

SZCZECIN
LIPIEC
2005

Czynniki Ryzyka

PTBNM

Nr 1-2/05 (45/46) • ISSN 1232-7808 • PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ



Szansa dla Młodego Serca

SMS



SMS PROGRAM



Nauka ma w sobie coś fascynującego. Wykorzystując minimalny zasób faktów, otrzymujemy w zamian hurtową ilość domniezań.

Mark Twain

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

www.ptbnm.pl

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
70-100 Szczecin
tel. (091) 482 58 01

DTP:
VERSO s.c.
tel./fax (0-91) 488 47 87
www.verso.szczecin.pl

Projekt okładki: Marek Naruszewicz

Copyright by „Czynniki Ryzyka”
Szczecin 2005

SPIS TREŚCI

List od redaktora	3
Stanowisko grupy ekspertów w sprawie wzbogacania mąki kwasem foliowym	4
ARTYKUŁ REDAKCYJNY	
<i>E. Pac-Kożuchowska</i> Ocena stężeń parametrów przemiany lipidowej oraz molekuł adhezyjnych w surowicy u dzieci w zależności od długości trwania karmienia naturalnego	5
PATOGENEZA	
<i>T. Wesolowska, B. Millo, M. Jastrzębska, K. Chelstowski, H. Bukowska, J. Piątek</i> Białko C-reaktywne może oddziaływać prozakrzepowo u młodzieży męskiej obciążonej rodzinnie wywiadem sercowo-naczyniowym. Model bliźniąt	12
<i>M. Gola-Adamczyk, T. Wielkoszyński, E. Świętochowska</i> Czynniki ryzyka miażdżycy w akromegalii	20
<i>M. Woś, B. Kieć-Wilk, M. Kieć, T. Sacha</i> Fizjologiczna rola białek biologicznie czynnych: adiponektyny i leptyny	24
<i>B. Jolda-Mydlowska, M. Kobusiak-Prokopowicz, J. Antonowicz-Juchniewicz, W. Kuliczkowski, W. Kosmala</i> Badania nad wpływem wybranych metali ciężkich na zaawansowanie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u chorych na chorobę niedokrwienną serca	30
<i>M. Parczewski</i> Fraktalkina jako chemokina modyfikująca proces zapalny	37
EPIDEMIOLOGIA	
<i>E. Baran, E. Molenda</i> Występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca wśród mieszkańców Radomia	41
ŻYWIENIE	
<i>K. Trzeciak, L. Narojek</i> Zmiany w sposobie żywienia i profilu lipidowym osób z hiperlipidemią pod wpływem diety hipolipemicznej (ATP III)	48
<i>J. Bober, B. Dołęgowska, E. Stachowska, E. Kucharska</i> Likopen – naturalny antyoksydant	61
LECZENIE	
<i>T. Dryja</i> Jak długa droga jeszcze przed nami? Ponad 20 lat doświadczeń w leczeniu świeżego zawału serca	67

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

Nie można oczekiwać radykalnej poprawy zdrowia naszej populacji bez szybkiego wdrożenia w polskiej szkole programu edukacji prozdrowotnej dla dzieci i młodzieży. Ten wymóg wynika nie tylko z przekonania, że wiedza o prawidłowym żywieniu, aktywności fizycznej, umiejętność radzenia sobie ze stresem jest częścią kultury każdego człowieka. Mamy już także wiele dobrze udokumentowanych badań naukowych wskazujących, że zarówno miażdżyca, jak wiele chorób nowotworowych, mają swój ukryty początek we wczesnych latach życia człowieka.

Przykładem tego mogą być klasyczne już badania The Bogalusa Heart Study, prowadzone w USA przez 30 lat przez prof. Berensona, gdzie potwierdzono zależność pomiędzy czynnikami ryzyka występującymi w dzieciństwie a rozwojem choroby niedokrwiennej serca w wieku dorosłym. Podobne doświadczenia ma w Polsce dr Elżbieta Pac-Kożuchowska z Akademii Medycznej w Lublinie, która od kilku lat śledzi czynniki ryzyka miażdżycy u małych dzieci. W tym miejscu wypada stwierdzić, że w naszym kraju do chwili obecnej nie opracowano konkretnych zaleceń dotyczących postępowania z dziećmi o podwyższonym ryzyku rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Mam nadzieję, że tę lukę wypełni wkrótce opracowanie, które zostało przygotowane wspólnie przez PTBnM i Polskie Towarzystwo Pediatryczne. Będzie ono, po dyskusji, zaprezentowane przez Radę Redakcyjną Polskiego Forum Profilaktyki, które powstało w tym roku w Krakowie. Należy bowiem przerwać wieloletni zaczarowany krąg działań ogniskujących się wyłącznie na profilaktyce wtórnej (głównie leki), dotyczącej pacjentów po przebytych ostrym incydencie wieńcowym.

Powracając do zagadnienia edukacji dzieci i młodzieży mogę z zadowoleniem stwierdzić, że dzięki wsparciu finansowemu Ministerstwa Zdrowia i programowi POLKARD można było przeprowadzić wstępne badania w 100 szkołach w całej Polsce, mające na celu ocenę efektywności działań polegających na wprowadzeniu do nauczania zagadnień profilaktyki kardiologicznej.

Program o nazwie Szansa dla Młodego Serca – akronim SMS – właśnie zakończył się w klasach 5. i 6. szkół podstawowych oraz I i II gimnazjalnych. Program obejmował 6 godzin lekcyjnych, prowadzonych przez przeszkolonych nauczycieli biologii i wychowania fizycznego, oraz był kontrolowany poprzez ocenę tzw. wejść na specjalnie zbudowaną stronę internetową. Wstępne wyniki wskazują na dużą efektywność tego programu w klasach 5. i 6. szkoły podstawowej i wysokie zainteresowanie w klasach gimnazjalnych. Cieszy nas fakt, że obecnie również Ministerstwo Edukacji zwróciło uwagę na program SMS, co może ułatwić jego wdrożenie w całej Polsce. Byłby to unikatowy w skali światowej przykład najbardziej racjonalnego podejścia do wczesnej podstawowej profilaktyki miażdżycy.

Innym istotnym dla zdrowia Polaków problemem jest zagadnienie szerokiego rozpowszechniania hiperhomocysteinemii. Według danych programu NATPOL Plus, poziom homocysteiny powyżej 14 $\mu\text{mol/L}$ występują u prawie 30% naszej populacji. Przy okazji należy dodać, że obecnie za bezpieczny dla zdrowia uznaje się poziom 10 $\mu\text{mol/L}$. Zdaniem światowych ekspertów podwyższony poziom homocysteiny jest wskaźnikiem niedoborów w diecie, głównie kwasu foliowego. Stąd znajdziecie Państwo na kolejnej stronie Apel Polskich Ekspertów odnoszących się do zagadnienia suplementacji mąki kwasem foliowym.

*Z pozdrowieniami
Marek Naruszewicz*

Stanowisko Grupy Ekspertów W Sprawie Wzbogacania Mąki Kwasem Foliowym

W ostatnim dziesięcioleciu polska medycyna odniosła wymierny sukces obniżając znacząco śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Jednak wciąż zbyt wiele osób umiera przedwcześnie w wyniku zawału serca i udaru mózgu. Rosną także lawinowo koszty leczenia szpitalnego, farmakoterapii i długoletniej rehabilitacji.

Możemy temu skutecznie przeciwdziałać stosując nowoczesną profilaktykę prowadzoną na skalę ogólnokrajową poprzez poprawę żywienia i większą aktywność fizyczną.

Na podstawie doświadczeń światowych i własnych wiemy, że zwiększone stężenie aminokwasu - homocysteiny wiąże się z rozwojem miażdżycy. Może także pogarszać przebieg cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób nerek jak i chorób neurodegeneracyjnych (np. choroba Alzheimera).

Zwiększone stężenie homocysteiny można skutecznie zwalczać stosując dietę o odpowiedniej zawartości kwasu foliowego, obecnego głównie w zielonych warzywach i niektórych owocach. Można także stosować żywność suplementowaną czego przykładem jest proces wzbogacania mąki kwasem foliowym obowiązkowo stosowany od 1999 r. w Stanach Zjednoczonych.

Działania te przyniosły już skutek w postaci zmniejszenia liczby dzieci urodzonych z wrodzonymi wadami cewy nerwowej jak i przyczyniły się do obniżenia poziomu homocysteiny w populacji USA średnio o 11%.

Kierując się troską o zdrowie społeczeństwa polskiego apelujemy o zwiększenie spożycia kwasu foliowego w sposób zarówno naturalny poprzez wzrost udziału warzyw i owoców w codziennej diecie, jak i żywność suplementowaną.

Zwracamy uwagę na potrzebę wzbogacania mąki kwasem foliowym w sposób zorganizowany w skali kraju. Dostrzegamy bowiem pozytywne doświadczenie wynikające z jodowania soli, dzięki któremu dramatycznie spadła liczba ciężkich niedoczynności tarczycy u dzieci. Wierzymy, że realizacja tego postulatu jest kluczowa, wpłynie korzystnie na stan zdrowia społeczeństwa i umożliwi przesunięcie środków finansowych i działań służby zdrowia w inne obszary potrzeb diagnostycznych i terapeutycznych. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że taka profilaktyka jest łatwo dostępna i tania.

Prof. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz

Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Warszawa 9.02.2005r.



dr med. E. Pac-Kożuchowska

Ocena stężeń parametrów przemiany lipidowej oraz molekuł adhezyjnych w surowicy u dzieci w zależności od długości trwania karmienia naturalnego

Wstęp

Miażdżyca jest przewlekłą chorobą średnich i dużych tętnic i charakteryzuje się złożonymi zmianami w błonie wewnętrznej ściany naczyniowej (1). Wstępny okres zmian miażdżycowych może trwać wiele lat, nie dając początkowo objawów klinicznych. Ogniska miażdżycowe powstające w ścianie naczynia są efektem działania wielu złożonych procesów patologicznych. Najnowsze doniesienia wskazują, że pierwszy etap procesu miażdżycowego ma charakter zapalny i immunologiczny. Miejscowa reakcja zapalna jest procesem ściśle związanym z powstawaniem i progresją zmian miażdżycowych (2, 3).

W pierwszej fazie procesu miażdżycowego powstają zmiany w błonie wewnętrznej tętnic, które określane są jako plamy tłuszczowe lub nacieczenia tłuszczowe (tzw. fatty streak). Nacieczenia tłuszczowe mogą pojawiać się w naczyniach już we wczesnym dzieciństwie i mogą dawać początek zmianom miażdżycowym (4, 5). Ta faza procesu miażdżycowego jest jeszcze odwracalna. Plama tłuszczowa zbudowana jest z obciążonych lipidami makrofagów i limfocytów T. Proces ten jest zapoczątkowany przez uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, co przejawia się zwiększoną jego przepuszczalnością, ekspresją molekuł adhezyjnych na jego powierzchni oraz zmniejszeniem produkcji tlenu azotu. W wyniku tych procesów w obrębie bło-

ny wewnętrznej tętnic gromadzą się utlenowane cząsteczki lipoprotein LDL. Cholesterol LDL nie tylko dostarcza lipidów do tworzenia zmian miażdżycowych, ale oddziałuje aterogennie na ścianę tętnicy. Znaczenie cholesterolu w rozwoju miażdżycy i występowaniu jej powikłań wykazano najpierw w badaniach anatomicznych, a następnie potwierdzono w obserwacjach epidemiologicznych i eksperymentalnych (6, 7, 8, 9). Udowodniono, że podwyższone stężenie triglicerydów także nasila stres oksydacyjny i zaburza funkcję śródbłonna (10, 11). Aktualnie uważa się, że dysfunkcja komórek śródbłonna jest jednym z głównych czynników patogenetycznych miażdżycy, a określenie cząsteczek adhezyjnych może być pomocne w ocenie wczesnego zagrożenia chorobą niedokrwinną serca (12, 13, 14).

Proces miażdżycowy rozpoczyna się wtedy, gdy zaistnieją dodatkowe sytuacje sprzyjające, tj. uwarunkowania biokonstytucjonalne oraz wpływy środowiskowe, które mogą także modyfikować genetyczną skłonność do rozwoju miażdżycy tętnic (15). Żywność jest jednym z ważniejszych czynników środowiskowych mających wpływ na powstawanie i progresję zmian miażdżycowych. Sposób żywienia, zwłaszcza w pierwszym roku życia, może programować metabolizm ustrojowy poprzez oddziaływanie na aktywność enzymów, układ endokryny czy immunologiczny. Naturalnym sposobem żywienia niemowląt jest karmienie

piersią, które zapewnia prawidłowy i harmonijny rozwój psychosomatyczny. Karmienie naturalne jest również najlepszym sposobem profilaktyki chorób cywilizacyjnych, które występują w późniejszych latach życia, ale początki mają już w dzieciństwie. Do nich zaliczamy: podwyższone stężenie cholesterolu i zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, cukrzycę typu 2, nadciśnienie, miażdżycę czy osteoporozę (16, 17).

Celem badań była ocena parametrów lipidowych oraz rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi u dzieci w pierwszych latach życia, w zależności od długości karmienia naturalnego.

Materiał i metody badań

Badania przeprowadzono u 41 zdrowych dzieci (22 chłopców i 19 dziewczynek) w wieku od 18 do 30 miesięcy. Na podstawie wywiadu zebranego od matek uzyskano informację o sposobie żywienia dziecka od urodzenia oraz o długości karmienia piersią. Rodzice wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badań u swoich dzieci. Badania biochemiczne w surowicy wykonywano przy okazji pobierania krwi w celu wykonania zleconych badań diagnostycznych lub kontrolnych w Poradniach DSK w Lublinie. Krew do badań biochemicznych u dzieci pobierano z żyły łokciowej na czczo, w godzinach rannych. Pobraną krew wykrzepiano w temperaturze pokojowej, a następnie oddzielano surowicę przez wirowanie 10–15 minut w wirówce laboratoryjnej, przy 2000–3000 obrotów na minutę. Oznaczenia stężeń triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu we frakcji HDL wykonywano w surowicy świeżej lub przechowywanej w temperaturze +4° C, nie dłużej niż 2–3 dni. Próbkę surowicy do oznaczania stężeń apo-AI, apo-B, oraz rozpuszczalnych form: sICAM-1, sVCAM-1 i sE-selektyny – przechowywano w temperaturze (–20° C) przez okres 2–3 miesięcy.

Stężenie triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (c-chol) oraz cholesterolu HDL (HDL-chol) w surowicy krwi oznaczono odczynnikami firmy Cormay, przy użyciu analizatora Cobas-Mira S. Stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-chol) i VLDL (VLDL-chol) wyliczono ze wzoru 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 rozpuszczalnych form sICAM-1 i sVCAM-1 oraz sE-selektyny oznaczano ilo-

ściową metodą immunoenzymatyczną ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), zgodnie z procedurą zalecaną przez producenta, przy użyciu zestawów: human sICAM-1 BMS201, human sVCAM-1 BMS232, human sE-selectin BMS205, firmy Bender MedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników badań przeprowadzono za pomocą programu Statistica 5.1 PL. Do oceny cech i parametrów analizowanych w pracy zastosowano średnią arytmetyczną (M), odchylenie standardowe (SD), średni błąd średniej arytmetycznej (SE). Wszystkie zmienne poddano analizie pod względem zgodności rozkładu z rozkładem normalnym za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa, a następnie oceniano istotność różnic między średnimi wartościami. Gdy cechy posiadały rozkład normalny, oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami dokonywano za pomocą testu t-Studenta, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym użyto testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya. W przeprowadzonych analizach statystycznych założenia hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $\alpha=0,05$, zatem różnice dla $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Wyniki badań

Na podstawie wywiadu zebranego od matek ustalono sposób karmienia dzieci od urodzenia oraz czas karmienia naturalnego: 26 dzieci było karmionych piersią tylko przez 3–6 miesięcy, natomiast 15 dzieci nawet do 12.–18. miesiąca życia.

Średnie wartości lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u dzieci w zależności od płci przedstawiono w tabeli 1.

Średnia wartość triglicerydów u chłopców wynosiła $97,23 \pm 57,70$ mg/dl, u dziewczynek $124,32 \pm 65,19$ mg/dl, cholesterolu całkowitego u chłopców $159,18 \pm 31,79$ mg/dl, u dziewczynek $161,95 \pm 28,23$ mg/dl, cholesterolu frakcji LDL u chłopców $89,39 \pm 31,52$ mg/dl, u dziewczynek $92,53 \pm 34,39$ mg/dl, cholesterolu frakcji VLDL u chłopców $19,44 \pm 11,54$ mg/dl, u dziewczynek $24,86 \pm 13,04$ mg/dl, cholesterolu frakcji HDL u chłopców $50,34 \pm 13,85$ mg/dl, u dziewczynek $44,52 \pm 7,59$ mg/dl; różnice średnich nie były istotne statystycznie.

Stężenie apo-AI w krwi chłopców wynosiło $146,36 \pm 22,00$ mg/dl, u dziewczynek $141,16 \pm 14,69$, apo-B u chłopców $73,36 \pm 17,17$ mg/dl, u dziewczynek $79,74 \pm 11,86$ mg/dl i różnice te również były losowe.

Analizę wpływu czasu karmienia naturalnego na gospodarkę lipidową u dzieci przedstawiono w tabeli 2.

Badany parametr (mg/dl)	Płeć	Liczba (n)	M	SD	p
Triglicerydy	m	22	97,23	57,70	ns
	ż	19	124,32	65,19	
Cholesterol całkowity	m	22	159,18	31,79	ns
	ż	19	61,95	8,23	
Cholesterol LDL	m	22	89,39	31,52	ns
	ż	19	92,53	34,39	
Cholesterol VLDL	m	22	19,45	11,54	ns
	ż	19	24,86	13,04	
Cholesterol HDL	m	22	50,34	13,85	ns
	ż	19	44,52	7,59	
Apolipoproteina AI	m	22	146,36	21,99	ns
	ż	19	141,16	14,67	
Apolipoproteina B	m	22	73,36	17,17	ns
	ż	19	79,74	11,86	

Tab.1 Stężenia lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u dzieci w zależności od płci
m – płeć męska, ż – płeć żeńska

Badany parametr (mg/dl)	Długość karmienia naturalnego (miesiące)	Liczba (n)	M	SD	p
Triglicerydy	< 6	26	111,65	64,72	ns
	> 6	15	106,53	59,06	
Cholesterol całkowity	< 6	26	154,54	30,41	ns
	> 6	15	170,73	26,99	
Cholesterol LDL	< 6	26	86,04	32,82	ns
	> 6	15	99,18	31,40	
Cholesterol VLDL	< 6	26	22,33	12,94	ns
	> 6	15	21,31	11,81	
Cholesterol HDL	< 6	26	46,15	12,49	ns
	> 6	15	50,25	9,82	
Apolipoproteina AI	< 6	26	140,81	19,68	ns
	> 6	15	149,40	16,78	
Apolipoproteina B	< 6	26	74,04	14,66	ns
	> 6	15	80,27	15,52	

Tab.2 Stężenia lipidów, lipoprotein i apolipoprotein u dzieci w zależności od długości trwania karmienia naturalnego

Średnie stężenia triglicerydów w surowicy krwi dzieci karmionych piersią do 3.–6. miesiąca życia wynosiło $111,65 \pm 64,72$ mg/dl, natomiast dzieci karmionych dłużej $106,53 \pm 59,05$ mg/dl, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

Stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL i HDL były wyższe u dzieci dłużej karmionych piersią w porównaniu z dziećmi karmionymi tylko przez 3–6 miesięcy, ale i te różnice nie były istotne statystycznie.

Stwierdzono wyższe stężenia apo-AI i apo-B u dzieci dłużej karmionych piersią w porównaniu z dziećmi karmionymi krócej, ale te różnice również nie były statystycznie istotne.

Stężenia wybranych cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi u chłopców i dziewcząt przedstawia tabela 3.

Średnie stężenie sVCAM-1 u chłopców wynosiło $1798,97 \pm 661,53$ ng/ml i było wyższe niż u dziewczynek ($1591,21 \pm 646,94$ ng/ml); różnica ta nie była istotna statystycznie.

Stężenie sICAM-1 u chłopców wynosiło $354,51 \pm 75,88$ ng/ml, u dziewcząt $390,21 \pm 88,99$ ng/ml, ale różnica ta także nie była istotna.

Stężenie sE-selektyny u chłopców wynosiło $67,94 \pm 35,05$ ng/ml, u dziewcząt $88,75 \pm 37,94$ ng/ml i różnice te nie były istotne statystycznie.

Stężenie cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi dzieci w zależności od czasu karmienia piersią zestawiono w tabeli 4.

Badany parametr	Płeć	Liczba (n)	M	SD	p
sVCAM-1 ng/ml	m	22	1798,97	661,53	ns
	ż	19	1591,21	646,94	
sICAM-1 ng/ml	m	22	354,51	75,88	ns
	ż	19	390,21	88,99	
sE-selektyna ng/ml	m	22	67,94	35,05	ns
	ż	19	88,75	37,94	

Tab.3 Stężenie cząstek adhezyjnych w surowicy krwi u dzieci w zależności od płci

Badany parametr	Długość żywienia naturalnego	Liczba (n)	M	SD	p
sVCAM-1 ng/ml	< 6 miesięcy	26	1694,71	715,67	ns
	> 6 miesięcy	15	1716,53	559,66	
sICAM-1 ng/ml	< 6 miesięcy	26	367,97	76,59	ns
	> 6 miesięcy	15	376,42	95,54	
sE-selektyna ng/ml	< 6 miesięcy	26	82,25	42,11	p<0,05
	> 6 miesięcy	15	69,50	27,25	

Tab.4 Stężenie cząstek adhezyjnych w surowicy krwi u dzieci w zależności od długości trwania karmienia naturalnego

Stężenie sVCAM-1 u dzieci karmionych piersią tylko przez 3 do 6 miesięcy wynosiło $1694,71 \pm 715,67$ ng/ml, natomiast u dzieci karmionych piersią dłużej niż 6 miesięcy wynosiło $1716,53 \pm 559,66$ ng/ml, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

Stężenie sICAM-1 u dzieci karmionych piersią do 3.–6. miesiąca życia było niższe ($367,97 \pm 76,60$ ng/ml), niż u dzieci karmionych dłużej ($376,42 \pm 95,54$ ng/ml), ale i te różnice były wybitnie losowe.

Stężenie sE-selektyny u dzieci karmionych piersią do 3.–6. miesiąca życia było wyższe ($82,25 \pm 42,11$ ng/ml), niż u dzieci karmionych piersią dłużej ($69,50 \pm 27,25$ ng/ml) i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Dyskusja

Zaburzenia gospodarki lipidowej są tymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, które mogą być wykryte bardzo wcześnie, nawet w pierwszych latach życia. W tej pracy, oceniając parametry gospodarki lipidowej w surowicy krwi u dzieci w zależności od sposobu karmienia od momentu urodzenia, wykazano tendencję do wyższych stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu we frakcji LDL i HDL oraz apo-AI i apo-B u dzieci, które były karmione piersią dłużej niż 6 miesięcy. Częściowo jest to prawdopodobnie związane z wiekiem. Kalio i wsp. prowadząc obserwacje stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu we frakcjach LDL, VLDL, HDL w surowicy krwi u dzieci w kolejnych miesiącach do pierwszego roku życia oraz

w wieku 5 lat, stwierdzili, że sposób karmienia ma duży wpływ na zachowanie się oznaczanych parametrów. Wykazali też, że podwyższone wartości cholesterolu stwierdzone w surowicy krwi po urodzeniu oraz w pierwszych miesiącach życia dzieci, utrzymują się także u dzieci w wieku 5 lat. Autorzy ci uważają, że obserwacja stężeń cholesterolu w surowicy krwi u niemowląt jest tak samo ważna jak u dzieci starszych i u dorosłych (18). Prowadzone od lat badania prospektywne udowadniają, że karmienie piersią jest najlepszym żywieniem niemowląt (19). Niektórych autorów zastanawia jednak, czy czas karmienia piersią w okresie niemowlęcym ma wpływ na gospodarkę lipidową w wieku późniejszym oraz starają się odpowiedzieć na pytanie, jaki jest optymalny wiek odstawienia od karmienia piersią (20).

Oceniając profil lipidowy u dzieci 6-letnich w zależności od czasu odstawienia od karmienia piersią w wieku niemowlęcym, nie wykazano istotnych różnic w stężeniach cholesterolu całkowitego oraz apo-AI i apo-B (21) – podobnie jak w tej pracy.

W prowadzonych badaniach nad patogenezą miażdżycy dużą wagę przywiązuje się obecnie do przewlekłego procesu zapalnego śródbłonna naczyń, który sprzyja progresji wczesnych zmian miażdżycowych. Dzisiaj uważa się, że dysfunkcja komórek śródbłonna, zwana przez innych aktywacją, jest jednym z głównych czynników patogenetycznych miażdżycy. Dysfunkcja śródbłonna nie jest tylko markerem uszkodzenia naczyń, ale odgrywa istotną rolę w inicjacji, progresji oraz wystąpieniu klinicznych symptomów chorób naczyń,

których przyczyną jest miażdżycy (22). Śródbłonkowe cząsteczki adhezyjne, takie jak selektyna E, VCAM-1, ICAM-1, są wytwarzane przez zaktywowane procesem zapalnym komórki śródbłonka (23). Potwierdzeniem roli śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych w patogenezie miażdżycy są wyniki badań klinicznych prowadzone wśród dorosłych, w których mierzono stężenia rozpuszczalnych form tych cząsteczek w surowicy krwi.

W badaniach własnych określono stężenie sE-selektyny oraz sVCAM-1 i sICAM-1 w surowicy krwi dzieci w celu wykrycia wczesnych zmian miażdżycowych. Średnie stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi dzieci w wieku od 18 do 30 miesięcy wynosiły: sVCAM-1 – $1702,67 \pm 663,01$ ng/ml, sICAM-1 – $371,06 \pm 84,12$ ng/ml, sE-selektyny – $77,58 \pm 37,87$ ng/ml i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zależności od płci. Nie wykazano istotnych różnic w stężeniach sVCAM-1 i sICAM-1 w zależności od długości trwania karmienia piersią.

Analizując stężenia sE-selektyny wykazano wyższe, istotnie statystycznie stężenia u dzieci karmionych piersią tylko przez okres 3 do 6 miesięcy. Nash i wsp., prowadząc badania długofalowe u dzieci w wieku od 9,5 do 15,5 lat i określając stężenia rozpuszczalnych form E-selektyny, ICAM-1 i VCAM-1 w surowicy krwi, stwierdzili tendencję do obniżania się wartości wraz z wiekiem dzieci (24). Natomiast badania prowadzone u zdrowych niemowląt wykazały, że stężenia molekuł adhezyjnych nie zmieniają się w pierwszych miesiącach życia. Zmiany w stężeniach badanych parametrów występują zaraz po urodzeniu u tych noworodków, w których zaczyna się proces zapalny lub zaburzenia w układzie hemostazy (25).

Oceniając stężenia selektyny-E i selektyny-L u zdrowych, donoszonych noworodków i u dorosłych, wykazano wyższe stężenia sE-selektyny u noworodków zarówno w drugiej jak i piątej dobie życia, w porównaniu ze stężeniami u dorosłych. W badaniach tych nie stwierdzono różnic w stężeniach selektyny E w zależności od płci, masy urodzeniowej, rodzaju porodu oraz od wieku matek badanych noworodków. Natomiast stężenia selektyny-L było niższe u noworodków niż u dorosłych (26).

W badaniach przeprowadzonych przez Phocasa i wsp. u zdrowych noworodków stwierdzono wzrost stężenia sICAM-1 od 1. do 30. dnia życia. W pierwszym dniu życia wartość sICAM-1 wynosiła $137 \pm 62,0$ ng/ml, natomiast w trzydziestym dniu $415,0 \pm 114,0$ ng/ml (27).

Dugue i wsp. w swoich badaniach wykazały, że na stężenia sICAM-1 w surowicy krwi mają wpływ: pora dnia, rodzaj pożywienia, wysiłek fizyczny i stres (28).

Analizując wyniki badań uzyskane przez różnych autorów można stwierdzić, że stężenie sICAM-1 w surowicy krwi u dzieci wzrasta między innymi podczas zakażenia wirusem HIV (29), zapalenia wątroby wywołanego wirusem C (30), astmy oskrzelowej (31), alergicznego zapalenia spojówek (32) czy młodzieńczego zapalenia stawów (33). Natomiast stężenie sVCAM-1 wzrasta głównie w zakażeniach wirusem cytomegalii (34) czy w anemii sierpowatej (35).

W ciężkich, uogólnionych zakażeniach obserwuje się wzrost stężeń sICAM-1, sVCAM-1 oraz sE-selektyny w surowicy krwi dzieci. Podkreślana jest przydatność oceny stężeń wymienionych molekuł adhezyjnych w monitorowaniu leczenia tych schorzeń u dzieci (36, 37).

Jak udowodniono na podstawie licznych badań, proces miażdżycowy może zaczynać się już u dzieci, a jego zaawansowanie zależy od różnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Molekuły adhezyjne odgrywają ważną rolę we wstępnym rozwoju miażdżycy, można nawet przypuszczać, że ekspresja ich jest większa u dzieci, niż u dorosłych. Oceniając stężenie sICAM-1 i sVCAM-1 oraz korelację z wybranymi parametrami gospodarki lipidowej u dzieci potwierdzono, że interwencja ograniczająca działanie czynników ryzyka musi być rozpoczęta już w młodym wieku, aby wcześniej zapobiec dysfunkcji śródbłonka naczyń, jednego z głównych czynników patogenetycznych miażdżycy (38).

Wnioski

U dzieci karmionych naturalnie parametry gospodarki lipidowej powoli wzrastają, proporcjonalnie do czasu trwania karmienia, a stężenie sE-selektyny wyraźnie spada. Można przyjąć, że optymalny czas karmienia piersią, w rozważanym tu kontekście, to około 12 miesięcy.

Streszczenie

Wstępny okres zmian miażdżycowych może trwać wiele lat, nie dając początkowo objawów klinicznych. Proces miażdżycowy rozpoczyna się wtedy, gdy zaistnieją dodatkowe sytuacje sprzyjające, takie jak: uwarunkowania biokonstytucjonalne oraz wpływy środowiskowe, które mogą także modyfikować genetyczną skłonność do rozwoju miażdżycy tętnic. Żywnienie jest jednym z ważniejszych czynników środowiskowych mających wpływ na powstanie i progresję zmian miażdżycowych. Sposób żywienia, zwłaszcza w pierwszym roku życia, może programować metabolizm ustrojowy

poprzez oddziaływanie na aktywność enzymów, układ endokrywny czy immunologiczny. Kluczową rolę w rozwoju zmian miażdżycowych odgrywa cholesterol. Dysfunkcja komórek śródbłonna jest jednym z głównych czynników patogenetycznych miażdżycy, a określenie cząsteczek adhezyjnych może być pomocne w ocenie wczesnego zagrożenia chorobą niedokrwienną serca.

Celem badań była ocena parametrów lipidowych oraz rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi u dzieci w pierwszych latach życia, w zależności od długości trwania karmienia naturalnego.

Badania przeprowadzono u 41 zdrowych dzieci w wieku od 18 do 30 miesięcy. Na podstawie wywiadu zebranego od matek ustalono sposób karmienia dzieci od urodzenia oraz czas karmienia naturalnego: 26 dzieci było karmionych piersią tylko do 3–6 miesięcy, natomiast 15 dzieci nawet do 12.–18. miesiąca życia. U wszystkich badanych dzieci oznaczono w surowicy krwi stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i VLDL, apolipoproteiny AI i B oraz rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1 i sE-selektyny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach badanych parametrów przemiany lipidowej u dzieci w zależności od długości karmienia naturalnego. Stężenie sE-selektyny u dzieci karmionych piersią do 3.–6. miesiąca życia było wyższe niż u dzieci karmionych piersią dłużej, i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że obniżenie stężenia sE-selektyny w surowicy krwi u dzieci jest wynikiem dłuższego okresu karmienia piersią.

Abstract

The initial period of atherosclerotic lesion may last for many years with no clinical manifestations on the onset. The atherosclerotic process starts when there are additional favouring situations, such as genetic conditioning, bioconstitutional conditioning and the influence of environment which may also modify genetic susceptibility for developing arteriosclerosis.

The nutrition is an environmental factor influencing on the development of atherosclerosis. During the first year of life the diet can program the metabolism and influence the enzyme activity, endocrine and immunological systems. The cholesterol plays the leading role of atherosclerotic process. Presently it is assumed that the dysfunction of the endothelial cells is one of the main pathogenetic factors of atherosclerosis. Determining of adhesion molecules may be helpful in the diagnosis of early risk of cardiac ischaemia.

The purpose of the study was the evaluation of lipids parameters and of the soluble forms of adhesion molecules in the blood serum in children during their first years of life depending on the method of feeding after birth.

The studies were carried out in 41 healthy children at age between 18 to 30 months. The information were obtained on the method of child nourishment from the beginning of its life: 26 children breast-fed for the period of 3–6 months and 15 children breast-fed longer than 6 months. The concentration of triglycerides, cholesterol and its fractions, apolipoproteins (apo-AI, apo-B) and the soluble forms of intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) as well as soluble E-selectin were determined in serum.

The concentrations of soluble E-selectin were significantly higher in children breast fed for 3–6 months when compared to children who were breast-fed longer. The results of our investigations can suggest that longer period of breast feeding can be associated with decrease soluble E-selectin concentrations in sera of infants.

Adres autora

*Zakład Propedeutyki Pediatrii
Akademii Medycznej im. Prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie
Dziecięcy Szpital Kliniczny
ul. Chodźki 2
20-093 Lublin
epac@mp.pl*

Piśmiennictwo:

1. Binder C.J., Chang M.K., Shaw P.X., Miller Y.I., Hartvigsen K., Dewan A., Witztum J.L.: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine* 2002,11, 1218-1226. 2. Ross S.R.: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999,340,115-126. 3. Libby P., Ridker P., Maseri A.: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105, 1135-1143. 4. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P III, Tracy R.E., Wattiney W.A.: Association between multiple risk cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N.Eng.J.Med.*,1998,338,23,1650-1656.

5. Libby P.: Changing concepts of atherogenesis. *J. Intern. Med.* 2000, 247, 349-358. 6. Austin M.A., Hokanson J.E., Brunzell J.D.: Charakterizaation of low density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994,5,395-403. 7. Naruszewicz M.: Miaz-

dżycorodne działanie małych gęstych cząsteczek LDL, ochronna rola HDL. *Medycyna po Dyplomie*. Wydanie specjalne. 2000. marzec/kwiecień. 17-21. **8.** Naruszewicz M.: From the history of investigations on the oxidative modification of small dense LDL. *Atherosclerosis* 1998, 137, 439. **9.** Kwitrowich J.: Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am.J. Cardiol.* 2002, 90, suppl. 8, 30-41.

10. Pronai L., Hiramatsu K., Saiusa Y., Nakazawa H.: Low superoxide scavenging activity associated with enhanced superoxide generation by monocytes from male hypertriglyceridaemics with and without diabetes. *Atherosclerosis* 1991, 90, 39-47. **11.** Hennig B., Chung B.H., Watkins B.A., Alvarado A.: Disruption of endothelial barrier function by lipolytic remnants of triglyceride-rich lipoproteins. *Atherosclerosis* 1992, 95, 235-247. **12.** Sattar N., Petrie J., Jaap A.J.: The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998, 138, 229-235. **13.** Toikka J.O., Ahotupa M., Viikari J.S.A., Niinikoski H., Taskinen M.R., Irjala K., Harttala J.J., Raitakari O.T.: Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999, 147, 133-138. **14.** Poredos P.: Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int. Angiol.* 2002, 2, 109-116.

15. Fröhlich J., Lear S.A.: Old and new risk factors for atherosclerosis and development of treatment recommendations. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002, 29(9), 838-842. **16.** Ziemiański S., Socha P.: Normy i zalecenia dotyczące spożycia tłuszczów ze szczególnym uwzględnieniem dzieci oraz kobiet ciężarnych i karmiących. *Pediatría Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*. 1999, 1, 2/3, 139-148. **17.** Socha J.: Żywnienie a rozwój dziecka w pierwszym roku życia. *Standardy Medyczne* 2003, 9 suppl., 21-28. **18.** Kallio M.J., Salmenpera L., Siimes M.A., Perheentupa J., Miettinen T.A.: Tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels from the first year of life. *Pediatrics*. 1993, 91, 5, 949-954. **19.** 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.

20. Maślanka R., Siemianowicz K., Stajszczyk M., Wojakowski W.: Wpływ sposobu żywienia niemowląt na profil lipidów surowicy krwi. *Pediatr. Pol.* 1995, 70, 7, 579-58. **21.** Hromadova M., Skultetyova M., Randuskova A., Michalickova J.: Lipoprotein profiles in 6-year-old children breast fed for different periods of time. *Cesk. Pediatr.* 1991, 46, 2, 91-93. **22.** Zapolska-Downar D.: Dysfunkcja komórek śródbłonka jako jeden z czynników patogennych miażdżycy. Normalizujący wpływ niektórych leków. *Czynniki Ryzyka* 2000, 4, 5-15. **23.** Printevesa Y.O., Pecló M., Gown A.M.: Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. Further immunocytochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am.J. Pathol.* 1999, 140, 889-896. **24.** Nash M. C., Wade A. M., Shah V., Dillon M. J.: Normal levels of soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease with age. *Clin. Exp. Immunol.* 1996, 103, 1, 167-170.

25. Malamitsi-Puchner A., Tziotis J., Mastorakos G., Protonotariou E., Creatsas G.: Adhesion molecules in early neonatal life. *Biol. Neonate*. 2000, 78, 1, 65-67. **26.** Giannaki G., Rizos D., Xyni K., Sarandakou A., Protonotariou E., Phocas I., Creatsas G.: Serum soluble E- and L-selectin in the very early neonatal period. *Early Hum. Dev.* 2000, 60, 2, 149-155. **27.** Phocas I., Sarandakou A., Giannaki G., Malamitsi-Puchner A., Rizos D., Zourfas P. A.: Soluble intercellular adhesion molecule-1 in newborn infants. *Eur. J. Pediatr.* 1998, 157, 2, 153-156. **28.** Dugue B., Leppanen E., Grasbeck R.: Pre-analytical factors (biological variation) and the measurement of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in humans: influence of the time of day, food intake, and physical and psychological stress. *Clin. Chem.* 1999, 45, 9, 1543-1547. **29.** Gaddi E., Laucella S., Balbaryski J., Cantisano C., Barboni G., Candi M., Giraudi V.: Prognostic value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in HIV-infected children. *Scand. J. Immunol.* 2000, 52, 6, 628-633.

30. Capra F., De-Maria E., Lunardi C., Marchiori L., Mezzelani P., Berì R., Gabrielli G. B.: Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: A prognostic marker for responses to interferon treatment. *J. Infect. Dis.* 2000, 181, 2, 425-431. **31.** Cengizlier R., Demirpolat E., Tulek N., Cakmak F.: Circulating ICAM-1 levels in bronchial asthma and the effect of inhaled corticosteroids. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2000, 84, 5, 539-541. **32.** Uchio E., Ono S., Ikezawa Z., Ohno S.: Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and interleukin-2 receptor in patients with vernal keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Allergy*. 1999, 54, 2, 135-141. **33.** Laucella S., Gaddi E., Balbaryski J., Giraudi V., Cuttica R. J.: Soluble intercellular adhesion molecule-1 in paediatric connective tissue diseases. *Acta. Paediatr.* 1999, 88, 4, 399-403. **34.** Kas-Deelen A. M., Harmsen M. C., De-Maar E. F., Oost-Kort W. W., Tervaert J. W., Van-Der-Meer J., Van-Son W. J., The T. H.: Acute rejection before cytomegalovirus infection enhances von Willebrand factor and soluble VCAM-1 in blood. *Kidney. Int.* 2000, 58, 6, 2533-2542.

35. Stuart M. J., Setty B. N.: Sick cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood*. 1999, 94, 5, 1555-1560. **36.** Whalen M.J., Doughty L. A., Carlos T. M., Wisniewski S. R., Kochanek P. M., Carcillo J. A.: Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit. Care-Med.* 2000, 28, 7, 2600-2607. **37.** Soderquist B., Sundqvist K. G., Vikerfors T.: Adhesion molecules (E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)) in sera from patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia with or without endocarditis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 118, 3, 408-411. **38.** Ohta T., Saku K., Takata K., Adachi N.: Soluble vascular cell-adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with lipid and apolipoprotein risk factors for coronary artery disease in children. *Eur. J. Pediatr.* 1999, 158, 7, 592-598.



dr T. Wesołowska, dr B. Millo, prof. dr hab. M. Jastrzębska, mgr K. Chełstowski, dr H. Bukowska, dr med. J. Piątek^{1/}

Białko C-reaktywne

może oddziaływać prozakrzepowo u młodzieży męskiej obciążonej rodzinnie wywiadem sercowo-naczyniowym. Model bliźniąt

Wprowadzenie

Choroba niedokrwienna (IHD) serca ma złożoną, wielowątkową etiologię, uwarunkowaną genetycznie i środowiskowo. Specyficzne, wczesne zmiany miażdżycowe stwierdza się już w naczyniach dzieci i młodzieży (22). U dzieci obserwuje się umiarkowanie lub znacznie podwyższone wartości fizjologicznych czynników ryzyka, które niejednokrotnie mają dla nich wartość predykcyjną w okresie dorosłości. Mogą one być zwiastunami przyszłych zaburzeń metabolicznych i stanowić uzasadnienie do podjęcia prewencji przeciw rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych (CVD) (1, 11, 18, 23, 32, 33, 35). Pewne badania podnoszą możliwy sprawczy udział białka C-reaktywnego (CRP) w tworzeniu miażdżycy, a studia retrospektywne wskazują na zależność CRP z chorobą wieńcową (9, 14, 22, 28–30).

Podwyższone stężenia homocysteiny (Hct), fibrynogeny (Fb), czynnika VII (FVII), lipoproteiny (a) [Lp(a)] postrzegane są jako czynniki ryzyka dla chorób układu sercowo-naczyniowego (3, 8, 14–16, 22, 24, 6, 29). Zwiększone ilości Hct indukują bądź nasilają, poprzez wzmożony stres oksydacyjny, stan zapalny naczyń. To powoduje wzrost stężenia Fb i Lp(a) (11, 32, 36, 37). Podwyższonym stężeniem Lp(a) na ogół towarzyszy zwiększona aktywność czynnika VII (FVII) (10). Tak zmienione stężenia tych parametrów prowadzą do stanu

nadkrzepliwości (5, 35). Zatem można się spodziewać zależności pomiędzy prozapalnymi czynnikami a odpowiedzią prozakrzepową w ustroju.

