

**OCENA STANU JAMY USTNEJ I POTRZEB LECZNICZYCH
U CHORYCH Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM**

MAŁGORZATA RYDZEWSKA-LIPIŃSKA

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR: PROF. DR HAB. N. MED. JERZY SOKALSKI

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII STOMATOLOGICZNEJ I PERIODONTOLOGII

UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. K. MARCINKOWSKIEGO

W POZNANIU

POZNAŃ 2019

*Dziękuję mojemu Promotorowi,
Panu Profesorowi dr hab. n. med. Jerzemu Sokalskiemu
za poświęcony czas oraz cenne rady, a także za wsparcie i
życzliwość.*

*Niniejszą pracę dedykuję moim Rodzicom i Mężowi
za nieustającą miłość, wiarę w moje możliwości,
cierpliwość i wyrozumiałość.*

Spis treści

1. Wstęp i przegląd piśmiennictwa	8
1.1. Zdrowie jamy ustnej	8
1.2. Zespół metaboliczny w ujęciu historycznym i współczesnym	10
1.3. Definicja i kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według IDF	12
1.4. Epidemiologia zespołu metabolicznego na świecie i w Polsce	12
1.5. Zespół metaboliczny a otyłość	13
1.6. Rola prozapalna tkanki tłuszczowej	16
2. Cele pracy	24
3. Materiał i metodyka badań	25
3.1. Dobór grup badawczych i kwalifikowanie pacjentów	25
3.2. Metodyka pracy	26
3.3. Badania laboratoryjne	31
3.4. Analiza statystyczna	35
4. Wyniki	36
4.1. Analiza wieku kobiet i mężczyzn w grupie badanej i grupie kontrolnej	36
4.2. Analiza wskaźników stomatologicznych PUWz, OHI i CPITN u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej	38
4.3. Analiza zmian chorobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej	47
4.4. Analiza stężeń markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP) u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i w grupie kontrolnej	48
4.5. Korelacje pomiędzy wiekiem osób badanych, wartościami wskaźników stomatologicznych (PUWz, OHI, CPITN) oraz poziomami stężeń markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP)	57
4.6. Analiza zależności wartości wskaźników stomatologicznych (PUWz, OHI, CPITN) od stężeń wybranych markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP)	76
5. Omówienie wyników i dyskusja	79
6. Wnioski	94
7. Streszczenie	95

8. Summary	98
9. Piśmiennictwo	101
10. Spis fotografii	112
11. Spis tabel	113
12. Spis rycin	115

Spis skrótów stosowanych w pracy

AGE	końcowe zaawansowane produkty glikacji (<i>Advanced Glycation end Products</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>American Heart Association</i>)
API	aproksymalny wskaźnik płytki (<i>Approximal Plaque Index</i>)
BAT	brunatna tkanka tłuszczowa (<i>Brown Adipose Tissue</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BOF	białka ostrej fazy (<i>Acute Phase Proteins</i>)
CPI	wskaźnik chorób przyzębia (<i>Community Periodontal Index</i>)
CPITN	wskaźnik periodontologicznych potrzeb leczniczych (<i>Community Periodontal Index for Treatment Needs</i>)
CRP	białko C-reaktywne (<i>C-reactive protein</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (<i>Dysystolic Blood Pressure</i>)
ELISA	test immunoenzymatyczny (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FTO	gen otyłości (<i>fat mass and obesity associated gene</i>)
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> WHO, Genewa 2000
HDL	cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
HRP	peroksydaza chrzanowa (<i>Horseshoe Peroxidase</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IL	interleukina (<i>interleukin</i>)
INF-γ	interferon gamma (<i>interferon gamma</i>)
LDL	cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości (<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
MS	zespół metaboliczny (<i>Metabolic Syndrome</i>)
NATPOL PLUS	Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca (<i>Arterial Hypertension in Poland Plus Lipid Disorders and Diabetes</i>)
NCEAP-ATP III	Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>)

NHANES III	Trzeci Narodowy Program Badania Stanu Zdrowia i Odżywienia (<i>The National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
NHLBI	Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego (<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>)
NK	komórki naturalni zabójcy (<i>Natural Killers</i>)
OHI	wskaźnik higieny jamy ustnej (<i>Oral Hygiene Index</i>)
OHI-S	uproszczony wskaźnik higieny jamy ustnej (<i>Simplified Oral Hygiene Index</i>)
PAI-1	inhibitor aktywności plazminogenu 1 (<i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PPM	Podstawowa Przemiana Materii (<i>basal metabolism</i>)
PUW	(DMF: <i>Decayed Missing Filled</i>) – suma zębów z aktywną próchnicą pierwotną lub wtórną (P) oraz próchnicą przebyłą, gdy zęby zostały usunięte z powodu próchnicy (U) lub wypełnione (W)
PUWz	(DMFT: <i>Decayed Missing Filled Teeth</i>) – liczba zębów dotkniętych próchnicą w danej populacji lub u jednej osoby z uzębieniem stałym. Jest to stosunek sumy zębów zaatakowanych próchnicą (P), zębów usuniętych z powodu próchnicy (U) oraz zębów wypełnionych (W)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
TMB	3,3',5,5', tetrametylobenzydina (<i>3,3',5,5', tetrametylobenzidine</i>)
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów α (<i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
TNF-β	czynnik martwicy nowotworów β (<i>Tumor Necrosis Factor β</i>)
UCP-1	termogenina (<i>Uncoupling Protein-1</i>)
WAT	biała tkanka tłuszczowa (<i>White Adipose Tissue</i>)
WC	obwód talii (<i>Waist Circumference</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WHR	wskaźnik talia/ biodra (<i>Waist to Hip Ratio</i>)
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności (<i>Multicenter Nationwide Polish Population Health Survey</i>)

1. Wstęp i przegląd piśmiennictwa

1.1. Zdrowie jamy ustnej

Zdrowie jamy ustnej nieodłącznie wiąże się ze zdrowiem jednostki, jest jego integralną częścią i ma istotny wpływ na ogólny dobrostan człowieka. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) określa je mianem pozytywnego standardu zdrowotnego, który ma znaczenie w kontekście swobody mówienia i spożywania pokarmów oraz decyduje o prawidłowym utrzymywaniu kontaktów towarzyskich z innymi ludźmi. Przy braku choroby, dyskomfortu czy skrupowania – jest integralną częścią zdrowia ogólnego każdego człowieka (1) (2).

Na stan jamy ustnej ma wpływ wiele czynników, w tym genetyczne, behawioralne oraz środowiskowe. W 1974 roku Marc Lalonde, ówczesny Minister Zdrowia Kanady, opublikował raport pt. „Nowa perspektywa dla zdrowia Kanadyjczyków” (*A New Perspective on the Health of Canadians*), w którym zawarł koncepcję obszarów zdrowia (pól zdrowia), determinujących zdrowie populacji kanadyjskiej. Według raportu największe znaczenie dla kształtowania zdrowia i jakości życia mają: styl życia (55%), środowisko (20%), czynniki biologiczno-dziedziczne (15%) oraz organizacja opieki zdrowotnej (10%) (3) (4).

Liczne badania dowodzą także, że stan zębów, przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej jest wykładnikiem ogólnej kondycji organizmu. Pierwszą hipotezę na ten temat sformułował ponad 70 lat temu Weston A. Price. Założył w niej, że stan uzębienia determinuje zdrowie całego organizmu człowieka. Dorobek Pricea został podsumowany w wydanej po raz pierwszy w 1939 roku monografii pt. „Odżywianie i degeneracja fizyczna” (*Nutrition and Physical Degeneration*) (5).

Teoria Pricea stała się dla wielu badaczy inspiracją do dalszych poszukiwań relacji pomiędzy stanem zdrowia jamy ustnej a zdrowiem ogólnym. W 2000 roku David Satcher, Naczelnny Lekarz Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, opublikował raport „Zdrowie jamy ustnej w Ameryce” (*Oral Health in America*), w którym przedstawił związek pomiędzy patologicznymi zmianami w obrębie jamy ustnej a stanem ogólnym zdrowia populacji Ameryki Północnej. Raport ten wskazywał na fakt, że stan jamy ustnej w znaczący sposób koreluje z chorobami ogólnoustrojowymi takimi jak: zakażenia, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz z ryzykiem wystąpienia komplikacji podczas porodu. Zwrócono w nim uwagę na kluczową rolę działań prewencyjnych jako istotnego narzędzia w zapobieganiu i zwalczaniu chorób jamy ustnej. Podkreślono także potrzebę rozwoju badań naukowych, które znacząco mogłyby się przyczynić do zredukowania chorób jamy ustnej i ich wpływu na zaburzenia ogólnoustrojowe (6).

Wiele lat później hipoteza Pricea znalazła swoje uzasadnienie w opublikowanym w 2010 roku opracowaniu autorstwa R. Genco i R.C. Williamsa *Periodontal Disease and Overall Health:*

Clinicians Guide, w której na podstawie doniesień naukowych i badań klinicznych szczegółowo opisano związki chorób przyzębia z chorobami ogólnoustrojowymi, w tym reumatoidalnym zapaleniem stawów, cukrzycą, osteoporozą oraz ryzykiem wystąpienia komplikacji w przebiegu ciąży i zachorowań na nowotwory. Przedstawiono w niej protokoły postępowania klinicznego, które powinny być wdrażane w przypadku współistnienia zapalenia przyzębia z wymienionymi powyżej zaburzeniami systemowymi (7).

W ostatnim dziesięcioleciu widać wyraźny wzrost zainteresowania problemem schorzeń jamy ustnej, zwłaszcza w odniesieniu do ogólnoustrojowych chorób przewlekłych. Zarówno w krajach Europy Zachodniej, jak i na świecie prowadzone są na szeroką skalę badania, w których ocenia się korelację jakości życia ze zdrowiem jamy ustnej i chorobami układowymi. Również w Polsce analizuje się wpływ różnych stanów patologicznych jamy ustnej na choroby o profilu kardiologicznym, otolaryngologicznym, ortopedycznym, metabolicznym i wiele innych (8) (9) (10) (11) (12).

Wiele doniesień naukowych wyraźnie wskazuje na fakt, iż stan zębów i dziąseł może wpływać na kondycję całego organizmu i może stanowić bezpośrednią przyczynę pojawienia się chorób przewlekłych, a z drugiej strony wiele zmian patologicznych w obszarze jamy ustnej może korelować z zaburzeniami ogólnoustrojowymi (13).

Stan zdrowia jamy ustnej na świecie i w Polsce

W 2012 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przedstawiła raport „Zdrowie jamy ustnej” (*Oral Health*). Niepokojące statystyki zawarte w raporcie wskazywały, że około 60–90% dzieci i młodzieży w wieku szkolnym oraz blisko 100% dorosłych jest dotkniętych próchnicą zębów. Ciężkie schorzenia przyzębia, których częstym skutkiem jest utrata zębów, występują u 15-20% osób w przedziale wiekowym 35-44 lata, a 30% populacji 65-74-latków nie posiada własnych, naturalnych zębów. WHO podaje, że choroby nowotworowe jamy ustnej dotyczą 10 na 100 000 osób. Chorują na nie ludzie starsi, głównie mężczyźni, osoby z niższym wykształceniem i niższymi statusem społecznym. Według raportu częstotliwość występowania schorzeń jamy ustnej oraz czterech najczęstszych chorób cywilizacyjnych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, oraz nowotworów i cukrzycy jest uzależniona od niewłaściwej diety, palenia lub żucia tytoniu oraz nadmiernego spożycia alkoholu (14). O tym, jak ważny jest stan zdrowia jamy ustnej w populacji światowej, świadczy fakt, że od wielu lat wg wytycznych WHO (*Oral Health Surveys. Basic Data. WHO, Geneva 1997*) przeprowadzane są badania stanu klinicznego jamy ustnej wśród dzieci, młodzieży i dorosłych. Ścisłe określone zasady monitorowania opierają się na przeprowadzaniu badań we wskazanych indeksowych grupach wiekowych danej populacji, a ich harmonogram obejmuje ocenę zdrowia jamy ustnej z podziałem na lata i z zastosowaniem

szczegółowych diagnostycznych kryteriów stanów klinicznych.

W Polsce, pod auspicjami Ministerstwa Zdrowia, prowadzony jest od wielu lat program „Ogólnopolski Monitoring Stanu Zdrowia Jamy Ustnej i Jego Uwarunkowań”, który systematycznie od 1997 roku pozwala na miarodajną ocenę kliniczną stanu zdrowia jamy ustnej (tj. stanu i tendencji rozwoju próchnicy, chorób przyzębia) oraz na określenie aktualnych potrzeb leczniczych i profilaktycznych populacji polskiej. Badania epidemiologiczne dotyczące ostatnich dwóch dekad potwierdzają, że choroby jamy ustnej (zębów, przyzębia) stanowią nadal poważny problem. Próchnicą jamy ustnej dotkniętych jest około 60-90% dzieci i 99,9% dorosłych. W grupie 35–44 latków średnia liczba zachowanych zębów stałych wynosi 25,3, a prawidłowy stan przyzębia stwierdza się tylko u 25% badanych. Odsetek osób bezzębnych kształtuje się na poziomie 1,5%. W populacji osób w wieku 65–74 lata średnia liczba zachowanych zębów stałych wynosi 6,6, bezzębie występuje u 10%, a stan zapalny przyzębia u 13,5% badanych (15).

1.2. Zespół metaboliczny w ujęciu historycznym i współczesnym

Pierwsze wzmianki na temat dysfunkcji organizmu określanego w dzisiejszych czasach mianem zespołu metabolicznego sięgają czasów starożytnych. Już wtedy egipscy lekarze poszukiwali zależności pomiędzy nadwagą i nadmiernym spożyciem pokarmów a ich wpływem na tzw. zatrzymanie serca.

W badaniach nad zespołem metabolicznym jako jednostką chorobową znaczący był XVII i XVIII wiek; wtedy to Nicolaes Tulp podjął pierwsze obserwacje dotyczące występowania tego zespołu (16). W 1641 roku ukazało się (wielokrotnie wznawiane) pierwsze dzieło Tulpa pt. „Obserwacje medyczne” (*Observationes medicae*), przedstawiające opisy ponad 230 przypadków klinicznych (17) (18). W 1993 roku prestiżowe czasopismo „Lancet” opublikowało artykuł pt. *Tulp Syndrome*, w którym holenderscy badacze udowodnili, że pierwszy w historii przypadek zespołu metabolicznego został opisany właśnie w tym dziele. Według Tulpa, tzw. mleczne osocze będące przejawem hipertrójglicydemii oraz otyłość i nadmierne spożycie mleka mogły być czynnikami wpływającymi na zaburzenia krzepnięcia krwi i wystąpienie „nagłej śmierci sercowej” (19). Problematyka zespołu metabolicznego została podjęta również w kolejnych latach. Przełom w badaniach nad zespołem metabolicznym miał miejsce w XX wieku. Szwedzki uczoney Eskil Kylin w artykule opublikowanym w 1923 roku na łamach niemieckiego czasopisma „*Zentralblatt für Innere Medizin*”, opisał współwystępowanie hipertrójglicydemii oraz nadciśnienia tętniczego i towarzyszącego im podwyższonego stężenia kwasu moczowego. Kylin zakładał, iż powyższe odchylenia mogą być składowymi zespołu chorobowego (20).

Wkład w rozwój badań związanych z zespołem metabolicznym miał też polski uczony Jakub Węgielko. W 1955 roku w artykule pt. „Cukrzyca. Diabetes Mellitus” zaproponował on podział cukrzycy na cukrzycę pierwotną (wieku dziecięcego i dojrzałego) oraz cukrzycę towarzyszącą nadciśnieniu tętniczemu, dnian moczanowej oraz miażdżycy i kamicy pęcherzyka żółciowego (21). Terminem „zespół metaboliczny” posłużyli się po raz pierwszy w wydanym w 1981 roku artykule pt. *Das Metabolische Syndrom* dwaj niemieccy badacze: Hanefeld i Leonhardt. Według nich o zespole metabolicznym decydowało współwystępowanie otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii i dnian moczanowej, a wymienione składowe miały decydujący wpływ na powikłania w postaci chorób sercowo–naczyniowych, kamicy pęcherzyka żółciowego oraz stłuszczenia wątroby. Według Hanefeld i Leonhardta czynniki genetyczne oraz tzw. siedzący tryb życia i nadmierne spożycie wysokokalorycznych posiłków leżą u podstaw etiologii tej choroby (22).

W 1988 roku na łamach czasopisma *Diabetes* ukazał się artykuł autorstwa Geralda Reavena pt. *Role of insuline resistance in human diseases*, który został uznany za przełomowy w badaniach nad zespołem metabolicznym. Reaven twierdził, że kompleks czynników ryzyka powikłań sercowo–naczyniowych, który nazwał „zespołem X”, był związany z występowaniem insulinooporności i hiperinsulinemii. Należy wspomnieć, iż w piśmiennictwie światowym jest to najczęściej cytowana publikacja związana z problematyką zespołu metabolicznego (23).

W kolejnych dekadach pojawiało się wiele kontrowersji dotyczących obowiązujących w świecie medycznym kryteriów oceny zespołu metabolicznego. Usystematyzowaniem tego problemu zajęła się po raz pierwszy w 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia, precyzyjnie określając jego definicję oraz kryteria diagnostyczne (24). Według WHO, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i otyłość brzuszna (centralna) oraz towarzyszące im dwa z czterech dodatkowych odchyłeń, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipertrójglicydemia, dyslipidemia i mikroalbuminuria stanowią podstawę rozpoznania zespołu metabolicznego.

Modyfikację definicji WHO przedstawiła i ogłosiła w 1999 roku Europejska Grupa Badań Insulinooporności (*EGR*). Niestety w codziennej praktyce klinicznej oznaczanie insulinooporności jako podstawowego kryterium wiązało się z wieloma trudnościami. Dlatego już dwa lata później Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej Stanów Zjednoczonych (*National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III*, NCEP-ATP III) ustalił, że o rozpoznaniu zespołu metabolicznego mają decydować trzy z pięciu odchyłeń:

- otyłość centralna (obwód talii mężczyzn >102 cm, kobiet > 88 cm),
- ciśnienie tętnicze (RR > 130/85 mmHg),
- poziom trójglicerydów (TG > 150 mg/dl),
- poziom cholesterolu (HDL: mężczyźni < 40 mg/dl, kobiety < 50 mg/dl),
- glikemia na czczo (poziom cukru we krwi > 110 mg/dl).

W 2005 roku w Berlinie Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (*International Diabetes Federation*, IDF) określiła wytyczne dla populacji europejskiej, różniące się jedynie bardziej rygorystyczną oceną wartości pomiarów obwodu talii u badanych pacjentów w stosunku do ustalonych wcześniej kryteriów NCEP-ATP III.

1.3. Definicja i kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg IDF

W ostatnich latach zespół metaboliczny (MS) stał się jednym z najczęściej opisywanych zagadnień w literaturze medycznej. W piśmiennictwie funkcjonuje kilka definicji zespołu metabolicznego, zwanego także zespołem X, zespołem insulinooporności lub zespołem polimetabolicznym. Aktualna definicja określa MS jako zbiór powiązanych wzajemnie ze sobą czynników pochodzenia metabolicznego, zwiększających istotnie ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. W Europie obowiązujące kryteria rozpoznania MS, sformułowane i przedstawione w 2005 roku przez IDF, obejmują:

1. obwód talii: > 94 cm u mężczyzn i > 80 cm u kobiet
 2. oraz dwa z poniższych objawów:
 - podwyższone ciśnienie tętnicze (> 130/85 mm Hg) lub terapia hipotensyjna,
 - zwiększony poziom trójglicerydów (> 150 mg/dl) lub terapia hipertrójglicydemii,
 - zmniejszone stężenie cholesterolu HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet),
 - glikemia na czczo (> 100 mg/dl) lub terapia hipoglikemizująca
- (25) (26).

1.4. Epidemiologia zespołu metabolicznego na świecie i w Polsce

Zespół metaboliczny jest kojarzony w znacznym stopniu z otyłością. Według raportu WHO z 2005 roku prawie 1,6 miliarda ludzi na świecie miało nadwagę, a 400 milionów było otyłych. Aktualne dane WHO wskazują, iż w 2014 roku liczba osób otyłych na świecie uległa podwojeniu w stosunku do 1980 roku. 1,9 miliarda (39%) dorosłych powyżej 18 roku życia ma problemy z nadwagą, a 600 milionów (13%) jest otyłych. Niepokój budzi fakt, że 42 miliony dzieci poniżej 5 roku życia ma nadmierną wagę ciała (27).

W Polsce według raportu NATPOL PLUS z 2011 roku 25% populacji mężczyzn jest otyłych, tj. 5% więcej w stosunku do 2002 roku. Problem ten dotyczy coraz częściej osób młodszych. Badania pokazują, że odsetek osób z nadwagą w wieku od 18 do 34 lat wzrósł z 21,5% (2002 rok) do 25,7% (2011 rok). W tej grupie wiekowej otyli są przede wszystkim mężczyźni: 36,1% (wzrost o 6,2%).

Badania przeprowadzone wśród białej ludności amerykańskiej przez NHANES III (*Third*

National Health and Nutrition Examination Survey) zgodnie z przyjętymi przez NCEP-ATP III kryteriami wykazały obecność MS u 24,3% mężczyzn i 22,9% kobiet. Na terenie Europy MS rozpoznaje się u 20–25% osób dorosłych. Odsetek mężczyzn z rozpoznaniem MS wynosi 41%, a kobiet 26%, co potwierdzają analizy przeprowadzone w 8 krajach europejskich. W Polsce w badaniach NATPOL PLUS z 2002 stwierdzono, iż MS dotkniętych jest ponad 20,3% osób (5,8 mln) w przedziale wiekowym od 18 do 94 lat: 18% mężczyzn i 22% kobiet. Należy podkreślić, że w ostatnim dziesięcioleciu w populacji polskiej obserwuje się wyraźną tendencję wzrostową częstości występowania otyłości (28) (29).

Dane programu Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ) wskazywały, że MS statystycznie dotyczył 6 mln Polaków (średnio co piątego dorosłego) i występował u 19-23% mężczyzn i 19-20% kobiet. Warto dodać, że częstość występowania MS wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem. Według NATPOL PLUS, w grupie wiekowej 18-39 lat kryteria zespołu metabolicznego spełniało 8% kobiet i 6,4% mężczyzn. W grupie osób starszych (40-59 lat) procent ten był znacznie wyższy i wynosił odpowiednio: 25,3% u kobiet, 22,6% u mężczyzn. W próbie populacji polskiej (wiek \geq 60 lat) kryteria rozpoznania MS spełniało około 40% badanych i wartość ta była znacznie wyższa u kobiet (46%) niż u mężczyzn (31%) (30).

W ostatnich latach dane statystyczne pokazują, iż skala problemu związanego z otyłością, występowaniem zespołu metabolicznego i towarzyszących im powikłań stale rośnie. W związku z tym podejmowanie określonych działań profilaktyczno-leczniczych wydaje się pilne i niezbędne.

1.5. Zespół metaboliczny a otyłość

Patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, przekraczające fizjologiczne potrzeby ustroju, ma istotny wpływ na upośledzenie wielu czynności organizmu ludzkiego. Spożycie wysokokalorycznych pokarmów niewspółmierne w stosunku do wydatku energetycznego powoduje nagromadzenie tkanki tłuszczowej i w konsekwencji prowadzi do nadwagi lub otyłości. Problemem tym dotkniętych jest wiele populacji na świecie, niezależnie od grupy etnicznej, wieku i płci. Światowa Organizacja Zdrowia w 1998 roku zakwalifikowała otyłość do chorób cywilizacyjnych i określiła ją mianem pandemii początku XXI wieku (31) (32) (33).

Zgodnie z prognozami International Obesity Taskforce z 2002 roku szacuje się, że w 2025 roku otyłość będzie dotyczyć 45-50% populacji Stanów Zjednoczonych, 30-40% populacji Australii i Wielkiej Brytanii oraz ponad 20% populacji Brazylii (34). Natomiast badania amerykańskie zakładają, że w 2030 roku 78,9% dorosłych Amerykanów będzie miało nadwagę, a prawie 50% osób będzie otyłych. Według Ministerstwa Zdrowia Wielkiej Brytanii utrzymujący się trend narastania częstości występowania otyłości spowoduje, że w 2050 roku przeciętna długość życia mężczyzn w tym kraju zmniejszy się z tego powodu o 5 lat (35).

W patogenezie zespołu metabolicznego ważną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna, niemniej dopiero wpływ czynników środowiskowych powoduje ekspresję cech klinicznych tego zespołu. Według wytycznych (IDF 2005 rok) najważniejszą rolę w powstaniu MS pełni otyłość brzuszna. Udział czynników genetycznych w gromadzeniu nadmiaru tkanki tłuszczowej stanowi aż 30-40%. Obecnie uważa się, że ponad 400 genów może być odpowiedzialnych za jej rodzinne występowanie, dlatego aktualnie prowadzone są badania nad stworzeniem tzw. mapy genowej otyłości (36).

