflamm. Res.* 1995, 44, 22-23

70. Kovanen P.T.: Many roles of mast cells in atherosclerosis: from fatty streaks to plaque rupture. *Czynniki Ryzyka*. 2001, 3/4, 20-21. **71.** Kelley J.L., Chi D.S., Abou-Auda W. i wsp.: The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol. Med. Today* 2000, 6, 304-308.



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

Genetyka udarów

Wstęp

Udary występują w skupieniu rodzinnym. Obserwuje się również różnice etniczne w skłonnościach do udaru. Oba te fakty przemawiają za wpływem czynników genetycznych na powstawanie udarów.

Oprócz rzadkich przypadków udarów spowodowanych mutacjami pojedynczych genów, przeważająca ich większość wynika z działania wielu genów oraz z współuczestniczącego wpływu czynników środowiskowych. Nie są jeszcze w obecnej chwili znane wszystkie geny sprzyjające powstawaniu udarów o podłożu wielogenowym. Poszukiwania idą w kierunku potwierdzenia roli genów kandydujących oraz poznania wzajemnego oddziaływania między poszczególnymi genami, jak również między genami i czynnikami środowiskowymi.

Badania nad rodzinnym występowaniem udarów

Z wielu prowadzonych w tym kierunku prac wymienione będą niektóre. Badania prospektywne prowadzone były przez grupę Framingham od 1948 roku, obejmując ponad dwa tysiące badanych. Wykazały one, że u potomstwa osób, których rodzice doświadczyli udaru lub przemijającego zaburzenia krążenia mózgowego (transient ischemic attack – TIA), niebezpieczeństwo wystąpienia udaru było zwiększone w porównaniu z osobami bez pozytywnego wywiadu rodzinnego (1). Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań sześciu ośrodków w USA i obejmująca ogółem ponad trzy tysiące osób oraz blisko trzydzieści

tysięcy ich krewnych 1. stopnia potwierdziła skupienie rodzinne udarów (2). Również badania prospektywne prowadzone w Finlandii, na materiale przeszło czterestu tysięcy mężczyzn i kobiet, pokazały występowanie asocjacji między udarem u rodziców a ryzykiem udaru u ich potomstwa. Ryzyko było większe u osób w wieku 25 do 49 lat niż u starszych wiekiem (3).

Przytoczone powyżej badania populacyjne traktowały udary jako jedną grupę, nie uwzględniając typu udaru. Bardziej szczegółowe rozpatrywanie czynników genetycznych w powstawaniu udaru powinno uwzględnić fakt istnienia różnych typów udarów, w różnych ich odmianach, wpływ czynników genetycznych może bowiem być różny, różny może też być mechanizm tego wpływu. I tak na przykład czynniki sprzyjające krzepnięciu mogą zwiększać skłonność do udaru niedokrwiennego, zmniejszać natomiast niebezpieczeństwo udaru krwotocznego. Wpływ czynników genetycznych na różne typy udaru niedokrwiennego jak: udary wynikające ze zwężenia dużych tętnic zewnętrznych lub wewnętrznych, udary związane ze zmianami w małych tętniczkach mózgowych (udar lakunarny), oraz zatorry mózgowie pochodzenia sercowego, również może być odmienny.

Należy uwzględnić możliwość, że na rodzinne skupienie udarów wpływają w pewnym stopniu czynniki niegenetyczne, odgrywać może bowiem rolę również podobny, u członków tej samej rodziny, tryb życia, jak np. sposób odżywiania, palenie papierosów, picie alkoholu, aktywność fizyczna i inne. Dobrą metodą eliminującą wpływ różnic w czynnikach zewnętrznych są badania bliźniąt. Z dwu rodzajów par

bliźniaczych: monozygotycznych i dzygotycznych, te pierwsze posiadają identyczny zestaw genów, u drugich natomiast jest on różny – taki jak u rodzeństwa niebliźniaczego. Można założyć, że wpływ czynników środowiskowych jest w wypadku obu rodzajów bliźniąt jednakowy. Większa częstość występowania danej cechy, jak np. zachorowania na jakąś chorobę, u par monozygotycznych – w porównaniu z dzygotycznymi – świadczy o działaniu czynnika genetycznego. Prześladowano to w przypadku udarów i wykazano, że częstość ich występowania była w przypadku bliźniąt monozygotycznych w istotny sposób wyższa niż u dzygotycznych (4); powyższe obliczenie opierało się jednak na małej liczbie przypadków.

Różnice etniczne w występowaniu udarów

Częstość występowania udarów wykazuje znaczne różnice między populacjami. Niejednokrotnie opisywano większą podatność czarnej ludności jak również populacji dalekowschodnich w porównaniu z ludnością rasy kaukaskiej. Zapadalność na udar jest bardzo wysoka w Finlandii, niska natomiast w niektórych okolicach Włoch i Niemiec. Szczególnie wysoką śmiertelność z powodu udaru obserwowano w Portugalii (5). Polska znajduje się na średnim miejscu jeżeli chodzi o zapadalność, wysoka jest tu natomiast śmiertelność

z powodu udaru (6), która prawdopodobnie nie zależy jednak od czynników genetycznych.

Udary spowodowane mutacjami pojedynczych genów

Takie udary mają bardzo mały udział w zapadalności na udar w populacji ogólnej. Ich przyczyną mogą być rzadkie choroby uwarunkowane jednogеноwo tzn. spowodowane mutacjami pojedynczych genów. Udar mózgu jest wówczas jednym z zespołu objawów charakterystycznych dla danej choroby. Taką etiologię udaru należy rozważać zwłaszcza u ludzi młodych lub u osób nieco starszych ale bez klasycznych czynników ryzyka udaru, szczególnie gdy wywiad rodzinny obciążony jest występowaniem udarów w młodym wieku.

Przykłady chorób jednogеноwych, w których dochodzi do niedokrwienych udarów mózgu, podane są w tabeli 1. Mechanizm powstawania udarów mózgu w przebiegu tych chorób może być zróżnicowany. Niektóre choroby spowodowane mutacjami pojedynczych genów prowadzą do przedwczesnej miażdżycy – należy do nich część dyslipidemii. Innym przykładem jednogеноwej choroby sprzyjającej miażdżycy i powstawaniu udarów jest homocystynuria. Wymienione schorzenia wywołują najczęściej zmiany w dużych naczyniach wewnątrz- lub zewnątrzczaszkowych. Wśród

Mechanizm	Przykłady
Zatory pochodzenia sercowego	Kardiomiopatie: pierwotne/wtórne Rodzinny śluzak przedsionka Rodzinne dysarytmie
Zakrzepowy/zakrzepowo-zatorowy przeważnie dotyczy dużych naczyń	Choroby metaboliczne: homocystynuria dyslipidemie Hemoglobinopatie: anemia sierpowata Koagulopatie: niedobór białka S niedobór antytrombiny III niedobór białka C
Choroba małych naczyń	CADASIL Choroba Fabry'ego
Choroby mitochondrialne	MELAS
Rozwarstwienia tętnic	Zespół Marfana Zespół Ehlersa-Danlosa
Choroby kanałów jonowych	Rodzinna migrena hemiplegiczna

Tab.1 Choroby jednogеноwe związane z niedokrwienym udarem mózgu według Hassan i Markus, Brain 2000, 123:1784-1812 (częściowo zmienione)

udarów spowodowanych mutacjami pojedynczych genów wyróżnia się poza tym grupę o etiologii sercowo-zatorowej, grupę udarów spowodowanych chorobami hematologicznymi, powstających w przebiegu chorób mitochondrialnych, w przebiegu chorób tkanki łącznej oraz chorób prowadzących do zaburzenia funkcji kanałów jonowych (7). Pozostałe grupy to udary spowodowane wrodzonymi zmianami w drobnych tętnicach mózgowych oraz udary krwotoczne.

Dyslipidemie

Należy podkreślić, że związek przyczynowy zaburzeń lipidowych i udaru niedokrwinnego mózgu jest mniejszy niż w przypadku miażdżycy naczyń wieńcowych. Zaburzenia gospodarki lipidowej spowodowane mutacjami pojedynczych genów mogą prowadzić do udarów mózgu już w młodym wieku (8). Zwiększone ryzyko wystąpienia udaru zaobserwowano w rodzinnej hipercholesterolemii (9), rodzinnej hipotalipoproteinemii (10) oraz chorobie Tangierskiej (11). Rodzinna hipercholesterolemia jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Przyczyną choroby są mutacje genu receptora LDL prowadzące do znacznej hipercholesterolemii (12). Przyczyną rodzinnej hipotalipoproteinemii (rodzinny niedobór HDL), dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący, oraz choroby Tangierskiej o dziedziczeniu recesywnym są mutacje w genie ABC1 odpowiadającym za wyjście cholesterolu z komórki (13).

Homocystynuria

Najczęstszą przyczyną homocystynurii są mutacje genu β -syntazy cystationinowej. Enzym ten odpowiedzialny jest za przekształcanie homocysteiny w cystationinę. Choroba może występować w postaci homo- i heterozygotycznej. Pełnoobjawowa postać homozygotycznej homocystynurii obejmuje opóźnienie umysłowe, deformacje szkieletu, zwężenie soczewek oraz skłonności do naczyniowych incydentów zatorowo-zakrzepowych, w tym udaru mózgu. Wykazano, że u około 50% pacjentów z defektem β -syntazy cystationinowej występowały takie incydenty przed 29. rokiem życia, z tego 32% dotyczyło naczyń mózgowych (14).

Udary sercowo-zatorowe

W przebiegu chorób serca dochodzić może do powstawania zakrzepów wewnątrzserco-

wych, które mogą być źródłem materiału zatorowego zamykającego tętnice mózgowie. Przykładem chorób jednogennych, prowadzących do powstania udaru mózgu poprzez ten mechanizm, są rodzinne śluzaki przedsionka, wrodzone zaburzenia przewodzenia oraz wrodzone kardiomiopatie pierwotne (np. kardiomiopatia przerostowa) oraz kardiomiopatie wtórne do dziedzicznych chorób nerwowomięśniowych (np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a) (7).

Choroby hematologiczne

Niektóre dziedziczne choroby hematologiczne mogą prowadzić do niedokrwinnego udaru mózgu w mechanizmie zakrzepowo-zatorowym. Do chorób tych należą hemoglobinopatie oraz niektóre wrodzone koagulopatie (15, 16).

Najczęstszą hemoglobinopatią jest niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Przyczyną choroby jest mutacja punktowa w genie kodującym łańcuch β -globiny, co powoduje syntezę nieprawidłowej hemoglobiny, zwanej HbS. Eryocyty zawierające HbS przybierają kształt sierpowaty, są mało plastyczne, co prowadzi do zatykania naczyń w mikrokrążeniu i powstawania zawałów różnych narządów, w tym również udarów mózgu. Udary mózgu występują u około 8% dzieci z pełnoobjawową homozygotyczną postacią niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (17). W chorobie tej może dochodzić również do zwężeń dużych naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, spowodowanych zwłóknieniem błony wewnętrznej. Zwężenia takie znacznie zwiększają ryzyko udaru mózgu (7).

Udary występować mogą w przebiegu zakrzepicy żyłnej czyli trombofilii wynikającej z wrodzonych niedoborów naturalnych antykoagulantów, jak białko C czy białko S. Udary takie mogą występować w młodym wieku, a wywiad wskazuje często na występowanie zakrzepicy u innych członków rodziny (18, 19). Opisano także udary w przypadku wrodzonego niedoboru antytrombiny III (20).

Ze zwiększoną skłonnością do zakrzepicy żyłnej i tętniczej związane są również genetycznie uwarunkowane zespoły przeciwciał antyfosfolipidowych, które prowadzą do powstania niezapalnych niedrożności tętnic. Obecność przeciwciał antykardiolipinowych jest wykrywana w zespole Sneddon, charakteryzującym się dziedziczeniem autosomalnym dominującym oraz występowaniem udarów mózgu i sinicą marmurkową skóry (16).

Choroby mitochondrialne

Miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i epizody udaropodobne czyli zespół MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactate acidosis and stroke-like episodes) należy do chorób spowodowanych mutacjami mitochondrialnego DNA. Ponieważ wszystkie mitochondria pochodzą od matki, choroby mitochondrialne przekazywane są przez chorą matkę wszystkim dzieciom. W zespole MELAS zazwyczaj już w dzieciństwie występują zespoły przemijających napadów niedokrwiennych, a następnie udary mózgu. Do innych objawów chorobowych należą napady padaczkowe, migrenowe bóle głowy, wymioty, kwasica mleczanowa oraz otępienie. W obrębie tej samej rodziny można zaobserwować dużą zmienność fenotypową, z czego wynika czasem brak podobieństw w wywiadzie rodzinnym (21).

Rozwarstwienie tętnic

W zespole Ehlersa-Danlosa typu IV, z powodu zaburzenia syntezy kolagenu w ścianie tętnicy może dochodzić do rozwarstwienia tętnic szyjnych lub kręgowych (22). Podobny mechanizm obserwowany jest w zespole Marfana, gdzie często dochodzi do szzerzenia się rozwarstwienia łuku aorty na tętnice szyjne (23).

Choroby kanałów jonowych

Rzadką przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu może być rodzinna migrena hemiplegiczna uwarunkowana mutacjami genu CACNA1A kodującego podjednostkę $\alpha 1$ neuronalnego kanału wapniowego (24).

Wrodzone choroby związane ze zmianami w drobnych tętnicach mózgu

Zmiany patologiczne dotyczące drobnych rozgałęzień tętnic mózgu mogą prowadzić do ich niedrożności i powstawania niewielkich ognisk zawałowych, tzw. udarów lakunarnych. Przykładami chorób jednogenowych prowadzących do powstania udaru lakunarnego są CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) i choroba Fabry'ego.

CADASIL jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Pierwsze objawy pod postacią migreny i zaburzeń psychicznych pojawiają się w młodym wieku; w średnim wieku dochodzi do nawrotowych udarów lakunarnych, a następnie do postępu-

jącego otępienia (5). Charakterystycznym dla tej choroby histopatologicznym zmianom pod postacią koncentrycznego pogrubienia błony środkowej małych naczyń mózgowych towarzyszą widoczne w NMR liczne udary podkorowe (7). W 1993 roku na chromosomie 19q12 zlokalizowano, a następnie zidentyfikowano, gen Notch3 odpowiedzialny za powstanie choroby (25, 26). Ekspresja białka kodowanego przez ten gen (jest to prawdopodobnie receptor przezbłonowy) zachodzi głównie w błonach komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (27). Dotychczas nie wyjaśniono jeszcze dokładnego mechanizmu prowadzącego do powstania angiopatii w przebiegu CADASIL.

Choroba Fabry'ego jest recesywną chorobą związaną z chromosomem X – chorują na nią tylko mężczyźni. Defekt genetyczny polega na niedoborze enzymu α -galaktozydazy i prowadzi do gromadzenia się triheksozylceramidów w komórkach różnych narządów. Proces chorobowy obejmuje skórę, nerki, naczynia krwionośne a także układ nerwowy. W następstwie procesu spichrzania obejmującego błonę wewnętrzną i środkową naczyń dochodzić może do istotnego zwężenia światła naczynia i powikłań w postaci udaru mózgu czy zawału serca (28).

Wpływ mutacji jednogenowych na powstawanie udarów krwotocznych

Krwotoki mózgowo mogą występować w kilku genetycznie uwarunkowanych chorobach prowadzących do nieprawidłowości w ścianie tętnic mózgowych. Przykładem takich chorób jest angiopatia amyloidowa typu holenderskiego, spowodowana mutacją w genie kodującym białko prekursorowe amyloidu lub typu islandzkiego, spowodowana mutacjami w genie kodującym cystatynę C (inhibitor proteazy cystynowej), oraz różne wrodzone nieprawidłowości tętniczo-żylnne, np. zespół Rendu-Oslera-Webera czyli dziedziczne krwotoczne teleangiektazje (5, 16). Podatność do występowania krwotocznych udarów mózgu cechuje również jedną z jednogenowych postaci nadciśnienia tętniczego, a mianowicie dziedziczny autosomalnie dominujący rodzinny hiperaldosteronizm typu I (hiperaldoosteronizm steroidozależny) (29).

Krwotoki podpajęczynówkowe mogą być związane z genetycznie uwarunkowanymi defektami tkanki łącznej, które mogą prowadzić do powstawania tętniaków, rozwarstwienia ściany tętnicy i przetok tętniczo-żylnych. Zmiany takie są charakterystyczne dla zespołu Marfana, zespołu Ehlersa-Danlosa typu IV oraz wielotorbielowości nerek (5, 16).

Zwierzęce modele udaru

Wyhodowanie linii szczurów z nadciśnieniem tętniczym, podatnych na udar (stroke-prone spontaneously hypertensive rats – SHRSP) (30), ułatwiło poznanie genów odgrywających rolę w powstawaniu udarów. Analizując potomstwo wyhodowane w drodze krzyżowania szczurów SHRSP, i szczurów SHR (szczury z nadciśnieniem tętniczym samoistnym) wykazano opóźniający wpływ genów kodujących przedsiolkowy czynnik natriuretyczny (ANF) oraz mózgowy czynnik natriuretyczny (BNF) na wystąpienie udaru mózgu u szczurów SHRSP niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego (31). Na tym samym modelu zwierzęcym wykazano również związek występowania udarów z upośledzeniem zależnego od śródbłonna rozszerzenia naczyń (32).

W badaniach Jeffsa i wsp. (33) u potomstwa szczurów SHRSP i szczurów zdrowych (bez nadciśnienia i udaru) poszukiwano genów warunkujących powstawanie udarów niedokrwiennych spowodowanych zamknięciem tętnicy środkowej mózgu. Wykazano zależność rozmiaru zawału mózgu od tych samych genów jak w badaniu Rubattu (31) – genów kodujących ANF oraz BNF. W badaniu tym geny te nie miały jednak, jak wykazano poprzednio, wpływu ochronnego, ale zwiększały podatność na czynniki wywołujące niedokrwienie mózgu. Być może sprzeczność uzyskanych wyników mogła zależeć od różnic w liniach wybranych do krzyżowania zwierząt.

Poszukiwanie genów sprzyjających powstawaniu udarów o podłożu wielogenowym

Udary uwarunkowane wielogenowo są główną postacią udarów w populacjach. Dlatego bardzo ważne jest poznanie czynników sprzyjających ich powstawaniu, wiąże się to bowiem z możliwością zapobiegania.

W powstawaniu udarów o podłożu wielogenowym mogą odgrywać rolę różne białka występujące w odmianach polimorficznych, przy czym jedna odmiana może bardziej sprzyjać rozwojowi udaru niż druga. Odmiany polimorficzne zależą od mutacji często występujących w genomie (u ponad 1% osób). Wykrycie asocjacji między istnieniem choroby a posiadaniem jednej z odmian polimorficznych genu sugeruje rolę danego białka w rozwoju choroby. Poszukiwaniom takim poddano liczne geny kandydujące do roli w rozwoju udaru (7). Ze względu na fakt, że udar jest bardzo skomplikowanym genotypem, można spodziewać się, że wpływ wywierany przez każdy z pojedynczych genów jest niewielki (34).

Należy podkreślić, że występowanie asocjacji nie musi świadczyć o bezpośrednim związku przyczynowym kodowanego przez dany gen białka z udarem. Asocjacja pokazuje nierównowagę sprzężeń, która może wynikać z bliskiego sąsiedztwa na chromosomie między dwiema pozycjami (locus) genów: badanym i powodującym chorobę.

Geny związane z regulacją wysokości ciśnienia tętniczego

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka powstawania udaru jest nadciśnienie tętnicze. Geny kodujące białka wpływające na wysokość ciśnienia są więc ważnymi genami kandydującymi w skłonności do udarów.