Niewielkiego stopnia zapalenia mogą być wykryte poprzez zbadanie wysokoczułymi testami białka C-reaktywnego, która ma silne właściwości predykcyjne dla choroby niedokrwiennej serca. Chociaż CRP i jego korelacje z innymi czynnikami ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych były badane intensywnie u dorosłych, to zależności te u potomstwa ludzi chorych na CVD pozostają nie bardzo jasne.

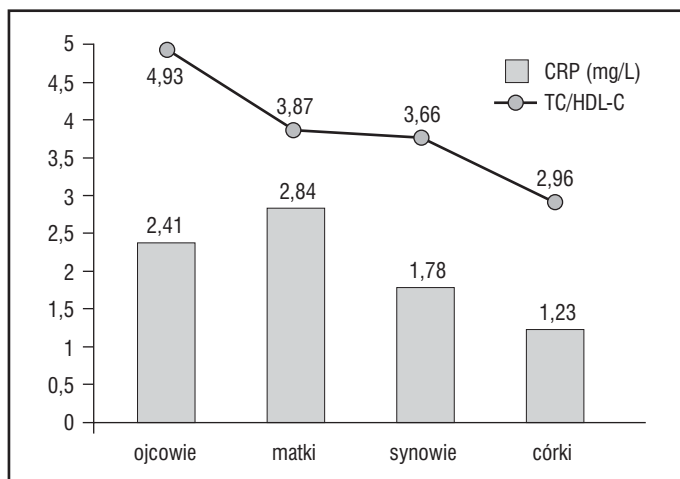
Model bliźniąt jest narzędziem, który ma lepiej służyć niż model „zwykłego potomstwa” do oceny prawdopodobieństwo rozwoju cech CVD w przyszłości u potomków chorych krewnych I° czy II° (33). W obecnym projekcie wykorzystano model bliźniąt do oceny, czy i w jakim stopniu stężenie białka C-reaktywnego, stanowi marker podatności na rozwój CVD w przyszłości u zdrowego, normotensyjnego potomstwa bliźniaczego z rodzin obciążonych wywiadem CVD. W badaniach interesujące wydawało się zagadnienie, czy stężenie CRP u młodych osób poddaje się wpływom innych, niezależnych czynników miażdżycy. Autorzy oczekiwali, że zastosowanie modelu bliźniąt w badaniach wybranych parametrów w pokoleniu rodziców i dzieci pozwoli na pewne wnioskowanie co do rodzinnych zależności po-

między parametrami biochemicznymi i hemostatycznymi osocza, a podatnością potomstwa na rozwój CVD.

Materiał i metody

Rodziny do badań rekrutowano z Poradni Rodzinnych miasta Szczecina. Komisja Bietyki PAM wydała zezwolenie na przeprowadzenie badań wg przedstawionego poniżej projektu. Podstawą zakwalifikowania 38 par bliźniąt do badań był dodatni wywiad rodzinny (zawał serca, IHD, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, nadwaga) po krewnym I° lub II°. Potomstwo było w 70% obciążone rodzinnym nadciśnieniem tętniczym. Do badań przystąpiło 20 par chłopców w wieku $20,6 \pm 8,1$ lat (12 par MZ i 8 par DZ) oraz 18 par dziewcząt w wieku $21,5 \pm 5,2$ lat (11 par MZ i 7 par DZ). Wiek ojców: $49,3 \pm 7,3$ i matek $47,8 \pm 8,5$ lat. Indywidualne ankiety, wypełnione dla każdej badanej osoby, zawierały dane dotyczące wywiadu środowiskowego, żywieniowego, aktywności fizycznej. U rodziców i bliźniąt przeprowadzono podstawowe badania lekarskie oraz specjalistyczne badania laboratoryjne. Podczas wizyty mierzono ciśnienie tętnicze (RR, mm Hg), wzrost (m) i masę ciała (kg) oraz obwody talii (W, cm) i bioder (H, cm). Z antropometrycznych wartości wyliczono wskaźniki masy ciała (BMI, kg/m^2) oraz otyłości (obwód talii/obwód bioder – WHR). Zygoticzność bliźniąt badano testami Polymarke + DQalfa (Perkin Elmer). Stężenie CRP oznaczano ultraczułą (hs-CRP) metodą ELISA z zastosowaniem testów firmy Euroimmun. Stężenia Lp(a) badano metodą turbidymetryczną, stosując test firmy Dialab, stężenia Fb i aktywności FVII – metodami chronometrycznymi z użyciem testów firmy bioMérieux. Stężenie homocysteiny badano metodą chromatografii cieczowej stosując zestaw firmy Bio-Rad. Parametry lipidowe, tj. stężenie cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości (LDL-C, HDL-C), trójglicerydów (TG) i apolipoprotein A i B (apoA, apoB) oznaczano metodami UV, stosując testy firmy Roche. Z wartości LDL-C i HDL-C oraz apolipoprotein obliczano wskaźniki aterogenności.

Wyniki wyrażono jako średnią arytmetyczną \pm SD. Zależności pomiędzy parametrami i współczynniki (r) ich korelacji były obliczane przy zastosowaniu modelu liniowego Pearsona i testu korelacji Spaerman'a. Analiza wieloczynnikowej regresji liniowej była zastosowana dla określenia ewentualnych zależności pomiędzy wartościami CRP i innymi czynnikami ryzyka. Poziom istotności przyjęto dla $p \leq 0,05$.



Ryc.1 Stężenie hsCRP i wartość wsp. TC/HDL-C w pokoleniach rodzin

Wyniki

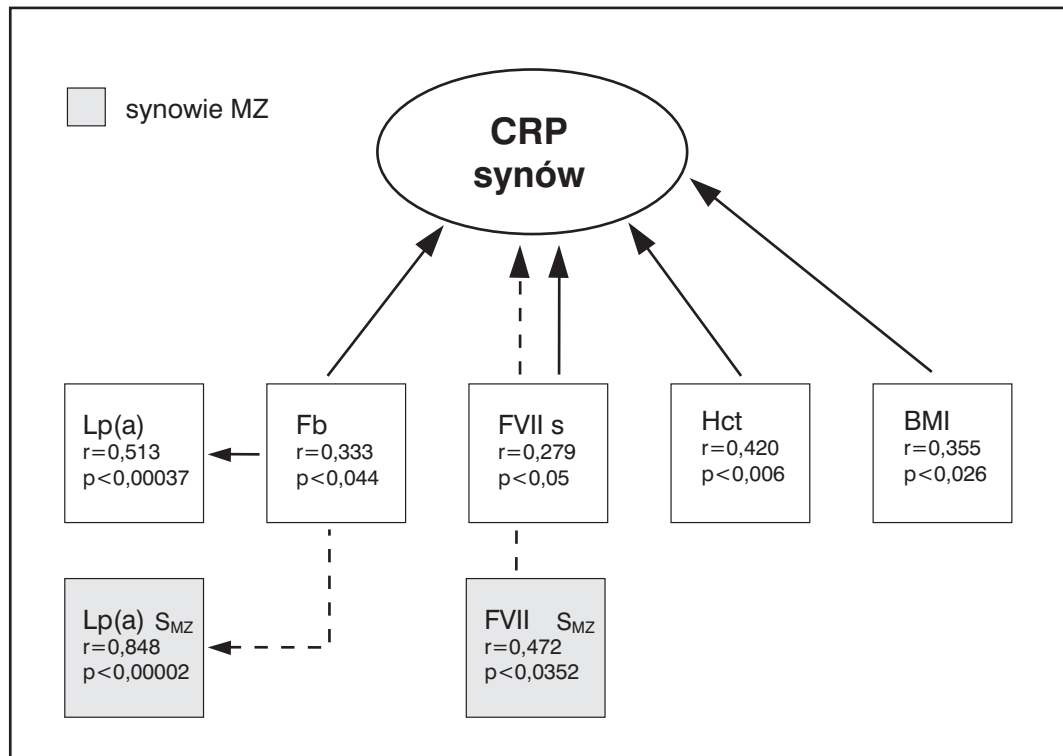
Surowicze stężenia CRP były zróżnicowane w obrębie pokoleń i płci, i wynosiły odpowiednio u ojców $2,41 \pm 3,9$, u matek $2,84 \pm 5,2$, u synów $1,78 \pm 3,8$, u córek $1,23 \pm 2,77$ mg/L (ryc. 1). U potomstwa płci męskiej wykazano proste korelacje stężenia CRP z wartościami BMI ($r=0,355$; $p<0,026$), stężeniem Hct ($r=0,429$; $p<0,0063$) i stężeniem Fb ($r=0,333$; $p<0,043$). Podobne, istotne statystycznie zależności, obserwowano u monozygotycznych synów. U nich także wykazano ujemną korelację stężenia CRP i aktywności FVII ($r=-0,472$; $p<0,035$). W całej grupie potomstwa męskiego oraz wśród synów MZ stwierdzono ujemną korelację stężenia Lp(a) i fibrynogenenu ($r=-0,513$; $p<0,00037$) oraz $r=-0,848$; $p<0,00002$) (ryc. 2). U synów obciążonych nadciśnieniem tętniczym po rodzicach obserwowano korelację pomiędzy stężeniami CRP i Fb ($r=-0,482$; $p<0,049$) (tab. 1).

Powyższych zależności nie stwierdzono u potomstwa płci żeńskiej. Wykazano ujemną korelację pomiędzy wartościami Hct i Fb w całej grupie potomstwa żeńskiego; również u córek DZ, tj. $r=-0,360$; $p<0,011$ oraz $r=-0,493$; $p<0,05$.

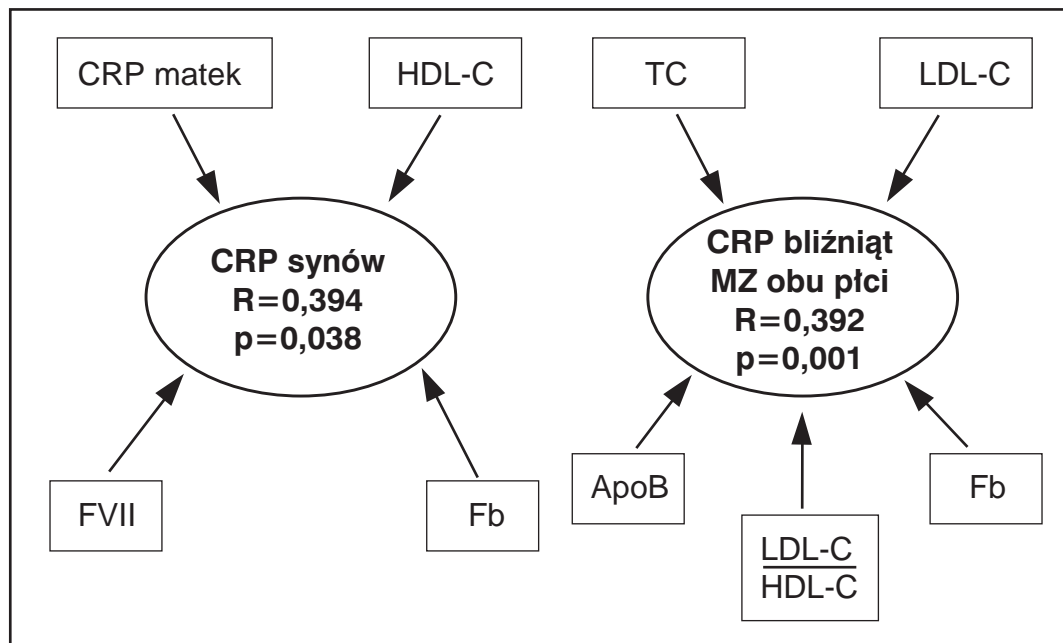
- stężenia CRP synów i córek z wartościami BMI matek
 $r=$ oraz $r=0,479$; $p<0,002$
- stężenia CRP i Fb synów rodziców z leczonym nadciśnieniem tętniczym
 $n=27$; $r=0,482$; $p<0,049$
- stężenia CRP synów niepalących tytoniu ze stężeniem:

HDL-C	$r=-0,350$; $p<0,05$
ApoA1	$r=-0,410$; $p<0,05$
LDL-C/HDL-C	$r=0,270$; $p<0,05$
z wartościami WHR	$r=0,300$; $p<0,05$
- stężenia CRP ojców i matek z ich wartościami WHR
 $r=0,333$; $p=0,042$ oraz $r=0,419$; $p<0,008$

Tab.1 Korelacje wartości CRP z badanymi parametrami biochemicznymi



Ryc.2 Istotne korelacje stężenia CRP z BMI, stężeniem Hct i aktywnością FVII, wyłącznie u młodzieży męskiej



Ryc.3 Równania regresji wieloczynnikowej dla CRP, jako zmiennej zależnej, po uwzględnieniu stężenia cholesterolu lipoprotein, w pokoleniu synów i potomstwa MZ obojga płci

Badano zależności pomiędzy wartościami parametrów mierzonych równolegle u rodziców i potomstwa. Wyniki analizy statystycznej wykazały istotne korelacje pomiędzy synowskimi wartościami Lp(a), Fb, FVII i BMI a wielkością tych parametrów u obojga rodziców lub ojców (tab. 2). Stężenia Hct i FVII córek korelowały z wartościami rodzicielskimi

homocysteiny i fibrynogenu, natomiast wartości Fb i BMI córek wykazywały korelacje wyłącznie z tymi parametrami zmierzonymi u ich matek.

Analiza równań regresji wieloczynnikowej ujawniła, iż na zmiany stężeń CRP u synów oddziałują ich stężenia Fb, FVII, HDL-C oraz wartości CRP ich matek ($R=0,394$; $p<0,0037$)

(ryc. 3). W zmienności poziomu CRP u synów MZ uczestniczyły ich wartości Hct i TG, jak również wartości rozkurczowego ciśnienia krwi ($R=0,352$; $p<0,042$).

Aktywność FVII i stężenia Fb oraz stopień otłuszczenia ciała, wyrażony wielkością WHR u dziewcząt DZ, oddziaływały na ich wartość CRP ($r=0,684$; $p<0,009$).

Jak wykazała analiza regresji wielokrotnej, u bliźniąt monozygotycznych (chłopcy i dziewczęta) zmienność stężenia CRP pozostawała pod wpływem stężenia TC, LDL-C, Lp(a), apoB, indeksu aterogenności LDL-C/HDL-C oraz Fb ($R=0,392$; $p<0,001$) (ryc. 3). U bliźniąt DZ na zmienność wartości CRP oddziaływały stężenia HDL-C, TG, Fb i Lp(a) ($R=0,485$; $p<0,00025$).

W ocenie wartości CRP i korelacji z mierzonymi parametrami uwzględniono fakt palenia tytoniu przez potomstwo (ryc. 4). Stężenia CRP były zróżnicowane w populacji palącej tytoniu i niepalącej (2,82 vs. 1,18 mg/L); różnica na granicy istotności statystycznej. Analiza wariancji nie wyróżniła jednoznacznie potomstwa palącego tytoniu spośród wszystkich bliźniąt w zakresie mierzonych parametrów hemostazy i lipidów. Młodzi ludzie, palący tytoniu, mieli istotnie wyższe stężenia Hct, wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz wskaźnika aterogenności (LDL-C/HDL-C), aniżeli osoby niepalące (ryc. 4). Analiza wariancji przeprowadzona w populacji ojców wyróżniła jednoznacznie ojców palących tytoniu, wykazując istotne zwiększenie stężenia CRP, fibrynogenu i homocysteiny względem mężczyzn niepalących. U niepalącego potomstwa wykazano ujemną korelację stężeń CRP z wartościami HDL-C, apoA, oraz dodatnią zależność ze współczynnikiem LDL-C/HDL-C i wskaźnikiem otyłości WHR.

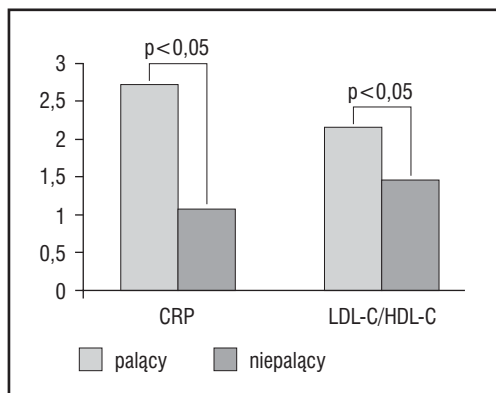
Dyskusja

Większość opublikowanych badań wykazała niezależny związek stężeń CRP z ryzykiem CHD, nagłej śmierci sercowej i choroby naczyń obwodowych, nawet po skorygowaniu wyników względem wieku probandów, stężenia ich cholesterolu całkowitego i lipoprotein HDL, palenia tytoniu, wartości BMI, intensywności wysiłku fizycznego oraz rodzinnego obciążenia nadciśnieniem tętniczym i CHD (14, 16, 17, 26, 28–30). Osoby ze stężeniem CRP >3 mg/L mają zwiększone ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych (3, 29), natomiast osoby palące z podwyższonym stężeniem CRP mają dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju CVD w przyszłości (17).

W obecnych badaniach stężenia CRP różnicowały pokolenia rodziców i dzieci według

Synowie	Ojciec	Matka
Fb	$r=0,310$ $p=0,04$	$r=0,354$ $p=0,018$
Lp(a)	$r=0,668$ $p=0,00001$	$r=0,794$ $p=0,000001$
BMI	$r=0,539$ $p=0,0001$	$r=0,350$ $p=0,028$
FVII	$r=0,370$ $p=0,013$	
Hct	$r=0,479$ $p=0,0009$	

Tab.2 Korelacje pomiędzy parametrami synów i rodziców



Ryc.4 Stężenie CRP i wartości współczynnika LDL-C/HDL-C u synów; różnicowanie przez nałóg palenia tytoniu

wieku i płci. Dystrybucja wartości CRP była podobna do obserwowanych w innych badaniach, tzn. ok. 80% wartości CRP było niższych od 2 mg/L, czyli poniżej stężeń typowych dla zapaleń ostrych i przewlekłych (14, 26). Najwyższe stężenia CRP obserwowano w populacji ojców i matek. Współistniały one z ich zaburzeniami lipidowymi, hemostazy oraz podwyższonymi wskaźnikami masy ciała i otyłości. Średnie stężenia CRP w grupie synów były wyższe aniżeli u córek. Może to być spowodowane nikotynizmem u męskiego potomstwa oraz obserwowanymi u nich wyższymi stężeniami LDL-C i podwyższoną wartością indeksu otyłości, wyrażonego współczynnikiem WHR (4, 14). Wysokie wartości odchylenia standardowego, obserwowane w naszych badaniach, mogą wynikać nie tylko z przyczyn wewnątrzustrojowych, ale także ze zróżnicowania sezonowo-dobowego (21). Masa ciała i parametry zespołu metabolicznego są stale związane z podwyższonymi wartościami CRP, a utrata masy ciała redukuje stężenia tego białka. Na podstawie tych obserwacji Lemieux sugerował, że zmiany wartości CRP w tych stanach metabolicznych są raczej wynikiem zmiany stopnia otłuszczenia ustroju i spójnej z tym oporności na insulinę (19). W naszych badaniach obserwowaliśmy korelacje stężeń CRP i wartości BMI w populacji synów. Koenig wykazał

Zmienna	Współczynnik korelacji „r”
WHR	0,878
BMI	0,87
SBP	0,76
Fb	0,54
DBP	0,509
CRP	0,24

Tab.3 Współczynniki korelacji niektórych czynników ryzyka CVD „wewnątrz” par bliźniąt MZ

u młodych mężczyzn korelację wartości CRP ze wskaźnikiem BMI i nawykiem palenia tytoniu. Aktualnie palący i osoby z BMI o wartości powyżej 26 mieli stężenia CRP dwukrotnie wyższe niż osoby niepalące i szczuplejsze (14). Ford wykazał, że wskaźnik masy ciała jest najlepszym predyktorem stężeń CRP (7). Retterstol potwierdził korelację stężenia CRP z wartościami BMI w badaniach bliźniąt monozygotycznych. Wysoki, istotny współczynnik korelacji dla stężeń CRP wewnątrz par bliźniąt sugeruje istotny udział komponenty genetycznej (rodzicielskiej) w kontroli ilości CRP (31). Masa ciała i tkanki tłuszczowej także są w znacznej mierze regulowane genetycznie. Zależności pomiędzy CRP a wartościami BMI mogą wyjaśniać, przynajmniej w części, dziedziczenie stężeń CRP (tab. 3). Podnoszony jest udział tkanki tłuszczowej i stopnia otluszczenia w modelowaniu stężeń CRP u mężczyzn (4, 7, 12). Co więcej, autorzy prospektywnych badań fińskich sugerują, że procesy zapalne, stopień otyłości, wyrażony wskaźnikiem WHR, oraz zapadalność na CVD u mężczyzn są warunkowane przez ich status socjoekonomiczny. Niski status socjo-ekonomiczny sprzyja zwiększonym stężeniom CRP i fibrynogenu (12). Badania epidemiologiczne wskazują silne zależności między objawami klinicznymi chorób zakrzepowych z układowymi wskaźnikami zapalenia, tj. białkami ostrej fazy, zwiększoną liczbą leukocytów i parametrami antyfibrynolitycznymi, krążącymi we krwi (14). Rodziny w naszych badaniach należały do społecznej grupy o średnim statusie socjalnoekonomicznym, a większość rodziców miała średnie wykształcenie. Białko C-reaktywne nie uczestniczy bezpośrednio w procesie krzepnięcia, ale CRP lokalnego ogniska zapalnego może wiązać cząsteczki LDL na błonach uszkodzonych komórek i ekspresowane na śródbłonce cząsteczki adhezyjne. Naciekowe zmiany mogą ułatwiać wykrzepianie na ich powierzchni, odsłanianie ognisk miażdżycowych, pęknięcie blaszek miażdżycowych i wreszcie zamykanie światła naczynia kończące się ostrym epizodem naczyniowym. W naszych badaniach obserwowaliśmy korelację stężeń CRP i fibrynogenu wyłącznie u chłopców, za-

równy w całej grupie, jak i męskiego potomstwa obciążonego nadciśnieniem tętniczym po rodzicach. Stężenia CRP i Fb pozostają istotnym czynnikiem ryzyka nawet po skorygowaniu względem wartości WHR oraz homocysteiny (12, 32). Wobec wniosku Finów, że stężenie CRP i Fb są ściśle ujemnie związane z warunkami socjoekonomicznymi, można sugerować, że procesy zapalne mogą pośredniczyć u młodych mężczyzn w rozwoju ich choroby sercowo-naczyniowej. U dzieci z dyslipidemią wskazywano na ryzyko CVD w dorosłości, ze względu na zwiększone stężenia wartości Fb i osłabioną fibrylizację, usposabiające do dysfunkcji śródbłonna (1). Istnieją spostrzeżenia odnoszące się do związku subklinicznych zapaleń z elementami zespołu metabolicznego. Według nich zwiększone stężenia CRP, Fb i liczby leukocytów są ściśle związane z opornością na insulinę, ale nie oddziałują na sekrecję insuliny (34). W badaniach MONICA Study fibrynogen był niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia jedynie u kobiet (15). Natomiast w badaniach z Framingham osłabiona aktywność fibrynolityczna oraz zwiększona lepkość krwi, występujące z podwyższonym ciśnieniem krwi, sugerują obecność prozakrzepowego stanu w nadciśnieniu i konieczność modyfikowania tej sytuacji, dla uniknięcia ryzyka CVD u badanych osób (27). W naszych badaniach zwraca uwagę korelacja pomiędzy stężeniem CRP i Fb u synów rodziców z nadciśnieniem tętniczym krwi. U wszystkich chłopców stwierdzono oddziaływanie aktywności czynnika VII, stężeń Fb oraz HDL-C na poziom CRP, co dodatkowo sugeruje, że zapalenie uczestniczy w rozwoju miażdżycy i CVD. Cook obserwował u dzieci w wieku 10–11 lat, korelację CRP ze stężeniami HDL, a Zoccoli i Albisetti opisywali korelację CRP z podwyższonymi wartościami cholesterolu (1, 4, 37). Te obserwacje wykorzystał Ridker do opracowania nowego algorytmu dla predykcji choroby sercowo-naczyniowych, wykazując, iż dwie wartości uznanych czynników ryzyka CVD, tj. stężenia HDL-C i cholesterolu całkowitego, zyskują najwyższą wartość predykcyjną spośród wszystkich uznanych czynników ryzyka, po dodaniu do nich stężenia CRP (28). Ten nowy marker (CRP ze wsp. TC/HDL), prezentuje udział obu rodzajów zaburzeń, tj. lipidowych i procesów zapalnych, a w konsekwencji także krzepnięcia, w rozwoju zmian i chorób naczyniowych. W naszych badaniach, po analizie związków wartości CRP z prozakrzepowymi parametrami lipidowymi i hemostazy, wykazano ujemne korelacje stężeń Fb i Lp(a) u wszystkich chłopców, a szczególnie silną u MZ. Folsom i Tamelkova obserwowali dodatnie korelacje fibrynogenu i Lp(a), umocnione przez nikotynizm i zwiększoną masę ciała (5, 34). Nasze obserwacje sugerują, że

w obecnym stanie zdrowia chłopców te parametry nie są jeszcze zaburzone w takim stopniu jak u ich ojców, choć u palących synów autorzy stwierdzili wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, większe stężenia LDL-C, HDL-C oraz homocysteiny. Nadto u męskich bliźniąt obserwowano istotną korelację stężeń CRP z aktywnością FVII. U palących ojców tych bliźniąt wykazano istotnie wyższe stężenia CRP, Fb i Hct aniżeli u dorosłych mężczyzn niepalących. Obserwacja ta jest niepokojąca w odniesieniu do przyszłości metabolicznej młodych męskich potomków, wobec wykazanych przez nas korelacji ich wartości CRP, Fb, FVII, Hct, Lp(a) i BMI ze stężeniami wymienionych obok parametrów rodziców lub ojców, bo sugerują tło rodzinne metabolicznych uwarunkowań u potomstwa. Podobne w części spostrzeżenia poczyniła Lisiecka w badaniach Lp(a), FVII, Fb i Hct rodziców po udarze mózgu i ich potomstwa oraz Kim w badaniach potomstwa rodziców z CHD (13, 35).

Destrukcyjne oddziaływanie wyższych stężeń Hct polega na tworzeniu przewlekłego stresu komórkowego, który nasila aterogenną oksydację LDL, ogranicza syntezę tlenu azotu (2,20,36). Peroksydacja kwasów tłuszczowych w lipoproteinach o niskiej gęstości inicjuje zapalną odpowiedź i włącza się w tworzenie komórek piankowatych. Hiperhomocysteinemia jest toksyczna dla śródbłonna, bowiem oddziałując bezpośrednio lub pośrednio, przez współreakcje z innymi czynnikami ryzyka, np. z Lp(a) lub Fb, na kaskadę krzepnięcia i fibrynolizy, kreuje prozakrzepowe środowisko (6,36). Udział Hct w opisywaniu zmienności stężenia CRP u monozygotycznych męskich bliźniąt obserwowaliśmy w naszych badaniach, a podwyższone stężenia Hct wykazano u palącego potomstwa.

Parametry procesu zapalnego i gospodarki lipidowej oraz stężenia Hct należą do modyfikowalnych elementów w organizmie, czy to poprzez modelowanie sposobu życia czy poprzez odpowiednią terapię. O ile warunki życia badanych obecnie młodych mężczyzn nie zostaną zmodyfikowane, zgodnie z zaleceniami autorów projektu badań, to wykształcą się u nich w przyszłości negatywne konsekwencje metaboliczne i zdrowotne. Badane przez nas składniki metaboliczne mają właściwości prozakrzepowe i prozapalne. Mogą one usposabiać w przyszłości do progresji stanu prozakrzepowego.

Podsumowanie

- U młodych mężczyzn, obciążonych rodzinie CVD, ujawnia się tendencja do stanu prozakrzepowego, wynikająca z interakcji

CRP z parametrami hemostazy, niezależnymi biochemicznymi czynnikami ryzyka oraz masą ciała. W badaniach na modelu bliźniąt wykazano silne oddziaływanie prozakrzepowe.

- Niepokojąco podwyższone wartości Hct, wskaźnika aterogenności (LDL-C/HDL-C) i ciśnienia tętniczego krwi u palących młodych bliźniąt MZ sugerują, na tle utrwalonych prozakrzepowych zmian u palących ojców, że wykształcą się u nich stan nadkrzepliwości usposabiający do dysfunkcji naczyń i zaburzeń w układzie krążenia.

Streszczenie

Cel badań: Celem badań była ocena ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) u potomstwa bliźniaczego, obciążonego CVD po krewnym I° lub II°, poprzez pomiary parametrów biochemicznych, hemostaticznych i antropometrycznych u nich i ich rodziców. U bliźniąt mono- i dizygotycznych (MZ, DZ) oraz ich rodziców oznaczano stężenie białka C-reaktywnego (CRP), lipoproteiny (a) [Lp(a)], fibrynogenu (Fb), czynnika VII (FVII), włączając w ocenę ich prozakrzepowych właściwości pomiary homocysteiny (Hct), lipidów i lipoprotein oraz masy ciała obu pokoleń.

Metody: 38 rodzin (bliźnięta i rodzice) poddano badaniom fizykalnym, biochemicznym i genetycznym. Zygotywność potomstwa oceniono testami Polymarke + DQalfa. Stężenie CRP prowadzono testem firmy Euroimmun, stosując metodę ELISA. Ilość Lp(a) oznaczano testem firmy Dialab, stężenie Fb i aktywność FVII testami firmy bioMerieux, a parametry lipidowe badano testami UV firmy Roche. Wzrost, masę ciała oraz obwody talii i bioder mierzono u wszystkich osób dla oceny wskaźnika otyłości i otłuszczenia.

Wnioski: Stwierdzono korelacje pomiędzy stężeniem CRP a wartościami FVII, Hct i BMI oraz pomiędzy ilością Lp(a) a stężeniem Fb u potomstwa płci męskiej. Szczególnie silne zależności obserwowano pomiędzy wartościami CRP i Fb u synów MZ i obciążonych rodzinnym wywiadem nadciśnienia tętniczego. Współzależności te sugerują związek białka C-reaktywnego z prozakrzepowymi uwarunkowaniami u potomstwa z rodzinnym ryzykiem rozwoju CVD.

Słowa kluczowe: CRP – lipoproteina (a) – homocysteina – nadkrzepliwość – miażdżycy – bliźnięta.

Badania finansowano z grantu KBN nr P05B 002 19 oraz z projektu własnego PAM nr 111–155.

Abstract

Aims: We studied serum concentrations of C-reactive protein (CRP), lipoprotein (a) [Lp(a)], homocysteine (Hct), fibrinogen (Fb), activity of factor VII (FVII) and as well as lipids and body mass in mono- and dizygotic (MZ, DZ) twins and their parents from 38 families with history of cardiovascular disease (CVD).

Methods: Physical examination was performed in all participants. Zygosity was determined with Polymarke + DQalpha tests. The ELISA test kit from Euroimmun was used to determine CRP concentrations and Lp(a) values were measured with test kits from Dialab. FVII activity and Fb levels were measured with kits from bioMerieux. Anthropometric parameters were measured: mass and height of body and circumference of waist and hip.

Conclusions: We found that CRP levels correlated with BMI, Hct values, FVII activi-

ties and Lp(a) concentrations with Fb levels in male offspring, especially in monozygous, suggesting a link between CRP concentration and procoagulant state in offspring with familial risk of CVD.

Key words: CRP; Lipoprotein (a); Homocysteine; Hypercoagulation; Atherosclerosis; Twins

This study was supported by grant No P05B00219 from the State Committee for Scientific Research to Teresa Wesolowska and by statutory funds provided by PAM No 111–155.

Adres autorów:

*Katedra Biochemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej PAM
al. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
redbioch@sci.pam.szczecin.pl*

Piśmiennictwo:

- Albiseti M, Chan AK, McCrindle BW, Wong D, Monagle P, Andrew M. (2004) Impaired fibrinolytic activity is present in children with dyslipidemias. *Pediatr Res*;Jan 22. **2.** Bagi Z, Ungvari Z, Szollár L, Koller A. (2001) Flow-induced constriction in arterioles of hyperhomocysteinemic rats is due to impaired nitric oxide and enhanced thromboxane A2 mediation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*;21:233-237. **3.** Christ-Crain M, Meier C, Guhlmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. (2003) Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*;166:379-386. **4.** Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. (2000) C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*;149:139-150.
- Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. (1993) Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;13:1929-1836. **6.** Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. (2000) Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;20:493-499. **7.** Ford ES. (2003) C-reactive protein concentration distribution among US Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*;49(8):1353-1357. **8.** Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Veland PM. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*;277(22):775-781. **9.** Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary heart disease events in stable and unstable angina. *Lancet*;349:462-467.
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, Van de Loo J. (1994) Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM Study in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;14:54-59. **11.** Hopkins PN, Wu LW, Hunt S.C., James BC, Vincent GM, Williams RR. (1997) Lipoprotein (a) interaction with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;17:2783-2792. **12.** Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. (2002) Association of markers of systemic inflammation, C-reactive protein, serum amyloid A, and fibrinogen, with socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health*;57(9):730-733. **13.** Kim H, Marcovina SM, Edwards KL, McKnight B, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, Motulsky AG, Austin MA. (2001) Lipoprotein(a) as a risk factor for maternal cardiovascular disease-mortality in kindreds with familial combined hyperlipidemia or familial hypertriglyceridemia. *Clin Genet*;60:188-197. **14.** Koenig C, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. (1999) C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992). *Circulation*;99:237-242.
- Koenig W, Sund M, Ernst E, Keil U, Rosenthal J, Hombach V. (1991) Association between plasma viscosity and blood pressure: Results from the MONICA-Project Augsburg. *Am J Hypertens*;4:529-536. **16.** Koenig W. (2003) C-reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population? *Clin Chem*;49(8):1353-1357. **17.** Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN (1996) Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*;144(6):537-547. **18.** Lauer RM, Lee J, Clarke WR. (1988) Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels. *Pediatrics*;82:309-334. **19.** Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D. (2002) Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;21:961-967.
- Loscalzo J. (1996) The oxidant stress of homocyst(e)inemia. *J Clin Invest*;98:5-7. **21.** Meier-Evert HK, Ridker PM, Rifai N. (2002) Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentration in healthy human subjects. *Clin Chem*; 47:426-430. **22.** Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. (1996) C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ*;312:1061-1065. **23.** Morrison JA, Glueck CJ. (1981) Pediatric risk factors for adult coronary heart disease: primary atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Rev Rep*; 2:1269-1281. **24.** Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. (1998) Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*;67(2):263-270.

25. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cuttler JA, Feldman HA, Montgomery DH. (1999) Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children. Child and adolescent trial for cardiovascular health. *JAMA*;281:1189-1196. 26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*;107:499-511. 27. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, Mittleman MA, Muller JE, D'Agostino RB, Wilson PWF, Levy D. (2000) Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Population. *Circulation*;101:264-269. 28. Ridker PM. (1999) Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.*;130: 933-937. 29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. (1997) Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.*;336(14):973.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease women. *N Engl J Med.*;342(12):836-843. 31. Ritterstol L, Eikvar L, Berg K. (2003) A twin study of C-reactive protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*;169:279-282. 32. Ritterstol L, Paus B, Bohn M, Bakken A, Erikksen, Malinov MR, Berg K. (2003) Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10-year follow up-study. *J Intern Med.*; 253: 284-292. 33. Rossi GP, Narkiewicz K, Cesari M, Winnicki M. (1998) Genetic determinants of plasma and renin activity in young normotensive twins. *J Hypertens*;17:647. 34. Temelkova-Kurktscheva T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M. (2000) Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism*;51(6):743-749.
35. Torbus-Lisiecka B, Bukowska H, Jastrzębska M, Chelstowski K, Honczarenko K, Naruszewicz M. (2001) Lp(a), homocysteine and family history of early ischemic cerebral stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;11:Suppl.to No.5: 1-8. 36. von Eckerstein A, Malinov MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schoenfeld R, Kohle E, Assman G. (1994) Effect of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;14:460-464. 37. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS. (2003) Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med.*;254:132-139.



lek. M. Gola-Adamczyk¹, dr med. T. Wielkoszyński², dr med. E. Świętochowska³

Czynniki ryzyka miażdżycy w akromegalii

Akromegalia jest rzadko występującą, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), często w połączeniu z innymi zaburzeniami hormonalnymi dotyczącymi przysadki mózgowej. Nadmiernej sekrecji GH towarzyszą wysokie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) oraz inne zaburzenia metaboliczne jak nietolerancja glukozy, cukrzyca czy dyslipidemia. W grupie chorych na akromegalię odnotowano zwiększoną zachorowalność i umieralność z przyczyn naczyniowo-sercowych (4, 5), jak również przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych (6). Przyczyny tej zachorowalności i umieralności, takie jak koncentryczne pogrubienie ścian lewej komory serca, czy pogrubienie i wzrost sztywności ścian naczyń, są dość dobrze poznane i zbadane. Jednak przyczyny zmian miażdżycowych nie zostały jednoznacznie wyjaśnione, a badania dostarczają nierzadko sprzecznych informacji na ten temat. Obecność zaburzeń metabolicznych czy innych czynników ryzyka ostrych incydentów naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, nadwaga i otyłość, dodatkowo komplikują obraz kliniczny, utrudniając jednocześnie dobór odpowiedniej grupy badanej, zaś względna rzadkość występowania akromegalii w populacji ogólnej wpływa dodatkowo na niewielką liczebność badanych grup chorych (średnio około 20 badanych), i, co za tym idzie, utrudnia wnioskowanie statystyczne.

W pracach zajmujących się problemem potencjalnie szybszego rozwoju miażdżycy u pacjentów z akromegalią oceniano występowanie czynników ryzyka wieńcowego zgodnie

z najbardziej rozpowszechnionymi teoriami dotyczącymi rozwoju tego schorzenia. Na pierwszy plan wysunięto badania nad profilem lipidowym. Jak wiadomo zaburzenia lipidowe w postaci hipercholesterolemii, hipertriglicerydemii, wysokich stężeń frakcji LDL i obniżonych stężeń frakcji HDL są w chwili obecnej najczęściej badanymi i najpopularniejszymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Jednakże doniesienia literaturowe dostarczają sprzecznych danych odnośnie rozpowszechnienia zaburzeń lipidowych w grupie chorych na akromegalię. Według różnych autorów stężenia cholesterolu całkowitego są podwyższone (8), niezmienione (1, 6, 10) lub nawet obniżone (19) – w stosunku do grupy kontrolnej. Względnie stale odnotowywano podwyższone stężenia triacylogliceroli (1, 2, 6, 8) oraz niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL (2, 3, 8). W badaniach nad zachowaniem się frakcji HDL u chorych na akromegalię głównie wskazywano na zaburzenia składu tej frakcji, polegające na statystycznie znamiennej obniżeniu udziału w niej estrów cholesterolu (2).

Zgodnie z oksydacyjno-zapalną hipotezą miażdżycy, kluczowym czynnikiem ryzyka jej rozwoju jest utleniona frakcja LDL (ox-LDL), która łatwo wiąże się z proteoglikanami ściany naczyń (4), receptorem zmiatającym monocytów/makrofagów oraz, m.in., hamuje powstawanie śródbłonkowego tlenku azotu NO (13). Stężenie frakcji LDL według Arosio i wsp. (3) jest największe u chorych na akromegalię, którzy w trakcie leczenia nieznacznie obniżyli stężenia GH i IGF-1. Działanie aterogenne LDL u akromegalików może wynikać

również ze zmian w stężeniach i wzajemnym stosunku subfrakcji LDL – odnotowano spadek stężenia LDL II na korzyść wzrostu stężenia LDL III (4). Wiadomo, iż LDL III powstaje z bogatych w triacyloglicerole cząstek VLDL przy udziale lipazy wątrobowej, której aktywność ulega znaczącemu obniżeniu u chorych na akromegalię (4, 3). Według tej obserwacji wzrost stężenia frakcji LDL III jest też dość silnie, ujemnie skorelowany ze spadkiem stężenia frakcji HDL (4). Ważne jest, iż w procesie tym całkowite stężenie frakcji LDL może nie ulec zmianie i pozostać porównywalne z wartościami stwierdzanymi u osób zdrowych (4, 18, 20). Odnotować jednak należy, iż opisywano również występowanie niższych, w porównaniu z grupą kontrolną, stężeń frakcji LDL w aktywnej akromegalii (19).

U podstaw nadprodukcji lipoprotein bogatych w triacyloglicerole (głównie frakcji VLDL) u chorych na akromegalię leżą najprawdopodobniej wysokie stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1, które to czynniki zwiększają lipolizę i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, będących następnie substratem do produkcji cząstek VLDL w wątrobie (4).

Dodatkowo zwiększone u pacjentów z czynną akromegalią stężenie osoczonego białka transferującego estry cholesterolu (CEPT), które przenosi estry cholesterolu z frakcji HDL na cząstki LDL i VLDL, może sprzyjać powstawaniu LDL III i być ważnym czynnikiem ryzyka wieńcowego (4). Innych wyników dostarcza jednak praca Beentjes'a i wsp. (2), w której badano aktywność białka transferującego estry cholesterolu (CEPT) oraz acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT) estryfikującej wolny cholesterol, stwierdzając obniżoną aktywność tych enzymów zarówno w akromegalii jak i w niedoborze hormonu wzrostu, co przemawiałoby raczej za obniżeniem ryzyka rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych. W pracy tej wykazano również bezpośredni związek pomiędzy wysokimi wartościami stężeń IGF-1 z obniżeniem aktywności LCAT i CEPT (2).

Przedwczesna miażdżycza u pacjentów z akromegalią wiązana jest również z podwyższonymi stężeniami cholesterolu remnantów lipoprotein (RLP-C), które biorą udział w modyfikacji oksydacyjnej frakcji LDL oraz pobudzają powstawanie komórek piankowatych. Ze względu na dużą zawartość triacylogliceroli w remnantach, podwyższenie stężenia tej frakcji przynajmniej częściowo wyjaśnia występującą często w akromegalii hipertriglicerydemię (6), co prowadzi do wniosku, iż w tej jednostce zaburzony może być katabolizm innych powstających w okresie poposilkowym lipoprotein bogatych w triacyloglicerole.

Jednym z czynników o działaniu przeciwmiażdżycowym i przeciwzapalnym badanym w akromegalii jest adiponektyna. Jej stężenia pozostają wysokie przy wysokich wartościach cholesterolu frakcji HDL, jak również u otyłych chorych z akromegalią. Brak korelacji u nich między stężeniem adiponektyny a BMI tłumaczony jest mniejszą objętością tkanki tłuszczowej u akromegalików w stosunku do grupy kontrolnej (5). Ten sam autor wskazuje również na obecność obniżonych stężeń leptyny (5) u pacjentów grupy badanej. Wykazano m.in., że *in vitro* leptyna stymuluje wydzielanie GH z komórek guza i w sprzężeniu zwrotnym wysokie wartości GH powodują obniżenie stężenia leptyny i, co za tym idzie, wzrostu ilości tkanki tłuszczowej. U akromegalików stężenie leptyny było niższe w stosunku do grupy kontrolnej, natomiast po leczeniu nie zaobserwowano zmian w BMI pomimo wzrostu stężenia tego hormonu (20).

