

Aleksandra Kucharska

**Ocena stężenia białka C-reaktywnego  
i ultrasonograficznych wykładników  
miażdżycy u pacjentów z otyłością  
i zespołem metabolicznym**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Maciej Owecki

Zespół Opieki Zdrowotnej w Głogowie

Głogów 2010

# Podziękowania

Chciałabym bardzo podziękować promotorowi  
dr hab. n. med. Maciejowi Oweckiemu  
za wsparcie i cenne wskazówki, których udzielał mi podczas  
pisania mojej pracy doktorskiej.

# Spis treści

Wykaz skrótów użytych w pracy.....	5
1. Wstęp.....	7
1.1. Wprowadzenie.....	7
1.2. Definicja zespołu metabolicznego.....	7
1.3. Otyłość jako składowa zespołu metabolicznego.....	8
1.4. Historia kształtowania się pojęcia zespołu metabolicznego.....	10
1.5. Epidemiologia. Następstwa otyłości - chorobowość, śmiertelność.....	13
1.6. Zespół metaboliczny a rozwój miażdżycy.....	16
1.7. Białko C-reaktywne.....	17
1.8. Kompleks <i>intima media</i> .....	18
2. Cele pracy.....	21
3. Materiały i metody.....	22
3.1. Pacjenci.....	22
3.2. Metody.....	24
3.2.1. Wywiad.....	24
3.2.2. Badanie przedmiotowe.....	26
3.2.3. Badania laboratoryjne.....	26
3.2.4. Ultrasonografia tętnic szyjnych.....	28
3.2.5. Analiza statystyczna.....	28
4. Wyniki.....	29
4.1. Badania porównawcze grup.....	29
4.2. Badania porównawcze z podziałem na płeć.....	36
4.2.1. Badania porównawcze mężczyzn.....	36
4.2.2. Badania porównawcze kobiet.....	39

4.3. Badania porównawcze mężczyzn i kobiet.....	43
4.4. Badanie po wyłączeniu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 – wyeliminowanie wpływu cukrzycy na wyniki.....	45
4.5. Porównanie pacjentów z zespołem metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy.....	48
4.6. Ocena zależności między HS-CRP a składowymi zespołu metabolicznego i wybranymi pozostałymi badanymi parametrami.....	51
4.6.1. Grupa badana.....	51
4.6.2. Grupa badana bez chorych na cukrzycę typu 2.....	52
4.6.3. Chorzy na cukrzycę typu 2.....	54
4.6.4. Grupa kontrolna.....	55
4.6.5. Cała kohorta.....	56
4.7. Ocena zależności między IMT a składowymi zespołu metabolicznego i wybranymi pozostałymi badanymi parametrami.....	58
4.7.1. Grupa badana.....	58
4.7.2. Grupa badana bez chorych na cukrzycę typu 2.....	59
4.7.3. Chorzy na cukrzycę typu 2.....	60
4.7.4. Grupa kontrolna.....	61
4.7.5. Cała kohorta.....	62
4.8. Krzywa ROC i punkt odcięcia dla CRP.....	63
4.9. Podsumowanie wyników.....	65
5. Dyskusja.....	66
6. Wnioski.....	79
7. Streszczenie w języku polskim.....	80
8. Streszczenie w języku angielskim.....	82
9. Piśmiennictwo .....	84

# Wykaz skrótów użytych w pracy

1. ALAT - aminotransferaza alaninowa
2. AspAT - aminotransferaza asparaginowa
3. BMI - wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*)
4. CRP - białko C-reaktywne ( ang.: *C-reactive protein*)
5. EGIR – Europejska Grupa Badawcza ds. Insulinooporności (ang.: *The European Group for the Study of Insulin Resistance*)
6. ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang.: *European Society of Cardiology*)
7. FT4 - wolna tyroksyna
8. HbA1c - hemoglobina glikowana A1c
9. HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*)
10. HOMA-IR - Wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*)
11. HTZ - hormonalna terapia zastępcza
12. IDF - Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (ang.: *International Diabetes Federation*)
13. IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*)
14. LDL - lipoproteiny małej gęstości (ang.: *low density lipoproteins*)
15. NATPOL PLUS – badanie: Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca
16. NCEP ATP III - ( ang. *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* )
17. NHANES III - (ang.:*National Health and Nutrition Examination Survey III*)

18. OB - szybkości opadania krwinek czerwonych (odczyn Biernackiego)
19. POL-MONICA – badanie POL-MONICA
20. RR - ciśnienie tętnicze
21. TG - triglicerydy
22. TNF $\alpha$  - czynnik martwicy guzów alfa (ang.: *Tumor Necrosis Factor alpha*)
23. TSH - hormon tyreotropowy
24. WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang.: *World Health Organization*)
25. WHR - wskaźnik talia-biodra ( ang.: *waist to hip ratio*)
26. WOBASZ - Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

# 1. WSTĘP

## 1.1. Wprowadzenie

Zespół metaboliczny stanowi nałożenie się otyłości brzusznej i kilku innych, wzajemnie powiązanych ze sobą czynników chorobowych, które istotnie zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 i ich powikłań w organizmie człowieka. Przypuszczalnie, jedną z przyczyn tego stanu jest zwiększona aktywność cytokin zapalnych oraz nasilenie procesów zapalnych i miażdżycowych w organizmie pacjenta z zespołem metabolicznym, w przeciwieństwie do stosunkowo małego nasilenia zapalenia i miażdżycy w organizmie osoby otyłej, u której nie występują cechy zespołu metabolicznego.

## 1.2. Definicja zespołu metabolicznego

Pojęcie zespołu metabolicznego definiowano wielokrotnie, a kolejne kryteria rozpoznania budziły kontrowersje, więc zastępowano je nowszymi, ustalonymi na podstawie coraz nowocześniejszych badań. Dla potrzeb przedstawionej rozprawy doktorskiej posłużyłam się obowiązującą obecnie definicją, podaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (ang.: *International Diabetes Federation*, skrót: IDF) w 2005 roku. Według tej definicji, zespół metaboliczny można rozpoznać, gdy obwód pasa u mężczyzn i kobiet rasy kaukaskiej jest równy lub przekracza odpowiednio 94 i 80 cm oraz gdy występują dwie spośród pozostałych czterech patologii:

- Stężenie triglicerydów  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipertriglicydemii

- Stężenie HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) u mężczyzn i < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u kobiet lub leczenie dyslipidemii
- Skurczowe ciśnienie tętnicze  $\geq 130$  mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze  $\geq 85$  mmHg, lub leczenie hipotensyjne
- Glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu 2

### 1.3. Otyłość jako składowa zespołu metabolicznego.

Otyłość prosta to choroba przewlekła, charakteryzująca się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej (> 15% masy ciała dorosłego mężczyzny i >25% masy ciała dorosłej kobiety) i wskaźnikiem masy ciała BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (ang.: *Body Mass Index*) (WHO Raport 1997). BMI jest najczęściej stosowanym kryterium rozpoznawania otyłości, a podstawową zaletą wskaźnika jest prostota jego obliczania: wartość BMI wyliczamy poprzez podzielenie masy ciała wyrażonej w kilogramach przez wzrost w metrach, podniesiony do potęgi drugiej. Wartość BMI koreluje z epidemiologicznymi wskaźnikami chorobowości i umieralności z powodu chorób, będących następstwem otyłości, co uzasadnia powszechne użycie tego wskaźnika. Jednak należy pamiętać, że BMI staje się niewiarygodne w wielu sytuacjach, np. u osób ze zwiększoną masą mięśniową czy obrzękami. Dodatkowo, na interpretację wyniku BMI wpływa wiek: przy takiej samej masie ciała z wiekiem zwiększa się zawartość tłuszczu w stosunku do beztłuszczowej masy ciała, dlatego osoby młodsze i starsze, z takim samym BMI, mogą mieć różne proporcje mięśni i tkanki tłuszczowej w organizmie (Kuk, 2007).



Dla potrzeb klinicznych i epidemiologicznych dzieli się otyłość ze względu na stopień jej nasilenia; uwzględniając wartości BMI, na:

- otyłość I stopnia, gdy BMI wynosi 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>
- otyłość II stopnia, gdy BMI wynosi 35 -39,9 kg/m<sup>2</sup>
- otyłość III stopnia, gdy BMI wynosi  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

Wyniki wielu badań świadczą o patogennej roli tkanki tłuszczowej nagromadzonej w jamie brzusznej – dlatego właśnie zwiększenie jej ilości stanowi podstawę rozpoznania zespołu metabolicznego. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie jest ważne w praktyce klinicznej i stanowi podstawę do, adekwatnego wobec tego rozmieszczenia, podziału otyłości na: otyłość brzuszną, gdy tkanka tłuszczowa zgromadzona jest w obrębie talii, a obwód talii wynosi u kobiet  $\geq 80$  cm i u mężczyzn  $\geq 94$  cm (Alberti, 2005) oraz na otyłość udowo- pośladkową (tzw. gynoidalną), gdy tkanka tłuszczowa rozlokowana jest w obrębie bioder i ud (Egger, 2000) . Do różnicowania obydwu typów otyłości używany jest wskaźnik talia-biodra (WHR, ang.: *waist to hip ratio*), obliczany jako iloraz obwodów pasa i bioder;  $WHR > 0,8$  u kobiet i  $> 1,0$  u mężczyzn świadczy o obecności otyłości brzusznej .

Zagadnienie przyczyn rozwoju otyłości jest bardzo skomplikowane i jego omówienie przekracza zakres niniejszej rozprawy. W uproszczeniu można przyjąć, że przyczyną rozwoju otyłości jest nadmierna podaż pokarmów w stosunku do wydatku energetycznego, trzeba jednak pamiętać, że u podłoża otyłości leżą też czynniki genetyczne i nabyte. Otyłość dziedziczy się wielogenowo, a liczba genów i regionów chromosomalnych związanych z dziedziczeniem otyłości przekracza 600. Do nabytych czynników, powodujących otyłość, należą przede wszystkim złe nawyki żywieniowe, mała aktywność fizyczna, a dodatkowo stres, czynniki kulturowe czy leki.

#### 1.4. Historia kształtowania się pojęcia zespołu metabolicznego

Pojęcie zespołu metabolicznego pojawiło się w latach 80-tych ubiegłego wieku, a więc stosunkowo niedawno. Do wyodrębnienia zespołu metabolicznego, jako zespołu patologii towarzyszących otyłości, przyczyniły się przede wszystkim obserwacje epidemiologiczne – zwrócono uwagę na fakt wysokiej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i cukrzycę oraz na zwiększoną umieralność ludzi, u których występował specyficzny układ nieprawidłowości metabolicznych w powiązaniu z otyłością. Choć nie ulega wątpliwości, że spostrzeżenia epidemiologiczne, poczynione w drugiej połowie XX wieku, zapoczątkowały dyskusję nad zespołem metabolicznym, to jednak trzeba podkreślić, że zainteresowanie medycyny otyłością i powiązanimi z nią zmianami chorobowymi w organizmie człowieka rozpoczęło się znacznie wcześniej.

Początki badań związków otyłości z chorobami układu sercowo-naczyniowego sięgają XVII wieku i związane są z pracami holenderskiego uczonego Nicolaasa Tulpa. Uczony ten w „Obserwacjach medycznych” opisał przypadek otyłego chorego z mlecznym osoczem, który zmarł nagle na serce (Erkelens, 1993).

Nieco później, w XVIII wieku, Morgagni w dziele pt. „O siedzibie i przyczynach chorób badanych przez anatoma” przedstawił losy człowieka otyłego, z zaczerwienioną skórą twarzy i cierpiącego na kamicę pęcherza moczowego, który, mając 61 lat, skarżył się na bóle głowy i niezwykłą senność, a 2 lata później doznał udaru mózgu i zmarł. W badaniu pośmiertnym autor rozpoznał kamicę pęcherza moczowego, przekrwienie płuc, powiększenie serca i zmiany w tętnicach szyjnych, które dzisiaj określamy jako miażdżycowe. Już wtedy Morgagni wysunął tezę o związku między otyłością trzewną i nadciśnieniem tętniczym (Enzi, 2003).

Wiek XX to okres intensywnych badań epidemiologicznych i laboratoryjnych, które umożliwiły ukształtowanie pojęcia zespołu metabolicznego. Spośród licznych naukowców, zajmujących się tym zagadnieniem, wymienię tylko niektórych. Avogaro i Crepaldi w 1965 roku łączyli ze sobą występowanie hiperlipidemii, otyłości i cukrzycy i zasugerowali, że schorzenia te tworzą zespół (Avogardo, 1967). Niemal 20 lat później Hanefeld i Leonhardt jako pierwsi użyli sformułowania „zespół metaboliczny” oraz wymienili jego elementy: otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca, dna, nadciśnienie tętnicze, a w 1988 roku Reaven wprowadził pojęcie zespołu X (Hanefeld, 1981; Reaven, 1988).

W Polsce problematyką zespołu metabolicznego zajmował się między innymi profesor Jakub Węgielko, który ogłosił ponad 150 prac, głównie z dziedziny endokrynologii i diabetologii oraz przedstawił podział cukrzycy na dwa rodzaje: cukrzycę pierwotną (wyniszczającą) wieku dziecięcego i dorosłego oraz na cukrzycę skojarzoną z innymi chorobami, której definicja jest bardzo podobna do współczesnej definicji zespołu metabolicznego. Podział swój uzasadniał faktem, że cukrzyca, występująca z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, otyłością, kamicą pęcherzyka żółciowego i dną moczanową jest charakterystyczna dla pacjentów starszych, mających nadwagę (Węgielko, 1955).

Należy zaznaczyć, że sama idea istnienia zespołu metabolicznego wymagała stworzenia precyzyjnych kryteriów, które ten zespół pozwalałyby rozpoznać. Początkowo posiłkowano się opiniami ekspertów, jednak z upływem lat i postępem nauki zaczęto opracowywać ujednolicone kryteria rozpoznania. Było to potrzebne, przede wszystkim ze względu na rosnące oczekiwania społeczne, związane z potrzebami leczenia zespołu metabolicznego – i w konsekwencji zmniejszaniem chorobowości i umieralności ludności. W związku z powyższym, wiele międzynarodowych organizacji medycznych ogłaszało definicje zespołu metabolicznego, spośród których przytoczę kilka najważniejszych.

W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła definicję zespołu metabolicznego, według której do jego rozpoznania konieczne było stwierdzenie cukrzycy lub nieprawidłowej glikemii na czczo bądź zaburzeń tolerancji glukozy lub insulinooporności oraz, co najmniej dwóch, spośród następujących patologii:

- Nadciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 140$  mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mmHg lub stosowanie leków hipotensyjnych
- Otyłość z BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> i WHR  $> 0,85$  u kobiet i  $> 0,90$  u mężczyzn
- Mikroalbuminuria i wydalanie albumin z moczem  $> 20$   $\mu$ g/ min
- Triglicerydy  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,7$  mmol/l)
- Stężenie cholesterolu HDL  $< 35$  mg/dl ( $< 0,9$  mmol/l) u mężczyzn i  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l) u kobiet

Rozpoznanie zespołu metabolicznego na podstawie tej definicji okazało się stosunkowo trudne i było rzadkie, ze względu na ograniczone możliwości oznaczania wydalania albumin z moczem w codziennej praktyce lekarskiej.

W 2005 roku ogłoszono kryteria NCEP ATP ( *ang. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* ), zgodnie z którymi do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne było wykazanie trzech, spośród poniższych, nieprawidłowości:

- Otyłość brzuszna  $\geq 88$  cm obwodu talii u kobiet i  $\geq 102$  cm obwodu talii u mężczyzn
- Glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 6,1$  mmol/l) lub stosowanie leczenia hipoglikemizującego
- Ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 130$  mmHg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mmHg lub stosowanie leków hipotensyjnych
- Triglicerydy  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,7$  mmol/l) lub leczenie hipolipemizujące
- Cholesterol HDL  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l) u mężczyzn i  $< 50$  mg/dl ( $< 1,3$  mmol/l) u kobiet lub leczenie dyslipidemii

Definicja ta pozwalała na łatwiejsze rozpoznanie zespołu metabolicznego w porównaniu z wcześniejszą z roku 1999, ale jednocześnie dopuszczała możliwość stwierdzenia zespołu metabolicznego u pacjentów bez otyłości brzusznej.

Problem ten został rozwiązany w definicji Międzynarodowego Towarzystwa Diabetologicznego (IDF) z 2005 roku, cytowanej powyżej. Dodatkowo w definicji IDF, do kryteriów rozpoznania otyłości brzusznej, wprowadzono zróżnicowanie etniczne. Zaletą nowej definicji zespołu metabolicznego jest jej uproszczenie, co daje możliwość wykorzystywania jej, zarówno w badaniach naukowych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej, a co za tym idzie, wyłonienia jak największej grupy pacjentów z zespołem metabolicznym i włączenia ich do działań prewencyjnych oraz terapeutycznych.

#### 1.5. Epidemiologia. Następstwa otyłości - chorobowość i śmiertelność.

Otyłość i będący jej następstwem zespół metaboliczny są problemem ogólnoswiatowym. Powszechność otyłości i zespołu metabolicznego niesie za sobą konsekwencje o wymiarze społecznym, których znaczenie z każdym rokiem wzrasta.

Analiza danych z 8 krajów europejskich, dokonana przez EGIR (ang.: *The European Group for the Study of Insulin Resistance*), wykazała obecność zespołu metabolicznego u 26% kobiet i 41% mężczyzn powyżej 55 roku życia. W USA badanie NHANES III (ang.: *National Health and Nutrition Examination Survey III*) udowodniło, że na zespół metaboliczny cierpi 24,3% mężczyzn i 22,9% kobiet, a częstość jego występowania stale wzrasta, wraz z wiekiem człowieka (Ford, 2002). W Polsce, odsetek dorosłych mieszkańców, spełniających kryteria zespołu metabolicznego, wynosi od 19,9% do 23% mężczyzn oraz od 18,8% do 20% kobiet, a częstość jego rośnie z wiekiem, osiągając 44% u osób powyżej 50 roku życia: dane te uzyskano w badaniach NATPOL PLUS (*Nadciśnienie Tętnicze w Polsce*

*Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca*) oraz WOBASZ (*Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności*) (Zdrojewski, 2004).

Zgodnie z oczekiwaniami, częstość występowania otyłości jest jeszcze wyższa. Podaję, odpowiednio za cytowanymi wyżej źródłami, że otyłość centralna u mieszkańców Europy powyżej 55 roku życia występuje u 30% kobiet i 88% mężczyzn, w populacji białych Amerykanów u 46% ludności powyżej 65 roku życia, a w Polsce 52% populacji (60% mężczyzn i 50% kobiet) stanowią osoby z nadmierną masą ciała.

Nadwaga i otyłość są podstawowymi czynnikami rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu oraz wpływają na rozwój cukrzycy typu 2. Zaobserwowano, że zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe rośnie wraz z ze wzrostem masy ciała, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, a zależność ta staje się najwyraźniejsza u pacjentów, u których dodatkowo wystąpiły pozostałe cechy zespołu metabolicznego. Powyższe tezy udowodniono w szeregu badań klinicznych i epidemiologicznych, prowadzonych w Polsce i zagranicą. Poniżej przytaczam wnioski kilku, spośród licznych, opublikowanych dotychczas prac.

W badaniu mieszkańców Framingham w USA wykazano, że zapadalność na chorobę niedokrwinną serca jest dwukrotnie wyższa wśród otyłych mężczyzn i ponad dwupółkrotnie wyższa wśród otyłych kobiet (Jubert, 1983). W konsekwencji, zwiększona jest umieralność pacjentów otyłych, zaobserwowano, że śmiertelność wśród otyłych kobiet z powodu chorób sercowo-naczyniowych była czterokrotnie wyższa niż wśród kobiet z prawidłową masą ciała (Manson, 1995). Nieco inne wyniki uzyskali Gami i wsp., którzy udowodnili, że obecność zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i zgonu o 1,78 razy, w tym ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych 2,18 razy, a zgonów z powodów sercowo-naczyniowych 1,91 razy (Gami, 2007). Podobnie, w trwającym 10 lat badaniu

Hoorn, obejmującym populację holenderską, stwierdzono ponad dwukrotny wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym (Dekker, 2005), a obserwacje te potwierdzono przeprowadzonymi w Stanach Zjednoczonych badaniami *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III). (Ford, 2002)

Powyższe spostrzeżenia badaczy zagranicznych zostały potwierdzone wynikami prac, uzyskanymi w naszym kraju. Badania POL-MONICA wykazały, że ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród otyłych Polaków jest o 60% wyższe w porównaniu z mężczyznami z prawidłową masą ciała, a otyłe Polki umierają z tego powodu pięciokrotnie częściej niż kobiety o prawidłowym BMI (Rywik, 1996) .

