

Rafał Poręba¹

Paweł Gać²

Małgorzata Poręba³

Arkadiusz Derkacz¹

Witold Pilecki³

Jolanta Antonowicz-Juchniewicz¹

Ryszard Andrzejak¹

ZWIĄZEK MIĘDZY PRZEWLEKŁYM NARAŻENIEM NA OŁÓW, KADM I MANGAN A WARTOŚCIĄ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO ORAZ WYSTĘPOWANIEM NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC EXPOSURE TO LEAD, CADMIUM AND MANGANESE, BLOOD PRESSURE VALUES AND INCIDENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław; Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

² Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław; Internistyczno-Angiologiczne Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia

³ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław; Katedra i Zakład Patofizjologii

STRESZCZENIE

Wstęp: Długotrwała ekspozycja na metale ciężkie może skutkować wzrostem wartości ciśnienia tętniczego (RR). Celem badania było określenie związku między przewlekłym zawodowym narażeniem na ołów, kadm i mangan a wartością RR oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego (NT). **Materiał i metody:** Badaniami objęto 171 mężczyzn, zawodowo narażonych na przewlekłe działanie metali ciężkich (grupa I), oraz 19 zdrowych mężczyzn, stanowiących grupę kontrolną (grupa II). Oznaczono stężenia ołowiu i kadmu w krwi pełnej, manganu w surowicy, wolnych protoporfiryn w erytrocytach, kwasu deltaaminolewulinowego w moczu oraz zmierzono RR. Wyodrębniono podgrupy osób narażonych: na ołów (podgrupa A), na kadm (podgrupa B), na mangan (podgrupa C), na ołów i kadm (podgrupa D), na ołów i mangan (podgrupa E) oraz na kadm i mangan (podgrupa F). **Wyniki:** W grupie I ciśnienie skurczowe oraz średnie ciśnienie krwi były znacząco wyższe niż w grupie II. Ponadto ciśnienie skurczowe było znacząco wyższe w podgrupach A, B, D i E niż w grupie II; ciśnienie rozkurczowe było istotnie niższe w grupie II niż w podgrupach A i D; a średnie ciśnienie krwi było znacząco wyższe w podgrupach A, D i E w porównaniu do grupy II. Częstość występowania NT była znacząco wyższa w podgrupach A i D niż w grupie II. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia NT w badanej grupie osób są wyższe stężenia ołowiu i kadmu w krwi pełnej. **Wnioski:** U osób zawodowo narażonych na działanie metali ciężkich częściej występują wyższe wartości RR. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia NT w grupie osób przewlekłe narażonych na działanie metali ciężkich są wyższe stężenia ołowiu i kadmu w krwi pełnej. Med. Pr. 2010;61(1):5–14

Słowa kluczowe: narażenie przewlekłe, ołów, mangan, kadm, ciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Background: Chronic exposure to heavy metals may cause the increase in blood pressure (BP). The aim of the study was to determine the relationship between chronic exposure to lead, cadmium and manganese, BP values and the incidence of arterial hypertension (AT). **Material and Methods:** The study group consisted of 171 men occupationally and chronically exposed to heavy metals (group I), and 19 healthy men included into the control group (group II). Concentrations of lead and cadmium in blood, manganese in serum, free protoporphyrins in erythrocytes, and delta aminolevulinic acid in urine as well as blood pressure were measured. Six subgroups of the exposed individuals were chosen: those exposed to lead (subgroup A), to cadmium — (subgroup B), to manganese (subgroup C), to lead and cadmium (subgroup D), to lead and manganese (subgroup E), and to cadmium and manganese (subgroup F). **Results:** In group I, the values of systolic blood pressure and mean blood pressure were statistically significantly higher than in group II. Moreover, systolic blood pressure was significantly higher in subgroups A, B, D and E in comparison with group II. Diastolic pressure was significantly lower in group II than in subgroups A and D, and mean blood pressure was significantly higher in subgroups A, D and E in comparison with group II. The incidence of arterial hypertension was significantly higher in subgroups A and D than in group II. The independent risk factors for the incidence of arterial hypertension in the study group were higher blood concentrations of lead and, cadmium. **Conclusions:** In men occupationally exposed to heavy metals there is a tendency to higher levels of BP. Higher blood concentrations of lead and cadmium were found to be the independent risk factors for the incidence of arterial hypertension in subjects chronically exposed to heavy metals. Med Pr 2010;61(1):5–14

Key words: chronic exposure, lead, cadmium, manganese, blood pressure, arterial hypertension

Adres autorów: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, ul. Pasteura 4; 50-367 Wrocław, e-mail: sogood@poczta.onet.pl
Nadesłano: 15 czerwca 2009; Zatwierdzono: 3 listopada 2009

WSTĘP

Choroby układu krążenia stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie (1,2). Problem ten będzie niestety miał tendencję wzrostową w związku ze starzeniem się społeczeństw. Nadciśnienie tętnicze (NT) stanowi — obok zaburzeń lipidowych, palenia papierosów, cukrzycy, otyłości brzusznej i czynników psychospołecznych — główny czynnik ryzyka chorób układu krążenia (3). Zwłaszcza w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przyczynia się do powstawania blaszek miażdżycowych, co może prowadzić do nasilenia objawów klinicznych w stabilnej chorobie wieńcowej lub do wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. Wysokie wartości ciśnienia tętniczego bezpośrednio uszkodzają ścianę naczyń krwionośnych i ułatwiają wnikanie w nią lipidów oraz mogą prowadzić do destabilizacji istniejących już wcześniej blaszek miażdżycowych (4).