Najwięcej badań dotyczy polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) konwertazy angiotensyny (ACE), katalizującej zamianę nieczynnej angiotensyny I w czynną angiotensynę II. Delecja blisko 300 nukleotydowego fragmentu w 16 intronie genu powoduje większą jego ekspresję, ponieważ w rejonie tym obecny jest „wyciszacz” (silencer). Wynika z tego wyższa aktywność konwertazy u osób z delecją, co powinno powodować wyższe ciśnienie krwi. Jednak wyniki badań u ludzi nad znaczeniem tego polimorfizmu w powstawaniu udarów są sprzeczne. Metaanaliza oparta na badaniach siedmiu ośrodków wykazała związek genu ACE ze skłonnością do udaru (35) W prospektywnej pracy Zee i i. (36) natomiast nie stwierdzono takiego związku. Z pracy Agerholm-Larsen i i. (37) wynika, że polimorfizm ACE wpływa na aktywność konwertazy, ale nie ma wpływu na wysokość ciśnienia ani nie wykazuje asocjacji ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego ani choroby niedokrwiennej naczyń mózgowych. W innych pracach wykazano związek między polimorfizmem ACE i jedynie udarami lakunarnymi (38).

Zwrócono również uwagę na możliwość wpływu na skłonność do udarów polimorfizmu receptora typu pierwszego dla angiotensyny II (39).

Do genów kandydujących zaliczyć należy też gen przedsiolkowego czynnika natriuretycznego (ANP), nazywany genem sodowrażliwości. Większą częstość jednej z odmian polimorficznych tego genu u pacjentów z udarem (bez podziału na typy udaru) stwierdzili Rubattu i in. (40). Jednak wyniki badań wykonane z użyciem linii podatnych na udar szczurów nie pozwoliły na zaliczenie tego genu do odgrywających rolę w powstawaniu udaru u tych zwierząt (41).

Geny związane z metabolizmem lipidów

Wysoki poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL są dobrze ugruntowanymi czynnikami ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych i choroby niedokrwiennej serca. Mniej jest to wyraźne w przypadku chorób naczyniowych mózgu. Ostatnio podkreśla się rolę hipertrójglicydemii oraz niskiego poziomu cholesterolu HDL (42) jako czynników ryzyka udaru. Zależność między anomaliami w dziedzinie lipidów i występowaniem udarów w populacji obserwowano przede wszystkim u osób młodych (43).

Metabolizmem lipidów zawiaduje szereg białek i wiele kodujących je genów może kandydować do roli w powstawaniu skłonności do udaru. W tym miejscu omówione będą niektóre z nich.

Genotyp apolipoproteiny E

Białkiem odgrywającym ważną rolę w regulacji wiązania lipoprotein przez receptory komórkowe, i w związku z tym w gospodarce lipidowej komórek, jest apolipoproteina E (APOE). Występuje ona w trzech postaciach polimorficznych – 2, 3 i 4 – kodowanych przez trzy allele ϵ : 2, 3 i 4. Polimorfizm genu APOE odgrywa ważną rolę w skłonności do wielu chorób m.in. miażdżycy, przy czym niekorzystnym allelem jest w tych wypadkach $\epsilon 4$, $\epsilon 2$ natomiast przejawia działanie ochronne.

Niekorzystny wpływ posiadania allelu $\epsilon 4$ wykazano w skłonności do udarów stosując metaanalizę wyników pochodzących z kilku ośrodków (44). Badania na myszach transgenicznym z ekspresją ludzkich odmian APOE również wykazywały, że wpływ na rozmiar udaru i objawy choroby był mniej korzystny w przypadku odmiany $\epsilon 4$ (45).

Opisano poza tym wpływ genotypu APO E na wyzdrowienie i przeżycie pacjentów po przebyciu udaru, przy czym, niespodziewanie, przeżycie było lepsze w przypadku posiadania allelu $\epsilon 4$ (46).

W badaniach populacyjnych blisko 200 pacjentów po przebyciu udaru allel $\epsilon 4$ okazał się genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia poudarowego (47).

Lipoproteina (a)

Lipoproteina(a) [(LP(a))] jest ilościową cechą genetyczną. Wysoki jej poziom w osoczu uważany jest za czynnik ryzyka niedokrwiennej choroby serca. Być może odgrywa w tym rolę podobieństwo budowy Lp(a) do plazmi-

nogenu i konkurencja z plazminogenem o jego udział w procesie fibrylizacji.

Wielokrotnie wypowiedane poglądy na temat niekorzystnego wpływu Lp(a) na skłonność do udarów nie znalazły dotychczas potwierdzenia w badaniach prospektywnych (48). Należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach nieretrospektywnych wyniki oznaczania Lp(a) mogą być obciążone błędem wynikającym ze wzrostu Lp(a) bezpośrednio po udarze, ponieważ należy ona do białek ostrej fazy (49).

Geny związane z metabolizmem homocysteiny

Wysoki poziom homocysteiny w osoczu jest czynnikiem ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych, w tym ryzyka udarów. O poziomie homocysteiny decyduje m.in. szybkość jej usuwania przez przemianę w cystationinę, zależna od aktywności enzymu β syntazy cystationinowej. Duży niedobór tego enzymu występujący u homozygot powoduje omówioną już ciężką chorobę, homocystynurię, w przebiegu której występują częste incydenty zakrzepowe. U heterozygot homocystynurii obserwuje się zwiększoną skłonność do udarów (50).

Drugą drogą przemiany homocysteiny jest jej metylacja do metioniny - reakcję katalizuje enzym transmetylaza, do aktywności którego niezbędny jest kwas foliowy. Obecność aktywnej postaci folianów uwarunkowana jest działaniem enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Sugeruje się, że pospolicie występująca mutacja w genie MTHFR - C677T powoduje niską aktywność tego enzymu i sprzyja występowaniu powikłań naczyniowych, w tym udarów (51).

W regulacji poziomu homocysteiny w osoczu ma bardzo ważne znaczenie dieta, foliany są bowiem obecne w znacznej ilości w pożywieniu.

Geny kodujące białka układu krzepnięcia

Wysoki poziom fibrynogenu jest czynnikiem ryzyka występowania udaru. Poziom ten wykazuje duże uwarunkowanie genetyczne – zmienność zależna od czynników genetycznych oceniana jest przez różnych autorów jako wynosząca od 15% (52) do 51% (53), a badania na bliźniętach oceniły ją na 30-50% (54). Również polimorfizm w okolicy promotorowej genu β fibrynogenu przyczynia się w znacznym stopniu do regulacji poziomu fibrynogenu w osoczu (55). Przy poszukiwaniu asocjacji poziomu fibrynogenu z przebyciem udaru należy pamiętać o tym, że fibrynogen jest białkiem ostrej fazy i że wzrost tego poziomu w krótkim

czasie po udarze może wystąpić jako nieswoista reakcja na sam udar.

Z trzech rodzajów polimorfizmu w genie łańcucha β fibrynogenu, ten w pozycji 455 u homozygot wykazywał asocjację z podwyższonym poziomem fibrynogenu i z udarem spowodowanym zamknięciem dużych naczyń mózgowych (56). Polimorfizm C148→T nie wykazywał związku z poziomem fibrynogenu, ale stwierdzono jego asocjację z miażdżycą naczyń szyjnych (57). Polimorfizm w pozycji 448 odgrywał rolę tylko u kobiet (58). Opisano również polimorfizm promotora genu fibrynogenu, który związany był z występowaniem udaru u Japończyków (59). Polimorfizm łańcucha α fibrynogenu wykazywał związek z przeżywalnością po udarze (60).

Sugerowano również wpływ jednego z wariantów polimorficznych płytkowego receptora fibrynogenu, ale tylko u pacjentów w wieku poniżej 50 lat (61).

Jeden z wariantów czynnika XIII krzepnięcia odgrywa rolę w stabilności skrzepu, co może powodować jego działanie ochronne w rozwoju zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono natomiast dodatnią asocjację tego wariantu z krwotokami mózgowymi (62).

Wysoki poziom inhibitora 1 aktywatora plazminogenu (PAI 1) jest powodem obniżonej fibrylizacji co, jak stwierdzono, odgrywa niekorzystną rolę w niedokrwiennej chorobie serca. Jednak pomimo istnienia wielu miejsc polimorficznych w genie PAI 1 nie uzyskano jednoznacznych wyników na temat wpływu jego polimorfizmu na częstość występowania udarów (63).

Jest możliwe, że oporność na antykoagulacyjne działanie białka C wynika z pospolicie występującego polimorfizmu w genie czynnika V Leiden i decyduje o występowaniu trombofilii i o skłonności do udarów (64), chociaż nie wszyscy autorzy się z tym zgadzają (34).

Geny związane z powstawaniem tlenku azotu

Tlenek azotu reguluje właściwości i funkcję ściany naczyniowej. Jest on syntetyzowany z argininy pod wpływem specyficznej syntazy. Rola dwu opisanych wariantów tego enzymu, z których jeden zwiększał ryzyko niedokrwiennej choroby serca, nie została wykazana w niedokrwiennej chorobie naczyń mózgowych (65).

Skłonność do udarów a inne choroby uwarunkowane wielogenowo

W cukrzycy obserwuje się znamienne zwiększoną częstość udarów niedokrwienych

a zmniejszoną udarów krwotocznych (66). Otyłość jest związana z częstszym występowaniem udaru u kobiet (67). Obie powyższe choroby są uwarunkowane wieloczynnikowo, z wyraźną komponentą genetyczną. Wpływ poszczególnych czynników genetycznych zarówno na cukrzycę jak i na otyłość musi jednak być tematem oddzielnego artykułu.

Zakończenie

Na temat udziału czynników genetycznych w powstawaniu udarów, zwłaszcza tych o podłożu wielogenowym, które stanowią ogromny problem lekarski i społeczny, bardzo wiele jeszcze pozostało do wyjaśnienia. Analiza DNA przynosi z każdym dniem dużo nowych danych, które prawdopodobnie przyczynią się do lepszego zapobiegania i leczenia udarów.

Streszczenie

W występowaniu udarów obserwuje się skupienie w tych samych rodzinach oraz różnorodność etniczną, co przemawia za istotnym wpływem czynników genetycznych.

Omówiono udary występujące w przebiegu rzadkich chorób spowodowanych mutacjami pojedynczych genów. Należą do nich niektóre dyslipidemie, homocystynuria, choroby mitochondrialne i inne.

Przeważająca ilość udarów wynika z działania wielu genów oraz z współuczestniczącego wpływu czynników środowiskowych. Do najważniejszych czynników genetycznych należą geny wpływające na wielkość ciśnienia krwi, na hemostazę oraz na właściwości ściany naczyniowej.

Poznanie czynników sprzyjających występowaniu udarów jest bardzo ważne ze względu na możliwość ich zapobiegania.

Summary

In the occurrence of strokes an increased frequency within the same families and ethnic differences are observed. These facts suggest considerable influence of genetic factors.

Strokes resulting from rare diseases caused by mutations of single genes were described. They concern some dyslipidemias, homocystinuria, mitochondrial diseases and other diseases.

The predominant majority of strokes results from the influence of many genes and interfering environmental factors. The most important genetic factors are the genes determi-

ning blood-pressure level, hemostasis and arterial wall properties.

The knowledge of factors predisposing to strokes is very important in respect of their possible prevention.

Adres autorów:

*Instytut Psychiatrii i Neurologii,
Zakład Genetyki
ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa*

Pismienictwo:

1. Kiely D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., Beiser A.S., Myers R.H. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke* 1993, 24, 1366-1371.
2. Liao D., Myers R.M., Hunt S., Shahar E., Paton C., Burke G., Province M., Heiss G. Familial history of stroke and stroke risk. The family heart study. *Stroke* 1977, 28, 1908-1912.
3. Jouhslahti P., Rastenyte D., Tuomilehto J., Sarti C., Vartiainen E. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow-up of 14 371 middle-aged men and women in Finland. *Stroke* 1997, 28, 1361-1366.
4. Brass L.M., Isaacsohn J.L., Merikangas K.R., Robinette C.D. A study of twins and stroke. *Stroke* 1992, 23, 221-223.
5. Rastenyte D., Tuomilehto J., Sarti C. Genetics of stroke - a review. *J. Neurol. Sci.* 1998, 153, 132-145.
6. Członkowska A., Niewada M. Czynniki ryzyka i profilaktyka udaru mózgu. Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu (2000).
7. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000, 123, 1784-1812.
8. Bansal B.C., Sood A.K., Bansal C.B. Familial hyperlipidemia in stroke in the young. *Stroke* 1986, 17, 1142-1145.
9. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1988, 19, 1097-1100.
10. Third J.L., Montag J., Flynn M., Freidel J., Laskarzewski P., Glueck C.J. Primary and familial hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism* 1984, 33, 136-146.
11. Serfaty-Lacrosniere C., Civeira F., Lanzberg A., Isaia P., Berg J., Janus E.D., Smith M.P. Jr, Pritchard P.H., Frohlich J., Lees R.S. i wsp. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994, 107, 85-98.
12. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. W Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edition, McGraw-Hill, Inc., 2001, 2863-2913.
13. Hayden M.R., Clee S.M., Brooks-Wilson A., Genest J. Jr, Attie A., Kastelein J.J.P. Cholesterol efflux regulatory protein, Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Curr Opin Lipidology* 2000, 11, 117-122.
14. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L., Pettigrew K.D., Wilcken B., Peyerit R.E., Andria G., Boers G.H., Bromberg I.L., Cerone R. i wsp. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985, 37, 1-31.
15. Hart R.G., Kanter M.C. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke* 1990, 21, 1111-1121.
16. Hademenos G.J., Alberts M.J., Awad I., Mayberg M., Shepherd T., Jagoda A., Lathaw R.E., Todd H.W., Viste K., Starke R., St John Girgus M., Walker M., Marler J., Emr M., Hart N. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 2001, 56, 997-1008.
17. Balkaran B., Char G., Morris J.S., Thomas P.W., Serjeant B.E., Serjeant G.R. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992, 120, 360-366.
18. Barinagarrementeria F., Cantu-Brito C., De La Pena A., Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994, 25, 287-290.
19. Kohler J., Kasper J., Witt I., von Reutern G.M. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990, 21, 1077-1080.
20. Vomberg P.P., Breederveld C., Fleury P., Arts W.F. Cerebral thromboembolism due to antithrombin III deficiency in two children. *Neuropediatrics* 1987, 18, 42-44.
21. Graeber M.B., Muller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. [Review]. *J Neurol Sci* 1998, 153, 251-263.
22. Schievink W.I., Limburg M., Oorthuys J.W.E., Fleury P., Popoe F.M. Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Stroke* 1990, 21, 626-632.
23. Spittell P.C., Spittell J.A. Jr, Joyce J.W., Tajik A.J., Edwards W.D., Schaff H.V. i wsp. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993, 68, 642-651.
24. Ducros A., Denier C., Joutel A., Cecillon M., Lescoat C., Vahedi K., Darcel F., Vicaut E., Bouss M.G., Tournier-Lasserre E. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001, 345, 17-24.
25. Tournier-Lasserre E., Joutel A., Melki J., Weissenbach J., Lathrop G.M., Chabriat H., Mas J.I., Cabanis E.A., Baudrimont M., Maciazek J. i wsp. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993, 3, 256-259.
26. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P., Alamowitch S., Domenga V., Cecillon M., Marechal E., Maciazek J., Vayssiere C., Cruaud C., Cabanis E.A., Ruchoux M.M., Weissenbach J., Bach J.F., Bousser M.G., Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996, 383, 707-710.
27. Joutel A., Tournier-Lasserre E. Notch signalling pathway and human diseases. [Review]. *Semin Cell Dev Biol* 1998, 9, 619-625.
28. Crutchfield K.E., Patronas N.J., Dambrosia J.M., Frei K.P., Banerjee T.K., Barton N.W., Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998, 50, 1746-1749.
29. Stowasser M., Bachmann A.W., Huggard P.R., Rossetti T.R., Gordon R.D. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Endocrinol Metab* 2000, 85, 2160-2166.
30. Okamoto K, Hazama F, Yamori Y, Haebara H, Nagaoka A. Pathogenesis and prevention of stroke in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1975, 2, 161s-163s.
31. Rubattu S., Volpe M., Kreutz R., Ganten U., Ganten D., Lindpaintner K. Chromosomal mapping of quantitative trait loci contributing to stroke in rat model of complex disease. *Nature Genet* 1996, 13, 429-434.
32. Volpe M., Iaccarino G., Vecchione C., Rizzoni D., Russo R., Rubattu S., Condorelli G., Ganten U., Ganten D., Trimarco B., Lindpaintner K. Association and cosegregation of stroke with impaired endothelium-dependent vasorelaxation in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest* 1996, 98, 256-261.
33. Jeffs B., Clark J.S., Anderson N.H., Gratton J., Brosnan M.J., Gauguier D., Reid J.L., Macrae I.M., Dominiczak A.F. Sensitivity to cerebral ischemic insult in a rat model of stroke is determined by a single genetic locus. *Nature Genet* 1997, 16, 364-367.
34. Catto A.J. Genetic aspects of the homeostatic system in cerebrovascular disease. *Neurology* 2001, 57(Suppl 2), S24-S29.
35. Sharma P. Metaanalysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurol. Psychiatry* 1998, 64, 227-230.
36. Zee R.Y.L., Ridker P.M., Stampfer M.J., Hennekens C.H., Lindpaintner K. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation* 1999, 99, 340-343.
37. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta analyses of small and large analyses in whites. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 484-492.
38. Markus H.S., Barley J., Lunt R., Bland J.M., Jeffery S., Carter N.D., Brown M.M. Angiotensin converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995, 26, 1329-1333.
39. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Ferry I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994, 24, 63-69.
40. Rubattu S., Ridker P., Stampfer M.J., Volpe M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. The gene encoding atrial natriuretic peptide and the risk of human stroke. *Circulation* 1999, 100, 1722-1726.
41. Brosnan M.J., Clark J.S., Jeffs B., Negrin C.D., Van Vooren P., Arribas Carswell H., Aitman T.J., Szpiro C., Macrae I.M., Dominiczak A.F. Genes encoding atrial and brain natriuretic peptides as candidates for sensitivity to brain ischemia in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999, 33, 290-297.
42. Hachinski V., Graffagnino C., Beaudry M., Bernier G., Buck C., Donner A., Spence D., Dogig G., Wolfe B.M.J. Lipids and Stroke. *Arch. Neurol.* 1996, 53, 303-308.
43. Kannel W.B., Gordon T., Dawber T.R. Role of lipids in the development

of brain infarction: The Framingham study. *Stroke*, 1974, 5, 679-685. **44.** McCarron M.O., Delong D., Alberts M.J. ApoE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a metaanalysis. *Neurology* 1999,53, 1308.

45. McCarron M.O., Muir K.W., Weir C.J., Dyker A.G., Bone I., Nicoll J.A.R., Lees K.R. The apolipoprotein E ε4 allele and outcome in cerebrovascular disease. *Stroke* 1998, 29, 1882-1887. **46.** Sheng H., Laskowitz D.T., Bennet E., Schmechel D.E., Bart R.D., Saunders A.M., Pearlstein R.D., Roses A.D., Warner D.S. Apolipoprotein E isoform-specific differences in outcome from focal ischemia in transgenic mice. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1998, 18,361-366. **47.** Slioter A.J.C., Tang M.X., Vanduijn C.M., Stern Y., Ott A., Bell K., Breteler M.M.B., Vanbroeckhoven C., Tatermichi T.K., Tycko B., Hofman A., Mayeux R. Apolipoprotein E epsilon-4 and the risk of dementia with stroke - a population-based investigation: *JAMA*, 1997, 277, 818-821. **48.** Ridker P.M., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of lipoprotein (a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995, 273, 1269-1273. **49.** Maeda S., Abe A., Seishima M., Makino K., Norma A., Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989, 78, 145-150.

