

*Bogna Grygiel-Górniak¹⁾, Juliusz Przysławski¹⁾, Marta Stelmach-Mardas¹⁾,
Marian Grzymisławski²⁾, Marek Chuchracki³⁾, Marcin Kraśkiewicz³⁾*

ATEROGENEZA – JEJ ŻYWIENIOWE I KLINICZNE CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU W POMENOPAUZALNEJ OTYŁOŚCI

¹⁾ Katedra i Zakład Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. farm. *J. Przysławski*

²⁾ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *M. Grzymisławski*

³⁾ Centralne Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: dr *M. Chuchracki*

Po menopauzie obserwuje się wzrost występowania dyslipidemii, a w konsekwencji zwiększa się ryzyko rozwoju zmian aterosogenych. Wśród wielu czynników działających miażdżycogenie obecnie podkreśla się rolę kwasu moczowego działającego pozapalnie w obrębie endotelium oraz nieprawidłowy sposób żywienia. Mając na uwadze powyższe dane przeprowadzono badania w grupie otyłych kobiet po menopauzie, u których określono żywieniowe i biochemiczne czynniki ryzyka rozwoju aterosogenezy.

Hasła kluczowe: otyłość pomenopauzalna, aterosogeneza, kwas moczowy, sposób żywienia.
Key words: postmenopausal obesity, atherogenesis, uric acid, nutritional habits.

Po menopauzie obserwuje się zwiększoną zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe (1). U podłoża tych chorób leżą procesy aterosogenne zachodzące w obrębie ściany naczyniowej (2, 4). Prawidłowe funkcjonowanie komórek mięśni gładkich naczyń jest kluczowe w prewencji miażdżycy i zależy od surowiczego stężenia kwasu moczowego. Związek ten w wysokich stężeniach aktywuje wewnątrzkomórkowe kinazy, co w efekcie prowadzi do zwiększenia czynników stymulujących rozwój blaszki miażdżycowej takich jak płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, platelet-derived growth factor) oraz chemoatraktant MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Wzrastające stężenie PDGF nasila proliferację komórek mięśni gładkich oraz migrację makrofagów do ściany naczynia, a MCP-1 prowadzi do tworzenia się nacieku zapalnego w obrębie zmienionej ściany naczyń (2-4). Kaskada uruchomionych procesów prooksydacyjnych będących podłożem formującej się blaszki miażdżycowej nasila się wraz z wiekiem oraz nieprawidłowo zbilansowaną dietą (3).

Biorąc pod uwagę powyższe fakty dokonano oceny proaterogenych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie otyłych kobiet po menopauzie.

MATERIAŁ I METODY

Badania wstępne przeprowadzono w grupie 126 otyłych kobiet po menopauzie. Z badanej grupy wybrano 71 kobiet, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej oraz leczenia hipolipemizującego. Dodatkowym kryterium wyłączenia była rozpoznana cukrzyca, endokrynopatie istotnie wpływające na przemiany metaboliczne, zakrzepica naczyń oraz choroba nowotworowa. Ocenę sposobu żywienia przeprowadzono metodą wywiadu o spożyciu z ostatnich 24 godzin przez 7 kolejnych dni (5). Do analizy wyników badań ankietowych dotyczących składu jakościowego i ilościowego całodziennych racji pokarmowych, wykorzystano komputerowe bazy danych przygotowane w programie Microsoft Access 2000 (6) na podstawie tabel składu i wartości odżywczej produktów spożywczych (7). Oceny sposobu żywienia dokonano obliczając stopień realizacji norm na poziomie zalecanym, przyjmując jako podstawę obliczeń, należną masę ciała i niską aktywność fizyczną deklarowaną przez badane kobiety (8, 9). Uzyskane wyniki poddano dalszej analizie żywieniowej uwzględniając redukcję wartości energetycznej o 10%, natomiast w przypadku witamin uzyskane wartości zredukowano: dla witaminy A o 25%, witaminy E o 30%, C - 55% (10).

