

*Epidemia otyłości XXI wieku – część 2*

# WPŁYW PALENIA PAPIEROSÓW I STRESU OKSYDACYJNEGO NA MECHANIZMY METABOLICZNE I IMMUNOLOGICZNE PROWADZĄCE DO ROZWOJU OTYŁOŚCI

dr farm. Paweł BODERA

Obesity – epidemy of the 21st century – part 2.

Influence of cigarette smoking and oxidative stress on the methabolic and immunological mechanisms causing the development of obesity

**Streszczenie.** Otyłość jest stale rosnącym problemem XXI wieku i powoli zaczyna osiągać rozmiary epidemii. Otyłość stanowi znaczący czynnik ryzyka m.in. choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia i cukrzycy. Wykazano również bezspornie, że odchudzanie jest istotnym elementem profilaktyki i leczenia tych chorób. Wysiłki wielu uczonych na całym świecie skupiają się obecnie na poznaniu metod skutecznej redukcji masy ciała. Częstość występowania otyłości we współczesnych społeczeństwach stale rośnie. Ogół społeczeństwa uważa, że palenie papierosów wiąże się ze zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów i obniżeniem masy ciała. Palenie tytoniu jest zachowaniem podtrzymywanym przez uzależnienie fizyczne, psychiczne oraz przyzwyczajenie i wiąże się bezpośrednio z występowaniem problemów zdrowotnych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nerwowego. Nikotyna, substancja silnie uzależniająca zawarta w papierosach, oddziałuje na nastrój w różnoraki sposób, co przyczynia się do rozwoju i nasilenia nałogu na drodze wywierania przymusu i przejęcia kontroli przez tą substancję.

**Słowa kluczowe:** otyłość, palenie papierosów, stan zapalny, stres oksydacyjny.

**Summary.** Obesity is a unitary disease and its causes are multifactorial, including polygenic, metabolic, psychosocial and environmental factors. The adverse health consequences associated with obesity include type 2 diabetes, lipid disorders, arterial hypertension, coronary heart disease, sleep apnoea, arthrosis, and some cancers. Smoking is a behavior that is maintained by physical addiction, psychological dependence, and habit and is associated with a wide variety of health problems relating to the cardiovascular, neurological, and pulmonary systems. Nicotine, the addictive substance in cigarettes, has various mood-altering effects that contribute to and reinforce the highly controlled or compulsive pattern of drug use through smoking. The pharmacological and biochemical effects of nicotine are powerful, with smokers reporting a mixture of relaxing, mood-lifting, and pleasurable effects. Smoking is also associated with decreased food intake and lower body weight. Nicotine is considered the major appetite-suppressing component of tobacco.

**Keywords:** obesity, cigarette smoking, inflammation, oxidative stress.

## WSPÓLNE CZYNNIKI ROZWOJU ZAPALENIA I CHOROBY METABOLICZNEJ

Pierwszy molekularny „łącznik” pomiędzy stanem zapalnym a otyłością – TNF $\alpha$  – od-

kryto w wyniki obserwacji „nadekspresji” tej prozapalnej cytokiny w tkance tłuszczowej u gryzoni [57]. TNF $\alpha$  występuje w zwiększonej ilości w tkance tłuszczowej i mięśniowej u ludzi otyłych [44, 58].

- Badania wykazały, że geny stanu zapalnego i odpowiedzi na stres są jednymi z najintensywniej regulowanych genów w tkance tłuszczowej otyłych zwierząt [59]. Ostatecznie, same tłuszcze uczestniczą w regulacji stanu zapalnego i metabolizmu. Podwyższone poziomy lipidów w osoczu typowe są dla otyłości, zakażeń i innych stanów zapalnych. Zmodyfikowany metabolizm lipidów, korzystny na krótką metę w zwalczaniu infekcji, jest szkodliwy, jeśli utrzymuje się przewlekle.

**Kluczowym czynnikiem wiodącym do formowania się blaszki miażdżycowej jest uszkodzenie śródbłonna, a w następstwie – jego dysfunkcja.**

Tak makrofagi, jak i adipocyty (komórki tłuszczowe, syntetyzujące i magazynujące tłuszcze proste – trójglicerydy) mają wpływ na ekspresję takiego samego zestawu genów.

W makrofagu może dojść do ekspresji wielu genów, takich jak makrofagowy FABP aP2 (znany też jako FABP4) i PPAR $\gamma$ . W adipocytach może dojść do ekspresji wielu białek wywodzących się z makrofagów, takich jak TNF $\alpha$ , IL-6 i metaloproteinaz (*matrix metalloproteinases*, MMPs) [60, 61].

Makrofag może pobierać i przechowywać tłuszcz, stając się komórką miażdżycową.

Pre-adipocyty w pewnych warunkach wykazujące zdolność fagocytozy i właściwości przeciwbakteryjne, mogą nawet różnicować się w kierunku makrofagów, o ile zapewni się im odpowiednie środowisko [62].

Makrofagi i adipocyty współwystępują w tkance tłuszczowej u ludzi otyłych. Makrofagi w tkance tłuszczowej, samodzielnie lub wraz z adipocytami, przyczyniają się do produkcji mediatorów zapalnych, z czego wynika istotny wpływ makrofagów na powstawanie insulinooporności.

Integracja pomiędzy makrofagami a adipocytami wydaje się szczególnie ciekawa, w świetle tego, że oba te typy komórek uczestniczą we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

## STRES OKSYDACYJNY A ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY (ENDOTELIUM)

Złożony wpływ stresu oksydacyjnego na rozwój chorób sercowo-naczyniowych jest dobrze znany. Jednowarstwowa struktura komórek śródbłonna wyścielająca naczynia krwionośne ma kluczowe znaczenie ochron-

ne w chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze i miażdżycza. W zdrowych naczyniach śródbłonek wydzielają silny czynnik rozkurczający naczynia krwionośne – tlenek azotu (NO), który pomaga utrzymać tonus i integralność ścian naczyń, przeciwdziałając adhezji limfocytów i płytek.