Otyłość brzuszna jest również istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, przy czym, wystąpienie tej choroby u osoby otyłej, niemal zawsze pozwala na rozpoznanie zespołu metabolicznego oraz pogarsza rokowanie. Udowodniono, że prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 jest dwudziestokrotnie większe wśród osób z BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu z grupą osób z prawidłowym BMI (Field, 2001). Należy przy tym podkreślić, że jak najwcześniejsze wyłonienie zagrożonej cukrzycą grupy chorych i ich edukacja oraz leczenie, dają dobre rezultaty, szczególnie, gdy nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian naczyniowych i powikłań w układzie krążenia. Tezę tę jednoznacznie potwierdziły wyniki badań *Finnish Diabetes Prevention Study* przeprowadzonych w Finlandii: stosowanie diety, zmniejszenie masy ciała, wysiłek fizyczny i leczenie farmakologiczne istotnie zmniejszyły ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 (Lindstrom, 2005).

## 1.6 Zespół metaboliczny a rozwój miażdżycy

Osoby otyłe z cechami zespołu metabolicznego wykazują wysokie ryzyko rozwoju miażdżycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych. U podłoża miażdżycy i chorób, rozwijających się w następstwie otyłości, leży przede wszystkim nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej, która posiada zdolność wytwarzania wielu substancji o działaniu dokrewnym, zwanych adipocytokinami (Trayhurn, 2005). Należą do nich leptyna, rezystyna, adiponektyna, omentyna, wisfatyna, interleukina 6 oraz czynnik martwicy guzów alfa (TNF $\alpha$ , ang.: *Tumor Necrosis Factor alpha*) ( Ronti, 2006). Znaczna aktywność dokrewna komórek tłuszczowych trzewnych prowadzi do wielu nieprawidłowości biochemicznych i zaburzeń metabolizmu w całym organizmie człowieka. Przypuszczalnie, najistotniejszym rezultatem wzmożonej produkcji cytokin w tkance tłuszczowej jest uruchomienie przewlekłego procesu zapalnego (Wellen, 2003). Ponadto, cechą szczególną adipocytów, znajdujących się w jamie brzusznej, jest ich niska wrażliwość na działanie insuliny, czego konsekwencją jest rozwój tzw. insulinooporności, predysponującej do cukrzycy typu 2. Insulinooporność i cukrzyca nasilają aktywność zapalną cytokin, prowadząc w ten sposób do miażdżycy i jej licznych, niekorzystnych następstw klinicznych (Laclaustra, 2007). Otyłość trzewna prowadzi również do nieprawidłowości w gospodarce lipidowej, które dodatkowo i istotnie wpływają na rozwój miażdżycy i jej powikłań sercowo- naczyniowych. Należy zaznaczyć, że jednoczesne wystąpienie otyłości brzusznej, hiperglikemii z towarzyszącą insulinoopornością oraz dyslipidemii współoddziałuje w zakresie spotęgowania i przyspieszenia rozwoju zapalenia i miażdżycy.

Rozwój zmian miażdżycowych obejmuje ciąg wzajemnie powiązanych ze sobą zjawisk. Proces rozpoczyna się od uszkodzenia śródbłonna: przez turbulentny przepływ krwi w naczyniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, składniki dymu tytoniowego, stres



oksydacyjny, zmienione cząsteczki LDL, przeciwciała, zakażenia bakteryjne i wirusowe, produkty glikacji u osób z cukrzycą. Skutkiem uszkodzenia śródbłonka jest zmniejszone wytwarzanie tlenku azotu (NO), co prowadzi do skurczu naczyń, przerostu mięśni gładkich ściany naczyniowej, zwiększonej agregacji płytek i, w rezultacie, zwiększenia gotowości do powstawania zakrzepu. W dalszej kolejności przebiega proces przylegania, przechodzenia i przemiany monocytów w makrofagi, a w konsekwencji, powstawania komórek piankowatych, zawierających kropelki cholesterolu w cytoplazmie (Krauss, 2004). W ten sposób powstaje blaszka miażdżycowa, która powoduje, że ściana naczyń staje się twarda i krucha.

Powstawaniu blaszki miażdżycowej sprzyja stan zapalny w organizmie. Wzmocniona aktywność procesów zapalnych u otyłych ludzi może być mierzona za pomocą wielu białek osoczowych, których stężenia wzrastają proporcjonalnie do nasilenia zapalenia. Do substancji tych należą, między innymi białko C-reaktywne (CRP, ang.: *C-reactive protein*), interleukiny 6 i 18 oraz selektyna P.

### 1.7. Białko C-reaktywne (*C-reactive protein* skrót CRP)

Białko C-reaktywne jest białkiem ostrej fazy wytwarzanym pod wpływem cytokin zapalnych w wątrobie oraz w zmienionej miażdżycowo błonie wewnętrznej tętnic. Cząsteczka CRP jest pentamerem złożonym z 5 niekowalencyjnie połączonych pojedynczych łańcuchów polipeptydowych. CRP bierze udział w odporności nieswoistej organizmu: łącząc się z polisacharydami otoczek drobnoustrojów, aktywuje układ dopełniacza. Okres półtrwania CRP wynosi ok. 19 godzin. Stężenie CRP oznacza się w surowicy lub osoczu metodą immunochemiczną. Czułość oznaczania stężenia metodą ultra czułą (HS, ang.: *high sensitivity*) wynosi około 0,01 mg/l. Na stężenie CRP mogą wpływać: wiek, płeć, pora roku czy

aktywność fizyczna, ale również cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, HTZ (hormonalna terapia zastępcza), palenie tytoniu i BMI. Referencyjny zakres stężeń CRP wynosi od 0,08 do 3,1 mg/l. Stężenie 3,1-10 mg/l jest wykładnikiem stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, który ma wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Stężenie CRP jest również czynnikiem rokowniczym incydentów sercowo-naczyniowych, szacunkowe ryzyko wystąpienia takich incydentów jest niskie, gdy stężenie CRP wynosi mniej niż 1 mg/l, pośrednie, gdy mieści się między 1 a 3 mg/l i wysokie, gdy przekracza 3mg/l.

CRP jest nieswoistym markerem stanu zapalnego w organizmie, wywołanego przez zakażenia bakteryjne i wirusowe, pasożyty, choroby układowe tkanki łącznej, zapalenia jelit i trzustki, zawał mięśnia sercowego czy nowotwory złośliwe. Oznaczanie CRP jest przydatne w monitorowaniu dynamiki procesu zapalnego, a jego powrót do wartości prawidłowych świadczy o wygaśnięciu zapalenia. Poziom CRP ulega obniżeniu podczas leczenia statynami, fibratami oraz u chorych leczonych  $\beta$ -blokerami i stosujących dietę ubogo węglowodanową, bogatą w oleje roślinne i orzechy (Crawford, 2004; Braunwald, 2005).

#### 1.8. Kompleks *intima media*

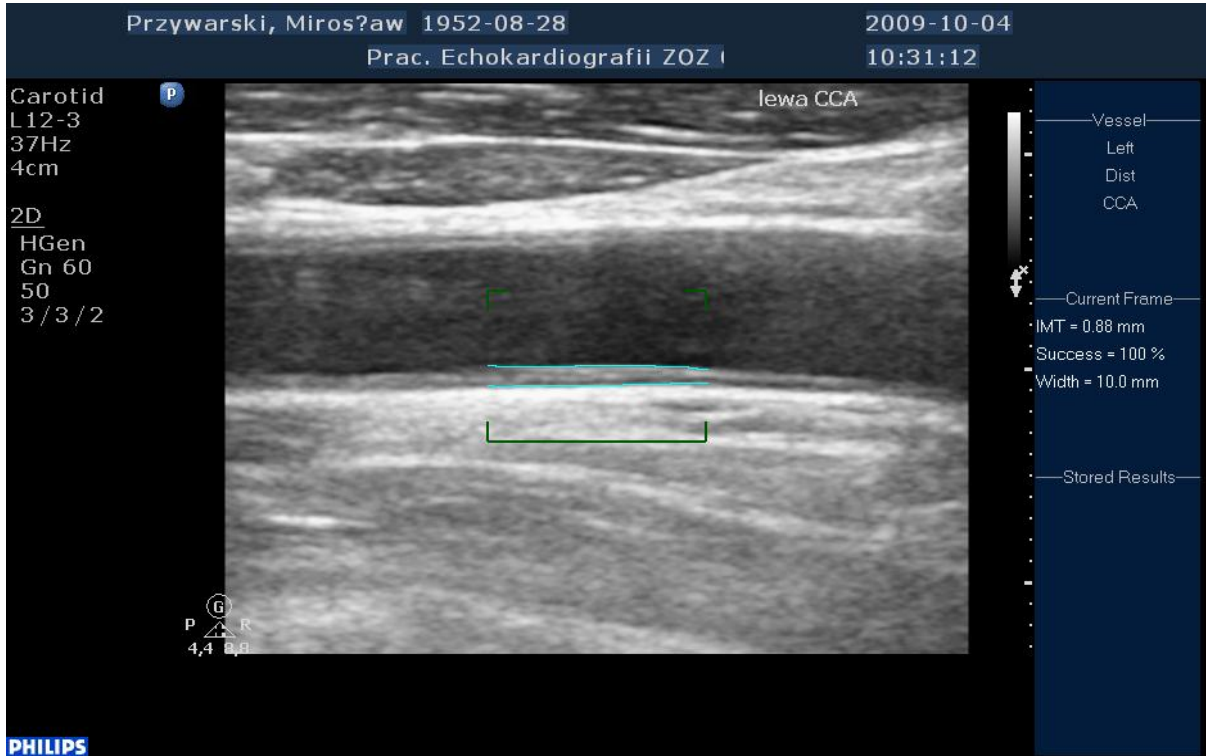
Zapóżyczony z języka angielskiego termin „grubość intima-media” lub „grubość kompleksu intima-media” (ang.: *Intima Media Thickness*, IMT) jest stosowany w nazewnictwie radiologicznym i odpowiada widocznym w badaniu ultrasonograficznym dwóm warstwom tętnicy: cieńszej błonie wewnętrznej (łac.: *tunica intima arteriae*) oraz grubszej, sprężystej i mięśniowej błonie środkowej (łac. *tunica media arteriae*). Pomiaru IMT dokonuje się w tętnicy szyjnej wspólnej (łac. *arteria carotis communis*), około 1-2 cm poniżej zatoki tętnicy szyjnej, badanie USG wykonywane jest głowicą liniową o wysokiej częstotliwości (5-10 MHz). W obrazie ultrasonograficznym IMT stanowi odległość między

początkowym echem błony wewnętrznej, a echem na granicy błony środkowej i błony zewnętrznej: widoczne są one odpowiednio, jako hiperechogenne jasne pasmo od strony światła naczyń oraz hipoechogenne ciemne pasmo, przylegające do jasnego, co ilustruje Ryc. 1. (Małek, 2009)

Ocena grubości kompleksu intima-media ma dużą wartość praktyczną. Grubość zwiększa się z wiekiem, u osób palących papierosy oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. U mężczyzn średnio IMT wynosi 0,7 mm, u kobiet 0,6 mm. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang.: *European Society of Cardiology*, ESC), ogłoszonymi w 2007 roku, wartość IMT powyżej 0,9 mm uważana jest za nieprawidłową i stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (Geroulakos, 1994, Hallerstad, 2004, Kitamura, 2005).

Pogrubienie kompleksu IMT jest pierwszym etapem rozwoju blaszki miażdżycowej. Blaszkę miażdżycową zdefiniować można jako pogrubienie IMT o 50% w stosunku do odcinka prawidłowego lub jako zmianę grubości  $> 1,2-2$  mm (Salonen, 1991). U podstaw rozwoju blaszki miażdżycowej leży przewlekły stan zapalny, toczący się w śródbłonku naczyń w odpowiedzi na uszkodzenia, spowodowane czynnikami ryzyka. Ten przewlekły stan zapalny ma niewielkie nasilenie, ale obejmuje swoim zasięgiem prawie cały śródbłonek. Białko C-reaktywne najlepiej oddaje nasilenie procesu zapalnego w organizmie i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym chorób sercowo-naczyniowych i ich powikłań, zarówno u ludzi zdrowych, jak i u pacjentów z chorobą wieńcową (Piechota, 2009).

**Ryc.1. Obraz z badania tętnicy szyjnej wspólnej i pomiar IMT (zaznaczonej niebieskimi liniami).**



## 2. CELE PRACY

Celem ogólnym pracy było badanie procesu nasilenia miażdżycy oraz zapalenia u ludzi otyłych, u których, w grupie badanej występował, a w grupie kontrolnej nie występował, zespół metaboliczny.

Cel ogólny pracy został uściślony w formie następujących celów szczegółowych:

1. badanie nasilenia procesu zapalnego mierzonego stężeniem HS-CRP u chorych z zespołem metabolicznym i z otyłością prostą oraz porównanie wyników obu grup
2. badanie związku obecności zespołu metabolicznego z grubością kompleksu *intima media* IMT w tętnicach szyjnych
3. sprawdzenie czy poszczególne składowe ZM wiążą się ze stężeniem HS-CRP
4. sprawdzenie czy poszczególne składowe ZM wiążą się z grubością IMT
5. zbadanie czy stężenie HS-CRP wiąże się z grubością IMT

### 3. MATERIAŁY I METODY

#### 3.1 Pacjenci

Wstępnym badaniom poddałam 589 otyłych osób (308 kobiet i 281 mężczyzn), hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Zespołu Opieki Zdrowotnej w Głogowie, w okresie od 09.2009 do 09.2010 roku. Za kryterium rozpoznania otyłości przyjęłam  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang.: *World Health Organization*, WHO). Do dalszych etapów badań zakwalifikowałam wyłącznie osoby, spełniające poniższe kryteria:

- $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- wiek między 50 a 75 rokiem życia,
- prawidłowa czynność nerek,
- wydolny układ krążenia,
- wydolny układ oddechowy,
- prawidłowa funkcja wątroby,
- nieobecność stanu zapalnego w organizmie spowodowanego zakażeniem lub chorobą układową.

Powyższe kryteria spełniło 138 osób, w tym 69 kobiet i 69 mężczyzn. Pozostali pacjenci nie zostali zakwalifikowani do dalszych etapów badania, a przyczynami wyłączenia ich były schorzenia, które wystąpiły niedługo przed lub w trakcie hospitalizacji: proces zapalny spowodowany infekcją (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, ropne zapalenie zęba, ropne zmiany w migdałkach podniebiennych, ostre zapalenie pęcherza moczowego,

odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia skórne, czyraki, stopa cukrzycowa), ostry incydent naczyniowy (dławica piersiowa, niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego), zapalenie żył kończyn dolnych, reumatoidalne zapalenie stawów i inne postacie zapaleń stawów lub kości (w tym zmiany zwyrodnieniowe, wywołujące odczyn ogólnoustrojowy). Zdyskwalifikowałam również pacjentów, u których występowała niewydolność serca, nerek lub wątroby oraz przewlekłe lub ostre choroby przewodu pokarmowego: zapalne choroby jelit, aktywna postać choroby wrzodowej, krwawiące żylaki odbytu. Do badania nie zostały również włączone osoby z przebytą lub obecną chorobą nowotworową. Ponadto, wykluczeni zostali pacjenci z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy i innymi patologiami układu dokrewnego jawnymi klinicznie. Z badania wyłączyłam również chorych na cukrzycę leczonych insuliną, ponieważ przyjmowanie egzogennej insuliny uniemożliwiłoby ocenę wskaźnika insulinooporności HOMA.

W związku z tym, że celem pracy były badania wpływu obecności zespołu metabolicznego na szereg wymienionych w rozdziale 2 parametrów, podzieliłam zgromadzonych pacjentów na dwie części: grupę badaną z zespołem metabolicznym oraz grupę kontrolną, składającą się z osób otyłych, które nie spełniały kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego. W skład obu grup wchodziły odpowiednio 96 (49 kobiet i 47 mężczyzn) i 42 osoby (20 kobiet i 22 mężczyzn).

**Cukrzyca typu 2.** W grupie badanej 40 osób chorowało na cukrzycę typu 2 leczoną preparatami doustnymi. Nie zostały one wykluczone z analizy, ponieważ cukrzyca typu 2 stanowi jeden z elementów wymaganych do rozpoznania zespołu metabolicznego. Obecność cukrzycy u części badanych pacjentów została jednak uwzględniona podczas interpretacji uzyskanych wyników, co zostanie przedstawione w kolejnych rozdziałach rozprawy. W grupie kontrolnej nie było osób z cukrzycą.

**Leki.** Wszyscy pacjenci w grupie badanej otrzymywali statyny i leki, obniżające ciśnienie tętnicze z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, w dawkach standardowych. W grupie kontrolnej 13 osób przyjmowało leki, obniżające ciśnienie tętnicze z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, w dawkach standardowych, nikt nie przyjmował statyn. Ze wskazań lekarskich i względów etycznych nie było możliwe przerwanie powyższego leczenia u żadnego z pacjentów w żadnej z grup; potencjalny wpływ stosowanej terapii na uzyskane wyniki zostanie omówiony w dalszej części pracy.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, a badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Orzeczenie nr 874/09).

## 3.2. Metody

### 3.2.1. Wywiad

Wywiad przeprowadzony został zgodnie z zasadami zbierania internistycznego wywiadu lekarskiego, ze szczególnym uwzględnieniem dolegliwości pacjentów i pytań, dotyczących otyłości oraz składowych zespołu metabolicznego. Dla standaryzacji pozyskiwanych od pacjentów informacji posługiwałam się opracowanym samodzielnie szczegółowym kwestionariuszem, który przedstawia Ryc. 2.



## Ryc. 2. Kwestionariusz badania podmiotowego

KARTA BADANIA NR.....	DATA BADANIA.....
Nazwisko i imię	
Adres	
Wiek	
Płeć	
Tel.	
WYWIAD CHOROBY (tak/nie/od kiedy/jaka choroba)	
Cukrzyca	
Sposób leczenia	
Czas trwania	
Nadciśnienie tętnicze	
Sposób leczenia	
Czas trwania	
Otyłość	
Czas trwania	
Maksymalna masa ciała	
Sposób leczenia(dieta/leki/operacje)	
Choroba niedokrwienna serca	
Choroba naczyń obwodowych	
Choroby płuc	
Choroby przewodu pokarmowego	
Choroby wątroby	
Choroby układu moczowego	
Choroby neurologiczne	
Choroby układowe	
Choroby nowotworowe	
Choroby stawów	
Dna moczanowa	
Choroby zakaźne	
Ciąża	
Ostatnia miesiączka	
Inne	
Obecnie pobierane leki(nazwa/dawka/czas brania)	
Użytki(tak/nie/ile/od kiedy)	
Alkohol	
Papierosy	
Inne	
WYWIAD RODZINNY(otyłość/nadciśnienie/cukrzyca)	
Rodzice	
Dziadkowie	
Rodzeństwo	
Dzieci	
BADANIE PODMIOTOWE (tak/nie/od kiedy)	
Ból głowy	
Osłabienie	
Męczliwość	
Pragnienie	
Poty	
Wielomocz	
Nykturia	
Świąd skóry	
Ból stawów	
Zaczerwienienie stawów, obrzęk	
Parestezje	
Zaburzenia wypróżniania	
Pogorszenie tolerancji wysiłku	
Temperatura	
Inne	

### 3.2.2. Badanie przedmiotowe

Badanie fizykalne przeprowadziłam zgodnie z zasadami ogólnego internistycznego badania lekarskiego, ze szczególnym uwzględnieniem objawów otyłości oraz składowych zespołu metabolicznego. Badania antropometryczne wykonałam trzykrotnie i z uzyskanych wartości obliczałam średnią arytmetyczną, którą przyjmowałam za wynik ostateczny. Masę ciała oceniałam z dokładnością 0,1 kg, a wzrost i obwody pasa oraz bioder z precyzją 0,1 cm. Kartę badania przedmiotowego przedstawia Ryc. 3.