Innym, niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy, potwierdzonym licznymi badaniami doświadczalnymi i obserwacjami epidemiologicznymi, jest wysokie stężenie homocysteiny (10, 11, 16). Stężenie tego aminotiolu zależy m.in. od wieku i płci – wysokie stężenia występują częściej u mężczyzn i kobiet po menopauzie (15, 16). Hiperhomocysteinemia występuje również w niektórych chorobach powiązanych z zaburzeniami endokrynologicznymi i w nowotworach (16), a homocysteina uczestniczy niemal we wszystkich etapach aterogenezy – począwszy od promocji dysfunkcji śródbłonna, aż do etapu destabilizacji dojrzałych zmian miażdżycowych i inicjowania ostrych incydentów naczyniowych (11). Tionyluje ona apolipoproteinę B oraz inne białka występujące na powierzchni śródbłonna i wewnątrz ściany naczyniowej, przy czym szczególnie aktywną chemicznie formą homocysteiny jest jej tio-lakton (12). Wysokie stężenie homocysteiny jest ponadto ważnym czynnikiem destabilizującym równowagę redoks i przesuującym je w kierunku powstawania nadmiernych ilości reaktywnych form tlenu, pośrednio przyczyniając się do nasilenia modyfikacji oksydacyjnej frakcji LDL (13, 14, 15). Homocysteina zmienia również funkcję śródbłonna z antykoagulacyjnej na prokoagulacyjną (10, 12) oraz zwiększa gotowość zakrzepową poprzez m.in. zwiększenie agregacji płytek krwi i przyspieszone formowanie skrzepu w miejscu uszkodzenia śródbłonna (14). Wysoce prawdopodobne jest również jej działanie mitogenne na komórki mięśniówki gładkiej śródbłonna (14), choć niektórzy autorzy sugerują, że zachodzi tu jedynie wzrost syntezy DNA i mRNA w tych komórkach oraz zwiększenie ich migracji (15). Jednak w analizowanych pracach homocysteina była najrzadziej badanym parametrem

trem, a częstość występowania hiperhomocysteinemii u akromegalików w jednej z tych prac nie różniła się od częstości występowania w ogólnej populacji (18).

Kolejnym czynnikiem ryzyka miażdżycy, którego stężenie zależy od wydzielanych w nadmiarze w akromegalii GH i IGF-1, jest lipoproteina (a). Lp(a) hamuje fibrylizę, hamując proteolityczne powstawanie plazminogenu z plazminy (17) oraz zmniejsza syntezę TGF β , co nasila proliferację komórek gładkich i ich migrację do warstwy podśródbłonkowej (17, 21). Zauważono, że wielkość stężenia GH wpływa na stężenie Lp(a) w surowicy chorych na akromegalię (3), oraz iż stężenie tej lipoproteiny spada zarówno po operacyjnym leczeniu hormonalnie czynnego guza jak i po leczeniu analogiem somatostatyny (19). Obserwowane w akromegalii podwyższone stężenie Lp(a) (2, 3, 17) ulegało obniżeniu równoległe z normalizacją stężeń IGF-1 zachodzącą podczas terapii (18). W kontekście wzrostu stężenia Lp(a) znaczenia nabiera rola TGF β . Sądzi się, że ta cytokina może hamować proliferację mięśni gładkich naczyń, stymulować formowanie się macierzy wewnątrzkomórkowej oraz działać przeciwzapalnie (21). W trakcie formowania się ogniska miażdżycowego obserwuje się często obniżenie stężenia tej cytokiny (17), szczególnie w przypadkach współistnienia zwiększonego stężenia Lp(a). W pracach dotyczących akromegalii nie zajęto się szerzej tym problemem pomimo obserwowanych wysokich stężeń Lp(a) i markerów stanu zapalnego, takich jak CRP czy fibrynogen (8, 18, 19).

Powyższe krótkie zestawienie pozostawia problem przyczyn przyspieszonego rozwoju miażdżycy u chorych na akromegalię nadal otwarty. Wyniki większości badań są niejednoznaczne, a części nawet sprzeczne. Niektórzy autorzy skłonni są nawet sugerować, że częstość występowania miażdżycy w akromegalii jest porównywalna do grupy kontrolnej (9). Niejasna jest rola IGF-1 – cytokiny związanej z patogenezą akromegalii. Niewątpliwie ma ona silne związki z czynnikami ryzyka miażdżycy, choć postuluje się również możliwe działanie ochronne na podstawie obserwacji, iż stężenia IGF-1 były wysokie u pacjentów bez stwierdzonej miażdżycy a obniżone u chorych z miażdżycą (7). Wiadomo, iż IGF-1, który silnie wiąże się z powierzchnią śródbłonka, zwiększa syntezę tlenu azotu, a zatem wpływa pozytywnie na rozkurcz naczyń oraz zmniejsza adhezję i agregację płytek krwi. Stąd część autorów skłonnych jest podzielać zdanie, że w akromegalii wysokie stężenia IGF-1 mogą, szczególnie miejscowo, chronić przed procesem miażdżycowym, szczególnie przy wysokich stężeniach insuliny i niekorzystnym profilu lipidowym (8, 9). Niewątpliwie wskazana jest

więc wnikliwsza ocena roli IGF1 i dalsze szczegółowe badanie pozostałych czynników ryzyka chorób naczyniowych w akromegalii. Być może dalsze poszukiwania wskażą szlak patogenetyczny rozwoju miażdżycy w tej rzadkiej chorobie lub wykluczą istnienie tego problemu.

Streszczenie

Praca prezentuje aktualny przegląd piśmiennictwa wiążącego występowanie szybszego rozwoju miażdżycy u chorych na akromegalię. Dostępne dane literaturowe nie dostarczają jednak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ten związek sugerując jedynie, iż zaburzenia lipidowe występujące w akromegalii mogą mieć zróżnicowane podłoże patofizjologiczne. Jednocześnie wydaje się, że dyslipidemia nie jest jedynym czynnikiem ryzyka naczyniowo-sercowego u pacjentów z akromegalią – ważną rolę w promowaniu rozwoju miażdżycy mogą odgrywać m.in. niektóre cytokiny i czynniki wzrostu (TGF β , IGF-1). Wyjaśnienie rzeczywistego udziału czynników odpowiedzialnych za aterosclerozę w akromegalii obecnie nie jest jednak możliwe i wymaga dalszych badań.

Abstract

At this study we present actual review of works containing possible connections between premature atherosclerosis and acromegaly. Presented datas were difficult to interpret because of dissimilarities in achieved results and lack of scientific evidences for existence of this connection, suggested only that dislipidemia in acromegaly might have different pathological pathways. It occur that other possible cardiovascular risk factors as cytokines and growth factors like TGF β and IGF-1 might play an important role in promoting atherosclerosis. We think actual datas do not present whole view on the problem of premature atherosclerosis in acromegaly and further study are necessary.

Adres autorów:

Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
Wydział Lekarski w Zabrze

¹Studenckie Koła Naukowe przy Katedrze Chemii oraz Zakładzie Biochemii Klinicznej ŚLAM, rokchemm@infomed.slam.katowice.pl

²Katedra i Zakład Chemii

41-808 Zabrze 8, ul. Jordana 19

³Zakład Biochemii Klinicznej ŚLAM

Piśmiennictwo:

1. Jurand J., Oliver M.F. Effect of human growth hormone on fatty acid composition of serum lipids; *Atherosclerosis* 1970,11:141. 2. Beentjes J.A.M. i wsp. Low plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone deficient and acromegalic men: role in altered high density lipoproteins; *Atherosclerosis* 2000,153:491. 3. Arosio M. i wsp. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy; *Atherosclerosis* 2000 ,151:551. 4. Tan K.C.B. i wsp. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and IGF-1; *Atherosclerosis* 1997, 129:59,
5. Ronchi C.L. i wsp. Circulating adiponectin levels and cardiovascular risk factors in acromegalic patients; *European Journal of Endocrinology* 2004, 150:663. 6. Twickler Th.B. i wsp. The atherogenic plasma remnant-like particle cholesterol concentration is increased in the fasting postprandial state in active acromegalic patients; *Clinical Endocrinology* 2001, 55:69. 7. Otsuki M. i wsp. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients; *Clinical Endocrinology* 2001, 54: 791. 8. Colao A., Marzullo P., Lombardi G. Effect of six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly; *Eur. J. Endocrin.* 2002, 146: 303. 9. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management; *Endocr. Rev.* 2004, 25:102,
10. Jacobsen D.W. i wsp. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease; *Clin. Chem.* 1998, 44:8(B):1833. 11. Bostom A.G., Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis. *Circulation* 1999,99:2361. 12. Langman L.J., Cole D.E.C. Homocysteine: cholesterol of 90s?; *Clin. Chim. Acta* 1999, 286: 63. 13. Wasilewska A., Łysiak-Szydłowska W. Rola homocysteiny jako źródła dysfunkcji śródbłonna naczyń: niezależny czynnik ryzyka miażdżycy; *Żyw. Człow. Metabol.* 1999, 3:255. 14. Welch G.N. Loscalzo J. Homocysteine and atherotrombosis; *N. Engl. J. Med.* 1998, 9:1042,
15. Nowakowski P., Wocial B., Berent H., Gurba H. Homocysteina jako czynnik ryzyka zmian naczyniowych; *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997, 97:281. 16. Domagała B., Sanak M., Czachór R., Szczeklik A. Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic; *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997, 98:153. 17. Świętochowska E. i wsp. Ocena stężeń Lp(a) oraz wybranych wskaźników odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddawanych zabiegom endarterektomii tętnic szyjnych; *Czynniki Ryzyka*, 2003, 2-4 (40/41/42), 48. 18. Sesmilo G. i wsp. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-1 levels with the GH antagonist Pegvisomant; *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2002, 87:1692. 19. Parkinson C. i wsp. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly; *Clin. Endocrin.* 2002, 56:303,
20. Popovic V., Damjanovic S., Dieguez C., Casanueva FF. Leptin and the pituitary; *Pituitary* 2001, 4:7. 21. Grainer D.J. Transforming growth factor β and atherosclerosis: So far, so good for the protective cytokine hypothesis; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24:399.



lek. M. Woś^{1/}, lek B. Kieć-Wilk^{2/}; stud. med. M. Kieć^{2/}, dr med. T. Sacha^{3/}

Fizjologiczna rola białek biologicznie czynnych: adiponektyny i leptyny

Wstęp

Biała tkanka tłuszczowa (white adipose tissue–WAT), oprócz właściwości magazynowania energii w formie triglicerydów, jest również narządem endokrynnym mającym zdolność wydzielania białek posiadających aktywność biologiczną. Są to tzw. adipokiny, których oddziaływanie na procesy fizjologiczne i patologiczne stwierdzono w różnych tkankach (3, 7, 14, 23, 24). Adipokiny możemy podzielić zależnie od ich budowy białkowej, czy też w zależności od funkcji jaką pełnią. Grupy te zawierają: klasyczne cytokiny, takie jak np. TNF alfa, IL-6, IL-8, leptynę, czynniki wzrostu, np. TGF-beta czy też białka alternatywnej drogi komplementu, jak np. adiposyna. Stwierdza się wśród nich także białka biorące udział w homeostazie metabolizmu glukozy jak na przykład adiponektyna czy rezystyna; czynniki biorące udział w angiogenezie, jak czynnik wzrostu nabłonka naczyń (VEGF), czy regulacji ciśnienia krwi: angiotensynogen (24). Zwiększone wytwarzanie tych cytokin wiąże się z występowaniem insulinooporności, dysfunkcji śródbłonna naczyń, nadciśnienia tętniczego oraz promuje rozwój miażdżycy naczyń, będącej wiodącą przyczyną zgonów. Zapobieganie i leczenie wspomnianych schorzeń stanowi jeden z ważniejszych problemów medycyny XXI wieku (3, 14).

W pracy dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na temat fizjologicznej roli dwóch z wymienionych powyżej białek: adiponektyny i leptyny. Uważa się, iż zmiany stężenia tych adipokin we krwi mogą stanowić marker istot-

ny w monitorowaniu zespołu metabolicznego, będącego konsekwencją otyłości, a przebiegającego z insulinoopornością, hiperinsulinemią, hipertriglicerydemią, nadciśnieniem tętniczym i spadkiem tzw. „ochronnej” frakcji lipidowej HDL (3, 7, 8). Wymienione powyżej zaburzenia, wraz ze zmienionym stężeniem leptyny i adiponektyny, mają udowodniony związek z aktywacją angiogenezy (1, 7, 8).

Angiopatia jest jednym z objawów występujących z dużą częstością u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze (21, 26). Zmiany w naczyniach prowadzące do angiopatii są wynikiem bezpośrednio otyłości (obecność patologicznych lipoprotein czy kwasów tłuszczowych), bądź pośrednio, przez wywoływane otyłością zaburzenia, takie jak np. hiperinsulinemia. Polegają one na, wynikającym z upośledzenia funkcji śródbłonna, wzroście napięcia (skurczu) naczyń, jak i ich przebudowie. To zaś związane jest zarówno z nasileniem patologicznej angiogenezy (ilości ułomnych kapilar), proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń i syntezy białek podścieliska (patologicznej przebudowy ściany naczynia) (5, 14).

Adiponektyna

Adiponektyna (AdpQ) jest białkiem o strukturze podobnej do kolagenu, o masie molekularnej 30 kDa. Zbudowana jest z 244 aminokwasów i występuje w osoczu zdrowego organizmu w stosunkowo wysokim stężeniu (5–30 $\mu\text{mol/l}$), co stanowi 0,01% całkowitego białka występującego w osoczu. Adiponektyna

indukowana jest podczas różnicowania się adipocytów i wydzielanie jej stymulowane jest przez insulinę (15). Poziom adiponektyny jest największy w ciągu dnia, z najwyższym stężeniem w godzinach przedpołudniowych (6). Adiponektyna wpływa na metabolizm zarówno glukozy jak i lipidów (23). Stężenie adiponektyny w surowicy krwi jest odwrotnie proporcjonalne do indeksu masy ciała (body mass index; BMI), a zwłaszcza ilości trzewnej tkanki tłuszczowej (7, 15, 14, 23). Gen kodujący adiponektynę został opisany w 1995 r. przez Scherera i współ. (7). Jest on zlokalizowany na chromosomie 3q27, w pobliżu loci genów odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy, zespołu metabolicznego i choroby niedokrwiennej serca (3, 14).

Adiponektyna działa poprzez receptory: Adipo-R1 znajdujące się w mięśniach szkieletowych i Adipo-R2 na hepatocytach. Ponadto ostatnio wykazano także, że T-cadheryna służy jako receptor dla hexamerycznej, ciężkiej formy molekularnej cząsteczki adiponektyny (15). Pobudzenie tych receptorów powoduje aktywację szlaków komórkowych: AMP-zależnej kinazy (AMPK) i białkowej kinazy aktywowanej mitogenem p38 (MAPKp38).

Aktywacja czynników transkrypcyjnych, np. PPAR-alfa przez AdpQ, nasila ekspresję genów biorących udział w betaoksydacji kwasów tłuszczowych, wzroście wychwyty glukozy, nasila hamujący wpływ insuliny na glukoneogenezę, zwiększa insulinowrażliwość. Tą drogą AdpQ wykazuje działanie nasilające przemiany lipidów i glukozy, działając przeciwmiażdżycowo, chroniąc śródbłonek. Wykazano ponadto, że adiponektyna hamuje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich ścian naczyń, hamując patologiczny „remodeling” naczyń. Fizjologiczne stężenie adiponektyny w sposób istotny zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych, przez co hamuje przyleganie komórek odczynu zapalnego do komórek śródbłonna, ich migrację i inicjację rozwoju blaszki miażdżycowej (3, 12, 14, 16, 20, 23).

Adiponektyna stanowi marker wrażliwości na insulinę, toteż jest pomocna w ustaleniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u ludzi. Użycie rekombinowanej adiponektyny może u niektórych pacjentów być korzystne w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym (15, 25).

Chociaż adiponektyna wydzielana jest tylko przez tkankę tłuszczową, to jej stężenie, w przeciwieństwie do innych adipokin, jest paradoksalnie niższe w otyłości. Mechanizm tej negatywnej korelacji jest jak dotąd niewyjaśniony. Stwierdzono, że zmiany poziomu adiponektyny nie poprzedzają wystąpienia otyłości i dopiero otyłość powoduje spadek jej stężenia we krwi (3, 4, 14).

Hipoadiponektynemia związana jest z insulinooopornością i hiperinsulinemią, wiążąc się z ryzykiem rozwinięcia cukrzycy typu drugiego (17). Występuje w otyłości, cukrzycy typu II – zwłaszcza z towarzyszącą makroangiopatią, w przebiegu zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń, choroby wieńcowej, ale i w ograniczonej lipodystrofii (3, 7, 12, 14, 23, 26). Niski poziom adiponektyny jest również czynnikiem ryzyka dla wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (15, 16). Interesujące jest to, że wykazano, iż stężenie adiponektyny obniża się wraz z nasileniem retinopatii nadciśnieniowej, nawet po skorygowaniu innych promiażdżycowych czynników ryzyka, co sugerować może, że do wystąpienia retinopatii potrzebny jest pewien krytyczny poziom adiponektyny (26). Także genetyczny polimorfizm genu adiponektyny może wywoływać spadek produkcji i sekrecji adiponektyny. Zjawisko to może być przynajmniej częściowo odpowiedzialne za powstanie insulinoooporności i wystąpienie cukrzycy, jak również za typowe dla tej choroby i zespołu metabolicznego upośledzenie funkcji śródbłonna (14).

Natomiast podwyższenie poziomu adiponektyny (hiperadiponektynemia) związane jest z mniejszą częstością wystąpienia cukrzycy typu drugiego: obserwuje się je w przebiegu niewydolności nerek, jadłowstrętu psychicznego, przy spadku masy ciała czy w uogólnionej lipodystrofii (10, 14). Stężenie adiponektyny wzrasta również po chirurgicznym leczeniu otyłości (3). Wzrost stężenia adiponektyny związany jest także z obniżeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, co z kolei związane jest ze wzrostem wrażliwości na insulinę i zmniejszeniem stężenia lipidów oraz CRP (17). W badaniach populacyjnych stwierdzono ponadto, że poziom adiponektyny jest wyższy wśród rasy kaukaskiej niż azjatyckiej (14, 25).

Stwierdzono odwrotną korelację między stężeniem mRNA adiponektyny i stężeniem C-reaktywnym (CRP), będącego markerem aktywnego procesu zapalnego, a poziomem adiponektyny w podskórnej tkance tłuszczowej u ludzi z angiograficznie stwierdzoną miażdżycą (14, 16, 10).

Adiponektyna hamuje też proliferację mielomonocytarnych komórek progenitorowych szpiku i indukuje ich apoptozę poprzez redukcję ekspresji antyapoptotycznego genu Bcl-2 (1).

Leptyna

Drugą, ważną dla patologii otyłości adipokiną jest leptyna. Leptyna odkryta została w 1994 r. Jest ona białkiem zbudowanym ze

167 aminokwasów o strukturalnym podobieństwie do cytokin. Gen kodujący leptynę u ludzi leży na chromosomie 7alfa 31. 3 i zbudowany jest z 3 egzonów oraz 2 intronów (2, 18).

Synteza tego czynnika zachodzi głównie w tkance tłuszczowej, ale jego generację stwierdzono też w przysadce, w łożysku, śluzówce dna żołądka, mięśniach szkieletowych i nabłonku gruczołów sutkowych (2, 15, 18).

Synteza i wydzielanie leptyny przez adipocyty pobudzane jest przez insulinę, glikokortykoidy, estrogeny i cytokiny (TNF alfa, IL-1), a także przez infekcję (endotoksynemię). Natomiast hamujący wpływ na wydzielanie leptyny wywiera aktywacja układu sympatycznego i testosteron. Także hormon wzrostu (GH) zmniejsza generację leptyny u ludzi, natomiast zwiększa u szczurów (2, 18).

Generacja leptyny jest dwukrotnie większa u kobiet niż u mężczyzn i u ludzi ma charakter pulsacyjny (2, 15). W ciągu doby leptyna wydzielana jest w 32 pulsach, krążąc w 80% jako 16Da białko związane z białkami osocza; czas połowicy jej rozpadu wynosi 25 min (2, 15, 18). Leptyna wydalana jest głównie przez nerki (18). Stężenie leptyny we krwi spada po rozpoczęciu głodzenia i nie wzrasta po spożyciu pojedynczych posiłków, ale długofalowo skorelowane jest z poziomem insuliny. Receptor leptyny należy do rodziny klasy 1 receptorów cytokinowych, do których należą także receptory dla interleukiny 6 (IL 6), czynnika hamującego białaczkę (LIF), czynnika stymulującego kolonię granulocytów (GCSF) (18). Receptor leptyny występuje w 6 izoformach. ObRb, zwany formą długą, zlokalizowany jest w podwzgórze a jego aktywacja jest modulowana przez neuropeptyd Y, białko AgRP i propiomelanokortynę (POMC) (2, 5, 9, 18, 21). Natomiast forma krótka tego receptora występuje w splocie naczyniówki, nabłonku naczyń, nerkach, wątrobie, płucach i gonadach. Receptor ObRb wykryto także w naczyniach oraz w komórkach endothelium. Jego aktywacja sprzyja proliferacji śródbłonka i angiogenezie. Mutacja w genie ob u ludzi występuje rzadko (po raz pierwszy stwierdzono w 1997 r.) i powoduje żarłoczność, chorobliwą otyłość, podwzgórzowy hipogonadyzm, upośledzenie wzrostu. U ludzi nie stwierdzono natomiast hiperinsulinemii, hiperglikemii, hiperkortyzolemii i hipotermii obserwowanych w badaniach na zwierzętach (18, 21).

Leptyna wpływa także bezpośrednio na komórki immunologiczne (spadek stężenia leptyny powoduje spadek aktywności układu immunologicznego). Zmniejsza także odpowiedź prozapalną poprzez wzrost ilości limfocytów produkujących IL-2, IFN alfa i TNF alfa, a hamując ilość limfocytów produkujących IL-4, IL-5 i IL-10. Brak leptyny lub oporność na lep-

tynę powoduje uszkodzenie odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów T (2, 12).

Działanie leptyny na poszczególne narządy

W ostatnich latach wykazano, że nie tylko podwzgórze ale i większość tkanek jest wrażliwe na działanie leptyny.

W układzie dokrewnym leptyna wpływa na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową i okazała się być hormonem koniecznym do procesu dojrzewania (4, 8, 18). Leptyna działa również bezpośrednio na jajniki (stwierdzono tu też receptory dla leptyny). Jej wysokie stężenie może hamować syntezę estradiolu poprzez hamowanie steroidogenezy w komórkach ziarnistych i tekalnych i współdziałać z rozwojem dojrzewania oocytów i pęcherzyków (2, 18).

Leptyna syntetyzowana jest również w komórkach tłuszczowych sutków we wczesnym okresie ciąży i w trakcie laktacji, a występując w mleku ludzkim powoduje modyfikację odpowiedzi immunologicznej i funkcji jelit, termoregulacji, homeostazy endokrynej i metabolicznej u noworodka (2, 18).

Leptyna bierze również udział w fizjologii układu pokarmowego. Leptynę i jej mRNA wykryto w ludzkich komórkach śluzówki żołądka, komórkach endokrynych i w komórkach dna żołądka szczurów. Na koncentrację leptyny w komórkach żołądka wpływa sposób odżywiania, skład pożywienia, jak i egzogenna cholecystokinina, sekretyna i pentagastryna. Receptory leptyny wykryte w ludzkiej śluzówce dna żołądka i jelitach wskazują, że jelita są bezpośrednim celem działania żołądkowej leptyny, a bezpośredni sygnał dla wydzielania leptyny w jelicie może być związany z absorpcją pokarmów i motoryką jelit. Ponadto leptyna bierze również udział w podtrzymaniu integralności komórek nabłonka żołądka i gastroprotekcji, a zwłaszcza udowodniono jej ochronny wpływ na śluzówkę żołądka uszkodzoną etanolem (2, 18).

Innym narządem w układzie pokarmowym, w którym stwierdzono wpływ leptyny, jest wątroba. W hepatocytach leptyna reguluje transport glukozy i zmiana jej poziomu może powodować insulinooporność hepatocytów. Wykazano również, że leptyna odpowiedzialna jest za wzrost syntezy kwasów tłuszczowych w komórkach wątroby. W przebiegu marskości wątroby dochodzi do wzrostu jej stężenia w surowicy krwi, co sugerować może, iż wątroba, podobnie jak nerki, bierze udział w syntezie i degradacji leptyny (2, 18).

Nerki są narządem, w którym nie tylko toczą się przemiany metaboliczne leptyny i jej wydalanie z organizmu, ale są też miejscem działania leptyny. Leptyna stymuluje prolife-

rację komórek kłębuszków nerkowych oraz produkcję kolagenu typu IV. Wysoki poziom leptyny prowadzi do uszkodzenia kłębuszków, glomerulosklerozy i proteinurii. W komórkach mezangialnych natomiast leptyna reguluje syntezę TGF-beta 1 oraz stymuluje transport glukozy i kolagenu typu I. Podanie dożylnie leptyny powoduje wzrost diurezy i natriurezy, co może skutkować obniżeniem ciśnienia tętniczego (1, 2, 11).

W obrębie płuc leptyna może być uważana za neurohormonalny modulator układu oddechowego oraz działać jak czynnik wzrostu. Wywiera również wpływ na dojrzewanie pęcherzykowych fibroblastów i różnicowanie nabłonka, a w konsekwencji na produkcję surfaktantu. Jest wysoce prawdopodobne, że zmiana stężenia leptyny lub oporność na leptynę może grać rolę w związanych z otyłością zaburzeniach oddychania, takich jak zespół bezdechu nocnego lub zespół hipowentylacji związanej z otyłością (2).

Mechanizm regulacji otyłości przez leptynę jest złożony. Początkowo uważano, że leptyna odgrywa podstawową rolę jako hormon działający przeciw otyłości, jednak badania ostatnich lat, w toku których wykryto powszechnie występującą w otyłości oporność na leptynę, zaprzeczają tej hipotezie. Hiperleptynemia zdaje się indukować w tkankach oporność na leptynę i prawdopodobnie gra rolę w rozwoju otyłości. U podstaw tej oporności leży zaburzenie regulacji syntezy i/lub sekrecji leptyny, upośledzenie jej transportu w obrębie centralnego systemu nerwowego i obniżenie ilości jej receptorów na komórkach receptorów, jak i współdziałanie z innymi modulatorami apetytu. Hiperleptynemia stanowi podstawową cechę otyłości u ludzi, a BMI (body mass index) jest najlepszym wskaźnikiem koncentracji krążącej leptyny. Jednak u ok. 5% otyłej populacji może mieć „relatywny” niedobór leptyny i odnosić korzyść z terapii leptyną (15, 18).

Wysokie stężenie endogennej leptyny nie zapobiega jednak otyłości u ludzi i innych ssaków, a spadek wagi po obwodowym lub centralnym podaniu leptyny jest ograniczony do niewielkiej redukcji podskórnej tkanki tłuszczowej. Natomiast niskie stężenie leptyny może współuczestniczyć w rozwoju otyłości, gdyż jej relatywnie niskie stężenie rozpoznawane jest jako sygnał głodzenia, co prowadzi do wzrostu zapotrzebowania na energię czyli wzrostu apetytu. Stężenie leptyny w surowicy krwi skorelowane jest wprost proporcjonalnie z masą ciała, wpływa na ilość spożywanych pokarmów i zmienia się w zależności od wahań równowagi energetycznej ustroju (2, 5, 9, 14, 18, 21).

Udowodniono, że otyłość u ludzi związana jest ze wzrostem stężenia leptyny w surowicy

jak i w tkance tłuszczowej, i że występuje zależne od leptyny funkcjonalne powiązanie między masą tkanki tłuszczowej a komórkami nabłonkowymi promującymi angiogenezę (w celu utrzymania równowagi między zaopatrzeniem w krew a wielkością tkanki tłuszczowej) (5). Rola leptyny w regulacji wagi ciała może również obejmować interakcje z innym układem sygnałów metabolicznych sterowanych insuliną czy glikokortykoidami, które to hormony regulują wydzielanie podobnych neuroprzekazników w mózgu, biorąc udział w regulacji uczucia głodu, sytości i utrzymania wagi. Współdziałanie leptyny z insuliną, hormonem wzrostu czy innymi czynnikami wzrostu regulującymi metabolizm naszego organizmu wymaga dalszych badań. Stwierdzono istotny związek pomiędzy stężeniem leptyny a jej wpływem na angiogenezę i hematopoezę (8, 18, 21, 22). Pobudzenie receptorów leptynowych obecnych na komórkach endotelialnych prowadzi do wzrostu proliferacji i migracji komórek śródbłonka oraz ich przeżycia, czyli sprzyja angiogenezie (1, 5, 13, 22). W badaniach *in vivo* stwierdzono że leptyna wywołuje neowaskularyzację w rogówkach zdrowych szczurów (21). *In vitro* zaobserwowano powstawanie, pod wpływem leptyny, naczyń podobnych do włosowatych, o wzmożonej ilości kolagenu w ich ścianie (1, 21). Stwierdzono również aktywowaną leptyną proliferację naczyń mikro- i makrokrążenia u dorosłych ludzi, a efekt ten jest prawdopodobnie związany z zaburzeniami regulacji cyklu komórkowego przez geny białek p53 i p21 (1). Retinopatia występująca w przebiegu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy skorelowana jest ze stężeniem leptyny we krwi (26).

Leptyna poprzez nasilenie neoangiogenezy i proliferacji komórek endotelialnych przypomina działaniem VEGF. Podobnie jak ten czynnik proangiogeniczny, leptyna aktywuje ekspresję genu bcl-2, hamując apoptozę komórek śródbłonka (1, 13). Zwiększenie syntezy białek podścieliska wiąże się z wpływem leptyny na sztywność naczyń (8, 22). Wzmagając patologiczną angiogenezę, leptyna wpływa na rozrost blaszki miażdżycowej. Ten efekt leptyny jest niezwykle istotny dla przebiegu chorób związanych z patologicznymi zmianami w naczyniach, takimi jak np. cukrzyca typu II czy nadciśnienie tętnicze (13).

Wykazano również, że leptyna po podaniu dożylnym lub dokomorowym wywołuje aktywację układu sympatycznego. Przewlekłe dożylnie (lub do tętnicy szyjnej) podawanie leptyny w dużych dawkach powoduje wzrost tętna i ciśnienia tętniczego u szczurów. Ponadto stężenie leptyny w surowicy krwi koreluje ze stopniem retinopatii nadciśnieniowej. Z drugiej strony leptyna aktywuje uwalnianie tlenu

azotu (NO) z komórek śródbłonna i z tym można wiązać wazodilatacyjny i obniżający ciśnienie tętnicze efekt obserwowany doświadczalnie zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* (1, 8, 9, 11, 19).

Podsumowując, leptyna wydaje się wywierać równoważące się wpływy na regulację ciśnienia tętniczego stymulując odpowiedź presyjną przypisywaną aktywacji układu sympatycznego i obniżając ciśnienie w mechanizmie zależnym od uwalnianego NO (11).

Leptyna jest również hormonem związanym ze stresem, mianowicie pod wpływem stresu (jakim np. jest ciężka choroba organizmu) dochodzi do spadku leptyny, a spadek ten jest z kolei sygnałem dla neuroendokrynej reakcji organizmu(4).

Zakończenie

Adiponektyna i leptyna, o nadal jeszcze nie do końca poznanej roli w organizmie, wydają się być ważnymi czynnikami uczestniczącymi w fizjologicznych jak i patologicznych procesach toczących się w organizmie. Podkreślana jest rola jaką te adipocytokiny mogą pełnić w naczyniowych powikłaniach (angiopatii), zespołach metabolicznych i cukrzycy (1, 3, 7, 8).

Streszczenie

Adiponektyna i leptyna, białka biologicznie czynne, odgrywają w organizmie istotną rolę zarówno w procesach fizjologicznych jak i patologicznych. Adiponektyna wykazuje działanie regulujące przemiany lipidów i glukozy, a jej działanie przeciw miażdżycowe polega na hamowaniu adhezji i migracji komórek odczynu zapalnego i akumulacji przez nie lipidów, a także na ochronie komórek mięśni gładkich. Leptyna to białko, które oprócz regulacji apetytu i przemian metabolicznych ma istotny związek z angiogenezą i hematopoezą. Pobudzenie receptorów leptynowych na komórkach śródbłonna prowadzi do nasilenia proliferacji i migracji komórek śródbłonna

oraz zwiększenia długości jej przeżywania czyli sprzyja angiogenezie. Zmiana stężenia tych adipokinin we krwi stanowić może istotny marker postępującej patologii w monitorowaniu zespołu metabolicznego, łączący nieprawidłowości metabolizmu bezpośrednio prowadzące do cukrzycy typu 2 z patologią naczyń, jak i chorób układu krążenia.

Abstract

Adiponectin and leptin, biological active proteins, are trace elements playing an important role in physiological and pathological processes of organism. Adiponectin regulates lipide and glucose metabolism, has antiarteriosclerotic activity-brakes adhesion and migration inflammatory cells and protects smooth muscles cells. Leptin is protein, which besides regulation appetite and metabolism, is connected with angiogenesis and hematopoiesis. Stimulation of leptin's receptores on endothelial cells intensificate proliferation and migration those cells and increase survival time, promotes angiogenesis. Changes of concentration those adipokinies in the blood are involved in monitoring the metabolic syndrom, which connects metabolic abnormality, causes diabetes mellitus type 2 with vesseles pathology and circulatory system diseases.

Adres autorów:

¹*Oddział Okulistyki Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera, os. Złotej Jesieni 1*

31-862 Kraków

mjwos@poczta.onet.pl

²*Zakład Biochemii Klinicznej*

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego ul. Kopernika 15A

³*Katedra i Klinika Hematologii*

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego ul. Kopernika 17

31-501 Kraków

Piśmiennictwo:

1. Arthwohl M., Roden M., Holzenbein T.: Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cell. *Internat. J. Obesity.* 2002; 26:577-580. 2. Baratta M.: Leptin-from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med. Sci. Monit.* 2002;8(12):282-292. 3. Beltowski J.: Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Med. Sci. Monit.* 2003;9(2):55-61. 4. Bornstein S.: Is leptin a stress related peptide. *Nature Medicine.* 1997;3,9:937.

5. Bouloumie A., Drexler H., Lafontan M.: Leptin, the Product of Ob. Gene, Promotes Angiogenesis. *Circ. Res.* 1998;83:1059-1066. 6. Calvani M., Scarfone A., Granato L., Mora E., Nanni G.: Restoration of Adiponectin Pulsatility in Severely Obese Subjects After Weight Loss. *Diabetes.* 2004;53,4,939-947. 7. Chandran M., Phillips S.: Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diab. Care.* 2003;26,8:2442-2450. 8. Cooke J., Oka R.: Does Leptin Cause Vascular Disease. *Circulation.* 2002;106:1904-1905. 9. Correia M., Morgan D., Sivitz W.: Leptin acts in the Central Nervous System to Produce Dose-Dependent Changes in Arterial Pressure. *Hypertension.* 2001;37:936-942.

10. Duncan B., Schmidt M., Pankow J., Bang H., Couper D.: Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2473-2478.
11. Fruhbeck G.: Pivotal Role of Nitric Oxide in the Control of Blood Pressure After Leptin Administration. *Diabetes*. 1999;48:903-908.
12. Furuhashi M., Ura N., Moniwa N., Shinshi Y., Kouzu H.: Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. 2004;27,9:2217-2221.
13. Goetze S., Bungenstock A., Czupalla C.: Leptin induces Endothelial Cell Migration Through Akt, Which is inhibited by PPAR gamma-Ligands. *Hypertension*. 2002;40:748-754.
14. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S.: Adiponectin and metabolic syndrome. *Am. Heart Ass. Jan.* 2004; 24(1):29-33.
15. Meier U., Gressner A.: Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry*. 2004;50,9:1511-1525.
16. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003;14: 561-566.
17. Pischon T., Girman C., Hotamisligil G., Rifai N.: Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *JAMA*. 2004; 291,14: 1730-1737.
18. Rexford S., Flier A. & J.: Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:413-37.
19. Schafer K., Halle M., Goeschen C.: Leptin Promotes Vascular Remodeling and Neointimal Growth in Mice. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24: 112-117.
20. Schulze M., Schai I., Rimm E., Li T.: Adiponectin and Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2005;54,2:534-539.
21. Sierra-Honigmann M., Nath A., Murakami Ch.: Biological Action of Leptin as an Angiogenic Factor. *Sci.*, 1998;281:1683-1686.
22. Singhal A., Farooqi S., Cole T.: Influence of Leptin on Arterial Distensibility A Novel Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002;106:1919-1924.
23. Szopa M., Malczewska-Malec M., Wybrańska.: Adiponektyna - o szerokim spektrum. *Przegl. Lek.* 2004;61,2:109-113.
24. Trayhurn P., Wood S.: Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. *Brit. J. Nutrition*, 2004;92,347-355.
25. Valsamakis G., Chetty R., McTernan P., Al-Daghri N., Barnett A., Kumar S.: Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2003,5:131-135.
26. Yilmaz M., Sonmez A., Kilic S., Celik T., Bingol N.: The association of plasma adiponectin levels with hypertensive retinopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152:233-240.



dr med. B. Jołda-Mydłowska, dr med. M. Kobusiak-Prokopowicz, dr hab. med. J. Antonowicz-Juchniewicz, dr med. W. Kuliczkowski, dr med. W. Kosmala

Badania nad wpływem wybranych metali ciężkich na zaawansowanie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u chorych na chorobę niedokrwienną serca

Wstęp

W latach osiemdziesiątych w USA przeprowadzono badania, które pozwoliły oszacować, że stan zdrowia człowieka w 53% uzależniony jest od stylu życia, w 21% od warunków środowiskowych, w 16% od cech dziedzicznych oraz w 10% od dostępności i poziomu opieki zdrowotnej. Bezpośrednie oddziaływanie intoksykacji środowiskowych, w tym metali ciężkich, może przyczyniać się do rozwoju chorób układu krążenia, w tym choroby niedokrwiennej serca. W rejonach szczególnie zanieczyszczonych obserwuje się 2–4 krotny wzrost zachorowalności na choroby układu krążenia (4). Jednym z czynników sprzyjających uszkodzeniom śródbłonna i przyspieszonemu rozwojowi miażdżycy i, co za tym idzie, choroby niedokrwiennej serca, może być podwyższone w surowicy stężenie metali ciężkich. Niektóre z nich, takie jak cynk, selen, miedź, mangan stanowią pierwiastki śladowe niezbędne do budowy i prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych i wielu enzymów chroniących komórki przed zgubnym wpływem wolnych rodników tlenowych, a szkodliwy ich wpływ odnotowano jedynie przy ich nadmiarze. Inne, jak kadm i ołów, wywierają zdecydowanie szkodliwy wpływ na organizm ludzki w każdym stężeniu.

Cel pracy

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem jonów metali ciężkich i zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy u chorych na chorobę niedokrwienną serca i w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Materiał i metoda

Badania wykonano u 42 chorych, w tym 24 mężczyzn i 18 kobiet, w wieku $63,7 \pm 9,9$ lat, chorych na chorobę niedokrwienną serca potwierdzoną badaniem koronarograficznym. Za zmianę istotną przyjmowano zmianę zwięźającą światło naczynia o przynajmniej 70%. Ze względu na wykazane zmiany w badaniu koronarograficznym badanych chorych podzielono na trzy grupy:

- 12 chorych (7 kobiet i 5 mężczyzn w wieku $61,4 \pm 11,5$ lat) ze zmianami miażdżycowymi w jednej tętnicy wieńcowej,
- 18 chorych (12 kobiet i 6 mężczyzn w wieku $64,5 \pm 9,7$ lat) ze zmianami miażdżycowymi w dwóch tętnicach wieńcowych,
- 12 chorych (8 kobiet i 4 mężczyzn w wieku $64,5 \pm 9,25$ lat) ze zmianami w trzech tętnicach wieńcowych.

	Grupa kontrolna n=18	Grupa chorych na CHNS n=42	Istotność statystyczna
Kobiety (%)	8 (44%)	18 (43%)	NS
Mężczyźni (%)	10 (56%)	24 (57%)	NS
Wiek	58.0±9.4	63.7± 9.9	NS
Choroba (%)		– jednonaczyniowa 12 (28%) – dwunaczyniowa 18 (44%) – trójnaczyniowa 12 (28%)	
PTCA (%)		5 (12%)	
Nadciśnienie tętnicze	6 (33%)	15 (36%)	NS
Cukrzyca (%)	3 (16%)	10 (23%)	NS
Palenie tytoniu (%)	6 (33%)	15(36%)	NS

Tab.1 Charakterystyka badanych grup
CHNS – choroba niedokrwiennej serca

Grupę kontrolną stanowiło 18 osób, w tym 8 kobiet i 10 mężczyzn, w wieku 58,7±9,4 lat, u których ze względu na podejrzenie choroby niedokrwiennej serca wykonano koronarografię, w której nie wykazano istotnych zmian miażdżycowych, a całość obserwacji klinicznej pozwoliła na wykluczenie choroby niedokrwiennej serca. Zarówno chorzy na chorobę niedokrwiennej serca jak i badane osoby zdrowe, w pracy zawodowej nie były narażone na metale ciężkie i ich związki. Ponadto badane osoby podawały w wywiadzie okazjonalne spożywanie niewielkich ilości alkoholu i zaprzeczyły spożywaniu piwa w ilości przekraczającej 300 ml/miesiąc. Charakterystykę badanej grupy chorych przedstawia tab.1.

Krew do badań pobierano rano, na czczo, w warunkach podstawowych. Stężenie jonów ołowiu i kadmu we krwi oraz jonów cynku, manganu, selenu i miedzi w osoczu oznaczano metodą spektrofotometrii absorpcyjnej, przy użyciu aparatu Thermo-Elemental Atomic Absorption Spectrophotometry SOLAAR M6.

Dopuszczalne stężenie ołowiu i kadmu w krwi pełnej oraz prawidłowe stężenie miedzi, cynku, selenu i manganu w surowicy oznaczane tą metodą, u osób bez narażenia zawodowego na metale ciężkie, przedstawia się następująco:

- ołów do 100 µg/L,
- kadm do 0,5 µg/L,
- miedź 80–150 µg/100 mL,
- cynk 80–160 µg/100 mL,
- selen 46–125 µg/L,
- mangan do 10 µg/L.

Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano w warunkach podstawowych, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Natomiast stężenie cholesterolu całkowitego oznaczano metodą enzymatyczną, cholesterolu HDL metodą precipitacji, trójglicerydów oznaczane było metodą enzymatyczno-kolorymetryczną, a cholesterolu LDL wyliczano z wzoru:

Cholesterol LDL = cholesterol całkowity - (trójglicerydy/5 + cholesterol HDL).

Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe (SD). W celu oceny, czy rozkład badanej zmiennej jest normalny, zastosowano test W Shapiro-Wilka. Następnie w celu porównania badanych grupach wykorzystano test t-Studenta dla par niepowiązanych i test Kruskala-Wallisa. W celu ustalenia powiązań pomiędzy badanymi zmiennymi obliczono współczynniki korelacji Pearsona i Spearmana oraz dokonano analizy regresji wielokrotnej metodą krokową. Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki przy $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tab. 2 i 3. Wartości stężenia ołowiu i kadmu we krwi oraz cynku, manganu, selenu i miedzi w surowicy, w grupie chorych na chorobę niedokrwiennej serca i w grupie kontrolnej mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla populacji nie narażonej zawodowo na metale ciężkie i nie wykazano istotnych różnic w zakresie badanych metali porównując obie te grupy oraz pomiędzy grupami chorych wydzielonymi ze względu na liczę zajętych przez proces miażdżycowy naczyń (choroba jedno-, dwu- i trójnaczyniowa). Nie wykazano też różnic w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów i glukozy oraz wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego pomiędzy badanymi grupami.

Uzyskane korelacje:

1. W grupie kontrolnej stężenie cholesterolu całkowitego korelowało dodatnio z stężeniem selenu ($r=0,665$, $p < 0,006$), stężeniem miedzi ($R=0,574$, $p < 0,01$) i stężeniem kad-

		Stężenie cynku (µg/100 mL)	Stężenie ołowiu (µg/L)	Stężenie kadmu (µg/L)	Stężenie manganu (µg/L)	Stężenie selenu (µg/L)	Stężenie miedzi (µg/100 mL)
Grupa kontrolna N=18	X SD	97,63 10,71	40,15 11,39	0,31 0,52	1,27 0,45	58,41 10,42	108,96 20,37
CHNS N=42	X SD	99,70 13,06	42,31 21,47	0,26 0,49	1,38 0,72	63,23 13,16	119,60 17,93
CHNS 1N n=12	X SD	93,09 11,99	29,88 9,80	0,09 0,08	1,10 0,59	67,47 17,53	119,00 17,18
CHNS 2N n=18	X SD	104,37 11,94	46,51 22,35	0,27 0,45	1,52 0,82	63,75 10,32	122,11 19,31
CHNS 3N n=12	X SD	98,57 13,90	47,11 24,70	0,38 0,69	1,41 0,65	57,63 11,46	115,75 17,17
Istotność statystyczna		NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tab.2 Stężenie metali ciężkich w badanych grupach
CHNS – choroba niedokrwienne serca, 1N – jednonaczyniowa, 2N – dwunaczyniowa, 3N – trójnaczyniowa, X – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe

		GL (mmol/L)	TCH (mg%)	LDL (mg%)	HDL (mg%)	TG (mg%)	RRS (mmHg)	RRR (mmHg)
Grupa kontrolna n=18	X SD	6,44 1,88	197,50 51,48	116,06 44,99	48,41 11,41	129,00 71,37	142,50 18,49	85,27 8,48
CHNS n=42	X SD	6,53 2,42	201,00 51,41	127,48 54,00	47,40 13,29	157,45 76,96	146,25 23,14	86,37 11,37
CHNS 1N n=12	X SD	6,04 1,39	213,90 51,62	141,00 49,09	49,50 13,32	129,05 49,05	145,90 13,19	86,36 11,42
CHNS 2N n=18	X SD	6,90 3,15	194,00 42,19	117,62 53,58	48,00 15,45	159,47 81,22	141,17 17,98	85,58 10,28
CHNS 3N n=12	X SD	6,47 2,03	199,08 63,83	129,66 62,45	44,30 9,42	180,66 88,38	153,75 34,18	87,50 13,56
Istotność statystyczna		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tab.3 Stężenie cholesterolu całkowitego (TCH), cholesterolu LDL (LDL), cholesterolu HDL (HDL), trójglicerydów (TG) i glukozy (GL) oraz wartość ciśnienia skurczowego (RRS) i rozkurczowego (RRR) w badanych grupach
CHNS – choroba niedokrwienne serca, 1N – jednonaczyniowa, 2N – dwunaczyniowa, 3N – trójnaczyniowa, X – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe

mu ($R=0,439$, $p<0,05$), a stężenie cholesterolu LDL korelowało z stężeniem selenu ($r=0,657$, $p<0,008$) i stężeniem kadmu ($R=0,437$, $p<0,05$). Natomiast stężenie manganu korelowało dodatnio z stężeniem trójglicerydów ($R=0,682$, $p<0,001$).

2. W poszczególnych grupach chorych na chorobę niedokrwinną serca stężenie cholesterolu całkowitego korelowało dodatnio z stężeniem kadmu ($R=0,729$, $p<0,001$), stężeniem miedzi ($r=0,862$, $p<0,01$), a stężenie cholesterolu LDL korelowało dodatnio z stężeniem kadmu ($R=0,587$, $p<0,02$), stężeniem miedzi ($r=0,836$, $p<0,01$) i stężeniem ołowiu ($r=0,673$, $p<0,01$). Stężenie glukozy korelowało dodatnio z stężeniem miedzi ($r=0,808$, $p<0,001$). Natomiast stę-

żenie selenu korelowało dodatnio z stężeniem trójglicerydów ($r=0,922$, $p<0,02$) i ujemnie z stężeniem cholesterolu HDL ($r=-0,940$, $p<0,017$).

W celu oceny pełnej zależności pomiędzy stężeniem badanych metali ciężkich a stężeniem glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i trójglicerydów oraz wartościami ciśnienia tętniczego, dokonano analizy regresji wielokrotnej metodą krokową, gdzie wykazano, że na stężenie cholesterolu całkowitego w grupie wszystkich badanych wpływało stężenie miedzi ($\beta=0,375$) i selenu ($\beta=0,364$), w grupie osób zdrowych stężenie selenu ($\beta=0,657$) i miedzi ($\beta=0,379$), a w grupie chorych na chorobę niedokrwinną serca jedynie miedzi

(beta=0,357). Na stężenie cholesterolu LDL w grupie wszystkich badanych wpływało stężenie miedzi (beta=0,383), w grupie osób zdrowych stężenie selenu (beta=0,617), a w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca również miedzi (beta=0,388). W przypadku cholesterolu HDL nie wykazano istotnych powiązań. Jeżeli chodzi o stężenie trójglicerydów, to w grupie wszystkich badanych wykazano zależność z stężeniem kadmu (beta=0,340), w grupie osób zdrowych również z stężeniem kadmu (beta=0,619), a w grupie chorych nie wykazano zależności. Wykazano zależność pomiędzy stężeniem glukozy a stężeniem miedzi (beta=0,441) i ołowiu (beta=0,314) w grupie wszystkich badanych oraz stężeniem miedzi (beta=0,509) i ołowiu (beta=0,377) w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca. W ocenie zależności pomiędzy stężeniem metali ciężkich a ciśnieniem tętniczym wykazano ujemne powiązania pomiędzy stężeniem cynku a ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym (odpowiednio beta=-0,35 i beta=-0,44) w grupie wszystkich badanych.

Omówienie

Stale odkrywane i poznawane jest nowe znaczenie metali ciężkich w fizjologii i patologii człowieka. Pierwiastki stanowiące poniżej 0,1% ciała człowieka nazywane są mikroelementami lub mikrobiopierwiastkami. Ze względu na wpływ na ustrój człowieka można je podzielić na:

- niezbędne do życia np. jod, magnez, żelazo, miedź, cynk, selen, fluor i wanad
- toksyczne dla ustroju: ołów, rtęć, kadm, glin i beryl
- o nieustalonej roli biologicznej: chrom, nikiel, srebro, arsen, bor, molibden, krzem i stront.

Mikroelementy powinny występować w organizmie w ściśle określonych stężeniach, a ich niedobór może powodować schorzenia niedoborowe jak np. anemia z niedoboru żelaza, choroby układu krążenia z niedoboru magnezu. Obecnie nadmiar ekotoksyn metalicznych, takich jak ołów, kadm i rtęć, na zasadzie antagonizmu biochemicznego wypiera niektóre mikroelementy z gleby i ogniw łańcucha pokarmowego i prowadzi do narastania ich niedoboru. Narastające skażenie środowiska naturalnego powoduje zaburzenia naturalnego obrotu pierwiastków śladowych w przyrodzie i coraz częstsze występowanie objawów ich niedoboru lub nadmiaru (5). Ostatnio coraz większą rolę przypisuje się przewlekłym zatruciom małymi dawkami, czyli tzw. intoksykacjom związanym z skażeniem środowiska naturalnego. Metale ciężkie w nadmiarze prowa-

dzą do uszkodzenia transportu błonowego i zaburzeń w przepływie substancji energetycznych, hamują przepuszczalność kanałów jonowych zakłócając biodostępność jonów ważnych dla wielu wewnątrzkomórkowych procesów (np. wapnia), dezintegrują struktury błon komórkowych poprzez peroksydację lipidów, zmieniają aktywność wielu enzymów wypierając inne jony metali, które się tam znajdowały oraz zakłócają wewnątrzkomórkową homeostazę jonów wapnia odpowiedzialnego za przebieg wielu procesów fizjologicznych w zakresie układu krążenia (8).

Do szczególnie toksycznych metali ciężkich zaliczamy ołów i kadm. Ołów jest wchłaniany przez płuca, skórę i przewód pokarmowy bez ograniczeń, gdyż nie działają tu fizjologiczne systemy ograniczające wchłanianie, które ograniczają np. wchłanianie miedzi czy cynku. Ołów jest silną trucizną cytoplazmatyczną, która wykazuje zdolności do łączenia się z grupami tiolowymi białek komórkowych powodując ich unieczynnienie, zaburza procesy oksydo-redukcyjne, upośledza syntezę kwasów nukleinowych i przemiany w związkach wysokoenergetycznych. Łącznie prowadzi to do uszkodzenia komórki i zaburzeń w funkcjonowaniu wielu układów, szczególnie układu krwiotwórczego, układu nerwowego, przewodu pokarmowego i serca oraz nerek (6, 7).

Niektórzy autorzy uważają, że komórki człowieka zawierają wystarczająco duże ilości glutationu i metioniny zabezpieczające grupy tiolowe przed chelatowaniem z metalami ciężkimi. Ponadto nieustannie trwa synteza białek i dzięki temu może się dokonywać napraw uszkodzonych struktur. Natomiast glutation i metionina nie mogą zabezpieczyć przed wpływem metali ciężkich homologicznej grupy białek wiążących jony wapnia, w tym kalmoduliny. W wielu enzymach kalmodulina po związaniu jonów wapnia stanowi element uaktywniający je. Są to enzymy biorące udział w metabolizmie nukleotydów oraz kinazy, które zawiadują przebiegiem wielu procesów fizjologicznych, w tym metabolizmem glikogenu i regulacją cyklu skurczowo-rozkurczowego. Takim działaniem charakteryzuje się, oprócz ołowiu, przede wszystkim kadm, który ma najmniejsze powinowactwo do grup sufhydrylowych białek (9). U zwierząt laboratoryjnych narażonych na kadm stwierdzano akumulację tego metalu w sercu. Podwyższone stężenie kadmu stwierdzano u chorych na kardiomiopatię rozstrzeniową, gdzie kadm obniżający kurczliwość mięśnia serca może być jednym z czynników biorących udział w etiopatogenezie tego schorzenia. Kadm upośledza kurczliwość mięśnia serca zaburzając metabolizm wysokoenergetycznych fosforanów. Narażenie na kadm *in vitro* i *in vivo* wyraźnie upośledza

przepływ wieńcowy poprzez bezpośrednie działanie metalu na ściany tętnic oraz sprzyjając rozwojowi zmian miażdżycowych. Wykazano, że kadm odkłada się w komórkach endotelialnych tętnic wieńcowych i powoduje ich uszkodzenie, zmniejsza syntezę tlenu azotu. Ponadto kadm i jego związki ujemnie wpływają na procesy angiogenezy oraz kurczą tętniczki oporowe w mięśniach szkieletowych przyczyniając się do wzrostu ciśnienia tętniczego. Ponadto pojawienie się obszarów pozbawionych endotelium może aktywować wewnątrzpochodny tor krzepnięcia, a uwalnianie przez uszkodzone komórki endotelium czynników krzepnięcia (np. III czynnik tkankowy) – zewnątrzpochodny tor krzepnięcia krwi. Miażdżycorodne działanie kadmu wyraża się również obserwowanym u zwierząt poddawanych narażeniu na kadm wzrastającym stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów i zmniejszającym się stężeniem cholesterolu HDL oraz nasileniem procesu peroksydacji lipidów (4, 12).

Cynk należy do mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Człowiek dorosły w wieku 20–50 lat spożywa dziennie średnio 8,8–14,4 mg cynku (w tym z wypijanej wody poniżej 0,2 mg dziennie), a zalecane spożycie, które uzależnione jest od wieku, płci i stanu fizjologicznego, dla ludzi dorosłych wynosi 6,7–15,0 mg dziennie (1). Zaabsorbowany cynk odkłada się w mięśniach, kościach, wątrobie, trzustce, nerkach i innych organach, a czas półtrwania dla człowieka wynosi około 280 dni. Nieproporcjonalne spożywanie cynku w stosunku do miedzi prowadzi do nadmiernej wydalania miedzi, zaburzeń w gospodarce miedzią oraz niedoboru miedzi. Nadmierna podaż cynku w preparatach farmakologicznych prowadzi do hypochromicznej mikrocytowej anemii, leukopenii i spadku stężenia HDL; są to zmiany odwracalne, ustępujące po zaprzestaniu podawania cynku (lub miedzi i cynku). Niedobór cynku przejawia się zaburzeniami czucia, oligospermią, upośledzeniem funkcji neuropsychologicznych, opóźnieniem wzrostu, gorszym gojeniem ran, zaburzeniami odporności i zapaleniem skóry. Te zmiany są odwracalne z kolei po uzupełnieniu niedoboru cynku (1). Cynk jest niezbędny do utrzymania stabilności błon komórkowych, występuje w ponad 300 enzymach oraz bierze aktywny udział w metabolizmie białek i kwasów nukleinowych oraz do prawidłowego przebiegu procesu różnicowania się i proliferacji komórek, ale wysokie stężenie cynku może być cytotoksyczne (1).

Oprócz żelaza i cynku miedź jest jednym z najważniejszych pierwiastków śladowych. Miedź jest katalizatorem reakcji syntezy hemu oraz wchłaniania żelaza. Dzielne spożycie wy-

nosi średnio 1mg, a biodostępność spożywanej miedzi mieści się w granicach 65-70% i uzależniona jest od tego jakie związki spożywamy i od pozostałych składników diety (szczególnie innych metali). Czas półtrwania dla miedzi wynosi 13–33 dni i uzależniony jest od jej wydalania z żółcią, czyli podstawowej drogi eliminacji. U zdrowych osób stężenie w surowicy wynosi średnio 1,5 mg/L, a przy stężeniu około 3 mg/L pojawiają się objawy zatrucia ze strony przewodu pokarmowego. Przewlekłe zatrucie miedzią prowadzi przede wszystkim do uszkodzenia wątroby (2). W przypadku ostrego zatrucia miedzią obserwujemy wymioty, objawy zapalenia błony śluzowej żołądka i jelita cienkiego oraz anemię hemolityczną, uszkodzenie cewek nerkowych, dysfunkcję wątroby i rhabdomyolizę (2). Nadmiar miedzi hamuje aktywność glukozy-6-fosfatazy i reduktazy glutationu, które chronią komórki przed rodnikami tlenowymi. Stąd inhibicja tych enzymów prowadzi do uszkodzenia wielu narządów. Miedź jest kofaktorem ważnych enzymów komórkowych, takich jak katalaza, oksydaza cytochromu, beta-hydroksylaza dopaminy i peroksydaza. Do objawów niedoboru miedzi zaliczamy upośledzenie funkcji skurczowej mięśnia serca, wzrost stężenia cholesterolu LDL i obniżenie stężenia cholesterolu HDL, zmniejszenie ilości enkefalin zawierających leucynę i metioninę, zmniejszenie aktywności miedziowo-cynkowej dysmutazy nadtlenkowej w erytrocytach oraz obniżenie klirensu glukozy (2).

Podstawowymi źródłami selenu dla człowieka są powietrze, pożywienie i woda pitna. Badane dzienne spożycie selenu wynosi w USA 60–216 µg (średnio 71–152 µg). Selen jest istotnym składnikiem peroksydazy glutationu chroniącej wielonienasycone lipidy błon komórkowych przed oksydacją. U osób z niedoborem selenu stwierdza się niedobory tego enzymu. Natomiast nadmiar selenu jest też cytotoksyczny, ze względu na powstawanie anionów (RSe-), które biorą udział w powstawaniu innych anionów nadtlenkowych, nadtlenku wodoru i rodników wodorotlenowych. Selenoproteina jest również enzym konwertujący tyroksynę do działającej trójiodotyroniny. Selen zmienia też efekt toksyczny innych metali, takich jak arsen, kadm, miedź, ołów, rtęć, srebro i cynk. U osób narażonych na niedobór selenu, np. przewlekłe żywionych parenteralnie (5–12% ilości selenu dostarczanego w typowej diecie codziennej) prowadzi do rozwoju ciężkiej kardiomiopatii, miałgii i zaburzenia przemiany tyroksyny w trójiodotyroninę, szczególnie u starszych osób. Opisano dwie choroby endemiczne wynikające z niedoboru selenu, występujące przede wszystkim w populacji chińskiej. Jedną z nich to choroba Keshana, objawiająca się licznymi ogniskami martwicy

w miokardium, powiększeniem jam serca, jego niewydolnością z wstrząsem kardiogenym i prowadząca do śmierci. Obecnie przyjmuje się, że nefropatia bałkańska powstaje również wskutek niedoboru seleny (3).

Mangan jest pierwiastkiem występującym fizjologicznie w organizmie ludzkim jako składnik wielu układów enzymatycznych (hydrolaz, dekarboksylaz i transferaz). Wśród objawów klinicznych przewlekłego zatrucia manganem nie opisuje się zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, ale wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach wskazują, że jony tego metalu mogą uszkadzać również ten układ. Jony manganu mogą być kumulowane w mięśniu serca i w pewnych stężeniach, wpływając na dystrybucję jonów wapnia i potasu, mogą wywierać działanie chorono- i inotropowe ujemne. Nie do końca poznano wpływ manganu na rozwój miażdżycy. U zwierząt doświadczalnych obserwowano, po narażeniu na duże dawki manganu (1000 ppm), znaczący wzrost stężenia lipidów (cholesterolu całkowitego i jego estrów, trójglicerydów). Natomiast dzięki antyoksydacyjnym właściwościom manganu, hamując peroksydację lipidów, chroni niedokrwiony mięsień serca przed poreperfuzyjnymi uszkodzeniami. Takie działanie manganu wykazano w badaniach na szczurach. Jednak mangan łączy się również z grupami sulhydrylowymi białek, jak ołów i kadm, co zmniejsza jego antyoksydacyjny potencjał. Enzymatycznym antyoksydantem zawierającym mangan jest dysmutaza ponadtlenkowa, która odgrywa podstawową rolę w adaptacji kardiomiocytów do stresu niedokrwienego, głównie w fazie późnej, tzw. the second window of protection. Stymulatorami jej aktywności są cytokiny (TNF alfa i Interleukina 1 alfa i beta) oraz liposacharydy. Sugeruje się więc skuteczność i celowość diety zawierającej odpowiednie ilości manganu i innych mikroelementów uczestniczących w procesach antyoksydacyjnych (miedzi i cynku) w terapii choroby niedokrwiennej serca, gdyż dowiedziono, że wystarczająca podaż manganu w diecie zapobiega utlenianiu błon mitochondrialnych kardiomiocytów. Jony manganu wpływają stymulująco na procesy odnowy śródbłonna i angiogenezy oraz wydłużają okres półtrwania tlenu azotu, co przyczyniać się może do obniżania ciśnienia tętniczego pod wpływem manganu (14).

W naszej pracy wykazaliśmy, że w grupie chorych na chorobę niedokrwinną serca, mieszkających w środowisku miejskim, stężenia jonów ołowiu i kadmu we krwi oraz cynku, manganu, seleny i miedzi w osoczu mieszczą się w zakresie normy dla populacji nienarażonej zawodowo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną i grupą chorych na chorobę niedokrwinną

serca oraz wydzielonymi na podstawie koronarografii podgrupami pod względem stężenia ww. metali ciężkich.

Obecnie wystarczająco udokumentowany jest wpływ hiperlipidemii, w tym podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów oraz obniżonego stężenia cholesterolu HDL na rozwój miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca oraz jej powikłań (10, 11). Również nie budzi wątpliwości fakt częstszego występowania nadciśnienia i chorób układu krążenia u osób chorych na cukrzycę i z zespołem dysmetabolicznym (12). Obserwowane przez nas dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem poszczególnych metali ciężkich (szczególnie miedzi i kadmu) a stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów i glukozy oraz ujemne pomiędzy stężeniem seleny a cholesterolu HDL, przemawiają za ich wpływem na rozwój miażdżycy poprzez nasilenie czynników ryzyka. Potencjane mechanizmy takiego wpływu tych metali opisano powyżej. W dostępnym nam piśmiennictwie nie znaleźliśmy podobnej pracy. W związku z czym nie możemy odnieść wyników badań własnych do badań innych autorów i uważamy, że problem ten wymaga dalszych badań.

Ograniczenia pracy

Ograniczeniem pracy jest przede wszystkim niewielka ilość badanych w poszczególnych grupach.

Wnioski

1. U chorych na chorobę niedokrwinną serca stężenie ołowiu i kadmu we krwi oraz cynku, manganu, seleny i miedzi w surowicy krwi mieści się w granicach normy, nie różni się od stężenia u osób zdrowych i nie zależy od zaawansowania zmian miażdżycowych wykazanych w koronarografii.
2. Wykazane istotne korelacje pomiędzy stężeniem poszczególnych metali ciężkich a stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL, trójglicerydów i glukozy, czyli czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy, w grupie kontrolnej i u chorych na chorobę niedokrwinną serca, przemawiają jednak za pośrednim udziałem metali ciężkich w rozwoju miażdżycy.

Abstract

There are still unsolved issues concerning the role of heavy metals ions in pathogenesis

and progression of atherosclerosis. Some of them like selenium and zinc are thought to have positive effect on endothelium, others like lead, cadmium, manganese and copper can probably deteriorate its function. The link between heavy metals and extent of macroscopic atherosclerosis is unclear. The aim of study was to find out the relation between blood and plasma concentration of heavy metals ions and extent of atherosclerosis in coronary arteries in patients with coronary artery disease. Study population consisted of 60 patients (32 men and 28 women) mean age $62,4 \pm 10,5$ years, all former or current smokers with no history of working environment with high exposure to heavy metals ions. The diagnosis of coronary artery disease was established upon coronary angiography in which 70% narrowing of the vessel was considered as significant. Patients were divided in to four groups according to the number of affected arteries (0, 1, 2, 3). Blood concentrations of cadmium and lead and plasma concentrations of copper, zinc, manganese and selenium were estimated by SAA method (Spectrophotometry Atomic

Absorption). Blood concentrations of cadmium and lead were below threshold limit value for non-exposed population and plasma concentrations of zinc, manganese, selenium and copper were within normal limits. No significant differences in concentrations of heavy metals ions among studied groups were found out. Conclusions:

1. In patients with coronary artery disease blood concentrations of cadmium and lead and plasma concentration of zinc, manganese, selenium and copper not differ from those in normal population.
2. There is no relation between blood and plasma concentrations of studied heavy metals ions and extent of atherosclerosis of coronary arteries.

Adres autorów:

*Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław
beataj38@o2.pl*

Piśmiennictwo:

1. EHC 221: Zinc. **2.** Barceloux D.G.: Copper. *Clinical Toxicology*. 1999, 37(2), 217-230. **3.** Barceloux D.G.: Selenium. *Clinical Toxicology*. 1999, 37(2), 145-172. **4.** Gumińska M., Karski J.B., Muszyński Z., Norsa-Borówka I.: Zagrożenia środowiskowe a zdrowie. *Choroby Wewnętrzne pod redakcją A.Wojtaczka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1995.
5. Nowak A., Szczepaniak M., Tyczyńska-Hoffman B., Czerwionka -Szaflarska M.: Rola pierwiastków śladowych. Skażenie środowiska ołowiem. Oddziaływanie ołowiu na organizm. Materiały z konferencji naukowej: Zdrowie Dzieci w Zagrożonym Ekologicznie Środowisku. Legnica 27-29 maja 1994.
6. Graczyk A., Konarski J., Radomska K.: Rola biopierwiastków i metali toksycznych w funkcjonowaniu organizmu ludzkiego. *Mag.Med.* 1993, 20, 5.
7. Raport Komisji Toksykologicznej Rady Sanitarno-Epidemiologicznej: Ogólna ocena toksykologiczna zagrożeń ołowiem w Polsce. *Med. Pracy*. 1993, 6 suplement 1.
8. Jethon Z.: Subkliniczny wpływ metali ciężkich na organizm człowieka. W: Łodzińska A. (red.), Stan i przyczyny skażenia żywności metalami. Materiały z konferencji naukowej, Toruń 14-15 marca 1988. *Wyd.Tow.Nauk. w Toruniu*. Toruń 1992: 61-75.
9. Dąbrowska A.: Regulacja metabolizmu komórkowego z udziałem enzymów zależnych od kalmoduliny. *Postępy Hig.Med.Dośw.* 1988, 42, 560.
10. Castelli W.P., Doyle J.T., Gordon T. i wsp.: HDL-Cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*. 1977, 55, 767.
11. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W.F. i wsp.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA*. 1986, 256, 2835.
12. Groop L., Orho-Melander M.: The dysmetabolic syndrome. *J.Intern.Med.* 2001, 250, 105-120.
13. Antonowicz-Juchniewicz J.: Wpływ kadmu na układ krążenia. *Post.Hig.Med. Dośw.* 1999, 53, 5, 733-750.
14. Antonowicz-Juchniewicz J., Chlebda E., Urban J., Szymańska-Chabowska A., Andrzejak A.: Wpływ manganu na układ krążenia. *Post.Hig.Med. Dośw.* 2002, 56, 5, 635-654.



lek. M. Parczewski

Fraktalkina jako chemokina modyfikująca proces zapalny

Wstęp

Migracja leukocytów do tkanek pozaczyniowych wymaga współdziałania kaskady zjawisk na poziomie molekularnym. Wydzielanie czynników chemotaktycznych i chemokin, komórkowa odpowiedź, interakcja leukocytów z komórkami endotelialnymi, oraz przenikanie białych ciałek krwi przez ścianę naczynia mają tutaj kluczowe znaczenie. Chemokiny są małymi białkami kontrolującymi migrację komórkową, produkowanymi lokalnie w tkankach i działającymi na leukocyty poprzez specyficzne receptory. Jest to duża, wielofunkcyjna grupa cytokin o właściwościach chemotaktycznych (CHEMOtactic cytoKINES). Funkcjonalnie można je podzielić na dwie kategorie – te, których sekrecja ma charakter stały, konstytutywny, a więc są zaangażowane w regulację procesów hemostatycznych, związanych z kontrolą migracji limfocytów, nadzorem immunologicznym, oraz chemokiny produkowane przez komórki po bodźcu prozapalnym, które kierują migracją w kierunku infekcji lub miejsca uszkodzenia. Praktycznie każdy bodziec, który zmienia homeostazę komórkową, może spowodować sekrecję chemokin prozapalnych, jednakże nadmierny wzrost wydzielania może wywołać rozległe uszkodzenia komórkowe poprzez aktywowane leukocyty.

Substancje te pozostają w centrum zainteresowania od 1996 roku, kiedy to odkryto, że niektóre z ich receptorów służą jako miejsca wiązania się wirusa HIV z komórką. Jednakże oczywistym jest, że ich główną funkcją nie jest umożliwienie wirusowi ludzkiego niedoboru

odporności wniknięcia do komórki, lecz swoiste kierowanie ruchem limfocytów. Chemokiny są produkowane jako propeptydy i czynnikowane podczas sekrecji do aktywnych białek funkcjonujących jako ligandy receptorów związanych z białkiem G. Aktywacja komórkowa następuje w ciągu sekund po zadziałaniu bodźca, jest związana ze zmianą kształtu komórki i aktywacją integryn umożliwiających leukocytom przyleganie do ściany komórkowej przed migracją do tkanek.

Struktura chemokin

Chemokiny są substancjami strukturalnie pokrewnymi o szczególnej homogenności. Większość z nich zawiera cztery cysteiny połączone mostkami dwusiarczkowymi, które są ułożone specyficznym w układzie, co ułatwia ich klasyfikację. W zależności od ułożenia pierwszych dwóch cystein, mogą być one podzielone na cztery podrodziny: CXC - α , CC - β , C - γ oraz CX3C - δ chemokiny. W przypadku α chemokin cysteiny te są oddzielone od siebie pojedynczym aminokwasem, β – ułożone obok siebie. Dla podrodziny γ charakterystyczne jest występowanie sekwencji dwóch zamiast czterech cystein, chociaż sama cząsteczka peptydu jest strukturalnie podobna do CC chemokin a jej funkcja jest związana specyficznie z chemotaksją limfocytów.

Jedynym dotychczas odkrytym przedstawicielem rodziny δ jest fraktalkina (według bieżącej nomenklatury – CX₃CL1), z trzema aminokwasami rozdzielającymi dwie pierwsze cy-

steiny umiejscowionymi na N końcu mucynowej struktury.

Fraktalkina

Fraktalkina (CX₃CL1) jest unikatową chemokiną, która działa nie tylko jako chemotatraktant, ale także jako cząsteczka adhezyjna na powierzchni komórek endotelium. Jest jedyną opisaną cząsteczką tej grupy o strukturze CX₃C, zawierającą wiele domen, a jej struktura jest znacząco różna od struktur pozostałych chemokin. Część zewnątrzblonowa cząsteczki zawiera 76 aminokwasów, w których zawarta jest domena chemokinowa – dwie cysteiny oddzielone trzema innymi aminokwasami – CXXXC. Łączy się ona z częścią przezblonową i 36-aminokwasową częścią wewnątrzkomórkową za pomocą szypuły mucynopodobnej. Ponadto cechą charakterystyczną fraktalkiny jest to, że poza frakcją związaną z błonami komórkowymi, której ekspresja jest regulowana cytokinami prozapalnymi, takimi jak interferon γ oraz TNF α czy IL-1, posiada również drugą frakcję – rozpuszczalną, o masie 95 kilodaltonów, uwalnianą najprawdopodobniej w wyniku proteolizy części zewnątrzblonowej cząsteczki w pobliżu błony komórkowej przez enzymy TACE (enzym konwertujący TNF- α) oraz ADAM10. Ta rozpuszczalna forma działa jako silny bodziec chemotaktyczny dla monocytów, komórek NK oraz limfocytów T. Ponieważ pierwszą barierą dla zewnątrznaczyniowej migracji leukocytów jest endotelium, fraktalkina może działać jako swoista „brama” kontrolująca przenikanie komórek zapalnych.

Fraktalkina jako cząsteczka adhezyjna

Komórki zawierające na swojej powierzchni odpowiedni receptor – w tym przypadku CX₃CR1 – szybko i efektywnie wiążą się z komórkami posiadającymi na powierzchni cząsteczki fraktalkiny, w warunkach tak statycznych jak i fizjologicznego przepływu naczyniowego. Adhezja taka nie wymaga współdziałania z cząsteczkami selektyn, integryn czy proteoglikanów, inaczej niż w przypadku połączenia innych chemokin ze swoistymi receptorami, gdyż fraktalkina sama w sobie działa jako cząsteczka adhezyjna. Ta wewnętrzna, swoista aktywność fraktalkiny jako cząsteczki adhezyjnej może synergistycznie wspomagać łączenie się integryn z ich ligandami – ICAM-1 i VCAM-1, po połączeniu z receptorem CX₃CR1 i następnej aktywacji białka G. Adhezja komórkowa w wyniku takiego współdziałania jest znacznie silniejsza niż w przypadku osobnego działania każdego z systemów. Współdziałanie fraktalkiny i integryn

zostało udowodnione w warunkach fizjologicznego przepływu naczyniowego.

W związku z tym modulacja ekspresji fraktalkiny lub jej receptora na powierzchni komórek będzie bezpośrednio wpływać na migrację i regulację przepływu leukocytów.

Cytotoksyczność, odpowiedź zapalna a fraktalkina

Receptory dla fraktalkiny są obecne na komórkach CD16⁺ NK, monocytach CD14⁺, i znaczącej frakcji komórek T CD 4⁺ i CD8⁺, funkcjonujących jako ochrona immunologiczna przed infekcjami i guzami oraz komórkach mikrogleju. W przypadku komórek NK rozpuszczalna frakcja fraktalkiny indukuje migrację komórek NK i wspomaga funkcje cytotoxiczne skierowane przeciwko komórkom docelowym. Nadmierna aktywacja limfocytów cytotoxicznych może być związana z przypadkowymi uszkodzeniami tkankowymi, a ekspresja fraktalkiny na komórkach endotelium skutkować uszkodzeniem naczyniowym. Komórki ze zwiększoną ekspresją fraktalkiny będą bardziej podatne na cytolizę przez limfocyty NK. Dodatkowo, w przypadku CX₃CR1⁺ limfocytów T CD8⁺ zawierających jednocześnie receptor CCR5 (ligand: MIP-1 β , jak i CX₃CR1⁺ komórek NK zawierających receptor CXCR1 (ligand: IL-8), transmigracja w kierunku specyficznych ligandów jest przyspieszona w obecności komórek endotelialnych prezentujących na powierzchni cząsteczki fraktalkiny. CX₃CR1 jest więc nie tylko wysoce selektywnym receptorem dla chemokin, ale również markerem powierzchniowym dla cytotoxicznych limfocytów, włączając komórki NK, cytotoxiczne limfocyty T oraz komórki $\gamma\delta$ T, wydzielające znaczne ilości perforyny i granzymu B, bez względu na ich pochodzenie i sposób rozpoznawania komórek docelowych.

Miażdżyca i powikłania sercowo-naczyniowe

Zmiany miażdżycowe zawierają znaczące ilości komórek związanych z odpowiedzią immunologiczną, w szczególności makrofagów i komórek T, które współgrają w mediacji zapalenia. Wywołane przez proces miażdżycowy lokalne zmiany zapalne w nabłonku naczyń powodują wzrost ekspresji fraktalkiny na powierzchni komórek i przez to stymulują chemotaksję oraz adhezję komórek zapalnych w kierunku zmiany miażdżycowej.

Fraktalkina może być związana z patofizjologią powikłań naczyniowo-sercowych i bezpośrednio zaangażowana w proces miażdżycowy. Zostało zauważone, że wysokie poziomy mRNA dla fraktalkiny są obecne w komórkach pochodzących z niektórych, chociaż nie

wszystkich, zaawansowanych blaszek miażdżycowych. Ekspresja fraktalkiny została odnotowana również w komórkach naczyniowych od osób z zaawansowaną cukrzycą.

Udowodniono także, że zmniejszenie ilości CX₃CR1 na powierzchni komórek limfocytarnych chroni przed ostrymi zespólami wieńcowymi. Polimorfizmy receptora fraktalkiny wynikające z różnic aminokwasów w pozycjach 249 i 280, są związane z ryzykiem występowania choroby niedokrwiennej serca, dysfunkcją nabłonka w naczyniach wieńcowych i występowaniem zmian miażdżycowych. U osób będących homozygotami I oraz M dla polimorfizmu I249V i polimorfizmu T280M rzadziej rozwija się choroba naczyń wieńcowych, a osoby posiadające allel I249 mają lepszą odpowiadającą nabłonka naczyniowego na działanie czynników wazodylatacyjnych oraz zmniejszone ryzyko rozwoju miażdżycy, najprawdopodobniej w wyniku mniejszej podatności na zapalenie naczyniowe.

Eksperymenty na myszach, u których całkowicie wyłączono gen fraktalkiny oraz apoE (CX₃CR1 *apoE double knockout mice*) wskazują, mimo obecności ligandu CX₃CL1 w obrębie zmiany miażdżycowej, znaczne zmniejszenie nacieku makrofagów w ścianie naczyniowej oraz redukcję wielkości zmian miażdżycowych, niezależnie od podobnych poziomów cholesterolu i leukocytów w krwi między grupą badaną i grupą kontrolną – posiadającą funkcjonalny gen CX₃CR1. Inne eksperymenty dowiodły, że brak genu dla fraktalkiny powoduje mniejszą podatność na uszkodzenia związane ze zmianami udarowymi.

Odrzucanie przeszczepu i choroby nerek

Ostre odrzucanie przeszczepu jest związane z intensywną odpowiedzią komórkową oraz napływem krążących leukocytów. Ekspresja fraktalkiny jest znacząco podwyższona w przeszczepianym narządzie, w szczególności w endotelium i tkankach naczyniowych. Blokada receptorów CX₃CR1 znacząco wydłużała czas przeżycia przeszczepu. Zwiększona ekspresja fraktalkiny i obecność komórek zawierających receptor CX₃CR1 może również być związana z zapaleniami nerek.

Infekcja wirusem HIV

Szczepki wirusa HIV mogą używać różnych koreceptorów w trakcie przyłączenia, fuzji oraz wnikania do komórki docelowej. Głównymi, klasycznymi koreceptorami są CCR5 oraz CXCR4, będące podobnie jak fraktalkina, receptorami dla chemokiny. Szczepki wirusowe używające CCR5 są określane jako wirusy R5 – posiadające tropizm do makrofagów, ale nie

do komórek limfocytarnych T. Wirusami X4 nazwano te, które poprzez użycie koreceptora CXCR4 zakażają głównie linie limfocytów T, ale nie wykazują powinowactwa do makrofagów. Wirusy tej linii są mniej efektywne w zakażaniu komórek, potrzebują również dodatkowych sygnałów aktywujących. Wiele szczepów jednak posiada podwójny tropizm, używając obu głównych koreceptorów w trakcie zakażenia komórek – są one określane jako R5X4.

Dawniej używano również określenia *syncytium inducing virus* dla szczepów X4 wirusa HIV, ponieważ stymulowały one powstawanie syncytiów w hodowlach komórkowych linii T, oraz *non-syncytium inducing virus* dla szczepów R5. Transmisja wirusowa przebiega głównie poprzez mechanizm związany z tropizmem do receptora CCR5, natomiast mutacja w kierunku szczepów X4 wiąże się z przyspieszoną progresją zakażenia.

Obok opisanych powyżej, podstawowych koreceptorów, istnieje szereg innych, o mniejszym powinowactwie, jednakże będących potencjalnymi wrotami do zakażenia komórek. Wymienić tutaj należy CCR3, CCR2, CCR8, GPR1, oraz receptor dla fraktalkiny – CX₃CR1.

Powinowactwo wirusa do receptora CX₃CR1 jest zależne tak od struktury białka receptorowego jak i ilości receptora. Alternatywne składanie białka (alternative splicing) powoduje powstanie 2 izoform, posiadających odpowiednio 7 i 32 dodatkowe aminokwasy dołączone do N-końca, co skutkuje większym powinowactwem zarówno do specyficznego ligandu jak i wirusa HIV. Zmienność ilości receptora na powierzchni komórek jest zależna od uprzednio wymienionych polimorfizmów receptora dla fraktalkiny I249V i T280M. Homozygotyczność dla allelu I249 oraz M280 może przyspieszać rozwój choroby w kierunku AIDS, poprzez redukcję przyłączania fraktalkiny do receptora. Dlatego wymienione polimorfizmy odgrywają znaczącą rolę jako markery prognostyczne odnośnie progresji zakażenia wirusem HIV. Ponadto zwiększenie poziomu ekspresji fraktalkiny obserwuje się w węzłach chłonnych oraz tkance mózgowej osób zakażonych HIV, co chroni neurony przed neutrotoksynami wirusowymi.

Podsumowanie

Fraktalkina, będąc zarówno cząsteczką adhezyjną jak i klasyczną chemokina, kieruje migracją leukocytów i odpowiedzią immunologiczną na czynniki zapalne. Nadmierna jej ekspresja może być związana z uszkodzeniem naczyń, przyspieszonym rozwojem miażdżycy,

częstszym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych czy ostrym odrzucaniem przeszczepu. Polimorfizmy I249V oraz T280M modyfikują odpowiedź zapalną organizmu, mogąc stanowić użyteczny czynnik prognostyczny dla występowania powikłań sercowo-naczyniowych, oraz marker progresji zakażenia wirusem HIV.

Fraktalkina jest więc istotnym czynnikiem modulującym odpowiedź zapalną, który w przyszłości może okazać się istotnym celem terapeutycznym w leczeniu miażdżycy, zakażenia HIV czy prowadzeniu pacjentów po przeszczepach.

Abstract

Fraktalkine plays a vital role not only in leukocyte trafficking but also in inflammatory immunologic responses. Its structure, significantly different from other chemokines, comprises of two distinct parts - extracellular with CX3C chemokine domain which is connected to the transmembrane part by means of the mucin-like stalk. Extracellular part may be enzymatically cleaved right at the cellular surface thus producing soluble chemotactic protein for monocytes, NK cells and T lymphocytes. It

also serves as a highly selective surface marker for the cytotoxic lymphocytes. Moreover, fraktalkine promotes cellular adhesion for cells expressing CX3C receptor - CD16⁺ NK, monocytes CD14⁺, and the vast fraction of the T CD 4⁺ and CD8⁺ cells, which function as immunologic safeguard from infections and tumours. Additionally, its expression is directly linked with vascular injury, formation of arteriosclerotic laesions, or acute transplant rejection. Decreased fraktalkine receptor expression on the cell surface may influence HIV progression and reduce risk of cardiovascular events, protect against strokes or extend the time of the graft survival. Therefore future research focused on both fraktalkine and its receptors may be of a prime importance for the pathogenesis of the aforementioned clinical conditions.