Kluczowym czynnikiem wiodącym do formowania się blaszki miażdżycowej jest uszkodzenie śródbłonna, a w następstwie – jego dysfunkcja. Uszkodzenie blaszki może nastąpić w wyniku kilku mechanizmów.

Uszkodzenie chemiczne, polegające na utlenianiu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), może być spowodowane stresem oksydacyjnym, w wyniku czego powstają utlenione LDL o działaniu niszczyliwym (ox-LDL), które same powodują dalszą destrukcję śródbłonna.

Fizyczne uszkodzenie śródbłonna może nastąpić także pod wpływem zmian w prędkości przepływu krwi w naczyniach krwionośnych z uwagi na to, że blaszki miażdżycowe mają tendencję do tworzenia się w obszarach małej prędkości przepływu lub w miejscach predysponowanych do turbulentnego przepływu, takich jak rozgałęzienia drzewa tętniczego [63].

Konsekwencje urazu śródbłonna (endotelium) są wielostopniowe – po pierwsze, staje się on dysfunkcyjny. Spadek wydolności śródbłonna w zakresie fizjologicznej syntezy tlenku azotu (NO) został wykazany u pacjentów z czynnikiem ryzyka miażdżycy, takim jak hipercholesterolemia, mającymi upośledzoną (zależną od endotelium) zdolność do rozkurczu naczyń, odwracalną po podaniu egzogennej NO [64]. Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego wyzwała kaskadową odpowiedź zapalną.

## STRES OKSYDACYJNY, NADCIŚNIENIE I OTYŁOŚĆ

Nadciśnienie, definiowane jako przewlekle podwyższone ciśnienie krwi tętniczej, jest złożonym stanem klinicznym, uznanym za istotny czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Wiele badań wykazało, że dysfunkcja

**Makrofagi i adipocyty współwystępują w tkance tłuszczowej u ludzi otyłych. Makrofagi w tkance tłuszczowej, samodzielnie lub wraz z adipocytami, przyczyniają się do produkcji mediatorów zapalnych, z czego wynika istotny wpływ makrofagów na powstawanie insulinooporności.**

śródbłonka jest typowa dla nadciśnienia, ale wciąż trwają dyskusje nad tym, czy jest to przyczyna, czy też jego skutek. Coraz więcej dowodów przemawia za rolą podwyższonej, zależnej od angiotensyny II produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) przez oksydazy NAD(P)H, prowadzące do dalszego generowania RFT i tworzenia silnie cytotoksycznego nadtlenu azotu.

Wzmiankowane czynniki skutkują nie tylko utratą wazodilatacyjnego działania NO, lecz także podtrzymaniem dalszego niszczenia śródbłonka indukowanego przez substancje utleniające i nitrozujące [65], przyczyniając się do powstawania u osób z nadciśnieniem tętniczym innych chorób układu krążenia.

Otyłość, a szczególnie jej postać brzuszna, jest silnie związana z nadciśnieniem, częściowo za pośrednictwem nadaktywności sympatycznego układu nerwowego, prowadzącego do podwyższonego oporu krążenia krwi na obwodzie oraz retencji sodu i wody [66].

Podwyższony poziom krążących leptyn, wolnych kwasów tłuszczowych i insuliny wpływa na zwiększone wydzielanie podwzgórzowe.

### STRES OKSYDACYJNY, PEROKSYDACJA LIPIDÓW ORAZ ZAPALENIE W ATEROGENEZIE

Miażdżycę charakteryzuje tworzenie się bogatych w tłuszcze blaszek miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [63, 68-71]. Jest to proces, który leży u podstaw choroby wieńcowej, choroby naczyń obwodowych oraz udaru niedokrwienne.

Blaszka miażdżycowa składa się z martwicze rdzenia opłaszczonego włóknistą, bogatą w kolagen warstwą powstałą z komórek mięśniówki gładkiej naczyń (*vascular smooth muscle cells, VSMCs*) i macierzy zewnątrzkomórkowej [72].

Powszechnie uważa się, że uszkodzenie komórek śródbłonka to czynnik wyzwalający powstawanie blaszki miażdżycowej, który w rezultacie prowadzi do ekspresji wielu cytokin pozapalnych i powierzchniowych cząsteczek adhezyjnych, specyficznych dla mo-

nocytów. Przylegające monocyty translokują się przez warstwę śródbłonka do przestrzeni podśródbłonkowej, gdzie różnicują się w makrofagi mające zdolność do wydzielania cytokin prozapalnych. Rozróżnia się dwa oddzielne mechanizmy aktywacji – tzw. parakryny i autokryny. Aktywacja parakryna wymaga rozpoznania antygeny przez limfocyty i produkcji rozpuszczalnych glikoprotein, które aktywują makrofagi. Aktywność makrofagów jest niespecyficzna. W układzie autokrynym substancje pochodzące od mikroorganizmów aktywują produkcję substancji aktywujących makrofagi.

Czynnik martwicy guza TNF $\alpha$  jest wytwarzany przez monocyty i makrofagi w odpowiedzi na stres oksydacyjny i stanowi najsilniejszy znany (parakryny) aktywator monocytów i makrofagów [73]. Po stymulacji komórki te wydzielają również wiele różnych białek, w tym interleukinę IL-6, stymulując wątrobę do produkcji c-reaktywnego białka ostrej fazy (CRP) [74].