#### **Ryc. 3.** Karta badania przedmiotowego

<b>BADANIE PRZEDMIOTOWE</b>
Masa ciała(kg)
Wzrost(cm)
BMI
Obwód pasa(cm)
Obwód bioder(cm)
WHR
RR
Tętno
Temperatura (st.C)
Budowa ciała
Skóra
Głowa
Szyja
Klatka piersiowa
Układ oddechowy
Układ krążenia
Jama brzuszna
Układ naczyniowy
Narząd ruchu
Układ nerwowy
Stan psychiczny

### 3.2.3. Badania laboratoryjne

Wszystkim pacjentom pobrano krew żylną z żyły przedramienia rano na czczo, po co najmniej 12 godzinach od ostatniego posiłku. Krew pełna posłużyła do badania morfologii z rozmazem oraz szybkości opadania krwinek czerwonych (odczyn Biernackiego, OB). Po odwirowaniu, w surowicy oznaczono stężenia białka C-reaktywnego, cholesterolu

całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (ang.: *high density lipoproteins*, lipoproteiny dużej gęstości), triglicerydów, insuliny, glukozy i hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c). Stężenie cholesterolu frakcji LDL (ang.: *low density lipoproteins*, lipoproteiny małej gęstości) wyliczyłam na podstawie stężeń pozostałych lipidów. Wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*, HOMA-IR) obliczałam ze wzoru Matthews:  $\text{glukoza [mmol/l]} \times \text{insulina [mJ/l]} \times 22,5^{-1}$  (Matthews, 1985). Dodatkowo, wszystkim pacjentom, u których nie występowała cukrzyca, wykonałam doustny test obciążenia 75 g glukozy. W celu wykluczenia patologii innych narządów i układów, oznaczyłam stężenia: aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT), kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, jonów sodu i potasu, hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (FT4). Badanie ogólne moczu uzupełniło diagnostykę laboratoryjną.

Wszystkie powyższe badania wykonałam w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ Głogów. Morfologię krwi oznaczałam automatem hematologicznym 5 DIFF Sysmex XS 800i (Sysmex, Japonia). Do wykonania pozostałych badań użyty został analizator biochemiczny Olympus AU 400 (Olympus, Japonia). Stężenie białka C-reaktywnego oceniałam wysokoczułą metodą immunoturbidymetryczną (ang.: *high sensitivity C-reactive protein*, HS-CRP) odczynnikami firmy Beckman-Coulter (Japonia). Czulość analityczna metody oznaczania HS-CRP wynosiła 0,08 mg/l, wewnętrzny współczynnik zmienności (ang.: *intra-assay coefficient of variation*) równał się <9%, a zewnętrzny współczynnik (ang.: *inter-assay coefficient of variation*) wyniósł <6,5%. Stężenie insuliny oznaczyłam za pomocą analizatora immunochemicznego Cobas E 411 metodą elektrochemiluminescencji. Czulość analityczna metody oznaczania insuliny wynosiła 0,2  $\mu\text{U/ml}$ , wewnętrzny współczynnik zmienności (ang.: *intra-assay coefficient of variation*) równał się <6%, a zewnętrzny współczynnik (ang.: *inter-assay coefficient of variation*) wyniósł <3%.

### 3.2.4. Ultrasonografia tętnic szyjnych

Badanie ultrasonograficzne obejmowało pomiar grubości kompleksu intima-media. Każdorazowo badanie przeprowadzałam na wysokości tętnicy szyjnej wspólnej, 2 cm poniżej opuszki. Ultrasonografię wykonałam wyprodukowanym w 2009 roku echokardiografem PHILIPS HD 15 (Philips, USA), używając głowicy liniowej o regulowanej częstotliwości ultradźwięków od 3 do 12 MHz i stosując częstotliwość 7 MHz. Automatycznie przeprowadzony pomiar IMT, wykonano z zastosowaniem oprogramowania QLAB (Strain Quantification). Pomiaru dokonywałam obustronnie trzykrotnie, a następnie obliczałam średnią arytmetyczną z trzech wyników uzyskanych po danej stronie, tak obliczoną średnią przyjmowałam za wynik ostateczny.

### 3.2.5. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiam jako średnią, odchylenie standardowe i medianę. Testem Shapiro-Wilka wykazałam brak zgodności rozkładu badanych cech z rozkładem normalnym. W konsekwencji, do analizy porównawczej między grupami użyłam testu Manna-Whitneya. Do badania występowania zależności między cechami ilościowymi w grupach, użyłam współczynnika korelacji Spearmana. W celu wyznaczenia wartości CRP różnicującej grupy zastosowałam krzywą ROC. Za znamienne statystycznie przyjąłm wartość  $p < 0,05$ . Analizy porównawcze między grupami przeprowadziłam dla obu płci razem oraz dla każdej płci osobno, ponieważ metabolizm mężczyzn i kobiet różni się, w związku z czym relacje zachodzące u jednej płci, mogły być nieobecne u drugiej. Ponadto w grupie badanej wydzieliłam chorych na cukrzycę, ponieważ obecność tej patologii, znacząco wpływa na wszystkie procesy zachodzące w organizmie – i wymaga odpowiedniej interpretacji.

## 4. WYNIKI

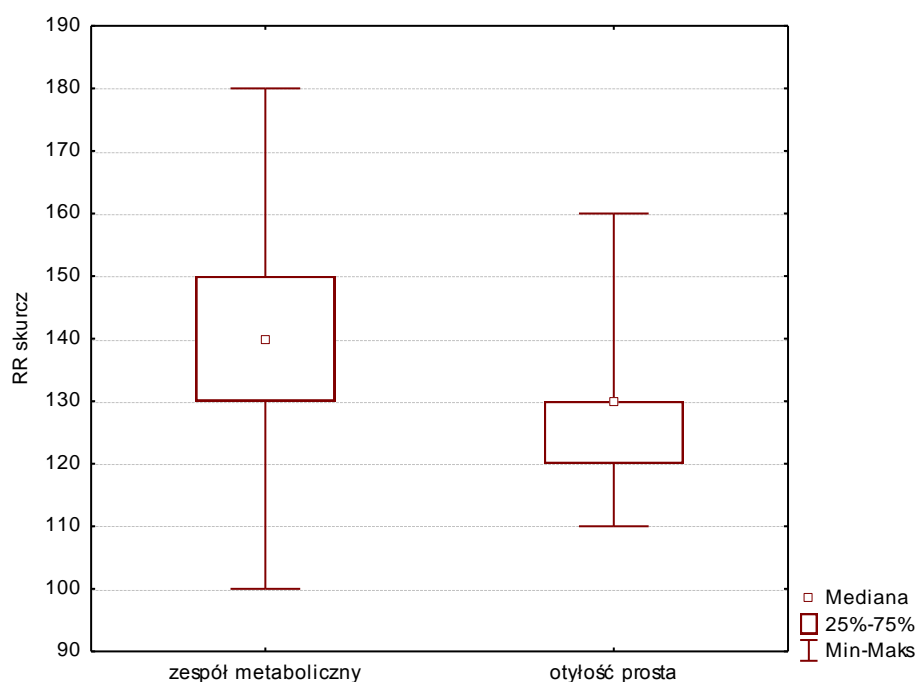
### 4.1. Badania porównawcze grup

Zgodnie z przyjętymi założeniami, grupy - badana i kontrolna - nie różniły się wiekiem, masą ciała, wzrostem, BMI oraz obwodem pasa i bioder – parametry antropometryczne w obu grupach przedstawia tabela 1. Jednak, mimo braku różnic antropometrycznych, wśród pacjentów grupy badanej stwierdziłam wyższe ciśnienie tętnicze, co przedstawiam również w tabeli 1 oraz na rycinach 4 i 5 ( $P < 0,01$ ). Grubość IMT nie różniła obu grup,  $P > 0,05$  (Tab. 2), natomiast stężenie HS-CRP było znacząco wyższe wśród pacjentów z zespołem metabolicznym,  $P = 0,001$ , przy jednoczesnym braku różnic między innymi wykładnikami stanu zapalnego – leukocytozą i OB,  $P > 0,05$  (Tab. 3 i Ryc. 6). W grupie badanej wykazałam obecność wyższych stężeń triglicerydów i niższych cholesterolu HDL ( $P < 0,001$ ); różnice, które wystąpiły między stężeniami lipidów w obu grupach, zostały szczegółowo zilustrowane w (Tab. 4 oraz na Ryc. 7 i 8). Ponadto, parametry gospodarki węglowodanowej: stężenia insuliny, HbA1c, glukozy na czczo i w 120 min. testu doustnego obciążenia glukozą, były znacząco wyższe w grupie badanej,  $P < 0,001$  (Tab.5, Ryc.9 i 10). W konsekwencji, w grupie badanej zaobserwowałam znacznie wyższy wskaźnik insulinooporności HOMA-IR ( $P < 0,001$ , Ryc. 11).

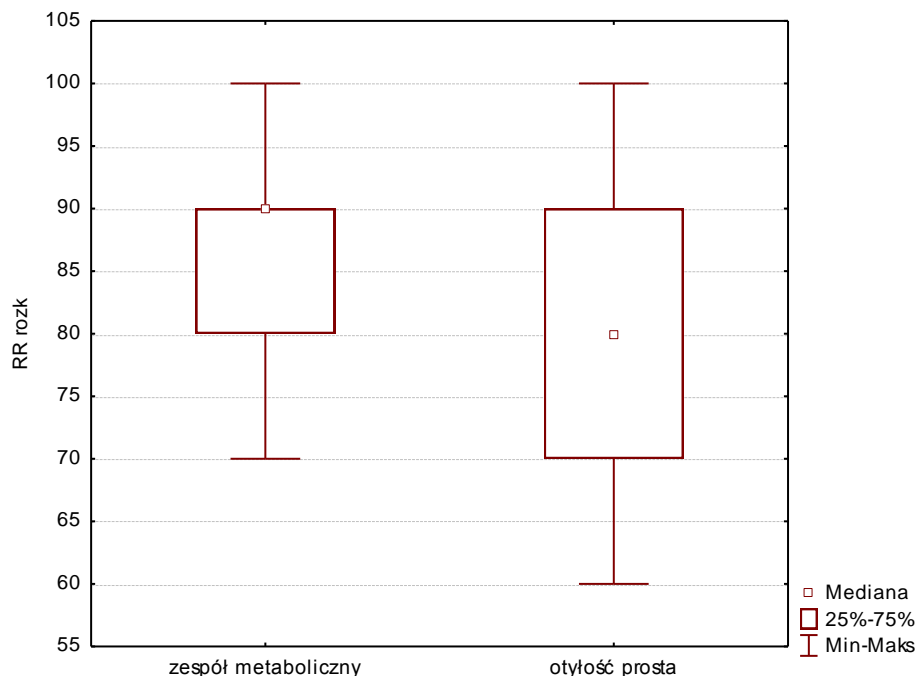
**Tabela 1.** Parametry antropometryczne i ciśnienie tętnicze w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze .

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Wiek (lata)	62±7,4;61	61±6,8;60	0,5022
Masa (kg)	94,6±11,9;93	94,0±8,4;96	0,7222
Wzrost (m)	1,66±0,07;1,67	1,69±0,06;1,70	0,0762
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,22±3,87;33,22	32,80±2,47;32,46	0,0836
Obwód pasa (cm)	110,5±11,8;110,5	107,0±7,2;108,0	0,1147
Obwód bioder (cm)	110,8±8,9;109,5	108,0±7,1;107	0,0991
WHR	0,99±0,07;1,00	0,99±0,07;1,01	0,9406
RR skurczowe (mmHg)	139±14;140	128±13;130	<b>&lt;0,0001</b>
RR rozkurczowe (mmHg)	86±7,2;90	80±9,8;80	<b>0,0012</b>

**Ryc. 4.** Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej,  $P<0,001$ . Test U Manna-Whitneya.



**Ryc. 5.** Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) wśród pacjentów w grupie badanej i kontrolnej,  $P=0,0012$ . Test U Manna-Whitneya.



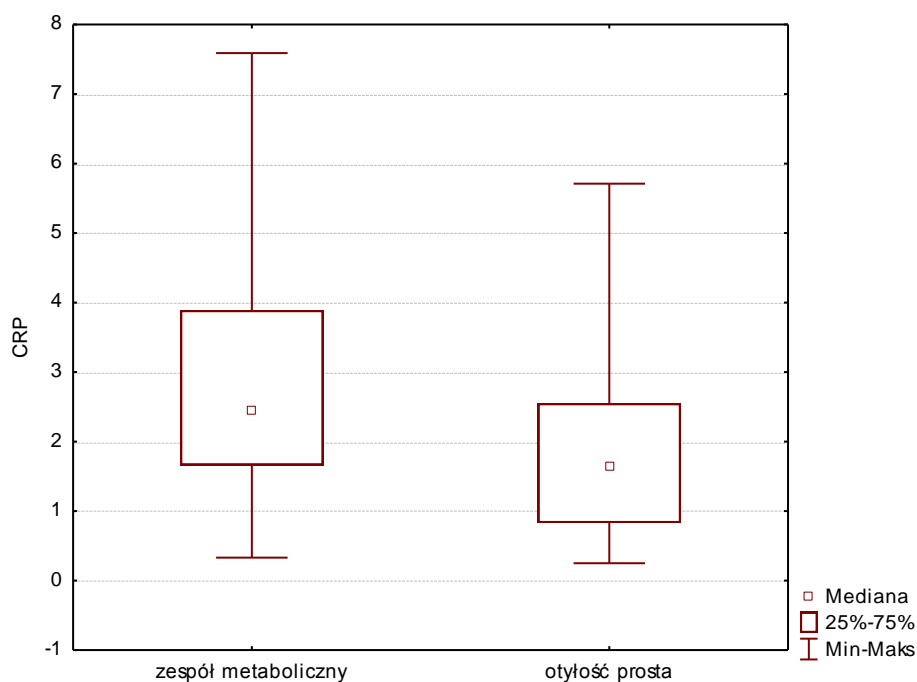
**Tabela 2.** Pomiar grubości kompleksu intima media (IMT, ang.: *Intima Media Thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya.

Parametr	ZM	Otyłość prosta	$P$
IMT (prawa) (mm)	0,72±0,01;0,70	0,73±0,02;0,72	0,2221
IMT (lewa) (mm)	0,88±0,02;0,84	0,82±0,01;0,82	0,8365

**Tabela 3.** Wykładniki stanu zapalnego w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*), OB (*Odczyn Biernackiego*).

Parametr	ZM	Otyłość prosta	poziom p
CRP (mg/l)	2,78±1,55;2,45	1,81±1,24;1,64	<b>0,0012</b>
OB (mm/godz)	13±9;10	13±9;10	0,9675
Leukocyty (tys/ml)	7,3±1,5;7,4	6,6±1,7;6,9	0,0926

**Ryc. 6.** Stężenie HS-CRP (mg/l) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej,  $P=0,0012$ . Test U Manna-Whitneya.

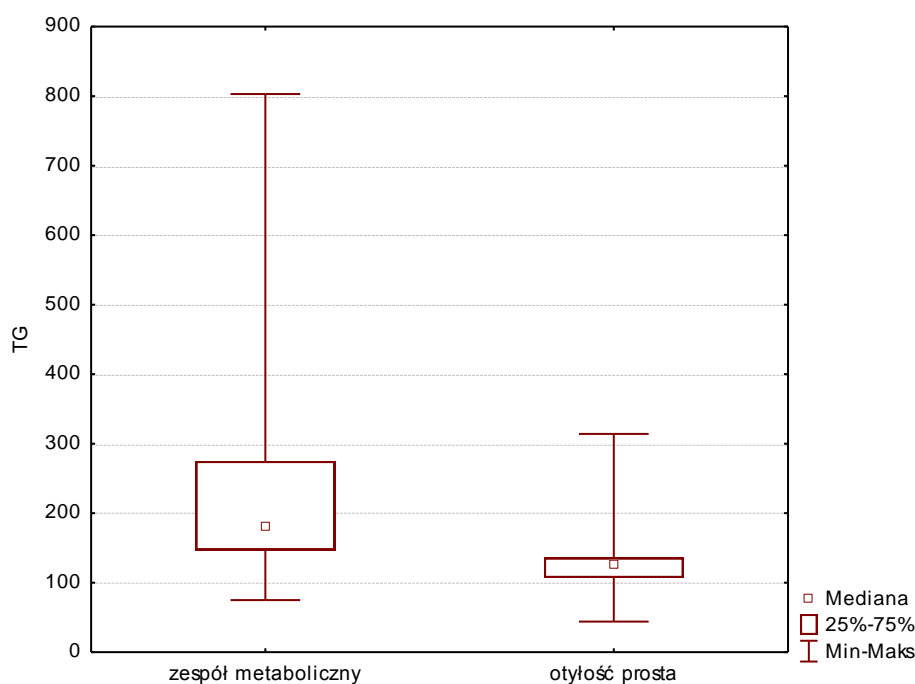




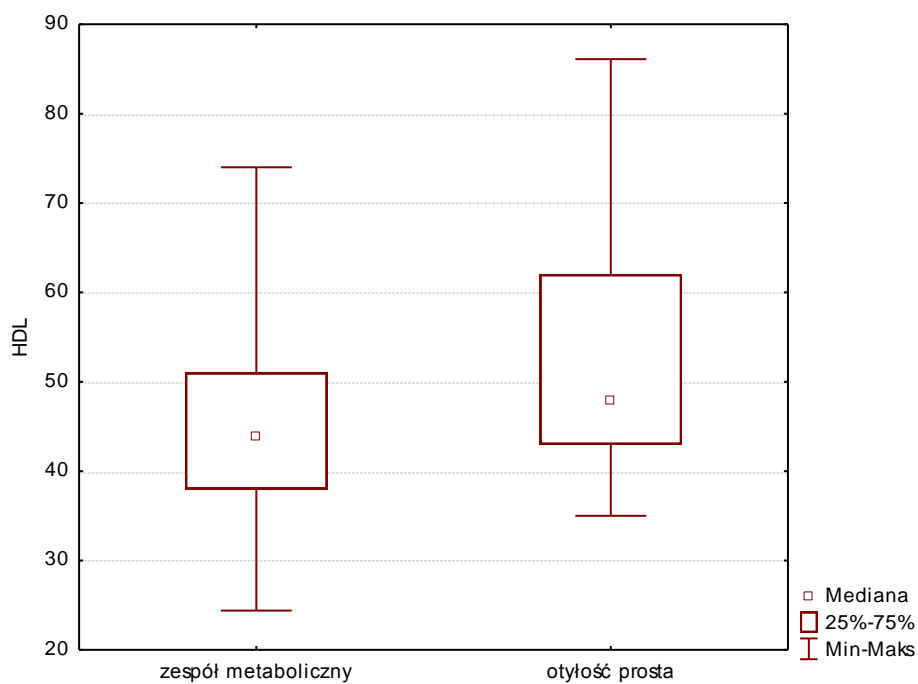
**Tabela 4.** Profil lipidowy i parametry gospodarki węglowodanowej w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym; (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Parametr	ZM	Otyłość prosta	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	196±52;186	194±42;191	0,9954
TG (mg/dl)	226±125;181	125±45;125	<b>&lt;0,0001</b>
HDL (mg/dl)	45±9,5;44	52±11;48	<b>0,0048</b>
Insulina (uIU/ml)	15,6±14,0;11,8	11,7±13,7;8,4	<b>0,0093</b>
HbA1c (%)	6,69±1,81;6,2	5,82±0,63;5,65	<b>0,0003</b>
HOMA	4,83±5,75;3,08	2,55±3,04;1,88	<b>&lt;0,0001</b>
p.glukozy 0 (mmol/l)	6,8±3,6;5,6	4,8±0,4;4,8	<b>&lt;0,0001</b>
p.glukozy 120 (mmol/l)	8,4±2,5;7,9	6,1±1,3;6,2	<b>&lt;0,0001</b>

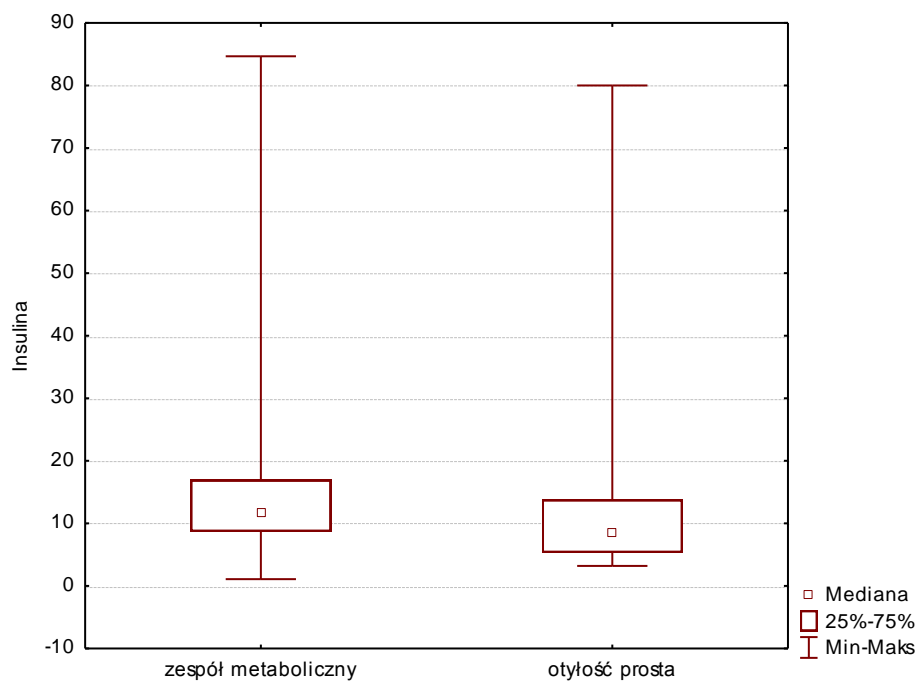
**Ryc. 7.** Stężenie TG triglicerydów (mg/dl) u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej,  $p < 0,0001$ . Test U Manna-Whitneya.



