

# Czynniki Ryzyka



Nr 1/06 (47)

ISSN 1232-7808

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIADŻYCĄ



**STRES OKSYDACYJNY I CHOROBY NEURODEGENERACYJNE  
CUKRZYCA A NIEWYDOLNOŚĆ SERCA - WPŁYW NA PRZEBIEG KLINICZNY  
BADANIE FIELD - OCENA DIABETOLOGA**

# STRES OKSYDACYJNY I CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

## OXIDATIVE STRESS AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

### Streszczenie

Prezentowane dane dotyczą występowania stresu oksydacyjnego i jego skutków w chorobie Alzheimera i innych chorobach neurodegeneracyjnych. Dla zwolenników wieloletniego poglądu o decydującym wpływie „kaskady amyloidowej” na rozwój choroby Alzheimera czynnikiem wywołującym stres oksydacyjny i jego skutki jest gromadzący się  $\beta$ -amyloid, dla jej przeciwników pierwotną przyczyną choroby jest uszkodzenie mitochondriów i stres oksydacyjny, a gromadzenie  $\beta$ -amyloidu (jak również powstawanie włókien neurofibrilarnych) stanowi zjawisko kompensacyjne – przeciwdziałające szkodliwości stresu. Omówiono działania terapeutyczne prowadzące do zmniejszenia wpływu stresu oksydacyjnego na powstawanie i postęp chorób degeneracyjnych układu nerwowego.

**Słowa kluczowe:** wolne rodniki,  $\beta$ -amyloid, choroby układu nerwowego

### Abstract

Data concerning oxidative stress and its consequences which occur in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders were presented. The authors proclaiming that the "amyloid cascade" decides about Alzheimer's disease development consider that the primary cause is  $\beta$ -amyloid accumulation which causes oxidative stress. For their contradictors the primary cause is mitochondrial insufficiency and oxidative stress whereas  $\beta$ -amyloid (as well as neurofibrillary tangles) formation are compensatory phenomena that counteract the harmful consequences of the stress. Therapeutic interventions in order to decrease the injury caused by the oxidative stress were presented.

**Key words:** free radicals,  $\beta$ -amyloid, nervous system diseases

# ROLA PPAR $\delta$

## W REGULACJI METABOLIZMU LIPIDÓW

### REGULATION OF LIPID METABOLISM BY PPAR $\delta$

#### Streszczenie

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR) są ligandozależnymi czynnikami transkrypcyjnymi, należącymi do rodziny jądrowych receptorów steroidowych. Do tej pory zidentyfikowano trzy rodzaje tych receptorów: PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  i  $\gamma$ . Obecność PPAR $\delta$  stwierdzono w niemal wszystkich narządach i tkankach, jego rola jest jednak jeszcze słabo poznana. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat roli receptora PPAR $\delta$  w regulacji metabolizmu substratów energetycznych w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym w odpowiedzi na różnorodne czynniki fizjologiczne. Omówiono także znaczenie PPAR $\delta$  w rozwoju otyłości oraz zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych.

**Słowa kluczowe:** PPAR, metabolizm lipidów, mięśnie szkieletowe, serce, otyłość

#### Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are ligand-activated nuclear transcription factors belonging to the steroid receptor superfamily. Up to now three distinct forms of PPAR s called  $\alpha$ ,  $\delta$  and  $\gamma$  have been identified. PPAR $\delta$  is expressed in a wide range of organs and tissues, but its role has not been fully elucidated. Intense studies conducted within the last few years showed clearly that PPAR $\delta$  play a crucial role in the control of skeletal muscle and heart metabolism. The aim of this work is to review the recent findings on the PPAR $\delta$  functions in skeletal muscles and in the heart. Another section is devoted to the role of PPAR $\delta$  in the development of obesity and atherosclerosis.