Adres autora:

*Samodzielna Pracownia Patobiochemii
i Biologii Molekularnej PAM
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
mparczewski@yahoo.co.uk*

Piśmiennictwo:

- Liang K.J., Secombes C. J., Chemokines. Developmental and comparative immunology. 2004 28 443-460.
- Garin A. Pellet P. Deterre P. Debre P. Combadiere C. Cloning and functional characterisation of the human fraktalkine receptor promoter regions. Biochem. J. 2002 368 753-760.
- Combadiere C. Salzwedel K. Smith E.D. Tiffany H. L. Berger E.A. Murphy P.M. Identification of CX3CR1 The Journal of Biological Chemistry 1998 273 (37) 23799-23804.
- Umehara H. Bloom E.T. Okazaki T. Nagano Y. Yoshie O. Imai T. Fraktalkine in Vascular Biology Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 24 34-40.
- McDermott D. H., Halcox J. P.J., Schenke W.H., Waclawiw M. A., Merrell M. N., Epstein N., Quyyumi A. A., Murphy P. M. Association Between Polymorphism in the Chemokine Receptor CX3CR1 and Coronary Vascular Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis CircRes. 2001;89:401-407.
- Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, Murphy G, Greaves DR, Dempsey PJ, Raines EW. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fraktalkine (CX3CL1). J BiolChem. 2001;276:37993-38001.
- Tsou C-L, Haskell CA, Charo IF. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme mediates the inducible cleavage of fraktalkine. J Biol Chem. 2001;276:44622-44626.
- Nishimura M, Umehara H, Nakayama T, Yoneda O, Hieshima K, Kakizaki M, Domae N, Yoshie O, Imai T. Dual functions of fraktalkine/CX3CR1 in trafficking of circulating cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression. J Immunol. 2002;168:6173-6180.
- Garin A., Tarantino N., Faure S., Daoudi M., Lecureuil C., Bourdais A., Debre P., Deterre P., Combadiere C.. Two Novel Fully Functional Isoforms of CX3CR1 Are Potent HIV Coreceptors. The Journal of Immunology 2003, 171: 5305-5312.
- Combadiere C., Potteaux S., Gao J.L., Esposito B., Casanova S., Lee E. J., Debré P., Decreased Atherosclerotic Lesion Formation in CX3CR1/Apolipoprotein E Double Knockout Mice. Circulation. 2003;107:1009-1016.
- Faure S., Meyer L., Costagliola D., Vaneensberghe C., Genin E., Autran B., Delfraissy J., McDermot D.H., Murphy P.M., Debre P., Theodorou I., Combadiere C., RAPID PROGRESSION TO AIDS IN HIV[SUP +] INDIVIDUALS WITH A STRUCTURAL VARIANT OF THE CHEMOKINE RECEPTOR CX[SUB 3]CR1 Science, 2000; 287: 5461, 2274-8

mgr E. Baran¹,lek. E. Molenda²

Występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca wśród mieszkańców Radomia

Wprowadzenie

Choroby układu krążenia wciąż stanowią istotny problem współczesnej medycyny. Ciągle rozwój cywilizacji nie tylko udoskonala coraz to nowsze rozwiązania w każdej sferze życia, lecz również przyspiesza tempo życia przeciętnego człowieka. Niejednokrotnie wymagania stawiane współczesnemu człowiekowi przerastają jego możliwości adaptacyjne, a tym samym powodują stan ciągłego napięcia emocjonalnego oraz zmuszają do prowadzenia nieregularnego trybu życia. W konsekwencji taki stan może prowadzić do wystąpienia różnorodnych schorzeń, a w szczególności choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Wymienioną jednostkę chorobową stanowi zespół objawów klinicznych, który uwarunkowany jest różnymi przyczynami: począwszy od organicznych procesów zwięzających tętnice wieńcowe o różnej etiologii, aż do zaburzeń czynnościowych tych tętnic oraz zaburzeń metabolizmu mięśnia, co powoduje, że podaż tlenu i substratów energetycznych staje się niedostateczna w stosunku do aktualnego zapotrzebowania mięśnia sercowego (7, 11).

Wieloletnie badania nad mechanizmami powstawania ChNS pozwoliły na określenie grupy czynników, które w istotny sposób sprzyjają rozwojowi tej choroby. Ostatnio zostały przyjęte przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne kryteria determinujące stopień ryzyka ChNS, które są podzielone na cztery grupy (7):

- łagodne czynniki ryzyka (LDL: 130–150 mg/dl, TC: 200–239 mg/dl, RRs: 140–159 mmHg i/lub RR_R: 90–99 mmHg),
- umiarkowane czynniki ryzyka (palenie papierosów poniżej 20 papierosów dziennie, LDL: 160–210 mg/dl, TC: 240–300 mg/dl, HDL: K≤40 mg/dl; M≤35 mg/dl, RRs: 160–179 mmHg i/lub RR_R: 100–109 mmHg, wiek: K≥55 lat; M≥45 lat, przedwczesna menopauza, rodzinne występowanie miażdżycy),
- silne czynniki ryzyka (palenie 20 lub więcej papierosów dziennie, LDL: >210 mg/dl, TC: >300 mg/dl, RRs: ≥180 mmHg i/lub RR_R: ≥110 mmHg),
- bardzo silne czynniki ryzyka (hiperlipidemia rodzinna, cukrzyca, klinicznie udokumentowane choroby innych tętnic).

Opracowane kryteria podlegają stałej weryfikacji i modyfikacji, wynikającej z rozpoznawania nowych czynników ryzyka i ich udziału w rozwoju ChNS. Niemniej jednak wytyczne Komisji Profilaktyki PTK przyjmują, iż ryzyko łagodne jest identyfikowane wówczas, gdy występuje jeden lub dwa łagodne czynniki ryzyka, ryzyko umiarkowane wystąpienia epizodu ChNS związane jest z obecnością jednego umiarkowanego czynnika, ryzyko duże występuje wówczas, gdy u pacjenta zidentyfikowano jeden silny czynnik ryzyka lub dwa umiarkowane, natomiast ryzyko bardzo duże diagnozowane jest wówczas, gdy stwierdzono współwystępowanie przynajmniej jednego bardzo silnego czynnika ryzyka lub przynajmniej dwóch

silnych czynników, ewentualnie trzech i więcej umiarkowanych czynników ryzyka.

Cel badań

Celem pracy było określenie częstości występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji mieszkańców miasta Radomia oraz przeprowadzenie ogólnej oceny stopnia zagrożenia ChNS badanej ludności, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Metodyka badań

Badania przeprowadzono wśród dorosłych mieszkańców miasta Radomia, należących do trzech radomskich Zakładów Podstawowej Opieki Zdrowotnej, którzy w okresie od początku lutego do końca maja 2003 roku zgłosili się do przychodni. Udział w badaniach zaproponowano osobom bez zdiagnozowanej dotychczas choroby niedokrwiennej serca. Wśród tych pacjentów 204 osoby (108 kobiet i 96 mężczyzn) wyraziły zgodę na udział w badaniu i wypełniły kwestionariusz ankiety. Średnia wieku dla badanych kobiet wynosiła $44,9 \pm 14,1$ lat, natomiast dla mężczyzn $45,5 \pm 13,3$ lat. Rozproszenie wieku wokół średniej arytmetycznej w badanej grupie oszacowano za pomocą odchylenia standardowego. Wykształcenie wyższe posiadało 25% osób, wykształcenie średnie 65%, natomiast podstawowe 10% badanej populacji. Wśród ankietowanych nie było osób z wykształceniem zawodowym.

Osiągnięcie przyjętego celu badań wymagało opracowania kwestionariusza ankiety, który zawierał 21 pytań. Pytania dotyczyły czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (zdiagnozowana u respondenta hiperlipidemia, nadciśnienie, cukrzyca oraz rodzinne występowanie miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca lub zawału), nawyków dotyczących trybu życia badanych (aktualne palenie tytoniu oraz ilość wypalanych papierosów, rodzaj wykonywanej pracy, preferowane formy wypoczynku, obecność stresu w życiu codziennym, rodzaj spożywanych posiłków) oraz danych socjometrycznych (płeć, wiek, wykształcenie, wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder). Rodzaj wykonywanej pracy zawodowej oraz preferowane formy wypoczynku (spacer, bieganie, jazda na rowerze, pływanie, aerobik, joga, inne dyscypliny sportu, czytanie książek lub prasy, rozwiązywanie krzyżówek, rozrywka przy komputerze, oglądanie telewizji) były podstawą oceny aktywności fizycznej respondentów, których kwalifikowano do dwóch grup, tj. grupy wykazującej aktywność

fizyczną oraz grupy o niskiej aktywności fizycznej. Do grupy osób wykazujących niską aktywność fizyczną kwalifikowano tych respondentów, którzy wykonywali umysłową pracę zawodową oraz preferowali bierny sposób spędzania czasu wolnego; pozostałe osoby zakwalifikowano do grupy osób aktywnych fizycznie.

Występowanie psychofizycznych czynników ryzyka ChNS określono na podstawie samooceny badanych respondentów, analizując odpowiedzi na pytania o następujące kwestie:

- narażenie na stresy w życiu codziennym (np. w miejscu pracy lub środowisku domowym),
- umiejętność oraz formy relaksowania się i odreagowania stresu.

Nawyki żywieniowe respondentów oceniano wg odpowiedzi na pytanie o częstość spożywania określonych produktów, umożliwiając w ankiecie wielokrotny wybór spośród następujących grup produktów spożywczych: mięso i wędliny drobiowe, mięso i wędliny wieprzowe, ryby, mleko i przetwory mleczne, warzywa i owoce, pieczywo ciemne, kasze, pieczywo jasne, makarony, cukier i wyroby cukiernicze, tłuszcze roślinne, tłuszcze zwierzęce oraz alkohol.

Ankieta miała charakter anonimowy, aby zapewnić uzyskanie wiarygodnych danych. W kwestionariuszu ankiety zastosowano zarówno pytania wyboru, jak i pytania otwarte wymagające uzupełnienia. W konstrukcji ankiety zastosowano także pytania kontrolne, pozwalające na sprawdzenie rzetelności odpowiedzi na badane zagadnienie. Wszystkie ankiety wypełniono poprawnie, a analiza pytań kontrolnych wskazała na rzetelność udzielanych odpowiedzi. W związku z tym dalszej analizie podlegały wszystkie 204 ankiety.

Największą trudność sprawiło respondentom określenie zaburzeń lipidowych, gdyż nie wszystkie osoby miały wykonane badania poziomu cholesterolu, jego frakcji LDL i HDL oraz stężenia triglicerydów w surowicy krwi. Wśród ankietowanych 70% osób przyznaje, że miało oznaczone stężenie cholesterolu, jednakże jedynie u 12,7% badanej populacji określono poziom pozostałych lipidów. Wyniki badań laboratoryjnych profilu lipidowego podawane były w mg/dl: za normę uznawano stężenie cholesterolu całkowitego poniżej 200 mg/dl, LDL poniżej 130 mg/dl oraz triglicerydów poniżej 150 mg/dl. W dalszej części opracowania nie brano pod uwagę częstości występowania tego czynnika ryzyka ChNS w analizowanej populacji, co wynika z udziału w badaniu ankietowym bardzo małego odsetka osób z wykonanym pełnym lipidogramem.

Dla pozostałych mierzalnych czynników ryzyka ChNS, zgodnie z zaleceniami PTK, przyjęto następujące normy:

- wiek: M – 45 lat, K – 55 lat,
- RRS < 140 mmHg,
- RRR < 90 mmHg,
- BMI $18,5 \div 25 \text{ kg/m}^2$,
- WHR < 0,85 dla kobiet oraz < 1,0 dla mężczyzn.

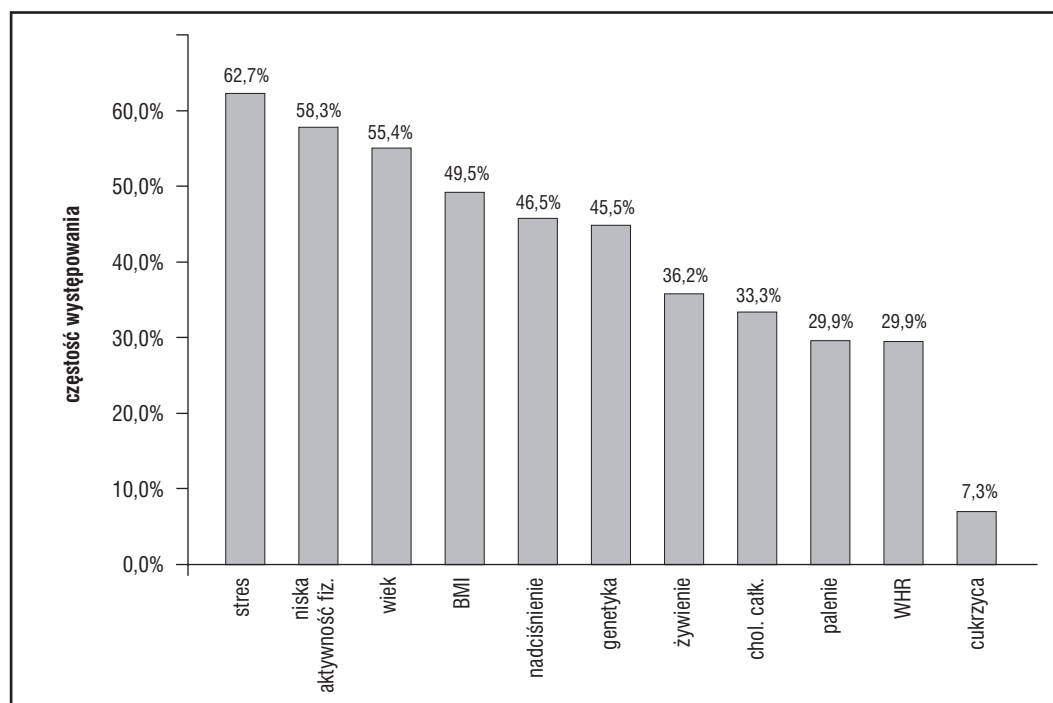
Ponadto dokonano ogólnej oceny ryzyka wystąpienia epizodu wieńcowego w badanej populacji, posługując się kryteriami opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Na podstawie ilości i rodzaju stwierdzonych czynników ryzyka poszczególne osoby kwalifikowano do grupy łagodnego, umiarkowanego, dużego lub bardzo dużego ryzyka wystąpienia ChNS. W opracowaniu statystycznym pozyskanego materiału badawczego, zastosowano dwustronny test istotności różnicy pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury, dostępny w pakiecie Statistica 6.0. Za różnicę istotną statystycznie przyjmowano taką, dla której $p \leq 0,05$. Natomiast wszelkie rozrzuty danych liczbowych wokół wartości oczekiwanej szacowano za pomocą odchylenia standardowego, a wyniki przedstawiano jako średnią arytmetyczną \pm SD.

Wyniki

Procentowe zestawienie częstości występowania poszczególnych czynników, ryzyka choroby niedokrwiennej serca wśród mieszkańców Radomia zaprezentowano na rys. 1.

Analiza uzyskanych danych wskazuje, iż wśród badanych respondentów 62,7% osób deklaruje brak umiejętności radzenia sobie

w sytuacjach trudnych, mając znaczne problemy z adaptacją do warunków stawianych przez współczesny styl i sposób życia. Stres jest integralnym elementem tego zjawiska, co łącznie z brakiem umiejętności radzenia sobie w tego typu sytuacjach powoduje stan ciągłego napięcia emocjonalnego, prowadząc niejednokrotnie do rozwoju depresji oraz powstawania zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu (5). Wysoki odsetek osób deklarujących udział stresu w ich życiu codziennym wynika niewątpliwie ze zmian społecznych jakie zachodzą w Radomiu. Miasto to do końca lat 80-tych XX wieku było bowiem dobrze prosperującym ośrodkiem przemysłowym, sięgającym swą tradycją do, utworzonego przed II Wojną Światową, Centralnego Okręgu Przemysłowego (COP). Aktualnie przeważająca większość zakładów przemysłowych, w tym największe – Zakłady Metalowe „Łucznik”, Zakłady Przemysłu Obuwniczego „Radoskór” oraz Zakłady Garbarskie – zostały zlikwidowane lub pozostają w stanie likwidacji. Ponadto wiele zakładów na skutek restrukturyzacji i zmian własnościowych ograniczyło zatrudnienie. Działania tych firm, wynikające z bilansu ekonomicznego, istotnie wpłynęły na status finansowy i społeczny mieszkańców Radomia. Świadczy o tym duży, w skali kraju, odsetek osób bezrobotnych wynoszący 29%. Brak źródła utrzymania jest więc problemem wielu radomskich rodzin, a niepewność o posiadane miejsce pracy wiąże się z pogorszeniem zarówno jakości życia jak i stanu zdrowia. W związku z powyższym możliwości finansowe, jak i obciążenie stresem,



Ryc.1 Częstość występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca

ograniczają prozdrowotny styl życia, co sprzyja zwiększonemu ryzyku występowania schorzeń o podłożu psychosomatycznym, w tym także choroby niedokrwiennej serca. Nasuwa się więc bezpośredni wniosek, iż ze względu na brak możliwości wyeliminowania stresu z codziennego życia należy zadbać o naukę metod relaksacji i higienę zdrowia psychicznego.

Ponadto obserwuje się w badanej populacji niską aktywność fizyczną, związaną m.in. z rozwojem techniki, co wpływa na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia ChNS (3). Ponad połowa ankietowanych (58,3%) prowadzi mało aktywny tryb życia. Wśród osób niepracujących lub pracujących umysłowo stwierdza się bierny sposób wypoczynku, np. oglądanie programów telewizyjnych, rozwiązywanie krzyżówek, czytanie. Wskazuje to na brak popularności uprawiania gimnastyki oraz różnego rodzaju dyscyplin sportowych. Spacer jest najczęstszą formą aktywnego wypoczynku stosowaną przez badanych, aczkolwiek dotyczy to głównie osób będących na emeryturze. Wynikać to może z niewłaściwych nawyków dotyczących stylu życia. Zatem należałoby propagować rekreacyjne uprawianie sportu nie tylko wśród młodych, lecz również dojrzałych osób, co w sposób bezpośredni warunkuje utrzymanie należytej masy ciała, którą w badanej populacji posiada nieco ponad połowa ankietowanych. Nadmierną masę ciała w postaci nadwagi i otyłości stwierdzono bowiem u 49,5% ankietowanych, a u 29,9% występowała otyłość brzuszna, odgrywająca istotną rolę w rozwoju ChNS. Średnie wartości BMI dla osób z nadwagą wynosiły dla kobiet 27 ± 1 , a dla mężczyzn 26 ± 1 , natomiast w grupie osób otyłych odpowiednio 33 ± 3 dla kobiet oraz 32 ± 2 dla mężczyzn. Wyznaczone wskaźniki WHR wynosiły: $0,91 \pm 0,12$ dla kobiet i $1,03 \pm 0,04$ dla mężczyzn. Zaobserwowany wysoki odsetek osób z nadwagą i otyłością wynika przede wszystkim ze złych nawyków żywieniowych, a także rozważanej już małej aktywności fizycznej. Badane osoby wskazywały na spożywanie posiłków wysokowęglowodanowych, obfitujących w nasycone kwasy tłuszczowe, a ubogich w owoce i warzywa. Tego typu żywienia, sprzyjające rozwojowi miażdżycy, stwierdzono u 36,2% ankietowanych. Rozwój blaszki miażdżycowej może być także stymulowany występującymi zaburzeniami gospodarki lipidowej (2, 10). Dyslipidemie w postaci hipercholesterolemii obserwowano u 33,3% ankietowanych. Poziom cholesterolu całkowitego wynosił u kobiet 239 ± 25 mg/dl, a u mężczyzn 229 ± 34 mg/dl. W wyniku analizy uzyskanych danych można zauważyć konieczność badania poziomu cholesterolu każdej osobie jeszcze przed ukończeniem 30. roku życia, a w przypadku nieprawidłowości w tym zakre-

sie niezbędne jest także oznaczenie stężenia pozostałych lipidów, co pozwoli na wdrożenie efektywnych metod terapeutycznych, minimalizujących ryzyko wystąpienia ChNS. Innym metabolicznym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej jest cukrzyca (1), a do jej posiadania przyznaje się 7,3% populacji.

Kolejnym bardzo agresywnym czynnikiem ryzyka ChNS jest palenie tytoniu, które na skutek stresu oksydacyjnego, zwiększającego ilość wolnych rodników, wpływa na proces utleniania LDL, a tym samym podwyższa prawdopodobieństwo wystąpienia zmian miażdżycowych (9). Pomimo wielu przeprowadzanych akcji i programów edukacyjnych, zarówno w skali regionalnej jak i ogólnopolskiej, nadal obserwuje się duży odsetek osób palących tytoń w postaci papierosów, cygar czy też fajki. Do czynnego palenia tytoniu przyznaje się 29,9% badanych, a osoby będące biernymi palaczami zwiększają liczbę ludzi narażonych na szkodliwe działanie dymu tytoniowego.

Znamienny udział wśród czynników ryzyka ChNS ma nadciśnienie tętnicze, które jest bezpośrednio związane z powstawaniem zmian aterosogenych (4). W badanej populacji stwierdzono 46,5% osób z nadciśnieniem tętniczym, z czego leczonych jest 63%. Średnie ciśnienie krwi wśród tych pacjentów wynosiło: u kobiet $149/92 \pm 11/7$ mmHg, natomiast u mężczyzn $145/91 \pm 8/7$ mmHg. Jak wiadomo nadciśnienie w istotny sposób wpływa na powstanie ChNS, poprzez mechaniczne uszkodzenie ścian tętnic wieńcowych, zwłaszcza dotkniętych procesem miażdżycowym. Skutecznie leczone zmniejsza jednak ryzyko epizodu wieńcowego, dlatego też niezbędna jest współpraca chorego celem uzyskania skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego.

Także wiek ankietowanych (55,4%) oraz predyspozycje genetyczne (45,5%) odgrywają znaczącą rolę wśród czynników ryzyka ChNS, jednakże nie podlegają one modyfikacji. Mając jednak świadomość znaczenia czynników ryzyka należy eliminować te czynniki, na które można bezpośrednio wpływać, a tym samym ograniczać ryzyko wystąpienia epizodu wieńcowego.

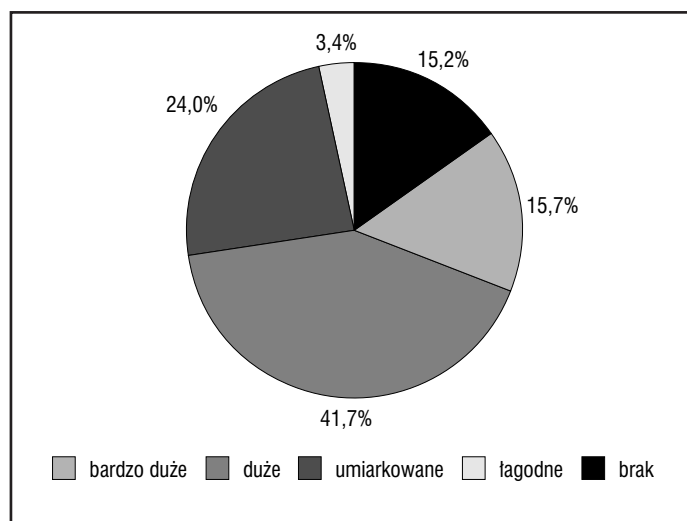
Podsumując wyniki analizy statystycznej danych, do do rozpowszechnienia czynników ryzyka ChNS wśród mieszkańców Radomia, stwierdza się znaczny odsetek ich występowania w badanej populacji. Dotyczy to głównie czynników bezpośrednio wynikających z prowadzonego przez ankietowanych stylu życia. Należy zatem dokonać oceny ogólnego ryzyka wystąpienia epizodu wieńcowego oraz zwiększyć nacisk na edukację badanych w zakresie prozdrowotnego stylu życia.

Dyskusja wyników

Przeprowadzone badania ankietowe wykazały wysoki odsetek osób obarczonych różnego typu czynnikami ryzyka ChNS, które w większości przypadków, poprzez współwystępowanie, powodowały u tych osób duże zagrożenie incydentem wieńcowym. W związku z tym przeprowadzono ocenę ogólnego ryzyka wystąpienia ChNS wśród badanej populacji mieszkańców Radomia, co przedstawiono na rys. 2. Oceny tej dokonano zgodnie z zaleceniami PTK (7).

Największa liczba badanych osób (41,7%) zagrożona jest wystąpieniem epizodu wieńcowego w stopniu dużym, a 15,7% populacji w stopniu bardzo dużym. Tak więc ponad połowa ankietowanych wykazuje znaczną predyspozycję do zachorowania na ChNS i powikłań z nią związanych. U tych osób należałoby zacząć prowadzić intensywne działania profilaktyczne celem zaoszczędzenia nie tylko kosztów związanych z późniejszym leczeniem, ale przede wszystkim uniknięcia pogorszenia stanu zdrowia. W działaniach tych nie można pomijać osób, które aktualnie wykazują umiarkowane (24% badanej populacji) czy też łagodne (3,4% ankietowanych) ryzyko ogólne choroby wieńcowej. Po dokonaniu oceny ryzyka ChNS w badanej populacji, zgodnie z zaleceniami PTK, nie stwierdza się go jedynie u 15,2% osób. Przyjęte kryteria, zalecane przez PTK, nie uwzględniają jednak takich czynników jak: otyłość, rodzaj diety, nieumiejętność radzenia sobie ze stresem, które w znacznym procencie występują wśród ankietowanych mieszkańców Radomia. W związku z tym rzeczywisty odsetek osób nie obarczonych żadnym z omówionych czynników ryzyka ChNS jest zdecydowanie niższy.

Uzyskane dane wskazują na konieczność przeprowadzenia szerokich badań w zakresie oceny ryzyka ChNS, tym bardziej, iż zwiększa się ilość elementów wpływających na modyfikację zarówno procesów metabolicznych, przebiegających w organizmach ludzkich, jak też warunków społeczno-ekonomicznych egzystencji człowieka. Przykładowo agresywna reklama wyrobów tytoniowych oraz alkoholowych powoduje zwiększenie spożycia tego typu produktów przez kobiety, a duże narażenie na stresy związane np. z łączeniem aktywności zawodowej z życiem rodzinnym, poszukiwaniem pracy, bądź utrzymaniem posiadanego statusu ekonomicznego dodatkowo może powodować wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia ChNS wśród kobiet. Wyżej wymienione czynniki były również przedmiotem badań w odniesieniu do płci. W wyniku przeprowadzonej analizy bardzo duże ryzyko epizodu ChNS stwierdzono u 8,8% mężczyzn i 6,9%



Ryc.2 Częstość występowania ryzyka epizodu choroby wieńcowej w badanej populacji mieszkańców miasta Radomia

kobiet. Uzyskane rezultaty wskazują więc, iż nie występuje w tym zakresie istotna statystycznie różnica ($p=0,8452$) pomiędzy płcią męską i żeńską. Częstość występowania dużego ryzyka obserwowano natomiast u 24% mężczyzn i 18% kobiet, co nie stanowi znamiennej statystycznie różnicy ($p=0,5396$). Również w kategorii ryzyka umiarkowanego nie wykazano różnicy statystycznej w zakresie częstości jego występowania (14,7% kobiet i 9,3% mężczyzn). Ryzyko łagodne stwierdzono u 1,5% mężczyzn i 2,5% kobiet, co nie stanowi również różnicy statystycznie istotnej pomiędzy płciami ($p=0,9048$). W przedstawionej analizie kategorii ogólnego ryzyka wystąpienia epizodu wieńcowego nie stwierdzono więc znaczących różnic w tym zakresie między kobietami a mężczyznami. Niemniej jednak poczynione obserwacje wymagają dalszych wielośrodkowych badań weryfikacyjnych, na liczniejszych grupach badawczych. Badania takie, przy odpowiedniej standaryzacji, pozwoliłyby również na stworzenie swoistej mapy, opisującej rozpowszechnienie czynników ryzyka ChNS wśród mieszkańców poszczególnych regionów Polski. Przeprowadzono już szereg badań, które umożliwiły określenie częstości występowania czynników ryzyka, np. w Lublinie czy też w aglomeracji warszawskiej (badanie POL-MONICA). Przykładowo porównano wyniki uzyskane przez autorów niniejszego opracowania z rezultatami badań nad rozpowszechnieniem czynników ryzyka ChNS w populacji mieszkańców Lublina (6), będącego stolicą województwa sąsiadującego z regionem radomskim. Zestawienie wskaźników struktury, charakteryzujących obie populacje wraz z wynikami statystycznej analizy porównawczej zamieszczono w tabeli 1.

Stopień ryzyka ChNS	Radom	Lublin	Poziom istotności
brak ryzyka	15,2%	26,8%	$p=0,0004$
łagodny	3,4%	15,0%	$p<0,0001$
umiarkowany	24,0%	29,3%	$p=0,1211$
duży	41,7%	13,7%	$p<0,0001$
bardzo duży	15,7%	15,2%	$p=0,8543$

Tab.1 Porównanie rozpowszechnienia czynników ryzyka ChNS w populacji mieszkańców Radomia oraz Lublina

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, iż w Radomiu, odległym o 100 km od Lublina, występuje porównywalny odsetek osób zagrożonych ChNS w stopniu umiarkowanym, a także w stopniu bardzo dużym. Stwierdzono natomiast odmienny profil w zakresie zagrożenia ChNS w stopniu łagodnym i dużym oraz wśród osób pozbawionych czynników ryzyka. Uzyskane rezultaty wskazują na możliwość uzyskania podczas standaryzowanych, wielośrodkowych badań pełnego obrazu zagrożeń ChNS, występujących w określonych regionach kraju, co pozwoli w konsekwencji na opracowanie stosownie zróżnicowanych programów profilaktyczno-edukacyjnych w zależności od nasilenia ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych.

Podsumowanie

Analiza wyników przeprowadzonych badań ankietowych wskazuje na znaczne rozpowszechnienie czynników ryzyka ChNS wśród mieszkańców miasta Radomia. W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną stwierdzono, iż większość z tych czynników, a szczególnie: mała aktywność fizyczna, nieracjonalne żywienie, nieumiejętność radzenia sobie w sytuacjach stresogennych czy palenie tytoniu, dotyczy blisko 50% badanych osób. Po dokonaniu ogólnej oceny ryzyka epizodu wieńcowego, zaobserwowano znaczny odsetek osób (57,4% populacji) zakwalifikowanych do kategorii bardzo dużego i dużego zagrożenia ChNS.

Przeprowadzone badania statystyczne oraz analiza danych literaturowych jednoznacznie wskazują na konieczność rutynowej oceny ryzyka zagrożenia chorobą niedokrwienną serca u każdej osoby jeszcze przed 30. rokiem życia. Wczesne wykrycie czynników ryzyka ChNS pozwoli bowiem na wdrożenie profilaktyki, a tym samym zmniejszy prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu wieńcowego oraz jego powikłań.

Wielopłaszczyznowa analiza uzyskanych wyników umożliwia zaproponowanie dalszych kierunków badań, które w szczególności powinny być skoncentrowane na sprecyzowaniu

udziału innych czynników ryzyka w odniesieniu do globalnego prawdopodobieństwa wystąpienia ChNS, którego sposób szacowania rekomenduje Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wśród tych czynników szczególną uwagę należy zwrócić na nadmierną masę ciała, sposób żywienia, aktywność fizyczną oraz umiejętność przystosowania się do sytuacji stresogennych. Ponadto konieczne byłoby przeprowadzenie wielośrodkowych badań wpływu płci na ryzyko ChNS, co pozwoliłoby na zweryfikowanie wyników, uzyskanych podczas realizacji niniejszej pracy, które wskazują na porównywalne prawdopodobieństwo wystąpienia ChNS zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Istotnym kierunkiem dalszych działań jest niewątpliwie opracowanie efektywnych programów edukacyjno-prewencyjnych, wdrażanych w całej populacji Radomia. Pozwoli to na zaktywizowanie poszczególnych grup społecznych do prozdrowotnych zachowań, minimalizujących ryzyko wystąpienia ChNS.

Streszczenie

W niniejszej pracy określono częstość występowania czynników ryzyka ChNS w populacji miasta Radomia w oparciu o badania ankietowe. Badania przeprowadzono wśród 204 dorosłych osób, które nie miały zdiagnozowanej choroby niedokrwiennej serca. W grupie tej stwierdzono znaczne rozpowszechnienie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, wśród których najważniejsze to: mała aktywność fizyczna, wiek, nadmierna masa ciała, nadciśnienie tętnicze oraz nieumiejętność radzenia sobie ze stresem. Ponadto uzyskane wyniki skonfrontowano z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zakresie oceny stopnia ryzyka wystąpienia ChNS, w wyniku czego zaobserwowano, że wśród 57,4% ankietowanych osób występuje znaczny stopień ryzyka wystąpienia epizodu wieńcowego, w tym ryzyko duże dotyczyło 41,7% badanych osób, natomiast bardzo duże ryzyko stwierdzono u 15,7% populacji. Przeprowadzone badania wskazują na konieczność opracowania i wdrożenia programów edukacyjnych wśród mieszkańców Radomia, mających na celu propagowanie prozdrowotnego trybu życia, ograniczającego prawdopodobieństwo wystąpienia ChNS.

Abstract

In this paper the incidence rates of risk factors for CHD in Radom population with questionnaires has been determined. The questionnaires has been conducted among 204

adults, who did not have CHD. However in this group there were several risk factors for CHD, among them: decreased physical activity, age, overweight, hypertension and poor stress control were considered are the most important. The results of this study were compared with data of Polish Cardiologist Association guidelines and we observed that 41,7% had high risk and 15,7% very high risk factor for coronary incidents. Our study showed the necessity to work out and implement educational programmes for people living in Radom, which promotes of healthy lifestyle and CHD risk reduce.

Adres autorów:

¹NZOZ „Przychodnia Gołębiów”

ul. Paderewskiego 6

26-600 Radom

²Oddział Wewnętrzny Radomskiego Szpitala

Specjalistycznego

ul. Tochtermana 1

26-600 Radom

molend@poczta.ats.pl

Piśmiennictwo:

1. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P.: Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology and management*. JAMA (2002) 287, 19, 2570-2581.
2. Betteridge J.: Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diab. Metab. Rev.* (1997) 13, 2, 99-104.
3. Drygas W., Jegier A.: Zalecenia dotyczące aktywności ruchowej w profilaktyce chorób układu krążenia. *Czynnik Ryzyka* (2002/2003) 4-1, 76-84.
4. Hyman D. J., V. N. Pavlik: Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Charakterystyka pacjentów i znaczenie interwencji lekarskiej. *Med. po Dypl.* (2003) 12, 4.
5. Kemp D.E., Melhota S., Franco K.N., Tesor G., Bronson D.L.: Heart disease and depression: don't ignore the relationship. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (2003) 70, 745-761.
6. Kozak-Szkopek E., Mieczkowska J., Baraniak J. i in.: Rozpowszechnienie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji mieszkańców Lublina. *Czynnik Ryzyka* (2003) 2-4, 85-91.
7. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Standardy postępowania w chorobach układu krążenia. *Kardiologia Polska* (2000) 53, supl. I.
8. Stasiolek D., Kwaśniewska M., Drygas W.: Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Czynnik Ryzyka* (2000) 4, 62-68.
9. Szostak W.B. (red.): *Hiperlipidemia a choroby układu krążenia*. Agencja Wydawnicza Mako, Warszawa, 1995.
10. Wojtczak A. (red.): *Choroby wewnętrzne*. PZWL, Warszawa 1995, t. 1.



dr K. Trzeciak,



prof. dr hab. L. Narojek

Zmiany w sposobie żywienia i profilu lipidowym osób z hiperlipidemią pod wpływem diety hipolipemicznej (ATP III)

Wstęp

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Do głównych czynników ryzyka tych schorzeń należy, obok nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu, również hipercholesterolemia (1, 2, 3).

Współczynniki umieralności z powodu chorób układu krążenia są w Polsce ciągle wyższe niż w wielu krajach europejskich, co wymaga dalszych działań, między innymi, w zakresie edukacji zdrowotnej społeczeństwa (4). Profilaktyka jest najtańszą i najbardziej skuteczną formą zapobiegania miażdżycy i jej konsekwencjom w postaci chorób układu krążenia, stąd też propozycje różnych programów obejmujących modyfikację stylu życia, w tym żywienia, są zawsze na czasie.

Niniejsza praca stanowi fragment szerszych badań nad wpływem programu dietetycznego obejmującego wprowadzenie diety ze znacznym ograniczeniem białka zwierzęcego i udziałem białka sojowego, poprzedzonej okresem adaptacyjnym, w trakcie którego zalecono stosowanie standardowej diety hipolipemicznej ATP III (5) w grupie osób z hipercholesterolemią.

W niniejszej pracy przedstawiono wpływ wspomnianej diety hipolipemicznej na poziom lipidów. Zakres tego fragmentu badań obejmował ocenę sposobu żywienia i stanu odżywienia osób z hiperlipidemią biorących udział w eksperymencie oraz jego zmiany po zastosowaniu diety.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 40 osób z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Byli to mężczyźni i kobiety po menopauzie, w wieku 40–75 lat, z hipercholesterolemią lub hiperlipidemią mieszaną. Zastosowano następujące kryteria wyłączenia: zdiagnozowana niedokrwienne choroba serca, stosowanie leków hipolipemicznych, hormonalna terapia zastępcza, cukrzyca, poważne schorzenia przewodu pokarmowego, choroby nerek i wątroby.

Na przeprowadzenie badań otrzymano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych przy Instytucie Żywności i Żywienia w Warszawie.

Schemat badania przedstawiono na rycinie 1. Na wstępie oceniono sposób żywienia osób włączonych do badania metodą trzydniowego bieżącego notowania żywienia, dokonano też pomiaru poziomu lipidów w surowicy i masy ciała.

Badanym osobom zalecono stosowanie standardowej diety hipolipemicznej (ATP III) przez okres jednego miesiąca. Charakterystykę diety przedstawiono w tabeli 1. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi WHO (6), zalecono spożycie błonnika na poziomie >27 g/dobę. Zalecenia odnośnie prawidłowego stosunku kwasów tłuszczowych z rodziny n6 do n3 (na poziomie poniżej 5) przyjęto wg Ziemiańskiego i wsp. (7).

Udział białka zwierzęcego w puli białka ogółem ($<66\%$), jak i zalecane ilości spożycia produktów spożywczych z poszczególnych

grup ustalono w oparciu o przykładowe racje pokarmowe dla osób z hiperlipidemią (12).

Badanym osobom zalecono unikanie tłuszczów zwierzęcych, spożywanie wyłącznie chudych produktów mlecznych i mięsnych oraz zwiększenie spożycia ryb (do 3–4 razy w tygodniu). Dopuszczano spożycie nie więcej niż dwóch jaj tygodniowo. Zachęcano do zwiększonego udziału warzyw i owoców w diecie (>600 g/dzień) oraz wprowadzenia produktów zbożowych z pełnego przemiału. Zamiast słodyczy proponowano orzechy i suszone owoce.

Pacjenci byli przez cały okres badania objęci opieką dietetyka. Spotkania miały charakter indywidualny. Podczas pierwszej porady dietetycznej badane osoby otrzymały szczegółowe zalecenia odnośnie diety oraz przykładowe tygodniowe jadłospisy. Zapotrzebowanie na energię obliczono stosując równanie Harris-Benedicta. Dla małej aktywności fizycznej przyjęto współczynnik 1,2, dla umiarkowanej 1,4 (8). Dla osób z nadwagą i otyłością deficyt energetyczny wynosił 500 kcal dziennie w stosunku do wyliczonego indywidualnie (z wzorów) całkowitego zapotrzebowania energetycznego.

W trakcie kolejnych wizyt kontrolowano realizację diety oceniając notowane na bieżąco trzydniowe jadłospisy pacjentów, w których ilości spożywanych produktów i potraw zapisywane były w miarach domowych i/lub jednostkach wagowych. Korygowano, w miarę potrzeby, błędy żywieniowe i przekazywano kolejne materiały edukacyjne.

Po miesiącu stosowania diety dokonano ponownego pomiaru stężeń lipidów oraz masy ciała.

Szczegółowej oceny sposobu żywienia osób uczestniczących w programie dokonano na podstawie wspomnianych wcześniej jadłospisów (n=600).

Oceny wartości energetycznej żywienia i zawartości składników pokarmowych dokonano przy pomocy programu MS Excel, wykorzystując komputerową bazę danych zawierającą tabele wartości odżywczej produktów spożywczych (9). Ilości witamin i składników mineralnych zredukowano o straty technologicz-

składnik	zalecenie
białko (% energii)	15
węglowodany (% energii)	50-60
tłuszcz (% energii)	25-35
NKT (% energii)	<7
WKT [(% energii)	<10
JKT (% energii)	<20
cholesterol (mg)	<200

Tab.1 Założenia diety hipolipemicznej (ATPIII)

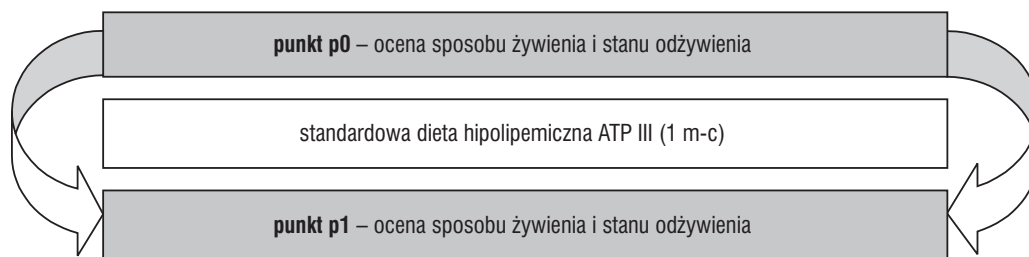
NKT – nasycone kwasy tłuszczowe, JKT – jednonienasycone kwasy tłuszczowe, WKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

ne i nieuniknione (10, 11). Przy ocenie spożycia sodu uwzględniono jedynie sód naturalnie występujący w produktach, nie uwzględniono dodatku soli do potraw.

Wartość energetyczną racji pokarmowych porównano z zapotrzebowaniem wyliczonym dla każdej badanej osoby. Ilości podstawowych składników odżywczych, jak też poszczególnych kategorii kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu i błonnika, porównano do założeń diety hipolipemicznej (ATP III). Zredukowaną o straty zawartość witamin i składników mineralnych w racjach pokarmowych porównano z normami (7).

Dokonano oceny spożycia produktów spożywczych z wyszczególnieniem następujących grup: produkty mleczne ogółem (w przeliczeniu na mleko), produkty mleczne o niskiej zawartości tłuszczu (mleko i jogurty 0,5% tłuszczu, sery twarogowe i homogenizowane), jaja, mięso i wędliny (w przeliczeniu na mięso z kością), ryby, tłuszcze zwierzęce (w przeliczeniu na masło), tłuszcze roślinne (w przeliczeniu na olej), produkty zbożowe ogółem (w przeliczeniu na mąkę), produkty zbożowe z pełnego przemiału (razowa mąka, razowe pieczywo, płatki zbożowe, grube kasze, całe ziarna zbóż), warzywa (w produktach rynkowych), owoce (w produktach rynkowych). Przy przeliczaniu poszczególnych produktów na główne posłużono się tabelami zamiany produktów (10).