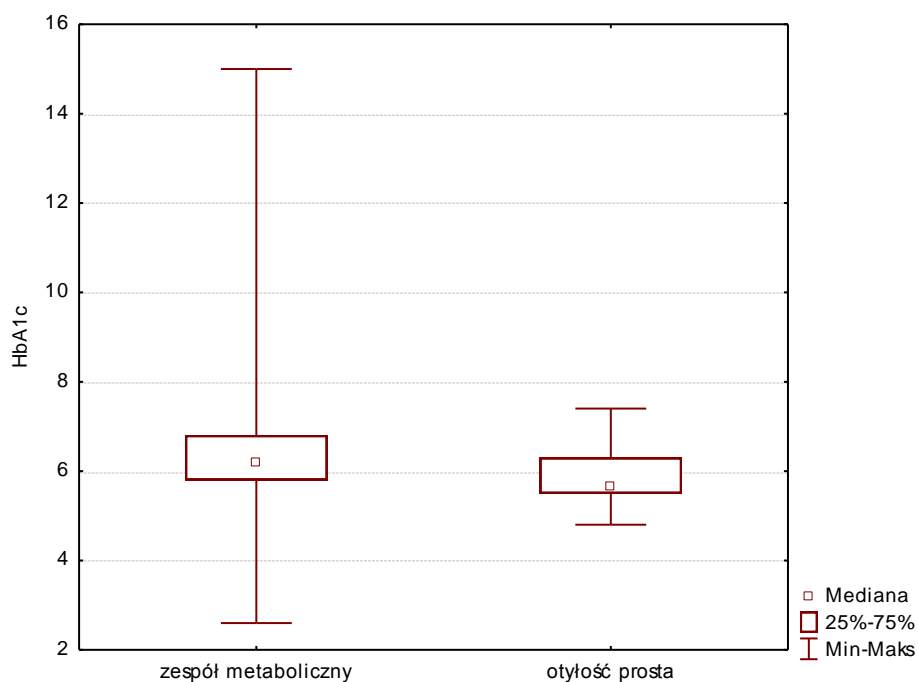
**Ryc. 8.** Stężenie HDL (mg/dl) lipoproteiny dużej gęstości (ang.:*high density lipoproteins*) w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0048$ . Test U Manna-Whitneya.



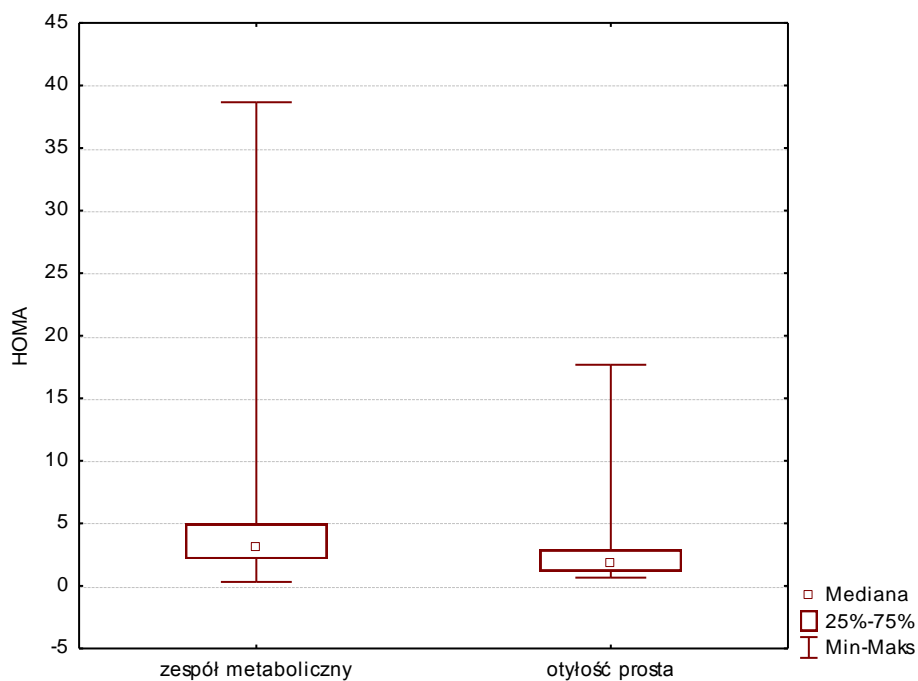
**Ryc. 9.** Stężenie insuliny (uIU/ml) w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0093$ . Test Manna-Whitneya.



**Ryc. 10.** HbA1c (%) hemoglobina glikowana w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0003$ . Test U Manna-Whitneya.



**Ryc. 11.** Wskaźnik insulinooporności HOMA w grupie badanej i kontrolnej,  $p<0,0001$ . Test U Manna-Whitneya.



## **4.2. Badanie porównawcze z podziałem na płeć**

Metabolizm mężczyzn i kobiet jest pod wieloma względami odmienny, różne też mogą być predyspozycje do rozwoju miażdżycy i zapalenia w zależności od masy ciała u obu płci. W związku z powyższym, pacjentów z obu grup poddałam analizie z podziałem na płeć.

### **4.2.1. Badania porównawcze mężczyzn**

Mężczyźni, w grupie badanej, cechowali się wyższym ciśnieniem tętniczym i większym obwodem pasa,  $P < 0,05$  pozostałe parametry antropometryczne nie miały, różnicującego grupy charakteru,  $P > 0,05$  (Tab.5). Grubość IMT oraz wykładniki stanu zapalnego w obu grupach również nie różniły się,  $P > 0,05$  (Tab. 6 i 7). Ponadto, u mężczyzn z zespołem metabolicznym wystąpiły: wyższe stężenie TG i niższe HDL (Tab. 8) oraz wyższe stężenia insuliny, HbA1c, glukozy na czczo i w teście doustnego obciążenia glukozą (Tab. 8).

**Tabela 5.** Parametry antropometryczne oraz ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe u mężczyzn z podziałem na grupę badaną i kontrolną. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze .

Parametr	ZM m	Otyłość prosta	poziom p
Wiek (lata)	59±6,7;58	62±6,4;62	0,1539
Masa (kg)	99,8±11,1;99	96,2±6,2;97	0,2511
Wzrost (m)	1,72±0,04;1,72	1,71±0,05;1,71	0,4864
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,6±3,6;32,5	32,7±1,9;32,6	0,6662
Obwód pasa (cm)	113,4±9,4;112,0	109,1±5,9;109,5	<b>0,0363</b>
Obwód bioder (cm)	108,8±7,8;108,0	105,9±5,5;105,0	0,1263
WHR	1,04±0,05;1,03	1,03±0,04;1,02	0,6661
RR skurcz (mmHg)	140±15;140	128±13;130	<b>0,0022</b>
RR rozk (mmHg)	87±7;90	80±10;80	<b>0,0059</b>

**Tabela 6.** Ultrasonografia tętnic szyjnych metodą Dopplera. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*).

Parametr	ZM m	Otyłość prosta	poziom p
IMT (prawa) (mm)	0,89±0,02;0,90	0,85±0,02;0,82	0,8618
IMT (lewa) (mm)	0,80±0,02;0,80	0,90±0,01;0,89	0,8365

**Tabela 7.** Wykładniki stanu zapalnego u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), OB (*Odczyn Biernackiego*)

Parametr	ZM m	Otyłość prosta	poziom p
CRP (mg/l)	2,77±1,74;2,38	2,03±1,23;1,77	0,0868
OB. (mm/godz)	10±8;8	15±9;12	0,0865
Leukocyty (tys/ml)	7,0±1,5;7,1	7,0±1,5;7,3	0,7039

**Tabela 8.** Profil lipidowy i parametry gospodarki węglowodanowej u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości ( ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym; (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Parametr	ZM m	Otyłość prosta	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	194±47;188	196±42;191	0,8822
TG (mg/dl)	234±144;179	133±47;128	<b>0,0003</b>
HDL (mg/dl)	44±9,2;43	49±9;47	<b>0,0241</b>
Insulina (uIU/ml)	17,48±16,24;12,45	12,79±15,71;9,2	<b>0,0481</b>
HbA1c (%)	6,65±2,0;6,2	5,81±0,64;5,65	<b>0,0141</b>
HOMA	5,11±6,21;3,55	2,79±3,46;2,03	<b>0,0017</b>
p.glukozy 0 (mmol/l)	6,5±2,8;5,6	4,9±0,3;4,9	<b>0,0005</b>
p.glukozy 120 (mmol/l)	8,2±2,4;7,2	6,4±1,3;6,7	<b>0,0083</b>

#### 4.2.2. Badania porównawcze kobiet

Kobiety w grupie badanej cechowały się wyższym ciśnieniem tętniczym i większym wskaźnikiem WHR,  $P=0,01$ , niż te w grupie kontrolnej, pozostałe parametry antropometryczne nie różnicowały pacjentek danych grup,  $P>0,05$  (Tab. 9). Nie było też różnic w grubości IMT,  $P>0,05$  ( Tab. 10 ), natomiast stężenia HS-CRP i leukocytów oraz szybkość OB okazały się wyższe u kobiet z zespołem metabolicznym,  $P<0,05$  (Tab. 11, Ryc. 12-14). Poza tym, odnotowano również odmienne stężenia parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidów –a wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tabela 9.** Parametry antropometryczne oraz ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe u kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze .

Parametr	ZM k	Otyłość prosta	poziom p
Wiek (lata)	65±7,2;66	60±8;57	0,069196
Masa (kg)	89,7±10,6;89,0	87,7±10,6;86,5	0,7824
Wzrost (m)	1,60±0,05;1,60	1,63±0,07;1,64	0,3027
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,8±4,0;33,6	32,8±3,6;31,2	0,1155
Obwód pasa (cm)	107,8±13,3;105	101,2±7,6;99,0	0,1473
Obwód bioder (cm)	112,8±9,5;112,0	113,6±8,6;113,5	0,6536
WHR	0,95±0,06;0,94	0,89±0,04;0,89	<b>0,0191</b>
RR skurcz (mmHg)	138±12;140	127±13;120	<b>0,0122</b>
RR rozk (mmHg)	86±6,8;90	80±8;80	0,0756

**Tabela 10.** Ultrasonografia tętnic szyjnych metodą Dopplera. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: IMT grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*)

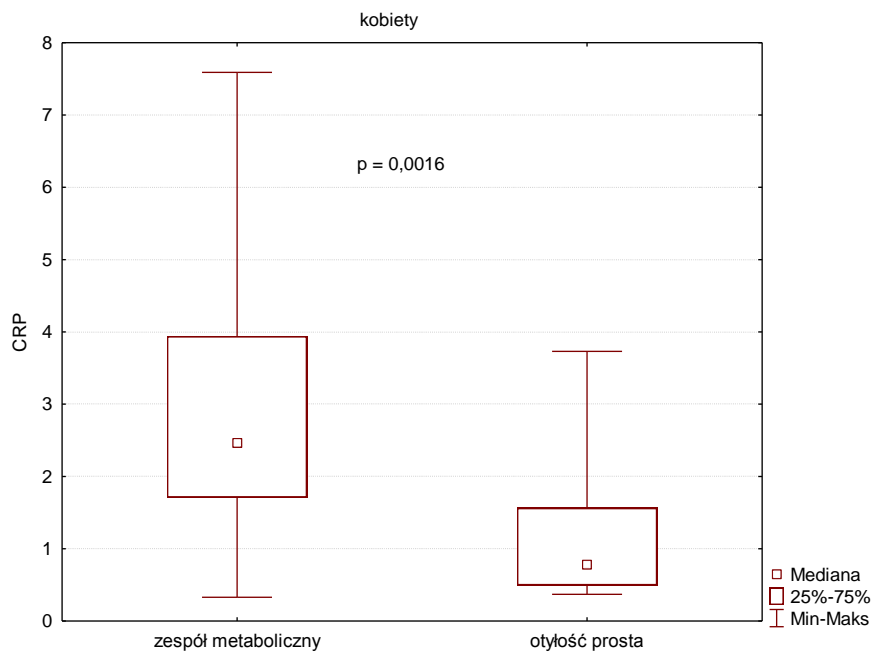
Parametr	ZM k	Otyłość prosta	poziom p
IMT (prawa) (mm)	0,82±0,02;0,80	0,70±0,01; 0,72	0,3699
IMT (lewa) (mm)	0,83±0,02;0,85	0,80±0,01; 0,83	0,8365

**Tabela11.** Wykładniki stanu zapalnego u kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano dane obu grup przy pomocy testu U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), OB (*Odczyn Biernackiego*).

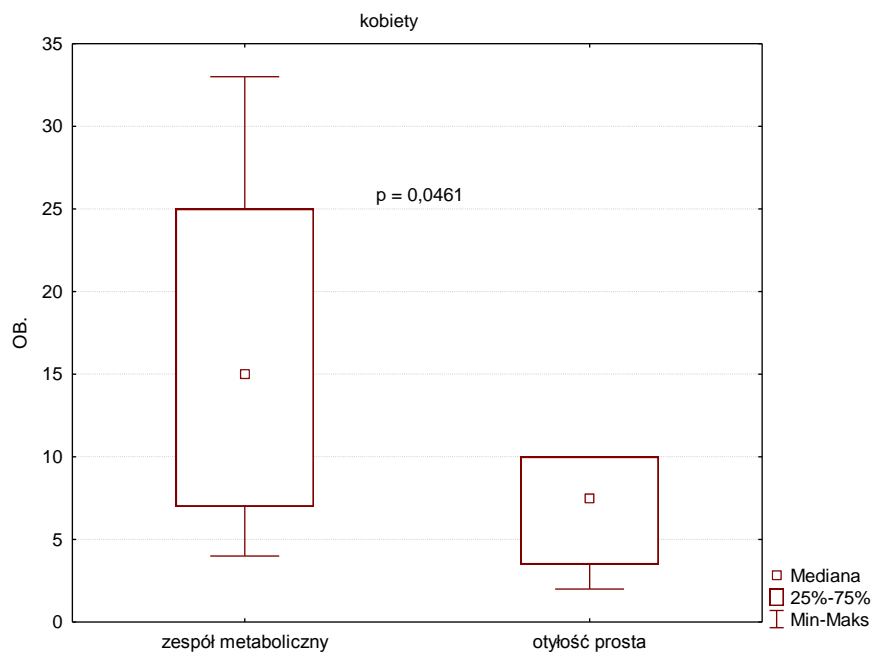
Parametr	ZM k	Otyłość prosta	Poziom p
CRP (mg/l)	2,78±1,37; 2,46	1,22±1,12;0,78	<b>0,0016</b>
OB. (mm/godz)	16±9; 15	6±3;7	<b>0,0461</b>
Leukocyty (tys/ml)	7,5±1,5; 7,9	5,5±1,7;4,9	<b>0,0034</b>



**Rycina 12.** Stężenie HS-CRP ( mg/l ) białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ) u kobiet w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0016$ . Test U Manna-Whitneya.

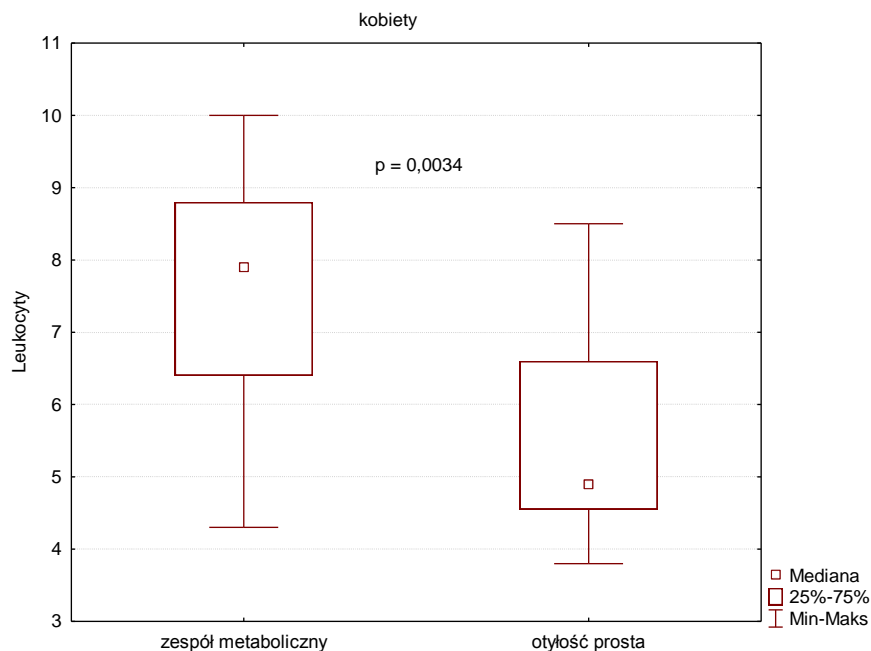


**Rycina 13.** Poziom OB ( mm/godz ) u kobiet w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0461$ . Test U Manna-Whitneya.



**Rycina 14.** Poziom leukocytów (tys/ml) u kobiet w grupie badanej i kontrolnej,  $p=0,0034$ .

Test U Manna-Whitneya.



**Tabela 12.** Profil lipidowy i parametry gospodarki węglowodanowej u kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano rezultaty badania obu grup testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG - triglicerydy, HDL – lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym; (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Parametr	ZM k	Otyłość prosta	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	198±56;185	187±43;193	0,6876
TG (mg/dl)	219±106;182	104±31;113	<b>0,0002</b>
HDL (mg/dl)	46±10;44	59±14;63	<b>0,0138</b>
Insulina (uIU/ml)	13,9±11,5;11,1	8,8±5,1;6,4	<b>0,0481</b>
HbA1c (%)	6,74±1,5;6,20	5,83±0,63;5,65	<b>0,0281</b>
HOMA	4,57±5,33;2,87	1,88±1,29;1,37	<b>0,0058</b>
p.glukozy 0 (mmol/l)	7,1±4,2;5,6	4,6±0,6;4,7	<b>0,0052</b>
p.glukozy 120 (mmol/l)	8,8±2,6;8,4	5,1±0,8;5,1	<b>&lt;0,0001</b>

### 4.3. Badanie porównawcze mężczyzn i kobiet.

Ze względu na istotne różnice wyników badań porównawczych przeprowadzonych osobno dla płci, porównałam również dane mężczyzn i kobiet. Okazało się, że oprócz oczywistych różnic antropometrycznych (Tab. 13), nie występują odmierności w zakresie HS-CRP, IMT i pozostałych badanych parametrów  $P > 0,05$  (Tab. 14, 15, 16).

**Tabela 13.** Parametry antropometryczne oraz ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe u mężczyzn i kobiet. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze.

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	poziom p
Wiek (lata)	60,4±6,6;59	64,6±7,5;65	<b>0,0021</b>
Masa (kg)	98,6±9,9;98	89,4±10,5;89	<b>&lt;0,0001</b>
Wzrost (m)	1,72±0,04;1,72	1,61±0,05;1,60	<b>&lt;0,0001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,35±3,23;32,55	34,52±4,0;33,31	0,1122
Obwód pasa (cm)	112,0±8,6;110,0	106,9±12,8;104,0	<b>0,0026</b>
Obwód bioder (cm)	107,8±7,2;107,0	112,9±9,3;112,0	<b>0,0011</b>
WHR	1,03±0,05;1,03	0,94±0,06;0,93	<b>&lt;0,0001</b>
RR skurcz (mmHg)	136±16;140	136±13;140	1
RR rozk (mmHg)	85±9;90	85±7;90	0,8021

**Tabela 14.** Ultrasonografia tętnic szyjnych metodą Dopplera. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skrót: IMT- grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*)

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	poziom p
IMT (prawa) (mm)	0,71±0,02;0,75	0,73±0,01;0,72	0,1937
IMT (lewa) (mm)	0,82±0,02;0,80	0,81±0,02;0,82	0,1849

**Tabela 15.** Wykładniki stanu zapalnego u mężczyzn i kobiet. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skrót: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), OB odczyn Biernackiego.