Badania nad ludzkim genotypem wykazały istnienie genu FTO (*fat mass and obesity associated gene*), którego obecność predysponuje do powstania cukrzycy typu 2 i jednocześnie koreluje z BMI (*Body Mass Index*). Analiza przeprowadzona w grupie białych Europejczyków w przedziale wiekowym od 28 do 74 lat wykazała, że występowanie FTO zwiększa skłonność do nadwagi nawet 1,6-krotnie (37). Prawdopodobnie obecność i ekspresja FTO ma istotne znaczenie w czynności podwzgórza odpowiedzialnego za regulowanie uczucia sytości i głodu oraz wpływa na nadmierne gromadzenie się patologicznej tkanki tłuszczowej. Badania potwierdzają, że u osób, u których nie stwierdzono tego genu, otyłość występuje znacznie rzadziej. Ponadto FTO koduje enzym wchodzący w reakcję z ludzkim DNA, co może przyczyniać się do mniejszej lub większej ekspresji innych genów. Odkrycie wpływu FTO na pojawianie się nadmiaru tkanki tłuszczowej w znacznym stopniu wytyczyło nowy kierunek poszukiwań innych odpowiedzialnych za otyłość genów. Co prawda w najbliższym czasie nie można się spodziewać zastosowania powyższych badań w praktyce klinicznej, niemniej mogą one rzucić nowe światło na ten ważny dla populacji światowej problem (38).

W ostatnich latach udowodniono, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko rezerwuarem energii, ale także ważnym elementem układu dokrewnego i istotnym źródłem hormonów oraz cytokin. Jej nadmiar koreluje z pojawieniem się insulinooporności oraz aktywności prozapalnej organizmu. Oznaczanie stężeń cytokin prozapalnych takich jak: TNF α , IL-6 oraz białek ostrej fazy (CRP i fibrynogenu) stanowi obecnie dodatkowy, określony przez IDF tzw. platynowy standard rozpoznawania zespołu metabolicznego. Badania te nie są jednak przeprowadzane rutynowo, z wyjątkiem CRP, który stanowi ważną wartość diagnostyczną. Jego podwyższony poziom u pacjentów z otyłością świadczy niejednokrotnie o współwystępowaniu MS. Redukcja masy ciała poprzez stosowanie diety opartej na ograniczeniu przyjmowaniu pokarmów o około 300–500 kcal na dobę w stosunku do uprzednich nawyków żywieniowych zmniejsza poziom glukozy, oporność na insulinę oraz może się przyczynić do zmniejszenia stężenia CRP i inhibitora aktywności plazminogenu 1 (PAI-1). Odpowiednio długo trwająca dieta (minimum 6 miesięcy) oraz obniżenie masy ciała o 10% powodują znaczne złagodzenie objawów MS. Przedstawiony powyżej reżim dietetyczny powinien także uwzględniać zmniejszoną podaż pokarmów zawierających fruktozę, która według najnowszych badań istotnie wpływa na pojawienie się insulinooporności, nadciśnienia tętniczego zaburzeń

gospodarki lipidowej oraz otyłości, leżących u podstaw MS.

Obecnie przyjmuje się, że w stosunku do należnej masy ciała (n.m.c) nadwaga oznacza jej zwiększenie o 10%, a otyłość o 20%. Ustalenie należnej masy ciała oblicza się na podstawie wzoru:

$$\text{n.m.c.} = [\text{wzrost (cm)} - 100] - 10\% \text{ (kobiety)}$$

$$\text{n.m.c.} = [\text{wzrost (cm)} - 100] - 5\% \text{ (mężczyźni)}$$

Pozostałymi kryteriami diagnostycznymi stosowanymi najczęściej do obiektywnej oceny występowania otyłości są:

a) **wskaźnik masy ciała** (*Body Mass Index, BMI*) – obliczany według wzoru Queteleta:

BMI = masa ciała (kg): wzrost (m²)

- norma – 18,5-24,9 kg/m²
- nadwaga – 25-29,9 kg/m²
- otyłość I stopnia – 30-34,9 kg/m²
- otyłość II stopnia – 35-39,9 kg/m²
- otyłość III stopnia - 40 kg/m²

b) **obwód talii** (*Waist Circumference, WC*) – pomiar przy użyciu miary krawieckiej (wartości kryterium wg IDF są różne dla poszczególnych grup etnicznych)

- mężczyźni: norma <94 cm, nadwaga 94-102 cm, otyłość >102 cm
- kobiety: norma <80 cm, nadwaga 80-88 cm, otyłość >88 cm

c) **stosunek obwodu talii do obwodu bioder** (*Weist to Hip Ratio, WHR*) – uzyskiwany według wzoru:

WHR = obwód pasa (cm): obwód bioder (cm)

- mężczyźni: norma 0,95
- kobiety: norma 0,8

d) **zawartość tkanki tłuszczowej w ogólnej masie ciała** – pomiar metodą bioimpedancji, za pomocą specjalistycznego urządzenia (np. Body State).

Ze względu na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej wyróżniamy dwa typy otyłości: brzuszną (androidalną, centralną, wisceralną, trzewną, typu „jabłko”) i pośladkowo–udową (gynoidalną, typu „gruszka”). Pierwsza z nich występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha. Druga, typowa dla kobiet, związana jest z rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w dolnych partiach ciała, w okolicy ud i pośladków. Warto podkreślić, że to właśnie otyłość brzuszna decyduje najczęściej o stopniu zagrożenia wystąpieniem MS (39).

1.6. Rola prozapalna tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa pod względem morfologicznym i funkcjonalnym jest organem heterogennym. Do niedawna uważano, że istnieją dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: biała (WAT, *White Adipose Tissue*) - postrzegana jako rezerwuuar energetyczny oraz brunatna (BAT, *Brown Adipose Tissue*), której rola związana jest z procesem termogenezy. Ostatnie badania dowodzą, że występuje trzeci rodzaj tkanki tłuszczowej, zwany beżową (*Beige Adipose Tissue*), strukturalnie przypominający BAT. Beżowa tkanka tłuszczowa bierze również czynny udział w wytwarzaniu ciepła, ale wywodzi się z innej komórki prekursorowej. Komórki tłuszczowe (adipocyty) BAT i beżowej tkanki tłuszczowej nazywane są adipocytami termogenicznymi. Wzajemne proporcje wszystkich trzech typów tkanki tłuszczowej zależą od czynników genetycznych, środowiskowych oraz metabolizmu ustroju (40).

Brunatna tkanka tłuszczowa zbudowana jest z wielopęcherzykowych komórek tłuszczowych z rozmieszczonymi w cytoplazmie licznymi wielokątnymi kropelkami tłuszczu, wieloma mitochondriami oraz położonym centralnie jądrem komórkowym. W adipocytach BAT produkowana jest termogenina - białko rozprzegające (UCP, *Uncoupling Protein-1*). Przy jej udziale dochodzi do bezpośredniego wytwarzania ciepła pochodzącego ze spalania glukozy i wielołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Proces ten oparty jest na przepływie protonów od wewnętrznej strony błony mitochondrialnej na zewnątrz i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia gradientu ich stężenia po jej obydwu stronach. Wytwarzane ciepło, powstające w wyniku tzw. bezdrzeniowej termogenezy, jest ściśle związane z aktywnością układu współczulnego. Za pośrednictwem licznych receptorów β_3 , znajdujących się na powierzchni komórek BAT i sieci naczyń krwionośnych, dochodzi do zwiększonej ekspresji UCP-1. Przyjmuje się, że termogenina jako swoisty marker BAT i beżowej tkanki tłuszczowej wpływa na ich procesy metaboliczne, redukuje hipotermię i zapobiega otyłości. Ponadto udowodniono, że adipocyty brunatnej tkanki tłuszczowej wykazują pewną aktywność endokrynną, jednakże znacznie mniejszą aniżeli komórki tłuszczowe WAT.

Białą tkankę tłuszczową tworzą jednopęcherzykowe adipocyty, które zawierają jedną, centralnie położoną kroplę tłuszczu, peryferyjnie umiejscowione jądro komórkowe oraz cienką warstwę cytoplazmy z nielicznymi, małymi mitochondriami. Funkcja WAT jest wielokierunkowa. Z jednej strony jest to organ termoizolacyjny i podporowy, a z drugiej wykazuje lokalne, silne działanie autokrynnne/ parakrynnne oraz endokrynnne, przejawiające się wpływem na narządy odległe. Adipocyty białej tkanki tłuszczowej i jej pozostałe składowe: zrąb łącznotkankowy, komórki układu immunologicznego i nerwowego, naczynia krwionośne współdziałają ze sobą, wytwarzając liczne, biologicznie aktywne peptydy, zwane adipokinami (adipohormonami) (40) (41) (42).

Tkanka tłuszczowa nie tylko jest biernym rezerwuarem energii zabezpieczającym organizm przed utratą ciepła i aktywnym endokrynnie narządem. Obecnie wiadomo, że bierze ona także istotny

udział w regulacji homeostazy, w tym w procesach immunologicznych, decydując często o odporności całego makroorganizmu. Pierwsze doniesienia o prozapalnej roli tkanki tłuszczowej sięgają połowy lat 90. ubiegłego wieku. Wtedy to zaobserwowano nasiloną ekspresję czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) u otyłych szczurów oraz w tkance tłuszczowej i mięśniowej otyłych ludzi (43). Dalsze badania potwierdziły, iż aktywność immunologiczną wykazują także inne substancje wydzielane przez adipocyty, takie jak interleukina 6 (IL-6) oraz niektóre adipokiny. Ponadto zwiększona aktywność zapalna tkanki tłuszczowej związana jest z dużym podobieństwem ekspresji niektórych genów w znajdujących się w niej adipocytach i makrofagach. W makrofagach dochodzi do ekspresji charakterystycznego dla adipocytów białka wiążącego kwasy tłuszczowe (aP2) oraz receptora aktywującego proliferację peroksysomów γ (PPAR γ); z kolei w adipocytach ma miejsce ekspresja swoistych dla makrofagów TNF- α i IL-6 (43). Należy dodać, że również pod względem funkcjonalnym makrofagi i adipocyty wykazują pewne podobieństwa. Adipocyty wykazują zdolność fagocytozy oraz właściwości bakteriobójcze, a ponadto w określonych warunkach potrafią różnicować się do makrofagów, natomiast makrofagi wykazują możliwość magazynowania lipidów i tworzenia komórek piankowatych (44).

W wielu badaniach zaobserwowano zwiększoną aktywność zapalną tkanki tłuszczowej w powiązaniu ze współistniejącą otyłością oraz insulinoopornością. Gromadzenie masy tłuszczowej stymulowane działaniem insuliny nie tylko nasila procesy anaboliczne, ale także aktywuje procesy kataboliczne z towarzyszącym otyłości stanem zapalnym, prowadząc w konsekwencji do uwalniania lipidów z tkanki tłuszczowej. Prawdopodobnie katabolizm, miejscowy stan zapalny i insulinooporność mają związek z ograniczeniem przyrostu masy ciała, co zostało potwierdzone w toku badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych (45).

Aktywacja procesów zapalnych w tkance tłuszczowej odbywa się również w przebiegu tzw. stresu oksydacyjnego, który przejawia się przesunięciem równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania z wytworzeniem wolnych rodników (ROS). Postępujący w komórce stres oksydacyjny doprowadza do jej śmierci na drodze apoptozy i nekrozy (46) (47). Nadmierna podaż węglowodanów i ich przekazywanie do tkanki tłuszczowej powodują zwiększony wychwyty glukozy przez komórki endotelium podścieliska naczyniowego znajdującego się w jej obrębie. Na skutek tego procesu dochodzi do wytwarzania dużej liczby wolnych rodników (ROS), które uszkadzają endotelium i uruchamiają zapalną kaskadę wewnątrz komórek, doprowadzając do zaostrzenia lokalnego stanu zapalnego. Ponadto wzrost stężenia glukozy decyduje o podwyższonym wytwarzaniu wolnych rodników w adipocytach oraz uwalnianiu cytokin prozapalnych w tych komórkach (48) (49).

Tkanka tłuszczowa i jej elementy składowe są aktywne metabolicznie, a prozapalny profil niektórych adipocytokin został potwierdzony licznymi badaniami. Adipocyty są również źródłem wytwarzania białka ostrej fazy - CRP, a także cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , INF- γ , IL-1,

IL-2, IL-6 (50) (51). Adipocytokiny regulują metaboliczną i hormonalną aktywność organizmu. W wielu doniesieniach w piśmiennictwie naukowym podkreśla się, że podwyższony poziom cytokin prozapalnych, w tym IL-6, IL-8 oraz białka CRP, dodatkowo koreluje z podwyższonym stężeniem adipocytokin. Wpływ na stan prozapalny ustroju, obecny u osób obciążonych MS, wykazują między innymi takie adipocytokiny jak: leptyna, rezystyna i wisfatyna (52).

Leptyna, tak jak wiele innych hormonów, do krwioobiegu uwalniana jest w postaci wolnej i związanej z białkami. Stosunek ilościowy tych dwóch form jest bezpośrednio uzależniony od ilości WAT. Osoby szczupłe wykazują znacznie większe stężenie leptyny związanej z białkami, a u osób otyłych przeważa zdecydowanie jej postać wolna, która w 80% wydalana jest przez nerki. Zauważono, że w moczu osób z prawidłowym BMI leptyna jest praktycznie nieoznaczalna (53) (54). Leptyna aktywnie uczestniczy w modulowaniu układu immunologicznego, a jej prozapalny charakter związany jest m.in. ze stymulacją syntezy cytokin (IL-6, TNF- α), aktywacją makrofagów, neutrofilii, limfocytów T oraz pobudzeniem aktywności komórek NK. Niektóre badania dowodzą, że leptyna w przebiegu ostrego stanu zapalnego wykazuje znaczne podobieństwo do białek ostrej fazy (55). W literaturze naukowej istnieje wiele publikacji wskazujących na rolę leptyny w gospodarce węglowodanowej i lipidowej. Białko to aktywnie wpływa na sekrecję insuliny przez wyspy trzustkowe, zmniejszając jej poziom poprzez uczynienie ATP-zależnych kanałów potasowych. W przypadku towarzyszącej otyłości hiperleptynemii receptory znajdujące się w komórkach β wysp trzustkowych stają się mniej wrażliwe na wychwyt leptyny, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia poziomu insuliny, pojawienia się insulinooporności i powikłania cukrzycą typu 2 (56).

Liczne doniesienia w piśmiennictwie naukowym wykazały patogeniczną rolę rezystyny w występowaniu otyłości i insulinooporności u ludzi. *Sheng i wsp.* udowodnili, że zachodząca w hepatocytach ekspresja rezystyny indukuje insulinooporność (57). Rezystyna wraz z białkiem C-reaktywnym bierze czynny udział w ostrej fazie zapalenia. Ich dodatnią korelację oraz wzrost stężenia w surowicy krwi zaobserwowano m.in. w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, niewydolności nerek oraz w przebiegu niektórych chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto rezystyna wpływa na wzrost uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α (55) (58). Obserwowano również podwyższony poziom mRNA rezystyny w mononuklearnych komórkach krwi obwodowej u kobiet obciążonych cukrzycą typu 2, co potwierdza rolę tej adipokiny w patogenezie zaburzeń glikemicznych. Badania przeprowadzone przez *Gharibeh i wsp.* wykazały, że osoby otyłe (BMI \geq 30 kg/m²) ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 wykazywały znacząco wyższy poziom rezystyny w surowicy krwi w porównaniu z grupą otyłych bez rozpoznanej cukrzycy. Nie zaobserwowano jednak podobnej korelacji pomiędzy grupą osób z BMI \leq 30 kg/m², zarówno chorujących na cukrzycę, jak i nie (59). Niemniej w literaturze występują również doniesienia zaprzeczające wpływowi rezystyny na otyłość, insulinooporność i ich związek z występowaniem cukrzycy typu 2. *Heilbronn i wsp.* wykazali brak korelacji między poziomem rezystyny w surowicy krwi, otyłością trzewną i BMI. Prawdopodobnie

wyniki te mogły być spowodowane różnicami w wieku badanych pacjentów, osoby z prawidłową wagą ciała były znacznie młodsze od osób otyłych (60). Badania oparte na ocenie stężenia rezystyny, insuliny oraz określeniu wskaźnika insulinooporności w grupie Indian Prima (grupa 113 osób ze stwierdzoną otyłością i cukrzycą typu 2) wykazały dodatnią korelację między poziomem rezystyny, względną zawartością tkanki tłuszczowej i stężeniem glukozy (po przeprowadzeniu testu doustnego obciążenia glukozą). Badania te nie potwierdziły jednak związku rezystyny z poziomem insuliny i insulinoopornością (58).

W procesie indukcji subklinicznego stanu zapalnego organizmu związanego z otyłością istotną rolę odgrywa wisfatyna, która wykazuje właściwości prozapalne i immunomodulujące. Wzrost stężenia wisfatyny w surowicy krwi obserwuje się m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz w stanach zapalnych jelit. Ponadto poziom wisfatyny znacząco wzrasta u osób z zespołami wieńcowymi, jest dodatnio skorelowany ze stężeniem cholesterolu całkowitego i wpływa (poprzez szlak insulinowy) na aktywację monocytów Th-1 oraz ekspresję TNF- α , IL-6, IL-8 (61). *Fukuhara i wsp.* oraz *Berndt i wsp.* zaobserwowali dodatnią korelację między stężeniem wisfatyny a ilością wisceralnej tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *Body Mass Index*) (62) (63). Natomiast wiele kontrowersji budzi udział wisfatyny w procesie powstawania insulinooporności, ponieważ wiąże się ona z receptorem insulinowym, ale w innym jego miejscu i dlatego prawdopodobnie wykazuje mniejsze działanie hipoglikemizujące w stosunku do insuliny. Badania *Revollo i wsp.* wskazują na udział wisfatyny w gospodarce węglowodanowej poprzez jej wpływ na metabolizm komórek β trzustki (64) (65). Doniesienia w piśmiennictwie naukowym potwierdzają związek wisfatyny z rozwojem niektórych chorób. Między innymi podwyższone stężenie tego adipohormonu obserwuje się w zespole metabolicznym, otyłości oraz niektórych chorobach płuc i nerek (55).

Białko C-reaktywne (CRP) jest jednym z kluczowych białek ostrej fazy (BOF). Mianem „reakcja ostrej fazy” określa się niespecyficzny mechanizm obronny organizmu, który jest wynikiem działania zarówno czynników bakteryjnych i wirusowych, jak i odpowiedzi na wystąpienie rozrostu nowotworowego, niedokrwienia tkanek, urazu mechanicznego i termicznego. Miejscowy stan zapalny zapoczątkowuje kaskadę odczynów metabolicznych, manifestujących się m.in. leukocytozą, gorączką, obniżeniem stężenia żelaza w osoczu krwi oraz aktywacją procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Dodatkowo w tym procesie występuje nasilona i przyspieszona synteza białek osocza (głównie glikoprotein), zaliczanych do białek ostrej fazy, których rolą jest przywrócenie prawidłowej homeostazy w organizmie. 95% wszystkich BOF jest syntetyzowane w wątrobie, a ich pozostała część w makrofagach, monocytach, leukocytach, limfocytach, komórkach śródbłonna naczyń. Indukcja tego procesu zachodzi dzięki odpowiedzi organizmu na bodziec uszkodzający i uwalnianiu cytokin prozapalnych, głównie interleukiny 6 i 1 (IL-6 i IL-1), a także czynnika martwicy nowotworów α i β (TNF- α i TNF- β). Rola białek ostrej fazy w procesie ograniczania i eliminacji procesów zapalnych wiąże się z aktywacją układu dopełniacza oraz opsonizacją, aglutynacją i

fagocytozą patogenów je wywołujących (66) (67).

Białko C-reaktywne jako niespecyficzny marker procesów o charakterze zapalnym po raz pierwszy zostało odkryte i opisane przez Tilletta i Francisa w 1930 roku. Pod względem morfologicznym jest to cykliczny pentamer – białko należące do grupy pentraksyn „krótkich”, które biorą czynny udział w reakcjach zależnych od jonów wapnia. Ciężar cząsteczkowy CRP wynosi 20 kDa, a każda z jego pięciu podjednostek zbudowana jest z połączonych ze sobą wiązaniami niekowalencyjnymi 206 aminokwasów (67) (68).

Ze względu na właściwości kinetyczne CRP należy do białek I rzutu, których stężenie wzrasta najwcześniej. W toku procesu zapalnego w ciągu pierwszych 24-72 godzin jego stężenie może wzrosnąć od 20- do ponad 200-krotnie. Istnieje wiele doniesień naukowych, które dowodzą, że w zespole metabolicznym stężenie białka CRP jest podwyższone. Świadczy to o toczącym się procesie zapalnym w organizmie i jest wykładnikiem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, układu krzepnięcia oraz zaburzeń fibrylizy. Wyniki badań wskazują, iż uogólniony stan zapalny i podwyższone stężenie białka CRP mają związek ze współistniejącą otyłością oraz insulinoopornością. Ponadto wzrost CRP i IL-6 w osoczu krwi dodatnio koreluje z występowaniem cukrzycy typu 2. W toku przeprowadzonych badań stwierdzono także, że redukcja masy ciała i obniżenie wartości wskaźnika BMI znacząco wpływa na zmniejszenie stężenia białka CRP i innych markerów stanu zapalnego (69) (70) (71).

Interleukina 6 (IL-6) należy do grupy cytokin, która w znaczący sposób wpływa na modulację układu odpornościowego organizmu. Inicjuje i reguluje fazy ostrej odpowiedzi zapalnej oraz ukierunkowuje mechanizmy obronne w toku odpowiedzi nabytych. Plejotropowy charakter IL-6 przejawia się nie tylko w odpowiedzi immunologicznej, ale także w krwiotworzeniu. Miejscem syntezy IL-6 oprócz komórek układu odpornościowego (limfocyty B i T, monocyty) są komórki biorące udział w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej (komórki śródbłonna naczyniowego, fibroblasty, keratynocyty), komórki budulcowe tkanki łącznej (osteoblasty, chondrocyty) oraz inne komórki prawidłowe (m.in. adipocyty, mioocyty). IL-6 wytwarzana jest również przez niektóre komórki nowotworowe. IL-6 jest zbudowanym ze 184 aminokwasów polipeptydem o masie cząsteczkowej 21-28 kDa, którego strukturę tworzą cztery połączone ze sobą helisy α . Gen kodujący syntezę IL-6 zlokalizowany jest na chromosomie 7 (7p15-p21). Indukcja jej wytwarzania odbywa się głównie pod wpływem IL-1, niemniej wzmożona synteza tej cytokiny odbywa się również pod wpływem obecności wirusów, polisacharydów bakteryjnych, interferonów (INF) (72). Podstawową funkcją IL-6 jest różnicowanie limfocytów B do komórek plazmatycznych, stymulacja produkcji białek ostrej fazy oraz przy współudziale IL-1 – aktywacja limfocytów T. Aktywność biologiczna IL-6 jest ściśle powiązana z budową jej receptora, składającego się z dwóch niezależnych podjednostek: gp130 i gp80. Przekazywanie sygnału pobudzenia do wnętrza komórki odbywa się poprzez receptor gp130, który znajduje się w większości komórek prawidłowych. Receptor gp80 (α) rozpoznaje i

wiąże IL-6 głównie na powierzchni limfocytów B i T, monocytów, neutrofilów oraz hepatocytów (73). Znaczący wzrost poziomu IL-6 obserwuje się w chorobach nowotworowych (sutka, jelita grubego, trzustki), rozrostowych (szpiczak mnogi, chłoniak), chorobach autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów). Stany zapalne toczące się w organizmie indukują jej syntezę nawet 100-krotnie (zakażenia bakteryjne, posocznica, zapalenie trzustki) (74) (75).

Wiele badań potwierdza dodatnią korelację pomiędzy ekspresją IL-6 w tkance tłuszczowej, jej poziomem w osoczu krwi a wartościami BMI. Otyłość upośledza tolerancję glukozy oraz przyczynia się do rozwoju insulinooporności poprzez osłabienie sygnału insulinowego w obrębie tkanek obwodowych. Kluczową rolę w tym patomechanizmie odgrywa indukcyjna aktywność IL-6, która obniża ekspresję cząsteczek sygnalizacyjnych dla receptora insulinowego, leptyny i obniża sekrecję adiponektyny. Ponadto w przebiegu zespołu metabolicznego podwyższony poziom IL-6 prowadzi do wzrostu czynników chemotaktycznych oraz migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich. IL-6 stymuluje hepatocyty do sekrecji białka CRP, powodując nasilenie i uogólnienie reakcji zapalnej (76) (77).

Interleukina 8 (IL-8, CXCL8) należy do grupy chemokin oddziałujących chemotaktycznie na różne populacje leukocytów i składa się z dwóch wykazujących podobne właściwości biologiczne polipeptydów: ser-IL-8 (72 aminokwasy) i ala-IL-8 (77 aminokwasów). Stymulacja ich wytwarzania odbywa się z udziałem cytokin prozapalnych: IL-1, TNF- α oraz w obecności bakterii i wirusów. Podstawową rolą IL-8 jest udział w procesach zapalnych i odpowiedzi immunologicznej. Pełni ona także ważną funkcję jako czynnik pobudzający angiogenezę. Wiele badań dowodzi, iż IL-8 bierze czynny udział w patogenezie chorób o podłożu alergicznym (alergiczne zapalenie skóry), chorobach skóry (łuszczyca), chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym (reumatoidalne zapalenie stawów). IL-8 produkowana jest przez szereg komórek prawidłowych, w tym przez neutrofile, makrofagi, monocyty, a także fibroblasty i komórki śródbłonka. Większość receptorów dla IL-8 znajduje się na powierzchni leukocytów, niemniej stwierdza się ich obecność także w obrębie komórek śródbłonka, komórek nabłonka, neuronach oraz w komórkach mikrogleju. Prozapalna funkcja IL-8 związana jest z procesem chemotaktycznego przyciągania neutrofilów do miejsca reakcji zapalnej oraz pobudzeniem ich właściwości bakterioobójczych poprzez aktywację procesów degranulacji i uwalnianie enzymów lizosomalnych (78) (79). Podobnie jak adiponektyna, IL-8 produkowana jest przez tkankę tłuszczową wisceralną, a wartości wskaźników BMI, WHR oraz zwiększona procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie dodatkowo korelują z jej stężeniem. Ponadto u osób otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy poziom IL-8 jest wyższy aniżeli u osób z analogiczną masą ciała i prawidłową tolerancją glukozy. Na podstawie wielu obserwacji klinicznych stwierdzono, iż dzięki wdrożeniu odpowiedniej diety i zwiększeniu aktywności fizycznej redukcja masy ciała u osób obciążonych zespołem metabolicznym skutecznie obniża stężenie IL-8 (42) (80) (81).