**Key words:** PPAR, lipid metabolism, skeletal muscles, heart, obesity

# CZY KOBIETY Z ZESPOŁEM TURNERA SĄ W GRUPIE WIĘKSZEGO RYZYKA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA?

## ARE YOUNG WOMEN WITH TURNER SYNDROME AT GREATER RISK OF CORONARY HEART DISEASE (CAD)?

### Streszczenie

Zespół Turnera to aberracja chromosomu X występująca u kobiet, obejmująca szeroki rząd chromosomalnych kariotypów i klinicznych fenotypów. Kobiety z zespołem Turnera są znacznie częściej narażone na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia i cukrzycy typu 2. Wyniki naszej pracy są jednymi z nielicznych porównujących występowanie klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji kobiet z ZT w porównaniu z młodymi kobietami populacji generalnej. Badaniem objęto grupę 176 kobiet w wieku 25 lat, z zespołem Turnera rozpoznany na podstawie badania kariotypu, a grupą kontrolną była próbka reprezentatywna 231 młodych kobiet w wieku ok. 24 lat, biorących udział w badaniu NATPOL PLUS. Kobiety z ZT miały niższy wzrost i mniejszą masę ciała w porównaniu z populacją generalną (<.0001), ale wyższe wartości BMI i WHR (<.0001). Stwierdzono znamienne wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego (<.0001) oraz nieznamienne skurczowego u kobiet z ZT. Poziom cholesterolu całkowitego frakcji LDL był znamienne wyższy w tej grupie kobiet z ZT (<.0001), natomiast frakcji HDL niższy (<.05). Podobnie poziom glukozy na czczo był znamienne wyższy u kobiet z ZT (<.0001). Badanie pokazuje, że kobiety z zespołem Turnera stanowią grupę podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, którego jedną z przyczyn może być dysgeneza gonad, powodująca niedostateczną ilość krążących hormonów płciowych, i z tego powodu wymagają skutecznej profilaktyki od najwcześniejszych lat.

**Słowa kluczowe:** zespół Turnera, czynniki ryzyka, choroby sercowo-naczyniowe

### Abstract

Turner syndrome is an X chromosome aberration that affects females. Women with Turner syndrome are exposed to a greater risk of coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. As one of a few, our study analyzes the prevalence of classic risk factors of CAD in the population of women with Turner syndrome in comparison with the general population of young women. The objective of our study was to assess the prevalence of classic risk factors of CAD in young women with Turner syndrome in comparison with a representative group of Polish young women from the general population. The study enrolled 176 women aged 25 years with Turner syndrome coming from the whole of Poland. The controls were 231 young women selected to be representative, who took part on the NATPOL PLUS study. Women with TS tended to be shorter and lighter in comparison with the general population (<.0001), they were also found to present higher values of BMI and WHR (<.0001). Significantly higher values of diastolic blood pressure (<.0001) and levels of total cholesterol and LDL fraction were significantly higher in the group of women with TS whereas HDL fraction level was lower (<.05). Similarly, fasting glucose level was significantly higher among women with TS (<.0001). Women with Turner syndrome constitute a group at higher cardiovascular risk. This group of women requires effective prophylaxis from the earliest age.

**Key words:** Turner syndrome, risk factor, cardiovascular disease

# CUKRZYCA A NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

## – WPŁYW NA PRZEBIEG KLINICZNY

### DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE-INFLUENCE ON CLINICAL COURSE

#### Streszczenie

Obecnie żyje na świecie ok. 20 mln chorych z niewydolnością serca. Liczba chorych na cukrzycę przekroczy 220 mln już w 2010 r. Około 20–25% osób z niewydolnością serca choruje jednocześnie na cukrzycę. Badanie porównujące przebieg kliniczny niewydolności serca z towarzyszącą cukrzycą lub bez wykazało, że chorzy z cukrzycą są młodszy i ciężiej chorują, a rokowanie jest u nich znacznie gorsze. Ta grupa chorych obciążona jest wyższą śmiertelnością zarówno krótko-, jak i długoterminową w porównaniu z pacjentami z niewydolnością serca, ale bez cukrzycy. Okazało się, że ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej jest prawie 3-krotnie wyższe w przypadku współwystępowania cukrzycy niż w grupie bez cukrzycy. Wzajemne powiązania cukrzycy i niewydolności serca oraz znaczne pogorszenie rokowania decydują o konieczności kompleksowego leczenia obu patologii.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, niewydolność serca, zdarzenia sercowo-naczyniowe

