

Astaksantyna w profilaktyce rozwoju miażdżycy i cukrzycy *Role of astaxanthin in the prevention of atherosclerosis and diabetes*

Maciej Pytka¹, Artur Witalis¹, Wojciech Homenda², Dariusz Kozłowski^{2,3}

¹Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku

²Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

³Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Miażdżycę tętnic jest chorobą ogólnoustrojową, wieloczynnikową, która stanowi poważny problem współczesnej medycyny. Jako choroba wpływająca na wszystkie narządy organizmu ludzkiego może w konsekwencji prowadzić do takich chorób jak: choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udary niedokrwienne mózgu czy choroby tętnic obwodowych. Głównymi czynnikami prowadzącymi do rozwoju miażdżycy są: nieodpowiedni tryb styl życia, palenie tytoniu, płeć, dieta, brak aktywności fizycznej, zaburzenia gospodarki lipidowej, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość. Zapobieganie wszystkim tym czynnikom ryzyka stało się priorytetem dla lekarzy, a także ekonomistów, w leczeniu miażdżycy uogólnionej. Powstało wiele leków oraz programów ćwiczeń (trening marszowy) zmniejszających skutki powstałej już miażdżycy, oraz zmniejszających dolegliwości związane z chorobą. Takim nowym lekiem może stać się astaksantyna będąca karotenoidem o działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym oraz zmniejszającym rozwój cukrzycy, jako jednego z głównych czynników progresji miażdżycy. *Geriatrics 2010; 4: 117-122.*

Słowa kluczowe: astaksantyna, miażdżycy, palenie tytoniu, cukrzyca

Summary

Atherosclerosis is a disease affecting every part of human body, with many risk factors, and became a really big problem for modern medicine. Due to atherosclerosis affects critical organs it may cause such disease like: ischemic heart disease, myocardial infarction, stroke or peripheral arterial disease. The main risk factors are: sedentary lifestyle, cigarette smoking, sex, diet, lack of physical activity, hypercholesterolemia, hypertension, diabetes mellitus, obesity. Preventing all these risk factors has become main goal in atherosclerosis treatment for the doctors and economists. There are many drugs and exercises such as treadmill exercise that reduce progression and symptoms caused by atherosclerosis. The new drug that may help in treatment of atherosclerosis is astaxanthin. It is carotenoid with anti-inflammatory, antioxidant activities, that may also reduce diabetes mellitus progression as a main cause of atherosclerosis. *Geriatrics 2010; 4: 117-122.*

Keywords: astaxanthin, atherosclerosis, cigarette smoking, diabetes

Wprowadzenie

Najczęstszą przyczyną przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, bo aż w 90% jest miażdżycy [1]. Jest to choroba dotycząca pacjentów zamieszkujących kraje wysoko rozwinięte, w których dominuje zachodni tryb

życia. Obecnie uważa się, iż za patogenezę w powstawaniu miażdżycy odpowiedzialne jest długotrwałe, destrukcyjne działanie kompleksu zapalnego. Kompleks ten wpływając na błonę wewnętrzną i mięśniową naczynia krwionośnego, prowadzi do powstawania i rozwoju blaszki miażdżycowej. Przyczynami takiego stanu

są zaburzenia w metabolizmie lipidów, stres oksydacyjny oraz toczący się w ścianie naczyń proces fibroproliferacyjny, powodujący uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, co w konsekwencji prowadzi do adhezji monocytów oraz limfocytów w błonie wewnętrznej [2]. Zakładając „zapalną” teorię rozwoju miażdżycy zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz zaburzeń gospodarki przemiany tłuszczów, poprzez zastosowanie astaksantyny, o czym będzie mowa w dalszej części artykułu, mogłoby obniżyć ryzyko oraz skutki miażdżycy.

Czynniki ryzyka prowadzące do rozwoju miażdżycy

Istnieje wiele czynników ryzyka, które mogą odpowiadać za powstawanie i progresję miażdżycy. Należą do nich: rasa czarna, płeć męska, zwiększone występowanie miażdżycy wraz ze starzeniem się populacji ludzkiej, palenie wyrobów tytoniowych, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, podwyższenie markerów stanu zapalnego (białka C – reaktywnego CRP), zwiększona lepkość krwi, hiperhomocysteinemia, otyłość, a także przewlekła niewydolność nerek. Cukrzyca również jako choroba cywilizacyjna zwiększa możliwość rozwoju miażdżycy poprzez powstawanie kardiometabolicznych czynników ryzyka (hiperglikemii, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego czy otyłości), (Rycina 1) [2,3 – TASC].