Przeprowadzane w ostatnich latach badania potwierdzają fakt, iż w XXI wieku zachorowalność na zespół metaboliczny przybiera formę epidemii. Składowe zespołu metabolicznego, takie jak: otyłość, zaburzenia lipidowe, hiperglikemia, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, częściej towarzyszą wielu innym jednostkom chorobowym, w tym łuszczycy, co potwierdzają doniesienia literaturowe. Powikłania będące wynikiem występowania MS, zwłaszcza choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego i cukrzyca, przyczyniają się do skrócenia czasu życia pacjentów obciążonych łuszczycą o średnim i ciężkim nasileniu (82). Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u osób obciążonych zespołem metabolicznym jest ponad trzykrotnie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto zespół metaboliczny niesie ze sobą od dwu- do pięciokrotnie wyższe ryzyko występowania chorób układu krążenia, a dwukrotnie częściej dochodzi w tej grupie osób do udaru mózgu oraz trzykrotnie częściej do zawałów serca.

Należy także zgodzić się, że u chorych z zespołem metabolicznym częściej mogą ujawniać się zmiany chorobowe dotyczące zarówno błony śluzowej jamy ustnej, jak i przyzębia oraz twardych tkanek zębów. Niemniej do tej pory nie udało się ustalić ponad wszelką wątpliwość powiązania chorób jamy ustnej z częstotliwością występowania zespołu metabolicznego. Temat ten jest nadal w fazie badań, które w ostatnich latach wydają się potwierdzać tę hipotezę. Do modulatorów stanu zapalnego jamy ustnej, w tym stanu przyzębia i tkanek twardych zębów, należy dieta. Zwiększona lub nadmierna podaż produktów wysokokalorycznych oraz wysokocukrowych bez wątpienia ma wpływ na występowanie zaburzeń lipidowo-węglowodanowych, a w konsekwencji prowadzi do rozwoju nadwagi lub otyłości, przyczyniając się do rozwoju subklinicznego stanu zapalnego i miażdżycy. W badaniach potomstwa osób z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby wieńcowej wykazano silnie dodatnią korelację między złym stanem tkanek twardych zębów i przyzębia, otyłością a podwyższonym stężeniem białka CRP (83). W badaniach *Mattila i wsp.*, które objęły chorych ze świeżo przeżytym zawałem serca, stwierdzono, że tzw. całkowity indeks zębowy (w tym stan przyzębia) jest istotnie wyższy w porównaniu z grupą osób zdrowych (84). *DeStefano i wsp.* zaobserwowali w swoich czternastoletnich badaniach związek obecności kamienia nazębnego (dodatnia korelacja) z występowaniem choroby wieńcowej (85). *Kowalski i wsp.* oceniając stan przyzębia u osób z rozpoznanym zespołem metabolicznym i w grupie osób zdrowych, zauważyli, że klinicznie zdrowe przyzębie lub początkowa faza jego zapalenia występuje tylko w grupie kontrolnej, natomiast zaawansowana choroba przyzębia lub jej krańcowa postać dotyczyły znacznego odsetka osób ze stwierdzonym zespołem metabolicznym. Zmiany patologiczne w obrębie tkanek przyzębia mają ścisły związek z działaniami profilaktyczno-leczniczymi, które powinny być każdorazowo podjęte u osób z zespołem metabolicznym. *Kowalski i wsp.* w toku swoich badań oceniali wskaźnik CPITN (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*, Grupowy Wskaźnik Potrzeb Leczniczych Przyzębia), gdzie największy odsetek badanych obciążonych zespołem metabolicznym

został zakwalifikowany do kategorii II, a najmniejszy do kategorii I. Ponadto radiologiczna ocena wyrostków zębodołowych wykazała, iż zmiany określane jako średnie i ciężkie dotyczyły jedynie chorych na MS (86).

Nieliczne badania opisujące wpływ czynników infekcyjnych związanych z aktywnością wydzielniczą tkanki tłuszczowej trzewnej, której komórki uczestniczą w rozwoju procesu zapalnego, stanowią przesłankę do podjęcia szeroko pojętej profilaktyki, terapii chorób przyzębia i tkanek twardych zębów, a ocena potrzeb leczniczych u osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym wydaje się istotnym elementem postępowania klinicznego w tych przypadkach. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam doniesień naukowych, w których odniesiono się kompleksowo do powiązań chorób przyzębia, tkanek twardych zębów oraz oceny potrzeb leczniczych w oparciu o wskaźniki: PUWz, OHI, CPITN i ich zależności od markerów stanu zapalnego: IL-6, IL-8, CRP u osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym.

Niniejsza praca jest próbą znalezienia odpowiedzi, czy istnieje korelacja pomiędzy powyższymi wskaźnikami opisującymi stan zdrowia jamy ustnej i markerami stanu zapalnego przy współistniejącym zespole metabolicznym.

2. Cele pracy

Zespół metaboliczny jest jednostką chorobową opartą na zbiorze wzajemnie powiązanych czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań naczyniowych, co może manifestować się predyspozycją do zmian chorobowych w jamie ustnej u chorych z tym zespołem.

Cel ogólny pracy:

ocena stanu zdrowia jamy ustnej u osób z zespołem metabolicznym.

Cele szczegółowe pracy:

1. ocena stanu błony śluzowej, uzębienia i potrzeb leczniczych przyzębia oraz higieny jamy ustnej w oparciu o wskaźniki: PUWz, OHI, CPITN,
2. ocena stężeń wybranych markerów stanu zapalnego: IL-6, IL-8, CRP,
3. określenie współzależności między wybranymi markerami stanu zapalnego a stanem jamy ustnej.

3. Materiał i metodyka badań

3.1. Dobór grup badawczych i kwalifikowanie pacjentów

Badaniami objęto 82 pacjentów, w tym 52 osoby z rozpoznanyim zespołem metabolicznym (kryteria wg *International Diabetes Federation* z 2005 r.), hospitalizowanych w latach 2010–2014 w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Danutę Pupek–Musialik.

Protokół badań został oparty o wytyczne GCP (*Good Clinical Practice* WHO, Genewa 2000 r.) i zatwierdzony przez Terenową Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pacjenci zostali poinformowani o celu oraz sposobie przeprowadzenia badań, wyrazili również pisemną zgodę na udział w nich, z uwzględnieniem badania diagnostycznego jamy ustnej oraz pobrania próbek krwi z żyły odłokciowej (5ml), przy okazji jej pobierania w celu wykonania badań rutynowych.

Do grupy badanej zakwalifikowano 52 pacjentów w wieku od 28 do 79 roku życia, w tym 26 kobiet, średnia wieku $55,6 \pm 13,7$ lat i 26 mężczyzn w wieku $53,6 \pm 11,31$ lat, z rozpoznanyim wg kryteriów IDF z 2005 roku zespołem metabolicznym, u których wskaźnik masy ciała (BMI – *Body Mass Index*) wynosił 25–33 kg/m². Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w przedziale wiekowym 18–64 lata, w tym 20 kobiet w wieku $44,00 \pm 11,95$ lat oraz 10 mężczyzn w wieku $40,00 \pm 12,27$ lat. Kwalifikacja pacjentów do grupy badanej została przeprowadzona w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Podstawowym kryterium (wg IDF) przy włączaniu pacjentów do grupy stanowiła otyłość brzuszna, której stopień ustalano na podstawie pomiaru obwodu talii przy użyciu miary krawieckiej. Pomiar wykonywano w połowie odległości pomiędzy dolnym brzegiem łuku żebrowego a górnym grzebieniem kości biodrowej. Dolna granica wyniku pomiaru, kwalifikującego pacjenta do grupy badanej wynosiła: ♂ ≥ 94 cm, ♀ ≥ 80 cm.

Oprócz otyłości brzusznej brano pod uwagę również niektóre z pozostałych kryteriów IDF, stwierdzając u kwalifikowanych co najmniej dwa odchylenia od poniższych wartości: poziom trójglicerydów ≥ 150 mg/dl, poziom cholesterolu HDL - u mężczyzn ≤ 40 mg/dl, u kobiet ≤ 50 mg/dl (lub fakt leczenia z powodu dyslipidemii), ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego, glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2.

Z grupy wykluczeni zostali pacjenci, u których stwierdzono: niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 116 $\mu\text{mol/l}$), niewydolność serca (skurczową i rozkurczową), niewydolność wątroby

(ALAT > 45 U/l, ASPAT > 45 U/l), nadciśnienie wtórne, chorobę nowotworową oraz kobiety w ciąży. Ponadto wyłączone z badań pacjentów, u których występowały choroby o podłożu zapalnym, takie jak: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz stany zapalne jelit, dróg żółciowych, dróg moczowych, górnych dróg oddechowych, dróg rodnych.

Grupę kontrolną stanowiła populacja 30 zdrowych ochotników, u których nie rozpoznawano zespołu metabolicznego oraz wszystkich wyżej wymienionych chorób stanowiących podstawę do wykluczenia z grupy.

3.2. Metodyka pracy

Badanie jamy ustnej przeprowadzano każdorazowo w gabinecie zabiegowym, w jednolitych warunkach sztucznego oświetlenia, przy użyciu stomatologicznego zestawu diagnostycznego zawierającego: lusterko stomatologiczne (śr. zwierciadła 21,5mm), sondę dentystyczną oraz kalibrowaną sondę periodontologiczną typu WHO (LM 8 – 5050B Si), zakończoną kulką o średnicy 0,5 mm i z podziałką od 3,5 do 5,5 mm. Metodyka badań została oparta na diagnostycznej, nieinwazyjnej ocenie stanu uzębienia oraz błony śluzowej jamy ustnej, a uzyskane wyniki zostały ujęte w specjalnie do tego celu przygotowanej Karcie Protokołu Badania (Ryc. 1, Ryc. 2).

Stan twardych tkanek zębów, przyzębia oraz poziom higieny jamy ustnej oceniano z zastosowaniem poniższych wskaźników:

PUWz (liczba zębów dotkniętych próchnicą w danej populacji lub u jednej osoby z uzębieniem stałym)

OHI (*Oral Hygiene Index*) wg Greenea i Vermilliona – Wskaźnik Higieny Jamy Ustnej

CPITN (*Community Periodontal Index for Treatment Needs*) wg Ainamo – Grupowy Wskaźnik Potrzeb Lecznich Przyzębia

W pierwszej kolejności przeprowadzano badanie stanu uzębienia pod kątem występowania:

- próchnicy pierwotnej i wtórnej,
- liczby wypełnień bez cech aktywnego procesu próchnicowego,
- liczby brakujących zębów.

Dla każdego pacjenta została określona liczba PUWz (P – ząb objęty próchnicą, U – ząb usunięty, W – ząb z wypełnieniem). Ustalono również średnią liczbę PUWz dla grupy badanej i kontrolnej. Ocenie zostały poddane wszystkie zęby - z wyjątkiem trzecich trzonowców, które wykazują dużą zmienność występowania w populacji.

Poziom higieny jamy ustnej określano przy użyciu zmodyfikowanego wskaźnika OHI

(*Simplified Oral Hygiene Index*) wg Greena i Vermilliona. Badaniem zostały objęte zęby 16, 11, 26, 36, 31, 46. W przypadku braku zęba wyznaczonego do badania dopuszczano ocenę zęba sąsiedniego, z tej samej grupy anatomicznej. W górnych zębach trzonowych zostały poddane ocenie powierzchnie policzkowe, w dolnych powierzchnie językowe, a w zębach siecznych powierzchnie wargowe pod kątem występowania osadu i kamienia. Ocena poszczególnych zębów i ich powierzchni zostały ustalone na podstawie standardowej skali wartości: 0 – brak osadu lub kamienia, 1 – osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający do 1/3 powierzchni zęba, 2 - osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 1/3 powierzchni zęba, 3 - osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 2/3 powierzchni zęba. Sumę wyników dla danego pacjenta dzielono przez liczbę badanych zębów. Ustalano również średnią liczbę OHI dla pacjentów z grupy badanej, jak i kontrolnej.

Wartości wskaźnika zostały ustalone na podstawie przyjętej dla OHI skali:

- 0 – bardzo dobra higiena
- 0,0-1,2 – dobra higiena
- 1,3-3,0 – dostateczna higiena
- 3,1-6,0 – mierna higiena

Periodontologiczne potrzeby lecznicze zostały określone w oparciu o kryteria wskaźnika CPITN (*Community Periodontal Index for Treatment Needs*) wg Ainamo. Wskaźnik ten pozwalał ocenić intensywność i częstość występowania chorób przyzębia oraz ustalić odpowiednie postępowanie profilaktyczno–lecnicze. Badanie zostało przeprowadzone u wszystkich pacjentów przy użyciu kalibrowanej sondy periodontologicznej typ WHO (LM 8 – 5050B Si).



Fot. 1. Zestaw diagnostyczny.

Sondę wprowadzano równolegle do długiej osi zęba, do wyczuwalnego oporu, a następnie określano obecność i głębokość szczelin oraz kieszonek dziąsłowych, które oceniano na powierzchniach: językowej, policzkowej lub wargowej, bliższej, dalszej oraz pośrodkowej każdego badanego zęba, w 6 odcinkach jamy ustnej (seksantach): 17–14, 13–23, 24–27, 34–37, 43–33, 47–44. Oceniano tylko te seksanty, w których występowały 2 zęby lub więcej. W przypadku obecności tylko 1 zęba w danym odcinku włączano go do seksantu przyległego.

Wartości wskaźnika zostały ustalone na podstawie przyjętej dla CPITN skali:

- 0 - zdrowie przyzębie,
- 1 - krwawienie przy zgłębnikowaniu szczeliny dziąsłowej, brak kieszonek patologicznych, kamienia nazębnego i nawisających wypełnień,
- 2 - głębokość kieszonki do 3 mm, obecność kamienia lub płytki nazębnej nad- lub poddziąsłowej, nawisające wypełnienia,
- 3 - głębokość kieszonki 4 – 5 mm, krwawienie przy zgłębnikowaniu,
- 4 - głębokość kieszonki 6 mm i więcej,
- x – seksant wyłączony z badania.

Brakujące zęby oraz bezzębne seksanty zostały z badania wykluczone. W tabeli wyników uwzględniano najwyższy z uzyskanych w danym seksancie wynik. W każdym badanym przypadku sumę wyników otrzymanych we wszystkich obecnych seksantach dzielono przez ich liczbę. Obliczano również średnią liczbę CPITN (CPITN/ śr.) dla pacjentów grupy badanej i kontrolnej.

Badanie błony śluzowej jamy ustnej przeprowadzano pod kątem obecności zmian patologicznych. Oceniano obszar błony śluzowej policzków, podniebienia, języka, dna jamy ustnej oraz wyrostka zębodołowego. Podczas diagnostycznego badania jamy ustnej pacjentów uzyskane wyniki zaznaczono w Karcie Protokołu Badania, a obserwacje zebrane podczas badania stomatologicznego odnotowywano w indywidualnych, przygotowanych do prowadzonych badań kwestionariuszach (Ryc. 1, Ryc. 2) (87) (88) (89).

Nr badania.....

BADANIE JAMY USTNEJ

WSKAŹNIK PUWz :

P - próchnica pierwotna lub (i) wtórna, miazga żywa lub martwa, opatrunek (*czerwony kolor*)

U - ząb utracony lub usunięty z powodu próchnicy (*skreślenie*)

W - jedna lub większa liczba wypełnień, bez próchnicy wtórnej, korona prot. (*symbol „W”*)

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

P = _____
 U = _____
 W = _____

WSKAŹNIK HIGIENY JAMY USTNEJ (OHI) **::

16, 26 – pow. policzkowe

36, 46 – pow. językowe

11, 31 – pow.wargowe

0 – brak osadu, kamienia

1 – osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający do 1/3 pow. zęba

2 – osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 1/3 pow. zęba

3 – osad lub kamień naddziąsłowy pokrywający więcej niż 2/3 pow. zęba

16	11	26
46	31	36

SUMA: ___ + ___ + ___ + ___ + ___ + ___ = ___

OHI: SUMA/ 6 = _____ : 6 = _____

***** GRUPOWY WSKAŹNIK POTRZEB LECZNICZYCH PRZYŻĘBIA ***:**

(Community Periodontal Index for Treatment Needs-CPITN) wg Ainamo

– 0 – zdrowe przyzębie.

– 1 – krwawienie przy zgłębnikowaniu szczeliny dziąsłowej, brak kieszonek patologicznych, kamienia nazębnego i nawisających wypełnień

– 2 – głębokość kieszonki do 3 mm, obecność kamienia lub płytki nazębnej nad- lub poddziąsłowej, nawisające wypełnienia

– 3 – głębokość kieszonki 4-5 mm, krwawienie przy zgłębnikowaniu

– 4 – głębokość kieszonki 6 mm i więcej

– x – sekstant wyłączony z badania

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Najwyższy uzyskany wynik w sekstancie:

17-14	13-23	24-27
47-44	43-33	34-37

Ryc. 1. Karta Protokołu Badania.

Nr badania.....

ZMIANY NA BŁONIE ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ:

NADŻERKA (erosio): wilgotne, lekko zagłębione, następstwo pęcherzyka lub urazu

OWRZODZENIE (exulceratio, ulcus): otwarta rana bł. śluz. (w tym afta, opryszczka)

GRUDKA (papula): powierzchniowy, wyniosły, spoisty wykwit, mniejszy niż 1cm, szypuła lub szeroka podstawa (np. kłykciną kończystą, brodawczak, parulis).

GUZEK (nodulus): śr. mniejsza niż 1 cm., wyczuwalny w badaniu palpacyjnym (np. włókniak, tłuszczak, tłuszczakowłókniak, nerwiak)

GUZ (tumor): śr. większa niż 1cm, często nowotwór, często owrzodzenie w środku, również zmiany łagodne, np. nerwiakowłókniak, guz z kom. ziarnistych, guz ciążowy.

Policzek:

TAK	NIE
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Uwagi: _____

Język:

TAK	NIE
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Uwagi: _____

Podniebienie:

TAK	NIE
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Uwagi: _____

Wrostek zębodołowy

TAK	NIE
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Uwagi: _____

Ryc. 2. Karta Protokołu Badania.

3.3. Badania laboratoryjne

Od chorych, w ramach badania rutynowego, pobrane zostały z żyły odłokciowej próbki krwi w celu określenia poziomów stężeń wykładników stanu zapalnego: CRP oraz IL-6 i IL-8, które uwalniane między innymi przez adipocyty trzewne wykazują znaczną aktywność i zaliczane są do cytokin prozapalnych.

Morfologia krwi oraz glikemia stanowiły standardowy profil laboratoryjny i oznaczane były przy przyjęciu pacjenta na oddział szpitalny.

Oznaczenia poziomów IL-6 i IL-8 były wykonane w laboratorium Pracowni Balneologii i Immunologii Wysiłku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierownictwem dr hab. n. med. Magdaleny Sobieskiej.

Próbki krwi były poddane procesowi odwirowania przez 10 minut, z prędkością 1500 obrotów na minutę, a uzyskane w ten sposób surowice zamrażano w temperaturze -20 stopni Celsjusza. Po odmrożeniu próbek wykonano oznaczenia poziomów stężeń IL-6 i IL-8 przy pomocy testu ELISA, z zastosowaniem odczynników firmy eBioscience: zestaw Human IL-6 (nr katalogowy BMS213/2CE), zestaw Human IL-8 (nr katalogowy BMS204/3CE). W tym badaniu podstawowym substratem były przeciwciała poliklonalne skoniugowane z odpowiednim enzymem.

W celu wykonania testu ELISA (protokół firmy eBioscience) surowicę krwi wprowadzano do studzienek 96 - dołkowej polistyrenowej mikro płytki. Przed rozpoczęciem testu każdą z mikrostudzienek przepłukiwano dwukrotnie roztworem myjącym (Wash Buffer), dołączonym do zestawu Platinum ELISA firmy eBioscience. Następnie mikro płytki osuszano na pasku bibuły w czasie nieprzekraczającym 15 minut, nie doprowadzając jednak do całkowitego ich wyschnięcia. Dla każdej z grup, zarówno standardowej, badanej, jak i kontrolnej, przygotowywano podwójną liczbę studzienek. Do wszystkich studzienek standardowych wprowadzono po 100 µl rozcieńczalnika (zestaw Platinum ELISA), następnie wprowadzono 100 µl roztworu standardowego (zestaw Platinum ELISA) tylko do studzienek A1 i A2. Zawartość studzienek A1 i A2 mieszano i przenoszono po 100 µl otrzymanego roztworu z każdej z nich odpowiednio do studzienek B1 i B2. Procedurę tę powtarzano pięciokrotnie, otrzymując dwa rzędy standardowych rozcieńczeń ludzkiej IL/NAP1, w przedziale od 1000 pg/ml do 15 pg/ml. Z ostatniej studzienki odrzucano 100 µl otrzymanego roztworu. Do próbek ślepych wprowadzano po 100 µl roztworu buforowego (zestaw Platinum ELISA), a do wszystkich studzienek grupy badanej po 50 µl tego samego roztworu i taką samą ilość surowicy krwi. Następnie do wszystkich studzienek dodawano po 50 µl znakowanych biotyną przeciwciał przeciwko IL-6 lub IL-8. W następnym etapie mikro płytki były przykrywane folią spożywczą i inkubowane na wstrząsarce (100 obrotów na minutę) przez 2 godziny. W wyniku tego procesu przeciwciała przeciwko IL-6 oraz IL-8 (osobne płytki dla obu oznaczeń) były adsorbowane na powierzchni studzienek i wiązały się z odpowiednimi antygenami. Drugie przeciwciała przeciwko IL (6 lub 8),

znakowane biotyną, były dodawane do powstałego uprzednio kompleksu i łączyły się z antygenami związanymi przez pierwsze przeciwciała. Niezwiązane cząsteczki przeciwciał kompleksu biotyna – interleukina były usuwane poprzez proces płukania. Do pozostałych na powierzchni studzienek kompleksów wprowadzano następnie streptowidynę znakowaną peroksydazą chrzanową (HRP-*horseredish peroxidase*) i przeprowadzano ponowny proces inkubacji w temperaturze pokojowej na wstrząsarce przez 1 godzinę. Niezwiązany kompleks streptowidyna - HRP był usuwany podczas ponownego procesu płukania. Do studzienek dodawany był następnie bezbarwny roztwór substratu TMB (3,3',5,5', tetrametylobenzydyna), wchodzący w reakcję z HRP. W wyniku powyższej reakcji powstawał barwny produkt, a natężenie jego barwy było mierzone kolorymetrycznie, z zastosowaniem fali o długości 450 nm. Uzyskana absorbcja była proporcjonalna do stężenia antygeny. Na podstawie wartości absorpcji uzyskanych dla rozcieńczeń roztworu o określonym stężeniu sporządzono krzywą wzorcową. Po przeprowadzeniu testów dla każdej z próbek krwi na podstawie uzyskanych wyników obliczono średnie stężenie IL-6 i IL-8 dla grupy badanej i kontrolnej.

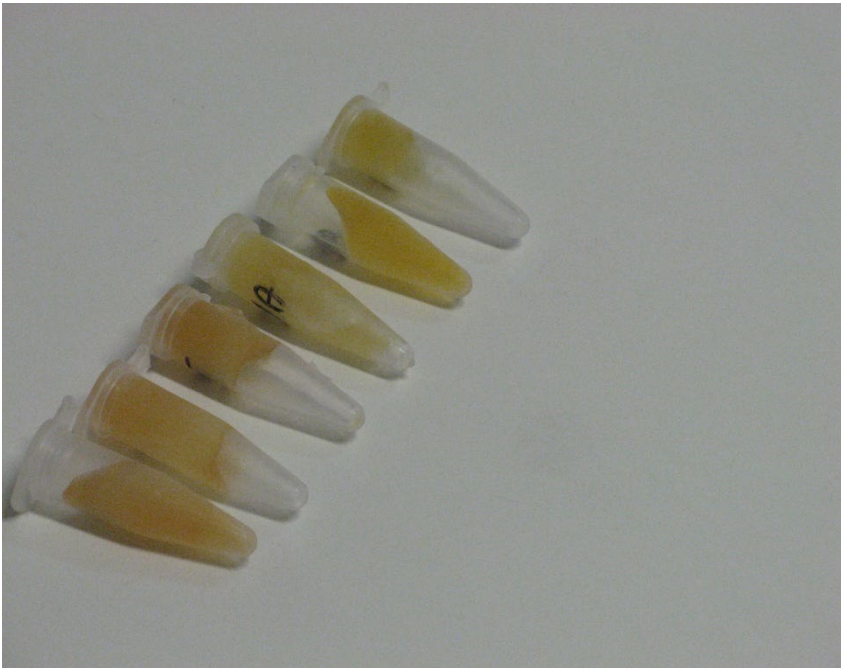
Stężenie białka C-reaktywnego oznaczano przy użyciu zmodyfikowanej metody turbidymetrycznego testu immunologicznego (PETIA), pozwalającej na detekcję białek niskocząsteczkowych. W metodzie tej wykorzystuje się syntetyczne cząsteczki, opłaszczone przeciwciałami dla białka C-reaktywnego. Stopień agregacji przeciwciał w próbce powoduje jej zmętnienie, które jest wprost proporcjonalne do stężenia oznaczanego białka. Metoda ta charakteryzuje się wysoką czułością i stosowana jest w oznaczaniu niskich stężeń CRP (*hs CRP/high sensitivity CRP*).