Metale ciężkie stanowią uznany czynnik toksyczny i w znamienny sposób zaburzają prawidłową czynność ludzkiego organizmu. Ich wpływ na układ krążenia u ludzi wciąż wydaje się być niewystarczająco dobrze poznany. Istnieją wprawdzie liczne doniesienia dotyczące badań *in vitro* i badań eksperymentalnych na zwierzętach dotyczących wpływu poszczególnych metali ciężkich na różne aspekty funkcjonowania układu krążenia, jednak ich analiza nie pozwala rozstrzygnąć jednoznacznie, czy i w jakim stopniu dany metal ciężki wpływa na wartość ciśnienia tętniczego oraz występowanie nadciśnienia tętniczego. Na podstawie danych eksperymentalnych i epidemiologicznych przypuszcza się, że długotrwała ekspozycja na ołów, kadm i mangan może skutkować wzrostem wartości ciśnienia tętniczego (5–7). Konieczne wydaje się więc potwierdzenie lub weryfikacja powyższych przypuszczeń oraz ustalenie miejsca, jakie zajmują metale ciężkie wśród innych czynników odgrywających rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Celem obecnego projektu badawczego było określenie związku między przewlekłym zawodowym narażeniem na ołów, kadm i mangan a wartością ciśnienia tętniczego oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy przewlekłe jednostkowe narażenie na ołów, kadm lub mangan skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego. Na podstawie obecnego badania spróbowano ustalić, który z badanych parametrów toksykologicznych najsilniej ingeruje w wartość ciśnienia tętniczego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 190 mężczyzn: 171 mężczyzn zawodowo narażonych na przewlekłe działanie metali ciężkich pracowników hut w Legnicy i Głogowie (grupa I) oraz 19 zdrowych mężczyzn, pracowników umysłowych hut, stanowiących grupę kontrolną (grupa II). Stężenia czynników szkodliwych na stanowiskach pracy zajmowanych przez badanych z grupy I, według danych dostarczanych przez dział BHP huty, wynosiły dla pyłów ołowiu od 0,55 do 14,08 NDS (najwyższych dopuszczalnych stężeń). Powyższe dane nie wykazywały przekroczeń NDS w zakresie ekspozycji na kadm i mangan.

Mężczyźni włączeni do badania, zarówno z grupy I, jak i II, zamieszkiwali ten sam teren i w związku z tym nie różnili się wielkością i jakością narażenia środowiskowego. Charakterystykę kliniczną oraz charakterystykę narażenia zawodowego na metale ciężkie badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego przeprowadzonego u wszystkich badanych osób uzyskano informacje osobowe i ogólne oraz dotyczące stanu zdrowia i zawodowego narażenia na metale ciężkie. Z badania wykluczono osoby podające w wywiadzie chorobowym cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, niewydolność nerek, hipercholesterolemię, hipertriglicydemię i inne choroby metaboliczne mogące mieć wpływ na wyniki obecnego badania. Wśród osób objętych badaniem oznaczono stężenia ołowiu i kadmu w krwi pełnej (Pb-B i Cd-B), manganu w surowicy (Mn-S), wolnych protoporfiryn w erytrocytach (FEP-E), kwasu deltaaminolewulinowego w moczu (ALA-U) oraz dwukrotnie zmierzono ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa. Średnie ciśnienie tętnicze obliczano przy pomocy wzoru:

$$\text{ciśnienie średnie} = \text{ciśnienie rozkurczowe} + \\ + 1/3 \times (\text{ciśnienie skurczowe} - \text{ciśnienie rozkurczowe})$$

Nadciśnienie tętnicze u danej osoby rozpoznawano zgodnie z zaleceniami JNC 7 oraz WHO-ISH, gdy średnia z dwóch pomiarów w przypadku ciśnienia skurczowego wynosiła co najmniej 140 mmHg i/lub w przypadku ciśnienia rozkurczowego — 90 mmHg. Jeśli badany deklarował przyjmowanie jakichkolwiek leków hipotensyjnych w ciągu ostatnich dwóch tygodni, rozpoznawano nadciśnienie tętnicze niezależnie od zmierzonych wartości ciśnienia tętniczego.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i narażenia zawodowego badanych grup
Table 1. Characteristics of clinical data and occupational exposure in the study group

Charakterystyka Characteristics	Grupa I Group I (n = 171)	Grupa II Group II (n = 19)	Różnice istotne statystycznie Statistical significance (p < 0,05)
Wiek [w latach] / Age [years] [X (Me)±SD]	39,78 (41,00) ±9,52	40,83 (42,00) ±9,28	ns.
Wzrost / Height [m] [X (Me)±SD]	176,32 (176,00) ±6,12	176,44 (176,00) ±7,10	ns.
Masa ciała / Body mass [kg] [X (Me)±SD]	80,63 (82,00) ±12,16	76,83 (71,00) ±12,89	ns.
BMI [kg/m ²] [X (Me)±SD]	25,90 (26,00) ±3,64	24,56 (24,50) ±2,66	ns.
Palenie papierosów / Smoking [n (%)]	118 (69,00)	13 (68,42)	ns.
Papierosolata / Cigarette-years [X (Me)±SD]	370,27 (310,00) ±263,18	401,15 (400,00) ±204,99	ns.
Sztaż pracy w narażeniu na metale ciężkie [w latach] / / Duration of occupational exposure to heavy metals [years] [X (Me)±SD]	15,90 (15,00) ±8,68	0,00 (0,00) ±0,00	I–II
Pb-B [µg/l] [X (Me)±SD]	272,08 (242,65) ±142,16	80,94 (45,00) ±68,07	I–II
FEP-E [µg/dl] [X (Me)±SD]	49,85 (29,70) ±48,28	14,25 (14,11) ±13,25	I–II
ALA-U [mg/l] [X (Me)±SD]	4,98 (4,45) ±1,28	0,86 (0,80) ±1,59	I–II
Cd-B [µg/l] [X (Me)±SD]	2,79 (2,05) ±2,59	1,41 (0,48) ±2,08	I–II
Mn-S [µg/l] [X (Me)±SD]	1,35 (1,13) ±0,74	0,68 (0,64) ±0,28	I–II