Miażdżycę jako chorobę ogólnoustrojową, wpływającą na wiele narządów organizmu może objawiać się wieloma chorobami – chorobą niedokrwienną serca pod

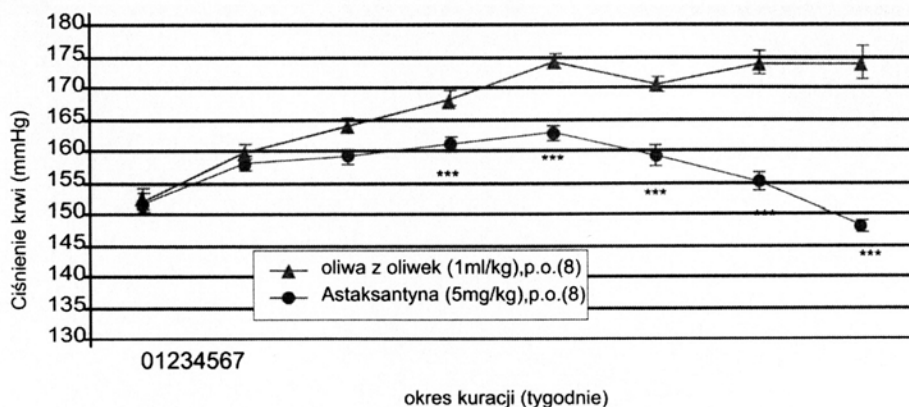
postacią dławicy piersiowej lub ostrego zespołu wieńcowego, udarem niedokrwiennym mózgu jako wyniku upośledzonego przepływu krwi przez tętnice szyjne oraz przewlekłym niedokrwieniem kończyn będącym wynikiem choroby tętnic obwodowych manifestującym się najczęściej chromaniem przestankowym [2].

Leczenie chorób tętnic

W ostatnich latach priorytetem dla naukowców i lekarzy stało się zapobieganie czynnikom ryzyka rozwoju miażdżycy, zmniejszenie progresji choroby oraz zmniejszenie śmiertelności pacjentów poprzez wprowadzenie nowych preparatów farmakologicznych oraz procedur leczniczych, zmniejszających skutki rozwiniętej już miażdżycy.

U osób z chromaniem przestankowym w celu odroczenia zabiegu operacyjnego oraz wydłużenia dystansu chromania można, pod nadzorem lekarza lub rehabilitanta zgodnie z zaleconym programem, np. protokół Skinner-Gardner, wykonywać trening marszowy [4].

W chwili obecnej istnieje niewielka ilość leków o udowodnionym działaniu farmakologicznym, zmniejszająca dolegliwości bólowe ze strony kończyn dolnych objętych miażdżycą. Do grupy tej należą: cilostazol – inhibitor fosfodiesterazy III, wykazujący działanie wazodylatacyjne, metaboliczne oraz przeciwplatekcyjne (lek niezarejestrowany w Polsce), naftidrofuryl – antagonist 5-hydroksytryptaminy typu 2, poprawiający metabolizm mięśni oraz redukuje agregację erytrocytów oraz płytek krwi (niezarejestrowany w



Rycina 1. Myszy typu SHR poddane suplementacji astaksantyną (5 mg/kg/dzień) obniżyły średnie ciśnienie krwi
Źródło: Hussein et al. 2005

Polsce). Do leków o prawdopodobnym działaniu zaliżyć można – karnitynę, leki obniżające stężenie lipidów – statyny, pentoksylinę, leki przeciwplatekcyjne, L – argininę, prostaglandyny oraz wiele innych [3,5].

W przypadku wystąpienia objawów krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych (III stopień wg skali Fontain'a, ABI <0,5) wskazane jest wykonanie zabiegu naczyniodotwórczego (by-pass anatomiczny lub pozaanatomiczny). W dobie rozwoju chirurgii małoinwazyjnej, która staje się coraz powszechniejsza i ogólnodostępna, można w określonych przypadkach wykonać zabieg endowaskularny – angioplastyka, stentowanie tętnicy [2,3,6].