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	poziom p
CRP (mg/l)	2,53±1,62;2,24	2,57±1,44;2,36	0,6102
OB. (mm/godz)	12±9;10	15±9;13	0,1442
Leukocyty (tys/ml)	7,0±1,5;7,2	7,3±1,6;7,7	0,2895

**Tabela 16.** Profil lipidowy i parametry gospodarki lipidowej u mężczyzn i kobiet. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG triglicerydy, HDL – lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	195±45;188	196±54;185	0,8139
TG (mg/dl)	202±130;154	203±107;170	0,3776
HDL (mg/dl)	45±9;44	48±11;45	0,2572
Insulina (uIU/ml)	15,9±16,1;11,92	13,2±10,9;11,02	0,6502
HbA1c (%)	6,37±1,7;5,95	6,61±1,47;6,2	0,1052
HOMA	4,37±5,5;3,04	4,19±5,05;2,79	0,9589
p.glukozy 0 (mmol/l)	6,00±2,4;5,3	6,7±4,0;5,5	0,4457
p.glukozy 120 (mmol/l)	7,5±2,2;6,9	8,09±2,8;7,15	0,4506

#### 4.4. Badanie po wyłączeniu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 – wyeliminowanie wpływu cukrzycy na wyniki

Ze względu na potencjalny wpływ obecności cukrzycy na wielkość wyników, wyodrębniłam w grupie badanej podgrupę osób, które nie chorowały na cukrzycę, po czym wyizolowaną w ten sposób część pacjentów, porównałam z grupą kontrolną. Dzięki temu zabiegowi wykluczyłam wpływ cukrzycy typu 2 na obliczenia statystyczne.

Wykazałam, że ciśnienie tętnicze było wyższe u osób z zespołem metabolicznym  $P<0,05$  (Tab.17), natomiast grubość IMT była podobna w obydwu grupach,  $P>0,05$  (Tab.18),

jednakże w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym bez cukrzycy, stężenie HS-CRP było wyższe niż w grupie kontrolnej  $P<0,05$  (Tab.19 i Ryc.15). Ponadto, wystąpiły liczne różnice między parametrami gospodarki węglowodanowej i stężeniami lipidów osocza  $P<0,05$ , które szczegółowo przedstawiam w Tab. 20.

**Tabela 17.** Parametry antropometryczne w zespole metabolicznym bez cukrzycy i w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze.

Parametr	ZM bez cukrzycy	Otyłość prosta	poziom p
Masa (kg)	92,8±10,8;92	94,0±8,4;96	0,3074
Wzrost (m)	1,66±0,08;1,67	1,69±0,06;1,70	0,1564
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,53±3,47;33,07	32,80±2,47;32,46	0,2689
Obwód pasa (cm)	108,4±10,2;110,0	107,0±7,2;108,0	0,4141
Obwód bioder (cm)	109,8±6,3;108,5	108,0±7,1;107	0,1761
WHR	0,98±0,07;0,99	0,99±0,07;1,01	0,5053
RR skurcz (mmHg)	137±11;140	128±13;130	<b>0,0008</b>
RR rozk (mmHg)	85±7;90	80±9,8;80	<b>0,0141</b>

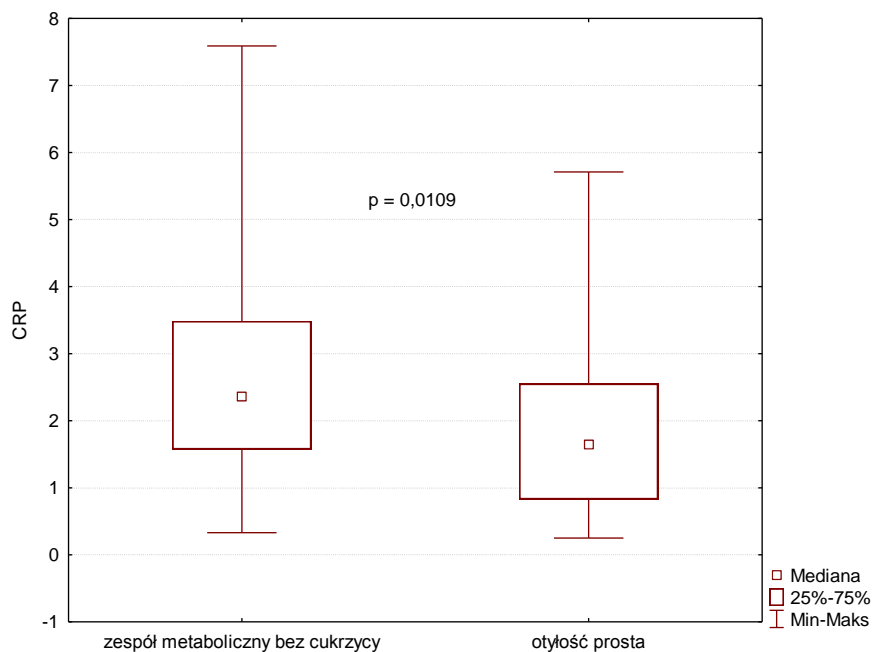
**Tabela 18.** Grubość IMT u osób z zespołem metabolicznym bez cukrzycy i w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: IMT grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*).

Parametr	ZM bez cukrzycy	Otyłość prosta	poziom p
IMT (prawa) (mm)	0,73±0,01;0,72	0,74±0,02;0,75	0,8383
IMT (lewa) (mm)	0,88±0,01;0,82	0,80±0,01;0,80	0,8257

**Tabela 19.** Parametry stanu zapalnego u osób z zespołem metabolicznym bez cukrzycy i w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), OB (*Odczyn Biernackiego*).

Parametr	ZM bez cukrzycy	Otyłość prosta	poziom p
CRP (mg/l)	2,65±1,61;2,36	1,81±1,24;1,64	<b>0,0108</b>
OB. (mm/godz)	11±7;10	13±9;10	0,5837
Leukocyty (tys/ml)	7,2±1,5;7,2	6,6±1,7;6,9	0,1573

**Ryc. 15.** Stężenie HS-CRP (mg/l) białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*) u osób z zespołem metabolicznym bez cukrzycy i w grupie kontrolnej, p=0,0109. Test U Manna-Whitneya.



**Tabela 20.** Profil lipidowy i parametry gospodarki węglowodanowej u osób z zespołem metabolicznym bez cukrzycy i w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Parametr	ZM bez cukrzycy	Otyłość prosta	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	192±49;185	194±42;191	0,7683
TG (mg/dl)	218±111;180	125±45;125	<b>&lt;0,0001</b>
HDL (mg/dl)	44±9;43	52±11;48	<b>0,0043</b>
Insulina (uIU/ml)	14,5±12,2;11,1	11,7±13,7;8,4	<b>0,0296</b>
HbA1c (%)	6,03±0,7;6,0	5,82±0,63;5,65	<b>0,0187</b>
HOMA	3,35±2,86;2,57	2,55±3,04;1,88	<b>0,0131</b>
p.glukozy 0 (mmol/l)	5,15±0,71;5,19	4,8±0,4;4,8	0,0747
p.glukozy 120 (mmol/l)	7,59±1,6;7,15	6,1±1,3;6,2	<b>0,0001</b>

#### 4.5. Porównanie pacjentów z zespołem metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy.

Ze względu na potencjalny wpływ obecności cukrzycy na uzyskane wyniki w grupie osób z zespołem metabolicznym, podzieliłam badanych pacjentów na dwie części: podgrupę osób, chorujących na cukrzycę typu 2 i podgrupę osób, które nie chorowały na cukrzycę. Porównałam wyniki obu grup ze sobą, czego owocem jest stwierdzenie, że oprócz oczywistych różnic parametrów gospodarki węglowodanowej (Tab.24), nie wykazałam odmienności w zakresie HS-CRP, IMT i pozostałych badanych parametrów  $P>0,05$  (Tab. 21,



22, 23, 24). Dzięki temu zabiegowi wykluczyłam wpływ cukrzycy typu 2 na obliczenia statystyczne w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym.

**Tabela 21.** Parametry antropometryczne w zespole metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), WHR – stosunek obwodu pasa do bioder (ang.: *waist to hip ratio*), RR – ciśnienie tętnicze.

Parametr	ZM cukrzyca	ZM bez cukrzycy	P
Wiek (lata)	62,9±8,1;61,0	62,3±7,0;60,5	0,7377
Masa (kg)	92,2±12,9;95,0	92,8±10,8;92,0	0,13
Wzrost (m)	1,66±0,06;1,66	1,66±0,08;1,67	0,7539
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35,1±4,2;33,8	33,5±3,4;33,0	0,1084
Obwód pasa (cm)	113,5±13,3;111,5	108,4±10,1;110	0,1262
Obwód bioder (cm)	112,3±11,5;111,0	109,8±6,3;108,5	0,5173
WHR	1,01±0,07;1,02	0,98±0,07;0,99	0,1352
RR skurczowe (mmHg)	142±16;140	137±11;140	0,197
RR rozkurczowe (mmHg)	88±7;90	85±7;90	0,066

**Tabela 22.** Grubość IMT u osób z zespołem metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: IMT grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*)

Parametr	ZM cukrzyca	ZM bez cukrzycy	Poziom p
IMT (mm)	0,89±0,02;0,85	0,80±0,01;0,84	0,2129

**Tabela 23.** Parametry stanu zapalnego u osób z zespołem metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), OB (*Odczyn Biernackiego*)

Parametr	ZM cukrzyca	ZM bez cukrzycy	poziom p
CRP (mg/l)	2,96±1,47;2,81	2,65±1,61;2,36	0,2104
OB. (mm/godz)	16±10;13	11±7;10	0,1766
Leukocyty (tys/ml)	7,3±1,5;7,5	7,2±1,5;7,2	0,6027

**Tabela 24.** Profil lipidowy i parametry gospodarki węglowodanowej u osób z zespołem metabolicznym z cukrzycą i bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya. Zastosowano skróty: TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Parametr	ZM cukrzyca	ZM bez cukrzycy	poziom p
Cholesterol (mg/dl)	202±56;191	192±49;185	0,4732
TG (mg/dl)	238±144;199	218±111;180	0,6637
HDL (mg/dl)	46±9,9;44	44±9;43	0,4414
Insulina (uIU/ml)	17,2±16,3;13,4	14,5±12,2;11,1	0,433
HbA1c (%)	7,6±2,4;6,8	6,0±0,7;6,0	<b>&lt;0,0001</b>
HOMA	6,9±7,8;4,3	3,3±2,8;2,5	<b>&lt;0,0001</b>
p.glukozy 0 (mmol/l)	9,1±4,6;7,0	5,1±0,7;5,1	<b>&lt;0,0001</b>
p.glukozy 120 (mmol/l)	12,0±2,3;11,6	7,5±1,6;7,1	<b>&lt;0,0001</b>

#### 4.6. Ocena zależności między HS-CRP a składowymi zespołu metabolicznego i wybranymi pozostałymi badanymi parametrami

Przeprowadziłam badania oddzielnie: w grupie badanej, w grupie badanej z wykluczeniem pacjentów chorych na cukrzycę, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych.

##### 4.6.1. Grupa badana

W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym nie występowały korelacje między HS-CRP a poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego. Wyniki przedstawia Tab. 25.

**Tabela 25.** Korelacje między HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie badanej. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA- wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Para zmiennych	R	poziom p
CRP & Nadciśnienie (lata)	-0,0231	0,823
CRP & BMI	0,1669	0,1041
CRP & Obwód pasa	0,0274	0,7907
CRP & IMT	0,0688	0,5055
CRP & Cholesterol	0,1003	0,3309
CRP & TG	0,1024	0,3207
CRP & HDL	0,0498	0,6299
CRP & HOMA	0,09	0,383

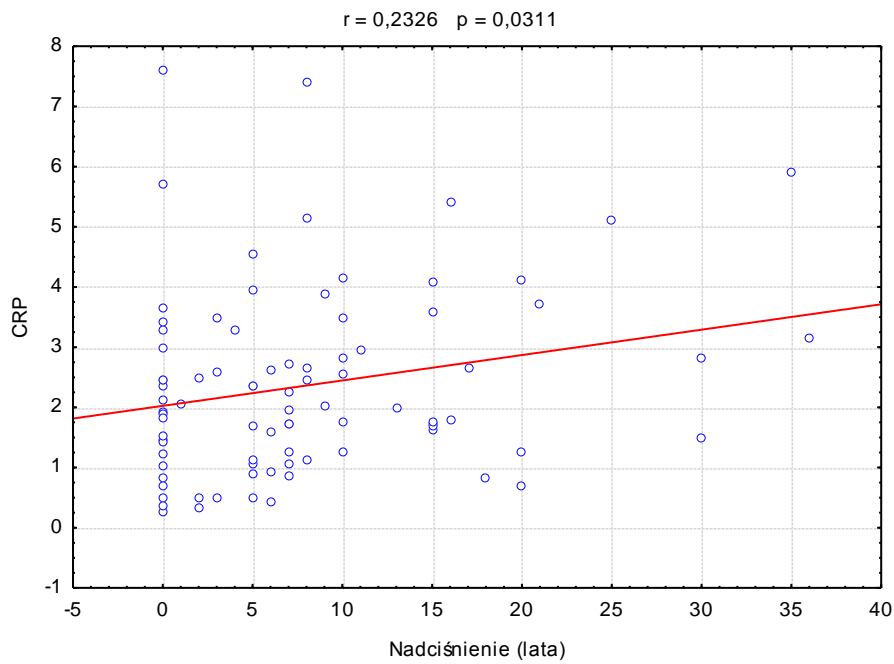
#### 4.6.2. Grupa badana bez chorych na cukrzycę typu 2.

W badanej grupie pacjentów bez cukrzycy wystąpiła korelacja między stężeniem HS-CRP a długością trwania nadciśnienia tętniczego. Tab. 26, Ryc.16.

**Tabela 26.** Korelacje między HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie badanej bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
<b>CRP &amp; Nadciśnienie (lata)</b>	<b>0,2326</b>	<b>0,0311</b>
CRP & BMI	0,1856	0,0872
CRP & Obwód pasa	0,1029	0,3457
CRP & TG	0,1561	0,1512
CRP & HDL	-0,0205	0,8514
CRP & HOMA	0,0923	0,3981

**Ryc.16.** Korelacja między HS-CRP białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*) a nadciśnieniem tętniczym u pacjentów w grupie badanej bez cukrzycy.  $R=0,2326$ ;  $P=0,0311$ .



### 4.6.3 Chorzy na cukrzycę typu 2

W grupie pacjentów z cukrzycą nie wystąpiła korelacja między HS-CRP i badanymi parametrami. Tab.27.

**Tabela 27.** Korelacje między HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Para zmiennych	R	poziom p
CRP & Nadciśnienie (lata)	-0,2392	0,1372
CRP & BMI	0,0241	0,8826
CRP & Obwód pasa	-0,0767	0,638
CRP & IMT	-0,0608	0,7093
CRP & Cholesterol	0,0861	0,5972
CRP & TG	0,2689	0,0934
CRP & HDL	-0,0018	0,9913
CRP & HOMA	0,1095	0,5013

#### 4.6.4. Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej nie występowała korelacja między HS-CRP i parametrami zespołu metabolicznego. Tab.28.

**Tabela 28.** Korelacje między HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie kontrolnej (z otyłością prostą). Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczano za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
CRP & Nadciśnienie (lata)	0,1582	0,4039
CRP & BMI	0,081	0,6704
CRP & Obwód pasa	0,2021	0,2842
CRP & IMT	0,1267	0,5047
CRP & Cholesterol	0,0053	0,9777
CRP & TG	0,0233	0,9029
CRP & HDL	0,1134	0,5509
CRP & HOMA	0,0899	0,6367

#### 4.6.5. Cała kohorta

Badając korelacje w całej grupie badanej, bez podziału na zespół metaboliczny i otyłość prostą, wykazano zależność między HS-CRP a stężeniem TG (Tab. 29, Ryc. 17). Ponadto, w tej grupie pacjentów po wyłączeniu chorych na cukrzycę wystąpiła korelacja między HS-CRP a HbA1c. Wyniki przedstawia Ryc.18.

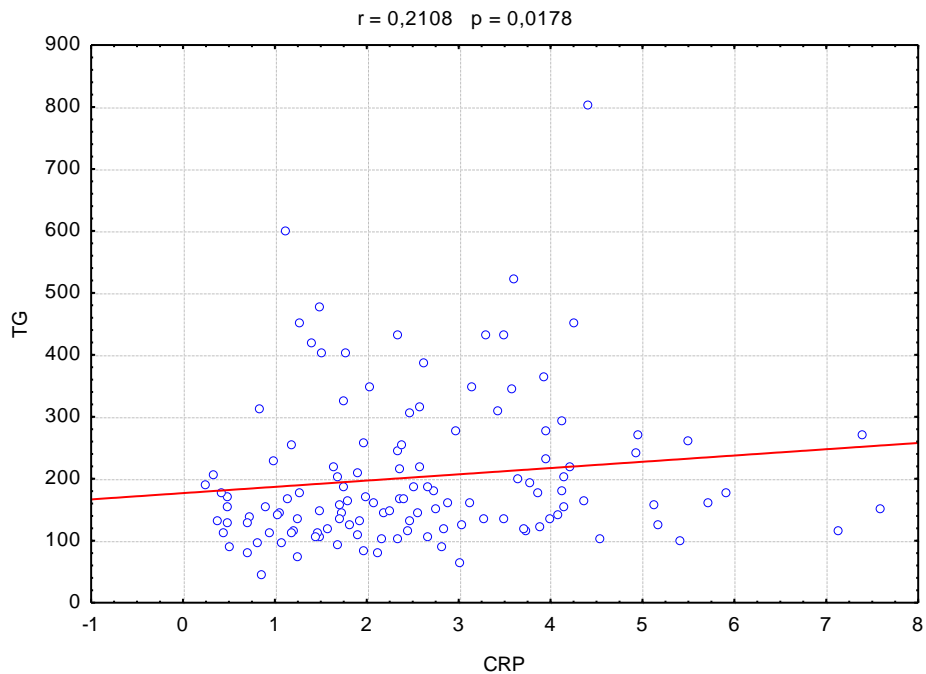
**Tabela 29.** Korelacje między HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w całej grupie badanej. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT – grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL- lipoproteiny dużej gęstości (ang.:*high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
CRP & Nadciśnienie (lata)	0,1035	0,2488
CRP & BMI	0,165	0,0649
CRP & Obwód pasa	0,0828	0,3567
CRP & IMT	0,0914	0,309
CRP & Cholesterol	0,084	0,3498
<b>CRP &amp; TG</b>	<b>0,2108</b>	<b>0,0178</b>
CRP & HDL	-0,0092	0,9184
CRP & HbA1c	0,292132	0,006347

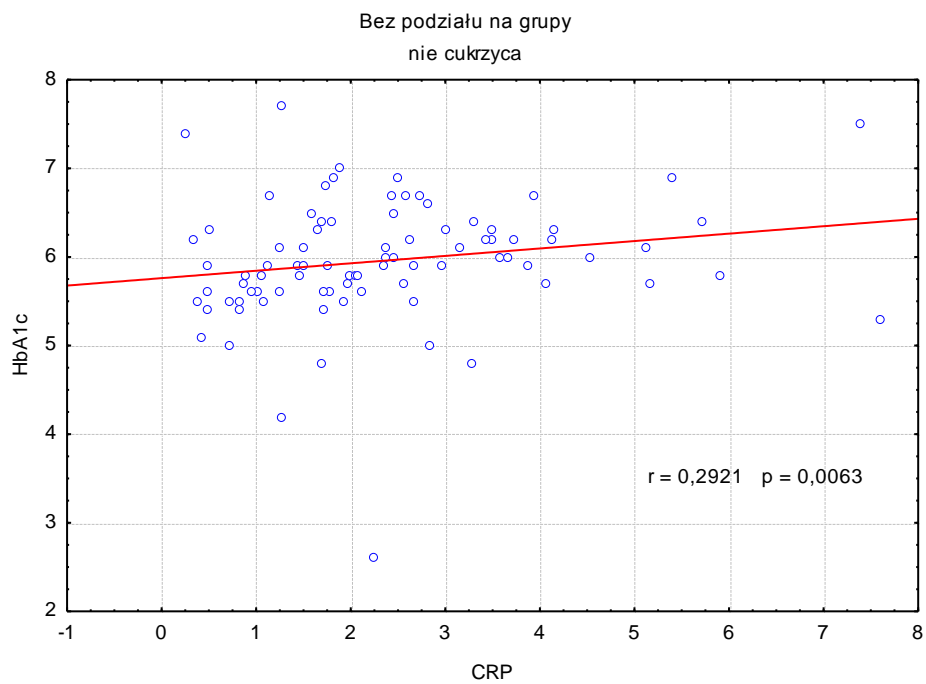


**Ryc.17.** Korelacja między HS-CRP a stężeniem TG triglicerydów w całej grupie badanej.

$R=0,2108$   $P=0,0178$



**Ryc.18.** Korelacja między HS-CRP a HbA1c w całej kohorcie, po wyłączeniu chorych na cukrzycę.  $R=0,2921$   $P=0,0063$



#### 4.7. Ocena zależności między IMT a składowymi zespołu metabolicznego i wybranymi pozostałymi badanymi parametrami.

Badanie przeprowadziłam osobno w grupie badanej, w grupie badanej z wykluczeniem pacjentów chorych na cukrzycę, w grupie pacjentów z cukrzycą, w grupie kontrolnej oraz w obu grupach połączonych.