50. Boers G.H., Smals A.G., Trijbels F.J., Fowler B., Bakkeren J.A., Schoonderwaldt H.C., Kleijer W.J., Kloppenborg P.W. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 709-715. **51.** Kang S.S., Zhou J., Wong P.W., Kowalisyn J., Stroskosch G. Intermediate homocysteinemia: a termostable variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am. J. Hum. Gen.* 1988, 43, 414-421. **52.** Humphries S.E., Cook M., Dubowitz M., Stirling Y., Meade T.W.. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987, 1, 1452-1455. **53.** Hamsten A., Iselius L., de Faire U., Blomback M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987, 2, 988-991. **54.** De Maat M.P. Effects of diet, drugs and genes on plasma fibrinogen levels. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2001, 936, 509-521.

55. Van't Hooft F.M., von Baar S.J., Silveira A., Iliadou A., Eriksson P., Hamsten A. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 3063-3070. **56.** Kesler C., Spitzer C., Stauske D., Mende S., Stadtmuller J., Walther R., Rettig R. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphism are associated with ischemic stroke involving large vessel disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 2880-2884. **57.** Schmidt H. Schmidt R., Niederkorn K., Horner S., Becsagh P., Reinh P., Schumacher M., Weinrauch V., Kostner G.M. Beta-fibrinogen gene polymorphism (C148→T0) is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 487-492. **58.** Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Gender-specific associations of the fibrinogen B beta 448 polymorphism, fibrinogen levels, and acute cerebrovascular disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 589-594. **59.** Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K., Maeda M., Murai R., Matsuo T., Shimada K., Matsuo M. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul. Fibrinol.* 1998, 9, 373-379.

60. Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. Association of the alpha fibrinogen Thr312A1a polymorphism with post-stroke mortality in subjects with atrial fibrillation. *Circulation* 1999, 99, 2423-2426. **61.** Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Platelet GP IIIa P1A and GP Ib variable number repeat polymorphism and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 1124-1131. **62.** Catto A.J., Kohler A.P., Bannan S., Stickland M., Carter A., Grant P.J. Factor XIII Val Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998, 29, 813-816. **63.** Catto A.J., Carter A.M., Stickland M., Bamford J.M., Davies J.A., Grant P.J. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb. Haemost.* 1997, 77, 730-734. **64.** De Lucia D., Nina P., Papa M.L., Belli A., Conte M., Renis V., Di Mauro C., Masi S., Franco A., Scisano G. Activated protein C resistance due to a factor V mutation associated with familial ischemic stroke.

65. MacLeod M.J., Dahiyat M.T., Cumming A., Meilejohn D., Shaw D., StClair D. No association between Glu/Asp polymorphism of NOS3 gene and ischemic stroke. *Neurology* 1999, 53, 460-461. **66.** Jamrozik K., Broadhurst R.J., Anderson C.S., Stewart-Wynne E.G. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in Perth, Western Australia: *Stroke* 1994, 25, 51-59. **67.** Stegmayr B., Asplund H., Kulasmaa K., Rajakangas A.M., Thorvaldsen P., Tuomilehto J. Stroke incidence and Mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA project. An ecologic study of 18 populations. *Stroke* 1997, 28, 1367-1374.



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 było określenie zmian wysokości, ciężaru i współczynnika masy ciała (BMI) oraz rozpowszechnienia 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 latach 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 wieku 18-69 lat. Była to grupa wiekowa badana we wszystkich czterech przeglądach. Liczebność poszczególnych prób to: 695, 2674, 1888 i 2390 osób.

W tabeli 1 przedstawiono strukturę według płci i wieku badanych prób oraz średnie wieku. Obliczone wskaźniki podobieństw struktur były większe od 89%, to świadczy, że badane próby nie różniły się istotnie ze względu na wiek.

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 (w m) podniesionej do kwadratu. Wielkość BMI była miarą do oceny stopnia nadwagi. Przyjęto następujące kryteria, jednakowe dla mężczyzn i kobiet: z nadwagą, BMI - 25-30 kg/m², z otyłością BMI ≥ 30 kg/m² (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 mierzal-

Grupy wieku	Badani w latach							
	1972		1979-80		1989-90		1995/96	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mężczyźni								
18 - 29	74	25,8	307	25,9	133	15,2	247	25,4
30 - 39	54	18,9	233	19,7	224	25,6	221	22,7
40 - 49	67	23,4	238	20,1	197	22,5	205	21,1
50 - 59	52	18,2	265	22,4	199	22,7	176	18,1
60 - 69	39	13,6	140	11,8	112	12,8	123	12,6
Razem	286	100,0	1183	100,0	875	100,0	972	100,0
średnia wieku	42,9		42,4		42,7		41,4	
Kobiety								
18 - 29	99	24,2	351	23,5	166	16,4	339	23,9
30 - 39	80	19,5	292	19,6	241	23,8	311	21,9
40 - 49	87	21,3	337	22,5	214	21,1	303	21,4
50 - 59	82	20,0	330	22,1	239	23,6	255	18,0
60 - 69	61	14,9	182	12,2	153	15,1	210	14,8
Razem	409	100,0	1492	100,0	1013	100,0	1418	100,0
średnia wieku	43,1		42,6		43,4		42,8	

Tab.1 Struktura osób badanych z prób losowych mieszkańców Łodzi według wieku.

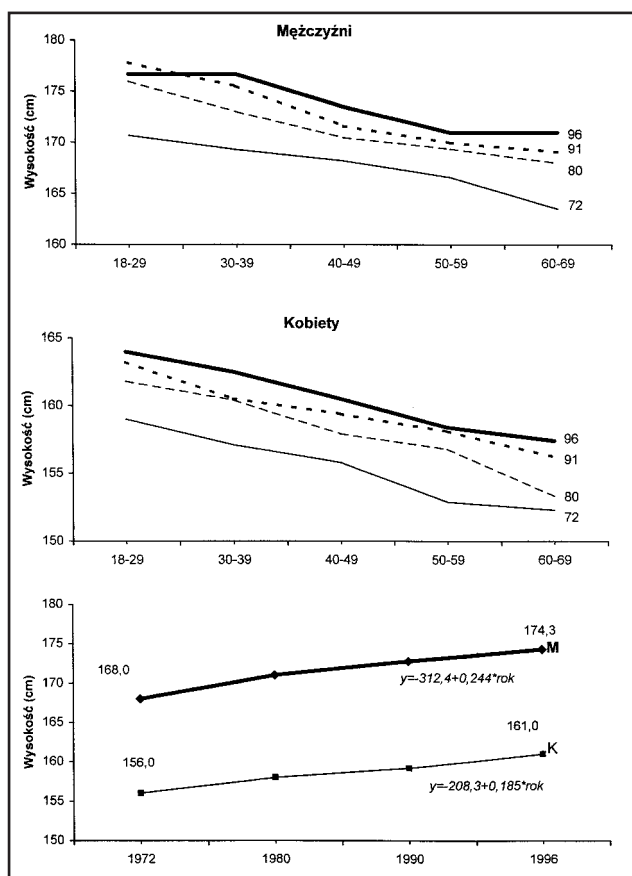
A. Mężczyźni

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



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

nych wykorzystano test „u” dla dwóch średnich z dużych prób, natomiast do porównania częstości występowania nadwagi i otyłości stosowano test dla dwóch frakcji (dla dwóch wskaźników struktur).

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 wzrosła w tym czasie o 5 cm i wynosi 161,0 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.2, 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

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**

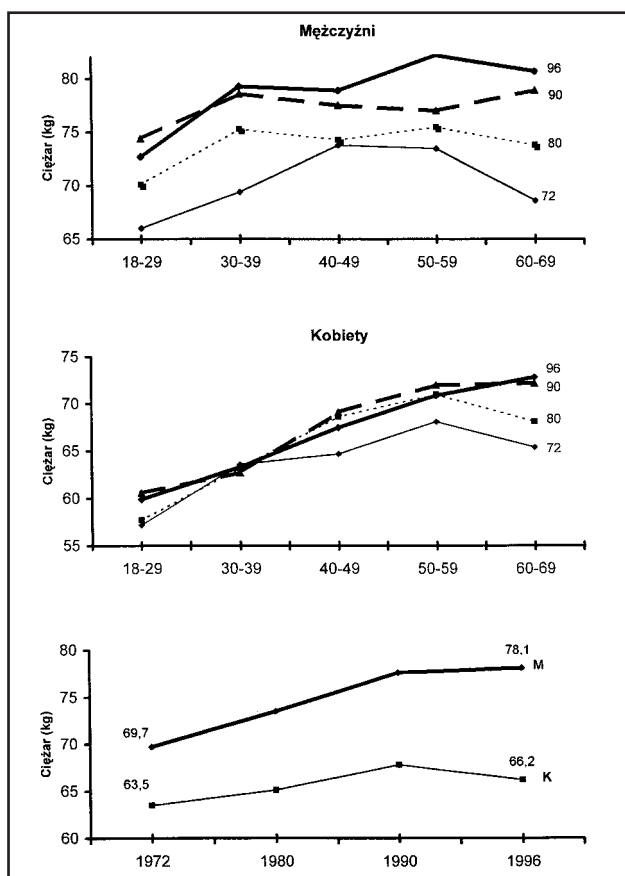
Tab.3 Średnie ciężaru ciała (w kg) wg płci i wieku badanych, w latach 1972-1996
* $p > 0,01$, ** $p < 0,001$

czasie o 2,7 kg i wynosił średnio 66,2 kg. Zaobserwowano systematyczne zwiększanie 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. niższa o 1,6 kg od wartości stwierdzonej w poprzednim badaniu (tab.3, 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. 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 – 12,0 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-wzrostowego daje możliwość oceny dynamiki ciężaru



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

A. Mężczyźni

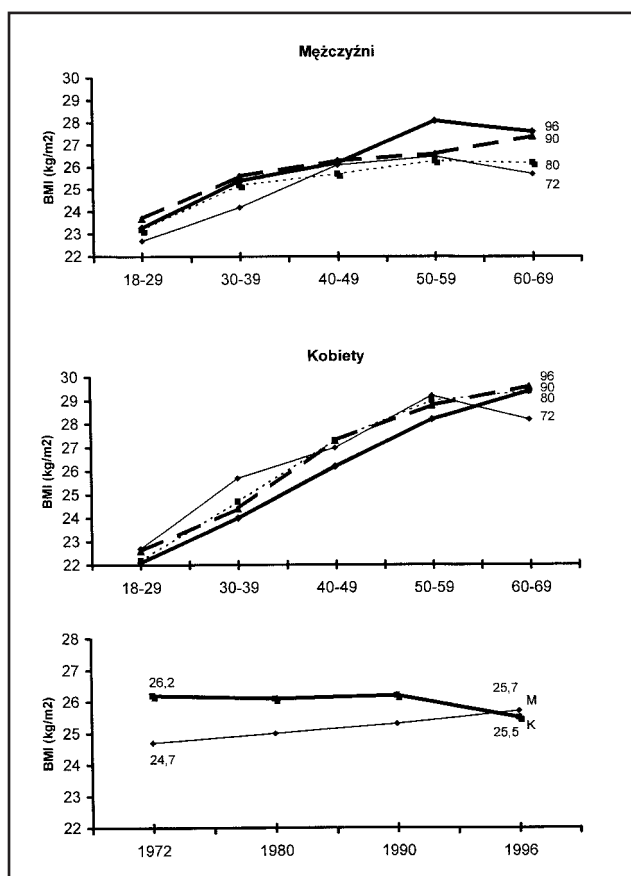
Grupy wieku	Badani w latach				Różnica średnich 1972-1996
	1972	1979/80	1989/90	1995/96	
Liczba badanych	286	1183	875	972	
18 - 29	22,7	23,2	23,7	23,3	0,6
30 - 39	24,2	25,2	25,6	25,4	1,2*
40 - 49	26,1	25,7	26,3	26,2	0,1
50 - 59	26,5	26,3	26,6	28,1	1,6**
60 - 69	25,7	26,2	27,4	27,6	1,9**
x - średnia	24,3	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.4 Średnie wartości wskaźnika BMI (kg/m²) wg płci i wieku badanych, w latach 1972–1996

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



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

ciała niezależnie od zmian wysokości. W tym celu dla wszystkich badanych z czterech prób wyliczono wskaźnik BMI, tj. ciężar/wysokość². Zmiany tego wskaźnika w kolejnych latach badań dla mężczyzn i kobiet oraz w grupach wieku przedstawiono w tab. 4.

W okresie od 1972 r. do 1996 r. średnia wartość BMI u mężczyzn wzrastała systematycznie od 24,7 do 25,7 kg/m². 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. roku życia: 1,1 – 1,4 kg/m².

U kobiet średni wskaźnik BMI utrzymywał się na prawie stałym poziomie do 1990 r. (26,2 kg/m², a następnie zmniejszył się o 0,7 kg/m² 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/m² w najstarszej (r=0,515; p<0,001).

Trendy zmian wskaźnika BMI w analizowanym okresie są różne u mężczyzn i kobiet i wskazują, że mężczyźni stają się coraz ciężsi, a kobiety szczuplejsze.

Oceniając dynamikę rozpowszechnienia nadwagi i otyłości (BMI>25 kg/m²) 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/m²), z ok. 8% do 14%. Wśród kobiet rozpoznawano nadwagę u 32% badanych, natomiast otyłość u 21%.

W latach 1972-90 częstości te nie różniły się istotnie, natomiast w ostatnim badaniu w 1996 roku stwierdzono niewielki spadek odsetka kobiet zarówno z nadwagą jak i otyłością. Szczegółowe współczynniki częstości wg płci przedstawia tab. 5.

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

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

Tab.5 Dynamika częstości nadwagi i otyłości w próbach mieszkańców Łodzi, w latach 1972 - 1996

*p<0,001

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 poziomie wykształcenia (12, 18, 23).

Międzynarodowe porównania rozposzczenia 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).

Badania POL-MONICA przeprowadzone trzykrotnie w latach 1984-1993 wskazują na tendencję do wzrostu odsetka otyłych mężczyzn ($BMI \geq 30$). 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, z 8,4% do 14,4%, natomiast u kobiet ujawniała się wyraźna tendencja spadkowa zarówno nadwagi jak i otyłości, lecz dotyczy to tylko ostatniego okresu, 1990-96. 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 wpłynęło na utrzymanie prawidłowej masy ciała, zwłaszcza u młodych kobiet (istotne zmniejszenie średniej wartości BMI, o 1,7 kg/m^2). Czy pozytywne zmiany zachowań będą obejmowały coraz większe grupy Polaków, w tym również mężczyzn 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 2,0 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 występował stały wzrostowy trend średnich standaryzowanych (BMI) u mężczyzn i spadkowy u kobiet, zwłaszcza w młodszych grupach wieku w latach 90.
4. W populacji łódzkiej zaobserwowano istotny wzrost częstości otyłości u mężczyzn, 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 mo-

gą 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 zwiększyła się o 5 cm i wynosi 161 cm. Tempo trendu jest wysokie, ponad 2 cm na dekadę. W kolejnych badaniach zaobserwowano również zwiększanie się średnich ciężaru ciała u mężczyzn o 8,0 kg, a 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. roku życia. U kobiet w badanym okresie obserwowano spadek średniej wartości wskaźnika o 0,7 kg/m². 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/m². 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 autora:

*Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
AM w Łodzi
skr. poczt. 88
ul. Zachodnia 81/83
90-402 Łódź*

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/H²) 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. Kaczmarczyk-Chałas 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. *Przegl. Epid.* 1972, 2, 277.
10. Kopczyński J.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców Krakowa. Cz.II. Ciężar a wysokość. *Przegl. Epid.* 1972, 3, 419. 11. Kopczyński J.: Wysokość i ciężar ciała dorosłych mieszkańców Krakowa. Cz.III. Ciężar a wiek i palenie tytoniu. *Przegl. Epid.* 1972, 4, 511. 12. Kopczyński J.: Cz.IV. Ciężar a warunki społeczno-bytowe i migracja. *Przegl. 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, No 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 mass 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.



dr med. E. Pac-Kozuchowska

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 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 inne zaburzenia 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 przez matkę wytwarzany w wystarczających ilościach, 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 przeznaczone jest dla niemowląt od 1. do 4. miesięcy życia i skład jego uwzględnia specyficzne potrzeby żywieniowe tego okresu.

Mleko następne, jest to mleko dla starszych niemowląt stosowane 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 składzie pokarmu kobiecego 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 mleko kobiece, aby zapewnić odpowiedni rozwój somatyczny i psychoruchowy w tym wieku. Natomiast w mleku następnym, dla niemowląt powyżej 4. miesiąca życia tłuszcze powinny stanowić 30–40% energii. W drugim roku życia zmniejsza się zapotrzebowanie energetyczne i tempo wzrostu, obniża się też udział tłuszczu w diecie do 30–32% całkowitej 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 tłuszczu dostarczanego w pożywieniu, ale także skład 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. Dlatego europejskie rekomendacje i uzgod-

nienia ekspertów dopuszczają lub zalecają suplementację długołańcuchowymi wielonienasyconymi 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 cholesterolem.

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 w wieku od 1. do 20. tygodnia (95 chłopców i 66 dziewczynek), urodzonych z ciąży donoszonej, trwającej od 38 do 42 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 uży-

ciu odczynników „Cormay TG”. Stężenie cholesterolu całkowitego (CH-C) oznaczono metodą kolorymetryczno-enzymatyczną przy użyciu odczynników „Liquick Cor-Chol”. Stężenie cholesterolu HDL (HDL-chol) 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-chol) i VLDL (VLDL-chol) 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 nieuzyskania normalnych rozkładów zmiennych analizę statystyczną przeprowadzono testem Manna-Whitney. Różnice, dla których uzyskano $p < 0,05$ – uznano za istotne.

Wyniki badań

Charakterystykę statystyczną (M – średnia, SD – odchylenie standardowe) poziomu trój-

glicerydów, 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: 123,2±68,9 mg/dl, a u dziewcząt: 139,2±70,3 mg/dl, cholesterolu całkowitego u chłopców: 123,0±41,3 mg/dl, u dziewcząt: 133,1±33,6 mg/dl, cholesterolu we frakcji LDL u chłopców: 65,9±36,5 mg/dl, u dziewcząt: 69,7±25,6 mg/dl, cholesterolu we frakcji VLDL u chłopców: 24,6±13,8 mg/dl, u dziewcząt: 27,8±14,1 mg/dl, cholesterolu we frakcji HDL u chłopców: 32,6±16,5 mg/dl, u dziewcząt: 33,6±13,9 mg/dl, apolipoproteiny AI u chłopców: 130,7±33,4 mg/dl, u dziewcząt: 129,9±30,1 mg/dl, apolipoproteiny B u chłopców: 72,0±58,3 mg/dl, u dziewcząt: 75,6±22,6 mg/dl. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomach trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego stężeń we frakcjach HDL, LDL, VLDL oraz apolipoprotein w surowicy krwi chłopców i dziewcząt, 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. Badane dzieci podzielono w zależności od wieku, na trzy grupy: I – od 1. do 2. tygodnia, II – od 3. do 5. tygodnia, III – od 6. do 20. tygodnia życia.

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.