Wyniki wyrażono pod postacią wartości średniej i odchylenia standardowego ($x \pm SD$), które uzupełniono wartościami mediany (Me) i kwartyli (Q_{25} i Q_{75}). Badania laboratoryjne obejmowały oznaczenie stężenia kwasu moczowego metodą standardową, a uzyskane dane porównano do grupy kontrolnej kobiet o prawidłowej masie ciała. Badania były prowadzone w ramach projektu finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji N 404 504 638.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W tabeli I. przedstawiono dane opisujące stan odżywienia jak i sposób żywienia. Wynika z nich, że badane kobiety były w okresie pomenopauzalnym ($59,5 \pm 6,76$ lat), co zostało potwierdzone oznaczeniem hormonu folikulotropowego osiągającego wartości charakterystyczne dla tego okresu ($FSH = 61,3 \pm 28,9$ mIU/MI) (11). Zwraca uwagę wysoka wartość masy ciała $95,6 \pm 15,7$ kg, która była o 33 kg wyższa od należnej masy ciała wyliczonej ze wzoru *Puttona* (59 kg). Konsekwencją zwiększonej masy ciała były wysokie wartości wskaźnika BMI $36,2 \pm 5,23$ kg/m² wskazujące na drugi stopień otyłości (9). Zawartość tkanki tłuszczowej osiągnęła aż $49,9 \pm 5,09\%$ (co odpowiada $48,0 \pm 11,5$ kg). Jest to zjawisko niepokojące ze względu na to, że ryzyko rozwoju chorób współistniejących z otyłością (takich dyslipidemia i zaburzenia gospodarki węglowodanowej) wzrasta wraz ze stopniem wartości wskaźnika BMI (12).

Nie tylko ilość tkanki tłuszczowej, ale przede wszystkim jej dystrybucja determinuje ryzyko kardio-diabetologiczne. Obwód pasa osiągający średnią wartość $104 \pm 10,6$ cm świadczy o brzuszny rozmiarze tkanki tłuszczowej (wskaźnik WHR = $0,87 \pm 0,05$). Porównując tak wysokie wartości obwodu pasa do wytycznych ATP III (Adult Treatment Panel III) jak i rekomendacji IDF

(International Diabetes Federation) można je uznać za jeden z czynników zwiększających ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego (13, 14).

Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna oraz ocena sposobu żywienia w badanej grupie otyłych kobiet po menopauzie

Table 1. Anthropometric characteristic and nutritional habits evaluation in the group of obese postmenopausal women

Badana grupa otyłych kobiet		
Analizowany parametr	X ± QD	Me ± QD
Wiek (lata)	59,5 ± 6,76	58,0 ± 4,00
Wysokość ciała (cm)	162 ± 6,15	162 ± 5,00
Masa ciała (kg)	95,6 ± 15,7	92,5 ± 10,5
BMI (kg/m ²)	36,2 ± 5,23	35,3 ± 3,50
Tkanka tłuszczowa (%)	49,9 ± 5,09	49,0 ± 3,35
Tkanka tłuszczowa (kg)	48,0 ± 11,5	45,3 ± 6,75
Obwód pasa (cm)	104 ± 10,6	102 ± 2,00
WHR	0,87 ± 0,05	0,88 ± 0,04
FSH (mIU/mL)	61,3 ± 28,9	59,0 ± 18,0
Kwas moczowy (mg/dl)	5,05 ± 1,22	4,80 ± 0,50
Energia (kcal)	2041 ± 398	1951 ± 234
Białko - % energii	15,5 ± 2,30	15,4 ± 1,59
Tłuszcz - % energii	34,2 ± 5,74	34,5 ± 4,27
Węglowodany - % energii	51,2 ± 6,41	50,5 ± 4,26
Witamina A (ug)	1083 ± 650	931 ± 280
Witamina E (mg)	9,96 ± 3,39	9,23 ± 2,13
Witamina E/NNKT	0,94 ± 0,21	0,92 ± 0,12
Witamina C (mg)	134 ± 80,4	104 ± 34,7
Cynk (mg)	10,9 ± 2,23	10,9 ± 1,38
Miedź (mg)	1,39 ± 0,45	1,31 ± 0,24
Selen (ug)	65,6 ± 18,8	62,0 ± 11,7

n – liczba osób, X- średnia, SD- odchylenie standardowe, Me – mediana, QD- odchylenie ćwiartkowe, BMI – wskaźnik masy ciała, WHR – wskaźnik talia-biodra, FSH – stężenie hormonu folikulotropowego, NNKT – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe.