Osoby objęte badaniem pytano również o częstość i regularność spożywania posiłków. Na podstawie tych informacji dokonano punk-



Ryc.1 Schemat badania

badana cecha	
wiek (lata)	61,0±10,0*
pleć (% mężczyzn)	30,0 (12)**
wykształcenie	średnie (%) 40,0 (16) wyższe (%) 60,0 (24)
aktywność zawodowa (% pracujących)	42,5 (17)
palenie papierosów (% osób)	7,5 (3)
masa ciała (kg)	75,8±14,5
BMI (kg/m ²)	28,4±5,0
występowanie otyłości (% osób)	27,5 (11)
ciśnienie krwi (mmHg)	
skurczowe	129±18
rozkurczowe	80±10
występowanie nadciśnienia (% osób)	57,5 (23)
stężenie lipidów (mg/dl)***	
TC	251±37
HDL-C	51±16
LDL-C	170±32
TG	153±89
ryzyko ChNS (%) #	7,3±6,3

Tab.2 Charakterystyka wstępna badanych osób (n=40)

*średnia ± odchylenie standardowe; **w nawiasach podano liczebności

*** TC – cholesterol całkowity, HDL-C – cholesterol we frakcji HDL, LDL-C – cholesterol we frakcji LDL, TG – triglicerydy,

procentowe ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych w ciągu 10 lat, wg III Raportu Panelu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA (5)

towej oceny regularności. Przyznawano od 1 do 5 punktów w zależności od liczby posiłków w ciągu dnia i dodatkowo jeden punkt za regularne ich spożywanie.

Pomiaru wzrostu i masy ciała dokonano na legalizowanej wadze, z dokładnością do 0,1 kg. Na podstawie uzyskanych wartości obliczono wskaźnik BMI.

Badania profilu lipidowego dokonano na wstępie badania (p0) i po jego zakończeniu (p1). Oznaczenia cholesterolu całkowitego, HDL i TG dokonywane były metodą enzymatyczną na analizatorze Olympus 600 przy użyciu zestawu odczynników firmy Olympus. Cholesterol HDL izolowano metodą immunoinhibicji z przeciwciałami anty β-lipoproteiny. Cholesterol LDL wyliczano stosując formułę Friedwalda. Obliczenia tego nie dokonywano u osób, u których stężenie triglicerydów było wyższe od 400 mg/dl.

Procentowe ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w ciągu dziesięciu lat obliczono za pomocą metody punktowej opracowanej na podstawie wyników badań Framingham. W ocenie tej uwzględnia się następujące czynniki ryzyka: płeć, wiek, cholesterol całkowity, HDL-cholesterol, ciśnienie tętnicze i palenie tytoniu (5).

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej uzyskanych wyników dokonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA PL v. 6.0. Wartości parametrów lipidowych oraz wskaźników antropometrycznych, których rozkłady odbiegały od normalnego (triglicerydy, BMI) poddano transformacji logarytmicznej.

Dokonując dalszych analiz posłużono się testem t-Studenta dla zmiennych zależnych (oceniając różnice pomiędzy średnimi wartościami badanych wskaźników w grupach) i testem t-Studenta dla prób niepowiązanych (oceniając różnice pomiędzy grupami). Analizując sposób żywienia badanych osób posłużono się testami nieparametrycznymi: testem U Manna-Whitney'a (do oceny różnic pomiędzy grupami) oraz testem kolejności par Wilcoxon (do oceny zmian badanych parametrów w trakcie eksperymentu). Występowanie zależności pomiędzy badanymi zmiennymi oceniano na podstawie wartości współczynnika korelacji Spearmana. Przyjęto poziom istotności α=0,05.

Wyniki i ich omówienie

Charakterystyka wstępna badanych osób

Charakterystykę osób włączonych do badania przedstawiono w tabeli 2. Średnia wieku badanych osób wynosiła 61 lat. Ponad dwie trzecie uczestników programu stanowiły kobiety. Większość posiadała wyższe wykształcenie, ponad połowa nie pracowała zawodowo.

Analizując występowanie czynników ryzyka miażdżycy w grupie badanych osób stwierdzono, że jedynie trzy osoby spośród 40 badanych paliły papierosy. Średni wskaźnik BMI wskazywał na nadwagę, jednak ponad jedna czwarta badanych osób była otyła (BMI>30). Średnie ciśnienie tętnicze krwi było prawidłowe, trzeba jednak zaznaczyć, że ponad połowa badanych osób miała nadciśnienie (leczone lub nieleczone). Średnie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL były podwyższone w stosunku do wartości rekomendowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (13).

Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w ciągu 10 lat w grupie osób uczestniczących w badaniu kształtowało się na poziomie umiarkowanym.

Sposób żywienia osób objętych obserwacją

Ogólną charakterystykę żywienia badanych osób przed rozpoczęciem eksperymentu i w trakcie stosowania diety hipolipemicznej przedstawiono w tabeli 3.

składnik	etap badania	kobiety (n=28)	mężczyźni (n=12)
energia (% realizacji norm)	p0	118±32 a	138±29
	p1	93±22 b	121±26*
% energii z białka	p0	16,8±3,4	18,2±5,4
	p1	18,6±3,9	18,8±3,1
białko zwierzęce (% białka ogółem)	p0	65,7±11,8	72,9±8,1 a
	p1	64,2±11,5	67,2±5,8 b
% energii z węglowodanów	p0	50,8±7,6	44,4±8,1 a*
	p1	52,0±5,5	49,2±7,5 b
błonnik pokarmowy (g)	p0	20,1±5,8	21,7±5,6 a
	p1	18,4±5,5	28,5±8,1 b*
% energii z tłuszczu	p0	31,3±7,0	35,9±7,6
	p1	28,7±5,8	31,0±7,1
% energii z NKT	p0	10,3±4,1 a	11,3±3,7 a
	p1	7,1±2,5 b	7,2±2,2 b
% energii z JKT	p0	12,3±3,0	14,7±3,7
	p1	12,0±3,0	13,0±4,4
% energii z WKT	p0	6,0±2,6	6,6±1,7 a
	p1	7,0±2,1	8,1±2,6 b
kwasy tłuszczowe n6/n3	p0	4,7±1,9	5,3±4,2
	p1	4,3±2,2	3,7±1,4
cholesterol (mg)	p0	217±115 a	354±121 a*
	p1	123±65 b	184±105 b

Tab.3 Ogólna charakterystyka żywienia badanych osób z uwzględnieniem płci i etapu badania (średnie i odchylenia standardowe)

p0 – punkt wyjściowy, p1 – po wprowadzeniu diety hipolipemicznej,

a,b – wartości oznaczone różnymi literami różnią się istotnie przy $\alpha=0,05$ według testu Wilcoxon

* różnice istotne pomiędzy kobietami i mężczyznami przy $\alpha=0,05$ według testu U Manna-Whitneya

Na początku badania wartość energetyczna diety badanych osób była wyższa od przyjętych norm zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Nie wykazano różnic zależnych od płci, chociaż wartość energetyczna racji pokarmowej mężczyzn w większym stopniu niż u kobiet przewyższała zalecenia. Po wprowadzeniu standardowej diety hipolipemicznej nastąpiło obniżenie wartości energetycznej diety zarówno w grupie mężczyzn jak i kobiet (zmiana była istotna tylko w grupie kobiet).

Procentowy udział energii z białka w żywieniu osób objętych obserwacją był wysoki i nie różnił się istotnie między grupą kobiet i mężczyzn. W czasie stosowania diety hipolipemicznej nie zanotowano istotnych zmian w udziale tego składnika.

Istotną rolę w profilaktyce miażdżycy odgrywa zastąpienie białka zwierzęcego roślinnym. Odpowiedni udział białka zwierzęcego w całkowitej puli białka (<66%) stwierdzono w punkcie p0 tylko wśród kobiet. U mężczyzn natomiast odnotowano istotny spadek spożycia białka zwierzęcego w trakcie stosowania standardowej diety hipolipemicznej.

Udział węglowodanów w całkowitej energetyczności diety osób objętych obserwacją na początku badania był niższy od zaleceń. U ko-

biet udział tego składnika w żywieniu był istotnie wyższy niż u mężczyzn. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej zaowocowało istotnym wzrostem udziału węglowodanów w diecie mężczyzn, jednak w dalszym ciągu był to poziom zbyt niski.

Zawartość błonnika pokarmowego w diecie badanych osób była na początku eksperymentu niższa od zaleceń zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn. W trakcie badania w żywieniu mężczyzn istotnie zwiększyła się zawartość błonnika, osiągając zalecany poziom. U kobiet natomiast poziom błonnika w diecie był w dalszym ciągu niewystarczający.

Udział energii z tłuszczu w żywieniu badanych osób kształtował się na poziomie wyższym od zaleceń (>30% energii) i nie różnił się między grupą kobiet i mężczyzn. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej spowodowało nieistotny spadek udziału tłuszczu w całkowitej energetyczności diety, ale jedynie u kobiet udział ten osiągnął wartości prawidłowe.

Udział energii z nasyconych kwasów tłuszczowych przed rozpoczęciem badania był na poziomie wyższym od zaleceń diety hipolipemicznej. Po miesiącu stosowania standardowej diety hipolipemicznej spożycie NKT przez

witamina /składnik mineralny	etap badania	kobiety (n=28)	mężczyźni (n=12)
A #	p0	210 a	122
	p1	118 b	156 *
E	p0	86	116 *
	p1	81	129 *
C	p0	130 a	115
	p1	96 b	156 *
B1	p0	64 a	74
	p1	56 b	77 *
B2	p0	80	74
	p1	68	78
PP	p0	68	94 *
	p1	59	79 *
B6	p0	87	103 *
	p1	79	114 *
B12	p0	187	237
	p1	169	293 *
foliany	p0	63	67 a
	p1	58	82 b *
sód	p0	202 a	388 *
	p1	174 b	309 *
potas	p0	71	85
	p1	65	96 *
wapń	p0	57	83 *
	p1	53	84 *
fosfor	p0	141	215 *
	p1	131	225 *
magnez	p0	78	78 a
	p1	77	96 b
żelazo	p0	64	91 *
	p1	57	102 *
cynk	p0	69	75
	p1	65	77
miedź	p0	46	54 a
	p1	42	64 b *

Tab.4 Procent realizacji norm na witaminy i składniki mineralne w żywieniu badanych osób z uwzględnieniem płci i etapu badania #ekwiwalenty retinolu; pozostałe oznaczenia jak w tabeli 3

mężczyzn i kobiety było istotnie niższe niż na początku badania i bliskie wartościom zalecanym. Procentowy udział energii z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych był prawidłowy przed interwencją dietetyczną. Nie stwierdzono zmian w spożyciu tego składnika podczas stosowania diety. Na początku badania udział energii z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych był prawidłowy i niezależny od płci badanych osób. Po wprowadzeniu diety hipolipemicznej nastąpił wzrost udziału WKT w diecie (istotny w grupie mężczyzn).

Proporcja kwasów tłuszczowych n6 do n3 w diecie przed rozpoczęciem eksperymentu dietetycznego była prawidłowa tylko wśród kobiet. W trakcie badania wskaźnik ten nieistotnie obniżył się zarówno wśród mężczyzn jak i wśród kobiet i ukształtował się na zalecanym poziomie.

Średni poziom cholesterolu w diecie badanych osób na początku eksperymentu przekra-

czał zalecenia diety hipolipemicznej ATP III (>200 mg). Mężczyźni spożywali istotnie więcej tego składnika niż kobiety. Po wprowadzeniu diety spożycie cholesterolu obniżyło się istotnie do prawidłowego poziomu zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn.

Przed rozpoczęciem interwencji dietetycznej zawartość witamin antyoksydacyjnych (A, C i E) była wyższa od norm, z wyjątkiem witaminy E w diecie kobiet (tabela 4). Wprowadzenie diety hipolipemicznej miało różny wpływ na zawartość witamin antyoksydacyjnych w diecie kobiet i mężczyzn. W żywieniu kobiet zawartość witamin obniżyła się (na poziomie istotnym w przypadku witaminy A i C), a u mężczyzn wzrosła w stopniu nieistotnym. Różnice zależne od płci były, po zakończeniu badania, istotne dla każdej z witamin antyoksydacyjnych.

Analizując zawartość w diecie osób objętych programem witamin z grupy B biorących

grupy produktów (g)	etap badania	kobiety (n=28)		mężczyźni (n=12)	
mleko i sery	p0	718±552	(0-2270)	1046±601	(267-2228)
	p1	557±303	(40-1386)	973±467*	(277-1705)
% produktów mlecznych o niskiej zawartości tłuszczu	p0	62±29	(0-100)	54±32	(0-89)
	p1	71±30	(0-100)	84±15	(49-100)
mięso i wędliny	p0	106±69	(0-262)	240±86 a*	(108-407)
	p1	83±42	(0-160)	133±96 b	(14-315)
ryby	p0	31±42 a	(0-163)	64±71	(0-203)
	p1	51±38 b	(0-123)	79±57	(0-178)
jaja	p0	9±10	(0-31)	13±14 a	(0-42)
	p1	4±6	(0-28)	4±8 b	(0-20)
produkty zbożowe	p0	115±47	(37-190)	186±87*	(48-340)
	p1	114±39	(35-190)	182±73*	(110-324)
% produktów zbożowych z pełnego przemiału	p0	30±30 a	(0-96)	29±33 a	(0-89)
	p1	45±23 b	(0-84)	61±26 b	(22-94)
tłuszcze roślinne	p0	15±10	(0-44)	24±12*	(9-56)
	p1	16±8	(0-31)	25±14	(9-44)
tłuszcze zwierzęce	p0	10±12 a	(0-38)	15±20 a	(0-64)
	p1	2±4 b	(0-15)	1±2 b	(0-5)
warzywa	p0	245±125	(18-545)	218±125 a	(38-487)
	p1	269±131	(109-578)	372±141 b*	(130-589)
owoce	p0	309±215	(17-861)	218±306*	(12-1123)
	p1	241±137	(12-528)	276±243	(0-820)

Tab.5 Spożycie poszczególnych grup produktów przez badane osoby, z uwzględnieniem płci i etapu badania (średnie i odchylenia standardowe oraz zakresy)

Oznaczenia jak w tabeli 3.

udział w metabolizmie metioniny (B₆, B₁₂ i folianów) stwierdzono, że na początku badania tylko poziom witaminy B₁₂ w relacji do norm był wysoki. Istotny wpływ płci na poziom omawianych witamin obserwowano w przypadku witaminy B₆, chociaż różnica (na korzyść mężczyzn) uwidoczniła się również w odniesieniu do pozostałych. Wprowadzenie diety hipolipemicznej miało różny, zależny od płci, wpływ na zawartość w diecie witamin B₆, B₁₂ i folianów. W żywieniu kobiet zawartość tych witamin nieistotnie obniżyła się, natomiast u mężczyzn wzrosła (na poziomie istotnym tylko w przypadku folianów). Po zakończeniu badania różnice zależne od płci były istotne w przypadku wszystkich omawianych witamin.

Zawartość pozostałych witamin z grupy B (B₁, B₂ i PP) w diecie badanych osób była niższa od norm na początku badania. Wyższą realizację norm obserwowano wśród mężczyzn w odniesieniu do witaminy B₁ (różnica nieistotna) i PP (różnica istotna). Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej spowodowało obniżenie zawartości witamin B₁, B₂ i PP w diecie kobiet (zmiana była istotna tylko dla witaminy B₁). W grupie mężczyzn zmian nie stwierdzono, w związku z tym poziom spożycia omawianych witamin w diecie mężczyzn w relacji do norm utrzymywał się na wyższym poziomie niż w diecie kobiet.

Przed rozpoczęciem dietoterapii poziom sodu w diecie badanych osób znacznie prze-

wyższał minimalną normę spożycia. W żywieniu mężczyzn obserwowano istotnie wyższą, niż u kobiet, zawartość tego pierwiastka w diecie w odniesieniu do norm. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej spowodowało obniżenie zawartości sodu w diecie (zmiana istotna w grupie kobiet).

Zawartość potasu, wapnia, żelaza i cynku w diecie badanych osób była na początku badania niższa od norm. Różnice zależne od płci były istotne w odniesieniu do spożycia wapnia i żelaza, trzeba jedna zaznaczyć, że spożycie wszystkich czterech omawianych składników względem norm było wyższe u mężczyzn niż u kobiet. W trakcie badania nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie spożycia omawianych składników.

Zawartość fosforu w żywieniu badanych osób przed interwencją dietetyczną przewyższała normy. Mężczyźni spożywali tego pierwiastka istotnie więcej w odniesieniu do norm niż kobiety. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej nie spowodowało istotnych zmian w spożyciu.

Przed rozpoczęciem eksperymentu dieta badanych osób zawierała zbyt mało magnezu i miedzi w porównaniu z normą. W trakcie stosowania diety hipolipemicznej stwierdzono istotny wzrost zawartości magnezu i miedzi w diecie tylko w grupie mężczyzn.

parametr	ogółem (n=40)	kobiety (n=28)	mężczyźni (n=12)
TC [mg/dl]			
p0	251±37 a	256±30 a	240±50 a
p1	225±47 b	240±44 b	189±33 b*
HDL-C [mg/dl]			
p0	50,7±16,2	54,8±16,6	41,0±10,4*
p1	49,0±14,4	53,0±14,6	39,8±9,1*
LDL-C [mg/dl]			
p0	170±32 a	174±30 a	159±36 a
p1	152±40 b	163±39 b	125±25 b*
TG [mg/dl]			
p0	153±89 a	133±63	199±123 a
p1	121±61 b	121±56	122±75 b
TC/HDL			
p0	5,4±1,6 a	5,1±1,5	6,1±1,6 a
p1	4,8±1,3 b	4,8±1,3	5,0±1,4 b

Tab. 6 Stężenie lipidów w surowicy badanych osób w poszczególnych etapach eksperymentu, z uwzględnieniem płci (średnie i odchylenia standardowe).

TC – cholesterol całkowity, HDL-C – cholesterol we frakcji HDL, LDL-C – cholesterol we frakcji LDL, TG – triglicerydy, TC/HDL – wskaźnik aterogenności

p0 – punkt wyjściowy, p1 – po wprowadzeniu diety hipolipemicznej,

a,b – wartości oznaczone różnymi literami różnią się istotnie przy $\alpha=0,05$ według testu t-Studenta dla zmiennych zależnych

* różnice istotne pomiędzy kobietami i mężczyznami przy $\alpha=0,05$ według testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych

W tabeli 5 przedstawiono zmiany w spożyciu produktów istotnych w diecie hipolipemicznej.

Przed wprowadzeniem diety hipolipemicznej spożycie mleka i produktów mlecznych (w przeliczeniu na mleko) było dość wysokie, przy znacznym udziale produktów mlecznych o wysokiej zawartości tłuszczu, dostarczających nasyconych kwasów tłuszczowych o działaniu hipercholesterolemicznym (laurynowy, mirystynowy, palmitynowy). Około 40–60% spożywanych produktów mlecznych stanowiły te o wysokiej zawartości tłuszczu. Należy dodać, że w diecie badanych osób udział produktów mlecznych w całkowitej podaży nasyconych kwasów tłuszczowych był wysoki i mieścił się w zakresie 22–30% (danych tych nie przedstawiono w pracy). Nie stwierdzono różnic zależnych od płci w spożyciu produktów mlecznych. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej nie spowodowało istotnych zmian w ogólnej ilości spożywanych produktów mlecznych, zwiększył się natomiast udział w diecie produktów mlecznych o niskiej zawartości tłuszczu (zmiana była znaczna, lecz nieistotna). W trakcie stosowania diety kobiety spożywały istotnie mniej produktów mlecznych niż mężczyźni.

Ilość mięsa i wędlin była przed rozpoczęciem eksperymentu istotnie wyższa w diecie mężczyzn niż kobiet. Wprowadzenie interwencji dietetycznej spowodowało spadek spożycia tych produktów (istotny w grupie mężczyzn) do poziomów zalecanych w jadłospisach diety hipolipemicznej.

Przed rozpoczęciem dietoterapii ryby należały do produktów o najwyższym zróżnicowaniu spożycia (odchylenia standardowe prze-

wyższały wartości średnie). Mężczyźni spożywali nieistotnie więcej ryb niż kobiety. W trakcie badania spożycie ryb wzrosło (istotnie w grupie kobiet).

Spożycie jaj przez badane osoby było również wysoce zróżnicowane. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej (ATP III) spowodowało spadek spożycia tego produktu (istotny w grupie mężczyzn).

Przed wprowadzeniem diety hipolipemicznej produkty zbożowe z pełnego przemiału stanowiły około 1/3 spożywanych produktów zbożowych. Wprowadzenie standardowej diety hipolipemicznej nie wpłynęło na ogólny poziom spożycia tej grupy produktów, zwiększył się natomiast istotnie udział produktów zbożowych z pełnego przemiału.

Podstawą diety hipolipemicznej jest ograniczenie spożywania tłuszczów zwierzęcych na rzecz tłuszczów roślinnych. Przed rozpoczęciem interwencji dietetycznej badane osoby spożywały niewskazane w diecie tłuszcze zwierzęce, tłuszczów roślinnych natomiast było zbyt mało. Ilość tłuszczów roślinnych w diecie mężczyzn była znamienne wyższa niż w grupie kobiet. Wprowadzenie diety hipolipemicznej nie spowodowało zmian w spożyciu tłuszczów roślinnych, natomiast przyczyniło się do zredukowania ilości tłuszczów zwierzęcych.

W zaleceniach żywieniowych kierowanych do ogółu ludności proponuje się zwiększenie spożycia warzyw (400-500 g/dzień) oraz owoców (300-400 g/dzień) w diecie. Przed rozpoczęciem dietoterapii badane osoby spożywały niedostateczne, w stosunku do powyższych zaleceń, ilości warzyw. W przypadku owoców sytuacja była bardziej korzystna. W trakcie badania zaobserwowano wzrost spożycia warzyw

ryzyko ChNS (%)	ogółem (n=40)	kobiety (n=28)	mężczyźni (n=12)
p0	7,3±6,3	5,6±4,7	11,0±8,0
p1	5,8±5,2	4,2±3,9	9,4±6,1
różnica**	0,0020	0,0023	0,2626

Tab.7 Procentowe ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych w ciągu 10 lat w badanej grupie, przed i po zakończeniu eksperymentu, z uwzględnieniem płci*

*wg III Raportu Panelu Ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej USA (5)

**wartości p dla testu Wilcoxon'a przy $\alpha=0,05$

zmiany w spożyciu	zmiany poziomu lipidów			
	TC	HDL-C	LDL-C	TG
cholesterol	-	-	r=0,34 p=0,0337	-
błonnik	r=-0,45 p=0,0034	-	-	-
białko zwierzęce	r=0,34 p=0,0307	-	r=0,36 p=0,0240	-
tłuszcz	-	-	-	-
NKT	r=0,38 p=0,0164	-	-	-
n6/n6	-	-	-	-
mięso i wędliny	-	-	-	-
jaja	r=0,41 p=0,0085	r=0,32 p=0,0456	r=0,37 p=0,0204	-
tłuszcze zwierzęce	-	-	-	-
warzywa	r=-0,43 p=0,0058	r=-0,34 p=0,0293	-	-
razowe produkty zbożowe	-	-	-	-
chude produkty mleczne	-	r=-0,47 p=0,0024	-	-

Tab.8 Korelacje pomiędzy zmianami w spożyciu wybranych składników i produktów a zmianami lipidów (współczynniki korelacji Spearmana), oznaczenia jak w tabeli 6.

(zmiana istotna wśród mężczyzn); w dalszym ciągu były to jednak ilości zbyt małe. W trakcie stosowania diety mężczyźni spożywali istotnie więcej warzyw niż kobiety. Spożycie owoców nie zmieniło się.

Częstość i regularność spożywanych posiłków oceniono metodą punktową. Im większa była liczba punktów, tym bardziej poprawne w tym zakresie zachowania żywieniowe. W trakcie dietoterapii regularność spożywanych posiłków polepszyła się istotnie (ryc. 2).

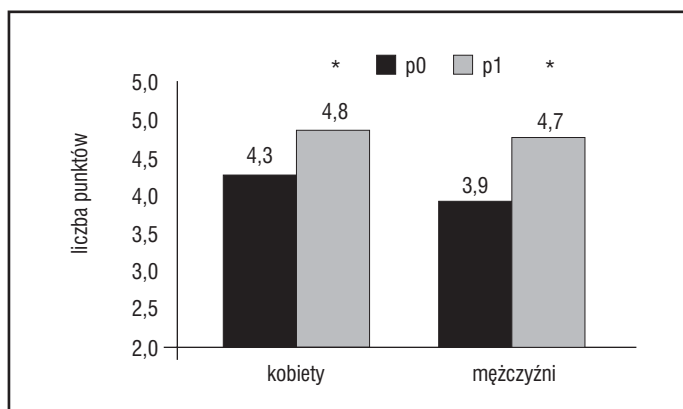
Zmiany parametrów lipidowych u osób uczestniczących w badaniu

W wyniku stosowania przez badane osoby, przez jeden miesiąc, diety hipolipemicznej, uzyskano istotny spadek poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów w surowicy krwi (tabela 6).

Analizując powyższe zmiany z uwzględnieniem płci stwierdzono jednak, że istotny spadek poziomu triglicerydów zaobserwowano tylko wśród mężczyzn. Na początku badania stężenie cholesterolu całkowitego i LDL nie różniło się między kobietami i mężczyznami, natomiast po jego zakończeniu było istotnie niższe u mężczyzn.

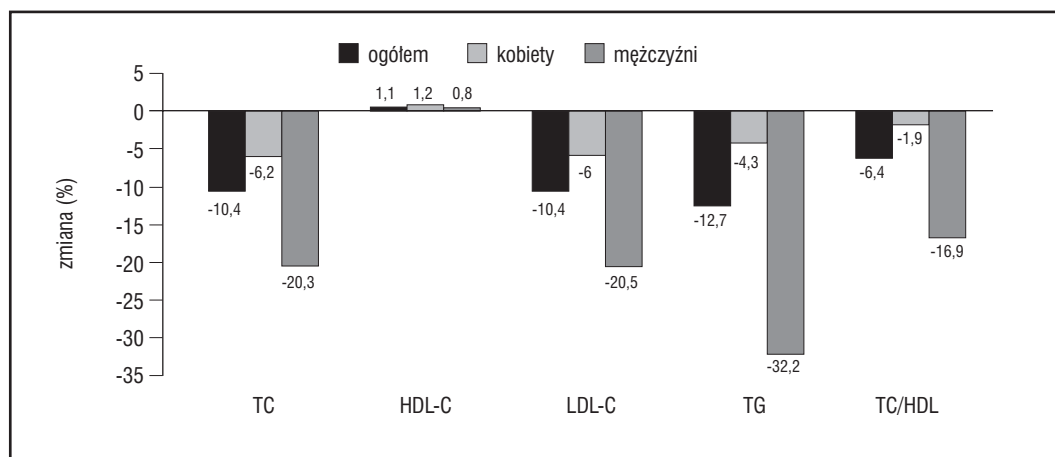
Nie stwierdzono istotnego wpływu zastosowanej diety na poziom cholesterolu HDL, natomiast wskaźnik aterosogenności w całej badanej grupie uległ istotnemu obniżeniu. Po uwzględnieniu płci zmiana wskaźnika aterosogenności pozostała istotna jedynie wśród mężczyzn.

Średnie zmiany procentowe poziomu lipidów krwi w czasie trwania badania przedstawiono na rycinie 3. U mężczyzn stwierdzono istotnie większe niż u kobiet procentowe



Ryc.2 Zmiana częstości i regularności posiłków spożywanych przez badane osoby w trakcie dietoterapii (wyrażona liczbą punktów)

*różnice istotne w odniesieniu do wartości początkowych przy $\alpha=0,05$; p0 – punkt wyjściowy, p1 – po wprowadzeniu diety hipolipemicznej



Ryc.3 Średnie zmiany procentowe parametrów lipidowych w trakcie badania z uwzględnieniem płci
Oznaczenia jak w tabeli 6

spadki poziomu cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów. Procentowe zmiany stężenia cholesterolu HDL nie były znaczące i nie różniły się istotnie pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Po zakończeniu badania prawidłowe poziomy lipidów (TC<200 mg/dl i LDL<135 mg/dl) stwierdzono u 30% osób.

Wyjściowe poziomy cholesterolu całkowitego (p0) nie miały wpływu na zmiany w lipidach w trakcie badania (danych tych nie przedstawiono w pracy).

W trakcie badania nastąpił istotny spadek masy ciała oraz BMI w grupie kobiet jak i mężczyzn (danych tych nie przedstawiono w pracy). Ze względu na możliwy, obserwowany w wielu badaniach, wpływ spadku masy ciała na profil lipidowy, zbadano zależność między obniżeniem masy ciała a zmianą poziomu lipidów u osób uczestniczących w eksperymencie, jednak takiego związku nie wykazano.

W badanej grupie osób stwierdzono istotne obniżenie 10-letniego ryzyka ChNS (tabela 7). Niski poziom ryzyka (<5%) uzyskano jedynie w grupie kobiet, natomiast w grupie mężczyzn spadek ten nie okazał się znamieny statystycznie.

Wskaźniki lipidowe a zmiany w sposobie żywienia osób uczestniczących w badaniu

Korelacje pomiędzy zmianami w spożyciu wybranych składników i produktów w trakcie badania a zmianami stężeń lipidów w surowicy przedstawiono w tabeli 8.

Wzrost poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy był związany ze zwiększonym udziałem białka zwierzęcego i nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie, a w kategoriach produktów ze zwiększonym spożyciem jaj. Odwrotną korelację stwierdzono w przypadku spożycia

warzyw i tym samym błonnika pokarmowego. Wzrost cholesterolu LDL obserwowano, gdy zwiększało się spożycie cholesterolu i białka zwierzęcego w diecie, a w kategorii produktów – jaj. Poziom cholesterolu HDL ulegał obniżeniu, gdy badane osoby zwiększały ilość warzyw w diecie i eliminowały tłuste produkty mleczne. Spożycie jaj było dodatnio skorelowane z poziomem cholesterolu HDL.

Dyskusja wyników

Badana grupa osób z hiperlipidemią, przed przystąpieniem do programu, wykazywała cechy żywienia podobne do tych, jakie obserwowano w badaniach prowadzonych wśród osób z różnych regionów Polski (14, 15, 16, 17), zarówno zdrowych, jak i z otyłością czy hiperlipidemią (18). Do tych cech żywienia należał wysoki udział energii z tłuszczu i nasyconych kwasów tłuszczowych, niski udział energii z węglowodanów i przekraczający zalecenia poziom spożycia cholesterolu. Podobne cechy żywienia obserwuje się również w innych krajach Unii Europejskiej (19), także wśród osób z niedokrwinną chorobą serca (20, 21).

We wcześniej cytowanych badaniach obserwowano również, podobnie jak w badaniach własnych, zbyt małą zawartość błonnika w diecie (zwłaszcza u kobiet). Wysoki udział białka zwierzęcego w puli białka ogółem, stwierdzony w badanej grupie, przed przystąpieniem do programu, jest charakterystyczny dla całej populacji Polski (17, 19).

Jeżeli chodzi o zawartość witamin w żywności osób objętych obserwacją, to wykazano odpowiedni poziom witamin A i C u wszystkich badanych, a witaminy E tylko w grupie mężczyzn. Podobne wyniki uzyskali Przysławski i Grygiel (14). W badaniu POL-MONICA

Bis (16) stwierdzono odpowiednią podaż wszystkich witamin antyoksydacyjnych w diecie, są jednak badania wskazujące na niską zawartość witaminy C w diecie osób z hiperlipidemią (18).

W żywieniu badanych osób z hiperlipidemią, przed przystąpieniem do programu, wykazano niedostateczne ilości większości witamin z grupy B, podobnie jak w innych badaniach prowadzonych na terenie Polski (15, 16, 18).

Zawartość w diecie wielu niezbędnych składników mineralnych była również niska i dotyczyła: wapnia, potasu, magnezu, cynku i miedzi oraz żelaza w grupie kobiet. To niepokojąco niskie spożycie wymienionych składników wykazywali również inni badacze (15, 16, 17, 18). Trzeba przy tym nadmienić, że niedobory niektórych składników mineralnych, takich jak magnez czy miedź, zwiększają ryzyko chorób układu krążenia (22).

Zawartość w diecie badanych osób fosforu i sodu przekraczała normy nawet kilkakrotnie, podobnie jak w innych badaniach (16, 17), mimo że w badaniach własnych, jak zaznaczono w metodyce, nie doliczono dodatku soli dodawanej podczas przygotowywania potraw, a jak podają Baryłko-Pikielna i Jawor-Kulesza (23) około 60% sodu może pochodzić z soli użytej do przyrządzania potraw.

Stosunek kwasów tłuszczowych z rodziny n6 do n3, kształtował się na podobnym poziomie jak w populacji dorosłych mieszkańców Warszawy (17), natomiast w porównaniu z dietą mieszkańców Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej (24) stosunek tych kwasów tłuszczowych w diecie był niższy.

Ze względu na rolę kwasów tłuszczowych n-3 w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca (24) zaleca się zwiększenie spożycia ryb do co najmniej dwóch porcji w tygodniu. W badanej grupie spożycie ryb przed rozpoczęciem eksperymentu było, w odniesieniu do tych zaleceń, względnie niskie, wyższe jednak niż wykazywali to inni autorzy (16, 18), co mogło wynikać z faktu, że badane osoby w większości posiadały wyższe wykształcenie, a jak podaje Narojek (26) – wraz ze wzrostem poziomu wykształcenia ryby częściej są traktowane jako alternatywne źródło białka zwierzęcego.

Wysokie, w porównaniu do danych podawanych przez innych autorów (16, 17, 18), spożycie przez badane osoby mleka i produktów mlecznych, również może się wiązać z poziomem ich wykształcenia (26).

Spożycie mięsa i wędlin oraz tłuszczów zwierzęcych było zbliżone do poziomu obserwowanego w badaniu POL-MONICA Bis (16).

Stwierdzone w badaniach własnych niskie spożycie warzyw oraz razowych produktów zbożowych jest błędem żywieniowym charak-

terystycznym dla populacji Polski (16), obserwowanym również w badaniach osób z hiperlipidemią (18) oraz wśród osób z niedokrwinną chorobą serca (25).

Ze względu na zbliżoną strukturę spożycia i podobne błędy w sposobie żywienia obserwowane w badanej grupie osób, można uznać, że była to próba reprezentująca dość typowy sposób żywienia dla populacji wielkowiejskiej, z wysokim udziałem osób z wyższym wykształceniem.

Po zastosowaniu przez badane osoby diety hipolipemicznej stwierdzono istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL we krwi. Wielkości spadków były podobne do uzyskanych w innych badaniach tego typu, prowadzonych wśród osób z hiperlipidemią, czyli rzędu 7–12% (18, 27, 28, 29). Trzeba jednak dodać, że różnorodność odpowiedzi na interwencję dietetyczną była bardzo duża (odchylenia standardowe nawet kilkakrotnie przewyższały średnie procentowe spadki).

Zmiany w stężeniach lipidów, jakie zanotowano w badaniu własnym, były związane ze spadkiem spożycia tłuszczów zwierzęcych, jaj i produktów mięsnych, i tym samym ze zmniejszeniem ilości nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w diecie. Również zmiany w spożyciu produktów będących źródłem błonnika pozytywnie korelowały ze zmianami w poziomie lipidów.

W trakcie stosowania diety hipolipemicznej (ATP III) nie zaobserwowano istotnego spadku stężenia cholesterolu HDL w surowicy; podobna sytuacja miała miejsce w badaniach Grzybek (18). Natomiast autorzy metaanalizy 37 badań interwencyjnych (29) podają, że stosowanie diety hipolipemicznej drugiego stopnia wiąże się ze spadkiem cholesterolu HDL.

Zastosowanie diety niskotłuszczowej zwykle wiąże się z istotnym wzrostem poziomu triglicerydów (31). Jednak w badaniach własnych, podobnie jak w innych eksperymentach (18, 27, 29), stwierdzono istotny spadek stężenia triglicerydów. Trzeba jednak dodać, że spożycie tłuszczu w badaniach własnych nie uległo drastycznemu obniżeniu, a względnie niskie spożycie węglowodanów mogło zapobiec wzrostowi stężenia triglicerydów.

Wartość energetyczna diety kobiet uczestniczących w badaniu zmniejszyła się, a wraz ze zmniejszeniem ilości spożywanych pokarmów redukcji uległa zawartość witamin i składników mineralnych. Sytuacja ta wydaje się niekorzystna, jeżeli weźmie się pod uwagę rolę witamin przeciwutleniających, witamin z grupy B oraz magnezu i miedzi w prewencji chorób układu krążenia. Wśród mężczyzn obserwowano natomiast wzrost poziomu w diecie większości witamin i składników mineralnych. W tej grupie nie stwierdzono bowiem istotne-

go obniżenia wartości energetycznej diety, zaobserwowano natomiast korzystną zmianę asortymentu spożywanego produktów.

Istotnie większe spadki cholesterolu całkowitego i LDL stwierdzono wśród mężczyzn. Być może takie różnice wynikały z faktu, że mężczyźni przed rozpoczęciem interwencji dietetycznej spożywali istotnie więcej cholesterolu i więcej białka zwierzęcego niż kobiety, w związku z czym zmiany w spożyciu były u nich większe. Większa zmiana w żywieniu może być związana z większymi zmianami stężeń lipidów (32). Można również rozważyć, czy na mniejszy efekt hipolipemiczny diety u kobiet nie miał wpływu niedobór estrogenów występujący po menopauzie.

Również spadek poziomu triglicerydów był większy w grupie mężczyzn niż kobiet. Fakt ten mógł wiązać się z wyższym, w porównaniu z kobietami, spożyciem błonnika podczas stosowania diety hipolipemicznej.

Poza wymienionymi wcześniej różnicami w żywieniu mężczyzn i kobiet nie wykazano innych, które mogłyby tłumaczyć odmienne zmiany stężeń lipidów zależnie od płci. Również zmiany masy ciała były w obu grupach podobne. Nie wykazano też wpływu wyjściowych wartości stężenia cholesterolu ogółem na różnice w zmianach lipidów między grupą kobiet i mężczyzn.

Skuteczność leczenia dietetycznego w dużym stopniu uzależniona jest od stopnia przestrzegania zaleceń dietetycznych. Dostosowanie się do diety ciągle jednak pozostaje poważnym problemem, w związku z czym często efektywność dietoterapii jest niewielka (30). Na dostosowanie się do diety ma wpływ wiele czynników, takich jak poziom motywacji pacjenta, status socjoekonomiczny, czy brak czasu na przygotowanie posiłków i regularne ich spożywanie (26, 33, 34).

Oprócz przestrzegania zaleceń dietetycznych, na efektywność terapii hipolipemicznej mogą mieć wpływ również inne czynniki, takie jak sezonowe wahania stężeń cholesterolu, działanie przewlekłego stresu związanego z życiem codziennym, czy czynniki genetyczne (30, 35, 36).

W badaniach własnych cele leczenia (prawidłowe poziomy TC i LDL) osiągnęło 30% osób, znacznie więcej niż w innych badaniach (18, 27). W badaniach własnych nie tylko zastosowano bardziej rygorystyczną dietę (ATP III vs Step I), lecz również spotkania z pacjentami odbywały się częściej. Intensywna opieka dietetyczna, w porównaniu z postępowaniem standardowym sprowadzającym się do jednorazowej porady dietetycznej, jest w przypadku pacjentów z hiperlipidemią bardziej efektywna, daje większą poprawę poziomu lipidów, a wśród uczestników programu obserwuje się

większy stopień dostosowania do zaleceń dietetycznych (20, 33). Częste spotkania są dla badanych osób bodźcem wzmacniającym motywację do zmian w żywieniu, zwiększając tym samym efektywność poradnictwa dietetycznego (28, 34).

Wnioski

- Główne cechy żywienia badanych osób z hiperlipidemią nie różniły się od obserwowanych w innych populacjach osób, zarówno zdrowych jak i z otyłością czy hiperlipidemią.
- Zmiany w spożyciu nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu, białka zwierzęcego oraz błonnika przy intensywnej opiece dietetycznej dały znaczący efekt hipolipemiczny.
- Wprowadzenie diety hipolipemicznej może wiązać się z niekorzystnym obniżeniem spożycia witamin i składników mineralnych, wynikającym ze zredukowania wartości energetycznej diety.

Streszczenie

Celem pracy była ocena wpływu standardowej diety hipolipemicznej (ATP III) na poziom lipidów. Zakres pracy obejmował ocenę sposobu żywienia i profilu lipidowego osób z hiperlipidemią oraz ich zmiany po zastosowaniu diety. Badaną grupę stanowili mężczyźni (n=12) i kobiety po menopauzie (n=28), z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Badanym osobom zalecono stosowanie standardowej diety hipolipemicznej (ATP III) przez okres jednego miesiąca. Pacjenci byli przez cały okres badania objęci opieką dietetyka. Szczegółowej oceny sposobu żywienia osób uczestniczących w programie dokonano na podstawie trzydniowych jadłospisów (n=600) notowanych na bieżąco. Oceniono wartość energetyczną żywienia i zawartość składników pokarmowych oraz spożycie produktów spożywczych. Przed wprowadzeniem diety oraz po miesiącu jej stosowania oznaczono poziom lipidów metodą enzymatyczną. Główne cechy żywienia badanych osób z hiperlipidemią nie różniły się od obserwowanych w innych populacjach osób zarówno zdrowych, jak i z hiperlipidemią. Zmiany w spożyciu nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu, białka zwierzęcego oraz błonnika, przy intensywnej opiece dietetycznej dały znaczący efekt hipolipemiczny.

Wprowadzenie diety hipolipemicznej, w przypadku zredukowania jej wartości energetycznej może wiązać się z niekorzystnym ob-

nizieniem spożycia witamin i składników mineralnych.

Abstract

The aim of the study was to assess dietary habits and lipids profile of people with hyperlipidemia and the influence of standard hypocholesterolemic diet (ATP III) on blood lipids. Total number of 40 hyperlipidemic men and postmenopausal women took part in the study. All subjects were advised to follow hypocholesterolemic diet (ATP III) for one month. They participated in the individual nutritional training during all the study. Nutrient intakes and the consumption of different food groups were estimated using 3-day food records. Plasma lipids were measured at the beginning of the study and after one month on standard hypocholesterolemic diet using enzymatic me-

thod. The results of this study show that nutritional habits of examined people with hyperlipidemia are similar with that in other study on hyperlipidemic or healthy people. Dietary changes (concerning saturated fatty acids, cholesterol, animal protein and fiber) and individual dietary counselling were associated with substantial improvement in lipids profile. The hypocholesterolemic diet may induce low intake of micronutrients, when it is hypoenergetic.