TNF $\alpha$  i CRP wykrywane są w znacznych ilościach w blaszkach miażdżycowych. W licznych badaniach na dużych populacjach odkryto ich związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Stres oksydacyjny, oprócz wywoływania uszkodzeń śródbłonka, jest istotnym mediatorem peroksydacji lipidów, kluczowej dla odkładania LDL-pochodnych tłuszczu w makrofagach naciekających ścianę naczyń krwionośnych. Modyfikacja LDL może nastąpić z wielu powodów, w tym z powodu acetylacji, ekspozycji na malonodialdehyd (MDA, produkt końcowy uszkodzenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych pod wpływem tlenu) [75].

Nadtlenoazotyn (ONOO $-$ ), tworzony w gwałtownej reakcji nadtlenu z NO, może utleniać LDL, ale może też wywierać wpływ proaterogenny dzięki modyfikacji białek, tłuszczu i antyoksydacyjnych składników LDL, głównie przez zmniejszanie zawartości antyoksydacyjnej witaminy E na drodze przekształcenia  $\alpha$ -tokoferolu w  $\alpha$ -tokoferolochinon [75-79].

Zarówno palenie jak i otyłość predysponują do wzrostu RFT i ułatwiają aterosclerogenezę. ➤

*Otyłość, a szczególnie jej postać brzuszna, jest silnie związana z nadciśnieniem, częściowo za pośrednictwem nadaktywności sympatycznego układu nerwowego, prowadzącego do podwyższonego oporu krążenia krwi na obwodzie oraz retencji sodu i wody.*

*Palenie papierosów i otyłość przez swoje działanie prozapalne mogą zaostrzać ważne fazy rozwoju blaszki miażdżycowej, z potencjalnie śmiertelnym skutkiem.*

*Obecność blaszki w ścianie tętnicy może modyfikować jej światło, powodując częściową okluzję naczyń, która bywa wystarczająca do wywołania znacznego ograniczenia przepływu krwi i niedokrwienia tkanki, dając przewlekłą stabilną dławicę piersiową.*

- Wzrost ilości reaktywnych form tlenu (RFT) następuje w blaszce miażdżycowej dzięki ograniczeniu syntezy glutationu mającego działanie przeciwutleniające [80].

Stres oksydacyjny współgra z innymi czynnikami ryzyka, które zwykle współwystępują z otyłością – z nadciśnieniem, cukrzycą typu II i zespołem metabolicznym.

Wykazano, że zwiększony stres oksydacyjny w tkance tłuszczowej jest istotny dla rozwoju zespołu metabolicznego zależnego od aktywności oksydazy NAD(P)H w adipocytach [83].

Palenie papierosów dzięki swojemu działaniu prooksydacyjnemu [89, 90] i prozapalnemu [91] jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka schorzeń naczyń wieńcowych.

### **WPŁYW PALENIA I OTYŁOŚCI NA ROZWÓJ BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ PROWADZĄCE DO INCYDENTÓW ZATOROWYCH W NACZYNIACH WIEŃCOWYCH**

Aktywowane makrofagi, w blaszce miażdżycowej wydzielają liczne cytokiny i czynniki wzrostu, w tym płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor, PDGF*), czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor, bFGF*), interleukinę 1 (IL-1), TNF $\alpha$  i transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$* ) [63].

Wszystkie te czynniki indukują hipertrofię i hiperplazję mięśniówki gładkiej naczyń (*vascular smooth muscle cell, VSMC*), indukując wydzielanie mediatorów zapalnych do środowiska pozakomórkowego i tkanki łącznej. Ostatecznie następuje tzw. kalcyfikacja – na wierzchu blaszki tworzy się czapeczka złożona z włókniaka, opłaszczając trombogenny rdzeń lipidowy i utrzymując barierę pomiędzy blaszką miażdżycową a krwią w naczyniu [68-72].

Obecność blaszki w ścianie tętnicy może modyfikować jej światło, powodując częściową okluzję naczyń, która bywa wystarczająca do wywołania znacznego ograniczenia przepływu krwi i niedokrwienia tkanki, dając przewlekłą stabilną dławicę piersiową.

Poważniejsza sytuacja ma miejsce, kiedy czapeczka włókniaka ma tendencję do uszkodzeń mechanicznych lub nadżerek, tak, że staje się niestabilna i podatna na pęknięcie powodujące zakrzep i prowadzące do poważnych zespołów sercowo-naczyniowych, jak dławica niestabilna, zawał serca i udar [93].

Nie określono jeszcze ostatecznie, jakie cechy determinują podatność blaszki na pęknięcie, lecz coraz więcej dowodów przemawia za kluczową rolę zarówno grubości warstwy VSMC pokrywającej rdzeń [94] jak i niewygaszonego zapalenia wewnątrz blaszki [69, 95, 96].

Palenie papierosów i otyłość przez swoje działanie prozapalne mogą zaostrzać ważne fazy rozwoju blaszki miażdżycowej, z potencjalnie śmiertelnym skutkiem.

Palenie to jeden z najsilniejszych czynników ryzyka choroby wieńcowej, ale związek palenia i chorób sercowo-naczyniowych wynika z licznych, współgrających mechanizmów przyczyniających się do miażdżycy, uszkodzenia naczyń, zakrzepicy i dysfunkcji naczyń [97]. Udowodniono, że niektóre produkty spalania tytoniu, w tym wolne rodniki i związki aromatyczne, uwalniają katecholaminy, powodując uszkodzenie śródbłonna, oksydację LDL, podwyższając poziom fibrynogenu w osoczu i zmieniają aktywność płytek [98].