#### Abstract

Nowadays 20 million people suffer from congestive heart failure in the world. In 2010 the number of people with diabetes mellitus exceed 220 million. The prevalence of both diabetes and heart failure continues to rise at an alarming rate around the world. About 20–25% patients with heart failure suffer from diabetes mellitus too. The prognosis for diabetic heart failure patients remains very poor. They have both short and long-term mortality higher than those without diabetes. Diabetes increased 3-fold the cardiovascular death. Coincidence diabetes mellitus and heart failure and disadvantageous influence diabetes on prognosis in heart failure decided about composite approach to those patients.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic heart failure, cardiovascular events

# MARKERY Wczesnych ZMIAN MIAŻDŻYCOwych U Dzieci z Rodzin Obciążonych Chorobami Układu Sercowo-Naczyniowego

## THE EARLY MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS CHANGES IN CHILDREN FROM FAMILIES WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES HISTORY

### Streszczenie

Kliniczne objawy miażdżycy występują zazwyczaj w wieku późniejszym, ale początek zmian naczyniowych może rozpocząć się już we wczesnym dzieciństwie. Dlatego też pierwotna prewencja miażdżycy powinna rozpocząć się od najmłodszych lat życia, szczególnie w tzw. grupach wysokiego ryzyka, np. rodzinie obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi.

Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych wymaga wczesnego wykrywania czynników ryzyka, a potem ich modyfikacji lub leczenia. Istotne znaczenie ma określanie parametrów lipidowych, apolipoprotein, lipoproteiny(a), homocysteiny, markerów uszkodzenia śródbłonna w postaci cząsteczek adhezyjnych, białka ostrej fazy czy parametrów hemostazy. W związku z rozwojem technik biologii molekularnej bada się polimorfizmy genów potencjalnie powiązanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pojawiły się także nieinwazyjne metody wczesnego wykrywania wczesnych zmian miażdżycowych, np. określanie grubości ściany tętnicy szyjnej (IMT) w badaniu ultrasonograficznym.

Dzieci z rodzin obciążonych chorobami układu krążenia mogą być zaliczone do grupy podwyższonego ryzyka. Należy u nich okresowo kontrolować profil lipidowy oraz oceniać markery wczesnych zmian miażdżycowych, takie jak: lipoproteina(a), homocysteina czy molekuly adhezyjne, wykonywać pomiar grubości ściany tętnicy szyjnej oraz określać polimorfizmy genów w celu identyfikacji dzieci szczególnie predysponowanych do przedwczesnego rozwoju chorób układu krążenia. Prowadzenie w tej grupie dzieci odpowiednio wczesnej profilaktyki, polegającej na modyfikacji czynników ryzyka, może zmniejszyć w przyszłości zachorowalność oraz wskaźnik umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i ich powikłań.

**Słowa kluczowe:** rodzinne obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi, czynniki ryzyka, miażdżycy, dzieci

### Abstract

The clinical symptoms are usually visible in older age, but the onset of atherosclerotic alterations may have its origin in early childhood. Therefore the primary atherosclerosis prevention should be conducted in childhood especially within the so called high risk group, e.g. families with cardiovascular diseases history.

Prophylactics of cardiovascular diseases requires an early detection of risk factors and then their modification and treatment. Defining and monitoring of lipid metabolism parameters, apolipoproteins, lipoprotein (a), homocysteine, C-reactive protein (CRP), adhesion molecules and parameters of homeostasis play a very significant role. Due to molecular biology techniques development gene polymorphism potentially connected with cardiovascular diseases are being examined. There appeared non-invasive methods of detection of early atherosclerosis changes in arteries, e.g. the evaluation of carotid artery wall thickness (IMT) during the ultrasonographic examination.

The children from families with circulatory system diseases risk may be included in the group of so called high risk group. Their lipid profile should be periodically checked and their risk factors should be examined: lipoprotein (a), homocysteine, adhesion molecules, the intima media thickness (IMT) should be examined and the gene polymorphism should be defined in order to identify children particularly predisposed for premature development of circulatory system diseases. Prophylactic activities consisting in modification of risk factors carried out in this group of children may reduce the morbidity and mortality rate in future due to cardiovascular diseases and their complications.