Wartości referencyjne dla IL-6, IL-8 oraz CRP wynoszą odpowiednio:

- IL-6: 0,0-12,7 pg/ml
- IL-8: 34,8-666,4 pg/ml
- CRP: 0,0-5,0 mg/l



Fot. 2. Wirówka Niive NF 200.



Fot. 3. Próbki surowicy krwi.



Fot. 4. 96-dołkowa płytko polistyrenowa.

3.4. Analiza statystyczna

Wyniki statystyki opisowej: wartości średnie, odchylenia standardowe, mediany oraz kwartyle (Q25 i Q75) dla wieku, stężenia IL-6, IL-8, CRP, PUWz, OHI, CPTIN śr. - przedstawiono w tabelach dla grupy badanej i kontrolnej, z uwzględnieniem podziału na płeć.

Cechy ilościowe (wiek, IL-6, IL-8, CRP) zweryfikowano pod kątem zgodności z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Cechy te nie wykazały zgodności z rozkładem normalnym, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, w związku z tym do dalszych porównań zastosowano metody nieparametryczne.

Wartości PUWz, OHI oraz CPITN, jako wartości mierzone w skali porządkowej, z punktu widzenia statystycznego porównywano także metodami nieparametrycznymi. Wyniki każdej cechy porównywano między dwiema niezależnymi grupami (grupa badana, grupa kontrolna, podgrupa mężczyzn i podgrupa kobiet) testem Manna-Whitney'a. Analizę zależności między cechami badano przy pomocy korelacji rangowej Spearmana. Poziom istotności $p < 0,05$ przyjęto jako istotny statystycznie. Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu Statistica PL v. 10 (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA).

Badania statystyczne zostały przeprowadzone w Zakładzie Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej pod kierownictwem prof. dr hab. Elżbiety Kaczmarek.

4. Wyniki

Badaniami objęto łącznie 82 osoby, które zostały podzielone na dwie grupy.

Grupa I (grupa badana) – 52 chorych: 26 kobiet w wieku $55,62 \pm 13,69$ lat i 26 mężczyzn w wieku $53,62 \pm 11,31$ lat, spełniających kryteria zespołu metabolicznego wg IDF z 2005 roku.

Grupa II (grupa kontrolna) – 30 osób zdrowych: 20 kobiet w wieku $44,00 \pm 11,95$ lat i 10 mężczyzn w wieku $40,00 \pm 12,27$ lat.

4.1. Analiza wieku kobiet i mężczyzn w grupie badanej i grupie kontrolnej

Przeprowadzona analiza porównawcza wieku kobiet i mężczyzn w grupie badanej nie wykazała istotnej różnicy statystycznej (Tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	WIEK					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n1=26)		55,62	13,69	47,00	58,00	64,00	0,4363 (n s)
M (n2=26)		53,62	11,31	46,00	56,00	59,00	
Ogół		54,62	12,48	46,50	56,00	62,00	

Porównanie wieku kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej nie wykazało istotnej różnicy statystycznej (Tab. 2).

Tabela 2. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	WIEK					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n3=20)		44,00	11,95	35,50	45,00	53,50	0,4543 (n s)
M (n4=10)		40,00	12,27	32,00	39,50	53,00	
Ogół		42,67	12,00	35,00	40,50	53,00	

Nie stwierdzono istotnej różnicy wieku między kobietami i mężczyznami w grupie osób z zespołem metabolicznym i w grupie kontrolnej. Zaobserwowano, że kobiety z zespołem metabolicznym były starsze od kobiet z grupy kontrolnej, a mężczyźni z zespołem metabolicznym byli również starsi od mężczyzn grupy kontrolnej ($p < 0,01$) (Tab. 3).

Tabela 3. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

WIEK			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	55,62 ± 13,69	44,00 ± 11,95	0,0054
M	53,62 ± 11,31	40,00 ± 12,27	0,0064

4.2. Analiza wskaźników stomatologicznych PUWz, OHI i CPITN u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej

Badania stanu zdrowia jamy ustnej objęły ocenę tkanek twardych zębów i przyzębia. Na ich podstawie określono wskaźniki PUWz, OHI i CPITN oraz przeprowadzono analizy porównawcze dla kobiet i mężczyzn, w grupie osób obciążonych zespołem metabolicznymi i grupie badanej.

Porównanie PUWz u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

Średnie wartości PUWz u kobiet w grupie osób z zespołem metabolicznym wyniosły $19,65 \pm 7,65$, u mężczyzn były nieco wyższe i osiągnęły wartość $20,62 \pm 5,50$. Różnice w PUWz u mężczyzn i kobiet w grupie badanej nie były istotne statystycznie (Tab. 4).

Tabela 4. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	PUWz					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n1=26)		19,65	7,65	17	21	25	0,9122 (n s)
M (n2=26)		20,62	5,50	16	22	25	
Ogół		20,13	6,62	16,5	22	25	

W grupie kontrolnej średnie wartości PUWz u kobiet wyniosły $13,45 \pm 6,04$, a u mężczyzn $17,20 \pm 6,73$. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w PUWz u mężczyzn i kobiet w grupie osób zdrowych (Tab. 5).

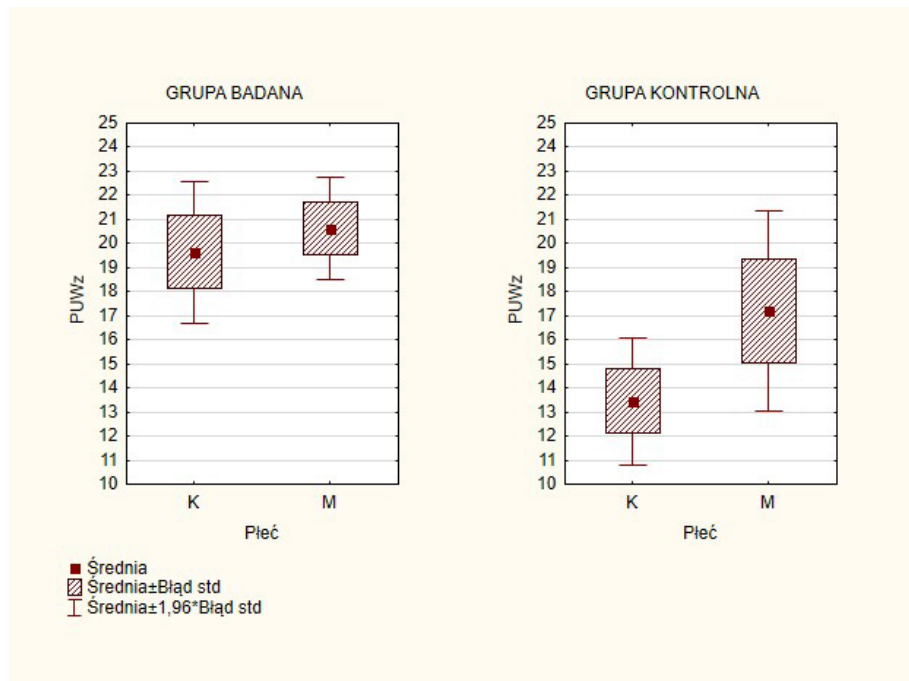
Tabela 5. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	PUWz					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n3=20)		13,45	6,04	8,50	14,50	17,50	0,1708 (n s)
M (n4=10)		17,20	6,73	15,00	18,00	22,00	
Ogół		14,70	6,42	9,00	16,00	19,00	

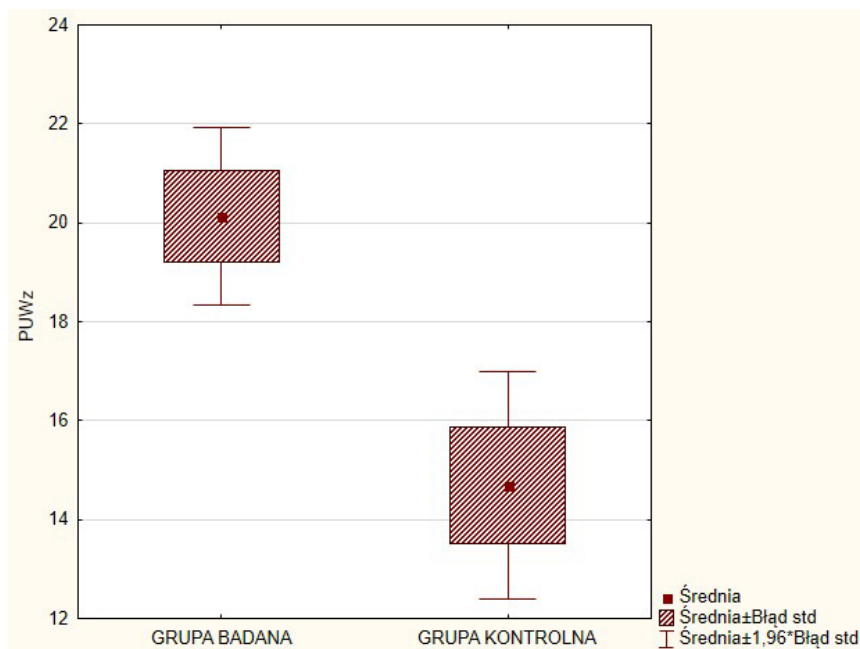
W grupach badanej i kontrolnej PUWz nie różniło się między podgrupami kobiet i mężczyzn. Niemniej jednak, u kobiet z grupy kontrolnej występował niższy PUWz niż u kobiet z zespołem metabolicznym. U mężczyzn zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie wykazano istotnej różnicy statystycznej (Tab. 6, Ryc. 3).

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

PUWz			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	19,65 ± 7,65	13,45 ± 6,04	0,0021
M	20,62 ± 5,50	17,20 ± 6,73	0,1771



Ryc. 3. Wartości PUWz u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 4. Wartości PUWz w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Po porównaniu grupy badanej z kontrolną stwierdzono, że wartości PUWz były u wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym istotnie wyższe (Ryc. 4).

Porównanie OHI u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

Wśród kobiet z grupy badanej średnia wartość OHI wynosiła $1,24 \pm 1,01$, natomiast u mężczyzn wartość ta była wyższa, na poziomie $1,73 \pm 0,84$. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między wartościami OHI w podgrupach kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym (Tab. 7).

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	OHI					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n1=26)		1,24	1,01	0,3	1	2	0,0870 (n s)
M (n2=26)		1,73	0,84	1	2	2,3	
Ogół		1,48	0,96	0,6	1,5	2,16	

W grupie kontrolnej średnie wartości OHI wyniosły u kobiet $0,63 \pm 0,61$, a u mężczyzn $0,71 \pm 0,49$. Wyniki te nie prezentowały statystycznie istotnej różnicy między obiema podgrupami (Tab. 8).

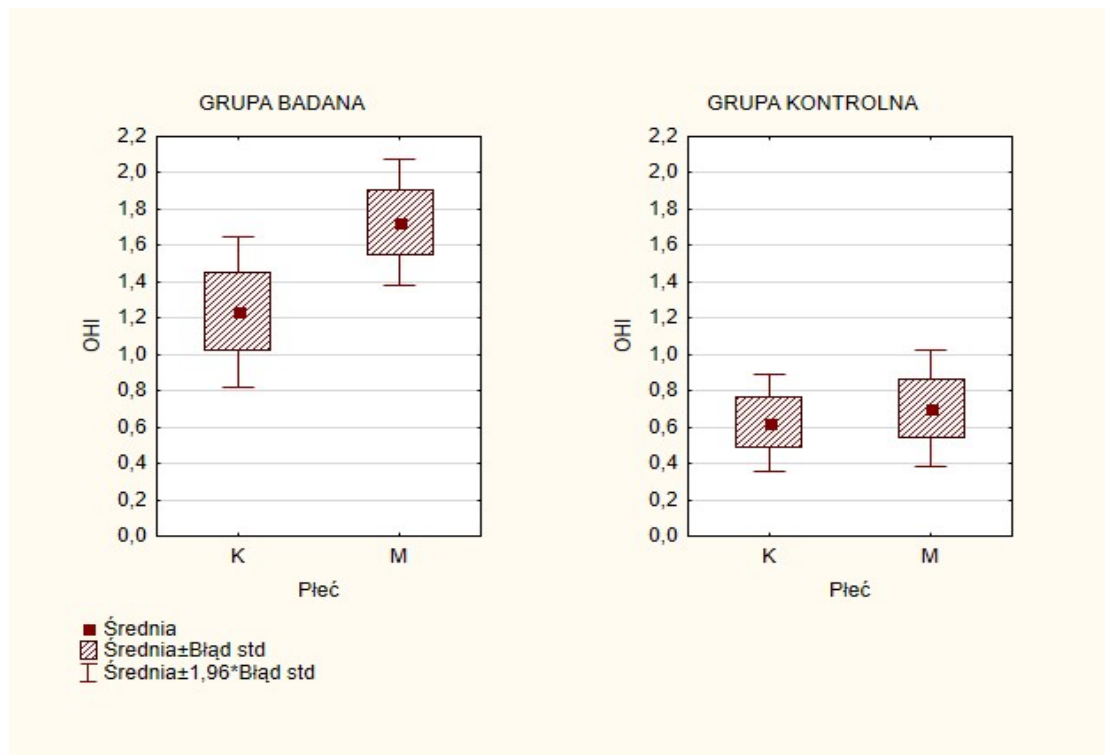
Tabela 8. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	OHI					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n3=20)		0,63	0,61	0,16	0,50	0,88	0,5531 (n s)
M (n4=10)		0,71	0,49	0,40	0,60	1,00	
Ogół		0,65	0,57	0,25	0,50	1,00	

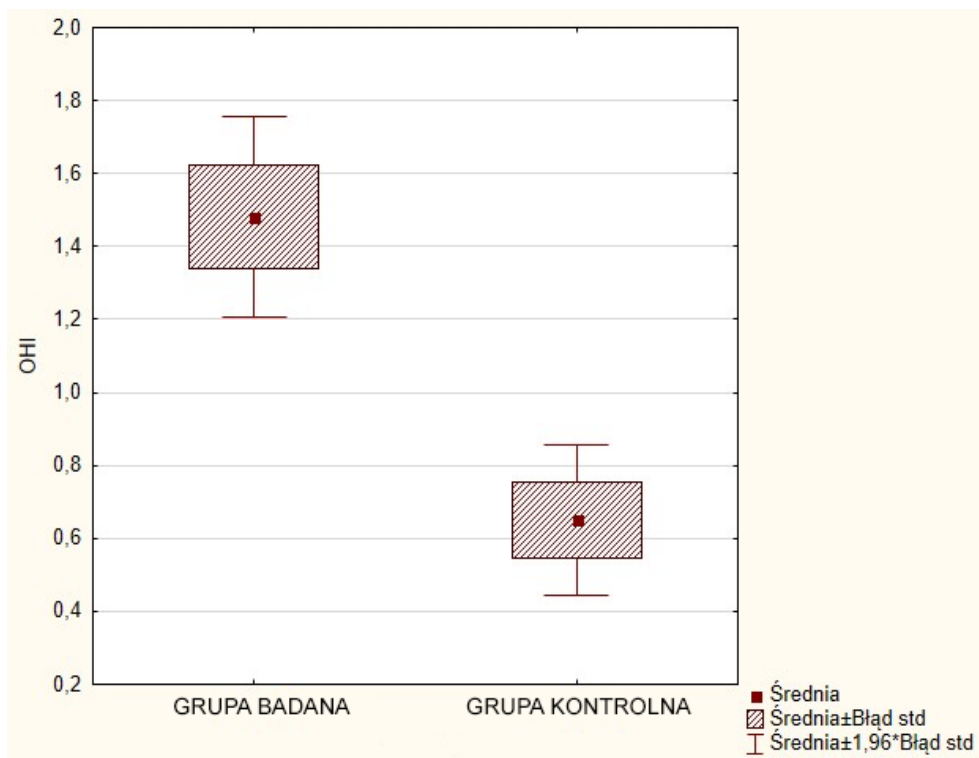
OHI nie różniło się między kobietami i mężczyznami w grupie badanej i kontrolnej. Jednak kobiety z grupy kontrolnej miały niższy OHI (nieco powyżej granicy istotności), aniżeli kobiety obciążone zespołem metabolicznym. W podgrupach mężczyzn różnica ta była statystycznie istotna (Tab. 9, Ryc. 5).

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

OHI			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	1,24 ± 1,01	0,63 ± 0,61	0,0633
M	1,73 ± 0,84	0,71 ± 0,49	0,0029



Ryc. 5. Wartości OHI u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 6. Wartości OHI w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Wartości OHI były istotnie wyższe w grupie osób z zespołem metabolicznym niż u osób zdrowych, bez podziału na płeć (Ryc. 6).

Porównanie CPITN u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

W grupie osób z zespołem metabolicznym średnia wartość CPITN u kobiet wynosiła $1,84 \pm 1,03$, natomiast u mężczyzn $2,18 \pm 0,97$. W obu podgrupach nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy (Tab. 10).

Tabela 10. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	CPITN/śr.					Poz. ist. p
Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana	Q75	
K (n1=26)	1,84	1,03	1,3	1,83	2,5	0,3172 (n s)
M (n2=26)	2,18	0,97	1,5	2	3	
Ogół	2,02	1,00	1,315	2	2,7	

Kobiety z grupy kontrolnej przedstawiały średnią wartość CPITN $0,95 \pm 0,77$, natomiast u mężczyzn CPITN wyniosła $1,04 \pm 0,71$, co w obydwu podgrupach oznacza brak istotnych różnic statystycznych (Tab. 11).

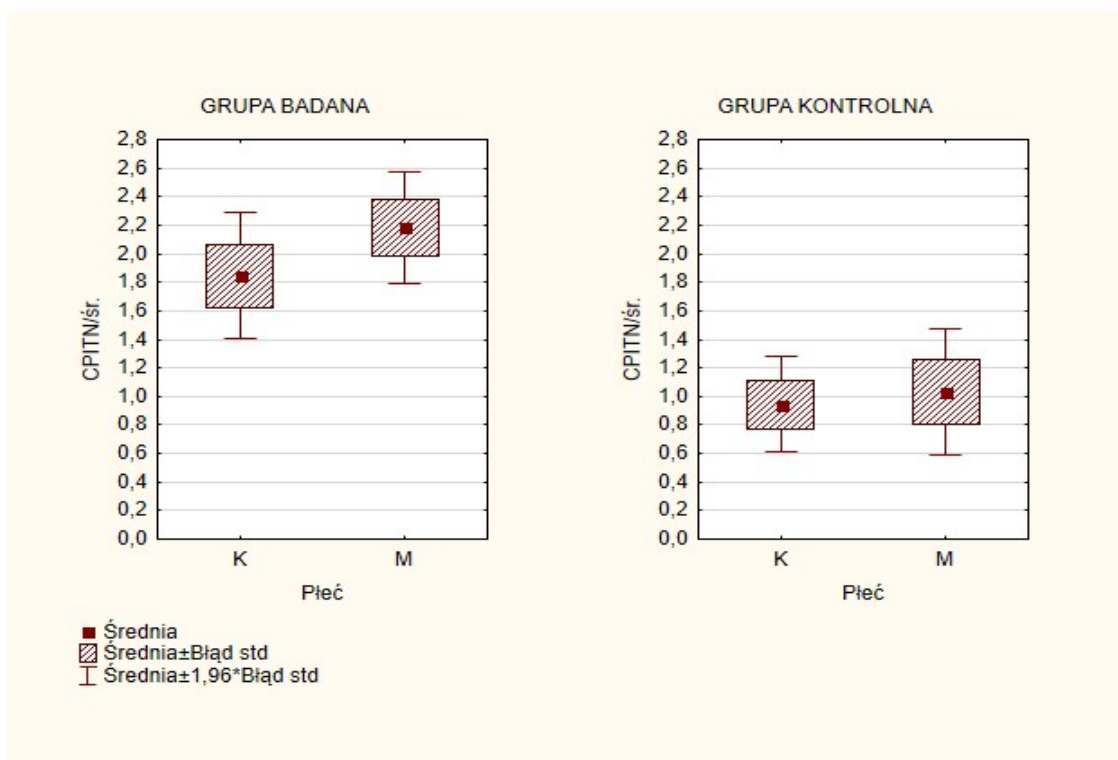
Tabela 11. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	CPITN/śr.					Poz. ist. p
Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana	Q75	
K (n3=20)	0,95	0,77	0,25	0,82	1,58	0,7240 (n s)
M (n4=10)	1,04	0,71	0,66	0,90	1,00	
Ogół	0,98	0,74	0,50	0,82	1,33	

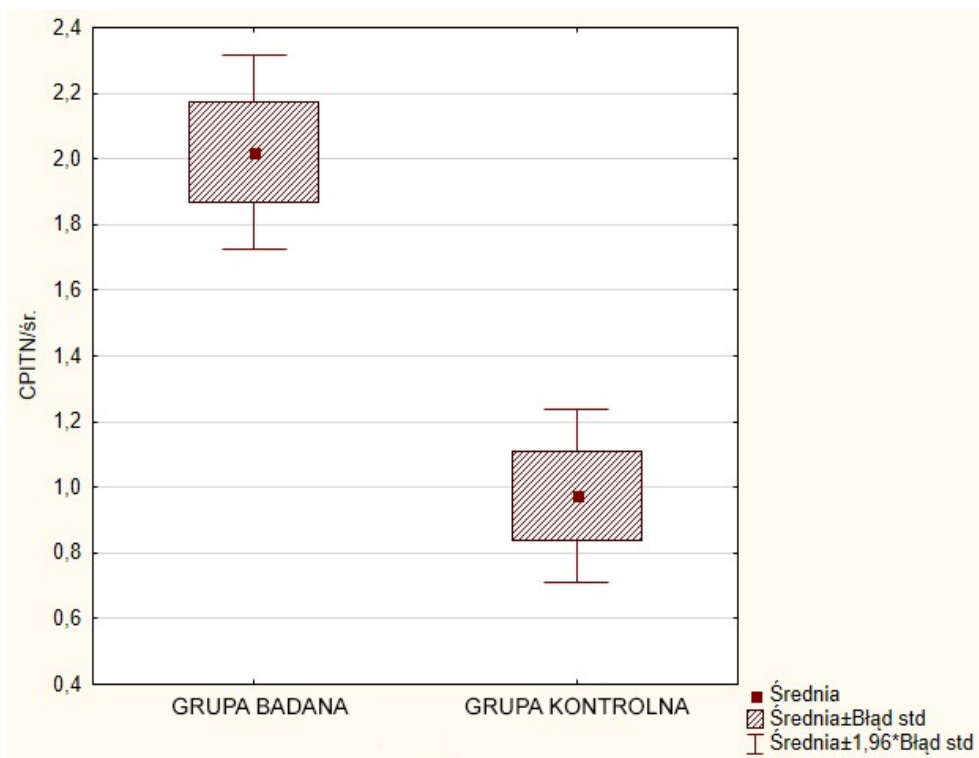
Wartości CPITN nie różniły się między kobietami i mężczyznami zarówno w grupie osób z zespołem metabolicznym, jak i w grupie kontrolnej. Wykazano jednak istotne różnice pomiędzy kobietami z grupy badanej i kontrolnej oraz mężczyznami, również w obydwu grupach ($p < 0,01$) (Tab. 12, Ryc. 7).

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

CPITN/śr			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	1,84 ± 1,03	0,95 ± 0,77	0,0058
M	2,18 ± 0,97	1,04 ± 0,71	0,0037



Ryc. 7. Wartości CPITN u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 8. Wartości CPITN w grupie badanej i grupie kontrolnej.

U wszystkich pacjentów (bez podziału na płeć) stwierdzono istotnie wyższą wartość CPITN w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym (Ryc. 8).

4.3. Analiza zmian chorobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej

Analizowano stan błony śluzowej jamy ustnej: policzków, podniebienia, języka, dna jamy ustnej i wyrostka zębodołowego, pod kątem obecności zmian patologicznych. Rozpoznanie wstępne wszystkich zaobserwowanych zmian, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, określono wyłącznie na podstawie badania klinicznego.

W grupie badanej zmiany patologiczne stwierdzono u 5 mężczyzn w przedziale wieku 46–79 lat. Ziarniniak szczelinowaty (*granuloma fissuratum*) występował na wyrostku zębodołowym szczęki w 2 przypadkach, a w obszarze błony śluzowej policzka w 1 przypadku włókniak (*fibroma*), a w 2 przypadkach leukoplakia II st.

W grupie kontrolnej zmiany patologiczne stwierdzono u 2 osób: 1 kobiety (33 lata) oraz mężczyzny (32 lata). W obu przypadkach była to leukoplakia II st. na błonie śluzowej policzka.

Pacjentów, u których zaobserwowano zmiany chorobowe zlokalizowane na błonach śluzowych jamy ustnej, skierowano do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego.

4.4. Analiza stężeń markerów stanu zapalnego u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i w grupie kontrolnej

W badaniach laboratoryjnych grup badanej i kontrolnej po pobraniu próbek krwi z żyły odłokciowej oceniono stężenia markerów stanu zapalnego: IL-6, IL-8 oraz CRP.