Prospektywne badania kohortowe wykazały, że palenie to najsilniejszy czynnik ryzyka rozwoju choroby naczyń obwodowych. Ryzyko progresji miażdżycy naczyń obwodowych wzrasta też u pacjentów kontynuujących palenie, w porównaniu z tymi, którzy rzucili [13, 71]. Badanie ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) wykazało istotnie większą progresję miażdżycy u pacjentów palących w porównaniu z tymi, którzy nigdy nie palili i pośrednią progresję u byłych palaczy. Progresja miażdżycy, przypisywana paleniu, była bardziej znacząca niż progresja zależna od innych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Ryzyko progresji miażdżycy było najwyższe u palaczy mających dodatkowo inne czynniki ryzyka, jak nadciśnienie i cukrzyca. Palenie było jednym z najsilniejszych czynników ryzyka chorób miażdżycowych [14]. Kilka badań ujawniło podwyższony

poziom osoczowy TNF $\alpha$  i CRP u palaczy w porównaniu z niepalącymi [99, 100], co sugerowało, że część ryzyka wieńcowego związanego z paleniem może wynikać ze zwiększonej aktywności zapalnej; jednak rozpoznawanie chorób sercowo-naczyniowych różni się zasadniczo w gronie osób palących [101]. To mogłoby wskazywać, że czynniki genetyczne są istotnymi determinantami ścieżek biologicznych wiążących palenie z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [102].

Bezpośrednie działanie nikotyny jest zdecydowanie mniej istotne od prozakrzepowego wpływu innych produktów spalania tytoniu, jako że nie ma widocznej zależności dawka – efekt pomiędzy nikotyną a chorobami sercowo-naczyniowymi [98]. Nikotyna i tlenek węgla wywołują ostre konsekwencje sercowo-naczyniowe, jak zaburzenie funkcji mięśnia sercowego, tachykardia, nadciśnienie i wazokonstrykcja. Palenie papierosów, ze względu na skład dymu, w który wchodzi mnóstwo utleniaczy, uwalnia plejadę sygnałów rekrutujących i aktywujących makrofagi i inne komórki stanu zapalnego.

Utrzymujący się miejscowy lub uogólniony stres oksydacyjny, wynikły ze stałego palenia, prowadzi do ekspresji cytokin i produktów utlenienia tłuszczu, uszkadzających ściany naczyń na drodze niszczenia komórek śródbłonna, co zwiększa ich przepuszczalność. Wśród metabolicznych i biochemicznych zmian indukowanych paleniem są: tendencja do podwyższonego poziomu cholesterolu w surowicy, redukcji HDL, podwyższonego poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu, podwyższony poziom wazopresyny oraz trombogenne zaburzenie równowagi prostacyklin i tromboksanu A<sub>2</sub>. Oprócz zmian reologicznych i hematologicznych wynikających z podwyższonego poziomu erytrocytów, leukocytów i fibrynogenu, palacze mają zmienioną agregację i przeżywalność płytek, co predysponuje ich do zakrzepicy [12].

Wykazano ostatnio, że polimorfizm pary alleli CC w obszarze promotora genu CD14 (CD14-159C/T) powoduje większe zgrubienie błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi [103].

Palenie papierosów jak i nadwaga działają prozakrzepowo, aktywując płytki ponieważ palenie redukuje aktywność wewnątrzpodochodnego szlaku fibrylizy, który eliminuje zakrzepy w celu przywrócenia przepływu krwi przez zamknięte naczynie.

## FITOTERAPIA OTYŁOŚCI

Palenie indukuje stres oksydacyjny oraz, zwiększając poziom oksydantów, uszczupla zapas antyoksydantów. Efekt zależnej od palenia indukcji stresu oksydacyjnego prowadzi do miejscowego generowania cytokin zapalnych, takich jak TNF $\alpha$ , IL-1 i IL-8.

Cytokiny z kolei aktywują i rekrutują komórki stanu zapalnego i mogą prowadzić do skutków ogólnoustrojowych w różnych miejscach organizmu.

Podczas gdy oksydacyjne uszkodzenie płuc może stać się czynnikiem wyzwalającym, prowadzącym do rozwoju raka oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), odpowiedź zapalna w naczyniach krwionośnych może prowadzić do poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

U ludzi otyłych ryzyko uszkodzeń oksydacyjnych jest podwyższone przez fakt, że złogi tłuszczu same z siebie działają jak ośrodki reakcji zapalnej i mogą być „czynnikiem wyzwalającym” stresu oksydacyjnego, aktywując makrofagi, co prowadzi do rozwoju tzw. zespołu metabolicznego.

Otyłość zwiększa zużycie komórkowej puli antyoksydantów i przyczynia się do dalszych zaburzeń równowagi oksydacyjnej. Częstki zmodyfikowane drogą oksydacji, zwłaszcza tłuszcze, działają jak czynniki wyzwalające ekspresję komórkowych cząstek adhezyjnych w układzie naczyniowym.

Krążące monocyty i płytki przylegają do powierzchni śródbłonna naczyniowego, przemieszczając się pod jego powierzchnię.

Podawanie fitoterapeutyków połączone z wysiłkiem fizycznym wydaje się niezbędne w celu uzupełnienia leczenia farmakologicznego chorób sercowo-naczyniowych powstałych m.in. w wyniku otyłości.

*Wśród metabolicznych i biochemicznych zmian indukowanych paleniem są: tendencja do podwyższonego poziomu cholesterolu w surowicy, redukcji HDL, podwyższonego poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu, podwyższony poziom wazopresyny oraz trombogenne zaburzenie równowagi prostacyklin i tromboksanu A<sub>2</sub>.*

**Białko C-reaktywne, marker stanu zapalnego, może być silniejszym markerem choroby sercowo-naczyniowej niż cholesterol LDL.**

► Regularne spożywanie owoców i warzyw wiąże się z niższym ryzykiem zachorowania na raka, chorób sercowo-naczyniowych oraz udaru. Dowiedziono, że jednej trzeciej zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi można by uniknąć dzięki modyfikacji diety w kierunku obfitego spożycia owoców i warzyw [104].