ALA-U — stężenie kwasu deltaaminolewulinowego w moczu / urine concentration of delta-Aminolevulinic Acid; BMI — wskaźnik masy ciała / body mass index; Cd-B — stężenie kadmu w krwi pełnej / whole blood cadmium concentration; FEP-E — stężenie wolnych protoporfiryn w erytrocytach / free erythrocyte protoporphyrin concentration; Me — mediana / median; Mn-S — stężenie manganu w surowicy / serum manganese concentration; ns. — nieistotny statystycznie / statistically not significant; Pb-B — stężenie ołowiu we krwi pełnej / whole blood lead concentration; SD — odchylenie standardowe / standard deviation; X — średnia arytmetyczna / arithmetic mean.

W dalszym etapie badań, przyjmując za punkty odcięcia mediany stężeń ołowiu, kadmu oraz manganu, wyodrębniono podgrupy osób: narażonych wyłącznie na ołów (podgrupa A), narażonych wyłącznie na kadm (podgrupa B), narażonych wyłącznie na mangan (podgrupa C), narażonych na ołów i kadm (podgrupa D), narażonych na ołów i mangan (podgrupa E) oraz narażonych na kadm i mangan (podgrupa F). Kryteria wyodrębnienia podgrup wraz z ich liczebnościami przedstawiono w tabeli 2. Charakterystykę kliniczną oraz charakterystykę narażenia za-

wodowego na metale ciężkie w badanych podgrupach przedstawiono w tabeli 3.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o program statystyczny „Statistica PL 6.0” (StatSoft, Polska). Dla zmiennych ilościowych obliczono średnie arytmetyczne (X), mediany (Me) i odchylenia standardowe (SD) oznaczonych parametrów w badanych grupach. Rozkład zmiennych sprawdzany był testem W-Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych ilościowych niezależnych o rozkładzie normalnym do dalszej analizy statystycznej wykorzystano

Tabela 2. Kryteria wyodrębnienia podgrup wśród osób zawodowo narażonych na metale ciężkie
Table 2. Characteristics of the study subgroups of the subjects occupationally exposed to heavy metals

Podgrupa Subgroup	Typ ekspozycji Exposure pattern	n	Stężenie metalu we krwi Heavy metals concentrations [µg/l]		
			Pb-B Me = 228,1	Cd-B Me = 1,93	Mn-S Me = 1,13
A	izolowana ekspozycja na Pb / exposure to Pb	15	≥ mediany / median	< mediany / median	< mediany / median
B	izolowana ekspozycja na Cd / exposure to Cd	17	< mediany / median	≥ mediany / median	< mediany / median
C	izolowana ekspozycja na Mn / exposure to Mn	16	< mediany / median	< mediany / median	≥ mediany / median
D	koekspozycja na Pb i Cd / coexposure to Pb and Cd /	28	≥ mediany / median	≥ mediany / median	< mediany / median
E	koekspozycja na Pb i Mn / coexposure to Pb and Mn	25	≥ mediany / median	< mediany / median	≥ mediany / median
F	koekspozycja na Cd i Mn / coexposure to Cd and Mn	20	< mediany / median	≥ mediany / median	≥ mediany / median

Cd — kadm / cadmium; Pb — ołów / lead; Mn — mangan / manganese.

Pozostałe skróty jak w tabeli 1 / Other abbreviations as in Table 1.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna i narażenia zawodowego badanych podgrup
Table 3. Characteristics of clinical data and occupational exposure in individual study subgroups

Charakterystyka Characteristics	Podgrupa A Subgroup A (n = 15)	Podgrupa B Subgroup B (n = 17)	Podgrupa C Subgroup C (n = 16)	Podgrupa D Subgroup D (n = 28)	Podgrupa E Subgroup E (n = 25)	Podgrupa F Subgroup F (n = 20)	Różnice istotne statystycznie Statistical significance (p < 0,05)
Wiek [w latach] / / Age [years] [X (Me)±SD]	39,40 (39,00) ±10,73	37,53 (34,00) ±8,61	39,63 (42,00) ±8,85	42,04 (43,00) ±9,38	38,40 (38,00) ±9,82	38,85 (41,50) ±9,70	ns.
Wzrost / / Height [m] [X (Me)±SD]	176,00 (176,00) ±3,64	176,35 (178,00) ±6,62	178,06 (176,00) ±5,85	174,18 (176,00) ±6,24	176,96 (178,00) ±5,93	177,25 (176,00) ±7,64	ns.
Masa ciała / / Body mass [kg] [X (Me)±SD]	78,20 (77,00) ±12,73	77,00 (78,00) ±10,81	84,12 (83,50) ±13,58	82,00 (81,00) ±11,69	84,56 (87,00) ±13,07	79,45 (81,00) ±11,46	ns.
BMI [kg/m ²] [X (Me)±SD]	25,07 (25,00) ±4,51	24,82 (25,00) ±2,79	26,50 (26,50) ±3,61	27,04 (26,00) ±3,75	27,04 (28,00) ±3,93	25,15 (26,00) ±2,89	ns.
Palenie papierosów / / Smoking [n (%)]	11 (73,33)	11 (64,71)	12 (75,00)	19 (67,86)	17 (68,00)	14 (70,00)	ns.
Papierosolata / / Cigarette-years [X (Me)±SD]	315,82 (250,00) ±171,87	393,64 (350,00) ±293,95	300,57 (250,00) ±191,87	390,68 (400,00) ±271,11	338,50 (225,00) ±220,23	376,58 (400,00) ±249,34	ns.
Staż pracy [w latach] / Duration of employment [years] [X (Me)±SD]	18,20 (15,00) ±11,01	13,82 (13,00) ±8,02	14,19 (14,50) ±5,52	17,52 (17,00) ±8,77	15,17 (12,00) ±9,15	16,93 (13,50) ±9,40	ns.
Pb-B [µg/l] [X (Me)±SD]	288,22 (232,20) ±162,81	186,91 (165,80) ±117,94	172,17 (153,00) ±144,12	249,92 (220,10) ±139,48	263,81 (280,90) ±155,14	148,01 (104,35) ±134,90	A–F, A–B, A–C, B–D, B–E, C–D, C–E, D–F, E–F