W ostatnich czasach pojawiły się w piśmiennictwie doniesienia naukowe o astaksantynie mogącej mieć zastosowanie profilaktyczne rozwoju miażdżycy.

Astaksantyna jest naturalnie występującym karotenoidem należącym do tej samej rodziny, co beta-karoten. Charakteryzuje się występowaniem na końcach łańcucha grupy hydroksylowej i ketonowej, mającej duże właściwości antyoksydacyjne (10 razy większe niż luteina czy cantaxantyna) [7]. Astaksantyna dzięki swojej budowie jest „zmiataczem” wolnych rodników tlenowych. Jest składnikiem wielu pokarmów, takich jak: łosoś, algi morskie, krewetki, kraby oraz ikra rybia, którym nadaje im czerwone zabarwienie. Jak podaje literatura z badań przeprowadzonych na zwierzętach może ona mieć właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwnadciśnieniowe i zapobiegać otyłości [8]. Jednak w chwili obecnej nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających wyżej wymienione właściwości.

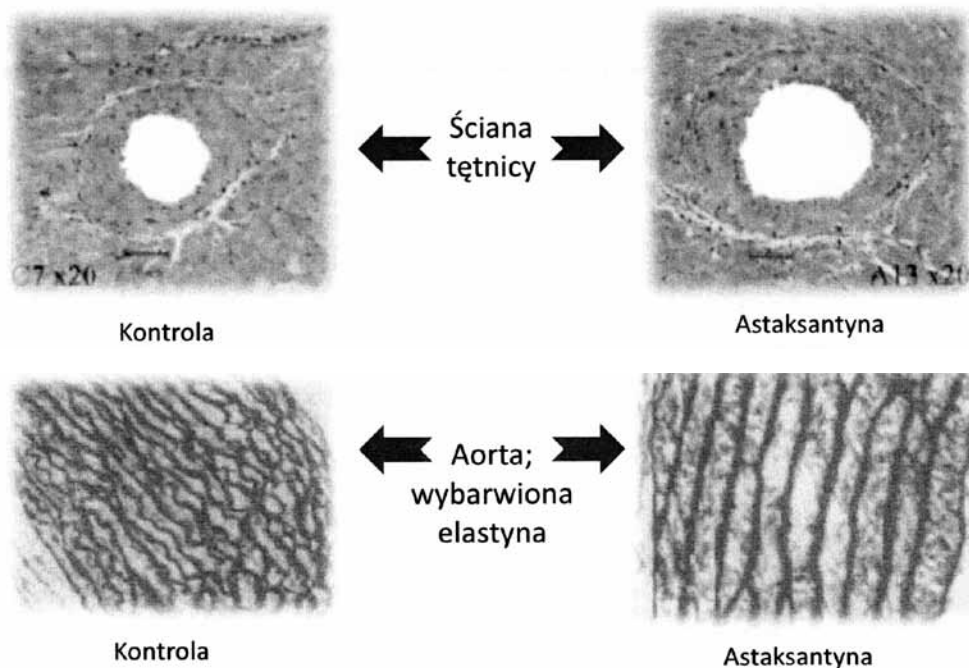
Karppi et al. przeprowadzili eksperyment, w którym sprawdzono wpływ podawania astaksantyny na peroksydację lipidów. Badaniu poddano zdrowych mężczyzn, w wieku od 19-33 lat, niepalących tytoniu, bez chorób towarzyszących, którym podawano doustnie astaksantynę oraz placebo. Badanie przeprowadzono na drodze randomizacji z podwójnie ślełą próbą. Nie wykazano statystycznych różnic pomiędzy grupami, poza wiekiem, który był większy w grupie placebo. W podsumowaniu wyników przeprowadzonego eksperymentu wykazano, iż astaksantyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, nie wywołując żadnych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Nie powoduje również podwyższenia enzymów wątrobowych takich jak GGTP czy ALAT. Ciśnienie tętnicze w badanych grupach nie różniło się w sposób statystycznie znamieny, co świadczy o tym, iż astaksantyna nie powoduje podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i roz-

kurczowego. Poziom frakcji LDL i VLDL w badanych grupach nie wykazał statystycznych różnic.