Porównanie stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

Wśród badanych osób z zespołem metabolicznym średnie stężenie IL-6 u kobiet wyniosło 2,30 pg/ml \pm 2,37 pg/ml, a u mężczyzn 2,15 pg/ml \pm 1,18 pg/ml. Porównanie średnich stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z grupy badanej nie wykazało istotnej statystycznie różnicy (Tab. 13).

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	IL-6 pg/ml					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n1=26)		2,30	2,37	1,03	1,89	2,38	0,4981 (n s)
M (n2=26)		2,15	1,18	1,41	2,12	2,98	
Ogół		2,23	1,85	1,14	2,01	2,83	

Średnie stężenie IL-6 u kobiet z grupy kontrolnej wyniosło 1,14 pg/ml \pm 0,78 pg/ml, natomiast u mężczyzn z tej grupy wartość ta była wyższa: 1,39 pg/ml \pm 0,53 pg/ml. Porównanie stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej nie wykazało jednak istotnej różnicy statystycznej (Tab. 14).

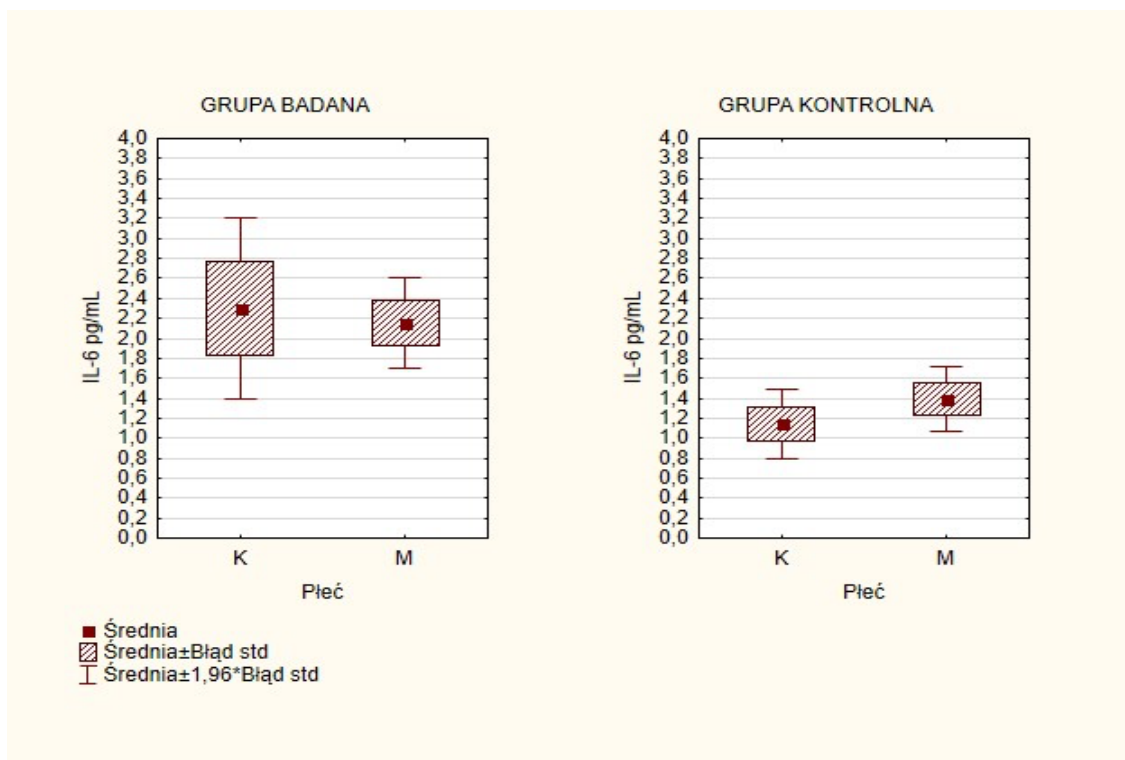
Tabela 14. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	IL-6 pg/ml					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n3=20)		1,14	0,78	0,85	1,13	1,43	0,1655 (n s)
M (n4=10)		1,39	0,53	1,19	1,43	1,71	
Ogół		1,23	0,71	0,88	1,22	1,57	

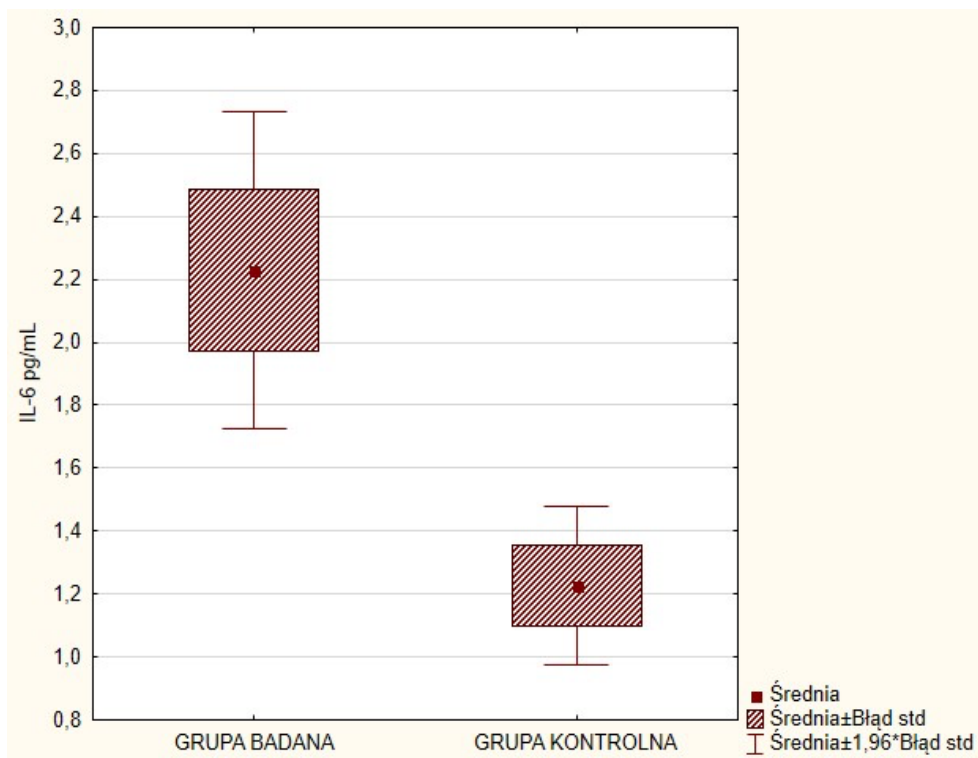
Średnie wartości stężeń IL-6 w grupie badanej były wyższe niż w grupie kontrolnej. Kobiety z zespołem metabolicznym prezentowały wyższe stężenie IL-6 niż te z grupy kontrolnej, podobnie mężczyźni, choć występująca różnica jest bliska istotności (Tab. 15, Ryc. 9).

Tabela 15. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

IL-6 pg/ml			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	2,30 ± 2,37	1,14 ± 0,78	0,0143
M	2,15 ± 1,18	1,39 ± 0,53	0,0587



Ryc. 9. Wartości stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 10. Wartości stężeń IL-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Wartości stężeń IL-6 były istotnie wyższe u pacjentów z zespołem metabolicznym w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób zdrowych (Ryc. 10).

Porównanie stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

Badanie kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym wykazało, że średnie wartości stężeń IL-8 w grupie kobiet wyniosły 21,83 pg/ml \pm 44,50 pg/ml, natomiast średnie stężenie u mężczyzn było niższe i osiągnęło wartość 14,51 pg/ml \pm 19,08 pg/ml. Wyniki obu grup charakteryzowały się wysokimi wartościami odchyłeń standardowych, a średnie stężenia IL-8 w obydwu grupach nie różniły się istotnie (Tab. 16).

Tabela 16. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	IL-8 pg/ml					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n1=26)		21,83	44,50	6,44	9,41	21,26	0,7554 (n s)
M (n2=26)		14,51	19,08	5,70	9,78	16,07	
Ogół		18,17	34,10	5,70	9,41	17,19	

W grupie kontrolnej średnie stężenie IL-8 u kobiet było na poziomie 13,27 pg/ml \pm 8,83 pg/ml, a u mężczyzn 16,79 pg/ml \pm 9,27 pg/ml i nie wykazało statycznie istotnej różnicy w poziomie stężeń IL-8 (Tab. 17).

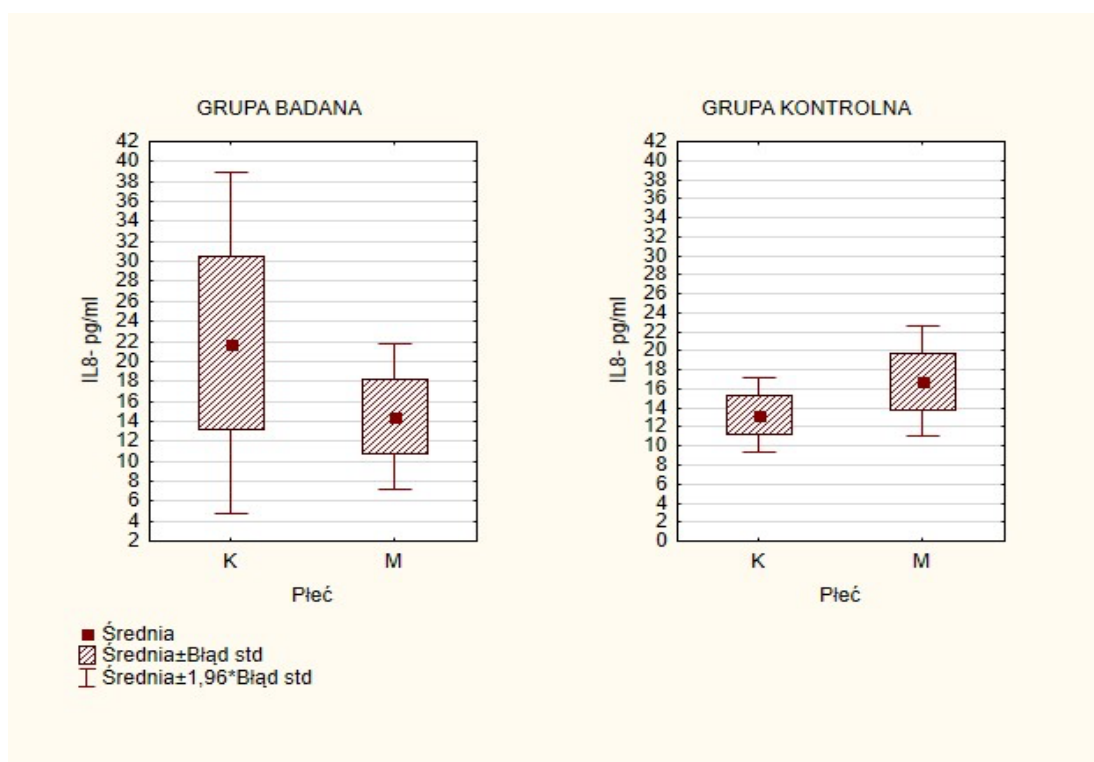
Tabela 17. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	IL-8 pg/ml					Poz. ist. p	
	Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana		Q75
K (n3=20)		13,27	8,83	4,21	18,59	20,50	0,3114 (n s)
M (n4=10)		16,79	9,27	8,67	19,24	21,30	
Ogół		14,44	8,98	5,70	18,79	21,09	

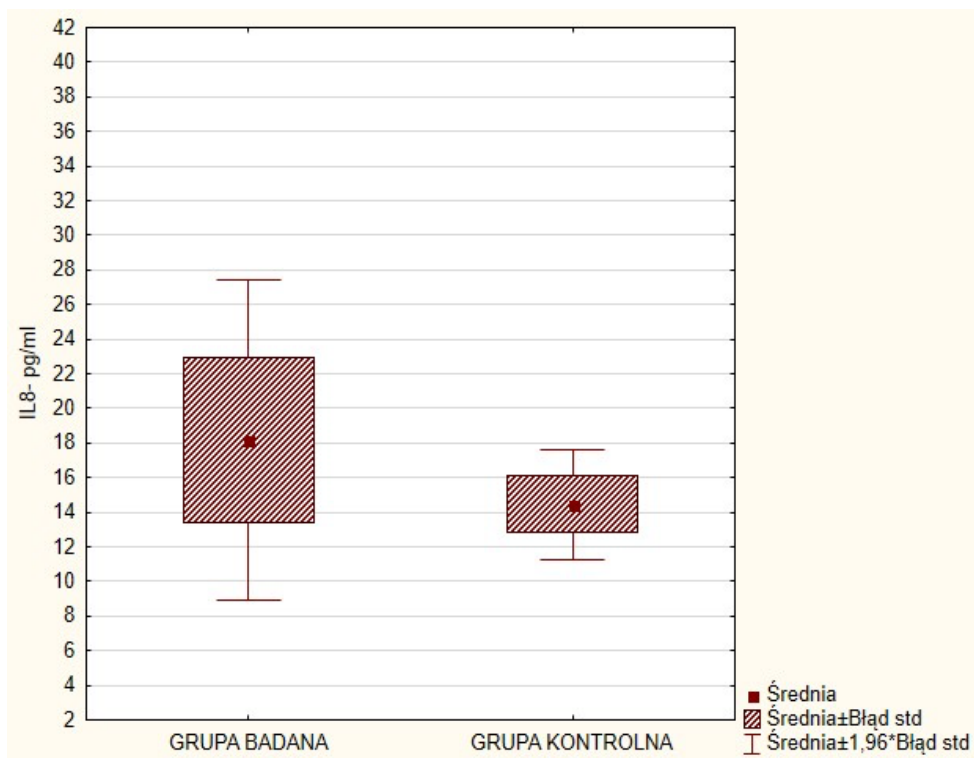
Średnie wartości stężeń IL-8 nie wykazały istotnych różnic we wszystkich podgrupach, u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym, jak i z grupy kontrolnej (Tab. 18, Ryc. 11).

Tabela 18. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

IL-8 pg/ml			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	21,83 ± 44,50	13,27 ± 8,83	0,9912
M	15,51 ± 19,08	16,79 ± 9,27	0,1159



Ryc. 11. Wartości stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 12. Wartości stężeń IL-8 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Nie wykazano istotnych różnic w średnim stężeniu IL-8 między grupą badaną a kontrolną (bez podziału na płeć badanych osób) (Ryc. 12).

Porównanie poziomu stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej

Średnia wartość CRP u kobiet z grupy badanej wyniosła 5,31 mg/l ± 7,30 mg/l, natomiast średnia wartość u mężczyzn była niższa i wyniosła 4,47 mg/l ± 3,26 mg/l. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn średnie wartości wskaźnika były wyższe niż mediany. Było to następstwem bardzo wysokich wartości CRP u kilku pacjentów (Tab. 19).

Tabela 19. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA	CRP mg/l					Poz. ist. p
Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana	Q75	0,7977 (n s)
K (n1=26)	5,31	7,30	2,10	3,65	5,30	
M (n2=26)	4,47	3,26	2,60	3,85	5,40	
Ogół	4,89	5,62	2,42	3,80	5,40	

Średnie stężenie CRP u kobiet w grupie kontrolnej wyniosło 1,39 mg/l ± 1,53 mg/l, natomiast u mężczyzn wartości te były wyższe i wyniosły 2,69 mg/l ± 4,70 mg/l. Porównanie średnich stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej nie było istotne statystycznie (Tab. 20).

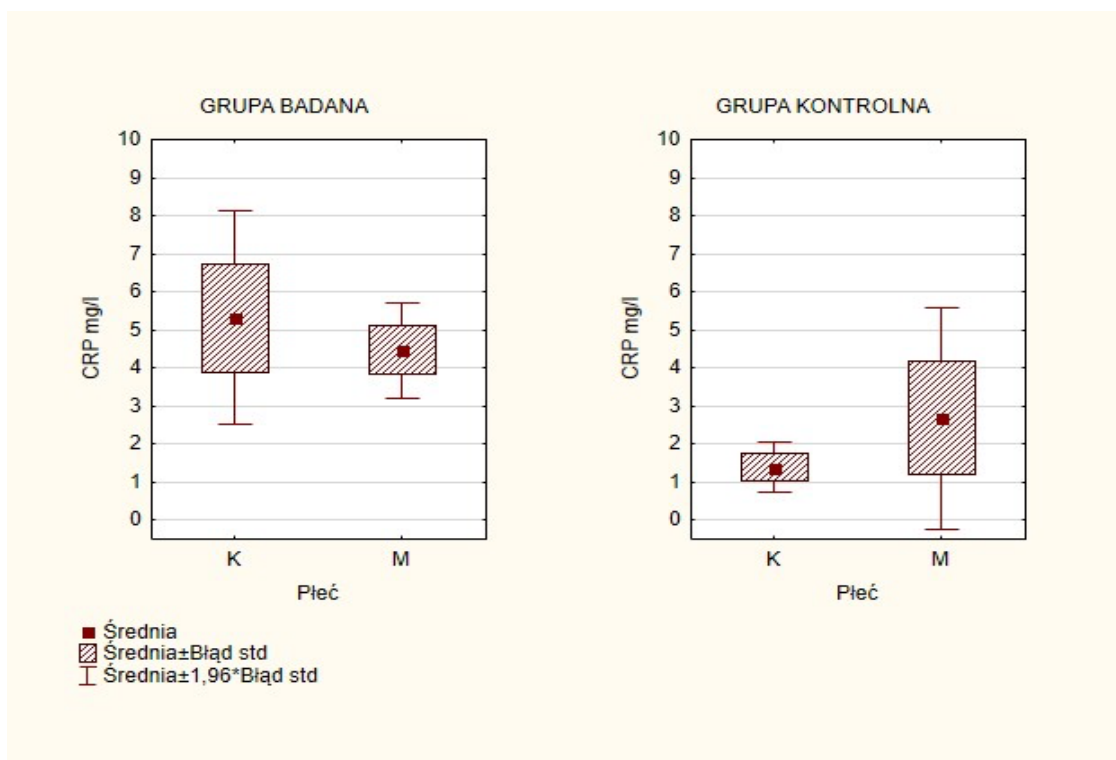
Tabela 20. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA	CRP mg/l					Poz. ist. p
Płeć	Średnie	Odch.std	Q25	Mediana	Q75	0,6913 (n s)
K (n3=20)	1,39	1,53	0,55	0,85	1,60	
M (n4=10)	2,69	4,70	0,50	1,25	2,50	
Ogół	1,82	2,96	0,50	1,00	1,80	

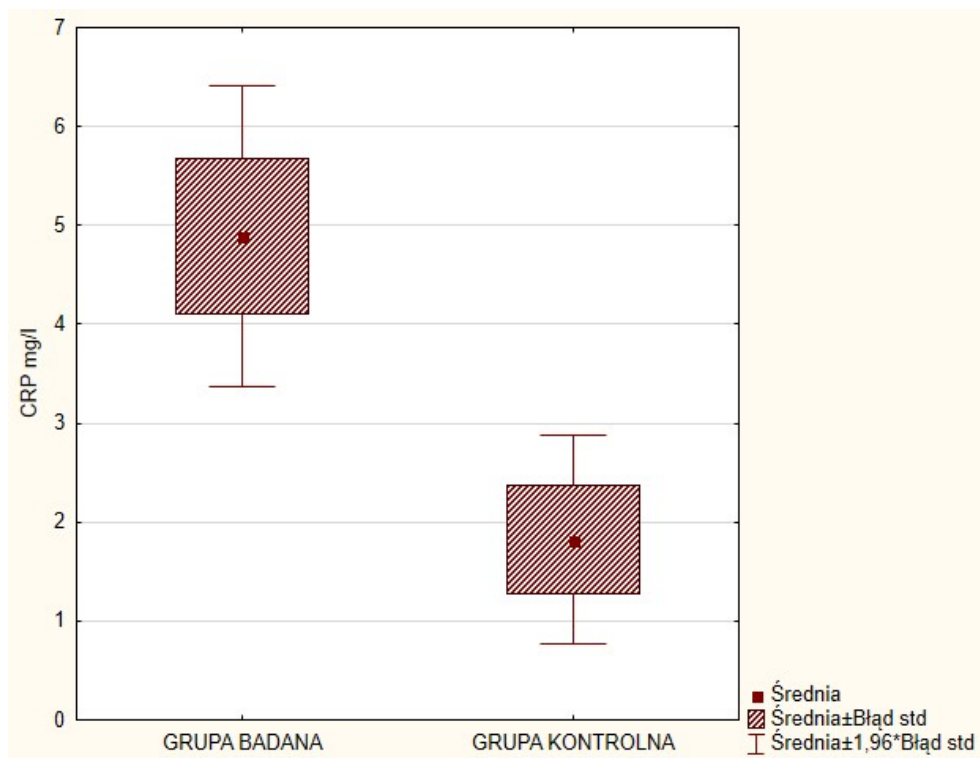
Stężenie CRP w grupie badanej zarówno u kobiet, jak i mężczyzn było wyższe niż w grupie kontrolnej. Wartości stężeń CRP różniły się istotnie między kobietami i mężczyznami z zespołem metabolicznym oraz z grupy kontrolnej. U zdrowych kobiet i u zdrowych mężczyzn stwierdzono istotnie niższy poziom CRP niż u kobiet i mężczyzn z grupy badanej. W obu grupach, u kobiet i mężczyzn, różnica ta była istotna ($p < 0,01$) (Tab. 21, Ryc. 13).

Tabela 21. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.

CRP mg/l			
Porównanie GRUPA BADANA vs. GRUPA KONTROLNA			
Płeć	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA	Poz. ist. P
K	5,31 ± 7,30	1,39 ± 1,53	0,0001
M	4,47 ± 3,26	2,69 ± 4,70	0,0072



Ryc. 13. Wartości stężeń CRP u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc. 14. Wartości stężeń CRP w grupie badanej i grupie kontrolnej.

U wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym wartości CRP były istotnie wyższe od wyników osób z grupy kontrolnej (Ryc. 14).

4.5. Korelacje pomiędzy wiekiem osób badanych, wartościami wskaźników stomatologicznych (PUWz, OHI, CPITN) oraz poziomami stężeń markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP)

Korelacje w grupie osób z zespołem metabolicznym

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi w grupie badanej przedstawiono w tabeli 22. Najsilniejszą zależność stwierdzono między OHI i CPITN ($r = 0,7298$), przeciętną zależność stwierdzono między wiekiem badanych osób a PUWz ($r = 0,5558$) oraz PUWz i CPITN ($r = 0,4584$), a słabą między wiekiem a CPITN ($r = 0,3647$) oraz IL-8 i CRP ($r = 0,3838$) (Tab. 22).

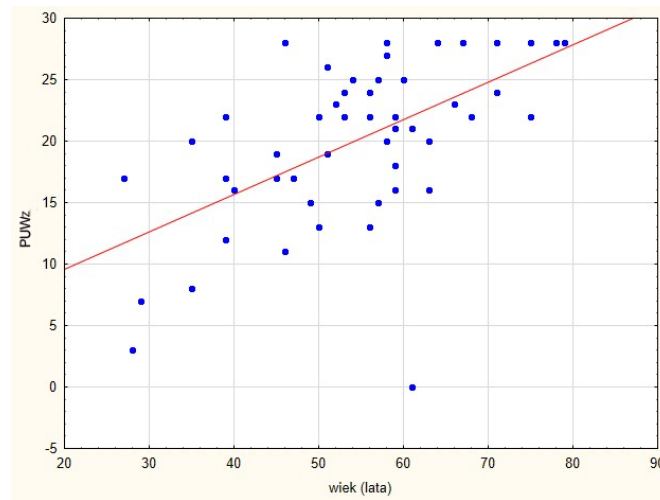
Tabela 22. Korelacje w grupie osób z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA (KOBIETY I MĘŻCZYŻNI)	wiek	IL-6 pg/ml	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUW	OHI	CPTIN/śr.
wiek	1	-0,2072	-0,1024	-0,0200	0,5558	-0,0525	0,3647
IL - 6pg/ml	-0,2072	1	-0,0016	0,1601	-0,1598	-0,1881	-0,1639
IL - 8pg/ml	-0,1024	-0,0016	1	0,3838	0,1525	0,1634	-0,0734
CRP mg/l	-0,0200	0,1601	0,3838	1	0,1937	0,2554	0,2972
PUWz	0,5558	-0,1598	0,1525	0,1937	1	0,3320	0,4584
OHI	-0,0525	-0,1881	0,1634	0,2554	0,3320	1	0,7298
CPTIN/śr.	0,3647	-0,1639	-0,0734	0,2972	0,4584	0,7298	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy wiekiem osób z zespołem metabolicznym a PUWz

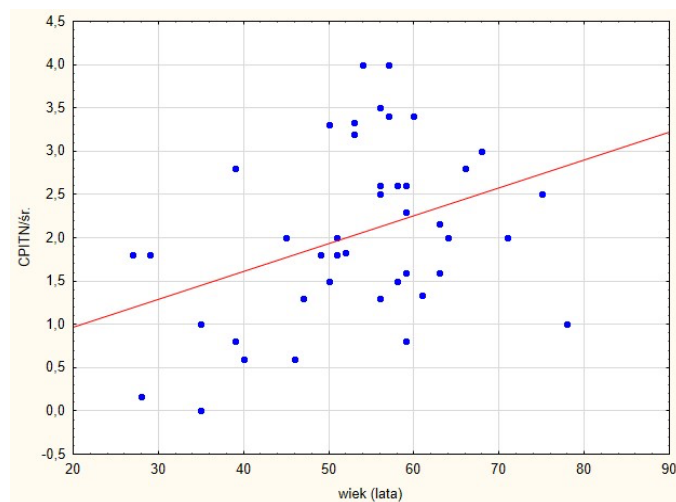
Wykazano istotną korelację liniową ($r = 0,555$, $p < 0,05$) pomiędzy wiekiem a wskaźnikiem PUWz, która potwierdza wzrost wartości PUWz wraz z wiekiem osób z grupy badanej (Ryc. 15).