W przeprowadzonych badaniach dokonano również oceny stężenia kwasu moczowego, którego wartości osiągnęły $5,05 \pm 1,22$ mg/dl. Wprawdzie były one nieco niższe w zakresie mediany $4,80 \pm 0,50$ mg/dl i mieściły się w przedziale wartości rekomendowanych, jednak pożądane byłyby wartości zdecydowanie mniejsze. Wynika to z faktu, że podczas wyczerpania surowiczych antyutleniaczy oraz nasilonych procesów stresu oksydacyjnego w obrębie blaszki miażdżycowej (zwłaszcza u osób otyłych), kwas moczowy działa jako proutleniacz już przy stężeniach powyżej 4 mg/dl (2). Udowodniono, że hiperurykemia oraz stres oksydacyjny wpływają na funkcjonowanie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, nitric oxide synthase). Konsekwencją tego jest zmniejszona synteza tlenu azotu (NO), który działa antyoksydacyjnie i wazodylatacyjnie. Dodatkowo obserwuje się paradoksalne zwiększenie syntezy reaktywnych form tlenu (wolnych rodników) oraz zahamowanie proliferacji i migracji komórek endotelialnych.

Zachodzące zmiany w obrębie śródbłonka naczyń są przyczyną jego dysfunkcji, która jest jednym z podstawowych czynników progresji procesów miażdżycowych (2, 4).

Istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji uszkodzenie endotelium i intymy ma nieprawidłowo zbilansowana dieta. Analizując całodziennie racje pokarmowe można powiedzieć, że ich wartość energetyczna mieściła się w zakresie wartości zalecanych i osiągnęła 2041 ± 398 kcal. Uwagę, natomiast, zwraca nieprawidłowe zbilansowanie diety. Wysoka podaż białka przekraczająca 15% wartości energetycznej diety oraz tłuszczu dostarczająca $34,2 \pm 5,74\%$ energii jest czynnikiem zwiększającym ryzyko eskalacji procesów aterogennych (9). Konsekwencją stosunkowo wysokiej podaży białka i tłuszczu była niska podaż węglowodanów osiągająca zaledwie $51,2 \pm 6,41\%$ wartości energetycznej diety. Biorąc pod uwagę fakt, że badane kobiety były otyłe spożycie węglowodanów powinno osiągnąć nawet 55-75% energii (8).

W wielu badaniach udowodniono, że stres oksydacyjny jest podstawowym czynnikiem prowadzącym do dysfunkcji śródbłonka, a w efekcie rozwoju blaszki miażdżycowej. W tym kontekście duże znaczenie ma udział substancji antyoksydacyjnych neutralizujących niekorzystne działanie wolnych rodników. Oprócz endogennych enzymów antyoksydacyjnych ważne jest także dostarczanie egzogennych antyoksydantów: witamin i pierwiastków mineralnych.

W badanej grupie otyłych kobiet spożycie witaminy A (wrażonej w przeliczeniu na równoważnik retinolu) było wysokie i wynosiło 1083 ± 650 ug. Prawidłowa podaż tej witaminy przyczynia się do lepszej ochrony organizmu przed reaktywnymi formami tlenu oraz zmniejsza zachorowalność na choroby cywilizacyjne i nowotwory estrogenozależne w okresie pomenopauzalnym (zwłaszcza nowotwory sutka) (15, 16). Natomiast poziom spożycia witaminy E był niski i wynosił $9,96 \pm 3,39$ mg równoważnika alfa-tokoferolu/osobę/dobę. Podstawową funkcją tej witaminy w organizmie człowieka jest jej działanie antyoksydacyjne (17). Stanowi ona pierwszą linię obrony przed peroksydacją lipidów poprzez wiązanie z podwójną błoną lipidową, którą jednocześnie stabilizuje oraz przerywa łańcuchowe reakcje wywołane przez wolne rodniki (18). Rodniki te usuwają atom wodoru z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA – polyunsaturated fatty acids), co może prowadzić do uszkodzenia błony komórkowej. Dzieje się tak wówczas, gdy kwasy te są dostarczane w nadmiarze lub bez odpowiedniej osłony antyoksydacyjnej. Odpowiednia podaż witaminy E z dietą zapobiega eliminacji wodoru z błony komórkowej, a przez to procesom peroksydacji, zwłaszcza frakcji LDL cholesterolu (17, 19). Dlatego często oblicza się stosunek witaminy E do NNKT (wskaźnik *Harrisa*), który w przypadku badanych kobiet był wysoki i wynosił $0,94 \pm 0,21$. Uważa się, że wartości przekraczające 0,4 są korzystne i świadczą o odpowiedniej osłonie antyoksydacyjnej wystarczającej do usuwania wolnych rodników (16).