Taki rodzaj pożywienia zawiera wiele substancji czynnych pochodzenia roślinnego o działaniu przeciwnowotworowym, przeciwoksydacyjnym i przeciwzapalnym, przynoszącym wiele korzyści zdrowotnych.

Warto wspomnieć o kilku charakterystycznych przykładach udziału składników diety w zapobieganiu chorobom cywilizacyjnym i nowotworom. Pomidory zawierają likopen, który pomaga w utrzymaniu gruczołu krokowego u mężczyzn ( prostaty) w dobrej kondycji i który wpływa także na obniżenie ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Brokuły, brukselka i jarmuż zawierają glukozinolat, który jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Czosnek zawiera siarczek allilu spowalniający wzrost komórek nowotworowych. Przyjmowanie z pożywieniem innych substancji bioaktywnych, obecnych w zielonej herbatce, soi i innych roślinach strączkowych, wywiera wymierne korzyści zdrowotne.

Dieta roślinna jest mniej kaloryczna, co stanowi istotny czynnik ograniczania epidemii otyłości. Niektóre badania sugerują silny związek pomiędzy spożyciem substancji pochodzenia roślinnego w diecie a zmniejszeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Zaobserwowano odwrotną korelację flawonoidów zawartych w diecie z umieralnością z powodu schorzeń naczyń wieńcowych, poziomem całkowitym w osoczu cholesterolu i LDL. Antyoksydanty pochodzące z owoców i warzyw ulegają oksydacji preferencyjnie w stosunku do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Substancje pochodzenia roślinnego redukują agregację płytek, modulują syntezę i absorpcję cholesterolu oraz redukują podwyższone ciśnienie tętnicze krwi [106].

Ogólnoustrojowy stan zapalny może też być kluczowym czynnikiem rozwoju chorób

sercowo-naczyniowych. Białko C-reaktywne, marker stanu zapalnego, może być silniejszym markerem choroby sercowo-naczyniowej niż cholesterol LDL [107].

Przeciwzapalne działanie związków fitochemicznych odgrywa zatem istotną rolę w utrzymywaniu układu sercowo-naczyniowego w dobrej kondycji.

Substancje chemiczne zaangażowane w stres oksydacyjny mogą powodować uszkodzenie DNA w wyniku mutacji zasad, krzyżowego łączenia się i pęknięcia nici DNA.

Uszkodzenia w obrębie genomu mogą być ograniczane przez dietę zawierającą antyoksydanty pochodzące z owoców i warzyw, które mają zdolności zmiatające wolne rodniki, stymulujące układ odpornościowy, metabolizm hormonów i regulację ekspresji genów podczas proliferacji komórek i apoptozy [108].

Substancje obecne w roślinie rośliny wywierają korzystne efekty zdrowotne na drodze więcej niż jednego mechanizmu, na przykład kurkumina, dobrze poznany związek fitochemiczny pochodzący z kurkumy, hamuje rozprzestrzenianie się przerzutów raka wątroby [109].

Przetwory z pomidorów, w tym np. keczup, sok pomidorowy i sosy, są najbogatszym źródłem likopenu w diecie i mogą dostarczyć ok. 3/4 całkowitej ilości niezbędnej dla zdrowia likopenu [110]. W kilku badaniach powiązано konsumpcję pomidorów i ich przetworów z obniżeniem ryzyka raka i chorób sercowo-naczyniowych.

Korzyści zdrowotne ze spożywania likopenu przypisywano jego właściwościom antyoksydacyjnym, jakkolwiek możliwe są też inne mechanizmy działania likopenu, w tym modyfikacja komunikacji międzykomórkowej, zmiany w obrębie systemu hormonalnego i odpornościowego [111]. W raku piersi likopen hamuje proliferację guza stymulowaną przez insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1, IGF-1*) [112].

Opisano związek pomiędzy spożyciem likopenu a zmniejszeniem ryzyka rozwoju raka prostaty. [113]. Podawanie likopenu może zatem ograniczać proliferację i zwiększać apoptozę w gruczole krokowym [114].

**Pomidory zawierają likopen, który pomaga w utrzymaniu gruczołu krokowego u mężczyzn ( prostaty) w dobrej kondycji i który wpływa także na obniżenie ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.**

## PODSUMOWANIE

Palenie, stres oksydacyjny, stan zapalny i otyłość to zjawiska nierozdzielnie ze sobą związane. Zaburzenia fizjologiczne będące następstwem palenia oraz nieumiarkowanie w jedzeniu prowadzą do rozmaitych zaburzeń metabolicznych, z cukrzycą włącznie, i mogą indukować rozwój chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego i miażdżycy.

Hormony syntetyzowane przez tkankę tłuszczową: leptyna i adiponektyna, hormon przewodzący pokarmowy: cholecystokina oraz peptydy związane z OUN: neuropeptyd Y i grelina, współpracują ze sobą w złożony sposób w kaskadowej regulacji uczucia głodu i wydzielania insuliny.

Co ciekawe, przepełnione tłuszczem adipocyty mogą same z siebie generować wolne rodniki, które z kolei indukują wyzwalanie zależne od cytokin sygnałów rekrutujących i aktywizujących makrofagi. Dym papierosowy, zawierający zestaw substancji oksydacyjnych, może sam wywoływać podobną reakcję zapalną albo potęgować zależny od otyłości proces zapalny.

Triada: otyłość / stres oksydacyjny / palenie papierosów, urasta do rangi złożonego problemu zdrowotnego współczesnej cywilizacji, w rozwiązywaniu którego należy zogniskować wysiłki terapeutyczne w kilku najważniejszych punktach tak, aby jak najbardziej racjonalnie wykorzystać dostępne środki, które współczesne społeczeństwa mogą przeznaczyć na opiekę zdrowotną.