Ryc. 15. Wykres korelacji między wiekiem a PUWz u osób z grupy badanej.

Zależność pomiędzy wiekiem osób z zespołem metabolicznym a CPITN

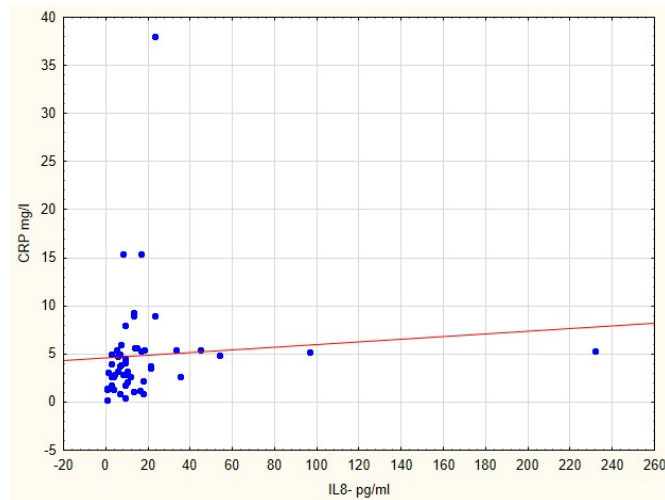
Wykazano słabszą, choć istotną korelację liniową ($r = 0,364$) pomiędzy wiekiem a wskaźnikiem CPITN, oznaczającą tendencję wzrostową CPITN z wiekiem (Ryc.16).



Ryc. 16. Wykres korelacji między wiekiem a CPITN u osób z grupy badanej.

Zależność pomiędzy poziomem IL-8 osób z zespołem metabolicznym a CRP

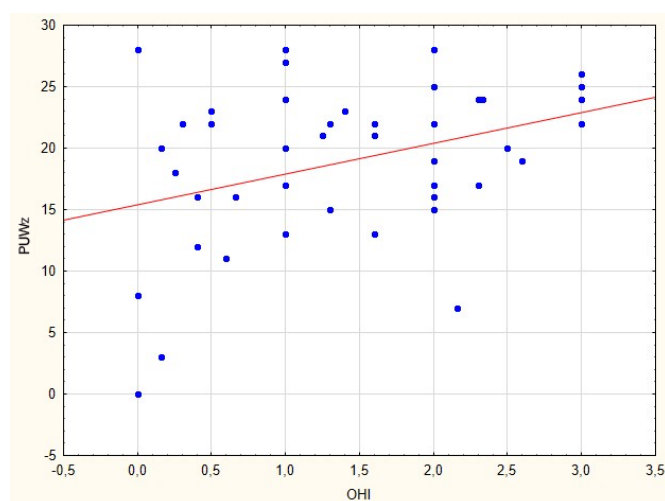
Wykazano słabszą, choć istotną zależność liniową ($r = 0,383$, $p < 0,05$) pomiędzy poziomem IL-8 a CRP, oznaczającą tendencję rosnącą IL-8 i CRP (Ryc. 17).



Ryc. 17. Wykres korelacji między poziomem IL-8 a CRP u osób z grupy badanej.

Zależność pomiędzy PUWz u osób z zespołem metabolicznym a OHI

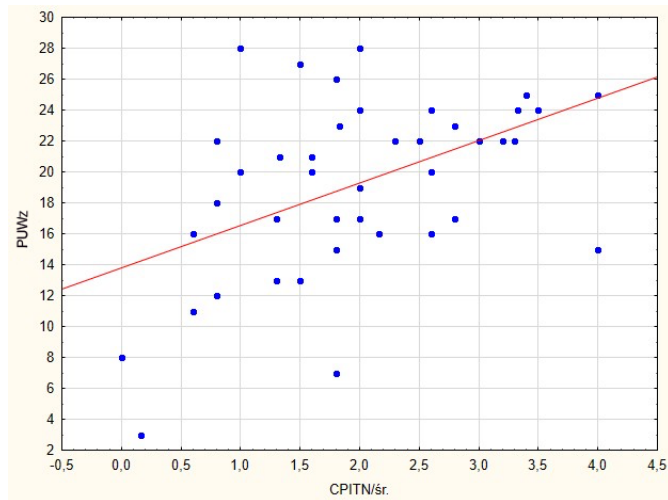
Wykazano słabszą, choć istotną zależność liniową ($r = 0,332$) pomiędzy PUWz a OHI, oznaczającą wysokie wartości PUWz przy wysokich (wzrastających) wartościach OHI (Ryc. 18).



Ryc. 18. Wykres korelacji między poziomem PUWz a OHI u osób z grupy badanej.

Zależność pomiędzy PUWz u osób z zespołem metabolicznym a CPITN

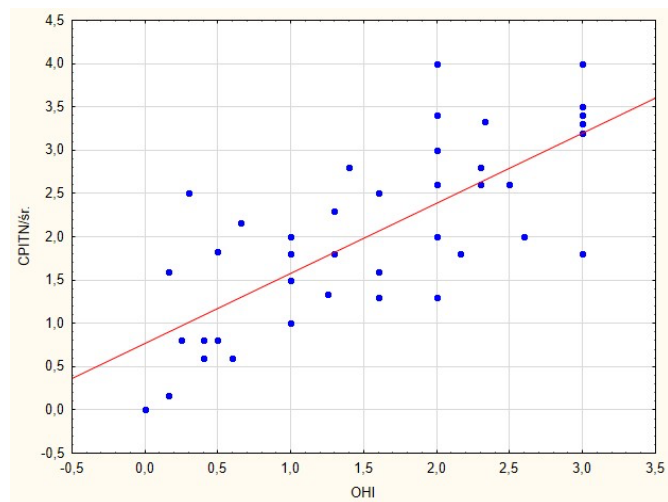
Wykazano istotną zależność liniową ($r = 0,458$) pomiędzy PUWz a CPITN, oznaczającą wzrost wartości PUWz przy rosnącym CPITN (Ryc. 19).



Ryc. 19. Wykres korelacji między PUWz a CPITN u osób z grupy badanej.

Zależność pomiędzy OHI u osób z zespołem metabolicznym a CPITN

Wykazano istotną, silną zależność liniową ($r = 0,729$) pomiędzy OHI a CPITN, oznaczającą wzrost CPITN przy wysokich OHI (Ryc. 20).



Ryc. 20. Wykres korelacji między OHI a CPITN u osób z grupy badanej.

Korelacje w grupie kobiet z zespołem metabolicznym

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi u kobiet z grupy badanej przedstawiono w tabeli 23. Stwierdzono silną zależność między CPITN a PUWz ($r = 0,6043$) oraz OHI ($r = 0,6731$), a także wiekiem i PUWz ($r = 0,6636$). Wykazano także słabszy, choć istotny stosunek zależności między CRP i IL-6 ($r = 0,3892$) (Tab. 23).

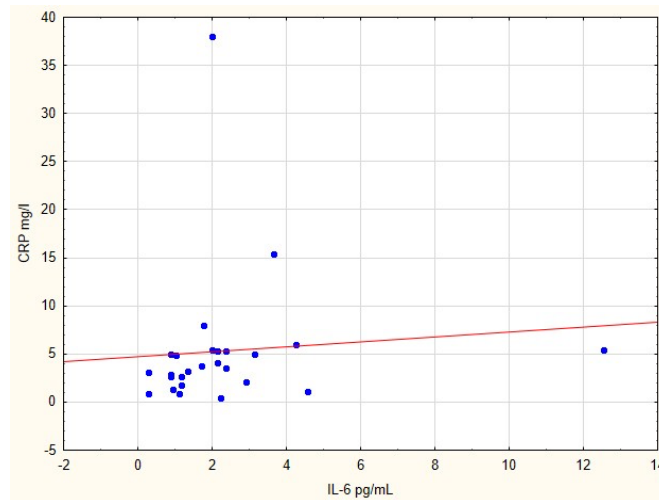
Tabela 23. Korelacje w grupie kobiet z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA (KOBIECY)	IL-6 pg/mL	wiek	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUWz	OHI	CPTIN/śr.
wiek	-0,2707	1	-0,3336	0,0967	0,6636	-0,0191	0,3926
IL - 6pg/ml	1	-0,2707	0,284	0,3892	-0,0824	-0,2467	-0,3329
IL - 8pg/ml	0,284	-0,3336	1	0,1975	-0,0695	0,2672	-0,2432
CRP mg/l	0,3892	0,0967	0,1975	1	0,2586	0,1621	0,2450
PUWz	-0,0824	0,6636	-0,0695	0,2856	1	0,3767	0,6043
OHI	-0,2467	-0,0191	0,2672	0,1621	0,3767	1	0,6731
CPTIN/śr.	-0,3329	0,3926	-0,2432	0,2450	0,6043	0,6731	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy poziomem IL-6 u kobiet z zespołem metabolicznym a CRP

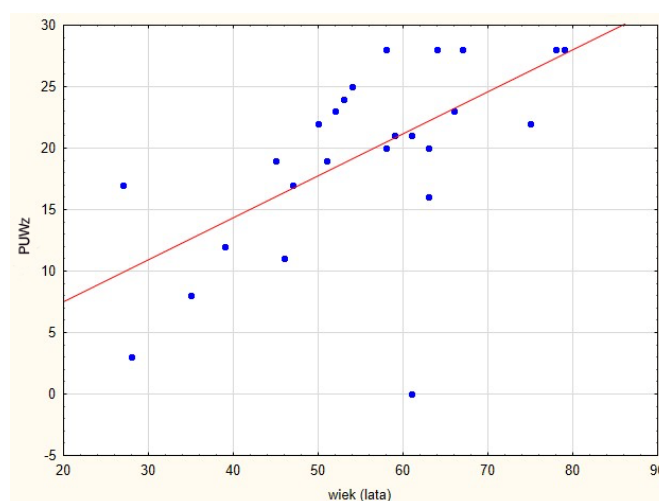
Wykazano słabszą, choć istotną zależność ($r = 0,389$, $p < 0,05$) między IL-6 a CRP, oznaczającą tendencję wzrostową IL-6 i CRP (Ryc. 21).



Ryc. 21. Wykres korelacji liniowej między IL-6 a CRP u kobiet z grupy badanej.

Zależność pomiędzy wiekiem kobiet z zespołem metabolicznym a PUWz

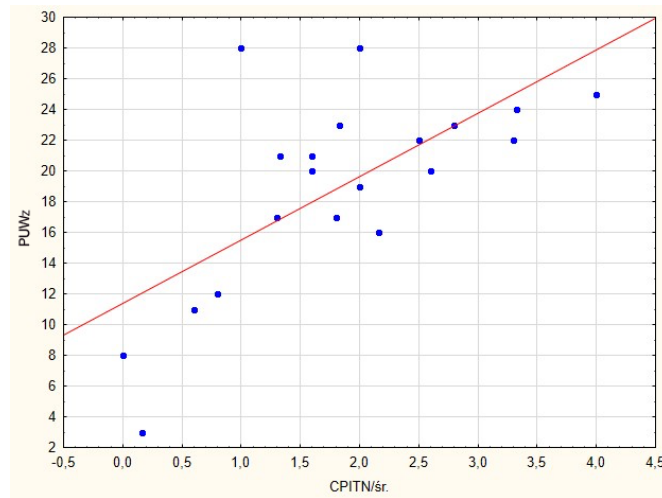
Wykazano istotną, silną zależność liniową ($r = 0,663$, $p < 0,05$) między wiekiem a PUWz, oznaczającą wzrost wartości PUWz z wiekiem kobiet (Ryc. 22).



Ryc. 22. Wykres korelacji liniowej między wiekiem a PUWz u kobiet z grupy badanej.

Zależność pomiędzy PUWz kobiet z zespołem metabolicznym a CPITN

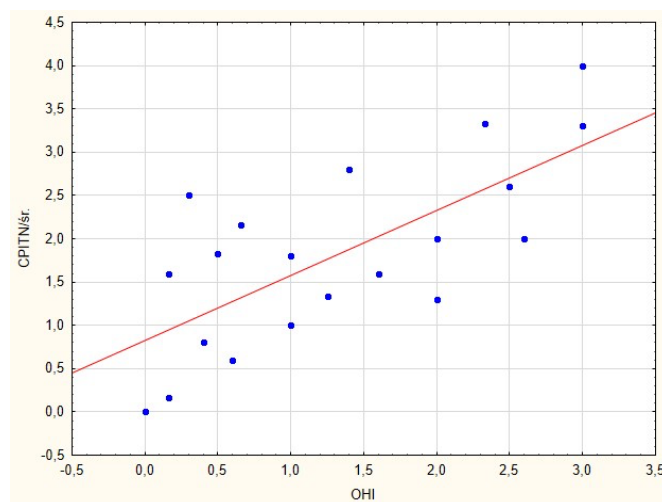
Wykazano istotną zależność liniową ($r = 0,604$) między PUWz a CPITN, oznaczającą wysokie wartości PUWz przy rosnących wartościach CPITN u kobiet z zespołem metabolicznym (Ryc. 23).



Ryc. 23. Wykres korelacji między PUWz a CPITN u kobiet z grupy badanej.

Zależność pomiędzy OHI kobiet z zespołem metabolicznym a CPITN

Wykazano istotną, wysoką zależność liniową ($r = 0,673$) pomiędzy OHI a CPITN, oznaczającą wzrost CPITN przy rosnących OHI (lub odwrotnie) u kobiet z grupy badanej (Ryc. 24).



Ryc. 24. Wykres korelacji między OHI a CPITN u kobiet z grupy badanej.

Korelacje w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi u mężczyzn z grupy badanej przedstawiono w tabeli 24. Najwyższą korelację stwierdzono między OHI a CPITN ($r = 0,7530$), przeciętną zależność wykazano między CRP i IL-8 ($r = 0,5547$), a nieco słabszą między wiekiem i PUWz ($r = 0,4662$) (Tab. 24).

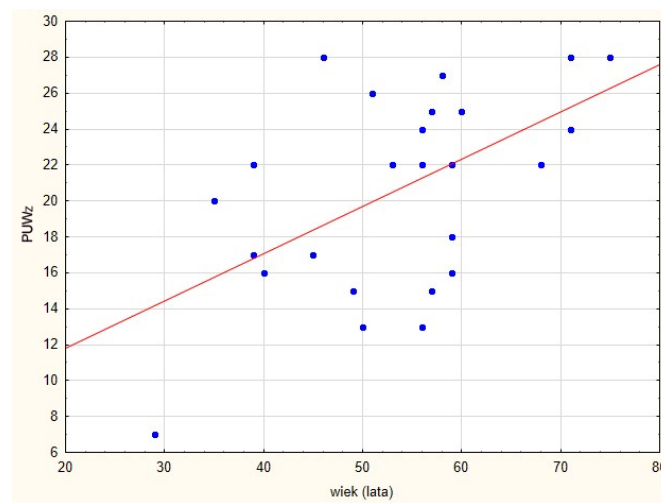
Tabela 24. Korelacje w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym.

GRUPA BADANA (MĘŻCZYŹNI)	IL-6 pg/ml	wiek	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUWz	OHI	CPTIN/śr.
wiek	-0,1486	1	0,1795	-0,1947	0,4662	-0,0216	0,4019
IL - 6pg/ml	1	-0,1486	-0,2187	-0,0796	-0,3051	-0,2296	-0,0857
IL - 8pg/ml	-0,2187	0,1795	1	0,5547	0,3569	0,0832	0,0508
CRP mg/l	-0,0796	-0,1974	0,5547	1	0,1099	0,3946	0,2891
PUWz	-0,3051	0,4662	0,3569	0,1099	1	0,2498	0,2885
OHI	-0,2296	-0,0216	0,0832	0,3946	0,2498	1	0,7530
CPTIN/śr.	-0,0857	0,4019	0,0508	0,2891	0,2885	0,7530	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy wiekiem mężczyzn z zespołem metabolicznym a PUWz

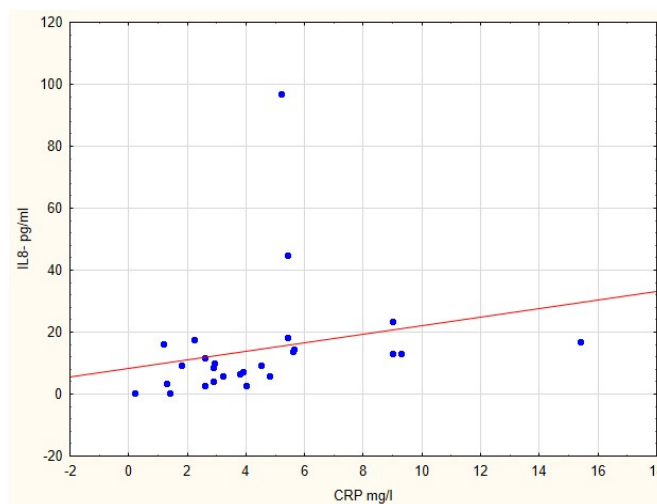
Wykazano istotną zależność liniową ($r = 0,466$) między wiekiem a PUWz, oznaczającą wzrost PUWz z wiekiem u mężczyzn z zespołem metabolicznym (Ryc. 25).



Ryc. 25. Wykres korelacji między wiekiem a PUWz u mężczyzn z grupy badanej.

Zależność pomiędzy poziomem IL-8 u mężczyzn z zespołem metabolicznym a CRP

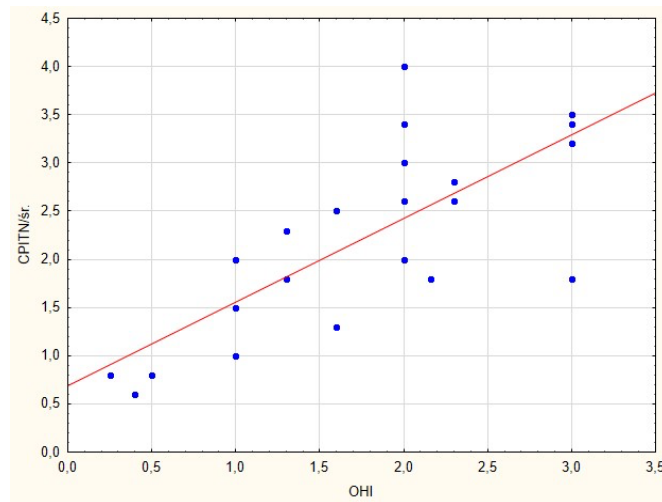
Wykazano istotną zależność liniową ($r = 0,554$) pomiędzy poziomem IL-8 a CRP, oznaczającą wysokie wartości IL-8 przy wysokich wartościach CRP u mężczyzn z grupy badanej (Ryc. 26).



Ryc. 26. Wykres korelacji między poziomem IL-8 a CRP u mężczyzn z grupy badanej.

Zależność pomiędzy poziomem OHI mężczyzn z zespołem metabolicznym a CPITN

Wykazano silną, istotną zależność liniową ($r = 0,753$) między OHI a CPITN, oznaczającą wysokie wartości CPITN przy wysokich wartościach OHI w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym (Ryc. 27).



Ryc. 27. Wykres korelacji między OHI a CPITN u mężczyzn z grupy badanej.

Korelacje u wszystkich osób z grupy kontrolnej

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi w grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 25. Najwyższą zależność stwierdzono między OHI i CPITN ($r = 0,7934$), słabszą między PUWz a CPITN ($r = 0,5590$), jeszcze słabszą między PUWz i wiekiem ($r = 0,4418$) i PUWz i OHI ($r = 0,4257$), a także CRP i wiekiem ($r = 0,3691$) (Tab. 25).

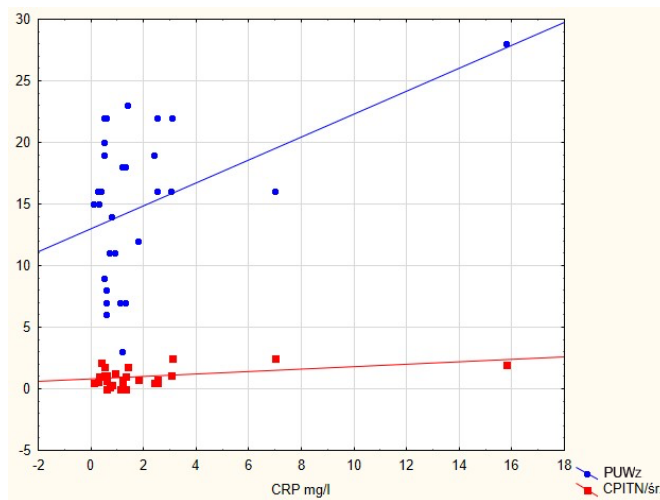
Tabela 25. Korelacje u wszystkich osób z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA (KOBIECY I MĘŻ- CZYŹNI)	wiek	IL-6 pg/ml	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUWz	OHI	CPTIN/śr.
wiek	1	0,1571	0,1420	0,3691	0,4418	0,3135	0,3996
IL - 6pg/ml	0,1571	1	0,2200	0,1595	0,2888	-0,2038	0,0035
IL - 8pg/ml	0,1420	0,2200	1	-0,1097	0,2327	-0,2047	-0,1534
CRP mg/l	0,3691	0,1595	-0,1097	1	0,2262	-0,0139	0,0978
PUWz	0,4418	0,2888	0,2327	0,2262	1	0,4257	0,5590
OHI	0,3135	-0,2038	-0,2047	-0,0139	0,4257	1	0,7934
CPTIN/śr.	0,3996	0,0035	-0,1534	0,0978	0,5590	0,7934	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy wiekiem osób z grupy kontrolnej a CRP, PUWz oraz CPITN

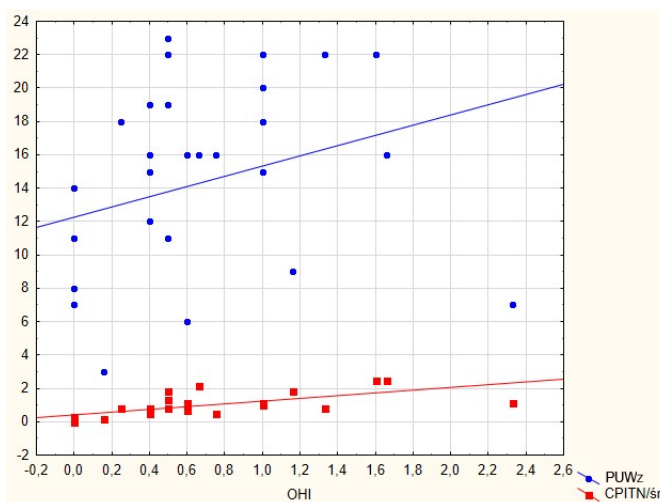
Wykazano słabe, choć istotne liniowe zależności między wiekiem a CRP ($r = 0,369$), pomiędzy wiekiem a PUWz ($r = 0,441$) oraz pomiędzy wiekiem a CPITN ($r = 0,399$) oznaczające tendencje wzrostowe PUWz i CPITN z wiekiem osób z grupy kontrolnej (Ryc. 28).



Ryc. 28. Wykres korelacji między wiekiem a CRP, PUWz, CPITN u osób z grupy kontrolnej.

Zależność pomiędzy PUWz osób z grupy kontrolnej a OHI i CPITN

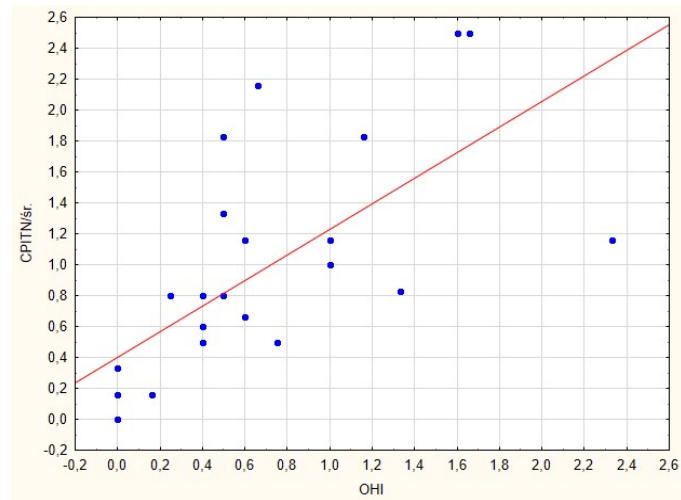
Wykazano istotną zależność między PUWz a OHI ($r = 0,425$) oraz między PUWz i CPITN ($r = 0,559$), co wskazuje na wysokie wartości PUWz oraz CPITN u osób z grupy kontrolnej (Ryc. 29).



Ryc. 29. Wykres korelacji między PUWz a OHI i CPITN u osób z grupy kontrolnej.

Zależność pomiędzy OHI a CPITN u osób z grupy kontrolnej

Wykazano istotną, silną zależność ($r = 0,793$) pomiędzy OHI a CPITN, oznaczającą wysokie wartości CPITN przy wysokich wartościach OHI, u osób z grupy kontrolnej (Ryc. 30).



Ryc. 30. Wykres korelacji między OHI a CPITN u osób z grupy kontrolnej.

Korelacje u kobiet z grupy kontrolnej

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi u kobiet z grupy badanej przedstawiono w tabeli 26. Najsilniejszą korelację stwierdzono między CPITN i OHI ($r = 0,7752$), a przeciętną korelację między PUWz i wiekiem ($r = 0,5095$) (Tab. 26).