Analizując racje pokarmowe badanych kobiet zaobserwowano wysoki poziom spożycia witaminy C, co jest niezwykle korzystne w prewencji miażdżycy ze względu na działanie antyaterogenne tej witaminy (20). Dodatkowo udowodniono, że jej podaż z dietą (podobnie jak witaminy E) odwrotnie koreluje z procentową zawartością tkanki tłuszczowej (21).

Duże znaczenie w rozwoju zmian aterogennych ma także podaż mikropierwiastków ze względu na ich działanie antyoksydacyjne. W badanej grupie otyłych kobiet zaobserwowano wysoki poziom spożycia cynku przekraczający zalecane 8 mg/dobę, miedzi (powyżej 900 ug/dobę) oraz seleniu powyżej 55 ug/dobę (8). Można przypuszczać, że tak wysoki poziom spożycia pierwiastków będzie stanowił odpowiednie zabezpieczenie antyoksydacyjne w omawianej grupie otyłych kobiet. Z drugiej strony warto podkreślić, że w badaniach na modelach zwierzęcych zwiększona podaż cynku w diecie powodowała wzrost ciśnienia tętniczego (22). Potwierdzają to również badania kliniczne, w których zaobserwowano wyższe stężenia cynku w moczu pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym niż u osób zdrowych (23). Natomiast korzystny wydaje się poziom spożycia miedzi ze względu na działanie antyaterogenne tego pierwiastka (24, 25). Miedź poprzez udział w syntezie kolagenu i elastyny istotnie wpływa na właściwe funkcjonowanie naczyń krwionośnych, a jej prawidłowa podaż z dietą dodatkowo koreluje z prawidłową tolerancją glukozy (25).

WNIOSKI

1. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zmian aterogennych była wysoka zawartość tkanki tłuszczowej, co wiązało się z rozpoznaniem otyłości drugiego stopnia oraz jej wisceralnym rozmieszczeniem.

2. Konieczna jest modyfikacja sposobu żywienia badanej grupy kobiet celem leczenia otyłości oraz zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób z nią współistniejących.

3. Ze względu na wysokie surowicze stężenie kwasu moczowego (który jest czułym markerem toczącego się subklinicznie zapalenia w obrębie ściany naczyń) można stwierdzić, że ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych w badanej grupie kobiet jest wysokie.

B. Grygiel-Górniak, J. Przysławski, M. Stelmach-Mardas, M. Grzymisławski,
M. Chuchracki, M. Kraśkiewicz

ATHEROGENESIS – ITS NUTRITIONAL AND CLINICAL RISK FACTORS OF DEVELOPMENT IN THE POSTMENOPAUSAL OBESITY

Summary

A study group of obese women was characterized by a high amount of fat tissue ($49.9 \pm 5.09\%$ body mass, $BMI = 36.2 \pm 5.23 \text{ kg/m}^2$) and its visceral deposition ($WHR = 0.87 \pm 0.05$). The nutritional risk factors increasing the development of atherogenic changes were: high energy intake from protein ($15.5 \pm 2.30\%$ energy), fat ($34.2 \pm 5.74\%$ of energy) and low consumption of vitamin E ($9.96 \pm 3.39 \text{ mg}$). Serum concentration of uric acid reaching $5.05 \pm 1.22 \text{ mg/dl}$ may be the reason of subclinical inflammation processes in the vessels and without changes of nutritional habits may lead to the development of atherogenic plaque in the study group.