Zaobserwowano jedynie trend w redukcji kwasów tłuszczowych 12- i 15-hydroksy w surowicy. Kwas tłuszczowy 15-hydroksy w surowicy powstaje poprzez oksydację kwasu linolowego oraz linowego, które są bardzo wrażliwe na ten proces, sugerować to może zmniejszenie oksydacji kwasów tłuszczowych u ludzi zdrowych przy stosowaniu astaksantyny [8].

W badaniu przeprowadzonym przez Miyawaki badano wpływ astaksantyny na reologię krwi. Badaniu poddano 20 mężczyzn, których podzielono na dwie grupy po 10 osób. Pierwsza z nich przyjmowała astaksantynę w dawce 6 mg na dobę, druga placebo przez 10 dni. Badanie przeprowadzone było z pojedynczą ślełą próbą. Obserwowano reologię krwinki mierząc czas przepływu około 200 uL zheparynizowanej krwi pod ciśnieniem 20 cm H₂O przez analizator przepływu mikrokanałów – MC-FAN (*microchannel array flow analyzer*). Wyniki badania ukazały statystycznie znamienne krótszy czas przepływu krwi przez MC-FAN u osób przyjmujących astaksantynę. Autorzy badania tłumaczą ten efekt tym, iż astaksantyna wywiera silny wpływ antyoksydacyjny lipidów, w szczególności LDL, oraz zapobiega oksydacji błon komórkowych komórek, co w konsekwencji mogłoby zapobiegać rozwojowi miażdżycy [9]. Efekt wpływu astaksantyny na poprawę reologii krwi mógłby również przyczynić się do wydłużenia dystansu chromania przestankowego u pacjentów chorujących na niedokrwienia kończyn dolnych w stopniu II Fontain'a (Rycina 2).

Jak wspomniano wcześniej, na rozwój i szybszy „rozpad” blaszki miażdżycowej mają wpływ makrofagi, odsłonięcie kolagenu błony wewnętrznej tętnic, apoptoza makrofagów oraz zwiększona ekspresja metaloproteinaz. W badaniu przeprowadzonym przez Wei Li i wsp. badano wpływ antyoksydantów (astaksantyny i alfa-tokoferolu) na stabilizację oraz apoptozę makrofagów, powodując tym samym zmniejszone formowanie blaszki miażdżycowej. Badanie przeprowadzone było na królikach z genetyczną hiperlipidemią, którym podawano 500 mg alfa-tokoferolu oraz 100 mg astaksantyny przez okres 24 tygodni. Wyniki badania ujawniły znaczącą redukcję infiltracji makrofagów, ich apoptozę oraz formowania się blaszki miażdżycowej w miejscu uszkodzenia naczynia przy zastosowaniu antyoksydantów. Jak opisują autorzy, komórkami odgrywającymi główną rolę we wczesnej fazie formowania się blaszki miażdżycowej są makrofagi. Będąc pod wpływem przewlekłego



Rycina 2. Mechanizm działania astaksantyny na utrzymywanie integralności naczyń poprzez ograniczenie grubienia i sztywności [6]

zapalenia makrofagi mogą ulec albo apoptozie, albo mogą zacząć proliferować pod wpływem autostymulacji i produkcji ich własnych czynników wzrostowych (CSF, PDGF, IL-2). Degranulacja macierzy przez enzymy proteolityczne wydzielane przez makrofagi stanowi znaczący czynnik w formowaniu blaszki miażdżycowej. Enzymami zaangażowanymi w ten proces są proteazy serynowe, cystynowe oraz metaloproteiny (MMP). Wysoka aktywność MMP u ludzi może świadczyć o zaawansowanych zmianach miażdżycowych. W przeprowadzonym badaniu zauważono zmniejszoną ekspresję MMP3 po zastosowaniu astaksantyny, co może świadczyć o działaniu przeciwzapalnym zmniejszającym napływ, infiltrację oraz produkcję enzymów przez makrofagi w blaszce miażdżycowej [10].