Substancje pochodzenia roślinnego zawarte w diecie mogą korzystnie oddziaływać w poszczególnych, kluczowych punktach etiopatogenezy otyłości, a przez to służyć jako lepsza oraz mniej toksyczna opcja alternatywnej terapii otyłości i związanych z nią patologii.

Dr farm. Paweł Bodera jest autorem pracy doktorskiej: „Działanie przeciwutleniające, radioprotekcyjne a struktura izoflawonów i ich pochodnych glikozydowych”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Wawer (Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 2004). Od 5 lat zajmuje się zawodowo nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.  
e-mail: pbodera@gmail.com

## Piśmiennictwo:

1. Van Itallie T.: *Health implications of overweight and obesity in the United States*, Ann. Intern. Med., 103, 983, 1985.
2. Flier J.S.: *The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway?*, Cell., 80, 15, 1995.
3. Figlewicz D.P. et al.: *Endocrine regulation of food intake and body weight*, J. Lab. Clin. Med., 127, 328, 1996.
4. Rohner-Jeanrenaud F.: *A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance*, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 19, 517, 1995.
5. Friedman M.I., Tordoff M.G. and Ramirez I.: *Integrated metabolic control of food intake*, Brain. Res. Bull., 17, 855, 1986.
6. Geary N.: *Role of gut peptides in meal regulation*, in *Obesity: Advances in Understanding and Treatment*, Weston L.A. and Savage, L.M. Eds.: *International Business Communications*, Southborough, MA, 1996, pp. 2.1.1–2.1.34.
7. Leibel R.L., Berry E. M. and Hirsch J.: *Metabolic and hemodynamic responses to endogenous and exogenous catecholamines in formerly obese subjects*, Am. J. Physiol., 260, R785, 1991.
8. Arone L.J. et al.: *Autonomic nervous system activity and energy expenditure during weight gain and weight loss*, Am. J. Physiol., 269, R222, 1995.
9. Butera P.C., Bradway D.M. and Cataldo N.J.: *Modulation of the satiety effect of cholecystokinin by estradiol*, Physiol. Behav., 53, 1235, 1993.
10. Woods S.C. et al.: *The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain*, Neurosci. Biobehav. Rev., 20, 139, 1996.
11. Bray G.A.: *Nutrient intake is modulated by peripheral peptide administration*, Obes. Res., 4(3), 569S, 1995.
12. Krupski W.C.: *The peripheral vascular consequences of smoking*, Ann. Vasc. Surg., 5, 291, 1991.
13. Howard G. et al.: *Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*, JAMA, 279(2), 119, 1998.
14. Gensini G.F., Comeglio M. and Colella A.: *Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease*, Eur. Heart J., 19(Suppl. A), A53, 1998.
15. Church T. and Pryor W.A.: *Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications*, Environ. Health Perspect., 64, 111, 1985.
16. Zang L.Y., Stone K., and Pryor W.A.: *Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electron spin resonance*, Free. Rad. Biol. Med., 19, 161, 1995.
17. Pryor W.A. and Stone K.: *Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxides, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 686, 12, 1993.
18. Meier U. and Gressner A.M.: *Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical*

**Zaburzenia fizjologiczne będące następstwem palenia oraz nieumiarkowanie w jedzeniu prowadzą do rozmaitych zaburzeń metabolicznych, z cukrzycą włącznie, i mogą indukować rozwój chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego i miażdżycy.**

**Substancje pochodzenia roślinnego zawarte w diecie mogą korzystnie oddziaływać w poszczególnych, kluczowych punktach etiopatogenezy otyłości.**