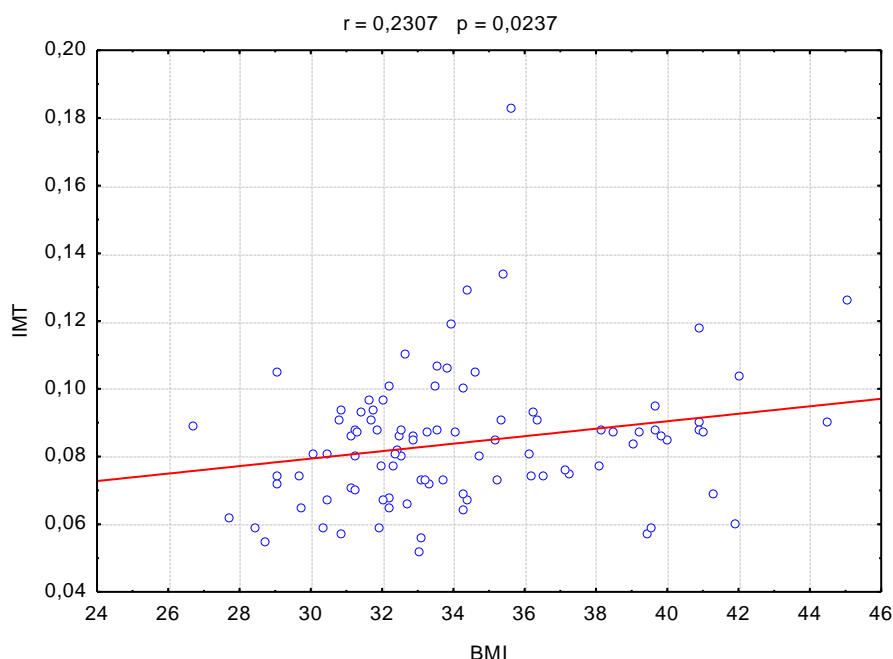
##### 4.7.1. Grupa badana.

W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym wystąpiła korelacja między IMT a BMI. Tab.30, Ryc.19.

**Tabela 30.** Korelacje między IMT a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie badanej z zespołem metabolicznym. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT- grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
IMT & Nadciśnienie (lata)	0,0388	0,7077
<b>IMT &amp; BMI</b>	<b>0,2307</b>	<b>0,0237</b>
IMT & Obwód pasa	0,138	0,18
IMT & Cholesterol	-0,1502	0,1442
IMT & TG	-0,1196	0,2459
IMT & HDL	0,0667	0,5187
IMT & HOMA	0,0657	0,5247

**Ryc.19.** Korelacja między IMT a BMI u pacjentów z zespołem metabolicznym.  $R=0,2307$   
 $P=0,0237$



#### 4.7.2. Grupa badana bez chorych na cukrzycę typu 2.

W grupie pacjentów bez cukrzycy nie obserwowano korelacji między IMT a badanymi parametrami. Tab.31.

**Tabela 31.** Korelacje między IMT a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie badanej bez cukrzycy. Wyniki przedstawiono kolejno jako  $R$  i  $P$  oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmana. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein*), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance*).

Para zmiennych	R	poziom p
IMT & Nadciśnienie (lata)	0,1356	0,2133
IMT & BMI	0,0818	0,4543
IMT & Obwód pasa	0,0491	0,6532
IMT & Cholesterol	0,0506	0,6433
IMT & TG	-0,0533	0,6258
IMT & HDL	-0,0427	0,696
IMT & HOMA	0,0373	0,7331

#### 4.7.3 Chorzy na cukrzycę typu 2

W grupie pacjentów z cukrzycą nie wystąpiła korelacja między IMT a badanymi parametrami. Tab.32.

**Tabela 32.** Korelacje między IMT a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie badanej z cukrzycą. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
IMT & Nadciśnienie (lata)	0,0441	0,7871
IMT & BMI	0,2249	0,1629
IMT & Obwód pasa	0,1565	0,3347
IMT & Cholesterol	-0,2484	0,1222
IMT & TG	-0,1166	0,4735
IMT & HDL	0,2465	0,1252
IMT & HOMA	-0,0896	0,5824

#### 4.7.4. Grupa kontrolna

W grupie pacjentów z otyłością prostą nie zaobserwowałam korelacji między IMT a parametrami zespołu metabolicznego. Tab.33.

**Tabela 33.** Korelacje między IMT a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w grupie kontrolnej z otyłością prostą. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
IMT & Nadciśnienie (lata)	0,2546	0,1745
IMT & BMI	-0,0462	0,8084
IMT & Obwód pasa	-0,0266	0,8891
IMT & Cholesterol	0,2735	0,1436
IMT & TG	0,1354	0,4756
IMT & HDL	0,0101	0,9575
IMT & HOMA	-0,0721	0,7048

#### 4.7.5. Cała kohorta

W całej grupie korelacja między IMT a parametrami zespołu metabolicznego nie wystąpiła.

Tab.34.

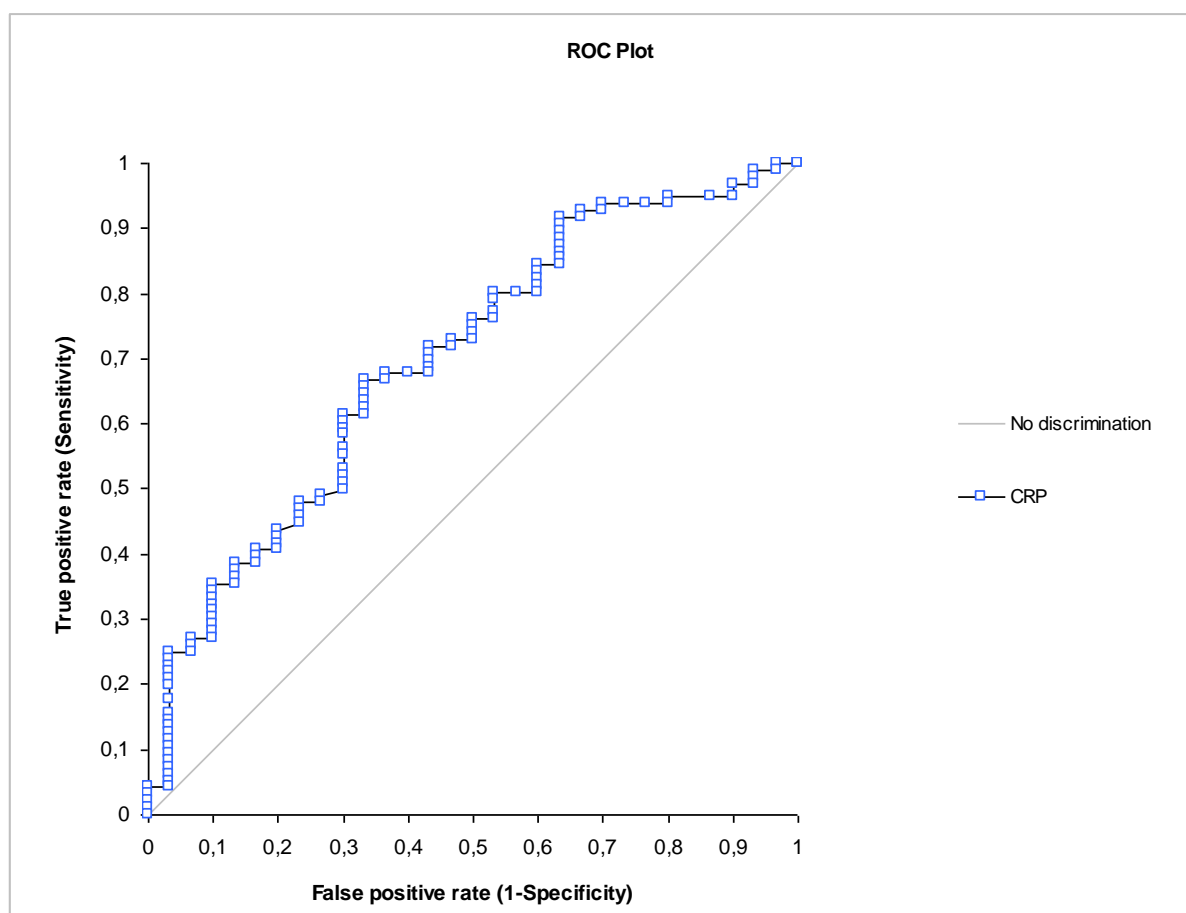
**Tabela 34.** Korelacje między IMT a parametrami zespołu metabolicznego u pacjentów w całej grupie badanej. Wyniki przedstawiono kolejno jako *R* i *P* oraz obliczono za pomocą współczynnika korelacji porządku rang Spearmanna. Zastosowano skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*), IMT - grubość kompleksu intima-media (ang.: *Intima Media Thickness*), CRP - białko C-reaktywne (ang.: *C-reactive protein* ), TG - triglicerydy, HDL - lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoproteins*), HbA1c - hemoglobina glikowana, HOMA - wskaźnik insulinooporności w modelu homeostatycznym (ang.: *Homeostasis Model of Insulin Resistance* ).

Para zmiennych	R	poziom p
IMT & Nadciśnienie (lata)	0,1163	0,1946
IMT & BMI	0,1667	0,0621
IMT & Obwód pasa	0,1038	0,2474
IMT & HOMA	0,0433	0,6306
IMT & Cholesterol	-0,045	0,6166
IMT & TG	-0,0533	0,5536
IMT & HDL	0,0493	0,5834

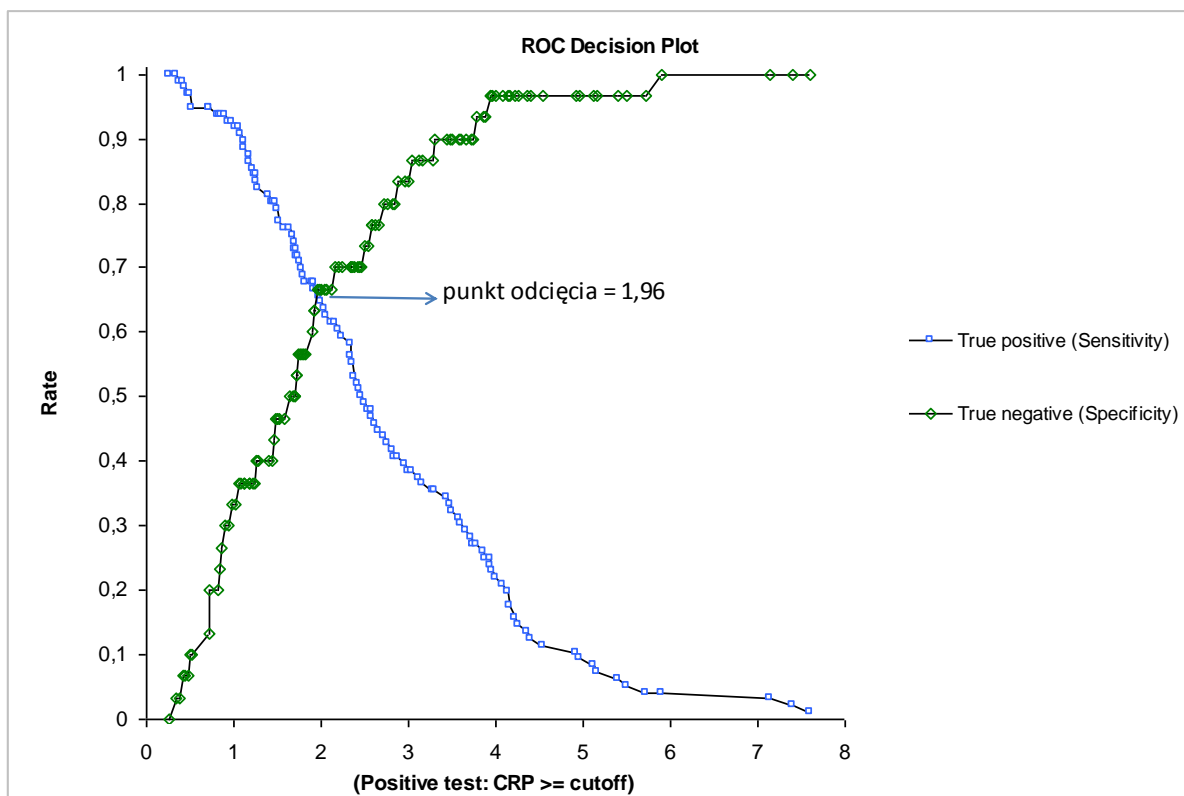
#### 4.8. Krzywa ROC i punkt odcięcia dla CRP

W celu wyznaczenia wartości CRP różnicującej grupy badaną i kontrolną wyznaczyłam krzywą czułości i swoistości dla każdej wartości CRP. Punkt odcięcia dla HS-CRP wyniósł 1,96 mg/l (Ryc. 20 i 21).

**Ryc.20.** Krzywa ROC dla CRP



Ryc.21. Punkt odcięcia dla CRP w grupie badanej i kontrolnej.





#### 4.9. Podsumowanie wyników

- i. Stężenie HS-CRP u obu płci łącznie było wyższe w grupie badanej niż w kontrolnej; wartość różnicująca wyniosła 1,96 mg/l.
- ii. Stężenie HS-CRP w surowicy kobiet z ZM przekraczało 1,96 mg/l i było wyższe niż u kobiet z OP (<2 mg/l).
- iii. Stężenie HS-CRP w surowicy mężczyzn w obu grupach przekraczało 1,96 mg/l i nie różniło się.
- iv. W grupie badanej TG wykazały zależność od CRP, w całej kohorcie bez chorych na cukrzycę HbA1c korelowała z CRP; pozostałe składowe ZM nie korelowały bezpośrednio z HS-CRP w żadnej z grup.
- v. Grubość kompleksu intima media była podobna w obu grupach.
- vi. W grupie pacjentów z ZM grubość IMT korelowała z BMI

## 5. DYSKUSJA

Postęp techniczny i naukowy, tworząc możliwości wygodnego i dostatniego życia, generuje rozwój chorób społecznych, takich jak otyłość, która, przyjmując znamiona epidemii XXI wieku, niesie zagrożenia przede wszystkim społeczeństwom zurbanizowanym i wysoko cywilizowanym (Graves, 2010). Coraz pełniejsza wiedza o ludzkim organizmie pozwala dopełnić tę prawdę o stwierdzenie, że negatywny wpływ otyłości staje się wyraźniejszy u osób, u których dodatkowo występują: nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i zaburzenia lipidowe. Obserwacje powyższe skłoniły międzynarodowe towarzystwa medyczne do wyodrębnienia zespołu metabolicznego, stanowiącego, wyjątkowo groźną dla zdrowia, konstelację wymienionych powyżej objawów (IDF). Co ważne, w odróżnieniu od ludzi otyłych, u których stwierdza się obecność cech zespołu metabolicznego, osoby z podobną nadwagą, a niespełniające kryteriów zespołu, o wiele rzadziej zapadają na choroby układu krążenia oraz cukrzycę typu 2, czego korzystną konsekwencją są znacznie niższe wskaźniki chorobowości i umieralności w tej grupie – pomimo występowania otyłości jako takiej (Arnlöv, 2010). Na podstawie wielu przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych, można więc jednoznacznie stwierdzić, że izolowana otyłość rokuje o wiele lepiej, niż ta, wchodząca w skład zespołu metabolicznego (Sidorenkov, 2010; Zuliani, 2009).

Interesując się problemem otyłości, z którym wielokrotnie spotkałam się w mojej praktyce lekarskiej, szukałam wskazówek, jak przynajmniej częściowo go rozwiązać, w literaturze, dlatego powyższe przesłanki zainspirowały mnie do zaplanowania badań, czego efektem stało się podjęcie przeze mnie pracy nad doktoratem i sformułowanie jego tematu. Śledząc zagadnienie, w dostępnych mi fachowych publikacjach zauważyłam, że mimo mnogości i różnorodności informacji, łączyło je to, iż uznanym, dominującym sposobem badania pacjentów, stało się porównywanie tych ze zdiagnozowanym zespołem

metabolicznym, z osobami szczupłymi. Wydaje się, że takie podejście nie pozwala na analizę wpływu samego zespołu metabolicznego na stan zdrowia, ponieważ podstawowym parametrem różnicującym jest tu otyłość, a w jej następstwie, wielość różnic antropometrycznych między badanymi grupami. W związku z powyższym, ponieważ moje badania miały na celu ocenę wpływu obecności zespołu metabolicznego na procesy zapalne oraz miażdżycę, grupę kontrolną utworzyłam również z osób otyłych, który to zabieg sprawił, że porównywane grupy były identyczne antropometrycznie, co wyeliminowało niejednorodność grup, a tym samym umożliwiło obiektywizację badania.

Postulowane przez wielu badaczy zjawisko nasilenia zaawansowania procesów miażdżycowych w zespole metabolicznym, będące prawdopodobnie główną przyczyną pogorszenia rokowania, może być związane ze zwiększoną aktywnością cytokin zapalnych. Do oceny nasilenia zapalenia wybrałam badanie stężenia białka C-reaktywnego metodą o wysokiej czułości – wybór ten podyktowany został z jednej strony dostępnością metody, z drugiej natomiast, udowodnioną skutecznością diagnostyczną. Jednocześnie nie zrezygnowałam z tradycyjnych sposobów oceny natężenia zapalenia – wykorzystałam więc: liczbę krwinek białych oraz szybkość opadania krwinek czerwonych. Uzyskane przeze mnie wyniki wykazały, że nie tylko CRP, ale i pozostałe – z pozoru nienowoczesne – metody, cechują się wysoką czułością (Devaraj, 2008): u kobiet, chorujących na zespół metaboliczny, wystąpiły zarówno wyższe stężenie CRP, jaki i większa liczba leukocytów i szybsze OB niż u kobiet z grupy kontrolnej. Wynik ten jest tym ciekawszy, że u wszystkich badanych osób wykluczyłam obecność jakichkolwiek patologii, oprócz samego zespołu metabolicznego, które mogłyby wpłynąć na powyższe parametry laboratoryjne.

Najważniejszym wynikiem, uzyskanym w toku badań, a przedstawianym w niniejszej dysertacji, było wykazanie istotnej statystycznie różnicy stężeń CRP u osób otyłych, spełniających, i niespełniających, kryteriów zespołu metabolicznego. Rezultaty te zgodne są z

wynikami prac innych autorów, i tak na przykład, Rein i współpracownicy opublikowali rozprawę, w której przedstawili tezę, że stężenie białka CRP jest znacząco wyższe u pacjentów z zespołem metabolicznym, w porównaniu z pacjentami, którzy nie spełniają kryteriów tego zespołu (Rein, 2010). Należy dodać, że podobne wyniki otrzymali Chen i współpracownicy (Chen AR, 2010), którzy udowodnili, że zespół metaboliczny wpływał na zwiększenie stężenia CRP, natomiast Mattson i wsp. wykazali zależność między stężeniem CRP a obecnością zespołu metabolicznego u ludzi młodych (Mattsson, 2010). Interesujący wynik uzyskał i przedstawił w swojej pracy Bo, który wykazał, że wysokie stężenie CRP podnosi ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego niezależnie od masy ciała (Bo, 2009). Odmienne wyniki opublikował Cizmecioglu, który nie wykazał wzrostu HS-CRP u dzieci z zespołem metabolicznym (Cizmecioglu, 2009).

Po wykazaniu obecności wyższego stężenia CRP w grupie badanej postanowiłam ustalić, jaki poziom tego białka stanowi wartość graniczną pomiędzy otyłością prostą a zespołem metabolicznym. W tym celu wykreśliłam krzywą ROC i tak przeprowadzone badanie pozwoliło na stwierdzenie jeszcze jednej zależności między CRP a zespołem metabolicznym, którą opisałam w tej rozprawie, mianowicie, że graniczne stężenie CRP, różnicujące osoby otyłe z cechami i bez cech zespołu metabolicznego, przyjmuje wartość 1,96 mg/l, w przybliżeniu 2 mg/l. Poziom ten jest zdecydowanie niższy od wartości CRP między 3,1-10 mg/l, powszechnie przyjętych jako wykładnik stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, który ma wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych (Oda, 2009; Oda, 2010; Novo, 2007), przy czym oczywiste jest, że wyższe stężenie CRP przemawia za większym nasileniem procesów zapalnych w zespole metabolicznym (Oda, 2010; Saisho, 2010). Co więcej, można hipotetycznie stwierdzić, że pojawienie się cech zespołu metabolicznego u osoby otyłej, która dotąd tych cech nie wykazywała, nasili proces zapalenia. Zastrzegam, że jest to wyłącznie hipoteza, która nie była testowana w prezentowanej pracy – wymaga ona

bowiem badań obserwacyjnych prowadzonych przez dziesiątki lat. Oczywiście, prace o takim charakterze były prowadzone – przykładem może być obserwacja mieszkańców Framingham w USA, prowadzona od kilkadziesiąt lat (Jubert, 1983), przy czym wnioski, wpływające z eksperymentu we Framingham są zgodne z przedstawioną powyżej koncepcją, podobnie, jak rezultaty wielu innych badań (Alizadeh 2007; Chang 2009; Chen 2008; Devaraj 2009; Fagerberg 2008; Kilic 2009; Kirilmaz 2010; Koskinen 2009; Mattsson 2010; Monteiro 2010; Yeung 2008;) jednak w powiecie głogowskim, w rejonie, w którym pracuję, takich badań dotychczas nie prowadzono.