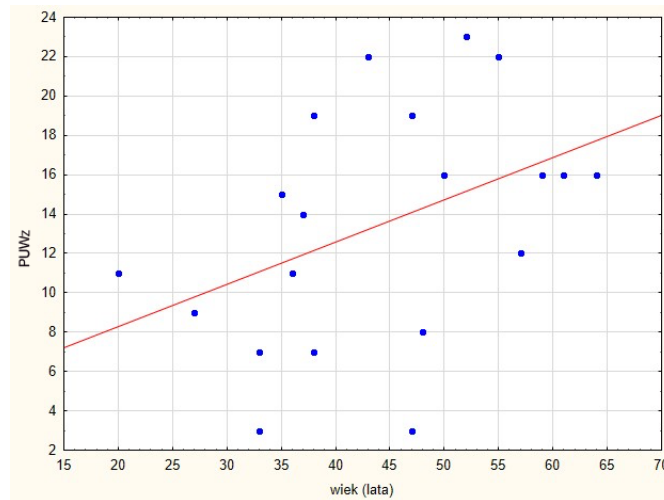
Tabela 26. Korelacje u kobiet z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA (KOBIECY)	IL-6 pg/ml	wiek	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUWz	OHI	CPTIN/śr.
wiek	0,3402	1	0,3409	0,3542	0,5095	0,2528	0,2761
IL - 6pg/ml	1	0,3402	0,3695	0,0597	0,3997	-0,2619	-0,0489
IL - 8pg/ml	0,3695	0,3409	1	-0,0151	0,1945	-0,3471	-0,1257
CRP mg/l	0,0597	0,3542	-0,0151	1	0,0190	-0,0555	-0,0964
PUWz	0,3997	0,5095	0,1945	0,0190	1	0,4219	0,5392
OHI	-0,2619	0,2528	-0,3471	-0,0555	0,4219	1	0,7752
CPTIN/śr.	-0,0489	0,2761	-0,1257	-0,0964	0,5392	0,7752	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy wiekiem kobiet z grupy kontrolnej a PUWz

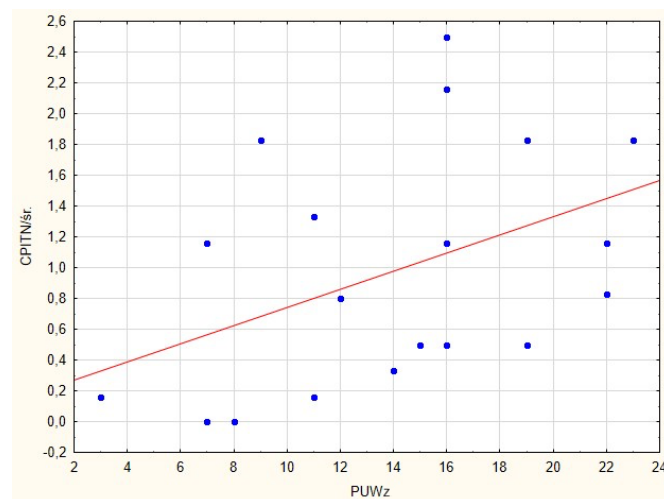
Wykazano istotną zależność ($r = 0,509$) między wiekiem a PUWz, oznaczającą wzrost PUWz z wiekiem kobiet z grupy kontrolnej (Ryc. 31).



Ryc. 31. Wykres korelacji między wiekiem kobiet z grupy kontrolnej a PUWz.

Zależność pomiędzy PUWz kobiet z grupy kontrolnej a CPITN

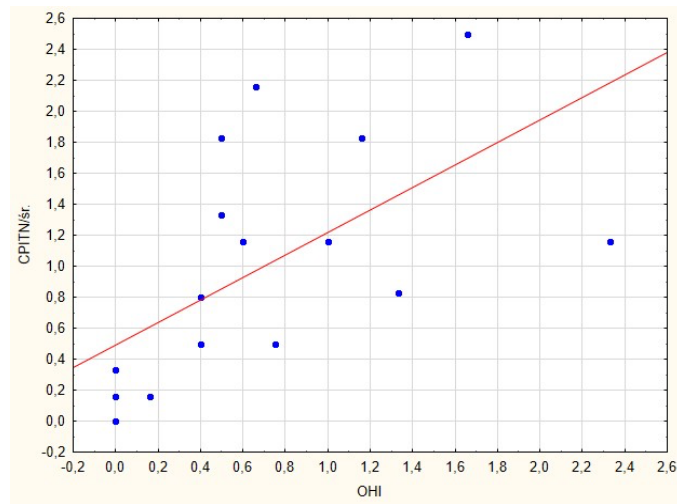
Wykazano istotną zależność ($r = 0,539$) pomiędzy PUWz a CPITN u kobiet z grupy kontrolnej (Ryc. 32).



Ryc. 32. Wykres korelacji między PUWz kobiet z grupy kontrolnej a CPITN.

Zależność pomiędzy OHI kobiet z grupy kontrolnej a CPITN

Wykazano silną, istotną zależność ($r = 0,775$) pomiędzy OHI a CPITN oznaczającą wysokie wartości CPITN przy wysokim OHI, u kobiet z grupy kontrolnej (Ryc. 33).



Ryc. 33. Wykres korelacji między OHI a CPITN kobiet z grupy kontrolnej.

Korelacje u mężczyzn z grupy kontrolnej

Wartości współczynnika korelacji między wiekiem, IL-6, IL-8, CRP oraz wskaźnikami stomatologicznymi u mężczyzn z grupy badanej przedstawiono w tabeli 27. Stwierdzono bardzo silną zależność między OHI i CPITN ($r = 0,9004$), silną między PUWz a CPITN ($r = 0,7059$) oraz wiekiem i CPITN ($r = 0,7161$), a także wiekiem i OHI ($r = 0,6781$) (Tab. 27).

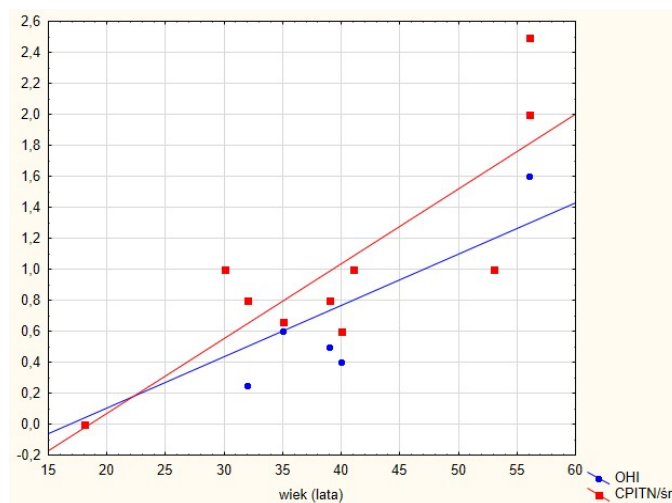
Tabela 27. Korelacje u mężczyzn z grupy kontrolnej.

GRUPA KONTROLNA (MĘŻCZYŹNI)	IL-6 pg/ml	wiek	IL-8 pg/ml	CRP mg/l	PUWz	OHI	CPTIN/śr.
wiek	-0,125	1	-0,2188	0,4085	0,5046	0,6781	0,7161
IL - 6pg/ml	1	-0,125	-0,1945	0,3354	0,0703	-0,2213	-0,1173
IL - 8pg/ml	-0,1945	-0,2188	1	-0,3100	0,1768	0,1536	-0,1108
CRP mg/l	0,3354	0,4085	-0,3100	1	0,6514	0,1362	0,4568
PUWz	0,0703	0,5046	0,1768	0,6514	1	0,4103	0,7059
OHI	-0,2213	0,6781	0,1526	0,1362	0,4103	1	0,9004
CPTIN/śr.	-0,1173	0,7161	-0,1108	0,4568	0,7059	0,9004	1

($p < 0,05$, współczynnik korelacji zaznaczono kolorem czerwonym)

Zależność pomiędzy wiekiem mężczyzn z grupy kontrolnej a OHI i CPITN

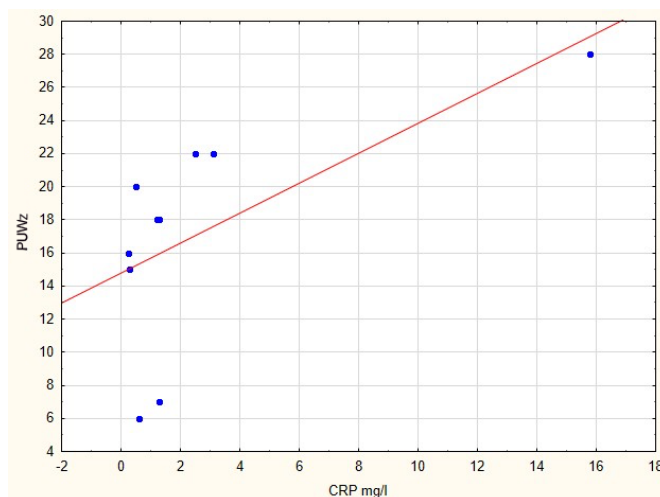
Wykazano istotną, silną korelację liniową między wiekiem a OHI ($r = 0,678$) oraz wiekiem i CPITN ($r = 0,716$), oznaczającą wzrost CPITN i OHI z wiekiem u mężczyzn z grupy kontrolnej (Ryc. 34).



Ryc. 34. Wykres korelacji między wiekiem mężczyzn z grupy kontrolnej a OHI i CPITN

Zależność pomiędzy CRP mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz

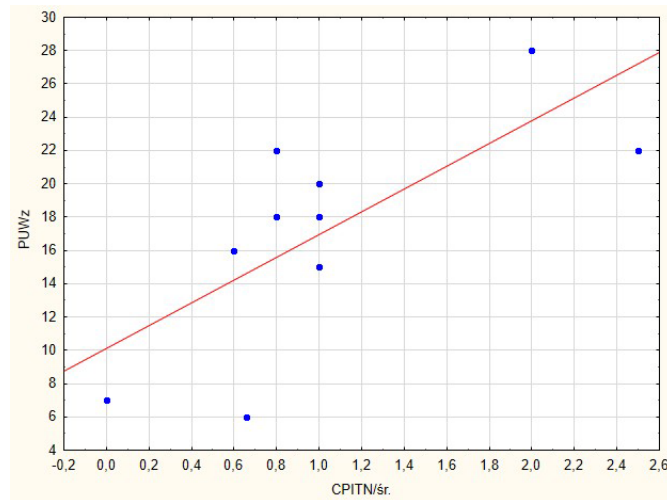
Wykazano istotną, silną korelację liniową ($r = 0,651$) między CRP a PUWz oznaczającą wzrost PUWz przy wysokich wartościach CRP, u mężczyzn z grupy kontrolnej (Ryc. 35).



Ryc. 35. Wykres korelacji między CRP mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz.

Zależność pomiędzy CPITN mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz

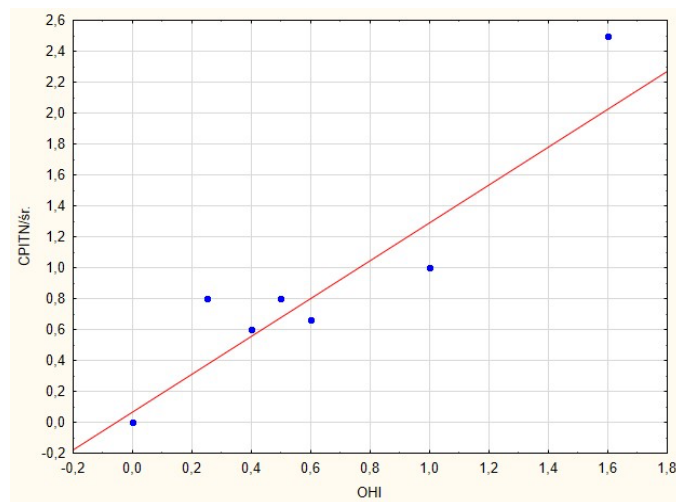
Wykazano istotną korelację liniową ($r = 0,705$) pomiędzy PUWz a CPITN, oznaczającą wysoki PUWz przy wysokich wartościach CPITN, u mężczyzn z grupy kontrolnej (Ryc. 36).



Ryc. 36. Wykres korelacji między CPITN mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz.

Zależność pomiędzy OHI mężczyzn z grupy kontrolnej a CPITN

Wykazano istotną zależność ($r = 0,900$) pomiędzy OHI a CPITN u mężczyzn z grupy kontrolnej (Ryc. 37).

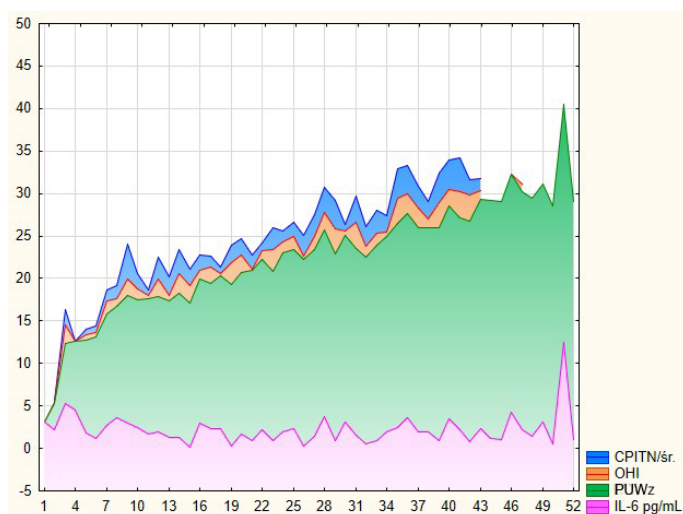


Ryc. 37. Wykres korelacji między OHI mężczyzn z grupy kontrolnej a CPITN.

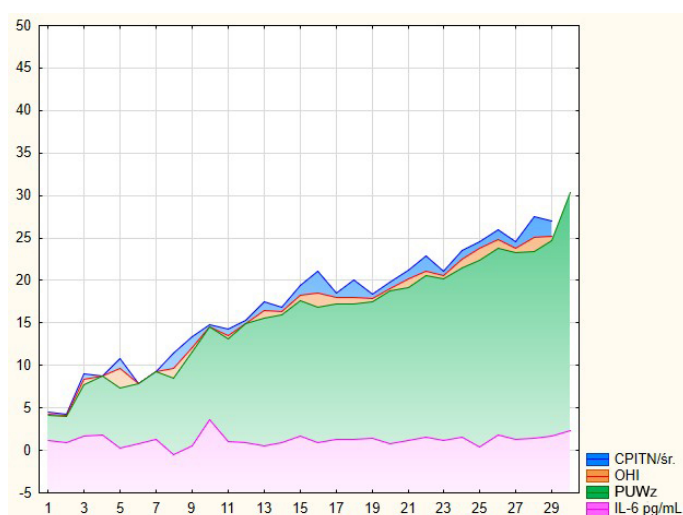
4.6. Analiza zależności wartości wskaźników stomatologicznych (PUWz, OHI, CPITN) od stężeń wybranych markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP)

W grupie badanej CRP i IL-8 korelowały najsilniej z wartościami PUWz, OHI i CPITN. CRP wykazuje znaczną zmienność zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej i jest najbardziej zgodnym markerem stanu zapalnego, odpowiadającym wysokim wartościom PUWz, OHI i CPITN.

Zależność PUWz, OHI, CPITN od wartości stężeń IL-6 w grupie badanej i w grupie kontrolnej.



Ryc. 38. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-6 w grupie badanej.

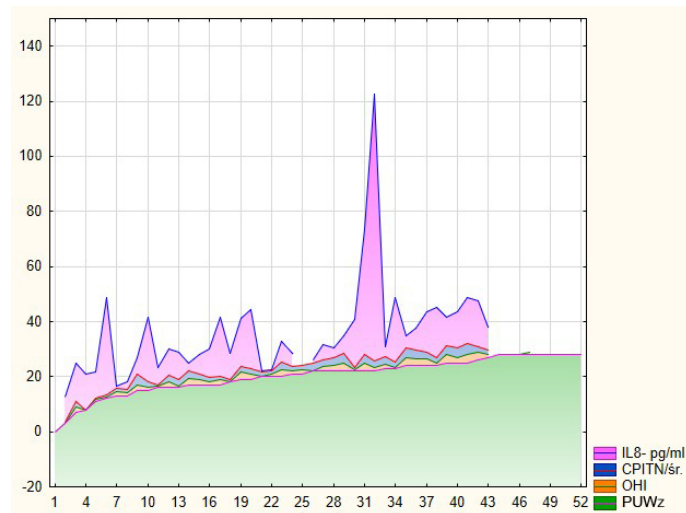


Ryc. 39. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-6 w grupie kontrolnej.

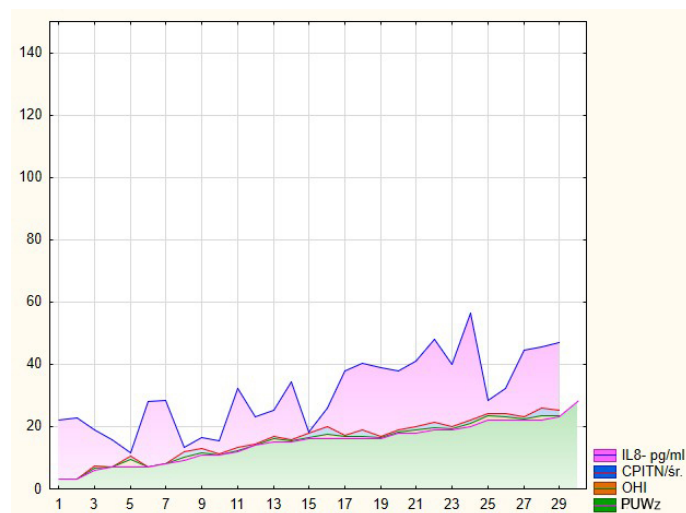
Rosnące stężenia IL-6 w grupie badanej szczególnie współgrają ze wzrostem wskaźnika PUWz i ponadto towarzyszą temu wyższe wartości OHI i CPITN. W grupie kontrolnej wartości stężeń IL-6

nie wykazują tak dużej zmienności jak w grupie badanej, co ma mniejszy wpływ na zmiany wartości PUWz, OHI oraz CPITN (Ryc. 38, Ryc. 39).

Zależność PUWz, OHI, CPITN od wartości stężeń IL-8 w grupie badanej i w grupie kontrolnej



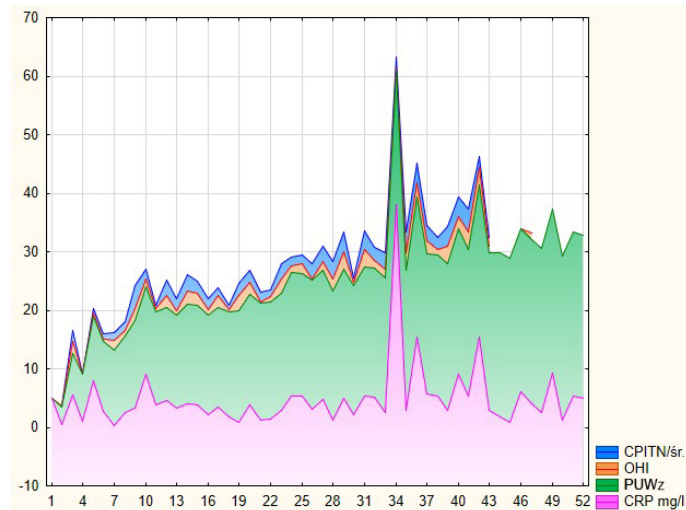
Ryc. 40. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-8 w grupie badanej.



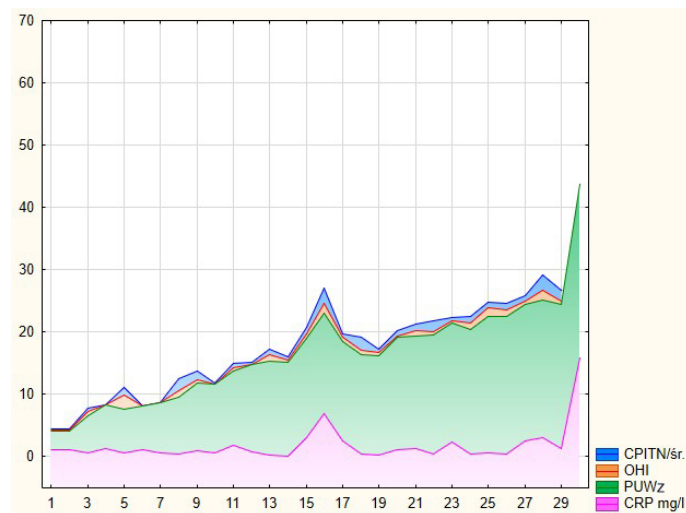
Ryc. 41. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-8 w grupie kontrolnej.

IL-8 wykazuje większą zmienność niż IL-6 w grupie badanej. Wartości stężeń IL-8 mają większy związek ze zmianami PUWz, OHI, CPITN w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (Ryc. 40, Ryc. 41).

Zależność PUWz, OHI, CPITN od wartości CRP w grupie badanej i w grupie kontrolnej



Ryc. 42. Zależność PUWz, OHI, CPITN od CRP w grupie badanej.



Ryc. 43. Zależność PUWz, OHI, CPITN od CRP w grupie kontrolnej.

CRP wykazuje znaczną zmienność i wpływ na wartości PUWz, OHI, CPITN w grupie badanej w porównaniu z IL-6 i IL-8 w tej samej grupie. W grupie kontrolnej niższe wartości CRP odpowiadają niższym wskaźnikom PUWz, OHI, CPITN. CRP jest najbardziej zgodnym markerem stanu zapalnego, skorelowanym z wysokimi wartościami wskaźników PUWz, OHI oraz CPITN (Ryc. 42, Ryc. 43).

5. Omówienie wyników i dyskusja

W ostatnich latach zaobserwowano na świecie i w populacji polskiej wpływ stylu życia na rozwój wielu chorób cywilizacyjnych. Niska aktywność ruchowa, zbyt wysoka podaż wysokokalorycznych posiłków, nadmierne obciążenie psychiczno-emocjonalne oraz stosowanie używek takich jak alkohol, tytoń i innych są w dzisiejszych czasach określane mianem czynników ryzyka. Istotnym i coraz większym problemem współczesnego społeczeństwa (również w aspekcie ekonomicznym) jest wzrastająca częstość występowania otyłości, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz niektórych rodzajów nowotworów. Przeciwdziałanie tej niekorzystnej tendencji wymaga niejednokrotnie wielokierunkowego propagowania działań prozdrowotnych oraz zwiększenia nacisku na szeroko pojętą diagnostykę i leczenie chorób określanych mianem cywilizacyjnych.

Ta zmiana warunków życia społecznego związanego z postępowaniem cywilizacyjnym przyczynia się do powstawania wielu nowych zagrożeń zdrowotnych. Należy do nich między innymi zespół metaboliczny, który pod względem klinicznym i epidemiologicznym stanowi obecnie problem wielu populacji krajów uprzemysłowionych. Podłożem licznych zmian patologicznych w organizmie związanych z zespołem metabolicznym (MS) jest nadmiar tkanki tłuszczowej i jej aktywność prozapalna. Na podstawie danych z piśmiennictwa naukowego obecnie uważa się, że na rozwój MS mają wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe, w tym wysokokaloryczna dieta oraz niska aktywność fizyczna, które prowadzą do rozwoju oporności tkanek na działanie insuliny. Współwystępowanie otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, insulinooporności oraz zaburzeń lipidowych charakterystycznych dla zespołu metabolicznego niesie ze sobą ryzyko wystąpienia wielu powikłań, w tym także chorób tkanek twardych zębów i przyzębia.

Ocena stanu zdrowia jamy ustnej u osób ze stwierdzonym MS pozostaje wciąż przedmiotem wielu badań, niemniej problematyka interdyscyplinarnego podejścia do tej grupy pacjentów wydaje się nadal ważną kwestią. Z powyższych względów prezentowane w dysertacji wyniki badań stanowią próbę oceny stanu klinicznego jamy ustnej (uzębienia i błony śluzowej jamy ustnej), określenia stomatologicznych potrzeb leczniczych na podstawie wskaźników PUWz, OHI, CPITN, a także próbę znalezienia współzależności pomiędzy zmianami stężeń wybranych markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP) u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym. W niniejszej pracy do badań kwalifikowano pacjentów w oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale „Materiał i metodyka badań”, zgodnie z doniesieniami literaturowymi ustalonymi przez WHO.

Zespół metaboliczny będący czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 jest rozpowszechniony zarówno w Europie, jak i na innych kontynentach. Różnice w częstości jego występowania wynikają nie tylko z charakterystyki danej populacji, ale wiążą się z różnicami w przyjętych kryteriach rozpoznawania MS. Niemniej jednak niezależnie od kryteriów

częstość występowania MS jest wysoka i na przestrzeni lat wykazuje wyraźną tendencję wzrostową.

Wiele definicji zespołu metabolicznego stosuje się w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Obecnie stosowane w diagnostyce przyjęte kryteria oparte są w większości na wytycznych określonych w 2001 r. w ramach *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)*, *American Heart Association (AHA)* oraz w 2005 r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDF). Definicja NCEP-ATP III jest jedną z najczęściej stosowanych i zawiera kryteria pozwalające określić obecność hiperglikemii, otyłości brzusznej, dyslipidemii aterogennej oraz nadciśnienia tętniczego przy użyciu łatwo dostępnych dla lekarzy wyników laboratoryjnych oraz prostych do przeprowadzenia pomiarów obwodów talii, ułatwiając tym samym ich kliniczne i epidemiologiczne zastosowanie (90).