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna i narażenia zawodowego badanych podgrup — cd.
Table 3. Characteristics of clinical data and occupational exposure in individual study subgroups — cont.

Charakterystyka Characteristics	Podgrupa A Subgroup A (n = 15)	Podgrupa B Subgroup B (n = 17)	Podgrupa C Subgroup C (n = 16)	Podgrupa D Subgroup D (n = 28)	Podgrupa E Subgroup E (n = 25)	Podgrupa F Subgroup F (n = 20)	Różnice istotne statystycznie Statistical significance (p < 0,05)
FEP-E [µg/dl] [X (Me)±SD]	77,89 (63,60) ±62,25	22,72 (17,40) ±14,23	20,34 (20,65) ±8,15	77,14 (57,05) ±58,26	54,23 (44,90) ±40,97	36,11 (20,80) ±35,02	A-F, A-B, A-C, B-D, C-D, D-F
ALA-U [mg/l] [X (Me)±SD]	5,12 (4,95) ±1,24	2,45 (2,35) ±2,01	2,89 (2,56) ±1,75	4,64 (4,54) ±2,15	5,26 (5,05) ±2,46	2,68 (2,55) ±2,29	A-F, A-B, A-C, B-D, B-E, C-D, C-E, D-F, E-F
Cd-B [µg/l] [X (Me)±SD]	2,37 (1,69) ±2,18	2,98 (2,15) ±3,29	1,93 (1,44) ±1,87	3,22 (1,93) ±3,17	2,27 (1,27) ±2,17	2,73 (2,45) ±2,63	A-B, B-C, B-E, A-D, C-D, D-E
Mn-S [µg/l] [X (Me)±SD]	0,86 (1,10) ±0,85	0,96 (1,06) ±0,51	1,43 (1,17) ±0,92	1,02 (1,07) ±0,61	1,29 (1,23) ±0,77	1,24 (1,03) ±0,62	A-C, B-C, A-E, B-E, A-F, B-F

Skróty jak w tabeli 1 / Abbreviations as in Table 1.

test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych lub analizę wariancji ANOVA (jednoczynnikową parametryczną). W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano dla zmiennych ilościowych niezależnych test U Manna-Whitneya lub nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji test ANOVA Kruskala-Wallis. Różnice istotne statystyczne między średnimi arytmetycznymi oznaczono testem post-hoc Newmana-Keulsa. Wyniki dla zmiennych jakościowych wyrażono jako liczebności bezwzględne oraz wartości procentowe. Dla zmiennych jakościowych niezależnych do dalszej analizy statystycznej wykorzystano test chi-kwadrat największej wiarygodności. W celu określenia zależności mię-

dzy badanymi zmiennymi przeprowadzono analizę korelacji i regresji wielokrotnej. Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki na poziomie p < 0,05.

WYNIKI

Porównując między sobą wartości ciśnienia tętniczego oraz występowanie nadciśnienia tętniczego w obu zbadanych grupach wykazano, że w grupie I ciśnienie skurczowe oraz średnie ciśnienie krwi były znamienne statystycznie wyższe niż w grupie II (ciśnienie skurczowe — I: 124,35±10,50 mmHg; II: 118,68±7,97 mmHg; p < 0,05; ciśnienie średnie — I: 97,80±8,90 mmHg; II: 92,72±6,85 mmHg; p < 0,05) (tab. 4).

Tabela 4. Ciśnienie tętnicze i występowanie nadciśnienia tętniczego w badanych grupach
Table 4. Blood pressure and incidence of arterial hypertension in the study groups

Ciśnienie tętnicze Blood pressure	Grupa I Group I (n = 171)	Grupa II Group II (n = 19)	Różnice istotne statystycznie Statistical significance (p < 0,05)
Ciśnienie skurczowe / Systolic blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	124,35 (125,00) ±10,50	118,68 (120,00) ±7,97	I-II
Ciśnienie rozkurczowe / Diastolic blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	79,65 (80,00) ±7,39	77,89 (80,00) ±5,85	ns.
Ciśnienie średnie / Mean blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	97,80 (96,66) ±8,90	92,72 (93,33) ±6,85	I-II
Nadciśnienie tętnicze / Arterial hypertension [n (%)]	29 (16,96)	1 (5,26)	ns.

Skróty jak w tabeli 1 / Abbreviations as in Table 1.