PIŚMIENNICTWO

1. *Rassouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M., Ockene J.*: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 321-333. – 2. *Hayden M., Tyagi S.*: Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr. Metab.*, 2004; 19: 10. – 3. *Feig D., Mazzali M, Kang D-H., Nakagawa T., Price K., Kanellis J., Johnson R.J.*: Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4 supl. 2): S69-S73. – 4. *Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.*: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 3553-3562. – 5. *Charzewska J.*: Instrukcja przeprowadzania wywiadu o spożyciu z 24 godzin. Zakład Epidemiologii Żywnienia. IŻŻ, Warszawa, 1997. – 6. *Przysławski J., Walkowiak J., Gertig H, i wsp.*: Wartość odżywcza całodziennych racji pokarmowych dzieci chorych na mukowiscydozę. *Ped. Pol.* 1998, 5, 399. – 7. *Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., Iwanow K.* Tabele wartości odżywczej produktów spożywczych. IŻŻ, Warszawa, 1998. – 8. *Jarosz M., Bulhak-Jachymczyk B.*: Normy żywienia człowieka. Wydawnictwo PZWL Warszawa, 2008. – 9. *WHO*: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the Joint WHO/FAO expert consultation. Genewa, 2002. – 10. *Nadolna I., Kunachowicz M., Iwanow K.*: Potrawy. Skład i wartość odżywcza. IŻŻ, Warszawa, 1994.

11. *Skauba P.*: Endokrynologia ginekologiczna. PZWL, Warszawa 1998. – 12. *Cikim A., Ozbey N., Orhan Y.*: Relationship between cardiovascular risk indicators and types of obesity in overweight and obese women. *J. Int. Med. Res.*, 2004; 32(3): 268-273. – 13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486-2497. – 14. *International Diabetes Federation*: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf (data wejścia 28.02.2011) – 15. *Gerber B., Muller H., Reimer T., Krause A., Friese K.*: Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 2003; 79, 2: 265-276. – 16. *Ziemlański Ś.*: Współczesne problemy witaminologii w aspekcie prewencji i leczenia metabolicznego chorób cywilizacyjnych. *Farm. Pol.*, 1998; 54, 15: 716-719. – 17. *Walczak A., Cybulska B.*: Utlenione LDL w rozwoju miażdżycy: Ochronna rola witamin antyoksydacyjnych. *Medyc. Metabol.*, 1999; 3(2): 19-27. – 18. *Powers S.K., Hamilton, K.*: Antioxidants and exercise. *Clinics in Sports Medicine*, 1999; 18: 525-536. – 19. *Jialal I., Grundy S.M.*: Effect of dietary supplementation with alpha tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J. Lipid Res.*, 1992; 33: 899-906.

20. *Hamroongroj T., Jintaridhi P., Vudhivai N., Pongpaew P., Tungtrongchitr R., Phonrat B., Changbumrung S., Schelp F.*: B vitamins, vitamin C and hematological measurements in overweight and obese Thais in Bangkok. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002; 85(1): 17-25. – 21. *Singh R., Beegom R., Rastogi S., Gaoli Z., Shoumin Z.*: Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc with high body fat per cent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. *Magnes. Res.*, 1998; 11(1): 3- 10. – 22. *Yanagisawa H., Sato M., Nodera M., Wada O.*: Excessive zinc intake elevates systemic blood pressure levels in normotensive rats – potential role of superoxide – induced oxidative stress *J. Hypertens.*, 2004; 22: 543-545. – 23. *Taneja S.K., Mandal R.*: Mineral factors controlling essential hypertension - a study in the Chandigarh, India population. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2007; 120 (1-3): 61-73. – 24. *Choi J.W., Kim S.K., Pai S.H.*: Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. *Ann. Clin. Labor. Sci.*, 2001; 31(2): 151-155. – 25. *Klevay L.M.*: Cardiovascular disease from copper deficiency - a history. *J. Nutr.*, 2000; 130: 489S-492S.