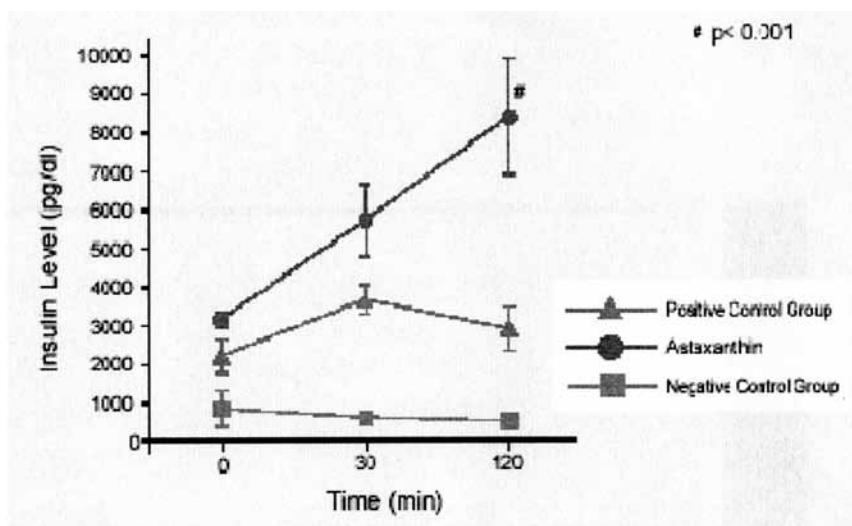
Jak wspomniano wcześniej, zaprogramowana śmierć komórek fagocytarnych w sposób istotny przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Autorzy pracy pokazali, iż astaksantyna redukuje proces apoptozy.

Wei Li i wsp. jako jedni z pierwszych zbadali prawdopodobne działanie ochronne astaksantyny na „miażdżycowym” modelu zwierzęcym. Powoduje ona redukcję infiltracji makrofagów oraz zmniejsza ekspresję metaloproteinaz MMP3. Wszystkie te działania wpły-

wają na stabilizację blaszki miażdżycowej i mogą w przyszłości stanowić ochronę dla rozwoju miażdżycy.

Jak powszechnie wiadomo, cukrzyca, jako jeden z czynników ryzyka miażdżycy, może być przyczyną chorób tętnic obwodowych (mikro- i makroangiopatia). Jak podaje TASC II u chorych na cukrzycę objawy chromania przestankowego występują dwa razy częściej niż u osób bez cukrzycy. Każdy wzrost HbA1c o 1% powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób tętnic obwodowych aż o 26% [3]. Jednakże cukrzyca jako choroba ogólnoustrojowa dotyka inne narządy ciała, powodując nefropatię, neuropatię czy retinopatię [11].

W eksperymencie przeprowadzonym w 2004 roku przez Yuji Naito i wsp. badano zmniejszenie progresji nefropatii indukowanej stresem oksydacyjnym u myszy z cukrzycą przy zastosowaniu astaksantyny. W badaniu wykorzystano model zwierzęcy myszy, który podzielono na trzy grupy – myszy bez cukrzycy, myszy z cukrzycą typu II oraz myszy z cukrzycą typu II leczone astaksantyną. W trakcie trwania eksperymentu badano poziom glukozy, masę ciała, poziom albuminy w moczu oraz poziom 8-hydroksydeoksyguanozyny w moczu (marker stresu oksydacyjnego w nerkach). Po 12 tygodniach eksperymentu zauważono, iż



Rycina 3. Wpływ astaksantyny na poziom insuliny w eksperymencie na myszach cukrzycy (DMM *diabetic mouse model*) [12]

w grupie myszy leczonych astaksantyną znacząco obniżył się poziom glukozy we krwi w stosunku do grupy z cukrzycą II. Ponadto długotrwała podaż astaksantyny obniżyła poziom albuminurii oraz zmniejszyły się zmiany w obrazie histologicznym kłębuszków nerkowych. Ponadto obniżył się poziom 8-OHdG, co przemawia za antyoksydacyjnym działaniem Astaksantyny.

Wszystkie te wyniki wskazują na zmniejszenie stresu oksydacyjnego w nerkach, co tym samym chroni kłębuszki nerkowe przed uszkodzeniem i co w konsekwencji może przynieść nowe osiągnięcia w zapobieganiu rozwojowi cukrzycowej nefropatii [12] (Rycina 3).