Prześledziłam też korelacje, zachodzące między stężeniem HS-CRP a parametrami zespołu metabolicznego w całej analizowanej przeze mnie grupie, w wyniku czego stwierdziłam, że wystąpiła zależność między HS-CRP a stężeniem TG, co tłumaczyć może, w tym przypadku, nasilanie powstawania zmian miażdżycowych w naczyniach spowodowanych zarówno stanem zapalnym, jak i zaburzeniami lipidowymi. W cytowanym wyżej źródle nie wykazano związku między CRP a TG (Rein, 2010), ale podobny do sformułowanego w mojej dysertacji wynik otrzymał Zhao, który wykazał, że CRP jest powiązane ze stężeniem TG (Zhao 2010), co potwierdzają też prace Kommera (Kommer 2010). Uzyskany przeze mnie wynik, zgodny z obserwacjami innych badaczy, należy interpretować uwzględniając rolę TG w patogenezie zespołu metabolicznego – związek TG z CRP dodatkowo przemawia za negatywnym oddziaływaniem hipertriglicydemii na metabolizm człowieka i potwierdza zależność między tym typem dyslipidemii a procesami zapalnymi.

Należy podkreślić, że fakt objęcia badaniem osób cierpiących na zespół metaboliczny niósł za sobą w konsekwencji problem niejednorodności grupy: z definicji zespołu metabolicznego jasno wynika, że rozpoznanie stawiamy na podstawie kilku, ale niekoniecznie wszystkich, kryteriów. Wydaje się, że schorzeniem najwyraźniej wpływającym na jednorodność grupy

badanej był cukrzyca, przy czym wykluczenie pacjentów chorych na cukrzycę stworzyłoby sytuację wyłączenia bardzo ważnego elementu zespołu metabolicznego – dlatego też do badania kwalifikowałam zarówno osoby cierpiące na cukrzycę, jak i niechorujące na tę chorobę. Niemniej jednak, zastosowałam analizy, które pozwoliły na sprawdzenie wzajemnych relacji między badanymi parametrami wśród pacjentów chorujących i, osobno, niechorujących na cukrzycę typu 2. W związku z tym, że cukrzyca wystąpiła tylko u osób w grupie badanej, a ludzie tworzący grupę kontrolną nie byli diabetykami, poddałam osobnej analizie właśnie pacjentów z zespołem metabolicznym, dzieląc ich na zespół: z cukrzycą i tych bez tej choroby. Efekt tego doświadczenia to stwierdzenie, że nie wystąpiła różnica w stężeniu HS-CRP między tak dobranymi grupami, co dowodzi, że obecność cukrzycy nie wpłynęła znacząco na wyniki pacjentów w grupie z zespołem metabolicznym. Poniekąd zgodne to jest z obserwacjami autorów chińskich, którzy udowadniają, iż rozwój miażdżycy wiąże się z obecnością samego zespołu metabolicznego i nie zależy przy tym od innych czynników, na przykład insulino oporności, tak charakterystycznej dla cukrzycy typu 2 (Xu, 2010).

Dodatkowo, wyłącznie wśród osób chorych na cukrzycę, wykazałam istnienie korelacji między stężeniem HS-CRP a długością trwania nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najbardziej niekorzystnych rokowniczo elementem zespołu metabolicznego, ponieważ, nasilając turbulentny przepływ krwi przez naczynia, powoduje uszkodzenia śródbłonna, co z kolei prowadzi do natężenia stanu zapalnego wyrażonego podwyższonym stężeniem HS-CRP. Uzyskane przeze mnie wyniki świadczą o tym, że u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i zespół metaboliczny czas trwania nadciśnienia tętniczego stanowi osobny niekorzystny czynnik nasilający zapalenie. Wzajemne związki pomiędzy cukrzycą, CRP a nadciśnieniem tętniczym były tematem wielu badań, na

przykład w opublikowanym przez Lakoskiego artykule spotykamy twierdzenie, że podwyższone stężenie CRP jest związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze o 20-40% (Lakoski, 2010). Z kolei Weng wykazał, że CRP jest niezależnym czynnikiem rozwoju cukrzycy u osób z nadciśnieniem tętniczym (Weng, 2010), a Mattace-Raso przedstawił rezultat przebadania 1637 zdrowych ludzi, z których u 252 rozwinęło się skurczowe nadciśnienie tętnicze, co miało związek z istniejącą nieprawidłowością stężenia CRP (Mattace-Raso, 2010). Interesującym wydaje się również i to, że nie wykazałam związku między CRP a czasem trwania nadciśnienia tętniczego u pozostałych przebadanych pacjentów, którzy nie chorowali na cukrzycę – oznaczać to może, że nadciśnienie tętnicze wywiera wpływ na stężenia CRP pod warunkiem jednoczesnego wystąpienia cukrzycy typu 2, co stanowi kolejny dowód, potwierdzający wzajemne addytywne oddziaływanie niekorzystnych składowych elementów zespołu metabolicznego.

W dostępnej mi literaturze napotkałam kilka publikacji poświęconych zależnościom między HbA1c i CRP (Gustavsson, 2009, Giuffrida, 2010) i dlatego glikowana hemoglobina była kolejnym parametrem, którego związki z CRP poddałam analizie. Wykazałam, że odsetek HbA1c wykazywał związek ze stężeniem CRP w całej kohorcie, po wyłączeniu osób chorych na cukrzycę – co ciekawe, relacja taka nie wystąpiła wśród diabetyków. Ze względu na to, że podwyższone stężenie HbA1c świadczy o nieprawidłowym profilu gospodarki węglowodanowej, wydaje się, że subkliniczna hiperglikemia może mieć związek z zapaleniem w otyłości. Nieobecność tego związku w cukrzycy jest zastanawiająca, prawdopodobnie maskowany jest on innymi czynnikami, które silniej wpływają na zapalenie u osób z cukrzycą: udowodniony został, w licznych badaniach, niekorzystny wpływ cukrzycy na naczynia krwionośne i nasilanie się stanu zapalnego w organizmie pacjenta, co w konsekwencji prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych.

W celu szczegółowego przeanalizowania wzajemnych zależności między badanymi parametrami przeprowadziłam również odrębną ocenę dla obydwu płci, uwzględniając przy tym podział na grupę badaną i kontrolną. Podejście powyższe uzasadnione było licznymi różnicami między parametrami antropometrycznymi i specyfiką metabolizmu kobiet i mężczyzn. Co ciekawe, znamienna różnica w stężeniu HS-CRP między grupami wystąpiła wśród kobiet, było ono wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Wśród mężczyzn nie stwierdziłam takiej różnicy w stężeniu HS-CRP, oczywiście w analogicznych grupach. Przyczyną takiego wyniku może być inny rozkład tkanki tłuszczowej u mężczyzn i kobiet, u tych ostatnich, z przewagą trzewnej – aktywnej hormonalnie – tkanki tłuszczowej. Istotne różnice w kształtowaniu się sprawdzanych parametrów, ze względu na płeć, w swoich badaniach wykazał również Chen, według którego kobiety miały wyższe stężenie CRP od mężczyzn, ponadto tylko wśród kobiet wykazał on związek między obecnością zespołu metabolicznego a IMT (Chen PC, 2010). Podobnie Lai i Han, publikując wyniki swoich prac, wskazali na zdecydowanie silniejszy związek CRP z parametrami zespołu metabolicznego u kobiet niż u mężczyzn (Han, 2002; Lai, 2010). Zgodność uzyskanych przeze mnie wyników z rezultatami cytowanych prac wskazuje na zasadność odrębnej analizy płci w badaniach nad metabolizmem człowieka.

W przeciwieństwie do szeregu omówionych powyżej zależności między zespołem metabolicznym a stężeniami CRP, zaskakującym moim zdaniem wynikiem przedstawianej rozprawy było stwierdzenie braku różnic grubości kompleksu intima media między grupami: badaną i kontrolną, co więcej, różnice te nie wystąpiły również w analizie, przeprowadzonej osobno dla obu płci, a więc między kobietami i mężczyznami, a nawet między pacjentami, chorującymi i niechorującymi na cukrzycę. Ponieważ istnieje kilka hipotez, tłumaczących powyższy rezultat, przedstawię je po kolei. Po pierwsze, najbardziej oczywistym wydaje się



fakt wpływu leków hipolipemizujących z grupy statyn na IMT. Wyjaśniam przy tym, że ze względów etycznych oraz kierowana zasadami sztuki lekarskiej, nie mogłam przerwać leczenia – a znalezienie osób, chorujących na zespół metaboliczny i nieprzyjmujących statyn, nie było możliwe. Statyny, stosowane przez wszystkich pacjentów w grupie badanej, mogły zmniejszyć IMT do wartości, występujących w grupie kontrolnej. Chociaż nie można negować wpływu stosowanych leków na IMT, nie można też przeoczyć tego, że różnic IMT nie odnotowano również między pacjentami chorującymi i niechorującymi na cukrzycę, spośród których wszyscy stosowali statyny – a takich różnic należałoby oczekiwać. Podobnie zastanawia przypadek niestwierdzenia różnic IMT między kobietami i mężczyznami, mimo że i jedne, i drudzy przyjmowali statyny w podobnych dawkach. Drugą, być może współistniejącą, przyczyną takich rezultatów badania, może być fakt stosunkowo jednak słabego wpływu zespołu metabolicznego na IMT, co potwierdzają niektóre ze znanych mi publikacji, przy czym zwraca uwagę znaczna rozbieżność wyników uzyskiwanych przez różnych autorów. Przykładowo: w badaniu ARIRANG Study w Korei wykazano, że wzrost grubości kompleksu intima media postępuje wraz z pojawianiem się kolejnych cech zespołu metabolicznego, z których najważniejszym czynnikiem okazał się obwód pasa (Ahn, 2010) – natomiast, na podstawie moich analiz nie można jednoznacznie stwierdzić związku IMT z obwodem pasa, jednak uchwyciłam i w tej dysertacji przedstawiłam zależność między IMT a BMI, która wystąpiła wyłącznie u osób chorych na zespół metaboliczny. Należy podkreślić, że otyłość brzuszna, przedstawiana jako powiększenie obwodu talii ponad 80 cm u kobiet i powyżej 94 cm u mężczyzn, jest podstawowym elementem zespołu metabolicznego, natomiast BMI jest najczęściej stosowanym kryterium rozpoznawania otyłości, a jego największą zaletą jest prostota obliczenia. Potwierdzony został negatywny wpływ otyłości na parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a wartość BMI koreluje z epidemiologicznymi wskaźnikami chorobowości i umieralności z powodu chorób sercowo-

naczyniowych, będących następstwem otyłości. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzą też do rozwinięcia cukrzycy, która z kolei powoduje dysfunkcję śródbłonka poprzez nasilenie przewlekłego procesu zapalnego (Melikian, 2008). Stan zapalny zaś przyczynia się do pogrubienia kompleksu IMT, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju blaszki miażdżycowej w naczyniach i do powikłań sercowo-naczyniowych w organizmie pacjenta (González, 2006). Również Lee przedstawił rezultaty swojej pracy nad badaniem zależności IMT od BMI i ich wpływu na ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Wykazał, że grubość kompleksu IMT zależy od BMI (Lee, 2010). Podobnie Hu wykazał zależność grubości kompleksu IMT od BMI, ale grupę badaną zestawiał z osobami zdrowymi (Hu, 2010). Butt w swojej pracy wykazał zależność między IMT a BMI, jednak badaniami objął tylko pacjentów z cukrzycą typu 2 (Butt, 2009). Podobne wyniki swojej pracy opublikowali: Bosevski, Kawamoto i Maher (Bosevski, 2009; Kawamoto, 2008; Maher, 2009). Nieco inne efekty uzyskali autorzy włoscy: udowodnili oni, że IMT rośnie u osób chorych na zespół metaboliczny, ale najsilniej wiąże się ze stężeniem triglicerydów (Antonini-Canterin, 2010). Przeciwnie wyniki uzyskali Fang i współpracownicy, którzy nie wykazali związku między IMT a cechami zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży (Fang, 2010), rezultaty te są zbliżone do prezentowanych w tej dysertacji. Z kolei Baldassarre i współpracownicy udowodnili, że zespół metaboliczny u osób z dyslipidemią nie wpływa na IMT w stopniu znacznym, niż jego składowe czynniki (Baldassarre, 2010).

Sprawdzałam również wpływ stanu zapalnego mierzonego HS-CRP na grubość IMT, ale analiza wyników nie wykazała istnienia takiego związku. Podobny wynik swojej pracy opublikował Yu wraz współpracownikami – według nich, CRP nie wpływało na grubość IMT w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym (Yu, 2010). Natomiast Lee w swojej pracy wykazał korelację IMT z parametrami zespołu metabolicznego, przy czym zależność ta wystąpiła w całej populacji, bez podziału na otyłość prostą i zespół metaboliczny (Lee, 2010).

Z kolei Lin badał związek między zespołem metabolicznym i grubością IMT, ale potwierdzenie tej zależności znalazł tylko w grupie młodych kobiet (Lin, 2010). Podobne wyniki uzyskał Chen i współpracownicy (Chen, 2008), natomiast Adolphe w grupie 2268 osób wykazał, że grubość kompleksu IMT rośnie w całej populacji wraz ze wzrostem parametrów zespołu metabolicznego (Adolphe, 2009). Odmienne wyniki uzyskał w swojej pracy Koskinen, ponieważ udowodnił, że zespół metaboliczny nie wpływa na grubość kompleksu IMT bardziej, niż zsumowane poszczególne czynniki ryzyka (Koskinen, 2009). Badając rozbieżności między definicjami zespołu metabolicznego Ma w swojej pracy wykazał większą zależność między IMT a składowymi zespołu metabolicznego, definiowanego wg IDF, niż wg NCEP ATP III i WHO (Ma, 2009). Ponadto Matoba i współpracownicy swoimi badaniami wykazali wzrost związku IMT z zespołem metabolicznym pod wpływem czasu życia człowieka (Matoba, 2009). Stwierdzono zgodnie, że pogrubienie kompleksu IMT prowadzi do rozwoju miażdżycy, a Montalcini i współpracownicy opisali w swojej pracy zmiany miażdżycowe u pacjentów z zespołem metabolicznym, obecne również w innych tętnicach organizmu (Montalcini, 2010).

Większość z cytowanych powyżej prac, podobnie jak wiele innych, przyjmują jako podstawę badania przesiewową ocenę całej populacji i analizę czynników ryzyka wzrostu IMT w całej populacji. Ponieważ występują wówczas znaczne różnice między badanymi osobami, w tej sytuacji należy liczyć się z obecnością dużego rozrzutu wartości bardzo wielu parametrów, w tym cech antropometrycznych. W konsekwencji, nietrudno wykazać wpływ danego czynnika na inne parametry w organizmie danego pacjenta. Jak wspomniałam powyżej, z góry założyłam, że do badania zakwalifikuję tylko osoby identyczne pod względem antropometrycznym – w ten sposób badałam wpływ samego zespołu metabolicznego na IMT oraz CRP, a nie na przykład cech antropometrycznych. To może tłumaczyć uzyskany przeze mnie wynik: brak zależności między IMT a zespołem

metabolicznym. Z pewnością takie zależności wystąpiłyby w całej populacji głogowskiej – np. w badaniu przeprowadzonym przez Klinikę w Mayo, IMT wzrastała od średniej 0,516 do 0,688 mm, a więc najniższe tutaj wartości IMT były zdecydowanie niższe, niż u badanych przez mnie pacjentów – przypuszczalnie właśnie dlatego, że sprawdzano osoby zdrowe i szczupłe (Adolphe, 2009).

### **Znaczenie uzyskanych wyników dla praktyki klinicznej**

Pacjenci z otyłością i z zespołem metabolicznym stanowią dużą grupę w społeczeństwie, a z powodu starzenia się, liczba ich stale rośnie. Niepokojąco brzmią doniesienia o wzroście liczby otyłych dzieci, u których rozwijają się cechy zespołu metabolicznego. Wiadomo, że u chorych z zespołem metabolicznym istnieje większe ryzyko rozwoju miażdżycy i jej niekorzystnych następstw, pod postacią choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu czy też patologii w naczyniach obwodowych (Lau, 2006). Zespół metaboliczny zwiększa ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia, przede wszystkim choroby wieńcowej i zawału serca. Ryzyko to rośnie 19 -krotnie u chorych w porównaniu do osób bez zespołu metabolicznego (badanie Framingham). Jednocześnie obserwuje się, że chorzy z izolowaną otyłością, którzy nie spełniają cech zespołu metabolicznego, zapadają na choroby sercowo-naczyniowe rzadziej, niż pacjenci z zespołem metabolicznym. Wyjaśnienie tego zjawiska może stanowić fakt obecności przewlekłego stanu zapalnego w organizmie chorych z zespołem metabolicznym, który sprzyja rozwojowi miażdżycy i jej groźnych dla ludzkiego życia następstw. Doskonałym wskaźnikiem, służącym do pomiaru natężenia stanu zapalnego w organizmie, jest HS-CRP. Stężenie HS-CRP między 3,1 a 10 mg/l uważane jest za wykładnik stanu zapalnego o niewielkim natężeniu, który predysponuje do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W prezentowanej przez mnie rozprawie, stężenie HS-

CRP=1,96 mg/l było wartością różnicującą osoby z zespołem metabolicznym i otyłością prostą, w związku z czym wydaje się, że poziom CRP równy 2 mg/l może stanowić praktyczny klinicznie miernik początków zapalenia, związanego zespołem metabolicznym. Ponadto, pomiar stężenia HS-CRP u pacjentów może być wykonywany również w podstawowej praktyce lekarskiej i stanowi łatwy sposób wyłonienia grupy pacjentów, którzy powinni być objęci badaniami w kierunku zespołu metabolicznego, niektórzy badacze postulują nawet, że podwyższone stężenie HS-CRP u osób otyłych może być pierwszym markerem rozwijającego się zespołu metabolicznego (Corrado, 2010). Dodatkowo, jak udowodniałam w przedstawionej rozprawie doktorskiej, zjawisko to ma większe znaczenie dla kobiet, u których wykazałam wyraźniejsze zależności między CRP z zespołem metabolicznym.

Należy również zauważyć, że u osób otyłych z BMI>30 kg/m<sup>2</sup> wzrasta grubość kompleksu IMT – jednak w przeprowadzonych przeze mnie, prezentowanych w rozprawie doktorskiej badaniach, nie udało się wykazać różnicy między IMT u osób z BMI>30 kg/m<sup>2</sup> z cechami i bez cech zespołu metabolicznego. Fakt ten nie oznacza bynajmniej, że IMT była niska – przeciwnie – średnia grubość kompleksu intima media w całej kohorcie była dość wysoka. Wydaje się, że może to świadczyć o niedocenieniu przez klinicystów samej, pozornie mniej groźnej, izolowanej otyłości – być może, co byłoby zgodne z uzyskanymi przeze mnie wynikami, do pogrubienia IMT dochodzi u wszystkich osób otyłych, a wystąpienie cech zespołu metabolicznego ma mniej istotny wpływ na IMT niż sama obecność otyłości. Z drugiej strony, nie można także wykluczyć, że stosowanie leków hipolipemizujących z grupy statyn przez chorych z zespołem metabolicznym skutecznie zmniejsza grubość IMT do wartości, obserwowanych wśród osób z otyłością prostą. Trzeba przy tym pamiętać, że pogrubienie IMT i stan zapalny obecny w organizmie pacjenta, mierzony stężeniem CRP, przyczyniają się do rozwoju miażdżycy i jej niekorzystnych następstw (Mojiminiyi, 2009).

Dlatego tak ważna jest łatwo dostępna diagnostyka, która ułatwiłby wyróżnienie grupy pacjentów z otyłością, ponieważ oni najbardziej narażeni są na ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. Sprawne wyłonienie tej grupy dzięki diagnostyce składowych zespołu metabolicznego, daje możliwość wdrożenia leczenia, polegającego przede wszystkim na zmianie trybu życia, nawyków żywieniowych, zwiększeniu aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych niesie ze sobą korzyści, wynikające ze zmniejszenia kosztów leczenia następstw choroby niedokrwiennej serca czy udaru mózgu. Edukacja pacjentów, leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, wczesna diagnostyka, przeprowadzana wtedy, kiedy nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian w naczyniach, pozwoli nam zapobiec wielu powikłaniom zespołu metabolicznego oraz, w rezultacie, zmniejszy śmiertelność z tego powodu.