- and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin, *Clin. Chem.*, 50(9) 1511, 2004.
19. Schwartz M.W. et al.: *Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance*, *Endocr. Rev.*, 13, 387, 1992.
  20. Schwartz M.W. et al.: *Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice*, *Diabetes*, 45, 531, 1996.
  21. Rosenbaum M. et al.: *Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 3424, 1996.
  22. Kolaczynski J.W. et al.: *Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro*, *Diabetes*, 45, 699, 1996.
  23. Rentsch J. and Chiesi M.: *Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes*, *FEBS Lett.*, 379, 55, 1996.
  24. Hosoda H. et al.: *Structural divergence of human ghrelin: identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing*, *J. Biol. Chem.*, 278, 67, 2003.
  25. Tomas E. et al.: *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP activated protein kinase activation*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99, 16309, 2002.
  26. Faraj M. et al.: *Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 1594, 2003.
  27. Rahman I. et al.: *Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation*, *Antioxidants Redox Signal.*, 7(1&2), 42, 2005.
  28. English J.P., Willius F.A., and Berkson J.: *Tobacco and coronary disease*, *JAMA*, 115(16), 1327, 1940.
  29. Willett W.C. et al.: *Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes*, *N. Engl. J. Med.*, 317(21), 1303, 1987.
  30. Babior B.M.: *NADPH oxidase*, *Curr. Opin. Immunol.*, 16, 42, 2004.
  31. Jackson R.S. et al.: *Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene*, *Nat. Genet.*, 16, 303, 1997.
  32. Weisberg S.P. et al.: *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*, *J. Clin. Invest.*, 112, 1796, 2003.
  33. Xu H. et al.: *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*, *J. Clin. Invest.*, 112, 1821, 2003.
  34. Shiose A. et al.: *A novel superoxide-producing NAD(P)H oxidase in kidney*, *J. Biol. Chem.*, 276, 1417, 2001.
  35. Mahadev K. et al.: *The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and plays an integral role in insulin signal transduction*, *Mol. Cell. Biol.*, 24, 1844, 2004.
  36. Yang S., Zhang Y., Ries W., and Key L.: *Expression of Nox4 in osteoclasts*, *J. Cell. Biochem.*, 92, 238, 2004.
  37. Sorescu D. et al.: *Superoxide production and expression of NOX family proteins in human atherosclerosis*, *Circulation*, 105, 1429, 2002.
  38. Curzio M. et al.: *Possible role of aldehydic lipid peroxidation products as chemoattractants*, *Int. J. Tissue React.*, 9, 295, 1987.
  39. Michel T. and Feron O.: *Nitric oxide synthases: which, where, how, and why?*, *J. Clin. Invest.*, 100, 2146, 1997.
  40. Nathan C.: *Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make?*, *J. Clin. Invest.*, 100, 2417, 1997.
  41. Iwashina M., Shichiri M., Marumo F., and Hirata Y.: *Transfection of inducible nitric oxide synthase gene causes apoptosis in vascular smooth muscle cells*, *Circulation*, 98, 1212, 1998.
  42. Shimabukuro M., Ohneda M., Lee, Y., and Unger R.: *Role of nitric oxide in obesity-induced cell disease*, *J. Clin. Invest.*, 100, 290, 1997.
  43. Channon K.M. and Guzik T.J.: *Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors*, *J. Physiol. Pharmacol.*, 53, 515, 2002.
  44. Hotamisligil G.S. et al.: *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- in human obesity and insulin resistance*, *J. Clin. Invest.*, 95, 2409, 1995.
  45. Mazurek T. et al.: *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*, *Circulation*, 108, 2460, 2003.
  46. Kessler P., Bauersachs J., Busse R., and Schinzi-Kerth V.B.: *Inhibition of inducible nitric oxide synthase restores endothelium-dependent relaxations in proinflammatory mediator-induced blood vessels*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 1746, 1997.
  47. Chauhan S.D. et al.: *Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistance and conduit vasculature of iNOS knockout mice*, *FASEB J.*, 17, 773, 2003.
  48. Gunneth C.A. et al.: *Nitric oxide dependent vasorelaxation is impaired after gene transfer of inducible NO synthase*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21, 1281, 2001.
  49. Yong-Ho L. and Pratley R.E.: *The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome*, *Curr. Diabet. Rep.*, 5, 70, 2005.
  50. Wellen K.E. and Hotamisligil G.S.: *Inflammation, stress, and diabetes*, *J. Clin. Invest.*, 115, 1111, 2005.
  51. Ozcan U. et al.: *Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes*, *Science*, 306, 457, 2004.
  52. Nakatani Y. et al.: *Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes*, *J. Biol. Chem.*, 280, 847, 2005.
  53. Ozawa K. et al.: *The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes*, *Diabetes*, 54, 657, 2005.

54. Hung J.H. et al.: *Endoplasmic reticulum stress stimulates the expression of cyclooxygenase-2 through activation of NF-kappaB and pp38 mitogen-activated protein kinase*, J. Biol. Chem., 279, 46384, 2004.
55. Brownlee M.: *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*, Nature, 414, 813, 2001.
56. Lin Y. et al.: *The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species*, J. Biol. Chem., 280, 4617, 2005.
57. Sethi J.K. and Hotamisligil G.S.: *The role of TNF-alpha in adipocyte metabolism*, Semin. Cell Dev. Biol., 10, 19, 1999.
58. Kern P.A. et al.: *The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase*, J. Clin. Invest., 95, 2111, 1995.
59. Soukas A. et al.: *Leptin specific patterns of gene expression in white adipose tissues*, Genes Dev., 14, 963, 2000.
60. Makowski L. et al.: *Lack of macrophage fatty acid binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis*, Nature Med., 699, 2001.
61. Tontonoz P. et al.: *PPAR- $\alpha$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL*, Cell, 93, 241, 1998.
62. Cousin B. et al.: *A role for preadipocytes as macrophage-like cells*, FASEB. J., 13, 305, 1999.
63. Ross R.: *Atherosclerosis: an inflammatory disease*, N. Engl. J. Med., 340, 115, 1999.
64. Chwienczyk P.J. et al.: *Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia*, Lancet, 340, 1430, 1992.
65. Escobales N. and Crespo M.J.: *Oxidative-nitrosative stress in hypertension*, Curr. Vasc. Pharmacol., 3, 231, 2005.
66. Rahmouni K. et al.: *Obesity-associated hypertension*, Hypertension, 45, 9, 2005.
67. Vigili de Kreutzenberg S. et al.: *Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilation*, Eur. Heart J., 24, 1210, 2003.
68. Badimon J.J. et al.: *Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease*, Circulation, 87, 113, 1993.
69. Libby P.: *Inflammation in atherosclerosis*, Nature, 420, 868, 2002.
70. Ludewig B., Zinkernagel R.M., and Hengartner H.: *Arterial inflammation and atherosclerosis*, Trends Cardiovasc. Med., 12, 154, 2002.
71. Ross R.: *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*, Nature, 362, 801, 1993.
72. Davies M.J.: *The composition of coronary-artery plaques*, N. Engl. J. Med., 336, 1312, 1997.
73. Schreyer S.A., Peschon J.J., and LeBoeuf R.C.: *Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55*, J. Biol. Chem., 271, 26174, 1996.
74. Rader D.J.: *Inflammatory markers of coronary risk*, N. Engl. J. Med., 343, 1179, 2002.
75. Graham A. et al.: *Peroxynitrite modification of low-density lipoprotein leads to recognition by the macrophage scavenger receptor*, FEBS Lett., 330, 181, 1993.
76. Darley-Usmar V.M. et al.: *The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human low density lipoprotein*, Free Radic. Res. Commun., 17, 9, 1992.
77. Hogg N. et al.: *Peroxynitrite and atherosclerosis*, Biochem. Soc. Trans., 21, 358, 1993.
78. Hogg N. et al.: *The oxidation of alpha-tocopherol in human low-density lipoprotein by the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide*, FEBS Lett., 326, 199, 1993.
79. Radi R. et al.: *Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide*, Arch. Biochem. Biophys., 288, 481, 1991.
80. Biswas S.K. et al.: *Depressed glutathione synthesis precedes oxidative stress and atherogenesis in Apo-E(-/-) mice*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 338, 1368, 2005.
81. Keaney Jr. J.F. et al.: *Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23, 434, 2003.
82. Beltowski J. et al.: *The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total antioxidant capacity*, J. Physiol. Pharmacol., 51, 883, 2000.
83. Furukawa S. et al.: *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*, J. Clin. Invest., 114, 1752, 2004.
84. Steinberger J. and Daniels S.R.: *Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children*, Circulation, 107, 1448, 2003.
85. Hubert H.B. et al.: *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*, Circulation, 67, 968, 1983.
86. Auer J. et al.: *Obesity, body fat and coronary atherosclerosis*, Int. J. Cardiol., 98, 227, 2005.
87. Patel Y.C., Eggen D.A., and Strong J.P.: *Obesity, smoking and atherosclerosis*, Atherosclerosis, 36, 481, 1980.
88. Sharma A.M. and Chetty V.T.: *Obesity, hypertension and insulin resistance*, Acta Diabetologica, 42, S3, 2005.
89. Lee H.C. et al.: *Concurrent increase of oxidative DNA damage and lipid peroxidation together with mitochondrial DNA mutation in human lung tissues during aging: smoking enhances oxidative stress on the aged tissues*, Arch. Biochem. Biophys., 362, 309, 1999.
90. Burke A. and Fitzgerald G.A.: *Oxidative stress and smoking-induced vascular injury*, Prog. Cardiovasc. Dis., 46, 79, 2003.
91. Olszanecka-Glinianowicz M. et al.: *Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women*