Adres autorów:

*Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka
i Konsumpcji
Katedra Dietetyki
ul. Nowoursynowska 15JC
02-776 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. Wojtyniak B., Goryński P.: Sytuacja zdrowotna ludności Polski. PZH Zakład Statystyki Medycznej, Warszawa, 2003.
2. Castelli P.: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am.J.Med.* 1984, 76, 2A, 4-12.
3. Stampfer N.J., Hu F.B., Manson J.E. et al.: primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N.Engl.J.Med.* 2000, 343, 16-22.
4. Goryński P., Wojtyniak B.: Wyzwania i zagrożenia zdrowotne w świetle procesu integracji. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, Warszawa, 2002.
5. Adult Treatment Panel III: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Final Report (ATP III). National Institute of Health, 2002.
6. WHO Technical Report Series 797: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization, Geneva, 1990.
7. Ziemiański S., Bułhak-Jachymczyk B., Budzyńska-Topolowska J. i wsp.: Normy żywienia dla ludności w Polsce. *Nowa Medycyna* 1998, 4, 16-22.
8. Denke M.: Dietary prescriptions to control dyslipidemias. *Circulation* 2002, 105, 132-135.
9. Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., i wsp.: Komputerowa baza danych „Tabele wartości odżywczej produktów spożywczych.” IŻŻ, Warszawa, 1998.
10. Szczygieł A., Nowicka L., Bułhak-Jachymczyk B., Szostak W.B.: Normy żywienia i wyżywienia cz. II. Normy wyżywienia - modele racji pokarmowych. *Prace IŻŻ* nr 44, Warszawa, 1987.
11. Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B. i wsp.: Oprogramowanie Dietetyk © do oceny wartości odżywczej diet w żywieniu szpitalnym. W: Podstawy naukowe żywienia w szpitalach. *Dziesiętowski J., Szponar L., Szczygieł B., Socha J. (red.) Prace IŻŻ* nr 100, Warszawa, 2001.
12. Cichocka A., Szostak W.B.: Dieta w profilaktyce miażdżycy czyli jak uniknąć zawału serca. *IŻŻ*, Warszawa, 1998.
13. International Task Force for the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease: Coronary Heart Disease: Reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A world wide view. *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.* 1998, 8, 205-271.
14. Przyślawski J., Grygiel B.: Ocena sposobu żywienia grupy kobiet otyłych w okresie przedmenopauzą i po menopauzie. *Żyw.Człow.Metab.* 2003, 30, 127-132.
15. Szpak A., Pietrewicz M., Rybaczuk M. i wsp.: Ocena spożycia żywności i sposobu żywienia w okresie 9-letniej obserwacji populacji mężczyzn w wieku 35-44 lat w regionie północno-wschodnim-Polski. *Żyw.Człow.Metab.* 1997, 24, 461-472.
16. Waśkiewicz A.: Ocena sposobu żywienia mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy w aspekcie ryzyka chorób układu krążenia w okresie 8 lat (1993-2001). *Nowiny Lekarskie* 2003, 72, 366-370.
17. Dybkowska E.: Ocena spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 i omega-6 przez dorosłych mieszkańców Warszawy. Praca doktorska wykonana w Katedrze Dietetyki i Żywności Funkcjonalnej SGGW, Warszawa, 2004.
18. Grzybek A.: Badania nad skutecznością postępowania dietetycznego u pacjentów z hiperlipidemią. Praca doktorska wykonana w Instytucie Żywności i Żywienia, Warszawa, 1999.
19. Kowrygo B.: Studium wpływu gospodarki rynkowej na sferę żywności i żywienia w Polsce. Wydawnictwo SGGW, Warszawa, 2000.
20. De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. et al.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999, 99, 779-785.
21. Schuler G., Hambrecht R., Schlierf G., et al.: Regular physical exercise and low-fat diet effect on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992, 86, 1-11.
22. Vaskonen T.: Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J.Nutr.Biochem.* 2003, 14, 492-506.
23. Baryłko-Pikielna N., Jawor-Kulesza M.: Sód w żywności oraz możliwości i kierunki jego racjonalnego ograniczenia. *Prace IŻŻ* nr 62, Warszawa, 1993.
24. Simopoulos A.P.: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am.J.Clin.Nutr.* 2003, 77, 319-325.
25. De Lorgeril M., Renaud S., Mamelle S. et al.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *The Lancet* 1994, 343, 1454-1459.
26. Narojek L.: Niektóre aspekty uwarunkowań zachowań żywieniowych. *Prace IŻŻ* nr 63, Warszawa, 1993.
27. Respondek W., Kłosiewicz-Latoszek L., Nowicka G. i wsp.: Efekt diety hipolipemicznej w zależności od polimorfizmu apolipoproteiny E u pacjentów z hiperlipidemią. *Żyw.Człow.Metab.* 2003, 30, 858-869.
28. Ciok J., Kamińska M., Dziesiętowski J.: Przegląd metod prowadzonej edukacji żywieniowej wśród pacjentów szpitalnych. W: Podstawy naukowe żywienia w szpitalach. *Dziesiętowski J., Szponar L., Szczygieł B., Socha J. (red.) Prace IŻŻ* nr 100, Warszawa, 2001.
29. Yu-Poth S., Zhao G., Etherton T. et al.: Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999, 69, 632-646.
30. Schaefer E.J.: Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am.J.Clin.Nutr.* 2002, 75, 191-212.
31. Parks E.J., Hellerstein M.K.: Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: historical perspective and review of biological mechanism. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000, 71, 412-433.
32. Ornish D., Brown

S.E., Scherwitz L.W. et al.: Can Lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990, 336, 129-133. **33.** Haynes R.B., Kris-Etherton P, McCarron D.A. et al.: Nutritionally complete prepared meal plan to reduce cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *J.Am.Diet.Assoc.* 1999, 99, 1077-1083. **34** Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X.: Helping patient follow prescribed treatment. Clinical application. *J.Am.Med.Assoc.* 2002, 288, 2880-2883.

35. Garde A.H., Hansen A.M., Skovgaard L.T. et al.: Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A(1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin.Chem.* 2000, 46, 551-559. **36.** Kade G., Wierzbicki P, Kade E. i wsp.: Wzmoczona neurotyczność a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn. *Pol.Merk.Lek.* 2000, 9, 54, 835-839.



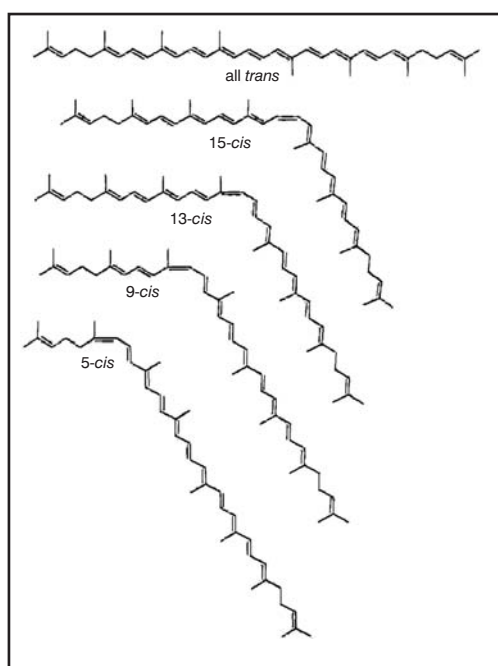
dr hab. J. Bober¹, dr B. Dołęgowska², dr E. Stachowska², dr hab. med. E. Kucharska³

Likopen – naturalny antyoksydant

Ostatnie lata przynoszą coraz więcej doniesień potwierdzających rolę stresu oksydacyjnego w powstawaniu miażdżycy naczyń krwionośnych i chorób układu krążenia (1, 2, 3). Stres oksydacyjny może być spowodowany następującymi czynnikami: wzrostem wytwarzania wolnych rodników, obniżeniem ilości i aktywności substancji antyoksydacyjnych, i zaburzeniami w mechanizmach naprawczych (efektów stresu oksydacyjnego). W prawidłowych warunkach istnieje równowaga między powstającymi wolnymi rodnikami, a substancjami je zmiatającymi. Wśród wielu nieenzymatycznych związków mających właściwości antyoksydacyjne znajduje się likopen.

Likopen jest karotenoidem nie posiadającym właściwości prowitaminy A. Może być syntetyzowany przez rośliny i mikroorganizmy, ale nie przez zwierzęta. Występuje w wielu warzywach i owocach, nadając im czerwony kolor (4). Likopen, znany jako psi-karoten, jest lipofilową substancją będącą niecyklicznym izomerem β -karotenu, nierozpuszczalnym w wodzie. Zbudowany jest z czterdziestowęglowego łańcucha zawierającego jedenaście skoniugowanych wiązań podwójnych oraz dwa wiązania niesprężone (5). Budowę wybranych izomerów likopenu przedstawiono na ryc. 1. Likopen występuje przede wszystkim w pomidorach i ich przetworach, a także w brzoskwiinach, melonach i grapefruitach (tab. 1). Jakkolwiek przyswajalność likopenu z różnych produktów nie jest dokładnie poznana, to stwierdzono, że likopen zawarty w produktach przetworzonych jest lepiej przyswajalny niż w surowych (6, 7, 8). W roślinach przeważają

izomery *trans*, które posiadają stabilną termodynamicznie konformację. W ludzkim osoczu izomer *trans* likopenu występuje w mieszaninie z izomerem *cis* (50%) (9), a w tkankach przeważa izomer *cis* (80–90%). Produkty otrzymane z przetworzonych pomidorów zawierają przede wszystkim formę *trans* (79–91%) (9, 10, 11, 12). W surowych, świeżych pomidorach likopen występuje tylko w postaci izomeru *trans* (*all-trans*). Poddawanie pomidorów obróbce termicznej związane jest z jego utlenianiem i izomeryzacją. Nastę-



Ryc.1 Struktury *trans* i *cis* izomerów likopenu (4)

	Stężenie likopenu (mg/g suchej masy)	Masa/objętość spożywanej porcji	Ilość likopenu w porcji (mg)	% całkowitego dziennego zapotrzebowania
Świeże pomidory	8,8–42,0	200 g	12,7	50,5
Gotowane pomidory	37	60 mL	1,02	4,1
Sos pomidorowy	62	227 mL	1,52	6,0
Pasta pomidorowa	54–1500	30 mL	2,29	9,1
Proszek pomidorowy	1126–1265			
Zupa pomidorowa	80	227 mL	0,79	3,1
Sok pomidorowy	50–116	250 mL	2,2	8,7
Sos do pizzy	127	60 mL	0,66	2,6
Ketchup	99–134	15 mL	0,53	2,1
Melony	23–72			
Różowa guajawa	54			
Różowe grapefruty	34			
Papaja	20–53			

Tab.1 Zawartość likopenu w wybranych produktach spożywczych. Dzielne spożycie likopenu zawartego w pomidorach i ich przetworach (6)

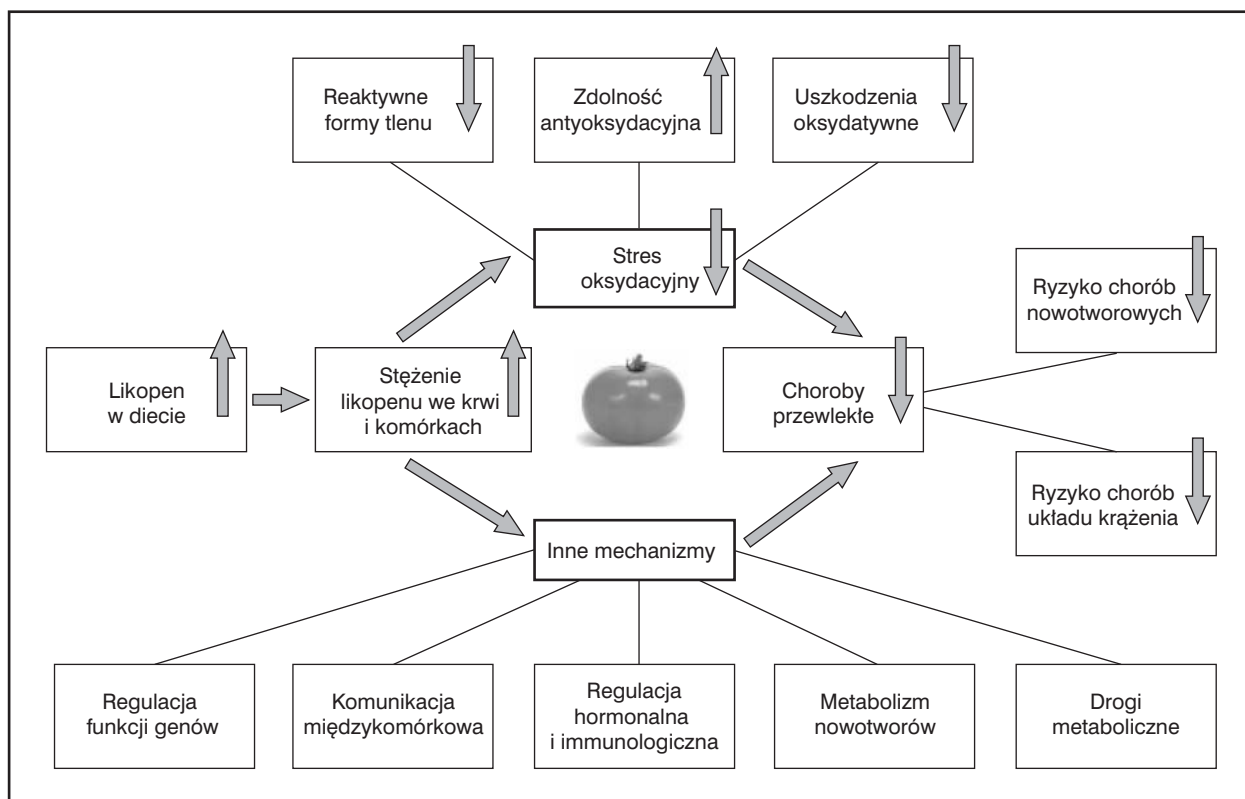
puje przemiana all-*trans* izomerów do *cis*-izomerów. Proces ten nasila się wraz ze wzrostem temperatury i czasu trwania procesu. Wzrost przyswajalności likopenu z przetworzonych pomidorów związany jest także ze zniszczeniem ścian komórkowych, przez co osłabione zostają wiązania likopenu z cytoplazmą tkanek. Cząsteczki likopenu stają się bardziej dostępne, a więc podatne na izomeryzację (13).

Likopen, karotenoid dominujący w pomidorach, jest prawdopodobnie głównym składnikiem odpowiadającym za zdrowotne ich właściwości. U osób przebywających na diecie nie zawierającej likopenu stwierdzono obniżenie się jego stężenia w osoczu, któremu towarzyszyły zmiany w składzie poszczególnych izomerów tego związku. Obniżało się stężenie wszystkich form *trans*-likopenu, a wzrastało stężenie *cis*-likopenu; równocześnie wzrosła ilość utlenionych lipoprotein. Suplementacja badanych osób różnymi produktami zawierającymi przetworzone pomidory spowodowała wzrost oporności lipoprotein (*ex vivo*) na stres oksydacyjny. Zmianom w diecie nie towarzyszyły zmiany wydalania z moczem 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (wskaźnika oksydacyjnego uszkodzenia DNA) i F(2)-izoprostanu (wskaźnika stresu oksydacyjnego) (14). Działanie antynowotworowe oraz antymiażdżycowe likopenu może zachodzić wg dwóch mechanizmów – związanego i niezwiązanego z procesami antyoksydacyjnymi (15) (ryc.2).

Właściwości antyutleniające karotenoidów, a szczególnie likopenu, wiążą się głównie z efektywnym wygaszaniem tlenu singletowego (16). Ta forma tlenu może uszkadzać aminokwasy białek oraz przyłączać się do podwójnych wiązań wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, powodując powstawanie nadtlenu lipidowych w reakcjach innych niż

wolnorodnikowe. Potwierdzono to w badaniach przeprowadzonych na liposomach. Tlen singletowy może powstawać oraz wykazuje wysoką reaktywność zarówno w środowisku wodnym, jaki i lipofilowym. Szczególne silne działanie wygaszające tlen singletowy wykazują likopen oraz β -karoten. Wielokrotnie mniejszą zdolność wygaszania posiadają pozostałe karotenoidy, a najniższą luteina. Właściwości te wynikają z budowy karotenoidów i ich powinowactwa do dwuwarstwy lipidowej błon komórkowych. Polarne karotenoidy prawdopodobnie tworzą agregaty zdolne do unieszkodliwiania tlenu singletowego (17). Likopen unieszkodliwia tlen singletowy dwa razy szybciej niż β -karoten i dziesięć razy szybciej niż α -tokoferol (18).

Karotenoidy, w tym likopen, są zmiataczami wolnych rodników. Likopen szczególnie silne działanie wykazuje w stosunku do rodników tyloowych, sulfonolowych i dwutlenku azotu. Mechanizm tej reakcji opiera się na tworzeniu bardziej stabilnego wolnego rodnika karotenoidowego w efekcie przeniesienia wolnego elektronu z rodnika na kation karotenoidu lub utworzeniu kompleksu karotenoid-rodnik tylowy (19). Zdolność do zmiatania wolnych rodników przez β -karoten i inne polieny badano analizując proces wolnorodnikowej polimeryzacji metakrylatu metylu. Stwierdzono, że tetraterpeny (β -karoten i likopen) wykazują silniejsze działanie hamujące w stosunku do tej reakcji niż diterpeny (retinol, palmitynian retinolu) (20). Działanie substancji utleniających na likopen powoduje rozerwanie jednego lub dwóch podwójnych wiązań węgiel-węgiel w jego cząsteczce. Likopen może także ulec utlenieniu pod działaniem tlenu atmosferycznego, w obecności metaloporfiryn (21).



Ryc.2 Proponowany mechanizm działania likopenu w zapobieganiu przewlekłym chorobom (14)

Stres oksydacyjny powodowany jest m.in. przez spożycie olejów pochodzenia rybiego. W randomizowanych badaniach wykazano, że równoczesne przyjmowanie olejów rybnych oraz mieszniny karotenoidów obniżało zdolność utleniania LDL *ex vivo* indukowaną przez oleje z ryb oraz obniżało utlenianie DNA. Stężenie trójglicerydów ulegało zmniejszeniu w większym stopniu, niż przy stosowaniu samego oleju rybiego. Stężenie cholesterolu (całkowitego, HDL i LDL) pozostawało bez zmian (22). Likopen może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia stresu oksydacyjnego na dwóch drogach – poprzez usuwanie wolnych rodników uszkadzających DNA oraz przez regulowanie mechanizmów naprawczych DNA (23).

Regularna konsumpcja pochodnych pomidorów polepsza obronę antyoksydacyjną. Już tygodniowa dieta może doprowadzić do zmian w stosunkach ilościowych antyoksydantów. Badaniu poddano zdrowe kobiety, z których część stosowała dietę ubogą a część bogatą w karotenoidy. Stężenie karotenoidów obniżyło się przy diecie ubogiej, podczas gdy dieta bogata w przetwory pomidorów powodowała wzrost stężenia likopenu. Jego ilość nie miała wpływu na pojemność antyoksydacyjną osocza, ale obniżyła się indukowana jonami metali zdolność LDL do utleniania się. Parametr ten korelował ze wzrostem stężenia likopenu

w osoczu oraz obniżeniem się wydalania z moczem F(2)-izoprostanu (24).

Jednym z czynników powodującym miażdżycę oraz choroby serca jest wzrost utleniania lipidów o niskiej gęstości (LDL). W badaniach epidemiologicznych stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem likopenu w osoczu a ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Zastosowanie diety bogatej w likopen spowodowało wzrost jego stężenia w osoczu przy jednoczesnym obniżeniu się stężeń substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym oraz skoniugowanych dienów. Nie stwierdzono zmian w stężeniach cholesterolu zarówno całkowitego jak HDL i LDL (25). Lipofilowe substancje zawarte w pomidorach, poprzez regulowanie procesów miażdżycorodnych w komórkach śródbłonna, mogą chronić przed chorobami układu krążenia powodowanymi utlenianiem lipoprotein o niskiej gęstości. Badano wpływ likopenu, likopenu w połączeniu z α -tokoferolem oraz lipofilowego ekstraktu pomidorów (zawierającego 80% likopenu) na syntezę czynnika aktywującego płytki (PAF). Komórki śródbłonna w warunkach stresu oksydacyjnego (pobudzone nadtlenkiem wodoru) syntezowały PAF w reakcji katalizowanej przez acetylotransferazę acetylo-CoA. Stwierdzono, że obecność antyoksydantów, niezależnie od ich rodzaju, hamowała syntezę PAF. Wyniki te sugerują, że likopen

i inne karotenoidy wpływają na syntezę PAF podczas stresu oksydacyjnego (26).

Badania przeprowadzone na ponad czterestu tysiącach mieszkańców USA wykazały, że stężenie białka C-reaktywnego jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia wielu antyoksydantów, w tym także likopenu. Wzrost konsumpcji żywności bogatej w antyoksydanty może poprawić zdrowotność społeczeństwa poprzez obniżenie czynnika zapalnego (27). U pacjentów krytycznie chorych stężenie naturalnych substancji (karotenoidów i tokoferoli) będących antyoksydantami ulega drastycznemu obniżeniu. Towarzyszy temu wzrost stężenia białka C-reaktywnego oraz dialdehydu malonowego. Długotrwałe procesy zapalne prowadzą do wzrostu peroksydacji lipidów i obniżenia stężenia karotenoidów (28).

W badaniach porównujących populacje mężczyzn w Szwecji i na Litwie stwierdzono czterokrotnie większą śmiertelność Litwinów w średnim wieku w stosunku do populacji Szwedów. Jednym ze wskaźników oksydacyjnego uszkodzenia DNA jest ilość wydalanej z moczem 8-hydroksydeoksyguanozyny. Wzrost jej wydalania korelował z obniżeniem stężenia karotenoidów. Prawdopodobnie wysoka śmiertelność na Litwie jest związana z niskim stężeniem antyoksydantów (29). W Austrii niskie stężenie likopenu i α -tokoferolu wiązano ze starzeniem się społeczeństwa i wzrostem ryzyka chorób naczyń krwionośnych mózgu (30).

Antyoksydanty mogą zapobiegać miażdżycy poprzez wpływ na aktywność śródbłonka naczyń (31). Poszukując zależności między osocзовymi antyoksydantami a grubością błony wewnętrznej i środkowej (IMT, jako wskaźnika zaawansowania miażdżycy) i rozpuszczalnymi czynnikami adhezyjnymi (VCAM i ICAM) porównano trzy grupy osób – zdrowych, z nadciśnieniem bez komplikacji oraz z nadciśnieniem powikłanym chorobami obwodowych naczyń krwionośnych. Pacjenci z powikłaniami mieli znacznie zwiększoną wartość IMT i wysokie stężenia czynników adhezyjnych. Stężenie likopenu w osoczu tej grupy było znacznie niższe niż w pozostałych grupach. Jednocześnie stwierdzono odwrotną zależność między likopenem a grubością błony wewnętrznej i środkowej. Podobne wyniki otrzymano badając zależność między stężeniami likopenu a miażdżycą i chorobami serca u 725 osób w średnim wieku, z chorobami układu krążenia, w tym po przebytych zawałach serca (32, 33, 34). Stwierdzono, że w populacji Finlandii niskie stężenie likopenu połączone z obniżeniem grubości IMT jest wskaźnikiem wysokiego narażenia na choroby układu krążenia i zawał mięśnia sercowego. Stężenie li-

kopenu może także odgrywać dużą rolę we wczesnym etapie powstawania miażdżycy.

Badania wielośrodkowe prowadzone w 10 krajach Europy wykazały powiązania między tkankowym i osoczym stężeniem likopenu a śmiertelnością spowodowaną chorobami układu krążenia (35). Porównano stężenia likopenu w osoczu i tkance tłuszczowej u 662 osób chorych i 717 zdrowych. Wśród oznaczanych antyoksydantów (α - i β -karoteny, likopen i α -tokoferol) tylko likopen wykazywał działanie ochronne.

Likopen, prócz działania ochronnego w chorobach układu krążenia, ma także wpływ na rozwój chorób nowotworowych. Wielokrotnie dowiedziono, że wysokie spożycie pomidorów i przetworów pomidorowych oraz związany z tym wysoki poziom likopenu we krwi, zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego. Najbardziej znaczące wydaje się być także zmniejszenie liczby zachorowań na raka prostaty i sutka. Mężczyźni z południowej części Europy, gdzie potrawy z udziałem pomidorów są jedzone szczególnie często, chorują na raka prostaty znacznie rzadziej niż np. zbadani Afroamerykanie czy mieszkający w Ameryce Azjaci, których dieta jest uboga w pomidory. U tych mężczyzn, u których stwierdzono raka prostaty, poziom likopenu był znacznie niższy niż u zdrowych.

Konsumpcja pomidorów, a szczególnie ich przetworów może zapobiec powstaniu wielu chorób lub ograniczyć ich skutki.

Streszczenie

Likopen jest karotenoidem nieposiadającym właściwości prowitaminy A. Likopen występuje przede wszystkim w pomidorach i ich przetworach, a także w brzoskwiniach, melonach i grapefruitach. Likopen zawarty w produktach przetworzonych jest lepiej przyswajalny niż w surowych. U osób przebywających na diecie nie zawierającej likopenu stwierdzono obniżenie się jego stężenia w osoczu, któremu towarzyszyły zmiany w składzie poszczególnych jego izomerów (obniżenie się stężenie form *trans*-likopenu, wzrost *cis*). Likopen ma silne zdolności do efektywnego wygaszania tlenu singletowego oraz jest zmiataczem wolnych rodników. Suplementacja produktami zawierającymi przetworzone pomidory powoduje wzrost oporności lipoprotein na stres oksydacyjny. Regularna konsumpcja pochodnych pomidorów polepsza obronę antyoksydacyjną. Lipofilowe substancje zawarte w pomidorach regulują procesy miażdżycorodne w komórkach śródbłonka. Likopen i inne karotenoidy wpływają na syntezę PAF podczas stresu oksydacyjnego. Wzrost konsumpcji żywności boga-

tej w antyoksydanty może poprawić zdrowotność społeczeństwa poprzez obniżenie czynnika zapalnego (stężenie likopenu w osoczu jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia białka C-reaktywego). W badaniach porównujących populacje wielu krajów stwierdzono niskie stężenie osoczkowego likopenu połączone ze wzrostem ryzyka chorób układu krążenia i zawału mięśnia. Stężenie likopenu może także odgrywać dużą rolę we wczesnym etapie powstawania miażdżycy.

Abstract

Lycopene is a carotenoid without the propriety of the provitamin A. Lycopene appears first of all in tomatoes and their preserves, and also in peaches, melons, grapefruits. Lycopene contained in preserved products is better assimilable than in raw products. It was found the decrease lycopene concentration in plasma at persons staying on the diet not containing lycopene. Changes in composition each of lycopene isomers (the decrease the concentration of forms the trans-lycopene, increase the cis) was accompanied. Lycopene has strong abilities to effective extinguishing of singlet oxygen and also is a scavenger of free radicals. Treatment with products containing preserved tomatoes causes the rise of the resistance of lipoproteins on oxidation stress. The regular consumption of derivatives of tomatoes im-

proves antioxidative protection. Lipophilic substance contained in tomatoes regulate atherogenic processes in the endothelium. Lycopene and other carotenoids influence on the synthesis PAF during oxidation stress. Increase the consumption food rich of the antioxidants can improve the condition of society health through the decrease of the inflammatory factor (the concentration lycopene in plasma is inversely proportional to concentrating C-reactive protein). It was found in research comparing populations of many countries that the low lycopene concentration in plasma was connected with the increase of the risk of the circulatory system and the cardiac infarction diseases. The lycopene concentration can also play the large part in the early stage of the atherogenesis.

Adresy autorów:

¹Zakład Chemii Medycznej,
jbober@sci.pam.szczecin.pl

²Zakład Biochemii Pomorskiej Akademii Medycznej,

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

³Zakład Podstaw Żywienia Człowieka, Akademia Rolnicza w Szczecinie,

ul. Papieża Pawła VI 3
71-459 Szczecin

Piśmiennictwo:

- Schnackenberg C.G.: Oxygen radicals in cardiovascular-renal disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2,121. **2.** Maytin M., Leopold J., Loscalzo J.: Oxidant stress in the vasculature. *Curr. Atheroscler. Rep.* 1999, 1, 156. **3.** Ehara S., Ueda M., Naruko T. et al.: Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001,103, 1955. **4.** Clinton S.K.: Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr. Rev.* 1998, 56, 35
- Britton G.: Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J.* 1995, 9(15), 1551. **6.** Rao AV, Waseem Z, Agarwal S.: Lycopene contents of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res. Int.* 1998,31,737. **7.** Stahl W., Sies H.: Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J. Nutr.* 1992,122, 2161. **8.** Gärtner C., Stahl W., Sies H.: Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997,66, 116. **9.** Nguyen M.L., Schwartz S.J.: Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technol.* 1999, 53, 38
- Schierle J., Bretzel W., Buhler I. et al.: Content and isomeric ratio of lycopene in food and human blood plasma. *Food Chem.* 1977, 96, 459
- Nguyen M. L., Francis D., Schwartz S. J.: Thermal isomerisation susceptibility of carotenoids in different tomato varieties. *J. Sci. Food Agric.* 2001, 81, 910. **12.** van Breemen R. B., Xu X., Viana M. A. et al.: Liquid chromatography-mass spectrometry of cis- and all-trans-lycopene in human serum and prostate tissue after dietary supplementation with tomato sauce. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 2214. **13.** Shi J., Le Maguer M.: Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Biotechnol.* 2000,20(4),293-334. **14.** 600 Agarwal S, Rao A.V.: Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ.* 2000, 163(6),739-44
- Hadley C.W., Clinton S.K., Schwartz S.J.: The consumption of processed tomato products enhances plasma lycopene concentrations in association with a reduced lipoprotein sensitivity to oxidative damage. *J. Nutr.* 2003, 133(3), 727. **16.** Rao A.V., Agarwal S.: Bioavailability and in vivo antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer. *Nutr. Cancer.* 1998, 31(3), 199. **17.** Cantrell A., McGarvey D.J., George Truscott T. et al.: Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003, 412(1), 47. **18.** DiMascio P., Kaiser S., Sies H.: Lycopene as the most effective biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989, 274, 532. **19.** Mortensen A., Skibsted L.H., Sampson J. et al.: Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants. *FEBS Lett.* 1997, 418(1-2), 91
- Fujisawa S., Ishihara M., Kadoma Y.: Kinetics of the radical scavenging activity of beta-carotene-related compounds. *SAR QSAR Environ Res.* 2004, 15(1),33. **21.** Caris-Veyrat C., Schmid A., Carail M., Bohm V.: Cleavage products of lycopene produced by in vitro oxidations: characterization and mechanisms of formation. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51(25), 7318. **22.** Kiokias S., Gordon M.H.: Dietary supplementation with a natural carotenoid mixture decreases oxidative stress. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003, 57(9),1135. **23.** Astley S.B., Hughes D.A., Wright A.J. et al.: DNA damage and su-

sceptibility to oxidative damage in lymphocytes: effects of carotenoids in vitro and in vivo. *Br. J. Nutr.* 2004, 91(1), 53. **24.** Visioli F., Riso P., Grande S. et al.: Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr.* 2003, 42(4), 201

25. Agarwal S., Rao A.V.: Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids.* 1998, 33(10), 981. **26.** Balestrieri M.L., De Prisco R., Nicolaus B. et al.: Lycopene in association with alpha-tocopherol or tomato lipophilic extracts enhances acyl-platelet-activating factor biosynthesis in endothelial cells during oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2004, 36(8), 1058. **27.** Ford E.S., Liu S., Mannino D.M., Giles W.H., Smith S.J.: C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003, 57(9), 1157. **28.** Quasim T., McMillan D.C., Talwar D. et al.: Lower concentrations of carotenoids in the critically ill patient are related to a systemic inflammatory response and increased lipid peroxidation. *Clin Nutr.* 2003, 22(5), 459. **29.** Kristenson M., Kucinskiene Z., Schafer-Elinder L., Leanderson P., Tagesson C.: Lower serum levels of beta-carotene in Lithuanian men are accompanied by higher urinary excretion of the oxidative DNA adduct, 8-hydroxydeoxyguanosine. *The LiVicordia study. Nutrition* 2003, 19(1), 11

30. Schmidt R., Fazekas F., Hayn M. et al.: Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in Austrian stroke prevention study. *J. Neurol. Sci.* 1997, 152, 15. **31.** Gianetti J., Pedrinelli R., Petrucci R. et al. Inverse association between carotid intima-media thickness and the antioxidant lycopene in atherosclerosis. *Am. Heart J.* 2002, 43(3), 467. **32.** Rissanen T., Voutilainen S., Nyyssonen K., Salonen J.T.: Lycopene, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2002, 227(10), 900. **33.** Rissanen T.H., Voutilainen S., Nyyssonen K. et al.: Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77(1), 133. **34.** Rissanen T., Voutilainen S., Nyyssonen K., Salonen R., Salonen J.T.: Low plasma lycopene concentration is associated with increased intima-media thickness of the carotid artery wall. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20(12), 2677.

35. Kohlmeier L., Kark J.D., Gomez-Gracia E. et al: Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997, 146, 618.



lek. T. Dryja

Jak długa droga jeszcze przed nami? Ponad 20 lat doświadczeń w leczeniu świeżego zawału serca

Epidemiologia chorób układu krążenia

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów, stąd i skrócenia życia, chorobowości i inwalidztwa w rozwiniętych krajach świata (również w Polsce) oraz stają się także dominującą przyczyną zgonów osób dorosłych w krajach rozwijających się. Od lat 60. w USA a 70. w Europie Zachodniej obserwuje się trend spadkowy w umieralności z powodu tych chorób. Uważa się jednak, że będą one nadal główną przyczyną zgonu przynajmniej do roku 2020. W Polsce, pomimo zauważalnego trendu spadkowego w ostatnich latach (od początku lat 90.), umieralność z powodów krążeniowych jest zdecydowanie wyższa niż w „starej” Unii Europejskiej. W 2001 roku zmarło w Polsce 192 861 mężczyzn i 170 359 kobiet. Z powodu chorób układu krążenia (głównie choroby wieńcowej, udaru mózgu, niewydolności krążenia i innych chorób serca) zmarło 82 692 mężczyzn i 91 117 kobiet (odpowiednio 43% i 54% wszystkich zgonów). Co trzeci zgon sercowo-naczyniowy u mężczyzn i co dziesiąty u kobiet dotyczył osób poniżej 64. roku życia. Na podstawie powyższych danych wydawać by się mogło, że śmiertelność jest wyższa w grupie kobiet, jednak należy pamiętać, że w Polsce przypada 106 kobiet na 100 mężczyzn: wskaźnik ten zmienia się wraz z wiekiem i powyżej 65. roku życia wynosi już 160/100. Standaryzując zatem wskaźniki na strukturę europejską (eliminując wpływ płci i wieku), w 2001 roku w Polsce współczynnik wszystkich zgonów

z powodu chorób układu krążenia wynosił 545/100 tys. u mężczyzn oraz 346/100 tys. u kobiet. W obu grupach były one prawie dwukrotnie wyższe niż w tym samym okresie średnia z 15 krajów Unii Europejskiej. Średni wskaźnik dla całej populacji Polski wynosił 431,5/100 tys. (5). Najniższą umieralnością charakteryzują się województwa: podlaskie i warmińskopomorskie (320–350/100 tys.), a najwyższą: łódzkie i śląskie (480–499/100 tys.) (4).

W chwili obecnej nie istnieje żadna wiarygodna statystyka dotycząca zagadnienia częstości występowania w Polsce ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Estymowanie ilości przypadków i trendów epidemiologicznych związanych z tym zagadnieniem oparta jest na danych pochodzących z rejestrów europejskich oraz USA (2).

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej choroba wieńcowa stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji osób dorosłych. W 1997 roku w USA zanotowano 12,2 miliona przypadków hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca i 466 tysięcy zgonów z tego powodu (20,1% całkowitej ilości zgonów). Standaryzowany współczynnik śmiertelności wynosił 174,2/100 tys. (6). Rocznie do szpitali trafia około 1 miliona przypadków niestabilnej choroby wieńcowej oraz porównywalna ilość podejrzeń ostrego zawału mięśnia sercowego. W USA śmiertelność okolozawałowa uległa 30% redukcji w okresie ostatniej dekady, jednak dotyczy nadal 1/3 przypadków; 50% zgonów występuje w pierwszej godzinie

od wystąpienia epizodu i w większości przypadków związana jest z groźnymi arytmiami komorowymi (migotaniem komór) (2, 6).

Śmiertelność wewnątrzszpitalna uległa znamiennej redukcji wraz z wprowadzeniem do leczenia nowoczesnych technik terapeutycznych. W USA przed wprowadzeniem sal intensywnego nadzoru kardiologicznego wynosiła ona powyżej 30%; zastosowanie w latach 60. 20. wieku monitoringu pacjentów, defibrylatorów oraz intensywnego leczenia farmakologicznego (m.in. beta blokerów) spowodowało redukcję śmiertelności do poziomu około 15%. Po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego oraz technik inwazyjnych (przezskórna angioplastyka wieńcowa) osiągnięto poziom około 6,5% w chwili obecnej (6). W badaniu European Heart Survey 30-dniowa śmiertelność u chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST, wnosila 8,4% (1).

Jak udowodniły liczne badania, wiele czynników modyfikuje ryzyko zgonu w zawale serca (33). Ważniejsze z nich to: wiek, współistnienie cukrzycy, przebyty uprzednio zawał serca, niskie wartości ciśnienia tętniczego, niewydolność krążenia, wstrząs, lokalizacja zawału (ściana przednia czy tylna) (34).

Ostre zespoły wieńcowe

Określenie ostrych zespołów wieńcowych i ich podział na poszczególne kategorie pojawił się w ostatnim dwudziestolecu. Związane jest ono z nowym podejściem do patomechanizmu powstawania ostrego niedokrwienia, nowymi teoriami powstawania blaszki miażdżycowej (teoria zapalna) i tworzenia się zakrzepu w naczyniu wieńcowym. Patogeneza zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej i nagłego zgonu sercowego wydaje się być wspólna i uzależniona od zjawiska „niestabilnej” blaszki miażdżycowej, jej pęknięcia z wtórnym wytworzeniem się zakrzepu na powierzchni pękniętej blaszki i następowym spadkiem lub ustaniem perfuzji w mięśniu sercowym. Obecnie uważa się, że przewlekła reakcja zapalna o charakterze lokalnym, dotyczącym ściany naczyniowej, destabilizuje blaszki miażdżycowe i stanowi najważniejszą przyczynę wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Na potwierdzenie tej teorii udowodniono w prospektywnych badaniach ogólnoustrojową aktywację odpowiedzi przeciwzapalnej na poziomie subklinicznym. Wyraża się ona wzrostem wskaźników stanu zapalnego oraz innych markerów (białko C-reaktywne, fibrynogen, interleukina 6, homocysteina, lipoproteina A, osoczowy amyloid A) u pacjentów z chorobą wieńcową (2, 42). Uważa się, że toczący się

proces zapalny jest odpowiedzialny za niekorzystną przebudowę blaszki miażdżycowej. Składa się ona z cienkiej „pokrywki” utworzonej przez komórki mięśni gładkich zawierające duże zbiorniki cholesterolowe i liczne komórki stanu zapalnego (makrofagi, limfocyty), oraz dużego jądra lipidowego o płynnej, miękkiej konsystencji (z powodu działających na nie cytokin, metaloproteinaz i innych mediatorów stanu zapalnego). Okolica takiej blaszki nacieczona jest dużą ilością limfocytów oraz makrofagów. Wszystkie te czynniki powodują wzrost trombogenności (płynne estry cholesterolu są mocniej trombogeniczne niż kryształy cholesterolowe), oraz zmniejszenie odporności blaszki miażdżycowej na czynniki fizyczne działające w naczyniu wieńcowym (siły ścinające krwi, naprężenia okrężne). W przeciwieństwie do niestabilnej – stabilna blaszka miażdżycowa pokryta jest grubym, włóknistym kołnierzem z niewielką ilością komórek zapalnych; zawiera też mały rdzeń lipidowy z przewagą kryształów cholesterolu. Godne uwagi jest także to, że o charakterze blaszki nie stanowi jej wielkość. Blaszki miażdżycowe, które w większym stopniu zawężają światło naczynia, zwykle mają charakter stabilny, natomiast do pęknięcia niestabilnej blaszki może dojść nawet w „czystym” angiograficznie naczyniu wieńcowym (35).

Czynniki sprzyjającymi pęknięciu blaszki miażdżycowej mogą być:

- stres emocjonalny,
- wysiłek fizyczny,
- przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego, przyspieszenia czynności serca,
- pobudzenie układu współczulnego.

Zawał serca

Nowa definicja zawału serca także wynika z obecnie obowiązujących teorii. Może być on definiowany w zależności od cech elektrokardiograficznych, biochemicznych oraz klinicznych. Jednak termin „zawał mięśnia sercowego” zawsze określa śmierć kardiomiocytów spowodowaną niedokrwieniem.

W zależności od występowania charakterystycznych objawów klinicznych oraz zmian elektrokardiograficznych możemy wyróżnić dwa typy postępującego zawału serca:

1. zawał z uniesieniem odcinka ST, tzn. nowe uniesienie ST w punkcie J, z punktem odcięcia $\geq 0,2$ mV w odprowadzeniach od V1 do V3, oraz $\geq 0,1$ mV w pozostałych odprowadzeniach;
2. zawał bez uniesienia odcinka ST, tzn. z jego obniżeniem lub z anomalią załamka T.

W zapisie EKG przypuszczalnie dokonany zawał serca można rozpoznać przy obecności

jakiegokolwiek załamka Q w odprowadzeniach V1, V2 lub V3 lub załamka Q trwające $\geq 0,03s$ w jednym z odprowadzeń: I, II, aVL, aVF, V4, V5 lub V6.

Jednakże zawał serca może być rozpoznany tylko wtedy, gdy zmiany EKG poparte charakterystycznymi objawami klinicznymi, potwierdzone zostają biochemicznymi markerami martwicy mięśnia sercowego (troponina I lub T, frakcja MB kinazy kreatynowej, zwłaszcza CK-MB mass) (3, 41).

W zawałe z uniesieniem odcinka ST głębsze pęknięcie blaszki miażdżycowej prowadzi do powstania trwałego zakrzepu w naczyniu wieńcowym (43). Ta sytuacja dotycząca naczynia nasierdziowego może następnie zostać pogłębiona przez reakcję skurczową naczynia oraz embolizację mikrokrażenia. Przedłużenie tej sytuacji ponad 30 minut może doprowadzić do zawału obejmującego strefę podwsięrdziową. Przerwanie dopływu krwi trwające 6 godzin doprowadza do pełnościenniej martwicy mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez zamknięte naczynie (42).

Brak wytworzonego krążenia obocznego oraz zamknięcie dotyczące dużego naczynia wieńcowego może doprowadzić do rozległego niedokrwienia, martwicy, a w konsekwencji do groźnych, komorowych zaburzeń rytmu (migotanie komór, częstoskurcz komorowy) lub nagłej śmierci sercowej.