## 6. WNIOSKI

1. Obecność zespołu metabolicznego nasila proces zapalny w otyłości.
2. Badanie płci osobno wykazało, że zespół metaboliczny nasila proces zapalny u kobiet, ale obecność zespołu metabolicznego nie wpływa na nasilenie zapalenia u otyłych mężczyzn.
3. Stężenie triglicerydów wiąże się z poziomem białka C-reaktywnego wyłącznie u pacjentów z zespołem metabolicznym, natomiast odsetek glikowanej hemoglobiny koreluje z CRP u osób otyłych niechorujących na cukrzycę niezależnie od obecności zespołu metabolicznego. Pozostałe izolowane składowe zespołu metabolicznego nie wykazują związku ze stężeniem białka C-reaktywnego.
4. Zespół metaboliczny nie wpływa na grubość kompleksu intima media w tętnicach szyjnych
5. U pacjentów z zespołem metabolicznym grubość kompleksu intima media wiąże się ze wskaźnikiem masy ciała (BMI)

## 7. STRESZCZENIE

Otyłość u pacjentów może występować jako zaburzenie izolowane lub jako składowa zespołu metabolicznego (ZM). Udowodniono, że u chorych z ZM większe jest ryzyko rozwoju miażdżycy i jej niekorzystnych następstw pod postacią choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu oraz patologii w naczyniach obwodowych. Jednocześnie obserwuje się, że chorzy z izolowaną otyłością, którzy nie spełniają cech ZM, zapadają na choroby sercowo-naczyniowe rzadziej niż pacjenci z zespołem metabolicznym. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być przewlekły stan zapalny obecny w organizmie chorych z ZM, który sprzyja rozwojowi miażdżycy i jej następstw. Jednym ze sposobów oceny nasilenia procesów zapalnych w organizmie człowieka jest pomiar stężenia białka C-reaktywnego w surowicy (HS-CRP), natomiast uznana metodę oceny miażdżycy stanowi ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima media (IMT) w tętnicy szyjnej wspólnej.

Celem przedstawionej pracy doktorskiej było badanie nasilenia procesu zapalnego mierzonego stężeniem HS-CRP u chorych z zespołem metabolicznym i z otyłością prostą, badanie związku obecności zespołu metabolicznego z IMT w tętnicach szyjnych, a także ocena wzajemnych związków między HS-CRP, IMT i składowymi zespołu metabolicznego. ZM rozpoznano wg definicji IDF.

Wstępnie w badaniu wzięło udział 589 otyłych osób (308 kobiet i 281 mężczyzn), hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Zespołu Opieki Zdrowotnej w Głogowie w okresie od 09.2009 do 09.2010 roku. Ostateczne kryteria włączenia do badania spełniło 138 osób, w tym 69 kobiet i 69 mężczyzn: grupę badaną stanowiło 96 osób z ZM (49 kobiet i 47 mężczyzn), kontrolną 42 osoby (20 kobiet i 22 mężczyzn) z otyłością prostą. Badanie pacjentów obejmowało: wywiad i badanie przedmiotowe, pomiar IMT oraz badania



laboratoryjne: HS-CRP, morfologia krwi, OB, cholesterol, TG, HDL, stężenie insuliny, glukozy, HbA1c, AspAT, AlAT, TSH, FT4.

Wyniki: wykazałam podwyższone stężenie HS-CRP w grupie osób z zespołem metabolicznym  $P=0,001$ , oraz istotne statystycznie różnice w parametrach gospodarki lipidowej i węglowodanowej między grupą badaną i kontrolną,  $P<0,05$ . Nie obserwowałam istotnych różnic IMT między grupą badaną i kontrolną,  $P>0,05$ . Stężenie HS-CRP korelowało ze stężeniem TG, długością trwania nadciśnienia tętniczego ( $P<0,05$ ) i HbA1c. Natomiast IMT wykazało korelację z BMI,  $P<0,05$ . Punkt odcięcia wyznaczony na krzywej ROC wynosił 1,96 mg/l.

Wnioski: zespół metaboliczny nasila proces zapalny, o czym świadczy podwyższone stężenie HS-CRP w grupie badanej; wartością różnicującą jest stężenie CRP 2 mg/l. Izolowane składowe zespołu metabolicznego, poza stężeniem TG, nie wykazują związku ze stężeniem białka C-reaktywnego. Zespół metaboliczny nie wpływa na grubość kompleksu *intima media* w tętnicach szyjnych, ale u pacjentów z zespołem metabolicznym grubość kompleksu *intima media* wiąże się ze wskaźnikiem masy ciała (BMI).

## 8. SUMMARY

**Objectives.** Obesity may present as an isolated clinical entity, or as a component of the metabolic syndrome (MS). It has been shown that MS patients have increased risk of atherosclerosis and its negative consequences: coronary heart disease, brain infarction and pathologies of the peripheral arteries. In contrast, obese patients in whom MS criteria are not met, less commonly suffer from atherosclerosis-related disorders. This phenomenon may be explained by the presence of inflammatory processes in MS patients, as inflammation influences the development of atherosclerosis and its sequels. Serum high sensitivity C-reactive protein concentration (HS-CRP) is one of the widely accepted means of inflammation assessment, and ultrasound measurement of the intima media thickness (IMT) in the common carotid artery is a good tool for the evaluation of atherosclerosis.

**Aims.** The aim of this doctoral thesis dissertation was to investigate the intensity of inflammatory processes as measured with HS-CRP, in MS and non-MS obese humans; further, to examine the associations between IMT and the presence of the MS, and to analyze the relationships between HS-CRP, IMT, and MS components. The MS was diagnosed with IDF definition.

**Subjects and methods.** Initially, 589 obese patients (308 females, 281 males) hospitalized at the Internal Medicine Department of the Public Community Hospital in Głogów in the period between September 2009 and September 2010 were enrolled into the study. The ultimate criteria for inclusion were met by 138 subjects (69 females and 69 males), therefore the group examined consisted of 96 MS patients (49 females, 47 males), and the controls were 42 obese non-MS individuals (20 females, 22 males). The examination in every participant included: an interview and physical examination, IMT ultrasound measurement and laboratory analyses: HS-CRP, blood cell count, erythrocyte

sedimentation rate, lipid profile, and the serum levels of insulin, glucose, glycosylated hemoglobin, thyrotropin, free thyroxine, alanine aminotransferase and asparagine aminotransferase.

**Results.** HS-CRP was higher in the MS group,  $P=0.001$ , as well as lipids and glucose parameters ( $P<0.05$ ). The cut-off value of CRP was 1.06 mg/L, as demonstrated with the ROC analysis. However, no significant differences of IMT between the groups were found,  $P>0.05$ . Further, HS-CRP correlated with the plasma triglycerides, the duration of hypertension in years, and HbA1c percentage. IMT correlated only with BMI in the MS group ( $P<0.05$ ), no other correlations for IMT were shown.

**Conclusions.** The MS increases the overall inflammatory process, which was demonstrated with a high CRP concentration, and the CRP cut-off value distinguishing the MS from simple trunkal obesity is 2 mg/L. However, with the exception of triglycerides, isolated MS elements are not associated with CRP concentrations. Furthermore, the presence of MS does not influence IMT in the common carotid artery in obese humans, although in MS patients IMT is related to the BMI.

## 9. PIŚMIENICTWO

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrom- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
2. Adolphe A, Cook LS, Huang X. A cross-sectional study of intima-media thickness, ethnicity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in 2268 study participants. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:221-228.
3. Ahn M.S, Kim JY, Youn YJ, Kim SY, Koh SB, Lee K, Yoo BS, Lee SH, Yoon J, Park JK, Choe KH. Cardiovascular parameters correlated with metabolic syndrome in a rural community cohort of Korea: the ARIRANG study. *J Korean Med Sci.* 2010;25:1045-1052.
4. Alizadeh Dehnavi R, Beishuizen ED, van de Ree MA, Le Cessie S, Huisman MV, Kluit C, Princen HM, Tamsma JT. The impact of metabolic syndrome and CRP on vascular phenotype in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med.* 2008;19:115-121.
5. Antonini-Canterin F, La Carrubba S, Gullace G, Zito C, Di Bello V, Di Salvo G, Benedetto F, Novo S, Pezzano A, Perticone F, Balbarini A, Carerj S; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. *Angiology.* 2010;61:443-448.
6. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation.* 2010;121:230-236.

7. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP: The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Cur. Med. Res. Opinion* 2005;21:1157-1159.
8. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A: Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol. Lat.* 1967;4:36-41.
9. Baldassarre D, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, Amato M, Ravani A, Veglia F, Sirtori CR, Tremoli E. The metabolic syndrome predicts carotid intima-media thickness no better than the sum of individual risk factors in a lipid clinic population. *Atherosclerosis*. 2010;210:214-219.
10. Bessesen D.H.: Assessment of the obese patient. *Humana Press*. 2007;195-218.
11. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chała K.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki Programu WOBASZ. *Kard. Pol.* 2005;63:1-4.
12. Bo S, Rosato R, Ciccone G, Gambino R, Durazzo M, Gentile L, Cassader M, Cavallo-Perin P, Pagano G. What predicts the occurrence of the metabolic syndrome in a population-based cohort of adult healthy subjects? *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:76-82.
13. Bosevski M., Georgievska-Ismail Lj, Tosev S, Borozanov V. Risk factors for development of peripheral and carotid artery disease among type 2 diabetic patients. *Prilozi*. 2009;30:81-90.
14. Butt MU, Zakaria M. Association of common carotid intimal medial thickness (CCA-IMT) with risk factors of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2009;59:590-593.

15. Chang ST, Chu CM, Hsu JT, Hsiao JF, Chung CM, Ho C, Peng YS, Chen PY, Shee JJ. Independent determinants of coronary artery disease in erectile dysfunction patients. *J Sex Med.* 2010;7:1478-1487.
16. Chen AR, Zhang HG, Wang ZP, Fu SJ, Yang PQ, Ren JG, Ning YY, Hu XJ, Tian LH. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Invest Med.* 2010;33:E290-297.
17. Chen PC, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chang CW, Sung FC, Lee YT. C-reactive protein and the metabolic syndrome correlate differently with carotid atherosclerosis between men and women in a Taiwanese community. *Metabolism* 2008;57:1023-1028.
18. Cizmecioglu FM, Etiler N, Ergen A, Gormus U, Keser A, Hekim N, Hamzaoglu O, Hatun S. Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117:622-627.
19. Corrado E, Novo S. Evaluation of C-reactive protein in primary and secondary prevention. *J Investig Med.* 2007;55:430-438.
20. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol.*1999;34:912-948.
21. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrom and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-673.
22. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:182-189.

23. Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel PJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:815-822.
24. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834
25. Egger G, Dobson A. Clinical measures of obesity and weight loss in men. *Int.J.Obes.* 2000;24:354-357.
26. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's "De sedibus et causis morborum per anatomem indagata". *Metab, Disord* 2003;27:534-535
27. Erkelens D.W.: Tulp syndrome. *Lancet* 1993;342:1536-1537
28. ESC wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology) 2007; adres strony <http://www.escardio.org/Pages/index.aspx>
29. Fagerberg B, Behre CJ, Wikstrand J, Hulthen LM, Hulthe J. C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in relation to insulin-mediated glucose uptake, smoking and atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;18:1-8.
30. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010;18;7:278-283.
31. Field AE, Spadano JL, Rimm E. Impact of the overweight on the risk of developing common chronic disease during a 10-year period. *Arch. Intern. Med.* 2001;161:1581-1586

32. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
33. Gami AS, Witt BJ, Howard DE. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol.*2007;49:403-414.
34. Geroulakos G, Kalodiki E. The carotid intima-media thickness as a marker of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J.*1994;15;781-785
35. Giuffrida FM, Sallum CF, Gabbay MA, Gomes MB, Pires AC, Dib SA. Relationship between glycated hemoglobin and metabolic syndrome of type 1 and type 2 diabetes: a factor analysis study. *Diabetes Care.* 2010;33:e80.
36. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:802-809.
37. Graves BW. The obesity epidemic: scope of the problem and management strategies. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55:568-578.
38. Gustavsson CG, Agardh CD. Inflammatory activity increases with haemoglobin A1c in patients with acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43:380-385.
39. Hallerstam S, Larson PT, Zuber E. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scanning. *Angiology* 2004;55:281-288
40. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2002;25:2016-2021.



41. Hanefeld M, Leonhardt W.: Das metabolische Syndrome. *Gesundh-Wessen* 1981; 36:545-551
42. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. Postchallenge plasma glucose excursions, carotid intima-media thickness, and risk factors for atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;210:302-306.
43. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, 2005; strona internetowa [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)
44. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689
45. Jubert HB, Feinleib M, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
46. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons. *Intern Med*. 2008;47:143-149.
47. Kilic T, Jneid H, Ural E, Oner G, Sahin T, Kozdag G, Kahraman G, Ural D. Impact of the metabolic syndrome on high-sensitivity C reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;207:591-596.
48. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, Turk U, Saygi S, Ozerkan F. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12:136-144.
49. Kitamura A, Iso H, Ohira T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke Japanese elderly men. *Stroke* 2005;36:32-37
50. Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, Jonker C, Deeg DJ. The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact? *Neurobiol Aging*. 2010;29.

51. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Pietikäinen M, Jokinen E, Helenius H, Mattsson N, Raitakari OT, Juonala M. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2009;120:229-236
52. Krauss RM. Lipid and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1496-1504.
53. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.*2007;17:125-139.
54. Lai MM, Li CI, Kardina SL, Liu CS, Lin WY, Lee YD, Chang PC, Lin CC, Li TC. Sex difference in the association of metabolic syndrome with high sensitivity C-reactive protein in a Taiwanese population. *BMC Public Health*. 2010;10:429.
55. Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, Burke G, Herrington DM. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Department of Internal Medicine/Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. *J Hum Hypertens*. 2010.
56. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:85B-90B.
57. Lee DH, Steffes MW, Gross M, Park K, Holvoet P, Kiefe CI, Lewis CE, Jacobs DR Jr. Differential associations of weight dynamics with coronary artery calcium versus common carotid artery intima-media thickness: The CARDIA Study. *Am J Epidemiol*.2010;172:180-189.

58. Lee Y.H, Shin MH, Kweon SS, Rhee JA, Ryu SY, Ahn HR, Choi JS. Metabolic syndrome and carotid artery parameter in Koreans aged 50 years and older. *Circ J*. 2010;74:560-566.
59. Lin HF, Liu CK, Liao YC, Lin RT, Chen CS, Juo SH. The risk of the metabolic syndrome on carotid thickness and stiffness: sex and age specific effects. *Atherosclerosis*. 2010;210:155-159.
60. Lindstrom J, Peltonen M. Lifestyle strategies for weight control: experience from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2005;28:271-274
61. Ma WY, Li HY, Hung CS, Lin MS, Chiu FC, Lin CH, Shih SR, Chuang LM, Wei JN. Metabolic syndrome defined by IDF and AHA/NHLBI correlates better to carotid intima-media thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:335-341.
62. Maher V, O'Dowd M, Carey M, Markham C, Byrne A, Hand E, Mc Inerney D. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:136-143.
63. Małek G. Ultrasonografia naczyń obwodowych, w: Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drózdź J : Wielka Interna, Kardiologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
64. Manson JE, Willett W.C., Stampfer M.J., Hunter D.J.: Body weight and mortality among women. *N.Engl.J.Med*. 1995;333:677-685.
65. Matoba Y, Inoguchi T, Suzuki S, Nasu S, Hashimoto T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R. Impact of metabolic syndrome on the progression of Intima-Media Thickening in Japanese – a follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86:50-53.
66. Mattace-Raso FU, Verwoert GC, Hofman A, Witteman JC. Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. *Inflammation*

- and incident-isolated systolic hypertension in older adults:the Rotterdam study. *J Hypertens.*2010;28:892-895.
67. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
68. Mattsson N, Magnussen CG, Rönnekaa T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A, Taittonen L, Kähönen M, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in young adults: roles of apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, C-reactive protein, and secretory phospholipase A2: the cardiovascular risk in young Finns study.*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1861-1866.
69. Melikian N, Chowienczyk P, MacCarthy PA, Williams IL, Wheatcroft SB, Sherwood R, Gale C, Shah AM, Kearney MT. Determinants of endothelial function in asymptomatic subjects with and without the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2008;197:375-382.
70. Mojiminiyi OA, Al Mulla F, Abdella NA. Which obesity index best explains the link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? *Med Princ Pract.* 2009;18:123-129.
71. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Garzaniti A, Pujia A. Large Brachial Artery Diameter and Metabolic Syndrome in postmenopausal women.*Atherosclerosis.* 2010;210:458-460
72. Monteiro CM, Pinheiro LF, Izar MC, Barros SW, Vasco MB, Fischer SM, Pova RM, Brandão SA, Santos AO, Oliveira L, Carvalho AC, Fonseca FA. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event.*Braz J Med Biol Res.* 2010;43:297-302.

73. Novo G, Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Bellia A, Galluzzo A, Vitale G, Novo S. Markers of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. *Int Angiol.* 2007;26:312-317.
74. Oda E, Kawai R. Reproducibility of high-sensitivity C-reactive protein as an inflammatory component of metabolic syndrome in Japanese. *Circ J.* 2010;74:1488-1493.
75. Oda E, Kawai R. Comparison between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and white blood cell count (WBC) as an inflammatory component of metabolic syndrome in Japanese. *Intern Med.* 2010;49:117-124.
76. Oda E, Kawai R. Tentative cut point of high-sensitivity C-reactive protein for a component of metabolic syndrome in Japanese. *Circ J.* 2009 Apr;73(4):755-759.
77. Park YW, Palaniappan L. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor finding in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch.Intern.Med.* 2003;163:427-436.
78. Piechota W, Piechota W: Badania laboratoryjne w kardiologii i angiologii, w: Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drózdź J : Wielka Interna, Kardiologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
79. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
80. Rein P, Saely CH, Beer S, Vonbank A, Drexel H Roles of the metabolic syndrome, HDL cholesterol, and coronary atherosclerosis in subclinical inflammation. *Diabetes Care.*2010; 33:1853-1855.
81. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue. *Clin. Endocrinol.(Oxf.)* 2006;64:355-365.

82. Rywik S. Epidemiologia chorób układu krążenia- Program Pol-MONICA. Kard. Pol.1996;supl.II: II7-II35.
83. Saisho Y, Hirose H, Seino Y, Saito I, Itoh H. Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan. Usefulness of C-reactive protein to high-molecular-weight adiponectin ratio to predict insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:944-952.
84. Salonen J., Salonen R.: Ultrasonically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.
85. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-419.
86. Sidorenkov O, Nilssen O, Grjibovski AM. Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes. *BMC Public Health.* 2010;10:582.
87. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *DiabetesCare* 2004;27:2676-2681
88. The European Group for the Study of Insulin Resistance: Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002;28:364-376.
89. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem.Soc.Trans.* 2005;33:1078-1081
90. Wellen K, Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J.Clin.Invest.* 2003;112:1785-1788

91. Weng CM, Chou CH, Huang YY, Lin CC, Liu YW, Tsai WC. Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital Dou-Liou Branch, Taiwan. Increased C-reactive protein is associated with future development of diabetes mellitus in essential hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2010;25:386-391.
92. Węgieńko J. Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postacie. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955;25:791-797.
93. WHO Raport of Consultation on Obesity 1997. Adres strony internetowej: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/publications/en/index.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en/index.html)
94. Wyrzykowski B, Zdrojewski B, Sygnowska E. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005;63:S1-S4.
95. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, Jin YL, Zhang WS, Thomas GN; Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. The metabolic syndrome is associated with subclinical atherosclerosis independent of insulin resistance: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:181-188.
96. Yeung DC, Wang Y, Xu A, Cheung SC, Wat NM, Fong DY, Fong CH, Chau MT, Sham PC, Lam KS. Epidermal fatty-acid-binding protein: a new circulating biomarker associated with cardio-metabolic risk factors and carotid atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2008;29:2156-2163.
97. Yu RH, Ho SC, Lam CW, Woo JL, Ho SS. Distribution of C-reactive protein and its association with subclinical atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal Chinese women. *Metabolism*. 2010;34:231-236.
98. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wołkiewicz E, Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004;61:IV5-IV26.

99. Zhao Y, Wang R, Ma X, Yan X, Zhang Z, He X, He J. Distribution of C-reactive protein and its association with cardiovascular risk factors in a population-based sample of Chinese. *Dis Markers*. 2010;28:333-342.
100. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, Blè A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Maggio M, Guralnik JM, Fellin R, Ferrucci L. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2009;203:626-632.