Natomiast stężenie Apo-AI było najniższe (122,6±30,5 mg/dl) u noworodków badanych w pierwszych dwóch tygodniach życia i w po-

Badany parametr (mg/dl)	płeć	liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe ±SD	Istotność p
Trójglicerydy	m	95	123,2	68,9	p>0,05 NS
	ż	66	139,2	70,3	
Cholesterol całkowity	m	95	123,0	41,3	p>0,05 NS
	ż	66	133,1	33,6	
Cholesterol LDL	m	95	65,9	36,5	p>0,05 NS
	ż	66	69,7	25,6	
Cholesterol VLDL	m	95	24,6	13,8	p>0,05 NS
	ż	66	27,8	14,1	
Cholesterol HDL	m	95	32,6	16,5	p>0,05 NS
	ż	66	33,6	13,9	
Apolipoproteina A	m	95	130,7	33,4	p>0,05 NS
	ż	66	129,9	30,1	
Apolipoproteina B	m	95	72,0	58,3	p>0,05 NS
	ż	66	75,6	22,6	

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

równaniu z wartościami u noworodków w wieku od 3. do 5. tygodnia życia ($137,5 \pm 32,9$ mg/dl) różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Poziom Apo-B był także najniższy u noworodków w pierwszych dwóch tygodniach życia i wynosił: $66,8 \pm 16,4$ mg/d, natomiast u dzieci w grupie wiekowej od 6. do 20. tygodnia wynosił: $76,9 \pm 26,6$ 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 karmio-

nych 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: $141,7 \pm 75,5$ mg/dl, cholesterolu całkowitego: $134,0 \pm 30,0$ mg/dl oraz jego stężenia we frakcji LDL: $69,0 \pm 22,4$ mg/dl i we frakcji VLDL: $28,3 \pm 15,1$ mg/dl, a także najwyższy poziom we frakcji HDL: $35,7 \pm 16,2$ 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: $146,8 \pm 34,3$ mg/dl i w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie ($125,8 \pm 27,8$ mg/dl) i dziećmi karmionymi

Badany parametr (mg/dl)	wiek (w tygodniach)	liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe +SD	Istotność p	
TRÓJGLICERYDY	1- 2 tygodni	56	131,4	70,7	NS	
	3-5 tygodni	54	119,3	52,4		
	6 - 20 tygodni	51	138,9	82,6		
CHOLESTEROL	CAŁKOWITY	1- 2 tygodni	56	124,7	47,0	NS
		3-5 tygodni	54	125,0	32,7	
		6 - 20 tygodni	51	132,2	33,5	
	LDL	1- 2 tygodni	56	67,9	39,9	NS
		3-5 tygodni	54	65,5	28,7	
		6 - 20 tygodni	51	69,0	26,8	
	VLDL	1- 2 tygodni	56	26,3	14,1	NS
		3-5 tygodni	54	23,9	10,5	
		6 - 20 tygodni	51	27,8	16,5	
	HDL	1- 2 tygodni	56	30,4	16,7	NS
		3-5 tygodni	54	35,8	15,6	
		6 - 20 tygodni	51	32,9	13,3	
Apolipoproteina A	1- 2 tygodni	56	122,6	30,5	$p < 0,05$ 1:2	
	3-5 tygodni	54	137,5	32,9		
	6 - 20 tygodni	51	131,3	31,0		
Apolipoproteina B	1- 2 tygodni	56	66,8	16,4	$p < 0,05$ 1:3	
	3-5 tygodni	54	77,2	74,8		
	6 - 20 tygodni	51	76,9	26,6		

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

w sposób mieszany ($124,5 \pm 32,0$ mg/dl), różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Stężenie Apo-B było także najwyższe u dzieci karmionych pokarmem matki ($88,5 \pm 86,5$ mg/dl), w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie ($67,2 \pm 20,6$ mg/dl) i w sposób mieszany ($71,3 \pm 24,2$ mg/dl), ale różnice te nie były istotne statystycznie.

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 porównaniu z karmionymi mieszankami sztucznymi lub w sposób mieszany, choć bez istotności statystycznej. Natomiast stężenie Apo-AI było także najwyższe u dzieci karmionych pokarmem matki i różnica ta była istotna statystycznie. Uzyskane wyniki badań są zgodne ze spostrzeżeniami 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

Badany parametr (mg/dl)	sposób żywienia		liczebność n	średnia M	Odchylenie standardowe +SD	Istotność p	
TRÓJGLICERYDY	1	pokarm matki	38	141,7	75,5	NS	
	2	sztuczne	73	127,4	68,8		
	3	mieszane	50	124,1	66,1		
CHOLESTEROL	CAŁKOWITY	1	pokarm matki	38	134,0	30,0	NS
		2	sztuczne	73	126,8	44,5	
		3	mieszane	50	122,5	34,3	
	LDL	1	pokarm matki	38	69,0	22,4	NS
		2	sztuczne	73	66,4	38,1	
		3	mieszane	50	67,8	30,0	
	VLDL	1	pokarm matki	38	28,3	15,1	NS
		2	sztuczne	73	25,5	13,8	
		3	mieszane	50	24,8	13,2	
	HDL	1	pokarm matki	38	35,7	16,2	NS
		2	sztuczne	73	33,6	14,9	
		3	mieszane	50	30,1	15,4	
Apolipoproteina A	1	pokarm matki	38	146,8	34,3	$p < 0,05$	
	2	sztuczne	73	125,8	27,8	1:2	
	3	mieszane	50	124,5	32,0	1:3	
Apolipoproteina B	1	pokarm matki	38	88,5	86,6	NS	
	2	sztuczne	73	67,2	20,6		
	3	mieszane	50	71,3	24,2		

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

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 gospodarkę lipidową 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 bogatocholesterolowej w wieku późniejszym miały niższe poziomy cholesterolu. Natomiast u małąp 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 Reiser), 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 statystycznie.

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 tak 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 miażdżyca), 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.

Mimo że objawy miażdżycy, jednej z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych naszych czasów, występują w wieku późniejszym, 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 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 odżywione matki w pełni zaspakaja 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 w wieku od 1. do 20. tygodnia (95 chłopców i 66 dziewczynek), urodzonych z ciąży donoszonej, trwającej od 38 do 42 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 stężenia 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 mieszankami 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.

Summary

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 Cholesterolemiej 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 Consensusie 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 żywnienie 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.** Akesson 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-Wispé 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., Mietinen 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.** Orrhage 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.J., 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. E. Stachowska, dr hab. med. D. Chlubek

Dieta typu śródziemnomorskiego jako czynnik wspomagający terapię pacjentów po przeszczepach

Jednym z głównych czynników ograniczających długość życia pacjentów po przeszczepach narządów jest przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Szybko postępujące zmiany profilu lipidowego osocza w postaci dyslipidemii i hipercholesterolemii w znacznym stopniu skracają czas „życia” przeszczepu (3, 16). Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy należy wymienić:

- a. rutynowe stosowanie po przeszczepach leków generujących niekorzystne zmiany w składzie lipidowym osocza,
- b. niemożność podawania leków poprawiających profil lipidowy osocza, ze względu na możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji tych leków, np. z cyklosporyną,
- c. zachwianą funkcję nerek,
- d. złe nawyki żywieniowe.

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań zmierzających do wyjaśnienia przyczyn dużej dynamiki w rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów po przeszczepie (3, 16). Stwierdzono m.in., że osocze biorców narządów charakteryzuje się zwiększoną krzepliwością spowodowaną nasileniem agregacji płytek krwi oraz występowaniem utlenionych form lipidów w wyniku nasilenia procesów peroksydacyjnych. Zmian takich nie obserwowano u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, nie będących jednak biorcami (3, 16).

Zarówno agregacja płytek krwi jak i peroksydacja lipidów zależą ściśle od typu stosowanej diety, a przede wszystkim od ilości i jakości tłuszczu w niej zawartego. Stosowana do nie-

dawna w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca (CHD) dieta ubogotłuszczowa, w której nasycone tłuszcze zwierzęce zastąpiono wielonienasyconymi tłuszczami roślinnymi (PUFA) nie przyniosła zadowalających rezultatów. Wśród pacjentów z CHD, u których leczenie wspomagano stosowaniem tej diety, obserwowano znaczne obniżenie osoczeowego stężenia cholesterolu całkowitego, ale jednocześnie odnotowywano przyspieszenie agregacji płytek krwi sprzyjającej tworzeniu się zakrzepów (8). Poza tym, obecność wiązań podwójnych w PUFA powoduje ich zwiększoną podatność na działanie wolnych rodników, przez co stają się źródłem utlenionych lipidów dla lipoprotein (głównie ox-LDL) (4, 13).

Alternatywą dla diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe jest dieta typu śródziemnomorskiego, tzw. wysokooleinowa, w której oleje roślinne zastąpione są oliwą z oliwek - bogatą głównie w jednonienasycony kwas oleinowy oraz komponenty polifenolowe (działające jak antyoksydanty) (22). Stosowanie w diecie oliwy z oliwek jako głównego źródła tłuszczu zapobiega rozwojowi zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych, np. przez zabezpieczanie lipoprotein przed utlenianiem. W krajach basenu Morza Śródziemnego, gdzie spożycie oliwy z oliwek jest bardzo duże, liczba osób cierpiących z powodu CHD jest najniższa w Europie (5, 6, 11, 12, 20).

Jak wykazano, oliwa z oliwek (podobnie jak oleje rybne) osłabia mobilizację kwasu arachidonowego z lipidów błon komórkowych, ko-

rzystnie wpływając na syntezę jego metabolitów na szlaku syntezy prostaglandyny G/H. Dowiedziono także, że w hodowli makrofagów uzyskanych od szczurów karmionych paszą wzbogaconą w oliwę z oliwek, synteza prostaglandyny E₂ ulega zahamowaniu przy jednoczesnym zwiększeniu syntezy tlenu azotu (12).

Zakłada się, że dieta typu śródziemnomorskiego może być wykorzystana w postępowaniu po przeszczepie jako dobry i tani sposób ograniczenia szybkości rozwoju patologicznych zmian naczyniowych u biorców. Podjęte dotychczas próby zastosowania tego typu diety u pacjentów po przeszczepach (nerek i serca) zakończyły się pełnym sukcesem. W grupie pacjentów objętych badaniami zanotowano znaczną poprawę parametrów lipidowych osocza, obejmujących redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, triacylogliceroli, cholesterolu LDL oraz wskaźnika cholesterolu LDL/HDL. Jednocześnie nie obserwowano obniżenia stężenia cholesterolu HDL. U pacjentów po przeszczepie nerek, po 12 tygodniach stosowania diety śródziemnomorskiej odnotowano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 10%, triacylogliceroli o 6,5% i cholesterolu LDL o 10,4%, przy braku zmian w stężeniu cholesterolu HDL (3, 6, 9, 20).

U biorców serca stosowanie śródziemnomorskiego sposobu żywienia przyniosło redukcję stężenia cholesterolu całkowitego i LDL o 15% (2). W badaniach tych zastosowano francuski typ diety śródziemnomorskiej, charakteryzujący się zmniejszoną ilością energii uzyskiwanej z utleniania kwasu oleinowego (do 30%), zmniejszeniem do minimum ilości tłuszczów nasyconych oraz prawie całkowitym brakiem olejów wielonienasyconych (do 6%). Stosowanie tego typu diety w praktyce oznaczało wykluczenie masła, śmietany, oleju słonecznikowego i kukurydzianego, które zastąpiła oliwa z oliwek. Ponadto rekomendowano spożywanie warzyw, odtłuszczonego mleka, ryb, chudego mięsa oraz wina do posiłku. Oprócz poprawy osocznego profilu lipidowego uzyskano znaczącą poprawę czynności płytek krwi – ich agregacja (w odpowiedzi na podanie trombiny) uległa zmniejszeniu o 5,6%. Odnotowano także znaczny wzrost zawartości w płytkach kwasu linolenowego, skorelowanego ujemnie z czynnością płytkową ($r = -0,44$, $p = 0,03$) (2).

Innym, ważnym dla biorców organów, aspektem działania diety wysokooleinowej, udokumentowanym w badaniach przeprowadzonych na populacji młodych, zdrowych mężczyzn, jest jej korzystny wpływ na funkcje śród-błonka (14). Wykazując dużą aktywność biochemiczną ma on bezpośredni wpływ na procesy ograniczające postęp miażdżycy, m.in. poprzez produkcję czynników hamujących krzep-

nięcie i agregację płytek oraz aktywujących fibrynolizę. Dotychczas prowadzone badania wykazały, że po miesiącu stosowania diety wysokooleinowej dochodzi do zmniejszenia produkcji metabolitów pochodzenia śród-błonkowego zaangażowanych w tworzenie zakrzepu. Dotyczy to inhibitora typu I tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-I) – głównego inhibitora fibrynolizy, czynnika von Willebranda biorącego udział w tworzeniu zakrzepu oraz inhibitora zewnątrzpochodnego układu krzepnięcia – TFPI (11). Potwierdzenie tych obserwacji można znaleźć w badaniach Vogel'a, który badając stymulowane przez przepływ rozszerzanie tętnicy ramieniowej (FMD) wykazał dobroczynny wpływ diety śródziemnomorskiej na funkcje śród-błonka (23). W grupie mężczyzn z hipercholestelemią, u których stosowano dietę śródziemnomorską lub dietę zgodną z zaleceniami Amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej, uzyskano także poprawę osocznego profilu lipidowego oraz funkcji śród-błonka (7). Zmiany obejmowały spadek stężenia cholesterolu całkowitego oraz obniżenie stężenia cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i P-selektyny (7).

Dieta typu śródziemnomorskiego obejmuje nie tylko sposób żywienia. Jest także związana z określonym trybem życia - wysoką aktywnością ruchową i optymizmem (18, 20). Do zasadniczych cech tej diety należą:

1. Duże spożycie tłuszczu - lipidy pokrywają w tej diecie około 40% dobowego zapotrzebowania kalorycznego. Wykorzystywana jest zarówno oliwa rafinowana (którą można zastąpić olejem rzepakowym) jak i oliwa tłoczona na zimno. Ta ostatnia zawiera unikatową komponentę polifenolową (w skład której wchodzi m.in. tyrosol i oleuropeina) o silnych właściwościach przeciwutleniających. Jak wykazano – komponenta ta zabezpiecza LDL oraz cholesterol przed działaniem wolnych rodników, przeciwdziałając powstawaniu w osoczu ich utlenionych form (1, 5, 13, 19, 21).

2. Ograniczone spożycie mięsa i innych protein bogatych w niezbędne aminokwasy. Mięso: drób i baranina jedzone jest dwa, trzy razy w tygodniu. Głównym źródłem białka zwierzęcego są ryby (bogate źródło nienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym głównie omega-3 kwasów tłuszczowych) (2, 20).

3. Duża zawartość błonnika w codziennej diecie (zapobiegającego wchłanianiu nadmiaru kwasów tłuszczowych i węglowodanów z posiłku). Bazę diety stanowią kasze i ziarna zapewniające przyjmowanie kompleksu węglowodanów o stosunkowo niskim indeksie glikemicznym i dużej ilości błonnika (9).

4. Duże spożycie owoców i warzyw, które nadają smak potrawom, dostarczają błonnika,

soli mineralnych, witamin i są bogatym źródłem karotenu, antyoksydantów, fitoestrogenów, komponent fenolowych i innych. Bardzo rozpowszechnione są nasiona roślin strączkowych (soczewica, biała fasola) i orzechy (orzeczki piniowe, laskowe, migdały, orzechy włoskie) (2, 10, 15).

5. Stosowanie dużej ilości przypraw, które zajmują poczesne miejsce w kuchni śródziemnomorskiej; należą tu: czosnek, oregano, rozmaryn, tymianek, mięta, kminek, liść laurowy. Wszystkie charakteryzują się wysoką zawartością antyoksydacyjnych fenoli (9).

6. Spożywanie żywności miejscowej, mało przetworzonej, przygotowywanej w sposób nieskomplikowany.

7. Życie w harmonii z otoczeniem i samym sobą. Duża aktywność ruchowa utrzymująca się do późnej starości (5, 17).

Streszczenie

Jednym z głównych czynników ograniczających długość życia pacjentów po przeszczepach narządów jest przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Jak dowodzą badania, dieta typu śródziemnomorskiego może być wykorzystana w postępowaniu po przeszczepie jako dobry i tani sposób ograniczenia szybkości rozwoju patologicznych zmian naczyniowych u bior-

ców. Podjęte próby zastosowania tego typu diety u pacjentów po przeszczepach nerek i serca zakończyły się pełnym sukcesem - w grupie objętych badaniami odnotowano znaczną poprawę profilu lipidowego osocza. Korzystne zmiany były związane z obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego, triacylogliceroli, cholesterolu LDL oraz stosunku cholesterolu LDL/HDL, przy jednoczesnym braku zmian w stężeniu cholesterolu HDL.

Summary

There is evidence that the Mediterranean diet may be beneficial in prevention of vascular diseases in transplant recipients. An improvement on the pattern of plasma lipid fractions in patients after heart and kidney transplantation has been described. Reduction in total cholesterol, LDL-cholesterol, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio and triacylglycerol levels was observed. HDL-cholesterol levels remained unchanged.

Adres autorów:

Zakład Biochemii i Chemii
Pomorska Akademia Medyczna
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Piśmiennictwo:

1. Alarcon de-la-Rastra C., Barranco M.D., Motilva V., Herrerias J.M.: Mediterranean diet and health: Biological importance of olive oil. *Curr. Pharm. Des.* 2001, 7: 933-950.
2. Aquado A., Amiano P., Barcos A., Barricarte A., Bequiristain J.M., Chirlaque M.D., Dorronsoro M., Gonzalez C.A., Lasheras C., Martinez C., Navarro C., Peria G., Quiros J.R., Rodriguez M., Tormo M.J.: Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain EPIC Group of Spain European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999, 53: 174-180.
3. Barbagallo C.M., Cefalu A.B., Gallo S., Rizzo M., Noto D., Cavera G., Camemi A.R., Marino G., Cardarella R., Notarbartolo A., Avena M.R.: Effect of Mediterranean Diet on lipid levels and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Nephron* 1999, 82: 199-204.
4. Caruso D., Berra B., Giavarini F., Cortesi N., Fedeli E., Galli G.: Effect of virgin olive oil phenolic compounds on *in vitro* oxidation human low density lipoproteins. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1999, 9: 102-107.
5. Darmon N., Khlal M.: An overview of the health status of migrants in France, in relation to their dietary practices. *Public. Health Nutr.* 2001, 4: 163-172.
6. Expert Panel on Detection, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993, 16: 3015-3023.
7. Fuentes F., Lopez-Miranda J., Sanchez F., Paez J., Paz-Rojaz E., Marin C., Gomez P., Jimenez-Perez J., Ordovas J.M., Perez-Jimenez F.: Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134: 1115-1119.
8. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Guidollet J., Toboul P., Delaye J.: Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994, 343: 1454-1459.
9. de Lorgeril M.: Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. *Nutrition* 1998, 14: 55-57.
10. Mayer B., Kalus U., Grigonov A., Pindur G., Jung F., Radtke H., Bachmann K., Mrowetz C., Koscielny J., Wenzel E., Kiesewetter H.: Effects of an onion-olive oil maceration product containing essential ingredients of the Mediterranean diet on blood pressure and blood fluidity. *Arzneimittelforschung* 2001, 51: 104-111.
11. Mezzano D., Leighton F., Martinez C., Marshall G., Cuevas A., Castillo O., Panes O., Munoz B., Perez DD., Mizon C., Rozowski J., San-Martin A., Pereira J.: Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001, 55: 444-451.
12. Moreno J.J., Carbonell T., Sanchez T., Miret S., Mitjavila M.T.: Olive oil decreases both oxidative stress and the production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages. *J. Nutr.* 2001, 131: 2145-2149.
13. Pathasarathy S., Khoo J., Miller E., Barnett J., Wirtz J.L., Steinberg D.: Low density lipoprotein rich in oleic acid protect against oxidative modification: Implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990, 87: 3894-3898.
14. Perez-Jimenez F., Castro P., Lopez-Miranda J.L., Paz-Rojaz E., Blanco A., Lopez S., Segura F., Velasco F., Marin C., Fuentes F., Ordovas J.M.: Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monosaturated fat. *Atherosclerosis* 1999, 145: 351-358.
15. Rodriguez-Artalajo F., Guallar-Castillon P., Banegas-Banegas J.R., Monzarno B.A., del Rey-Calero J.: Consumption of fruit and wine and the decline in cerebrovascular disease mortality in Spain (1975-1993). *Stroke* 1998, 29: 1556-1561.
16. Salen P., de Lorgeril M., Boissonnat P., Monjaud

I., Guidollet J., Dureu G., Renaud S.: Effect of French Mediterranean Diet on heart transplant recipients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 1994, 73: 825-827. **17.** Scali J., Richard A., Gerbver M.: Diet profiles in a population sample from Mediterranean southern France. *Public. Health Nutr.* 2001, 4: 173-182. **18.** Skiadas P.K., Lascaratos J.G.: Dietetic in ancient Greek philosophy: Plato's concepts of healthy diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001, 55: 532-537. **19.** Stupans I., Murray M., Kirlich A., Tuck K.L., Hayball P.J.: Inactivation of cytochrome P450 by the food-derived complex phenol oleuropein. *Food Chem. Toxicol.* 2001, 39: 1119-1124.