**Key words:** high risk families for cardiovascular disease, risk factors, atherosclerosis, children

# L-ARGININA W CIAŻY

## – OBECNY STAN WIEDZY

### L-ARGININE AND PREGNANCY – ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE

#### Streszczenie

L-arginina to jeden z aminokwasów niezbędnych do prawidłowego działania ludzkiego organizmu, jest nie tylko składnikiem białek strukturalnych, ale również substratem do generacji tlenku azotu (NO), syntezy poliamin i proliny. Końcowe produkty metabolizmu argininy, takie jak molekuly biorące udział w aktywacji przewodnictwa komórkowego: NO, glutaminian oraz agmatyna, modyfikują aktywność komórek. Przedstawiono współczesne poglądy dotyczące roli, jaką odgrywa L-arginina w ciąży, jak również teoretyczne przesłanki egzogenego jej zastosowania w patologii ciężarnych, szczególnie w zagrażającej rzucawce.

**Słowa kluczowe:** L-arginina, ciąża

#### Abstract

L-arginine is conditionally endogenous amino acid necessary for proper activity of the human organism, not only the component of structural proteins, but also the substratum for the synthesis of the nitric oxide, polyamines and proline. End product of L-arginine metabolism, like molecules participating in the cellular transmission (NO, glutamine and agmatine), are modifying the activity of cells. Contemporary opinions referring to the role of L-arginine in pregnancy, as well as theoretical premises of its exogenic supplement to the selected pathological conditions during pregnancy, especially in preeclampsia, were presented.

**Key words:** L-arginine, pregnancy

# **BADANIE *THE FENOFIBRATE INTERVENTION AND EVENT LOWERING IN DIABETES***

**(THE FIELD STUDY) – OCENA DIABETOLOGA**

## **Streszczenie**

Choroby układu krążenia są główną przyczyną chorobowości i umieralności chorych na cukrzycę typu 2. Ryzyko tych chorób wzrasta na wiele lat przed klinicznym ujawnieniem się cukrzycy oraz zespołu metabolicznego i wynika nie tylko z zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale także zaburzeń gospodarki lipidowej. U chorych na cukrzycę dobre metaboliczne jej wyrównanie (badania *The Diabetes Control and Complications Trial*, *The UK Prospective Diabetes Study*, STENO) wykazały zmniejszenie częstości powikłań typu mikro- i makroangiopatii i/lub zahamowanie ich postępu, a stosowanie statyn zdecydowanie zmniejszyło ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie u chorych z już obecnymi chorobami układu krążenia. W badaniu *Fenofibrate Intervention and Event. Lowering in Diabetes* (the FIELD study) podawanie fenofibratu po raz pierwszy wykazało istotne korzyści w przebiegu makroangiopatii i mikroangiopatii, co może stanowić nową opcję terapeutyczną (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ze statynami). Podawanie fenofibratu w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną było bezpieczne i dobrze tolerowane.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, leczenie fenofibratem, badanie FIELD

## **Abstract**

Macrovascular disease is the most common complication of diabetes and its main cause of morbidity and death. The increased risk appears even before hyperglycemia and diabetes and metabolic syndrome become overt. The risk is caused by disorders of carbohydrates and fats. The effect of intensive treatment of diabetes (*The Diabetes Control and Complications Trial*, *The UK Prospective Diabetes Study*, STENO) delayed the onset and slowed the progression of long-term complications and use statins remains the approach of choice for reducing cerebrovascular events (CVD), specifically in those with previous CVD. *Fenofibrate Intervention and Event. Lowering in Diabetes* (the FIELD study) is the first time a lipid-lowering agent reduced both macrovascular and microvascular event rate; might represent a therapeutic option as monotherapy or in association with a statin. Fenofibrate alone, and the association of fenofibrate/statin are safe and well tolerated.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, fenofibrate therapy, FIELD study