Stąd wnioszek, że podstawą efektywnego leczenia świeżego zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST jest jak najszybsze doprowadzenie do drożności naczynia odpowiedzialnego za zawał. Stosowanymi obecnie metodami uzyskania rekanalizacji zamkniętego zakrzepem naczynia są: farmakologiczna fibrynoliza, przeszskórna angioplastyka wieńcowa, rzadko operacja kardiologiczna – wszczepienie pomostów do tętnic wieńcowych.

Leczenie fibrynolityczne

Jak już wspomniano, zasadniczym celem leczenia fibrynolitycznego, jak i każdego innego stosowanego w zawałe serca, jest uzyskanie i utrzymanie drożności naczynia odpowiedzialnego za zawał, a tym samym przywrócenie perfuzji krwi aż do poziomu mikrokrażenia. Wspólnym mechanizmem działania leków fibrynolitycznych jest przekształcenie plazminogenu w plazminę – enzym proteolityczny trawiący włóknik zawarty w zakrzepie – a przez to doprowadzenie do trombolizy. Pierwszy użył leku fibrynolitycznego A.P. Fletcher w roku 1958. Lekiem tym była streptokinaza (7). Przez lata 60. i 70. przeprowadzono 24 badania oceniające skuteczność stosowania tego typu terapii. Patrząc przez pryzmat obecnie realizo-

wanych badań klinicznych posiadały one duże błędy merytoryczne, co spowodowało brak znamienych statystycznie dowodów na skuteczność tego typu terapii. Próby zarzucono na około dekadę (36). W roku 1969 Chazov podał streptokinazę dowieńcowo, a około 20 lat temu Rentrop opublikował dane na temat jej klinicznego zastosowania. Od tego momentu rozpoczęła się era stosowania leczenia fibrynolitycznego na szeroką skalę. W próbach klinicznych dotyczących porównania tej metody leczenia z placebo lub innym lekiem fibrynolitycznym uczestniczyło do tej pory około 150 tysięcy pacjentów (3). Analiza wykazała, że głównym kryterium skuteczności fibrynolizy jest czas. Udowodniono, że skuteczny efekt leczenia można uzyskać w pierwszych 12 godzinach od początku dolegliwości do podania leku. Badanie GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico) wykazało 51% spadek śmiertelności w 21 dniowej obserwacji, w podgrupie pacjentów leczonych fibrynolitycznie w przeciągu jednej godziny od wystąpienia dolegliwości (analiza retrospektywna) (9).

W 1994 roku ukazała się opracowana przez FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) metaanaliza dziewięciu badań klinicznych przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów – powyżej tysiąca osób, w sumie 58 000 osób (GISSI-1, ISAM, AIMS, ISIS-2, ASSET, USIM, ISIS-3, EMERAS, LATE). Zaobserwowano znamienne statystycznie zależność między czasem od początku dolegliwości do podania leku fibrynolitycznego, a całkowitą śmiertelnością u osób z uniesieniem odcinka ST lub blokiem odnogi w zapisie EKG. Wykazano redukcję zgonów na poziomie 30 na tysiąc pomiędzy 0. a 6. godziną, 20 na tysiąc pomiędzy 7. a 12. godziną od początku wystąpienia dolegliwości, oraz brak znamienności statystycznej w grupie osób leczonych fibrynolitycznie powyżej 12. godziny (8). W analizie tej nie uwzględniano stopnia uniesienia odcinka ST ani rodzaju bloku odnogi. W 1996 roku Boersma i współpracownicy opublikowali metaanalizę 22 badań porównujących fibrynolizę z placebo lub leczeniem zachowawczym w grupach powyżej 100 osób (n=50 246). Z badania wykluczono 4250 pacjentów programu USIM (pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną) oraz ISIS-3 (pacjenci bez lub niewielkim uniesieniem odcinka ST). Proporcjonalna redukcja zgonów w pierwszej i w drugiej godzinie od początku dolegliwości do zastosowania leczenia była statystycznie wyższa niż u osób leczonych powyżej tego czasu (kolejno o 48%, 40%, 20%) (10). Wykazano zatem nieliniarny przebieg krzywej redukcji, w przeciwieństwie do analizy FFT, gdzie przebieg był liniarny i wynosił średnio 1.6 do-

datkowego zgonu przypadającego co kolejną godzinę/tysiąc pacjentów (9).

Kolejnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia jest uzyskanie optymalnej drożności naczynia, a przez to zapewnienie prawidłowej perfuzji obszaru dotkniętego zawałem. W angiograficznej części badania GUSTO I wykazano ścisłą korelację drożności naczynia odpowiedzialnego za zawał w 90. minucie po podaniu alteplazy z redukcją śmiertelności. Bez względu na użyty preparat fibrynolityczny brak przepływu (TIMI 0 lub 1) korelował z 8,9%, 30-dniową śmiertelnością. Prawidłowy przepływ (TIMI 3) związany był z 4% śmiertelnością w obserwacji 30-dniowej. Pośredni typ przepływu (TIMI 2) korelował natomiast z 7,4% śmiertelnością (3). Poza tym frakcja wyrzutowa oceniana pomiędzy 5.–7. dobą była wyższa, objętość późnoskurczowa mniejsza oraz odcinkowe zaburzenia kurczliwości w obszarze zawału mniejsze u pacjentów z przepływem TIMI 3. Korzyści z wczesnej reperfuzy mogą być zredukowane w konsekwencji ponownej okluzji naczynia. Zarówno frakcja wyrzutowa ulega zmniejszeniu, jak podwaja się śmiertelność na skutek ponownego zamknięcia odpowiedzialnego za zawał naczynia wieńcowego (37). Przypadki reokluzji wahają się w granicach 4,9% do 25%, w zależności od zastosowanego leku oraz rodzaju stosowanego leczenia uzupełniającego (38). Późna reokluzja (pojawiająca się do roku od reperfuzy) może wystąpić w 25–30% udrożnionych naczyń wieńcowych (39).

Leki trombolityczne

Leki trombolityczne możemy podzielić na trzy główne grupy (generacje):

- I generacja – streptokinaza, urokinaza),
- II generacja – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA), APSAC (acylowany kompleks streptokinazy z plazminogenem), prourokinaza (scu-PA),
- III generacja – reteplaza (r-PA), lanoteplaza (n-PA), tenekteplaza (TNK-t-PA), stafylokinaza, saruplaza, aktywator plazminogenu uzyskany ze śliny nietoperza (vampire bat salivary PA), fibrolaza.

Do najczęściej stosowanych należą: streptokinaza, alteplaza, reteplaza, tenekteplaza. Streptokinaza – lek pierwszej generacji, była pierwszym lekiem fibrynolitycznym stosowanym w leczeniu świeżego zawału serca; działa ona ogólnoustrojowo, wywołując uogólnioną fibrynolizę. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, alteplaza) w chwili obecnej otrzymywany jest drogą inżynierii genetycznej (rekombinowany t-PA - rtPA na bazie komórki *E. Coli*). Leki III generacji stanowią grupę zwią-

ków o różnej budowie, w większości są to zmienione za pomocą bioinżynierii cząsteczki tkankowego aktywatora plazminogenu. Różnią się one między sobą stopniem powinowactwa do fibryny, skutecznością trombolityczną, opornością na inaktywację poprzez inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1).

Ryzyko fibrynolizy powiązane jest z niewielkim wzrostem częstości wystąpienia udarów mózgu. W badaniach objętych analizą FFT (8), w grupie leczonej fibrynolitycznie na 1000 leczonych udar przeżyło 3,9 pacjentów więcej w porównaniu do grupy nieleczonej fibrynolitycznie. Część chorych zmarła z powodu powyższego powikłania, co zostało ujęte w ogólnej statystyce śmiertelności (1,9 pacjenta na 1000 leczonych). Czynnikiemami zwiększającymi ryzyko krwotoku śródczaszkowego były: zaawansowany wiek (pow. 75 lat), płeć żeńska, niska masa ciała, choroby naczyń mózgowych, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie oraz podwyższone ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe stwierdzone w badaniu klinicznym przy przyjęciu (44–45). Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest większe po zastosowaniu tkankowego aktywatora plazminogenu. W badaniu GUSTO-1 (11) zanotowano 3 dodatkowe udary na 1000 leczonych w stosunku do osób leczonych streptokinazą – t-PA ma wpływ na strukturę błony płytek krwi. Duże krwawienia (zagrożające życiu, wymagające przetoczenia krwi), poza ośrodkowym układem nerwowym, mogą wystąpić u 4–13% leczonych (3). Najczęstszą ich przyczyną były przebyte zabiegi operacyjne. Niezależnym czynnikiem ryzyka u pacjentów niepoddawanych zabiegom były też: podeszły wiek, płeć żeńska, niska waga ciała.

Wiek pacjentów stanowi kolejną kontrolersję co do ograniczenia stosowania leczenia fibrynolitycznego jako metody z wyboru w świeżym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem ST. We wspomnianej analizie FFT wiek powyżej 75 lat wiązał się z brakiem statystycznie znamiennej korzyści w redukcji zgonów w stosowaniu fibrynolizy do leczenia zachowawczego (25,3% vs 24,3%). W badaniu GUSTO-1 wykazano nawet większe ryzyko zgonu lub udaru mózgowego u pacjentów powyżej 85. roku życia. Kolejna analiza badań ujętych w FTT opublikowana roku 2000 (12) wykazała jednak, że u 3300 pacjentów wieku powyżej 75 lat, u których ból wieńcowy trwał poniżej 12 godzin, ze stwierdzonym uniesieniem odcinka ST lub blok lewej odnogi pęczka Hisa w zapisie EKG, uzyskano znamienne statystycznie obniżenie śmiertelności po zastosowaniu fibrynolizy (z 29,4% do 26%, $p=0,03$).

Wstrząs kardiogeny również stanowi ograniczenie dla trombolizy. W badaniu GIS-SI-1 (9) śmiertelność wewnątrzszpitalna była

wyższa w grupie pacjentów z IV klasą Kilipa, bez istotnie statystycznie różnicy w grupach kontrolnej i leczonej streptokinazą (69,9% vs 70,1%). Takie same dane uzyskano w metaanalizie FTT (8). Pacjenci z ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg i częstością serca powyżej 100/min mieli wyższą śmiertelność w obserwacji 35 dniowej, oraz brak znamiennej statystycznie korzyści z leczenia fibrynolitycznego (53,8% vs 61,1%).

Czas od wystąpienia dolegliwości klinicznych stanowi kolejny ograniczający czynnik – omawiany już poprzednio.

Oprócz czynników ograniczających skuteczność leczenia fibrynolitycznego, istnieje cała lista bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania tego typu leczenia. Są one przytoczone w monografiach opisujących metody leczenia zawału serca, dlatego tu je pominiemy.

W naszym kraju istnieje jeszcze, oprócz aspektów klinicznych, bardzo istotny czynnik ekonomiczny warunkujący możliwości użycia preparatów fibrynolitycznych w terapii. Cena leków II i III generacji, pomimo ich skuteczniejszego działania, praktycznie ogranicza możliwość ich użycia na szeroką skalę. Powinny one być jednak brane pod uwagę w przypadkach, w których występuje większe opóźnienie od początku dolegliwości klinicznych lub istnieją przeciwwskazania do zastosowania preparatów I generacji.

Leczenie inwazyjne – przezskórna angioplastyka wieńcowa

Przezskórna angioplastyka wieńcowa, PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty), została pierwszy raz zastosowana przez Andreea Gruentziga w roku 1977 za pomocą prototypowego cewnika balonowego. W przeciągu następnej dekady technika ta rozpowszechniła się, stając się jedną z podstawowych w leczeniu choroby wieńcowej. W tym czasie bardzo szybko rozwijał się asortyment środków medycznych stosowanych podczas zabiegu. Doskonalono cewniki balonowe, a także pojawiły się stenty wieńcowe (6). Charles Dotter 40 lat temu po raz pierwszy zaprezentował koncepcję tymczasowego „rusztowania” wewnątrznaczyniowego do zabezpieczenia naczynia obwodowego. Dopiero jednak w roku 1986 Puel i współpracownicy oraz Sigwart i wsp. umieścili w naczyniu wieńcowym samorozprężalny stent dla zabezpieczenia pękniętej podczas przezskórnej angioplastyki wieńcowej blaszki miażdżycowej. W ostrych zespołach wieńcowych zastosowanie tej metody leczenia datuje się na rok 1981. W tymże roku Meyer i wsp. oraz Haltzler i wsp. zastosowali PTCA w świeżym zawałe z uniesieniem odcinka ST

(2). PTCA szybko rozpowszechniła się, udoskonalono sprzęt techniczny, we wspomaganym zabiegu wprowadzono w szerokim zakresie terapię farmakologiczną. Opracowano skuteczne sposoby prowadzenia pacjentów po zabiegu (aspiryna, tienopirydyny). Ponadto pod koniec lat 90. szeroko wprowadzono blokery płytkowego receptora IIb/IIIa, które zrewolucjonizowały podejście do leczenia inwazyjnego w ostrych stanach wieńcowych. Dlatego według nowych standardów termin PTCA – przezskórna angioplastyka wieńcowa – zastąpiono pojęciem przezskórnej interwencji wieńcowej (Percutaneous Coronary Intervention – PCI).

W Polsce twórcą pierwszej pracowni hemodynamicznej był prof. Edmund Żera z Kliniki Studium Doskonalenia Lekarzy AM w Warszawie. W 1967 roku wykonano pierwszą koronarografię (prof. Witold Rużyłło). Na rok 1981 przypada wykonanie w Polsce pierwszej angioplastyki wieńcowej a w 1989 roku, w trakcie warsztatów hemodynamicznych w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu, implantowano pierwszy stent (H. Bonnier – Holandia). W 1992 roku A. Witkowski i M. Dąbrowski, jako pierwszy polski zespół wykonali zabieg wszczepienia stentu. Wykorzystanie przezskórnej angioplastyki wieńcowej w świeżym zawałe zainicjowało jako pierwsze w kraju Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu w 1987 roku. Gwałtowny rozwój ośrodków wykonujących PCI nastąpił na początku obecnej dekady. W 2002 roku liczba wykonanych zabiegów przekroczyła 10 tysięcy. Również liczba ośrodków wykonujących PCI w zawałe wzrosła z 5 w roku 1999 do 40 na koniec roku 2003 (21).

Zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej podzielić możemy na:

- pierwotną angioplastykę wieńcową (primary PCI), alternatywną metodę udrożnienia naczynia wieńcowego w stosunku do leczenia fibrynolitycznego,
- angioplastykę ratunkową (rescue PCI) po nieudanej fibrynolizie,
- angioplastykę torowaną (faciliated PCI), tj. połączenie obu metod w celu uzyskania optymalnie skutecznej terapii.

Pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa

Metoda pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej zyskuje ostatnimi laty przewagę nad leczeniem fibrynolitycznym. Jak wynika z analizy NRMI 2 i 3 (National Registry of Myocardial Infarction), w ośrodkach dysponujących pracownikami angiograficznymi częstość stosowania fibrynolizy zmniejszyła się z 59,1% w 1994 roku do 47,9%, w roku 2000 natomiast

wzrosła ilość wykonywanych PCI, z 11,8% do 24,4% (pacjenci z uniesieniem odcinka ST oraz blokiem lewej odnogi) (14). Wynika to z ograniczeń, o których już wspomniano w zastosowaniu fibrynolizy. Głównym argumentem przemawiającym za PCI jest uzyskanie optymalnej reperfuzji zamkniętego naczynia, na co składają się poniżej przytoczone fakty:

- Pierwotna angioplastyka przywraca przepływ przez naczynie wieńcowe na poziomie 88–98%, podczas gdy u chorych leczonych trombolitycznie poziom ten osiąga 50–80%.
- Przepływ TIMI 3 uzyskuje się u 75% chorych (13) (streptokinaza 29%, r-tPA 54% (11)).
- Czas od początku dolegliwości nie warunkuje skutecznego udroźnienia.

Ponadto około 50% chorych z zawałem mięśnia sercowego nie otrzymuje fibrynolizy (13) z różnych powodów: bezwzględnych przeciwwskazań, zbyt długiego czasu od początku objawów do wdrożenia leczenia, niediagnostycznego obrazu EKG. Do zabiegu PCI kwalifikuje się aż 96–98% chorych z zawałem serca.

Ograniczenia skuteczności fibrynolizy dotyczą także występowania po leczeniu istotnego, rezydualnego zwężenia w naczyniu, co prowadzi do wolniejszej pełnej reperfuzji i może prowadzić do nawracających epizodów wieńcowych.

W opublikowanej w 1997 roku metaanalizie Weavera (22) i wsp. 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących leczenie PCI z leczeniem fibrynolitycznym w zawałe serca, obejmującej 2606 chorych, wykazano większą skuteczność PCI. 30-dniowa śmiertelność w grupie PCI wyniosła 4,4% – podczas gdy w grupie poddanej trombolizie – 6,5% (co daje 34% redukcję; $p=0,02$). Zanotowano także w 30-dniowej obserwacji mniej niekorzystnych zdarzeń sercowych (zgon, zawał serca) w grupie leczonej inwazyjnie, w porównaniu do grupy leczonej fibrynolitycznie (kolejno 7,2% vs 11,9%; $p<0,001$). Istotnie mniejsza była też całkowita częstość udarów krwotocznych (0,1% do 1,1%; $p=0,01$). Przewagę leczenia pierwotną angioplastyką udokumentowano we wszystkich podgrupach pacjentów, bez względu na płeć, wiek, obecność chorób towarzyszących.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu PAMI (The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study), porównującym na grupie 395 pacjentów z zawałem serca leczenie trombolityczne (tPA) i pierwotną PCI. W grupie PCI (195 osób – 175 chorych, u których wykonano PCI, reszta wykluczona z różnych powodów) uzyskano 99% skuteczność w udroźnieniu naczynia (TIMI 2 i 3) oraz przepływ na poziomie TIMI 3 u 94% pacjentów. W obserwacji 30-dniowej zanotowano zmniejszenie śmiertelności (2,6% vs 6,5%), liczby ponow-

nych zawałów serca, nawracającego niedokrwienia (10,3% do 28%), skumulowanego ryzyka niekorzystnych zdarzeń (5,1% do 12%), udarów mózgu (0% do 2%), konieczności wykonania PTCA przed opuszczeniem szpitala (6,2% do 36%) – na korzyść grupy poddanej PCI. Podobne trendy utrzymały się w obserwacji 6-miesięcznej i 2-letniej: w grupie PCI rzadziej występowały incydenty nawracającego niedokrwienia (34,4% do 48%), ponowny zawał serca (27,2% do 46,5%), hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych (58,5% do 69%) (23). W badaniu Zwolle porównano skuteczność leczenia streptokinazą z leczeniem pierwotną angioplastyką. W metodzie PCI w 98% uzyskano drożność naczynia zawałowego oraz w 94% przepływ TIMI 3. W badaniu tym, wyraźniej niż w PAMI, uwidoczniła się przewaga inwazyjnego leczenia zawału serca (mniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego – oceniane na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory i poziomu dehydrogenazy mleczanowej LDH). Odnotowano także korzystne, istotnie statystycznie odległe efekty leczenia inwazyjnego (5 ± 2 lata). W okresie tym odnotowano mniejszą ilość zgonów, 13% do 24%, ponownych zawałów, 6,0% do 22%, ponownych rewaskularyzacji (PTCA/CABG), 46% do 71% (24).

Największe z badań – GUSTO II b (The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries), (25) w którym uczestniczyło 1138 pacjentów podzielonych na dwie grupy: poddanej PTCA ($n=565$) i z zastosowanym przyspieszonym wlewem tkankowego aktywatora plazminogenu ($n=573$). Drożność naczynia przy zastosowaniu PTCA osiągnięto dla 93% przypadków (przepływ TIMI 2 i 3) a przepływ TIMI 3 w 73% przypadków. Skumulowane ryzyko niekorzystnych zdarzeń (zgon, zawał serca, udar mózgowy) w obserwacji 30-dniowej był istotnie statystycznie niższy w grupie poddanej PTCA. Trend ten jednak nie utrzymał się w odległej obserwacji.

W opublikowanej w 2003 roku przez E.C. Keeley i wsp. metaanalizie 23 randomizowanych badań porównujących leczenie fibrynolityczne z pierwotną angioplastyką wykazano w sposób jednoznaczny przewagę PTCA nad fibrynolizą. W metaanalizie przeanalizowano 7739 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (3872 w grupie PTCA oraz 3867 w grupie fibrynolizy). W grupie leczonej fibrynolitycznie w większości przypadków stosowano leki II i III generacji (76%). W 12 badaniach zastosowano stenty w trakcie zabiegu PTCA. Zastosowanie pierwotnej angioplastyki redukowało znacznie statystycznie śmiertelność wczesną (7% vs 9%; $p=0,0002$), wystąpienie ponownego zawału serca (3% vs 7%; $p=0,0003$), udaru (1% vs 2%; $p=0,0004$). Skumulowane ryzyko niekorzyst-

nych zdarzeń w sposób wybitny przemawiało na korzyść PTCA (8% vs 14%; $p < 0,0001$). Korzyść odniesiona przez pacjenta przez zastosowanie leczenia pierwotną angioplastyką w obserwacji wczesnej oraz długoterminowej była niezależna od fibrynolityku, a także od tego, czy pacjent musiał być transportowany do zabiegu (46).

Jednak w badaniach obserwacyjnych prowadzonych na przełomie lat 80. i 90. NRMI 1, 2 i 3 – National Registry of Myocardial Infarction, Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI), Cooperative Cardiovascular Project (CCP), Nationwide French Survey, nie wykazano przewagi PTCA nad trombolizą w leczeniu zawału z uniesieniem ST w rzeczywistej praktyce klinicznej (14; 26–28). Ostatnie dane pochodzące z obszaru Niemiec: Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) i Myocardial Infarction Registry (MIR) (15), wykazały istotną redukcję umieralności wewnątrzszpitalnej w grupach leczonych pierwotną angioplastyką (redukcja o 42%), co potwierdza korzystne wyniki uzyskane w badaniach randomizowanych. Tej diametralnie różnej tendencji dopatrywano się w różnym czasookresie, w jakim zbierane były dane w poszczególnych rejestrach. Rejestry niemieckie prowadzone były pomiędzy rokiem 1994 a 1998, natomiast poprzednie dotyczą lat 1988–1995. W okresie tym w znacznym stopniu udoskonalono środki techniczne stosowane podczas zabiegu, wprowadzono do powszechnego zastosowania stenty wewnątrz-wieńcowe oraz zaczęto stosować nowoczesne leczenie farmakologiczne wspomagające zabieg: tienopirydyny – ticlopidyna, klopidogrel, a także blokery receptora płytkowego IIb/IIIa. Odnotowano także skrócenie czasu tzw. „door to balloon time” oraz zaobserwowano tendencję spadkową w śmiertelności związanej z zabiegami PCI (w 1994 wynosiła ona 13,9% a w 1998 – 3,8%).

Wprowadzenie stentów wspomagających angioplastykę wieńcową w leczeniu ostrych incydentów wieńcowych miało w wyraźny sposób poprawić i tak dobre statystyki tego sposobu leczenia. W latach 1998–2001 ukazało się wiele badań dotyczących stosowania stentów w leczeniu świeżego zawału serca. W badaniach randomizowanych ZWOLLE, FRESCO, GRAMI, PASTA (29–31) porównywano wyniki pierwotnej angioplastyki wieńcowej z angioplastyką wspomaganą użyciem stentu. Wykazano w nich, że rutynowe użycie stentu nie poprawiło przeżycia chorych. W badaniu Stent-PAMI (32) wykazano nawet wzrost śmiertelności w skali roku wśród chorych, którym implantowano stent (3,0% do 5,4%; $p = NS$). Implantacja stentów zmniejszyła jednak częstość nawrotu zwężenia w miejscu zabiegu a przez

to konieczności powtórnego zabiegu. Trzeba pamiętać, że interwencja, jaką jest PTCA, nie usuwa skrzepliny z naczynia a jedynie powoduje jej defragmentację. Nowe nadzieje wiązano z wprowadzeniem do leczenia zabiegowego blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa. W badaniu ADMIRAL (Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow up study) porównywano działanie abciximabu (ReoPro) i placebo w grupie 300 chorych poddanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu (leczonych kwasem acetylosalicylowym oraz ticlopidyną). W 30-dniowej obserwacji zanotowano redukcję o 55% częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał, pilna rewaskularyzacja); efekt utrzymał się również w obserwacji 6-miesięcznej (2).

Natomiast w badaniu CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial), obejmującym największą liczbę badanych (2082), analizowano wpływ blokera IIb/IIIa (abciximab) oraz stentu na przebieg zawału z uniesieniem odcinka ST. Korzystny wpływ blokera płytkowego stwierdzono tylko w grupie poddanej angioplastyce bez stentu; korzyści te zanikły jednak w trakcie rocznej obserwacji. Stwierdzono natomiast w odniesieniu do użycia stentów, że znamienne statystycznie zmniejszają one złożony punkt końcowy (zgon, ponowny zawał, udar mózgu, konieczność ponownej rewaskularyzacji) w obserwacji 6-miesięcznej oraz rocznej ($p < 0,05$). I co warto podkreślić, nie zanotowano wzrostu śmiertelności w grupie z użyciem stentu, co podważyło doniesienie z badania Stent-PAMI (16).

Podsumowując powyższe rezultaty badań można stwierdzić, że pierwotna angioplastyka wieńcowa – primary PTCA – w zawałe serca pozwala na uzyskanie u chorych większego odsetka reperfuzji, niższą śmiertelność, mniejszą częstość nawrotów niedokrwienia i ponownych zawałów serca, mniejszą ilość groźnych powikłań krwotocznych a także, co w obecnych czasach nie jest bez znaczenia, skrócenie czasu hospitalizacji.

Należy jednak pamiętać, że korzystne rezultaty badań nad metodą pierwotnej angioplastyki pochodzą z dużych ośrodków klinicznych, wykonujących kilkadziesiąt zabiegów PTCA w ciągu roku, a przez to dysponujących dobrze wyszkoloną kadrą. Badania Magida i Cannona wykazały, że śmiertelność w czasie zabiegu PCI jest zależna od ilości zabiegów wykonywanych w danym ośrodku. W dużych ośrodkach kształtuje się ona na poziomie 3,4%; w małych, wykonujących niewielką ilość zabiegów, kształtuje się na poziomie fibrynolizy (6,2% do 5,4% $p = NS$) (13). Ze względu na zależność

wyniku angioplastyki od doświadczenia operatora oraz ośrodka, najnowsze wytyczne American College of Cardiology i American Heart Association z 2004 roku dopuszczają wykonywanie ww. zabiegów w ośrodkach z zapleczem kardiochirurgicznym, wykonujących przynajmniej 200 zabiegów rocznie (w tym minimum 36 pierwotnych angioplastyk), zabieg ma prawo wykonywać wykwalifikowany operator, wykonujący ponad 75 zabiegów rocznie (47).

Angioplastyka ratunkowa i angioplastyka po fibrynolizie

Angioplastyka ratunkowa to jedyna metoda udrożnienia zamkniętej tętnicy po nieskutecznej fibrynolizie. Metoda ta od początku wzbudzała kontrowersję. Wcześniejsze badania, jak TIMI II-A i II-B, TAMI 1 i 5, ESCG sugerowały, że połączenie leczenia trombolitycznego z PCI prowadzi do zwiększenia ilości istotnych zdarzeń sercowych. Późniejsze badanie RESCUE (porównanie leczenia inwazyjnego z zachowawczym po nieskutecznej fibrynolizie) wykazało przewagę leczenia inwazyjnego (40). W obecnej chwili można ją uznać za metodę bezpieczną i godną polecenia. Jak wykazało niedawno opublikowane badanie GRACIA-1, wykonywanie zabiegu zaraz po fibrynolizie jest także bezpieczne, a nawet wydaje się być korzystne dla pacjenta w obserwacji odległej (jednorocznej). Pacjenci poddani PCI po fibrynolizie rzadziej byli narażeni na niekorzystne zdarzenia (zgon, ponowny zawał, konieczność rewaskularyzacji z powodu nawrotu niedokrwienia (9% vs 21%; $p=0,0008$). Także czas hospitalizacji był krótszy w grupie „inwazyjnej”. Ponadto nie wykazano znamiennej większej ilości powikłań krwotocznych w tej grupie (48).

Wg obecnego stanu wiedzy medycznej optymalnym leczeniem świeżego zawału serca z przetrwałym uniesieniem ST jest wykonanie pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Jednak, jak już wspomniano, kryterium czasu od całkowitego zamknięcia naczynia wieńcowego do uzyskania pełnej reperfuzji, warunkuje możliwość zachowania żywotności mięśnia sercowego.

Badanie PRAGUE dowiodło, że krótko trwający transport jest bezpieczny dla pacjenta. Dowiedziono, że czas do 3,5 godziny od wystąpienia dolegliwości klinicznych do wykonania zabiegu PCI nie pogarsza rokowania chorego z zawałem serca. W porównaniu z pacjentami leczonymi po tym czasie, pacjenci w tej grupie czasowej (do 3,5 godziny) mieli statystycznie częstszy przepływ przez zawałowe naczynie na poziomie TIMI 3 (93,6% do 83,9%, $p=0,0070$), niższą śmiertelność 30-dniową (3,6% do 11,1%, $p=0,012$), niższą śmiertel-

ność w obserwacji 3-letniej (8,6% do 19,1%, $p=0,003$) i mniejszą częstość występowania niewydolności serca podczas hospitalizacji (11,4% do 28,1%; $p<0,001$) (17).

W badaniu DANAMI-2 (The Danish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy vs Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) oceniano, czy transport chorego ze świeżym zawałem serca do wysokospecjalistycznego ośrodka, w którym można wykonać pierwotną angioplastykę wieńcową, ma przewagę nad natychmiastowym podaniem leczenia fibrynolitycznego. W protokole badania dopuszczano 3-godzinne opóźnienie w leczeniu pacjenta ze względu na transport do ośrodka, w którym wykonywano PCI. Czas transportu wynosił średnio poniżej 32 minut. Czas od pojawienia się pacjenta w ośrodku macierzystym do początku zabiegu PCI w ośrodku referencyjnym wynosił średnio poniżej 2 godzin. U pacjentów poddanych PCI zanotowano istotną statystycznie redukcję złożonego punktu końcowego (zgonu, ponownego zawału serca, udaru mózgowego) w obserwacji 30-dniowej (14,2% do 8,5%; $p<0,002$). Nie zaobserwowano redukcji śmiertelności (8,6% do 6,5%) (18). Także metaanaliza M. Dalbego i wsp., 6 badań oceniających korzyści transportu pacjentów do ośrodków wykonujących pierwotną angioplastykę (PRAGUE, Air-PAMI, CAPTIM, DANAMI 2), PRAGUE 2, Maastricht), wykazała statystycznie znamiennej redukcję złożonego punktu końcowego (śmierć, ponowny zawał, udar) w grupie transportowanej do pierwotnej PCI (53% vs 29%; $p<0,001$) (49).

Angioplastyka torowana

Ze względu na brak wielu ośrodków pełniących 24-godzinny dyżur angiograficzny, dysponujących wykwalifikowanym personelem, nie jest wykonalne w możliwie krótkim czasie dostarczenie chorego do takiej pracowni z każdego miejsca. Dlatego wydaje się logiczną próbą połączenia obu metod, tzn. podania leczenia fibrynolitycznego celem uzyskania przepływu w tętnicy nasierdziejowej oraz mikrokrążeniu na możliwie optymalnym poziomie, a następnie w sposób mechaniczny uzyskanie trwałego efektu pełnej perfuzji. W badaniach klinicznych zauważono, że obecność przynajmniej częściowej perfuzji tętnicy odpowiedzialnej za zawał poprawia skuteczność pierwotnej PCI. Brodie i wsp. analizowali grupę 1490 chorych ze świeżym zawałem serca, z uniesieniem odcinka ST, leczonych za pomocą pierwotnej PCI. Stwierdzili oni, że 81,7% pacjentów ma w koronarografii przed zabiegiem przepływ TIMI 0/1, a 18,3% przepływ na poziomie TIMI 2/3. Pacjenci z prze-

plywem TIMI 2/3 w trakcie obserwacji szpitalnej mieli niższe ryzyko wystąpienia wstrząsu kardiogennego, istotnej dysfunkcji lewej komory; skuteczność zabiegu PCI również w tej grupie była wyższa. W obserwacji 30-dniowej frakcja wyrzutowa lewej komory w grupie TIMI 2/3 była wyższa, a śmiertelność niższa (19).

Po zachęcających danych z badania TIMI 14 (gdzie największą skutecznością w leczeniu reperfuzyjnym wykazał się schemat: 1/2 dawki reteplazy – rtPA oraz pełna dawka abciximabu – bloker IIb/IIIa – przepływ TIMI 3 u 72% chorych), zaplanowano badanie SPEED (Strategies to Promote Early Reperfusion in the Emergency Department). Oceniano w nim skuteczność leczenia zredukowaną dawką reteplazy z pełną dawką abciximabu u chorych, u których następnie wykonywano koronarografię zachęcając operatorów do wykonania wczesnej PCI (60–90 min od leczenia farmakologicznego). W badaniu uczestniczyło 485 chorych: u 323 wykonano PCI (61%). W grupie poddanej PCI osiągnięto przepływ TIMI 3 na poziomie 88% pacjentów, a złożone ryzyko końcowe (zgon, ponowny zawał, pilna rewaskularyzacja) w obserwacji 30-dniowej wyniosło 5,6%. W tej grupie chorych rzadziej występowały epizody niedokrwienia oraz powikłania krwotoczne (15%) niż w grupie, która nie została poddana PCI (30%; $p=0,001$). Konkluzją z badania było to, że torowana angioplastyka jest bezpieczna oraz efektywna, wymaga jednak udokumentowania zaplanowanym, randomizowanym badaniem (20). W Polsce skuteczność angioplastyki torowanej w zawałe serca oceniano w województwie małopolskim w ramach małopolskiego programu interwencyjnego leczenia zawału serca. W badaniu tym stworzono algorytm, w którym w zależności od czasu transportu pacjenta do ośrodka interwencyjnego stosowano odpowiednie leczenie. Za kryterium podziału przyjęto czas transportu do ośrodka wykonującego angioplastykę: 90 minut. W przypadku transportu poniżej ww. czasu wykonywano standardową procedurę pierwotnej PCI, w przypadku czasu przekraczającego 90 minut pacjent już w karetce pogotowia otrzymywał dawkę alteplazy (15 mg – bolus oraz 35 mg – 60-minutowy wlew) oraz abciximab w typowej dawce. Po dotarciu do ośrodka inwazyjnego wykonywano PCI. W okresie od czerwca 2001 do października 2001 włączono 100 pacjentów do grupy leczonej angioplastyką torowaną. Średni czas transportu wyniósł 99 ± 42 minuty. Zanotowano jeden zgon przed transportem (ostra niedomykalność mitralna). U 98% chorych wykonano koronarografię, stwierdzając w 73% przepływ TIMI 3 przez tętnicę dozawałową jeszcze przed PCI. W 83% przypadków wykonano PCI (42% ze stentem), uzyskując prze-

plyw TIMI 3 na poziomie 92% (TIMI 2+3 – 100%). W okresie obserwacji wewnątrzszpitalnej zanotowano jeden zgon oraz jeden przypadek ponownego zawału (zakrzepica w stenocie). U 4% chorych stwierdzono duże powikłania krwotoczne (krwawienie do przewodu pokarmowego), w 20% małe powikłania krwotoczne. Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że ten rodzaj leczenia jest bezpieczny dla pacjenta i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem istotnych powikłań (13).

Podsumowanie

Przy obecnym stanie wiedzy, jak wynika z badań randomizowanych, w leczeniu ostrego zawału z uniesieniem odcinka ST zaznacza się wyraźna przewaga metody inwazyjnej (PCI).

Wynikają stad oczywiste, bezpośrednie zalecenia dotyczące leczenia zawału ujęte w standardach, zarówno europejskich (3, 41) jak i amerykańskich (47). Niestety badania randomizowane a rzeczywisty stan rzeczy nie do końca się pokrywają, co ma odzwierciedlenie w publikowanych rejestrach szpitalnych. Dlatego wydaje się, że obecna strategia postępowania nie jest jeszcze ostateczna i musi podlegać ewolucji. Winna ona uwzględniać coraz to nowsze środki medyczne, a także dostosowywać się do warunków ekonomicznych.

Streszczenie

Choroby układu krążenia, w tym świeży zawał serca, są powszechnymi chorobami z poważnym wpływem na ogólną śmiertelność, chorobowość oraz koszty społeczne i ekonomiczne. Nowe spojrzenie na rozwój miażdżycy (teoria zapalna) i dokładne poznanie mechanizmu powstawania zawału zaowocowały nową definicją świeżego zawału. Rozwój ośrodków specjalistycznego leczenia chorób układu krążenia a także wyniki randomizowanych badań dotyczących terapii fibrynolitycznej oraz przeskórnej interwencji wieńcowej, zmieniły w sposób znamieny podejście i cele terapeutyczne. Spowodowało to zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz poprawę odległych wyników przeżycia chorych po zawałe. Nowe metody leczenia powinny być ciągle doskonalone i być dostępne coraz to większej liczbie chorych.

Abstract

Cardiovascular disease (including acute myocardial infarction) is a common problem with serious influence on total mortality, mor-

bidity, social and economic costs. The new definition of acute myocardial infarction is a result of modern look on pathogenesis of atherosclerosis plaque (inflammatory theory) and mechanisms of intraluminal thrombosis. The therapy approaches were changed due to results of randomized trials on a lytic reperfusion and primary PTCA and development of centers of interventional cardiology. This facts decreased hospital mortality and improved long-term outcomes. New methods of treat-

ment should be still improved and should be more commonly used.

Adres autora:

*Klinika Kardiologii
Pomorska Akademia Medyczna
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
tdryja@tlen.pl*

Piśmiennictwo:

1. Hasdai D., Behar S., Wallentin L i wsp. A prospective survey of the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-1201. 2. Opolński G, Filipiak KJ, Poloński L. i wsp. Ostre zespoły wieńcowe. Urban&Partner 2002. 3. Postępowanie w ostrym zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Standardy ESC, Tom V; Kardiol. Pol. 2001, 4. Rocznik Demograficzny 2001
5. Internet: www.kardiologiaiwazny.pl/mod/archiwum/4778.html. 6. Braunwald 6th edition Heart Disease 2001. 7. Harvey D. White I wsp.; Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction; *Circulation*. 1998; 97: 1632-1646. 8. Fibrinolytic Therapy Trialists; Indication for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients; *Lancet* 1994; 343:311-322. 9. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; I: 397-401
10. Boersma E, Mass ACP i inni. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348 771-775. 11. The GUSTO investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82. 12. Berger AK, Radford MJ et al. Thrombolytic therapy in older patients. *Lancet* 2000; 356: 2028-30. 13. D. Dudek, K. Żmudka i wsp. Nowa strategia leczenia zawału serca. Krakowskie wyd. med. 2001. 14. Rogers JR, Canto JG, Lambrew CT et al. Temporal trends in the treatment over 1,5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999. The National Registry of Myocardial Infarction 1,2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-2063
15. Zahn R, Schiele R, Schneider S et al for the MITRA and MIR study group. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-2071. 16. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. A prospective, multicenter international randomized trial comparing four reperfusion strategies in acute myocardial infarction: principal report of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37, 1A-648A. 17. Simek S, Lubanda JC, Ascherman M i wsp. How does the time to treatment affects the long-term prognosis for patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty? *Kardiol Pol* 2004; 61: 91-98. 18. Henning RA, et al. The Danish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy vs acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction - DANAMI 2. www.danami-2.dk. 19. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-18
20. Herrman HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL et al. Facilitation of early coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 Nov 36: 1489-96. 21. Kuch J., Śródka A. i wsp. Dzieje kardiologii w Polsce na tle kardiologii światowej. Wydawnictwo Naukowe PWN 2004: 439-444. 22. Weaver W., Simes R, Betriu A., Grines C. i wsp. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093-2098. 23. Nunn C.M., O'Neill W.W., Rothbaum D. i wsp. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:640-646. 24. Zijstra F., DeBoer K.R., Hoorntje J.C.A. i wsp. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J. Med.* 1993; 328:680-684
25. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341 1413-1419. 26. Every N.R., Parsons L.S., Hlatky M. i wsp. for the MITI investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-1260. 27. Berger A.K., Schulman K.A., Gersh B.J. i wsp. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282:341-348. 28. Danchin N., Vaur L., Genes N. i wsp. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the „real world”, one-year results from a nationwide French Survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-2644. 29. Antoniucci D, Santoro G. M., Bolognese L i wsp. A clinical trial comparing primary stenting of infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-1239
30. Rodriguez A., Bernardi V., Fernandez M. i wsp. GRAMI investigators. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial) *Am J Cardiol* 1998; 81:1286-1291. 31. Saito S., Hosokawa G. Primary Palmaz-Schatz stent implantation for acute myocardial infarction: the final results of Japanese PASTA (Primary Angioplasty vs Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction in Japan) Trial [abstrakt]. *Circulation* 1997; 96: I-595. 32. Grines C.L., Cox D.A., Stone G.W. i wsp. Stent PAMI: Coronary Angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956. 33. Norris R. M., Caughey D.E., Mercer C.J. i wsp. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974; 36:786-790. 34. Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E. J. i wsp. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41, 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1659-1668
35. Beręsewicz A., Kurzelewski M. Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. *Kardiologia* 2001; 8:3-11. 36. Yusuf S., Collins R., Peto R., Furberg C. i wsp. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6:556-585. 37. Ohman E.M., Califf R.M., Topol E.J. candela R. i wsp. oraz TAMI Study

Group. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82:781-791. **38.** The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329:1615-1622. **39.** White H.D., French J.K., Hamer A.W., Brown M.A., Williams B.F. i wsp. Frequent reocclusion of patent infarct-related arteries between 4 weeks and 1 year: effects of antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:218-223

40. Ellis S.G., Ribeiro da Silva E., Heyndrickx G. i wsp. dla RESCUE Investigators. Randomised comparison of Rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-2284. **41.** The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66. **42.** Boersma E., Mercado N., Poldermans D., Gardien M. i in. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-858. **43.** Rauch U., Osende J. I., Fuster V., Badimon J.J. i in. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-238. **44.** Simoons M.L., Maggioni A.P. Knatterud G., i in. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342:1523-1528

45. Sinnaeve P., Alexander J., Belmans A., Bogaerts K. i in. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 27-32.

46. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C. L., Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20. **47.** A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction), ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary. *Circulation* 2004; 110:588-636.

48. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Castro-Beiras A., Vazquez N. i in. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1045-1053. **49.** Transfer for Primary Angioplasty Versus Immediate Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis. *Circulation* 2003; 108:1809-1814

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 2005 wynosi 40 zł.

Nasze konto:

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

PKO II O/Szczecin 94 1020 4795 0000 9602 0080 1381