20. de la Torre-Boronat M.: Scientific basis for the health benefits of the Mediterranean diet. *Drugs Expl. Clin. Res.* 1999, 16: 155-161. **21.** Visioli F., Galli C.: Antiatherogenic components of olive oil. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2001, 3: 64-67. **22.** Visioli F., Bellosta S., Galli C.: Oleuropein, the bitter principle of olives enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci.* 1998, 62: 541-546. **23.** Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D.: The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36: 1455-1460.



doc. dr hab. med. L. Kłosiewicz-Latoszek

Statyny w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej

Około 60% chorych na cukrzycę typu 2 umiera z powodu chorób układu krążenia powstających na podłożu miażdżycy. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca (ChNS) u osób z cukrzycą jest 2-4 razy większe niż u osób bez cukrzycy (1). Jednym z czynników przyspieszających rozwój miażdżycy są zaburzenia gospodarki lipidowej. Nieprawidłowości objawiają się podwyższonym poziomem trójglicerydów w surowicy i obniżeniem HDL cholesterolu (2). Poziom LDL cholesterolu zwykle jest prawidłowy bądź podwyższony. Jednakże u pacjentów z cukrzycą częściej występują aterogenne cząsteczki LDL, tzw. małe gęste, bardziej glikowane i oksydowane (3). Ponadto stwierdza się nasiloną lipemię popokarmową.

Chorzy z cukrzycą typu 2 zaliczani są do grupy bardzo wysokiego ryzyka ChNS (4, 5). Zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych u tych osób docelowy poziom LDL cholesterolu powinien być poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Poziom trójglicerydów nie powinien przekraczać wartości 150 mg/dl (1,7 mmol/l), a HDL cholesterol powinien u mężczyzn być powyżej 35 mg/dl (0,9 mmol/l), a u kobiet powyżej 40 mg/dl (1,0 mmol/l).

W leczeniu zaburzeń lipidowych u osób chorych na cukrzycę stosowane są głównie dwie grupy leków, statyny i/lub fibraty. Kwas nikotynowy, ze względu na upośledzający wpływ na tolerancję glukozy i żywicę z powodu podwyższania poziomu trójglicerydów, nie są zalecane w cukrzycy jako leki pierwszego rzutu (6).

Statyny są lekami silnie obniżającymi głównie LDL cholesterol (7). Ich redukujący wpływ na poziom trójglicerydów i podwyższający

HDL cholesterol jest umiarkowany. Z nielicznych obserwacji wynika, że statyny, w przeciwieństwie do fibratów, słabiej wpływają na aterogenne cząsteczki LDL. (8) Efekt ten może zależeć od typu zaburzeń lipidowych. Geiss i in. wykazali, że atorwastatyna słabiej obniża duże, średnie i małe cząsteczki LDL u pacjentów z cukrzycą (odpowiednio o 32%, 27% i 29%) w porównaniu ze zmianami uzyskanymi u pacjentów z hipercholesterolemią (45%, 35% i 32%) (9). Wiadomo, iż działanie statyn na lipidy i lipoproteiny zależy od rodzaju i dawki (tabela 1) (10). Z obecnie dostępnych statyn największe zmniejszenie cholesterolu i trójglicerydów uzyskiwano po atorwastatynie. Stosowanie atorwastatyny pozwala u największego odsetka chorych na cukrzycę osiągnąć cele leczenia.

Poza działaniem na profil lipidowy, statyny wykazują działanie plejotropowe, które ogólnie można opisać jako antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, poprawiające funkcję śródbłonna i stabilizujące blaszkę miażdżycową (11). Statyny mogą nieco różnić się wpływem na poszczególne elementy procesu miażdżycowego. Fluwastatyna i simwastatyna, ale nie prawastatyna, hamują estryfikację cholesterolu w makrofagach, co może wpływać redukująco na powstawanie komórki piankowej. Wszystkie statyny z wyjątkiem prawastatyny hamują proliferację komórek mięśni gładkich. Z kolei prawastatyna wykazuje silniejsze działanie przeciwzakrzepowe niż simwastatyna. Również wpływ poszczególnych statyn na poziom fibrynogenu nie jest jednoznaczny. Wykazano, że atorwastatyna nie

zmienia poziomu fibrynogenu, natomiast simwastatyna hamuje działanie prozakrzepowe oraz obniża czynnik V, XIII i fibrynogen.

Ostatnio dużym zainteresowaniem cieszą się badania dotyczące wpływu statyn na markery procesu zapalnego (12). Zwiększone stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (C-reactive protein, CRP), pozwalają przewidywać ryzyko wystąpienia w przyszłości zawału serca a także cukrzycy. Ostatnio wskazuje się, iż być może CRP jest nie tylko markerem ale także mediatorem procesu zapalnego jaki toczy się w ścianie naczyń. Wykazano również, że odporność na insulinę, uznawana za prekursora cukrzycy typu 2, łączy się ze wzrostem poziomu CRP. Z kolei statyny redukują CRP, co w konsekwencji zmniejsza nasilenie procesu miażdżycowego.

Dotychczas prowadzone badania działania statyn zwykle prowadzono u osób bez cukrzycy. Wyjaśnienia wymaga zatem, czy działanie plejotropowe statyn u pacjentów z cukrzycą jest podobne do działania u osób bez cukrzycy. Można jednakże przypuszczać, iż korzyści kliniczne uzyskiwane u pacjentów z cukrzycą typu 2, obserwowane w ramach dużych programów kardiologicznych, są efektem działania statyn na profil lipidów, a także że związane to jest z ich działaniem plejotropowym. Aby to potwierdzić, niezbędne są dalsze badania dotyczące wpływu poszczególnych statyn na elementy procesu miażdżycowego u chorych na cukrzycę.

Skuteczność kliniczną statyn u chorych na cukrzycę typu 2 oceniano w ramach dużych programów prewencji pierwotnej i wtórnej, w których wyodrębniono grupy pacjentów z cukrzycą (13-17). Pomimo iż grupy te liczyły tylko po kilkadziesiąt osób, to redukcja incydentów wieńcowych była większa wśród chorych na cukrzycę w porównaniu z ogółem osób biorących udział w poszczególnych badaniach (tabela 2). Również w badaniu Heart Protection Study (HPS), którego wstępne wyniki ogłoszono podczas 74 Sesji AHA (listopad, 2001), stwierdzono korzyści stosowania simwastatyny u pacjentów z cukrzycą.

W przedłużonym badaniu 4S szczegółowa analiza podgrupy pacjentów z cukrzycą (n=483; 251 osób na simwastatynie; poziom glukozy na czczo 7 mmol/l wykazała, iż relatywne ryzyko (RR) zgonów wieńcowych wynosiło 0,72 (p=0,26), zgonów ogółem 0,79 (p=0,34), rewaskularyzacji 0,52 (p=0,005) i głównych incydentów wieńcowych 0,58 (p=0,001). Z kolei w grupie osób z upośledzoną tolerancją glukozy (n=678; 343 osób na simwastatynie; poziom glukozy na czczo 6,0 - 6,9 mmol/l), RR wynosiło odpowiednio 0,45 (p= 0,007), 0,57 (p=0,02), 0,57 (p=0,01), 0,62

(p=0,003) (18). Również w badaniu 4S stwierdzono, iż leczenie simwastatyną zmniejsza czas hospitalizacji w porównaniu z grupą będącą na placebo. Spadek ten w grupie osób chorych na cukrzycę wynosił 55%, u osób z upośledzoną tolerancją glukozy – 38%, a u osób z prawidłowym poziomem glukozy na czczo – 28%.

Stosowanie statyn u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejsza nie tylko incydenty wieńcowe, zgony ogółem i czas hospitalizacji, ale wpływa na zahamowanie progresji miażdżycy. Wykazano to w badaniu Post - CABG. Agresywne leczenie lowastatyną (średnia dawka 80 mg; cel LDL<100 mg/dl), w porównaniu z umiarkowanym leczeniem (średnia dawka 4 mg; cel LDL: 130-140 mg/dl) zwolniło progresję o 51% u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=116) i o 40% w grupie osób bez cukrzycy (n=1235) (19).

W oparciu o dotychczas przeprowadzone obserwacje można zatem stwierdzić, iż stosowanie statyn u pacjentów z cukrzycą typu 2 przynosi korzyści kliniczne. Dotyczy to osób zarówno bez, jak i z chorobą niedokrwienną serca oraz niezależnie od wyjściowych wartości LDL cholesterolu. Ponieważ jednak nie u wszystkich chorych można zredukować ryzyko ChNS można przypuszczać, iż kojarzenie statyn z innymi lekami hipolipemicznymi (np. fibratami) może przynieść większe korzyści kliniczne. Sugestie te wiąże się z faktem, iż u pacjentów z cukrzycą często obserwuje się podwyższony poziom trójglicerydów i niski poziom HDL cholesterolu, na które statyny wpływają w umiarkowanym stopniu. U tych chorych fibraty mogą wpływać korzystnie na profil lipidów. Wiadomo także z badań VA-HIT i DAIS, że fibraty redukują ryzyko incydentów wieńcowych i progresję miażdżycy u pacjentów z cukrzycą (20, 21). Zatem kojarzenie tych dwóch grup leków może być uzasadnione. Jednakże do promowania terapii skojarzonej niezbędne jest potwierdzenie korzyści klinicznych poprzez przeprowadzenie dużych badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Należy również pamiętać o bezpieczeństwie stosowania takiej terapii, ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rhabdomyolizy przy kojarzeniu statyn z fibratami (22).

Ostatnio podkreśla się również, iż ryzyko miopatii może wzrastać podczas stosowania statyn równocześnie z lekami przeciw cukrzycowymi nowej generacji, tzw. tiazolidynodionami. Pierwszy lek z tej grupy, troglitazon indukował CYP3A4 i przyspieszał metabolizm atorwastatyny. Z kolei pioglitazon wydaje się nie wpływać na CYP3A4 (22). Jednakże dopóki nie zostanie wyjaśniony mechanizm interakcji tiazolidynodionów i statyn, uzasadnione

	Lowastatyna (40 mg)	Simwastatyna (20-40 mg)	Prawastatyna (40 mg)	Fluwastatyna (20-40 mg)	Atorwastatyna (10 mg)
Cholesterol całk.	-26	-30	-22	-20	-32
LDL cholesterol	-38	-42	-28	-24	-41
HDL cholesterol	6	4	4	5	8
Trójglicerydy	-18	-15	-13	-15	-28

Tab.1 Procentowe zmiany lipidów i lipoprotein po leczeniu statynami chorych na cukrzycę (10)

	Statyna	Liczba pacjentów z cukrzycą (ogółem)	LDL - C wyjściowe mg/dl (mmol/l)	Redukcja LDL - C	Redukcja ryzyka ChNS ogółem w cukrzycy	
Prewencja pierwotna AFCAPS/TextCAPS	lowa	239 (6605)	150 (3,9)	25%	37%	43% (ns)
Prewencja wtórna CARE	prawa	586 (4159)	136 (3,6)	28%	23%	25%
LIPID	prawa	782 (9014)	150 (3,9)	25%	25%	19% (ns)
4S	simwa	202 (4444)	186 (4,8)	36%	32%	55%
4S (przedłużone)	simwa	483			32%	42%

Tab.2 Wyniki dużych programów profilaktycznych z zastosowaniem statyn u pacjentów z cukrzycą typu 2

jest stosowanie statyn, które nie są metabolizowane przez CYP3A4, bądź też niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii.

Podsumowując należy podkreślić, iż zaburzenia lipidowe występujące w cukrzycy wymagają bezwzględnie leczenia. Obecność tych zaburzeń jest jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko miażdżycy i jej powikłań. Należy redukować zarówno poziom cholesterolu jak i triglicerydów oraz podwyższać poziom HDL cholesterolu. Podczas leczenia należy dążyć do uzyskania pożądanego poziomu lipidów i lipoprotein. Statyny należą do leków hipolipemicznych, których skuteczność w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej oraz w redukcji incydentów wieńcowych została wykazana w badaniach klinicznych. U chorych, u których nie uzyskano normalizacji profilu lipidów statynami, można rozważyć leczenie skojarzone.

Streszczenie

Dyslipoproteinemia cukrzycowa charakteryzująca się hipertrójglicerydemią, niskim poziomem HDL cholesterolu, prawidłowym bądź podwyższonym poziomem LDL cholesterolu oraz obecnością małych gęstych cząsteczek LDL, jest silnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Ostatnie rekomendacje europejskie i amerykańskie podkreślają znaczenie leczenia zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę w obniżaniu ryzyka powikłań miażdżycowych. Jeżeli zmiana stylu życia nie daje oczekiwa-

nych wyników należy zastosować leki. Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu zaburzeń lipidowych są statyny i fibraty.

Efektom działania statyn jest istotne obniżenie LDL cholesterolu i umiarkowana redukcja trójglicerydów. Jednakże statyny wywierają istotny wpływ na naczynia, który może być niezależny od modyfikacji lipidów. To działanie określane jako plejotropowe obejmuje poprawę dysfunkcji śródbłonna, działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i stabilizujące blaszkę miażdżycową. Kilka ostatnich badań dotyczyło wpływu farmakoterapii na lipoproteiny u chorych na cukrzycę. Informacje odnośnie działania statyn na redukcję ryzyka choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę pochodzą z analizy podgrup w ramach dużych badań prewencji kardiologicznej.

Summary

Diabetic dyslipoproteinemia characterized by hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol and often normal or elevated LDL cholesterol with predominance of small, dense LDL is a strong risk factor for atherosclerosis.

Recent guidelines in the Europe and USA have underlined the importance of treating lipid abnormalities in people with diabetes in order to reduce the risk of this complication. Should lifestyle approaches not be sufficient most drugs will need to be added. The two most common classes of drugs to correct lipoprotein abnormalities are the statins and the fibrates.

The effect of statins is associated with significant LDL lowering and modest-to-moderate triglyceride lowering. However, the statins are extremely complex drugs and exhibit a wide variety of vascular effects that may or may not be dependent on their lipid - modifying properties. These so-called pleiotropic effects include alterations of endothelial function, inflammation, coagulation, and plaque stability. Several recent studies have investigated the effects of pharmacotherapy on lipoprotein levels in diabetic patients. The information with

respect to the beneficial effects of statins in reducing coronary artery disease in diabetes depends on subgroup analyses of the results from large coronary artery disease prevention trials.

Adres autora:

*Instytut Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/62
02-903 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444
2. UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997; 20: 1683-1687
3. Mykkanen L., Kuusisto J., Haffner S.M., et al.: LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler. Thromb. Biol* 1999; 19:2742-2748
4. Profilaktyka Choroby Niedokrwiennnej Serca. Rekomendacja Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2000, 53 (supl. 1)
5. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-97.
6. American Diabetes Association; Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24, suppl. 1, S58-S61
7. Klosiewicz-Latoszek L.: Statyny, *Kardiol. Pol.* 1997, XLVII, 10, 339-348
8. Bairaktari E.T., Tzallas C.S., Tsimihodimos V.K., et al.: Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia. *J. Cardiovasc. Risk* 1999; 6: 113-116
9. Geiss H.C. et al.: Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subtypes in patients with different forms of hyperlipoproteinemia and control subjects. *Metabolism*, 2001, 50,8, 983-988
10. Erkelens D.W.: Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88 (suppl.): 38J-42J.
11. Bellosta S., Ferri N., Arnaboldi L., et al.: Pleiotropic effect of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B72-B78.
12. Blake G.J., Ridker P.M.: Are statins antiinflammatory? *Curr. Contro. Trials Cardiovas. Med.*, 2000, 1 (3) 161-163
13. Downs JR., Clearfield M., Weiss S., et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*, *JAMA*, 1998; 279: 1615-1622.
14. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., et al.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
15. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001-1009.
16. Goldberg R.B., Melies M.J., Sacks F.M., et al.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events. (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519
17. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349-1357
18. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J., et al.: Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2661-2667
19. Hoogwerf B.J., Waness A., Cressman H., et al.: Effects of aggressive cholesterol lowering and low dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes: the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Diabetes* 1999; 48(6) 1289-94
20. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410-418.
21. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
22. Davidson M.M.: Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors. *Treatment and trust. Drugs*, 2001, 61(2) 197-206
23. Glazer N.B., Cheatham W.W.: Thiazolidinediones for type 2 diabetes: no evidence exists that pioglitazone induces hepatic cytochrome P450 isoform CYP3A4; *BMJ* 2001; 322: 235-236

dr hab. med. B. Idzior-Waluś

Rola fibratów w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy

Wstęp

Zapadalność na cukrzycę zarówno typu 2 jak i typu 1 wykazuje w ostatnich latach dramatyczny wzrost. Głównymi przyczynami, obejmującymi prawie 75% zgonów pacjentów z cukrzycą, są choroby układu krążenia z chorobą niedokrwienną serca na czele. Dane z badań epidemiologicznych wykazują, że ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest 2–4-krotnie zwiększone u pacjentów z cukrzycą, w porównaniu do osób bez cukrzycy, a umieralność w pierwszym roku po zawale jest wyższa zarówno u mężczyzn jak i u kobiet z cukrzycą, w porównaniu do osób bez cukrzycy (1, 21). Wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii, porównującego zapadalność na zawał serca u 2432 mężczyzn i kobiet z i bez cukrzycy typu 2 wykazały, że ryzyko zgonów wieńcowych pacjentów z cukrzycą bez zawału serca było podobne jak ryzyko zgonu pacjentów bez cukrzycy po zawale serca (11). Wyniki tego badania sugerują, że czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z cukrzycą powinny być leczone tak agresywnie jak u osób po przeżytym zawale serca..

Pacjenci z cukrzycą, szczególnie z typem 2 cukrzycy, mają często zaburzenia lipidowe, które znacznie przyczyniają się do zwiększonego ryzyka przyspieszonej miażdżycy naczyń wieńcowych u tych chorych (22). Według danych badań epidemiologicznych dyslipidemia występuje u około 30-60% chorych z cukrzycą typu 2. Również w grupie chorych z typem 1 cukrzycy, w badaniu EURODIAB prowadzonym w 16 krajach europejskich wykazano, że

dyslipidemia występuje stosunkowo często, mimo intensywnego nadzoru lekarskiego tej grupy chorych. Podwyższone stężenie trójglicerydów obserwowano u 12% mężczyzn i 8% kobiet z cukrzycą typu 1, a stężenie LDL-cholesterolu powyżej zalecanych wartości 3,36 mol/l – u 45% badanych (14).