- ▶ with overweight and obesity, *Metabolism*, 53, 1268, 2004.
92. Simon B.C., Cunningham L.D., and Cohen R.A.: *Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery*, *J. Clin. Invest.*, 86, 75, 1990.
93. Mitra A.K., Dhume A.S., and Agrawal D.K.: „*Vulnerable plaques*”: *ticking of the time bomb*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 82, 860, 2004.
94. Leskinen M.J., Kovanen P.T. and Lindstedt K.A.: *Regulation of smooth muscle cell growth, function and death in vitro by activated mast cells: a potential mechanism for the weakening and rupture of atherosclerotic plaques*, *Biochem. Pharmacol.*, 66, 1493, 2003.
95. Lombardo A. et al.: *Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability*, *Circulation*, 109, 3158, 2004.
96. Robbins M. and Topol E.J.: *Inflammation in acute coronary syndromes*, *Cleve. Clin. J. Med.*, 69, 130, 2002.
97. Villablanca A.C., McDonald J.M., and Rutledge J.C.: *Smoking and cardiovascular disease*, *Clin. Chest Med.*, 21, 159, 2000.
98. Powell J.T.: *Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall*, *Vasc. Med.*, 3, 21, 1998.
99. Tappia P.S. et al.: *Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences*, *Clin. Sci.* 88, 485, 1995.
100. de Maat M.P. et al.: *Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers*, *Atherosclerosis*, 121, 185, 1996.
101. Sonmez K. et al.: *Distribution of risk factors and prophylactic drug usage in Turkish patients with angiographically established coronary artery disease*, *J. Cardiovasc. Risk*, 9, 199, 2002.
102. Talmud P.J., Hawe E., and Miller G.J.: *Analysis of gene-environment interaction in coronary artery disease: lipoprotein lipase and smoking as examples*, *Ital. Heart J.*, 3, 6, 2002.
103. Gander M.L. et al.: *Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor TNF- gene promoter site on plasma levels of TNF- and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study*, *BMC Cardiovasc. Disord.*, 4, 17, 2004.
104. Heber D.: *Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases*, *J. Postgrad. Med.*, 50, 145, 2004.
105. Witzum J.L. and Berliner J.A.: *Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis*, *Curr. Opin. Lipidol.*, 9, 441, 1998.
106. Sanchez-Moreno C., Jimenez-Escrig A., and Saura-Calixto F.: *Study of low-density lipoprotein oxidizability indexes to measure the antioxidant activity of dietary polyphenols*, *Nutr. Res.*, 20, 941, 2000.
107. Ridker P.M. et al.: *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein levels in the prediction of first cardiovascular events*, *N. Engl. J. Med.*, 347, 1557, 2002.
108. Pool-Zobel B.L. et al.: *Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans*, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7, 891, 1998.
109. Ohashi Y., Tsuchiya Y., Koizumi K., Sakurai H., and Saiki I.: *Prevention of intrahepatic metastasis by curcumin in an orthotopic implantation model*, *Oncology*, 65, 250, 2003.
110. Minorsky P.V.: *Lycopene and the prevention of prostate cancer: the love apple lives up to its name*, *Plant Physiol.*, 130, 1077, 2002.
111. Obermuller-Jevic U.C. et al.: *Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro*, *J. Nutr.*, 133, 3356, 2003.
112. Karas M. et al.: *Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor 1 signaling in mammary cancer cells*, *Nutr. Cancer*, 36, 101, 2000.
113. Giovannucci E. et al.: *Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer*, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 87, 1767, 1995.
114. Kucuk O. et al.: *Lycopene supplementation in men with prostate cancer (PCA) reduced grade and volume of preneoplasia (PIN) and tumor; decreases serum prostate specific antigen (PSA) and modulates biomarkers of growth and differentiation*, in *Proc. of the 12th Int. Symp. on Carotenoids*, Cairns, Australia, July 18-23, 1999.