Porównując między sobą wartości ciśnienia tętniczego oraz występowanie nadciśnienia tętniczego w podgrupach wyodrębnionych według kryteriów narażenia na ołów, kadm i mangan z grupą kontrolną, wykazano, że:

- ciśnienie skurczowe było znamienne statystycznie wyższe w podgrupach A, B, D i E niż w grupie II — A: 126,50±9,57 mmHg; B: 124,40±10,64 mmHg; D: 126,79±10,90 mmHg; E: 124,12±12,15 mmHg; II: 118,68±7,97 mmHg; pA-II, B-II, D-II, E-II < 0,05;
- ciśnienie rozkurczowe było istotnie statystycznie niższe w grupie II niż w podgrupach A i D — A: 81±7,77 mmHg; D: 81,18±7,81 mmHg; II: 77,89±5,85 mmHg; pA-II, D-II < 0,05,
- średnie ciśnienie krwi było znamienne wyższe w podgrupach A, D i E w porównaniu do grupy II — A: 99,47±7,17 mmHg; D: 99,57±7,17 mmHg; E: 96,90±7,29 mmHg; II: 92,72±6,85 mmHg; pA-II, D-II, E-II < 0,05.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego była znamienne statystycznie wyższa w podgrupach A i D niż w grupie II (A: 20%; D: 21,43%; II: 5,26%; pA-II, D-II < 0,05), (tab. 5).

W analizie regresji logistycznej przeprowadzonej sposobem hierarchicznym z uwzględnieniem następujących parametrów toksykologicznych — tj. stężenia ołowiu i kadmu w krwi pełnej (Pb-B i Cd-B), manganu w surowicy (Mn-S), wolnych protoporfiryn w erytrocytach (FEP-E) oraz kwasu deltaaminoleulinowego w moczu (ALA-U) — otrzymano następujący model:

$$\text{logit } P(\text{NT}) = -4,67 + 0,01 \text{ Pb-B} + 0,51 \text{ Cd-B.}$$

Prawidłowe dopasowanie modelu potwierdza ją wartość statystyki χ^2 ($\chi^2 = 42,57$), współczynnik istotności statystycznej modelu ($p < 0,01$) oraz współczynniki istotności czynników Pb-B ($p < 0,01$) i Cd-B ($p < 0,01$). Na podstawie otrzymanego modelu wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie osób przewlekle narażonych na działanie metali ciężkich są wyższe stężenia ołowiu w krwi pełnej ($\text{OR}_u = 1,03$; $p = 0,009$) i wyższe stężenia kadmu w krwi pełnej ($\text{OR}_u = 1,67$; $p = 0,009$), (tab. 6).

Tabela 5. Ciśnienie tętnicze i występowanie nadciśnienia tętniczego w badanych podgrupach
Table 5. Blood pressure and incidence of arterial hypertension in individual study subgroups

Ciśnienie tętnicze Blood pressure	Podgrupa A Subgroup A (n = 15)	Podgrupa B Subgroup B (n = 17)	Podgrupa C Subgroup C (n = 16)	Podgrupa D Subgroup D (n = 28)	Podgrupa E Subgroup E (n = 25)	Podgrupa F Subgroup F (n = 20)	Grupa II Group II (n = 19)	Różnice istotne statystycznie Statistical significance (p < 0,05)
Ciśnienie skurczowe / Systolic blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	126,50 (130,00) ±9,75	124,40 (120,00) ±10,64	122,33 (125,00) ±11,63	126,79 (130,00) ±10,90	124,12 (130,00) ±12,15	123,75 (122,50) ±9,40	118,68 (120,00) ±7,97	A-II, B-II, D-II, E-II
Ciśnienie rozkurczowe / Dia- stolic blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	81,00 (80,00) ±7,77	80,54 (80,00) ±6,71	79,33 (76,00) ±7,76	81,18 (78,00) ±7,81	80,00 (80,00) ±7,96	80,50 (78,00) ±6,86	77,89 (80,00) ±5,85	A-II, D-II
Ciśnienie średnie / Mean blood pressure [mmHg] [X (Me)±SD]	99,47 (96,00) ±7,17	96,46 (93,00) ±7,72	96,00 (97,00) ±9,89	99,57 (97,00) ±7,17	96,90 (93,00) ±7,29	96,18 (94,00) ±7,44	92,72 (93,33) ±6,85	A-II, D-II, E-II
Nadciśnienie tętnicze / / Arterial hypertension [n (%)]	3 (20,00)	3 (17,65)	2 (12,50)	6 (21,43)	4 (16,00)	3 (15,00)	1 (5,26)	A-II, D-II

Tabela 6. Wyniki estymacji dla końcowego modelu otrzymanego w analizie regresji logistycznej, budowanego sposobem hierarchicznym**Table 6.** Results of estimation for the final model obtained in the logistic regression analysis in a hierarchic order

Parametry modelu Model parameters	Prawdopodobieństwo nadciśnienia tętniczego: P (NT) Probability of arterial hypertension: P (AH)		
	Wyraz wolny Intercept	Pb-B	Cd-B
Wartość estymatora / Value of the estimator	-4,67	0,01	0,51
Błąd standardowy / Standard error	1,38	0,001	0,20
p	0,008	0,009	0,009
Iloraz szans (przedział ufności -95%; +95%) (dla jednostkowej zmiany) / Odds ratio (confidence interval -95%; +95%) (for unit change)	0,01 (0,00; 0,15)	1,03 (1,01; 1,04)	1,67 (1,32; 2,09)
Iloraz szans (przedział ufności -95%; +95%) (dla zmiany rzędu zakresu) / Odds ratio (confidence interval -95%; +95%) (for range change)	-	127,31 (83,36; 427,06)	107,54 (82,92; 266,89)

Skróty jak w tabeli 1 / Abbreviations as in Table 1.