Wyniki dużych klinicznych badań interwencyjnych, z zastosowaniem leków hipolipemicznych w celu prewencji choroby niedokrwiennej serca (Helsinki Heart Study, Scandinavian Simvastatin Survival Study, Cholesterol and Recurrent Events Study) wykazały istotne zmniejszenie zapadalności i umieralności na chorobę niedokrwienną serca i inne choroby układu krążenia na tle miażdżycy. Badania te nie były jednak ukierunkowane na pacjentów z cukrzycą i obejmowały tylko niewielkie grupy takich pacjentów.

Fibraty stanowią grupę leków korzystnie wpływających na cały profil lipidowy surowicy: znacząco obniżając stężenie trójglicerydów, podwyższając stężenie HDL-cholesterolu oraz obniżając stężenie LDL-cholesterolu. Celem artykułu jest przedstawienie roli fibratów w leczeniu dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenia lipidowe u chorych z cukrzycą

Dyslipidemia w cukrzycy typu 2 obejmuje wzrost stężenia trójglicerydów, obniżenie stężenia HDL-cholesterolu, obecność małych, gęstych lipoprotein LDL, natomiast stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu jest zazwyczaj w normie lub nieznacznie podwyż-

szone (1, 2, 6, 22). Ponadto w surowicy występuje podwyższenie stężenia apolipoproteiny B, a także podwyższenie wzbogaconych w cholesterol lipoprotein bardzo niskiej gęstości VLDL (6).

Przyjmuje się, że u podstaw zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2 leży insulinooporność i towarzysząca jej hiperinsulinemia (2, 6). Hipertrójglicerydemia jest wynikiem wzmożonej syntezy lipoprotein bogatych w trójglicerydy i upośledzonego ich katabolizmu. W warunkach prawidłowych insulina hamuje lipolizę i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej oraz sekrecję lipoprotein VLDL przez wątrobę. Ponadto insulina aktywuje lipazę lipoproteinową i przyspiesza w ten sposób klirens lipoprotein VLDL. W przypadku oporności na insulinę wzmożony napływ wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby sprzyja zwiększonemu wydzielaniu lipoprotein VLDL, a równocześnie ulega zwolnieniu katabolizm lipoprotein bogatych w trójglicerydy.

Przyjmuje się, że w takim przypadku cząstki bogate w trójglicerydy krążą we krwi dłużej, co sprzyja zwiększonej wymianie cholesterolu i trójglicerydów w lipidach pomiędzy lipoproteinami bogatymi w cholesterol i bogatymi w trójglicerydy. W konsekwencji lipoproteiny VLDL zostają wzbogacone w cholesterol, a lipoproteiny LDL i HDL zostają wzbogacone w trójglicerydy. Po usunięciu trójglicerydów ze wzbogaconych w trójglicerydy lipoprotein LDL i HDL przez lipazę wątrobową, powstają małe gęste lipoproteiny LDL i małe gęste HDL.

Rola zaburzeń lipidowych w patofizjologii powikłań cukrzycy

Wzrost stężenia cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia u chorych z cukrzycą, podobnie jak u osób bez cukrzycy (21, 22). Podwyższone stężenie trójglicerydów jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia u chorych z cukrzycą, prognozując zarówno zachorowalność na chorobę wieńcową jak i umieralność w typie 2 cukrzycy. W badaniu prowadzonym przez Laakso i wsp, obejmującym 313 pacjentów z cukrzycą w czasie 7-letniej obserwacji stwierdzono, że podwyższone stężenie trójglicerydów w surowicy, trójglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL, a także niskie stężenie HDL i HDL-2 cholesterolu są silnymi czynnikami prognostycznymi choroby wieńcowej. Podwyższone (>2,3 mmol/l) stężenie trójglicerydów wiązało się z dwukrotnym wzrostem ryzyka epizodów wieńcowych w tej grupie chorych (15). W ostatnich latach podkreśla się istotną rolę lipoprotein HDL w patogenezie miażdżycy poprzez poprawę stabilno-

ści blaszki miażdżycowej czy ochronę lipoprotein LDL przed oksydacją (16). Stężenie HDL jest zazwyczaj obniżone u osób z cukrzycą, przy czym, jak wykazano w badaniu Strong Heart Study, obejmującym 1846 mężczyzn i 2703 kobiety z cukrzycą, różnica w poziomie HDL pomiędzy kobietami z i bez cukrzycy jest większa niż pomiędzy mężczyznami z i bez cukrzycy. Dane te mogą być pomocne w wyjaśnieniu, dlaczego kobiety z cukrzycą mają zwiększone względne ryzyko chorób układu krążenia w porównaniu z mężczyznami (12).

U pacjentów z cukrzycą typu 1 objętych badaniem EURODIAB IDDM Complications Study, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet z chorobą wieńcową stwierdzano wyższe poziomy trójglicerydów i niższe HDL-cholesterolu niż u osób bez choroby wieńcowej. W prospektywnym badaniu EURODIAB Prospective Study stwierdzono, że również rozwój mikroangiopatii - retinopatii wiązał się ze stężeniem trójglicerydów i innymi cechami zespołu insulinooporności (3).

Wpływ fibratów na lipidy i lipoproteiny surowicy u osób z cukrzycą

Fibraty wpływają korzystnie na cały profil zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2, określane też mianem aterogennego fenotypu lipoprotein (1, 4, 5, 8, 18). W kontrolowanym placebo badaniu pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano obniżenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, LDL-cholesterolu, wzrost HDL-cholesterolu, a także obniżenie aterogenicnej frakcji małych, gęstych lipoprotein LDL o 52% poziomu wyjściowego (8). Podobnie korzystny efekt wywierał fenofibrat u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których, obok istotnego obniżenia stężenia trójglicerydów i podwyższenia stężenia HDL-cholesterolu, powodował przesunięcie rozkładu podfrakcji LDL z małych, gęstych LDL (-31%) w kierunku LDL o pośredniej gęstości. (+31%) (8). Porównanie fenofibratu z atorwastatinem wykazało, że atorwastatin obniżał wszystkie podfrakcje LDL, włącznie z małymi, gęstymi lipoproteinami LDL, natomiast oba leki skutecznie podwyższyły stężenie HDL-cholesterolu. Badania nad korzystnymi skutkami stosowania fenofibratu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i dobrą kontrolą glikemii wykazały istotny wzrost lekkich i mniej gęstych, nie aterogennych podfrakcji LDL1 i LDL2 oraz istotną redukcję, o 43%, małych, gęstych lipoprotein LDL3. W badaniu tym stwierdzono, że u osób, w których nie wystąpił spadek stężenia trójglicerydów poniżej 1,5 mmol/l, nie uzyskano istotnego spadku podfrakcji LDL 3 poniżej poziomu wysokiego ryzyka, tj. 100 mg/dl (24). Obserwacja ta su-

geruje, że redukcja stężenia trójglicerydów jest krytyczna dla przesunięcia małych gęstych LDL w kierunku bardziej lekkich postaci (24).

Poposiłkowa hiperlipidemia jest czynnikiem zwiększającym ryzyko choroby niedokrwiennej serca (2, 18). W cukrzycy obserwuje się, obok hipertrójglicydemii na czczo, również wyższe stężenia i dłuższe utrzymywanie się podwyższonego stężenia trójglicerydów odzwierciedlającego podwyższenie remnantów VLDL i chylomikronów. Stosowanie fibratów zmniejsza poposiłkową hiperlipidemię, czemu towarzyszy poprawa funkcji endotelium i zmniejszenie stresu oksydacyjnego (7).

Mechanizm działania fibratów

Mechanizm działania fibratów na metabolizm lipidów polega na aktywacji PPAR alfa, która stymuluje lipazę lipoproteinową i hamuje ekspresję apo C-III, inhibitora lipazy lipoproteinowej. Równoczesna zwiększona ekspresja apolipoproteiny A-I i A-II powoduje wzrost HDL-cholesterolu (10, 18). Regulacja poziomu HDL-cholesterolu przez fibraty obejmuje też zwiększenie wypływu cholesterolu z tkanek i wychwytu przez wątrobę poprzez regulację ekspresji receptorów HDL: ABC-1 (*adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1*) i CLA-1/SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) (10).

Mechanizm, poprzez który fenofibrat redukuje stężenie gęstych cząstek LDL, ma polegać na zmniejszeniu stężenia trójglicerydów w stosunku do syntezy apo B w wątrobie i stymulacji aktywności lipazy lipoproteinowej, co sprzyja wydzieleniu mniejszych prekursorowych cząstek lipoprotein bardzo niskiej gęstości (VLDL2) i zmniejszonej wymianie neutralnych lipidów. Te efekty sprzyjają powstawaniu większych cząstek LDL, o większym powinowactwie do receptora (18).

Badania kliniczne z zastosowaniem fibratów

W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z zespołem metabolicznym definiowanym jako obecność dyslipidemii, otyłości centralnej i obecności nietolerancji glukozy czy nadciśnienia tętniczego, obserwowano po leczeniu fenofibratem istotny spadek stężenia insuliny na czczo, a także pola pod krzywą insulinemii w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy, bez zmian stężenia glikemii, co może świadczyć o poprawie wrażliwości na insulinę (13). Równocześnie obserwowano już po 4 tygodniach leczenia hipolipemicznego obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skurczowego i rozkurczowego, które utrzymywało się przez cały okres lecze-

nia, równoległe do zmian w stężeniu lipidów w surowicy (13). Inne działania fenofibratu u mężczyzn z zespołem metabolicznym obejmowały obniżenie stężenia kwasu moczowego, czynnika VII i fibrynogenu, które są również składowymi zespołu metabolicznego i czynnikami prognostycznymi ryzyka choroby wieńcowej (13).

Duże badania kliniczne z zastosowaniem fibratów (Helsinki Heart Study, VA-HIT) uwzględniały tylko małe podgrupy pacjentów z cukrzycą (17, 19, 20). W badaniach tych obserwowano korzystne kliniczne efekty działania fibratów u pacjentów z cukrzycą. W badaniu Helsinki Heart Study obniżenie incydentów wieńcowych u pacjentów z cukrzycą było nieznamienne, ze względu na małą liczbę osób. W badaniu tym, randomizowanym, 5 letnim z zastosowaniem gemfibrozylu u mężczyzn z dyslipidemią podgrupa pacjentów z typem 2 cukrzycy wynosiła 135 osób. Leczenie gemfibrozylem wiązało się z obniżeniem stężenia trójglicerydów w surowicy 35% poziomu wyjściowego. W badaniu VA-HIT również z zastosowaniem gemfibrozylu, obejmującym 2531 mężczyzn z chorobą wieńcową, w tym 627 z cukrzycą, i niskim stężeniem HDL-cholesterolu redukcja epizodów klinicznych u chorych z cukrzycą była istotna ($p < 0,05$). W badaniu tym u pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią uzyskano istotne 24% efekty kliniczne zmniejszenia ryzyka zgonu wieńcowego, zawału serca nie zakończony zgonem i udaru mózgu. Korzystne efekty kliniczne wiązały się ze zmianami stężenia cholesterolu HDL i trójglicerydów surowicy.

Wyniki badania Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), ukierunkowane na pacjentów z cukrzycą, dostarczyły dowodów angiograficznych skuteczności terapii fibratami w redukowaniu progresji miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z cukrzycą (5). Wyniki badania Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) przyniosą dane dotyczące efektów klinicznych u pacjentów z cukrzycą leczonych fibratami, które mają się ukazać w roku 2005 (6).

Podsumowanie

Wytyczne American Diabetes Association zalecają stosowanie fibratów w leczeniu dyslipidemii w cukrzycy w celu podwyższenia HDL-cholesterolu, obniżenia stężenia trójglicerydów, a także w połączeniu ze statynami czy rezynami w hiperlipidemii mieszanej. Ponadto u pacjentów z niskim stężeniem HDL-cholesterolu (<40 mg/dl) i umiarkowanie podwyższonym LDL-cholesterolem (100-129 mg/dl) ADA sugeruje stosowanie pochodnych kwasu fibrynowego, np. fenofibratu (1). Należy po-

kreślić, że fenofibrat, w odróżnieniu od gemfibrozylu, obniża istotnie podwyższone stężenie LDL-cholesterolu i jest uważany za użyteczny przez ekspertów ADA do leczenia pacjentów z cukrzycą i hiperlipidemią mieszaną (1). Badanie DAIS udokumentowało korzystny efekt fibratów w leczeniu dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą i wartościami lipidów, które wielu lekarzy uważa za prawidłowe (19).

Streszczenie

Zaburzenia lipidowe są jednym z głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca również u chorych z cukrzycą. Dyslipidemia w typie 2 cukrzycy charakteryzuje się wzrostem stężenia trójglicerydów, obniżeniem stężenia HDL-cholesterolu i obecnością małych, gęstych lipoprotein LDL. Fibraty obniżają stężenie trójglicerydów, podwyższają stężenie HDL-cholesterolu, obniżają stężenie małych, gęstych lipoprotein LDL i powodują przesunięcie rozkładu LDL w kierunku, większych, mniej aterogennych frakcji. Wyniki niedawno opublikowanego badania Diabetes Atherosclerosis Intervention Study z zastosowaniem fenofibratu potwierdziły skuteczność fibratów w hamowaniu progresji zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u chorych z cukrzycą

i zmianami stężeń lipidów, typowymi dla dyslipidemii cukrzycowej.

Summary

Dyslipidemia is one of the main coronary risk factors also in patients with diabetes. Dyslipidemia in type 2 diabetes is characterized by elevated levels of triglyceride, reduced levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and a preponderance of small, dense LDL particles. Fibrates lower triglyceride concentration, increase HDL-C levels, decrease proportion of small, dense LDL and change the LDL subfraction distribution from dense toward larger, buoyant LDL subfractions. Recently published results of the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) confirmed the efficacy of fenofibrate in prevention of atherosclerosis progression in coronary arteries in diabetic patients with lipid abnormalities typical for diabetic dyslipidemia.

Adres autora:

*Klinika Chorób Metabolicznych,
Collegium medicum UJ
ul. Kopernika 15
31-501 Kraków*

Piśmiennictwo:

- American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 574-577.
- Austin MA, Edwards KL: Small, dense lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996,7, 167-71.
- Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM: Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001, 4(2):284-9.
- Despres JP: Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol.* 2001, 88, (suppl) 30N-36N.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*, 2001, 357, 9260, 905-910.
- Erkelens DW: Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88,(suppl):38J-42J.
- Evans M, Anderson RA, Graham J. I wsp.: Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2000, 101:1773-1779.
- Feher MD, Caslake M, Foxton J i wsp.: Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15:359-399.
- Frost RJA, Otto C, Geiss HC. i wsp.: Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol.* 2001;87:44-48
- Fruchart JC: Peroxisome proliferator-activated receptor ??activation and high-density lipoprotein metabolism. *Am. J. Cardiol.* 2001;88 (suppl):24N-29N.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998, 39, :229-234.
- Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET.: Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 1998, 21, (8): 1258-65.
- Idzior-Waluś B, Sieradzki J, Rostworowski W i wsp.: Effects of micronised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30, 871.
- Idzior-Waluś B, Mattock MB., Solnica B i wsp.: Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine*, 2001, 18, 786-796
- Laakso M., Lehto S., Penttilä I, Pyorala K.: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin dependent diabetes. *Circulation*, 1993, 88, 4, 1952-3.
- Libby P: Managing the risk of atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol.* 2001;88 (Suppl):3N-8N.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH i wsp.: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*, 1988, 260:641.
- Packard CJ: Overview of fenofibrate. *Eur. Heart J* 1998, 19 (Suppl.A):A62-A65.
- Robbins SJ. Targeting low high-density lipoprotein cholesterol therapy: lessons from the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 2001, 88, (suppl)19N-23N.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study group. *New Engl. J. Med.* 1999, 341, 410-8
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, 16:434.
- Steiner G: Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classic lipid abnormalities. *Diabetes Care* 1999, (suppl 3), C6-C9.
- Steiner G: Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001, 88 (suppl) 37N-40N.
- Tan CE, Chew LS, Tai ES i wsp.: Benefits of micronised fenofibrate in type 2 diabetes mellitus subjects with good glycemic control. *Atherosclerosis*, 2001, 154, 469-74



mgr A. Janczak-Bazan, dr hab. M. Jastrzębska

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I a układ hemostazy: nowa klasa leków przeciwzakrzepowych?

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE) są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności krążenia, po zawale serca z objawami dysfunkcji lewokomorowej oraz w nefropatii cukrzycowej. Korzyści wynikające ze stosowania tej grupy leków, oprócz działania hipotensyjnego, wiążą się z redukcją ostrych epizodów wieńcowych czy mózgowych, oraz z poprawieniem funkcji lewej komory serca.

W toku licznych badań wykazano, że dzieje się to głównie dzięki hamowaniu i często cofnięciu przebudowy ściany naczyniowej w przebiegu chorób układu krążenia, ale i za sprawą przeciwzakrzepowych właściwości tych leków.

W mechanizmach przeciwzakrzepowego działania inhibitorów ACE istotne jest przede wszystkim hamowanie generacji prozakrzepowej angiotensyny II (Ang II). W pewnych sytuacjach rozważa się też stosowanie blokerów receptora angiotensynowego 1 (AT1). Czy zatem inhibitory ACE zasługują na miano nowej klasy leków przeciwzakrzepowych? Podkreśla się, że leki te korygują efekty prozakrzepowego działania systemu renina-angiotensyna (RAS) poprzez stymulację aktywności fibrynolitycznej oraz hamowanie agregacji płytek krwi. Należy również postawić pytanie, czy na przywrócenie prawidłowej równowagi w układzie hemostazy pod wpływem leczenia inhibitorami ACE ma wpływ polimorfizm insercyjno-delecyjny genu ACE.

Inhibitory ACE a układ fibrynolizy

Doświadczalne, genetyczne i kliniczne dane sugerują, iż RAS może uczestniczyć w patogenezie powikłań zakrzepowo-zatorowych w chorobach sercowo-naczyniowych (1). Powikłania te są, m.in., następstwem zaburzonej równowagi w układzie fibrynolizy, charakteryzującej się obniżeniem aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i podwyższeniem aktywności jego inhibitora (PAI-1), uznanego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (2, 3). Upośledzeniu aktywności fibrynolitycznej sprzyja generowana, w następstwie pobudzenia RAS, angiotensyna II (4, 5). Jeden z mechanizmów antyfibrynolitycznego działania RAS dotyczy nasilenia komórkowej ekspresji i sekrecji PAI-1, regulowanej na poziomie receptora angiotensynowego AT1 (6, 7). Znajduje to potwierdzenie w badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia przewlekłej niewydolności serca blokerami AT1: losartan wykazuje tu silne działanie profibrynolityczne (obniżenie stężenia PAI-1 i wzrost aktywności tPA) (8).

W badaniach doświadczalnych na szczurach wykazano kilkakrotny wzrost mRNA PAI-1 w komórkach śródbłonna naczyń włosowatych i mięśniówki gładkiej aorty tych zwierząt po stymulacji angiotensyną II w hodowlach tkankowych (9, 10). Wyniki powyższych badań wskazują na osłabienie aktywności fibrynolitycznej, zarówno w mikro- jak i makro-

krążeniu, co z punktu widzenia klinicznego sprzyja powstawaniu stanu prozakrzepowego. Znajduje to również potwierdzenie w badaniach doświadczalnych u ludzi: dożylna infuzja Ang II chorym z nadciśnieniem tętniczym powoduje wcześniejszy i większy przyrost stężenia PAI-1 w osoczu, w porównaniu z osobami normotensyjnymi (11). Drugi mechanizm antyfibrynolitycznego działania RAS wiąże się z nasileniem katabolizmu bradykininy, a zatem ze spadkiem uwalniania tPA. Wewnątrz-więńcowy wlew bradykininy indukuje śródbłonkowe uwalnianie tPA bez powodowania zmian w stężeniu PAI-1 w ludzkim krążeniu wieńcowym (12). Warto tu dodać, iż w wielu stanach patologicznych przebiegających z dysfunkcją fibrynolizy, obserwuje się spadek aktywności tPA oraz wzrost jego poziomu antygenowego (13). Zachwianie równowagi fibrynolitycznej poprzez przyrost stężenia PAI-1, tPA oraz kompleksu tPA/PAI-1, czy upośledzona zdolność uwalniania aktywnego tPA, korelują z ewolucją zawału mięśnia sercowego (14, 15, 16). Obserwacje te powinny skłaniać do poszukiwania leków przywracających prawidłową równowagę fibrynolityczną w warunkach pobudzenia układu RAS. Czy takie nadzieje można pokładać w nowej grupie leków jakimi są inhibitory ACE?