Podsumowując działanie astaksantyny, jej właściwości antyoksydacyjne, zmniejszające powstawanie wolnych rodników tlenowych, działanie przeciwza-

palne mogłoby w przyszłości przyczynić się do zmniejszenia skutków odległych miażdżycy uogólnionej, jak również, przeciwdziałać skutkom cukrzycy. Wszystkie dotychczasowe wyniki badań zachęcają do prowadzenia dalszych prac na rolę astaksantyny w procesach hamowania rozwoju miażdżycy w naczyniach tętniczych. Wyniki badań w dość zachęcający sposób przemawiają za celowością stosowania tego leku.

Adres do korespondencji:

Maciej Pytka

Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku
ul. Obrońców Wybrzeża 4; 76-200 Słupsk

Tel.: (+48 59) 842 63 13

E-mail: o.chirurgiiogolnej@szpital.slupsk.pl

Piśmiennictwo

1. Szmidt J, Gruca Z, Krawczyk M. Podstawy chirurgii. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2003.
2. Noszczyk W. Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
3. Norgen L, Hiatt WR, Dormandy JA. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). Acta Angiologia 2007;13 Supl. D.
4. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patient with intermittent claudication. Vascular Medicine 2008;13:5-13.
5. Jackoby D, Mohler III ER. Drug treatment of intermittent Claudication. Drugs 2004;64:1657-70.
6. Schneider PA. Endovascular skills. Guidewire and catheter skills for endovascular surgery. Informa Healthcare USA; 2007.
7. Nagubi YM. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. J Agric Food Chem 2000;48:1150-4.

8. Karppi J, Rissanen TH, Nyysönen K. Effects of astaxanthin Supplementation on Lipid Peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:3-11.
9. Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara H. Effects of Astaxanthin on Human blood Rheology. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:69-74.
10. Li W, Hellsten A, Jacobsson LS. Alpha-tocopherol and astaxanthin decrease macrophage infiltration, apoptosis and vulnerability in atheroma of hyperlipidaemic rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:969-78.
11. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. I. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005.
12. Naito Y, Uchiyama K, Aoi W. Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *BioFactors* 2004;20:49-59.

6th Congress of the EUGMS

European Union Geriatric Medicine Society
Convention Centre Dublin, Ireland
29th September - 1st October 2010



Szanowni Państwo!

W imieniu *Kolegium Lekarzy Specjalistów Geriatrii w Polsce* pragnę zaprosić Państwa do wzięcia udziału w **6. Kongresie European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)**:

GERIATRIA: NOWE WYZWANIA, TECHNIKI I TECHNOLOGIE ***Geriatric Medicine: New Challenges, Techniques and Technologies***

Kongres odbędzie w dniach **29.09-01.10.2010 w Dublinie w Irlandii**. Współorganizatorem spotkania jest *Irich Gerontological Society*.

Podczas Kongresu zaprezentowane zostaną nowości z zakresu specyfiki chorób układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego u pacjentów starszych, a także postępowania u chorych po udarach oraz w wybranych wielkich zespołach geriatrycznych (nietrzymanie moczu, nietrzymanie stolca, odleżyny). Inne tematy wiodące Kongresu to m.in.:

- Nowe strategie prawidłowego zapisywania leków starszym chorym
- Sarkopenia: ocena i możliwości zapobiegania
- Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i ich progresja w kierunku choroby Alzheimera
- Technologie, zdrowie i starzenie – program zintegrowany
- Etyka i nowe technologie

Szczegółowe informacje dotyczące Kongresu znajdują się na stronie internetowej www.eugms.org.

Ważne daty związane z Kongresem to:

- 15 czerwca – ostateczny termin zgłaszania streszczeń na Kongres,
- 1 sierpnia – zakończenie wczesnej rejestracji uczestników Kongresu (termin obowiązywania opłaty wczesnej!).

Serdecznie zapraszam do wzięcia czynnego udziału w Konferencji

Katarzyna Wieczorowska-Tobis
Prezes *Kolegium Lekarzy Specjalistów Geriatrii w Polsce*