OMÓWIENIE

Spośród substancji, na które narażeni są pracownicy hut metali nieżelaznych, do najbardziej szkodliwych zalicza się: ołów, kadm i mangan. W Polsce obszary ekologicznego zagrożenia ołowiem obejmują ok. 11% najbardziej zaludnionej powierzchni kraju i dotyczą około 30% ludności. Komisja Toksykologii Środowiskowej PAN umieściła ołów na szóstym miejscu zagrożeń środowiskowych (8).

Emisja ołowiu do powietrza uległa w latach 1990–1996 zmniejszeniu w 41 krajach europejskich (w tym w Polsce) od 1 do 61% rocznie w stosunku do poprzedniego roku (9). Mimo że w związku z powyższym liczba przypadków zatruc ostrych ołowiem w Polsce w ciągu ostatnich 15 lat wykazuje trend malejący, to narażenie na ołów stanowi w naszym kraju nadal istotny problem zdrowotny, przede wszystkim w aspekcie narażenia przewlekłego (10). W licznych badaniach populacyjnych obserwuje się zwiększone ryzyko śmiertelności ogólnej z powodu przewlekłego narażenia na związki ołowiu.

British Regional Heart Study za stężenie niebezpieczne dla zdrowia uznaje stężenie ołowiu we krwi przekraczające 15,3 µg/dl, badanie NHANES II — 10 µg/dl, a badanie NHANES III — 2 µg/dl (11–13). Kadm uznaje się za jeden z najtoksyczniejszych metali. Wymienia się go na 7. miejscu Wykazu Substancji Toksycznych i Niebezpiecznych Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (14). Kadm jest obecnie zagrożeniem większym niż ołów, ponieważ w odróżnieniu od ołowiu obciążenie organizmu kadmem stopniowo się zwiększa (15).

Emisja kadmu do powietrza uległa w latach 1990–1996 w Europie zmniejszeniu od 1 do 21% rocznie

w stosunku do roku poprzedniego w 38 krajach, jednak w tym samym okresie w 5 krajach uległa zwiększeniu do 3% rocznie (9). Mimo ograniczenia (w większości krajów) emisji związków kadmu wciąż obserwuje się w wielu populacjach niepokojącą tendencję stopniowego wzrostu stężenia kadmu we krwi (16).

Mangan, w przeciwieństwie do wyłącznie toksycznie działających metali ciężkich typu ołów czy kadm, jest pierwiastkiem fizjologicznie obecnym w organizmie. Z uwagi na mnogość procesów w organizmie, w które zaangażowane są jony manganu, przez lata uważano, że nawet duży ich nadmiar nie skutkuje wystąpieniem niekorzystnych zmian w organizmie.

W momencie, gdy udowodniono bezsporną toksyczność związków ołowiu, czteroetyłek ołowiu dodawany jako środek przeciwstukowy do benzyn i olejów zastąpiono trikarbonylem cyklopentadienu manganu (methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl — MMT, wzór chemiczny: $\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{Mn}(\text{CO})_3$) (17). W efekcie tych zmian w ciągu ostatniego wieku wydobycie rud manganu wzrosło 30-krotnie. Konsekwencją stanowi wielokrotny, w ostatnich latach, wzrost stężenia jonów manganu (II) w atmosferze, wodzie pitnej i żywności (18).

Badania dotyczące wpływu ołowiu na układ krążenia są prowadzone od ponad 80 lat. Pierwsze sugestie dotyczące związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na ołów a występowaniem nadciśnienia tętniczego pojawiły się w raportach Harrisa i Mayera, odpowiednio w roku 1918 i 1927 (19). W 1935 roku Vigodortlichik przeprowadził pierwsze badanie epidemiologiczne wykazujące związek między ołowiem a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie

jednak pojawiały się badania niewykazujące takiej zależności, a niektóre także ją wykluczające (20). Również eksperymenty na szczurach prowadziły do niejednoznacznych rezultatów.

Obecnie przyjmuje się, że wpływ ołowiu na ciśnienie tętnicze jest zależny od wielkości dawki ekspozycyjnej oraz czasu narażenia. Jednorazowa ekspozycja na małą dawkę ołowiu stanowi przyczynę przemijającego efektu hipertensyjnego. Wysokie stężenia Pb, o wartościach powodujących zatrucie ostre, skutkują natomiast obniżeniem ciśnienia tętniczego. Małe dawki ołowiu podawane regularnie przez długi okres stanowią u zwierząt doświadczalnych przyczynę nadciśnienia tętniczego (10). Mimo to wciąż znaczenie narażenia na ołów w patogenezie nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia pozostaje nierozstrzygnięte. Wciąż pojawiają się sprzeczne doniesienia w tej kwestii.

Analogicznie, wciąż niewyjaśniona pozostaje rola wpływu kadmu na występowanie nadciśnienia tętniczego. Związek między długotrwałą ekspozycją na kadm a ciśnieniem krwi zauważono w wielu badaniach eksperymentalnych i epidemiologicznych prowadzonych m.in. na populacjach duńskiej, saudyjskiej, holenderskiej i fińskiej. W innych wielośrodkowych badaniach (tj. The Cadmibel Study, Public Health and Environmental Exposure to Cadmium Study Group czy Women's Health in Lund Area) związku takiego nie potwierdzono (21).