Najnowsze badania nad przebudową ściany naczyniowej wykazały, iż inhibitory ACE (imidapril) modyfikują sercowo-naczyniową ekspresję PAI-1 w modelu doświadczalnym u szczurów. Obserwowany znaczny przyrost mRNA i wzrost stężenia białka w komórkach lewej komory serca i aorty po 1 i 4 tygodniach leczenia inhibitorem NO, metylowaną pochodną L-argininy, był połączony ze wzrostem aktywności ACE. Zahamowanie ACE przez imidapril znacząco zapobiegło przyrostom PAI-1 i poprawiło „remodeling” lewej komory serca (17). Wyniki tych badań jednoznacznie wskazują, iż jeden z mechanizmów profibrynolitycznego działania inhibitorów ACE wiedzie poprzez poprawienie, zależnej od śródbłonka naczyniowego, czynności wazodylatacyjnej naczyń. Potwierdzają to także badania z zastosowaniem quinaprilu i captoprilu: ulepszają one funkcję śródbłonka naczyniowego w chorobach układu krążenia poprzez generowanie NO i PGI₂ (18, 19). Są też badania kontrowersyjne, nie potwierdzające powyższych spostrzeżeń, ale dotyczą one zdrowych ochotników leczonych captoprilem. W przebiegu krótkoterminowego leczenia (2 tygodnie) nie obserwowano istotnych zmian w zakresie tPA i PAI-1 (20).

Próbuje się też tłumaczyć profibrynolityczne działanie inhibitorów ACE poprzez ich korzystny wpływ na metabolizm insuliny, główniego stymulatora sekrecji PAI-1. Wykazano, iż li-

sinopril wprawdzie obniża poziom insuliny indukowanej doustnym obciążeniem glukozą u osób z przebyłym zawałem serca, lecz nie zmienia aktywności fibrynolitycznej (21). Jednakże najnowsze badania nad lisinoprilem, przeprowadzone wśród palaczy tytoniu, dowodzą, iż lek ten wyraźnie poprawia funkcję śródbłonka (22). Tym samym istnieją podstawy ku temu, by sądzić o jego korzystnym wpływie na układ fibrynolizy. Związek pomiędzy równoczesną poprawą funkcji śródbłonka i aktywacją fibrynolizy wykazano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych benazeprilem (23). Wykazano, iż enalapril stosowany przez 3 miesiące skutecznie aktywował fibrynolizę, powodując istotny spadek stężenia PAI-1 u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do osób normotensyjnych (24).

Niezaprzeczalne korzyści wynikające z leczenia inhibitorami ACE potwierdza program badawczy SMILE, z zastosowaniem zofenoprilu. Sugeruje się, iż rozpoczęcie leczenia nie później niż 24 h od początku ostrej fazy zawału serca (AMI) mogłoby być wysoce zbawienne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (25). Badanie FAMIS potwierdza to spostrzeżenie z zastosowaniem fosinoprilu u chorych z AMI i dysfunkcją lewej komory serca (26); inni autorzy spostrzegli to w stosunku do captoprilu (27). Badanie FAMIS jest szczególnie interesujące ponieważ leczenie fosinoprilem ostrej fazy zawału serca było skojarzone z leczeniem trombolitycznym. Umacnia to pod względem klinicznym znaczenie inhibitorów ACE jako leków o działaniu profibrynolitycznym.

Inhibitory ACE a płytki krwi

Do zmniejszenia stężenia PAI-1, na drodze niezależnej od poprawienia funkcji śródbłonka, może dochodzić również na skutek hamowania agregacji płytek krwi; płytki krwi są jak wiadomo bogatym źródłem PAI-1. Płytki krwi nie tylko uwalniają PAI-1, modulując w ten sposób przebieg procesu fibrynolizy, ale także umożliwiają wiązanie znacznej liczby cząsteczek plazminogenu (Plg) oraz tPA. Liczba miejsc wiążących dla Plg i tPA wzrasta pod wpływem plazminy oraz zwielokrotnia się w płytkach krwi zaaktywowanych, np. ADP. Ten fakt jest niezwykle istotny dla trombolizy, gdyż sądzi się, że aktywacja plazminogenu w obrębie zakrzepu zależy od lokalnego stosunku PAI i tPA (28).

Badania kliniczne i doświadczalne skupiają się również wokół drugiego przeciwwakrzepowego mechanizmu działania inhibitorów ACE, tj. mechanizmu antyagregacyjnego (29).

W mechanizmach agregacyjnego działania systemu RAS rozważa się inicjowanie przez Ang II przemian cyklu fosfatydyloinozytowego (PIP2), z następstwem generowania tromboksanu TXB₂ agregującego płytki krwi (30, 31). Podkreśla się, iż system RAS nasilniej aktywuje płytki krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Niektórzy uważają, iż markerem agregacyjnego działania Ang II jest β trombo globulina (β TG), której stężenie wzrasta u osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (32).

Wiele badań potwierdza skuteczność inhibitorów ACE w redukcji agregacji płytek krwi, co wykazano, m.in., w odniesieniu do perindoprilu u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (33, 34, 35). Inhibitorami ACE stosunkowo najlepiej przebadanymi w aspekcie ich antyagregacyjnego działania są captopril i fosinopril (30, 36, 37). Wykazano, że zarówno fosinopril jak i captopril stosowane krótkoterminowo (4 tygodnie) blokują generację TXB₂ u chorych z I i II stopniem nadciśnienia tętniczego, poprzez hamowanie syntazy TXA₂ katalizującej przemianę TXA₂ do TXB₂ (30). Jednakże stopień antyagregacyjnego działania tych dwóch leków różni się: fosinopril blokuje syntezę TXB₂ niezależnie od użytego do pomiaru agregacji agonisty (ADP, adrenalina, trombina), natomiast captopril hamuje generację TXB₂ tylko po adrenalinie i ADP. Nie jest znany, jak dotąd, mechanizm tłumaczący różnice w stopniu hamowania TXB₂ przez te leki w odniesieniu do płytek krwi indukowanych trombiną. Autorzy tych badań sugerują, iż różnice w działaniu inhibitorów ACE na płytki krwi zależą od wielkości nadciśnienia tętniczego. W odniesieniu do fosinoprilu wykazano, że hamuje on bardziej agregację płytek krwi osób normotensyjnych niż hipertensyjnych (37). Ponieważ podwyższone ciśnienie tętnicze krwi bezpośrednio aktywuje płytki krwi, jego redukcja zmniejsza odpowiedź płytek krwi na działanie agonistów płytkowych, niezależnie od zastosowanego leczenia. Nie jest więc do końca wyjaśnione, czy antyagregacyjne działanie inhibitorów ACE jest związane z bezpośrednim hamowaniem funkcji płytek, czy też jest to skutek obniżonego ciśnienia tętniczego krwi.

W modelu doświadczalnym zakrzepicy u szczurów wykazano, iż inhibitory ACE, które w swojej cząsteczce zawierają grupę tiolową, wywierają bardziej wyraźne działanie przeciwzakrzepowe niż leki jej nie zawierające (38). Nie jest więc wykluczone, że grupa tiolowa obecna w captoprilu, a nieobecna np. w quinaprilu, odracając „remodeling” ściany naczyniowej, przyczynia się do tego, że captopril hamuje funkcje płytek krwi poprzez bezpośrednie oddziaływanie na płytki krwi. Brak tej gru-

py w budowie cząsteczki quinaprilu może tłumaczyć fakt, iż u chorych z nadciśnieniem tętniczym quinapril nie zmienia funkcji płytek krwi (39). Potwierdzeniem sugestii o silniejszym przeciwzakrzepowym działaniu inhibitorów ACE zawierających grupę tiolową są badania z zastosowaniem captoprilu w leczeniu chorych po zawale serca. Wykazano, iż captopril blokuje agregację płytek krwi poprzez hamowanie ekspresji płytkowego receptora dla fibrynogenu, tj. glikoproteinę IIb/IIIa (36), a więc wykazuje wyraźne działanie przeciwzakrzepowe. O tym, że hamowanie funkcji płytek krwi nie jest skutkiem obniżenia ciśnienia tętniczego, lecz skutkiem bezpośredniego działania inhibitorów ACE na płytki, świadczą badania z zastosowaniem różnych leków hipotensyjnych. Wykazano, iż beta blokery, blokery kanałów wapniowych oraz diuretyki nie hamują funkcji płytek krwi, natomiast inhibitory ACE wywierają silny wpływ hamujący (32). Potwierdzają to też badania w modelu doświadczalnym zakrzepicy tętniczej u szczurów. Wykazano, że captopril a także losartan, blokując system RAS, wywierają działanie przeciwzakrzepowe w mechanizmie niezależnym od wartości ciśnienia tętniczego krwi (40).

Stosunkowo nasłabiej został przebadany lisinopril. W randomizowanych badaniach z podwójną ślepą próbą wykazano, iż lek ten nie hamuje agregacji płytek krwi indukowanej ADP i kwasem arachidonowym u chorych z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Jednakże zmniejszając siły ścinania (*shear stress*) i hamując lepkość krwi może w sposób pośredni osłabiać oddziaływanie płytek krwi ze ścianą naczyniową (41). Znane są badania potwierdzające wpływ sił ścinania na funkcje płytek krwi, m. in. na adhezję płytek krwi do kolagenu mediowaną czynnikiem von Willebranda (vWF) (42). W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wpływu inhibitorów ACE na poziom vWF u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wiadomo, iż vWF jest uznanym markerem dysfunkcji śródbłonna i wielu badaczy wiąże jego podwyższony poziom z występowaniem nadciśnienia tętniczego. Zatem inhibitory ACE, poprawiając funkcję śródbłonna i obniżając ciśnienie tętnicze krwi, powinny obniżać jego osoczowy poziom. Takie spostrzeżenia zaobserwowano jedynie u chorych z nefropatią cukrzycową, gdzie stosowany w leczeniu enalapril obniżał osoczowe stężenie vWF (43). Z drugiej strony wykazano, że krótkoterminowe podawanie captoprilu zdrowym ochotnikom nie wywiera żadnego wpływu na poziom vWF (20).

W podsumowaniu: zdecydowana większość badań nad wpływem inhibitorów ACE na funkcje płytek krwi wykazuje, iż leki te hamują agregację płytek krwi, co zostało najle-

piej udokumentowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Inhibitory ACE, blokery receptora AT1 a parametry hemostazy

Odkrycie trombogennych właściwości systemu RAS stało się, m. in., podstawą do stosowania w chorobach układu krążenia nie tylko inhibitorów ACE ale także blokerów receptora angiotensynowego 1 (AT1). Czy zatem bezpośrednio zablokowanie receptora AT1 byłoby leczeniem bardziej skutecznym, w sensie hamowania trombogennych właściwości Ang II, w porównaniu z inhibitorami ACE? Badania porównawcze tych dwóch grup leków są kontrowersyjne. W pilotowych badaniach na 20-osobowej grupie chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia wykazano wyższość blokerów AT1 (losartan) nad inhibitorami ACE (enalapril). Oceniana już po 6 godz. od podania leków aktywność fibrynolityczna cechowała się znacznym pobudzeniem po losartanie, bez istotnych zmian po enalaprilu. Obserwowano silną redukcję stężenia PAI-1 i tPA, obniżenie aktywności PAI-1 oraz znaczny wzrost aktywności tPA (8). Warto dodać, iż taka konstelacja zachowania się składowych fibrynolizy wskazuje na bardzo korzystną równowagę fibrynolityczną. Potwierdzają to również inne badania: stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia losartan wykazuje korzystniejszy wpływ na fibrynolizę aniżeli inhibitory ACE (44, 45). Z kolei leczenie nadciśnienia tętniczego quinaprilem, ale nie losartanem, powodowało stymulację fibrynolityczną cechującą się obniżeniem stężenia i aktywności PAI-1 (46). Większe korzyści (pod względem oceny profibrynolitycznych właściwości inhibitorów ACE i AT1 blokerów) z leczenia quinaprilem niż losartanem potwierdzają również inne badania (47). Jaka może być przyczyna tych rozbieżnych wyników?. Niektórzy uważają, że większa efektywność w profibrynolitycznym działaniu inhibitorów ACE, w porównaniu z blokerami AT1, wynika z wpływu tych pierwszych na zmniejszenie katabolizmu bradykininy, która stymuluje śródbłonną sekrecję tPA. Efektu tego nie obserwuje się dla blokerów AT1 (48).

Inni podkreślają, iż może to być skutek różnego wpływu obu grup leków na wrażliwość insulinową, a zatem różnego ich wpływu na fibrynolizę; insulinooporność wiąże się z istotnym przyrostem stężenia PAI-1. Wykazano, że inhibitory ACE, w odróżnieniu od AT1 blokerów, mają istotny wpływ na redukcję insulinooporności u chorych z cukrzycą typu II, a tym samym przyczyniają się do przywrócenia prawidłowej aktywności fibrynolitycznej (46, 49).

Wysoco prawdopodobne jest to, iż hamowaniem insulinooporności przez inhibitory ACE można by tłumaczyć poprzez korzystniejszy, w porównaniu z AT1 blokerami, wpływ tych leków na hamowanie funkcji płytek krwi. Wykazano, że quinapril silniej hamuje agregację płytek krwi niż losartan (47).

Jak dotąd, w zdecydowanej większości badań udowodniono korzystniejszy wpływ inhibitorów ACE niż blokerów AT1, zarówno na aktywność fibrynolityczną jak i funkcję płytek krwi. Czy zatem leki te mają silniejsze działanie przeciwzakrzepowe aniżeli blokery AT1? Z kolei, charakterystyczne jest to, iż blokery AT1 przeważają w stymulacji fibrynolizy nad inhibitorami ACE w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Wydaje się, że wybór jednego z tych dwóch klas leków hamujących system RAS, pod kątem ich korzystniejszego działania przeciwzakrzepowego, powinien uwzględnić ocenę ryzyka zakrzepowego w chorobach układu krążenia. Wymaga to jednak dalszych badań.

Inhibitory ACE, układ hemostazy a polimorfizm I/D genu ACE

Najnowsze dane dotyczące powiązań pomiędzy systemem RAS i procesami hemostazy pochodzą z badań molekularnych, a dotyczą one wpływu polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) genu kodującego angiotensynę I (ACE), głównie na parametry fibrynolityczne. Wykazano, iż polimorficzna odmiana genu ACE determinuje różny poziom aktywności ACE: nosiciele alleli D mają wyższą aktywność ACE w porównaniu z nosicielami alleli I (50). Podwyższona aktywność ACE jest według wielu doniesień opisywana jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zawału serca (51). Nie można jednoznacznie ustalić powiązań chorób sercowo-naczyniowych z polimorfizmem I/D genu ACE, zwłaszcza jeśli chodzi o nadciśnienie tętnicze (52, 53, 54). Biorąc pod uwagę fakt, iż nosiciele alleli D cechują się wyższą aktywnością ACE, a co za tym idzie zwiększoną generacją Ang II, należałoby postawić pytanie czy istnieje prosta zależność pomiędzy polimorfizmem I/D, aktywnością ACE a układem hemostazy. Badania japońskie przeprowadzone wśród osób zdrowych wykazały, iż polimorfizm I/D genu ACE jest genetycznym czynnikiem regulującym osoczowe stężenia PAI-1 (55). Potwierdzają to też badania europejskie, z których wynika, że zdrowi klinicznie nosiciele alleli D cechują się najwyższymi stężeniami PAI-1 (56, 57).

Skoro nosiciele alleli D cechują się wyższymi stężeniami PAI-1, interesujące jest, czy profibrynolityczne działanie inhibitorów ACE

(obniżenie stężenia PAI-1 i tPA i/lub wzrost aktywności t-PA) może zależeć od polimorfizmu I/D genu ACE. Dane na ten temat w piśmiennictwie są bardzo skąpe. Niektórzy stwierdzili, że u chorych po zawale serca leczonych inhibitorami ACE (captopril, imidapril), aktywność ACE wykazuje dodatnią korelację ze stężeniem PAI-1, zarówno przed jak i po leczeniu; jednakże autorzy ci nie oceniali tych relacji według polimorfizmu I/D (4, 58).

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono pojedyncze doniesienia dotyczące wpływu leczenia inhibitorami ACE na aktywność fibrynolityczną i aktywność ACE, ocenianą w zależności od genotypu ACE (59). Zastosowane leczenie obejmowało randomizowaną grupę 56 chorych z przebytym zawałem serca, z dysfunkcją lewej komory serca, z których połowa chorych otrzymywała trandolapril (grupa badana), druga zaś połowa otrzymywała placebo. Grupy przed leczeniem były porównywalne pod względem rozkładów genotypów i fenotypów ACE oraz parametrów fibrynolitycznych. Ocena długoterminowego leczenia (1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy) wykazała istotne obniżenie aktywności ACE już po 1 miesiącu leczenia w grupie badanej w porównaniu z placebo, niezależnie od genotypu I/D genu ACE, bez istotnych zmian w zakresie stężenia PAI-1. W odniesieniu zaś do t-PA najkorzystniejsze zmiany zanotowano u heterozygot (genotyp ID). Charakteryzowały się one tendencją wzrostową tPA, z maksymalnym wzrostem po 3 miesiącach leczenia. Autorzy podkreślają, iż nawet niewielki wzrost tPA po zastosowaniu inhibitorów ACE jest zjawiskiem bardzo korzystnym u chorych po zawale serca z dysfunkcją lewej komory serca (59).

Z kolei inne badania nad oceną skuteczności leczenia inhibitorami ACE, w aspekcie polimorfizmu I/D, dotyczą chorych z nefropatią: dowiedziono, iż największe korzyści z leczenia odnoszą chorzy z genotypem DD (60). Być może inhibitory ACE, poprzez hamowanie systemu RAS, przyspieszają u tych chorych klierans nerkowy PAI-1, przez co stymulują fibrynolizę. Istnieje hipoteza, iż jedną z przyczyn dysfunkcji układu fibrynolizy w warunkach aktywacji systemu RAS jest redukcja klieransu nerkowego PAI-1.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wpływu leczenia inhibitorami ACE na układ hemostazy w zależności od polimorfizmu I/D u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cech choroby wieńcowej serca. Na tym polu dysponujemy własnymi wstępnymi wynikami badań, prezentowanymi częściowo podczas IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (61). Wykazano, iż perindopril stosowany w krótkoterminowym (1 miesiąc) leczeniu samoistnego nadci-

śnienia tętniczego obniża skutecznie ciśnienie tętnicze krwi niezależnie od polimorfizmu I/D. W odniesieniu zaś do systemu RAS i układu hemostazy efekt tego leczenia wydaje się zależeć od polimorfizmu I/D; dotyczy to głównie hemostatycznych czynników ryzyka: fibrynogeny (Fb) i czynnika von Willebranda (vWF). Obydwa te czynniki są uznanymi czynnikami ryzyka epizodów wieńcowych i mózgowych (62). Po miesiącu leczenia perindoprilem obserwowano spadek aktywności ACE, obniżenie stężenia Fb oraz tendencję spadkową vWF tylko u osób z genotypem II. Mimo braku zmian w zakresie parametrów fibrynolitycznych pod wpływem leczenia sugeruje to występowanie korzystnej, w przebiegu leczenia, relacji pomiędzy systemem RAS a układem hemostazy. Pozwala to na sformułowanie wstępnego wniosku, iż przeciwzakrzepowe działanie perindoprilu jest najbardziej wyrażone u osób z najkorzystniejszym, z punktu widzenia chorób układu krążenia, genotypem II.