# CHEMOPREWENCJA ROZWOJU RAKA PROSTATY:

## DZIAŁANIE NATURALNYCH POLIFENOLI *IN VITRO* I *IN VIVO*

### PROSTATE CANCER CHEMOPREVENTION: EFFECT OF PLANT POLYPHENOLS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

#### Streszczenie

Artykuł obejmuje przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego potencjalnego chemoprewencyjnego działania polifenoli na rozwój ludzkiego raka prostaty zarówno hormonozależnego jak i hormononiezależnego w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Polifenole roślinne (flawonoidy, garbniki, proste fenole) wykazują plejotropowe działanie względem komórek raka prostaty *in vitro*. Związki te mają zdolność wpływania na ekspresję receptora androgenowego, powodują obniżenie wydzielania PSA i dekarboksylazy ornitynowej. Poprawia się także równowaga pomiędzy insulinopodobnym czynnikiem wzrostowym IGF-1 a białkiem wiążącym ten czynnik IGFBP-3. W niektórych przypadkach dochodzi do indukcji apoptozy. Stwierdzono także wzrost ekspresji białek regulujących cykl komórkowy: p53, p21 i p27 i apoptozę (kaspazy), supresję ekspresji białek antyapoptotycznych (Bcl-2) lub sprzyjających metastazie (MMP), obniżenie stężenia cyklin i kinaz zależnych od cyklin. Doustne podawanie polifenoli myszom z przeszczepialnymi ludzkimi nowotworami prostaty powodowało zahamowanie wzrostu nowotworu.

**Słowa klucze:** rak prostaty, polifenole, flawonoidy, proste fenole

#### Abstract

The potential prostate cancer chemoprevention *in vitro* and *in vivo* of plant polyphenols has been reviewed. Polyphenols such as flavonoids, tannins and simple phenols demonstrated a different effects on prostate hormone-sensitive and hormone-insensitive cancer cell lines. Compounds were able to alter the androgen receptor expression, PSA secretion and ornithine decarboxylase activity. The proper balance between insulin-like growth factor IGF-1 and IGF-1 binding protein has been restored.

In some cases the induction of apoptosis was observed. Polyphenols acted also by induction of cell cycle regulating protein such as p53, p21 and p27, proapoptotic proteins (caspase), down-regulation of antiapoptotic and metastatic proteins, and decrease in cyclin and cyclin-dependent kinase expression. Oral administration of polyphenols to mice with xenograft human prostate cancer resulted in inhibition in tumor growth.

**Key words:** prostate cancer, polyphenols, flavonoids, simple phenols

# WSPÓŁCZESNE TECHNIKI MOLEKULARNE WYKORZYSTYWANE DO ANALIZY PROCESU MIAŻDŻYCY

## CURRENT MOLECULAR METHODS IN ANALYSIS OF ATHEROSCLEROSIS PROCESS

### Streszczenie

Przeprowadzone na dużą skalę badania ekspresji genu przy użyciu mikromacierzy dostarczyły cennych informacji dotyczących sposobu zróżnicowanej regulacji genów w procesie chorobowym. Mikromacierze były źródłem nowych informacji dotyczących miażdżycy – za pomocą tej techniki analizowano patogeniczne mechanizmy związane z czynnikami ryzyka, takimi jak wiek, otyłość, nadciśnienie. Badano także profil ekspresji genów podczas rozwoju miażdżycy oraz podczas terapii klinicznej. Z użyciem mikromacierzy badano terapeutyczne działanie statyn, wpływ toksyn czy innych czynników na ekspresję genów stymulujących miażdżycę. Tą techniką zdefiniowano także profil ekspresji genów związanych z miażdżycą, np. w ludzkich komórkach śródbłonna naczyniowego, komórkach jednojądrzastych, makrofagach.

**Słowa kluczowe:** mikromacierze, miażdżycyca

### Abstract

Large-scale gene expression studies like microarrays have provided significant information into genes differentially regulated in disease processes. Microarray studies also have given new information about atherosclerosis – this technics have been applied to the analysis of pathogenic mechanisms of risk factors eg. age, obesity, hypertension. Also gene expression patterns during the development of atherosclerosis and durning clinical therapy of this disease have been examined. The microarray analyses have explored the therapeutic effects of statin, toxins, other factors for pro-atherosclerotic genes expression. The gene expression profile many types of cells linked with atherosclerosis eg. human aortic endothelial cells, peripheral blood mononuclear cells, macrophages have been also defined.

**Key words:** microarrays, atherosclerosis