Znaczenie manganu w patogenezie nadciśnienia tętniczego dotychczas pomijano ze względu na dość niski stopień środowiskowego narażenia na niego. W obliczu zwiększających się stężeń związków manganowych w środowisku rola ta być może będzie większa niż dotychczas sądzono. Już bowiem w 1883 roku Kobert zaobserwował znamienny wzrost ciśnienia tętniczego u szczurów ekspozowanych na jony Mn^{2+} (5). Podobnie efekt hipertensyjny uzyskał u kotów w 1974 roku Kostial i wsp (5). Nie ma obecnie danych dotyczących wpływu manganu na ciśnienie tętnicze u osób zawodowo narażonych na związek Mn.

Dostępne dane dotyczące wpływu ołowiu, kadmu i manganu na wartość ciśnienia tętniczego i występowanie nadciśnienia tętniczego nie są więc jednoznaczne. Wynika to z tego, że interpretacja zależności między wpływem narażenia na metale a powstawaniem chorób układu krążenia u ludzi jest trudna. Na występowanie chorób układu krążenia ma bowiem wpływ współistnienie z ekspozycją na metale również innych czynników, takich jak spożywanie alkoholu, palenie tytoniu czy inne choroby metaboliczne i układowe. Ocenę zna-

czenia pojedynczego pierwiastka w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego utrudniać może ponadto ekspozycja na inne pierwiastki (22).

Z tego powodu interpretacja uzyskanych wyników w tego typu badaniach wymaga porównania grupy narażonej z odpowiednio dobraną grupą kontrolną, nie różniącą się pod względem podstawowych parametrów antropometrycznych, środowiskowego narażenia na metale, stosowania używek mogących istotnie wpływać na uzyskane wyniki czy też występowania innych chorób układowych czy metabolicznych (23). Mając na celu wnioskowanie na temat wpływu pojedynczego pierwiastka na funkcjonowanie organizmu należy pamiętać o wyselekcjonowaniu grupy, w stosunku do której można z dużym prawdopodobieństwem użyć określenia „grupa z izolowaną ekspozycją na dany pierwiastek”. Wymaga to, oprócz uwzględnienia pomiarów stężeń innych pierwiastków we krwi badanych, także zastosowania skomplikowanych metod statystycznych umożliwiających określanie tzw. niezależnych czynników ryzyka.

W obecnym badaniu porównywane grupy nie różniły się pod względem parametrów antropometrycznych. Mężczyźni włączeni do badania (zarówno z grupy I, jak i II) zamieszkiwali ten sam teren i w związku z tym nie różnili się wielkością narażenia środowiskowego i jego jakością. Z badania wykluczono osoby podające w wywiadzie chorobowym cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, niewydolność nerek, hipercholesterolemię, hipertriglicydemię i inne choroby metaboliczne mogące mieć wpływ na wyniki obecnego badania. Aby umożliwić wnioskowanie dotyczące wpływu pojedynczych pierwiastków na ciśnienie tętnicze, przyjmując za punkty odcięcia mediany stężeń ołowiu, kadmu oraz manganu, wyodrębniono podgrupy osób: narażonych wyłącznie na ołów, narażonych wyłącznie na kadm i narażonych wyłącznie na mangan, oraz przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej.

Zastosowanie powyżej uzasadnionej metodyki umożliwiło w ocenie autorów wiarygodną ocenę wpływu poszczególnych pierwiastków na ciśnienie krwi. Wykazano, że u osób zawodowo narażonych na działanie metali ciężkich częściej występują wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Szesnaście lat pracy w narażeniu na metale ciężkie skutkuje podwyższeniem wartości skurczowego ciśnienia tętniczego o około 6 mmHg, średniego ciśnienia krwi o około 5 mmHg, natomiast nie ulega zmianie ciśnienie rozkurczowe i nie dochodzi do zwiększenia częstości występowania nadciśnienia tętniczego.

Wyodrębnienie grup „z izolowaną ekspozycją na dany pierwiastek” na podstawie stężeń poszczególnych pierwiastków we krwi umożliwiło dokładniejszą analizę badanej grupy. Z badanych metali efekt hipertensyjny wywołują ołów i kadm. Nie potwierdzono hipertensyjnego działania manganu. Ciśnienie skurczowe ulega podwyższeniu w wyniku izolowanej ekspozycji na ołów, izolowanej ekspozycji na kadm, koekspozycji na ołów i kadm oraz koekspozycji na ołów i mangan. Nie stwierdza się natomiast istotnego wzrostu ciśnienia skurczowego w grupie osób narażonych jednocześnie na kadm i mangan, co może sugerować ochronne znaczenie jonów manganu podczas ekspozycji na kadm. Rolę taką mógłby potwierdzać mniejszy wzrost ciśnienia skurczowego podczas koekspozycji na ołów i mangan w porównaniu z izolowaną ekspozycją na ołów. Ciśnienie rozkurczowe jest wyższe u zawodowo narażonych na ołów oraz u zawodowo narażonych na ołów i kadm. Kadm wydaje się potęgować wzrost wartości ciśnienia rozkurczowego u osób ekspozycyjnych na ołów. Analogicznie zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwuje się podczas izolowanej ekspozycji na ołów oraz podczas koekspozycji na ołów i kadm.

Analizując uzyskane wartości ciśnienia rozkurczowego oraz częstości występowania nadciśnienia tętniczego, również można doszukiwać się ochronnej roli manganu. Nie stwierdzono bowiem istotnego wzrostu wartości ciśnienia rozkurczowego oraz częstszego występowania nadciśnienia tętniczego w grupie osób narażonych na ołów i mangan. Ciśnienie średnie ulega podwyższeniu podczas izolowanej ekspozycji na ołów, koekspozycji na ołów i kadm oraz koekspozycji na ołów i mangan. Również w aspekcie średniego ciśnienia krwi przede wszystkim hipertensynie oddziałuje ołów, kadm wydaje się nasilać efekt hipertensyny, natomiast mangan go osłabiać. Uogólniając, należy stwierdzić, że najwyższe wartości ciśnienia tętniczego obserwuje się u osób narażonych jednocześnie na ołów i kadm.