Brak zmian w aktywności ACE po leczeniu u nosicieli alleli D, przy skutecznym leczeniu hipotensyjnym w całej grupie chorych niezależnie od genotypu I/D, może sugerować, iż polimorfizm I/D nie odgrywa roli w patogenezie nadciśnienia tętniczego, co jest zgodne z większością danych w piśmiennictwie.

W podsumowaniu: z przedstawionych danych wynika, iż inhibitorami ACE o najbardziej udokumentowanym działaniu przeciwzakrzepowym są: captopril, quinapril, imidapril, benazepril (działanie profibrynolityczne) oraz captopril, fosinopril i perindopril (działanie antyagregacyjne). Najslabiej przebadano enalapril, lisinopril i trandolapril.

Cytowane badania oceniające wpływ inhibitorów ACE na układ hemostazy w chorobach układu krążenia zestawiono w tabeli 1.

Wskazują one, że inhibitory ACE można uznać za nową klasę leków o korzystnym profilu przeciwzakrzepowym.

Streszczenie

Inhibitory ACE mają ugruntowaną pozycję w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności krążenia oraz w zawale mięśnia sercowego, głównie z dysfunkcją lewej komory serca, jak również w przypadku współistnienia kilku schorzeń sercowo-naczyniowych. Mimo iż brak jest jednoznacznej opinii co do ich działania przeciwzakrzepowego, to jednak wiele badań klinicznych, doświadczalnych oraz genetycznych wskazuje, że leki te korzystnie wpływają na układ hemostazy. Redukują one incydenty wieńcowe i poprawiają funkcję lewej komory serca w mechanizmie cofania przebudowy ściany naczyniowej w wa-

Nazwa leku	Płytki krwi	Fibrynoliza	Badania
Captopril Płytki krwi: 30,36,38 Fibrynoliza: 4,19	Hamowanie agregacji * hamowanie syntazy TXA2 * blokada receptora GP IIb/IIIa	Aktywacja * poprawa wazodylatacji EC * hamowanie katabolizmu BK * spadek PAI-1 * wzrost t-PA	Płytki krwi * kliniczne: HP, CAD * doświadczalne: (model zwierzęcy) Fibrynoliza * kliniczne: CAD
Fosinopril Płytki krwi: 30,37 Fibrynoliza: 26	Hamowanie agregacji * hamowanie syntazy TXA2	Aktywacja * wspomaga trombolizę wieńcową	Płytki krwi * kliniczne: HP Fibrynoliza * program FAMIS: AMI z dysfunkcją lewej komory
Quinapril Płytki krwi: 39,47 Fibrynoliza: 18,46,47	Brak wpływu lub hamowanie agregacji (kontrowersje)	Aktywacja * poprawa wazodylatacji EC * hamowanie katabolizmu BK * redukcja insulinooporności * spadek PAI-1 * wzrost t-PA	Płytki krwi * kliniczne: HP (brak wpływu) * kliniczne: CAD (hamowanie) Fibrynoliza kliniczne: HP, CAD
Enalapril vWF: 43 Fibrynoliza: 8,24	Obniżenie vWF Agregacja: Brak danych	Aktywacja * spadek PAI-1 Brak wpływu (kontrowersje)	Czynnik vWF kliniczne: nefropatia Fibrynoliza kliniczne: HP kliniczne: CHF (brak wpływu)
Benazepril Fibrynoliza: 23	Brak danych	Aktywacja * poprawa wazodylatacji EC * spadek PAI-1	Fibrynoliza kliniczne: HP
Imidapril Fibrynoliza: 17,58	Brak danych	Aktywacja * poprawa wazodylatacji EC * spadek PAI-1 * wzrost t-PA	Fibrynoliza doświadczalne: (model zwierzęcy) kliniczne: po MI
Perindopril Płytki krwi: 33,34,35 Fb: 61	Hamowanie agregacji	Brak danych Spadek Fb	Płytki krwi kliniczne: HP Fibrynogen kliniczne: HP (badania własne)
Lisinopril Płytki krwi: 41 Fibrynoliza: 21	Hamuje interakcje płytek krwi z EC * zmniejsza siły ścinania * hamuje lepkość krwi	Brak wpływu	Płytki krwi Kliniczne: HP Fibrynoliza kliniczne: po MI
Trandolapril Fibrynoliza: 59	Brak danych	Aktywacja ? * wzrost t-PA * brak wpływu na PAI-1	Fibrynoliza kliniczne: po MI z z dysfunkcją lewej komory

Tab.1 Badania oceniające wpływ inhibitorów ACE na układ hemostazy w chorobach układu krążenia

Objaśnienia skrótów: EC - komórki śródbłonna, BK - bradykinina CHF - przewlekła niewydolność krążenia, CAD - choroba wieńcowa serca AMI - ostra faza zawału serca, HP - nadciśnienie tętnicze MI - przeżyty zawał serca.

runkach pobudzenia systemu renina-angiotensyna (RAS). Odwrócenie „remodelingu” naczyniowego wiąże się, m. in., z przywróceniem równowagi fibrynolitycznej i hamowaniem złożonego procesu aktywacji płytek. Korygowanie przez inhibitory ACE trombogennego działania systemu renina-angiotensyna jest argumentem przemawiającym za ich właściwościami przeciwwązkrzepowymi.

W mechanizmach antytrombotycznego działania tych leków rozważa się aktywację fibrynolizy, zarówno poprzez nasilenie śród-

łonkowej sekrecji tPA (zmniejszenie katabolizmu bradykininy) jak i poprzez obniżenie stężenia PAI-1 (hamowanie generacji Ang II) oraz hamowanie agregacji płytek krwi (inaktywacja syntazy TXA1, blokowanie ekspresji płytkowego receptora dla Fb).

Z przedstawionych danych wynika, iż inhibitorami ACE o najbardziej udokumentowanym działaniu przeciwwązkrzepowym są: captopril, quinapril, imidapril, benazepril (działanie profibrynolityczne) oraz captopril, fosinopril i perindopril (działanie antyagregacyjne). Naj-

słabiej przebadano enalapril, lisinopril itrandolapril.

Stosunkowo najmniej wiadomo o wpływie polimorfizmu I/D genu ACE na przeciwzakrzepowe efekty tych leków.

Wiele przesłanek przemawia za tym, aby inhibitory ACE uznać za nową klasę leków o korzystnym profilu przeciwzakrzepowym.

Summary

ACE inhibitors have a grounded position in pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure and myocardial infarction, mainly with left ventricular dysfunction as well as in case of coexistence of a some cardiovascular disorders. In spite of lack of an unambiguous opinion regarding their anticoagulative effect, many clinical, experimental and genetic trials imply that these drugs have a beneficial impact on the hemostasis system. They reduce coronary incidents and improve the left ventricular function in the mechanism of reversal of vascular remodeling in circumstances of the renin-angiotensin system (RAS) activation. Reversal of the vascular remodeling is connected with restoration of fibrinolytic balance and suppression of the complex process of platelet activation.

Correction of the thrombogenic effect of the renin-angiotensin system by the ACE inhibitors is an argument supporting their antithrombotic properties.

In the mechanisms of antithrombotic activity of these drugs activation of fibrinolysis is considered, both by enhancement of intraepithelial tPA secretion (reduction of bradykinin catabolism) and by decrease in PAI-1 concentration (suppression of Ang II generation) and suppression of platelet aggregation (inactivation of TXA1 synthase, inhibition of expression of the platelet receptor for Fb).

The presented data imply that captopril, quinapril, imidapril, benazepril (fibrinolytic activity) and captopril, fosinopril and perindopril (antiaggregative activity) belong to the ACE inhibitors with most strongly evidenced antithrombotic activity whereas enalapril, lisinopril and trandolapril have been studied to the least extent.

Relatively least is known about the impact of the I/D polymorphism of the ACE gene on the antithrombotic effects of these drugs.

Multiple clues suggest that ACE inhibitors should be considered as a new class of drugs with beneficial antithrombotic profile.

Adres autorów:

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

Piśmiennictwo:

1. Lottemoser K., Hertfelder H.J., Vetter H., et al.: Renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis. *Med. Klin.*, 2000, 95, 683. 2. Nordt T.K., Peter K., Ruef J., et al.: Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and its role in cardiovascular disease. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82 Suppl 1, 14. 3. Huber K., Christ G., Wojta J., et al.: Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. *Thromb. Res.*, 2001, 103 Suppl 1, 7. 4. Moriyama Y., Ogawa H., Oshima S., et al.: Relationship between serum angiotensin converting enzyme activity and plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with recent myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.*, 1998, 9, 691.
5. 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. 6. 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, 251. 7. Kawasaki T., Dewerchin M., Lijnen H.R., et al.: Vascular release of plasminogen activator inhibitor-1 impairs fibrinolysis during acute arterial thrombosis in mice. *Blood*, 2000, 96, 153. 8. Goodfield N.E., Newby D.E., Ludlam C.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. 9. 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, 1353.
10. Leeuwen R.T.J., Kol A., Andreotti F., et al.: Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation*, 1994, 90, 362. 11. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin D.E., et al.: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation*, 1993, 87, 1969. 12. Minai K., Matsumoto T., Horie H., et al.: Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1565. 13. Foltyska A.: Fibrinoliza w nadciśnieniu tętniczym. *Czynnik Ryzyka*, 2001, 3-4, 19. 14. Juhan-Vague I., Morange P., Alessi C.M.: Fibrinolytic function and coronary risk. *Curr. Cardiol. Rep.*, 1999, 1, 119.
15. Wiman B.: Predictive value of fibrinolytic factors in coronary heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl.* 1999, 230, 23. 16. Wiman B., Andersson T., Hallqvist J., et al.: Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex 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. 17. Kato M., Egashira K., Mitsui T., et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents plasminogen activator inhibitor-1 expression in a rat model with cardiovascular remodeling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2000, 32, 73. 18. Koh K.K., Bui M.N., Hathaway L., et al.: Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 83, 327. 19. Hoffman G., Dusing R.: ACE inhibition, kinins, and vascular PGI2 synthesis. *Eicosanoids*, 1992, 58, 503.

20. Lottemoser K., Wostmann B., Weisser B., et. al.: Effects of captopril on fibrinolytic in healthy humans. *Eur. J. Med. Res.*, 1999, 4, 31. 21. Zehetgruber M., Beckmann R., Gabriel H., et. al.: The ACE-inhibitor lisinopril affects plasma insulin levels but not fibrinolytic parameters. *Thromb. Res.*, 1996, 83, 143. 22. Butler R., Morris A.D., Struthers A.D.: Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin. Sci.*, 2001, 101, 53. 23. Tomiyama H., Kimura Y., Mitsuhashi H., et. al.: Relationship between endothelial function and fibrinolysis in early hypertension. *Hypertension*, 1998, 31, 321. 24. Sakata K., Shirotani M., Moshida H., et. al.: Differential effects of enalapril and nitrendipine on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1999, 137, 1094.
25. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., et. al.: Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am. J. Hypertens.*, 1999, 12, 665. 26. Borghi C., Marino P., Zardini P., et. al.: Short- and long-term effects of early fasinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fasinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am. Heart J.*, 1998, 136, 213. 27. Konecny M., Altmann C., Laschewski F., et. al.: Influence of tissue affinity of angiotensin converting enzyme inhibitors on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Clin. Cardiol.*, 1998, 21, 277. 28. Cierniewski C.S., Pawlowska Z.: Czynniki regulujące proces fibrynolizy. *Act. Haematol. Pol.*, 1997, 28 Suppl 1, 47. 29. Pawlak R., Buczek W.: Układ renina-angiotensyna a hemostaza. *Kardiol. Pol.*, 1998, 48, 27.
30. Moser L., Callahan K., Cheung A.K., et. al.: ACE inhibitor effects on platelet function in stage I-II hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1997, 30, 461. 31. Wei X.R., Hu L., Du J.: Effect of captopril on platelet cytosolic Ca²⁺ and plasma TXA₂/PGI₂ in renovascular hypertensive rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, 1998, 19, 89. 32. Islam I.F., Beevers D.G., Bareford D.: The effect of antihypertensive drugs on in vivo platelet activity in essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1992, 10, 379. 33. Skowasch D., Lentini S., Andrie R., et. al.: Decreased platelet aggregation during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Results of a pilot study. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2001, 126, 707. 34. Remkova A., Kratochvilova H.: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2000, 11, 641.
35. Persson K., Whiss P.A., Nyhlen K. et. al.: Nitric oxide donors and angiotensin-converting enzyme inhibitors act in concert to inhibit human angiotensin-converting enzyme activity and platelet aggregation in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 406, 15. 36. Zurbano M.J., Anguera I., Heras M., et. al.: Captopril administration reduces thrombus formation and surface expression of platelet glycoprotein IIb/IIIa in early postmyocardial infarction stage. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 1791. 37. Keidar S., Oiknine J., Leiba A., et. al.: Fasinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996, 27, 183. 38. Pawlak R., Chabielska E., Matys T., et. al.: Thiol depletion prevents venous thrombosis in rats by nitric oxide/prostacyclin-dependent mechanism: relation to the antithrombotic action of captopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 36, 503. 39. Ding Y.A., Chang S.M., Chou T.C.: Comparison of amlodipine and quinapril on ambulatory blood pressure and platelet function in hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 1995, 9, 637.
40. Chabielska E., Pawlak R., Gólatowski J., et. al.: The antithrombotic effect of captopril and losartan on experimental arterial thrombosis in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1998, 49, 251. 41. Zannad F., Bray-Desbosc L., Ghawi R., et. al.: Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J. Hypertens.*, 1993, 11, 559. 42. Ikeda Y., Handa M., Kawano K., et. al.: The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J. Clin. Invest.*, 1991, 7, 1234. 43. Hernandez E., Toledo T., Alamo C., et. al.: Elevation of von Willebrand factor levels in patients with IgA nephropathy: effect of ACE inhibition. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, 30, 397. 44. Li-Saw-Hee F.L., Beevers D.G., Lip G.Y.: Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial. *Int. J. Cardiol.*, 2001, 78, 241.
45. Vaughan D.E., Brown N.J.: Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation*, 2000, 102, 43. 46. Brown N.J., Agirbasli M., Vaughan D.E.: Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension*, 1999, 34, 285. 47. Bavy A.A., Li D., Zander D.S., et. al.: Inhibition of arterial thrombogenesis by quinapril but not losartan. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2000, 5, 121. 48. Vaughan D.: Pharmacology of ACE inhibitors versus AT1 blockers. *Can. J. Cardiol.*, 2000, 16 Suppl E, 36E. 49. Fogari R., Zoppi A., Preti P., et. al.: Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.*, 2001, 14, 921.
50. Gaciong Z., Religa P., Placha G.: Polimorfizm genetyczny w obrębie układu renina-angiotensyna. Znaczenie dla rozwoju chorób układu krążenia. *Kardiol. Pol.*, 1998, 48, 39. 51. Cambien F., Costerousse O., Tiret L., et. al.: Plasma level and polymorphism of angiotensin converting enzyme genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level in relation to myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 90, 669. 52. Bellwon J., Gruchala M., Siebert J., et. al.: Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny I a wysokość ciśnienia tętniczego i inne czynniki ryzyka miażdżycy w grupie osób bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycopochodnych. *Nadciśn. Tętn.*, 1999, 3, 173. 53. Staessen J.A., Ginocchio G., Wang J.G., et. al.: Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J. Cardiovasc. Risk*, 1997, 4, 401. 54. Hong S.H., Kang B.Y., Park W.H., et. al.: Genetic variation of the angiotensin converting enzyme gene: increased frequency of the insertion allele in Koreans. *Clin. Genet.*, 1997, 51, 35.
55. 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 Coagul. Fibrinolysis.*, 2000, 11, 115. 56. 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. 57. Margaglione M., Capucci G., d'Addeda M., et. al.: PAI-1 plasma levels in general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 562. 58. Soejima H., Ogawa H., Yasue H., et. al.: Effects of imidapril therapy on endogenous fibrinolysis in patients with recent myocardial infarction. *Clin. Cardiol.*, 1997, 20, 441. 59. Pedersen O.D., Gram J., Jeunemaitre X., et. al.: Does long term angiotensin converting enzyme inhibition affect the concentration of tissue type plasminogen activator inhibitor 1 in the blood of patients with a previous myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.*, 1997, 8, 283.
60. Han S.Y., Kwon Y.J., Jo S.K., et. al.: ACE gene polymorphism and renal responsiveness to ACE inhibitors in IgA nephropathy patients. *Korean J. Intern. Med.*, 2000, 15, 13. 61. Jastrzębska M., Widecka K., Folyńska A., et. al.: Ocena wpływu krótkoterminowego leczenia perindopriłem na układ hemostazy w zależności od polimorfizmu I/D genu ACE u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. *Czynniki Ryzyka*, 2001, 3-4, 31. 62. Blann A., Bignell A., McCollum.: Von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1998, 139, 317.

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 (zblokowanych);
 - 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

X NAUKOWY ZJAZD

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

24-27 października 2002 r, Krąg k. Koszalina

Organizator:

prof. dr hab. Marek Naruszewicz

Sekretarz:

dr med. Iwona Gorący

Temat wiodący:

– Profilaktyka chorób układu krążenia w grupach wysokiego ryzyka

Sesje plenarne i plakatowe w języku polskim

oraz



Komitet naukowy:

prof. Ryszard Gryglewski – przewodniczący

prof. Włodzimierz Januszewicz – członek

prof. Marek Naruszewicz – członek

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

Warunki uczestnictwa na odwrocie.

Zgłoszenie uczestnictwa

w X Zjeździe Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą

Imię i nazwisko

Forma uczestnictwa:

Tytuł/stopień naukowy

czynna

Miejsce pracy (ośrodek).....

bierna

Adres do korespondencji:

Tel./fax/e-mail:

Zgłaszam doniesienie (wstępny tytuł).....

.....
(miejscowość, data)

.....
(podpis)

Warunki uczestnictwa w Zjeździe

Zgłoszenie na Zjazd prosimy przysyłać do dnia 31 lipca 2002 r. pod adresem:
Katedra Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Pomorskiej Akademii Medycznej
Sekretariat ZG PTBnM
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
tel. (091) 466-14-90, 4466-14-91; fax (091) 466-14-92
e-mail: mnarusze@sci.pam.szczecin.pl

Streszczenia

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

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

Przyjmowanie streszczeń do dnia 31 lipca 2002 r.

Warunki przygotowania prac w sesji plakatowej:

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

Opłaty za uczestnictwo prosimy przysyłać do dnia 31 lipca 2002 r. na konto:

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

- dla członków PTBnM (opłacona składka członkowska za rok 2002) - 550,00
- dla pozostałych uczestników - 600,00

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

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

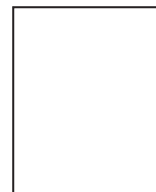
Transport z Koszalina na miejsce obrad (1 dzień) zapewniają organizatorzy w dniu 24.10.2002 r.; powrotny 27.10.2002 r.

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

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

Udział w Zjeździe można potraktować jako szkolenie podnoszące kwalifikacje i koszty odliczyć od podatku dochodowego za rok 2002.

**Katedra Biochemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej PAM**



Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

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

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 2002 wynosi 40 zł.

Nasze konto:

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