Na podstawie przeprowadzonej analizy regresji określono, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie osób przewlekłe narażonych na działanie metali ciężkich są wyższe stężenia ołowiu w krwi pełnej i wyższe stężenia kadmu w krwi pełnej. Wzrost stężenia ołowiu we krwi o 1 µg/l zwiększa 1,03 razy prawdopodobieństwo wystąpienia w przyszłości nadciśnienia tętniczego, a wzrost stężenia kadmu we krwi o 1 µg/l wiąże się ze zwiększeniem 1,67 razy ryzyka rozwoju choroby nadciśnieniowej. Na podstawie otrzymanych ilorazów ryzyka można wnioskować, że

u każdego badanego z grupy osób narażonych na przewlekłe działanie ołowiu prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest prawie 13 razy większe w porównaniu z każdym badanym z grupy kontrolnej, natomiast u każdego badanego z grupy osób narażonych na przewlekłe działanie kadmu prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest prawie 11 razy większe w porównaniu z każdym badanym z grupy kontrolnej. Uzyskany model może posłużyć jako pierwowzór do prowadzenia kolejnych badań mających na celu jego potwierdzenie, uzupełnienie czy weryfikację. Aktualnie daje możliwość predykcyjnego określania prawdopodobieństwa rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób zawodowo narażonych na przewlekłe działania ołowiu i kadmu.

WNIOSKI

U osób zawodowo narażonych na działanie metali ciężkich częściej występują wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Najwyższe wartości ciśnienia tętniczego obserwuje się u osób narażonych jednocześnie na ołów i kadm. Z badanych metali ciężkich największy efekt hipertensyjny wywołuje ołów. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie osób przewlekłe narażonych na działanie metali ciężkich są wyższe stężenia ołowiu w krwi pełnej i wyższe stężenia kadmu w krwi pełnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Murray C.J., Lopez A.D.: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–1276
2. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H., Banegas J.R., Giampaoli S., Joffres M.R. i wsp.: Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension* 2004;43:10–17
3. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. i wsp.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952
4. Mensah G.A., Croft J.B., Giles W.H.: The heart, kidney and brain as target organs in hypertension. *Curr. Probl. Cardiol.* 2003;28:156–193
5. Šarić M., Piasek M., Blanka M.: Ołów i mangan a układ krążenia — badania doświadczalne, wpływ warunków pracy i środowiska. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2001;10(2):168–173
6. Goch A., Goch J.H.: Rola ołowiu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2005;43(105): 351–353

7. Zawadzki M., Gać P., Poręba R., Andrzejak R.: Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym zwierząt poddawanych intoksykacji związkami manganu. *Med. Pr.* 2008;59(5):387–393
8. Gać P., Waliszewska M., Zawadzki M., Poręba R., Andrzejak R.: Neurologiczne skutki zawodowej ekspozycji na ołów. *Bezpiecz. Pr. Nauka Prakt.* 2008;7–8:14–17
9. EMEP: Monitoring and modelling of lead, cadmium and Merkury transboundary transport in the atmosphere of Europe. Raport EMEP Centres. MSC-E i CCC 1999;3
10. Zawadzki M., Poręba R., Gać P.: Mechanizmy i skutki toksycznego oddziaływania ołowiu na układ krążenia. *Med. Pr.* 2006;57(6):543–549
11. Pocock S.J., Shaper A.G., Ashby D., Delves H.T., Clayton B.E.: The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged British men. *Environ. Health Perspect.* 1988;78:23–30
12. Menke A., Muntner P., Batuman V., Silbergeld E.K., Guallar E.: Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006;114(13):1388–1394
13. Lustberg M., Silbergeld E.: Blood lead levels and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(21):2443–2449
14. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicologic Profile for Cadmium. ATSDR, Atlanta, GA (USA) 2003. Adres: <http://www.atsdr.cdc.gov/clist.html>
15. Martynowicz H., Skoczyńska A.: Toksyczność kadmu. Kadm i nadciśnienie tętnicze. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004;111(2):243–249
16. Nordberg G.F.: Combustion effluents and the human toxicology of cadmium. *Toxicol. Environ. Chem.* 1995;49:131–136
17. Langauer-Lewowicka H.: Mangan — zagrożenia środowiskowe. *Med. Środ.* 2004;7(1):65–68
18. Burgoa C.S.: Exposure to Manganese: Health Effects on the General Population, a Pilot Study in Central Mexico. *Environ. Res. Sect.* 2001;85:90–104
19. Goch A., Goch J.H.: Przewlekła ekspozycja na ołów a nadciśnienie tętnicze. *Lek. Wojsk.* 2004;80(2):85–87
20. Kasperczyk S., Dziwisz M., Kasperczyk A., Birkner E.: Wpływ ołowiu na występowanie nadciśnienia tętniczego. *Wiad. Lek.* 2002;Supl. 1:230–233
21. Jodkowska A.: Synteza tlenu azotu u osób narażonych zawodowo na działanie niektórych metali ciężkich [rozpawa doktorska]. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 2008
22. Poręba R.: Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u pracowników huty miedzi narażonych na działanie ołowiu [rozpawa doktorska]. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 2004
23. Jakubowski M.: Aktualne ryzyko wystąpienia skutków zdrowotnych w wyniku środowiskowego narażenia na metale ciężkie. *Med. Pr.* 2001;52(Supl. 1):11–18