Definicja IDF z 2005 r. (*Zimmet i wsp.*, 2005), chociaż obejmuje podobne kryteria ogólne, jak te przedstawione przez NCEP-ATP III, to jednak kładzie nacisk na występowanie otyłości jako kryterium podstawowego. Zakłada ona, że poszczególne populacje, grupy etniczne i narodowości przedstawiają różne rozkłady norm dotyczących masy ciała i obwodu talii, a związek pomiędzy tymi wartościami a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest jednorodny. W 2009 r. między innymi IDF, NHLBI, AHA podjęły próbę ujednoczenia definicji MS. W rezultacie ustalono, że obwód talii nie jest już kryterium podstawowym, a zespół metaboliczny stwierdza się przy obecności co najmniej trzech z poniższych pięciu czynników:

1. obwód talii dla mężczyzn i kobiet: populacja kaukaska (≥ 94 cm i ≥ 80 cm), populacja amerykańska/ USA, Kanada (≥ 102 cm i ≥ 88 cm), populacja Bliskiego Wschodu oraz basenu Morza Śródziemnego (≥ 94 cm i ≥ 80 cm), populacja azjatycka (≥ 90 cm i ≥ 80 cm),
2. stężenie trójglicerydów: ≥ 150 mg/dl lub stosowane leczenie hipolipemizujące,
3. stężenie cholesterolu frakcji HDL: u mężczyzn < 40 mg/dl, u kobiet 50 mg/dl lub stosowane leczenie dyslipidemii,
4. ciśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mm Hg lub stosowane leczenie hipotensyjne,
5. glikemia na czczo: ≥ 100 mg/dl lub stosowane leczenie hipoglikemizujące (91).

Kardiometaboliczne czynniki ryzyka charakterystyczne dla rozwoju zespołu metabolicznego, takie jak: nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i zaburzenia w gospodarce lipidowej, zwykle wzrastają wraz z wiekiem. W piśmiennictwie istnieją doniesienia opisujące zależność występowania MS od wieku, płci i stylu życia.

W badaniach własnych analizowałam grupę 52 pacjentów w wieku od 28 do 79 roku życia z rozpoznaniem zespołem metabolicznym według kryteriów ustalonych przez IDF (2005 r.) Moje wyniki potwierdzają, iż średnia wieku osób obciążonych zespołem metabolicznym nie odbiega znacząco od danych europejskich i amerykańskich (mimo różnic w stosowaniu kryteriów rozpoznania MS). Nie stwierdziłam istotnych różnic w wieku badanych kobiet i mężczyzn zarówno z grupy osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym, jak i z grupy kontrolnej. Niemniej średnia

wieku kobiet w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną była wyższa i wynosiła odpowiednio: $55,62 \pm 13,69$ i $44,00 \pm 11,95$. Tę samą zależność zaobserwowałam w grupie mężczyzn. Mężczyźni obciążeni zespołem metabolicznym byli starsi ($53,62 \pm 11,31$) od mężczyzn z grupy kontrolnej ($40,00 \pm 12,27$). Wyniki te potwierdzają przytoczone poniżej doniesienia literaturowe, które wskazują na tendencję wzrostową zachorowalności na zespół metaboliczny w populacjach na terenie USA i Europy, korelującą z wiekiem oraz płcią badanych osób.

Vishram i wsp. wykazali pięciokrotny wzrost zachorowalności na MS w grupie kobiet w wieku 19-39 i 60-78, a tylko dwukrotny w grupie mężczyzn w tych samych przedziałach wiekowych. Badania te miały charakter retrospektywny i zostały przeprowadzone przy użyciu 36 europejskich kohort demograficznych z 10 krajów europejskich (*Morgam-Project/ Monica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph*). Analiza *Vishram i wsp.* dotyczyła wpływu wieku i płci na występowanie MS i powikłań sercowo-naczyniowych. Grupa 69094 badanych osób w latach 1982-1997 spełniała kryteria zespołu metabolicznego zarówno wg IDF, jak i NCEP-ATPIII. Porównując podobne badania przeprowadzone niezależnie w Niemczech, Norwegii i Grecji, można z całą pewnością stwierdzić, że w populacjach europejskich o występowaniu MS decyduje nie tylko wiek i płeć, ale również predyspozycje genetyczne oraz styl życia, które są związane ze specyfiką danego regionu Europy (92).

Podobnie retrospektywne badania na terenie USA dotyczące częstości występowania MS w latach 1988-2012 wykazały, że wśród dorosłych Amerykanów (powyżej 18 roku życia) zachorowalność na MS wzrosła o 35% i odnosiła się do wszystkich grup socjodemograficznych. Analizowano zmienność występowania MS w 3 przedziałach czasowych: 1988-1994, 1999-2006 i 2007-2012 z uwzględnieniem wytycznych wg *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Zaobserwowano tendencję wzrostową związaną z wiekiem badanych, a średnia wieku osób z MS w latach 1988-1994 wynosiła 44 lata, natomiast w przedziale 2007-2012 była wyższa (47 lat). W badanych grupach wzrost zachorowalności na MS (o ponad 10%) dotyczył zwłaszcza kobiet i osób z niskim statusem socjoekonomicznym. Do 2012 roku aż 1/3 dorosłych Amerykanów spełniała kryteria MS, co może mieć związek ze zwiększeniem odsetka osób otyłych w tej populacji. Podobne wyniki uzyskano na terenie Polski w badaniach NATPOL PLUS z 2002 roku (wytyczne NCEP-ATP III). Wykazały one obecność MS u 518 z 2329 (20,3%); u obu płci częstość wzrastała wraz z wiekiem: 7,5% od 18 do 39 r.ż., 23,9% od 40 do 59 r.ż., 39,5% w grupie osób powyżej 60 r.ż. i znacząco wzrastała w grupie kobiet. W badaniach ogólnościatowych, w których oceniano grupę 34821 osób z 10 krajów europejskich i jedną kohortę z USA, stwierdzono (według kryteriów ATP III), że MS występuje u 24,3% i ma związek z wiekiem badanych. Przytoczone dane epidemiologiczne dotyczące terenów USA i Europy (w tym Polski) potwierdzają zależny od wieku badanych osób wzrost częstotliwości występowania MS, zaobserwowany zwłaszcza w grupie kobiet (93) (94).

Wyniki odmienne od tych, które otrzymałam w materiale własnym, i od przytoczonych

powyżej danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji USA i populacji europejskich uzyskano w badaniach przeprowadzonych w latach 2009-2010 w Chinach. W grupie 15477 osób (kryteria według NCEP-ATP III) zaobserwowano różnice w częstości występowania MS zależne od płci: mężczyźni - 27,9%, kobiety - 26,8%. W Polsce, na podstawie analiz przeprowadzonych w latach 2003-2005 przez WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności), określono częstość występowania MS (według kryteriów IDF z 2005 roku). W grupie 5940 mężczyzn i 6627 kobiet także stwierdzono, że MS występował częściej u mężczyzn (30,7%) niż u kobiet (26,8%) (93).

Zespół metaboliczny jest rozpowszechniony w Polsce, w Europie oraz na innych kontynentach, a częstość jego występowania zależy nie tylko od przyjętych kryteriów stosowanych w różnych definicjach, ale także od charakterystyki badanych populacji. Niemniej jednak, niezależnie od kryteriów, jest ona nadal wysoka i wykazuje wyraźną tendencję wzrostową. Należy podkreślić, że zarówno wiek, jak i płeć stanowią istotne kryteria prognostyczne dotyczące zachorowalności na MS, co także potwierdziłam w badaniach własnych.

W ostatnich latach poświęca się wiele uwagi na dodatnie powiązania zespołu metabolicznego z chorobami jamy ustnej. Niezadowolający stan kliniczny jamy ustnej w powiązaniu ze współlobcnym zespołem metabolicznym dotyczy zarówno osób dorosłych, jak i osób w okresie dojrzewania. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe biorące udział w etiopatogenezie MS mają także istotny udział w rozwoju próchnicy zębów, chorób przyzębia i kserostomii (95). Otyłość brzuszna jako jedno podstawowych kryteriów rozpoznania MS rozwija się głównie w oparciu o błędy dietetyczne, a nadmierna podaż pokarmów bogatych w cukry proste i nasycone kwasy tłuszczowe oraz zmniejszona produkcja śliny bez wątpienia sprzyjają zaburzeniom w obrębie mikroflory bakteryjnej jamy ustnej (96).

W moich badaniach po porównaniu grupy badanej (26 kobiet i 26 mężczyzn) z grupą kontrolną (20 kobiet i 10 mężczyzn), potwierdziłam, że wartości PUWz były istotnie wyższe u wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym. Średnie wartości PUWz u kobiet obciążonych zespołem metabolicznym wyniosły $19,65 \pm 7,65$, a u mężczyzn były nieco wyższe i osiągnęły wartość $20,62 \pm 5,50$. Natomiast w grupie kontrolnej średnie wartości PUWz u kobiet i u mężczyzn wyniosły odpowiednio: $13,45 \pm 6,04$ i $17,20 \pm 6,73$. Powyższe wyniki sugerują związek nasilonego występowania próchnicy ze współistniejącą otyłością centralną i stwierdzonym zespołem metabolicznym u osób z grupy badanej. Podobne rezultaty dotyczące wpływu otyłości na liczbę PUWz uzyskali między innymi *Modeer i wsp.* W badaniach przeprowadzonych w grupie 65 osób otyłych i grupie kontrolnej (65 osób z prawidłową wagą ciała) wykazali, że badani otyli prezentowali znacznie wyższy wskaźnik PUWz; liczbę zębów objętych próchnicą: 0,7 vs. 0,1 ($p = 0,008$). Ponadto stwierdzili oni, że u osób otyłych występuje wyraźnie zmniejszona sekrecja stymulowanej śliny: 1,2 vs. 2,0 ml/min ($p < 0,001$) (97). Również *Amar i wsp.* zauważyli, że u osób otyłych często występuje

powiększenie ślinianek przyusznych i ich niedoczynność. Prawdopodobnie wpływ produkowanych w tkance tłuszczowej mediatorów zapalenia decyduje o stałym, umiarkowanym stanie zapalnym gruczołów ślinowych, a zmniejszona ilość wydzielanej śliny w znaczący sposób wpływa na zwiększoną podatność osób otyłych na próchnicę (98).

Podobne wnioski do tych, które uzyskałam w moich badaniach, przedstawili w swojej pracy *Ojima i wsp.* Analizę obserwacji przeprowadzili w grupie 4716 osób populacji japońskiej w wieku od 42 r.ż. do 46 r.ż., u których stwierdzono obecność MS na podstawie kryteriów przyjętych przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association, AHA*) z 2009 roku. Ich badania wykazały, że otyłość jako podstawowy czynnik rozwoju MS decyduje o zwiększonej podatności do rozwoju próchnicy, utraty zębów i rozwoju chorób przyzębia. Spośród 4716 wszystkich badanych osób MS stwierdzono u 521 (11%), a u osób obciążonych MS ($p < 0,01$) próchnica zębów występowała u 264 (50,6%). Niemniej w całej grupie badanej u osób dotkniętych próchnicą (38,8%) zauważono także mniej zachowań prozdrowotnych (niższą częstotliwość szczotkowania zębów) oraz gorszy stan przyzębia. Należy jednak podkreślić, że analiza *Ojima i wsp.* jednoznacznie potwierdziła korelacje wyraźnie większej frekwencji próchnicy z wyższymi wartościami BMI, otyłością centralną, a także nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią oraz hiperglikemią. Wśród wszystkich uczestników badania obecność większej liczby zębów dotkniętych próchnicą wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MS, co zaobserwowano niezależnie od współistniejących kieszonek dziąsłowych, brakujących zębów i zachowań prozdrowotnych u badanych osób (99).

Związek między próchnicą a MS w populacji chińskiej wykazali także *Cao X. i wsp.* W przekrojowej analizie 13998 uczestników w wieku 45-65 lat przeprowadzonej w latach 2013-2014 obliczyli zmienność indeksową zębów dotkniętych próchnicą, brakujących i wypełnionych (wskaźnik DMFT, *Decayed, Missing, Filled Teeth*). Nasiloną próchnicą częściej występowała u osób z rozpoznaniem MS i towarzyszyła otyłości brzusznej, podwyższonemu ciśnieniu krwi, dyslipidemii oraz hiperglikemii ($p < 0,01$). Po przeprowadzeniu analizy poszczególnych składowych MS *Cao X. i wsp.* wykazali, że próchnica częściej była powiązana z hiperglikemią ($p < 0,001$). Badania te dowiodły niezaprzeczalnego związku MS z nasilonym występowaniem próchnicy (100).

Natomiast korelacji większej frekwencji próchnicy z zespołem metabolicznym nie potwierdziły przytoczone przez *Ojima i wsp.* wcześniejsze badania przeprowadzone na grupie fińskich dorosłych (30-64 lata). W grupie tej mimo obecności insulinooporności, otyłości centralnej, nadciśnienia i hiperglikemii wykazano słaby związek powyższych czynników z obecnością próchnicy. Prawdopodobnie różnica ta wynikała z doboru grupy badanej: kobiet i mężczyzn, u których nie stwierdzono cukrzycy. Można zatem przypuszczać, że hiperglikemia jako składowa MS najprawdopodobniej najsilniej koreluje z większą frekwencją próchnicy u osób ze stwierdzonym zespołem metabolicznym (99) (100).

Przytoczone w niniejszej pracy doniesienia literaturowe wskazują, że na stan kliniczny tkanek twardej jamy ustnej i przyzębia ma również wpływ prawidłowa, codzienna higiena jamy ustnej, natomiast jej brak w znacznej mierze przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego, który jest silnie powiązany z zespołem metabolicznym. W moich badaniach uzyskane wartości OHI były istotnie wyższe w grupie osób z zespołem metabolicznym niż u osób zdrowych (Ryc. 6); wśród kobiet z grupy badanej średnia wartość OHI wynosiła $1,24 \pm 1,01$, natomiast u mężczyzn wartość ta była wyższa, na poziomie $1,73 \pm 0,84$. W dostępnym piśmiennictwie znalazłam tylko jedną pozycję autorstwa *Barmasheva i wsp.* odnoszącą się do oceny stanu higieny jamy ustnej przy użyciu wskaźnika OHI, u osób obciążonych zespołem metabolicznym. Badania *Barmasheva i wsp.* przeprowadzono w grupie 40 pacjentów (wiek 34-64 lata; 38% mężczyzn), podzielonych na dwie podgrupy. Do pierwszej zakwalifikowano 20 osób ze stwierdzoną otyłością centralną i przynajmniej dwoma składowymi zespołami metabolicznymi (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia); druga obejmowała 20 osób ze stwierdzoną otyłością i jedną komponentą MS. Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych osób w wieku 19-23 lata (50% mężczyzn). Analiza uzyskanych wyników jednoznacznie potwierdziła, że osoby z rozpoznaniem MS mają znacznie gorszą higienę jamy ustnej z wyraźnie wyższymi wartościami OHI w podgrupie pierwszej ($OHI > 2,3$) i nieco niższymi wartościami w podgrupie drugiej ($OHI > 1,9$). Dodatkowo w pierwszej podgrupie ciężką postać periodontopatii stwierdzono u 56% badanych, natomiast w podgrupie drugiej u 25% (101). Natomiast *Kobayashi i wsp.* analizowali zależność pomiędzy występowaniem MS a częstotliwością szczotkowania zębów. Spośród 925 uczestników badania 145 (15,7%) prezentowało 3 lub więcej składowych MS (wytyczne *American Heart Association, AHA* z 2009 r.). Częstość występowania MS u osób szczotkujących zęby ≤ 1 raz na dobę wynosiła 21,0%, a przy częstotliwości szczotkowania 2 razy na dobę i ≥ 3 razy na dobę odpowiednio: 14,4% i 9,0%. Ponadto u osób, które częściej przeprowadzały zabiegi higienizacyjne, stwierdzono mniejszą liczbę komponentów MS, niższe stężenie CRP oraz wyższy poziom cholesterolu frakcji HDL. Autorzy badania podkreślają, że większa częstotliwość codziennego szczotkowania zębów może być równocześnie wyznacznikiem zdrowszego trybu życia, niemniej uzyskane wyniki kliniczne i laboratoryjne dowiodły, że prawidłowa higiena jamy ustnej przyczynia się do zmniejszenia poziomu trójglicerydów i CRP, głównie poprzez jej wpływ na zmniejszenie stanu zapalnego w jamie ustnej (102).

Wydaje się, że MS sprzyja występowaniu chorób przyzębia. Z całą pewnością nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej oraz otyłość często towarzyszą przewlekłemu stanowi zapalnemu struktur otaczających ząb: dziąseł, ozębnej, kości wyrostka zębodołowego, a złe nawyki żywieniowe przyczyniają się do nadmiernego gromadzenia się płytki nazębnej. U podstaw tych dysfunkcji leżą między innymi zaburzenia równowagi między G+ i G- bakteriami płytki nazębnej a układem odpornościowym organizmu. W konsekwencji dochodzi na tle zapalnym do powstania kieszonek dziąsłowych, które wtórnie stanowią rezerwuar bakterii i ich toksyn. Reakcja immunologiczna ma

ścisły związek z aktywnością obecnych w płytce nazębnej G-ujemnych: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, które pobudzają komórki immunokompetentne do produkcji mediatorów zapalenia, w tym między innymi: IL-1, IL-6 i IL-8. Proces ten powoduje destrukcję tkanek przyzębia, utratę przyczepu łącznotkankowego, uszkodzenie więzadeł ozębnej oraz degenerację tkanki kostnej otaczającej ząb. Prawdopodobnie tkanka tłuszczowa oddziałując na układ immunologiczny organizmu, wpływa (poprzez niekorzystne przesunięcia w równowadze flory bakteryjnej jamy ustnej) na zwiększoną predyspozycję do stanu zapalnego przyzębia (103) (104).

W 1982 roku pod auspicjami WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) opracowano i wprowadzono Wskaźnik Periodontologicznych Potrzeb Lecznicych (CPITN, *Community Periodontal Index of Treatment Needs*). Przy pomocy tego wskaźnika określa się potrzeby lecznicze, do których należą: instruktaż higieny jamy ustnej, usunięcie kamienia nad- i poddziąsłowego oraz wdrożenie kompleksowego leczenia zapalenia przyzębia. W Niigata University znajduje się ogólnoswiatowa baza danych, w której zebrano informacje dotyczące periodontologicznych potrzeb leczniczych z 91 krajów, w tym z Polski, z podziałem na grupy wiekowe: 15-19 lat, 35-44 lata i 65-74 lata. Na podstawie doniesień w piśmiennictwie światowym można wysnuć hipotezę, że *Periodontitis* jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym zespołu metabolicznego, a osoby z otyłością brzuszna, zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz nadciśnieniem tętniczym są znacznie częściej narażone na choroby przyzębia. Bezpośrednia korelacja zapalenia przyzębia z elementami składowymi zespołu metabolicznego wydaje się niezmiernie ważna przy podejmowaniu działań profilaktyczno-leczniczych. Określenie potrzeb leczniczych u pacjentów obciążonych MS może decydować o podjęciu odpowiednich terapii wielospecjalistycznych, w tym periodontologicznych.

W moich badaniach, opierając się na założeniach wskaźnika CPITN, oceniałam trzy zasadnicze objawy chorobowe tkanek przyzębia, tj.: krwawienie podczas zgłębnikowania, obecność kamienia nad- i poddziąsłowego, nawisających wypełnień oraz patologicznych kieszonek dziąsłowych. Analiza uzyskanych wyników potwierdziła związek pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a wartościami wskaźnika CPITN; u wszystkich pacjentów z grupy badanej wartości CPITN były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia wartość u kobiet wynosiła $1,84 \pm 1,03$, natomiast u mężczyzn $2,18 \pm 0,97$. W grupie kontrolnej wartości te były niższe (kobiety $0,95 \pm 0,77$, mężczyźni $1,04 \pm 0,71$). Powyższe wyniki potwierdzają, iż pacjenci z rozpoznaniem zespołem metabolicznym częściej wymagają przeprowadzenia instruktażu higieny jamy ustnej, usunięcia (skalingu) kamienia nad- i poddziąsłowego oraz usunięcia nawisających wypełnień (kategoria II), natomiast grupa osób niewykazująca obecności zespołu metabolicznego – tylko instruktażu higieny (kategoria I).

Podobne badania określające korelacje między zapaleniem przyzębia a otyłością analizowali

Eun-Jin i wsp. Z grupy 4246 osób (krajowy projekt KNHANES 2007, *The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey*) na podstawie badania ankietowego obejmującego: status socjoekonomiczny, ogólny stan zdrowia i zachowania prozdrowotne wyłoniono podgrupę, która została poddana badaniu periodontologicznemu. Stan tkanek przyzębia oceniano również przy użyciu wskaźnika CPITN. Zapalenie przyzębia stwierdzano każdorazowo w przypadku ustalenia kodów: III i IV. Dodatkowo w tej podgrupie wykonano pomiary wskaźników: BMI (*Body Mass Index*) i WC (*Waist Circumference*, obwód talii). Przeprowadzona analiza jednoznacznie wykazała, że w grupie osób z BMI ≥ 25 iloraz szans wystąpienia zapalenia przyzębia wynosił OR = 0,991, a u osób z otyłością brzuszną OR = 1,358. Wyraźna korelacja między chorobami przyzębia a otyłością androidalną wskazuje, że WC może stanowić przydatny miernik w prognozowaniu rozwoju zapalenia przyzębia i chorób sercowo-naczyniowych (105). Ocenę stanu przyzębia u osób z rozpoznanym zespołem metabolicznym pod kątem głębokości kieszonek dziąsłowych oraz wskaźników: Russella (PI, *Periodontal Index*), dziąsłowego (GI, *Gingival Index*) i higieny jamy ustnej (API, *Aproximal Plaque Index*) przeprowadzili *Kowalski i wsp.* Badaniami objęli 300 osób (122 kobiety i 178 mężczyzn) w wieku $42,0 \pm 9,5$ lat, u których rozpoznano zespół metaboliczny zgodnie z kryteriami przyjętymi przez IDF z 2005 roku. Grupę kontrolną stanowiło 80 osób: 35 kobiet i 45 mężczyzn (średnia wieku $36 \pm 7,8$ lat), bez stwierdzonego MS. W grupie badanej średnia głębokość kieszonek przyzębnych wynosiła $4,1 \pm 1,8$ mm i była istotnie wyższa ($p < 0,05$) niż w grupie kontrolnej: $1,3 \pm 0,36$ mm. Klinicznie zdrowe przyzębie stwierdzono u 44% osób zdrowych, a w grupie osób obciążonych MS u 7,0% ($p < 0,05$), natomiast w obydwu grupach nie wykazano statystycznie istotnych różnic w występowaniu zapalenia dziąseł. Zaawansowana postać zapalenia przyzębia dotyczyła 37% osób z MS, a w grupie osób zdrowych 17%. Skrajną postać *Periodontitis* zaobserwowano tylko w grupie badanej (26%). Poziom higieny jamy ustnej (wskaźnik API) był optymalny w grupie osób zdrowych (47%), w porównaniu z osobami z rozpoznanym MS (23%); różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Przeciętna i zła higiena jamy ustnej dotyczyła znacznie częściej osób z MS (23% i 19%) niż osób z grupy kontrolnej (8% i 6%). Ocena radiologiczna wyrostków zębodołowych wykazała, że u osób z grupy badanej lekkie, średnie oraz ciężkie zmiany w tkance kostnej przyzębia występowały odpowiednio u 63%, 25%, 12% badanych. W grupie osób zdrowych niewielkie ubytki kostne rozpoznano u 48%, a średnich i ciężkich w tej grupie nie stwierdzono. Powyższe badanie w jednoznaczny sposób pokazało, że CPITN (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*) był istotnie wyższy u osób z MS. Największy odsetek zakwalifikowano do kategorii II (wg ustalonego CPITN), a najmniejszy do kategorii I, co odzwierciedlało zakres stomatologicznych potrzeb profilaktyczno-leczniczych w tej grupie osób (86).

Podobne wyniki do tych, które uzyskałam w materiale własnym, przedstawili *Kikui i wsp.* W badaniach przeprowadzonych w latach 2008-2013 na grupie 1856 osób populacji japońskiej (1084 kobiety i 772 mężczyzn; średnia wieku $66,4 \pm 7,8$ lat) oceniali związek między zespołem

metabolicznym a chorobami przyzębia. Stan przyzębia określano przy użyciu wskaźnika CPI (*Community Periodontal Index*), za pomocą sondy CPI (YDM, Tokio, Japonia). Zespół metaboliczny stwierdzano u badanych osób, gdy występowały trzy z poniższych czynników ryzyka: wysokie ciśnienie krwi (SBP \geq 130 mmHg i/ lub DBP \geq 85 mmHg i/ lub przyjmowanie leków przeciw nadciśnieniowych), niski poziom cholesterolu HDL w surowicy ($<$ 40 mg/dL u mężczyzn i $<$ 50 mg/dl u kobiet), hipertrójglicerydemie (trójglicerydy \geq 150 mg / dL i (lub) przyjmowanie leków przeciw hiperlipidemii), wysoki poziom glukozy w osoczu (poziom glukozy na czczo \geq 100 mg/ dl i (lub) w leczeniu cukrzycy) oraz otyłość brzuszna mierzona obwodem talii (obwód w talii \geq 90 cm u mężczyzn i \geq 80 cm u kobiet), zgodnie z azjatyckimi kryteriami diagnostycznymi (kryteria z 2009 roku, *Joint Interim Statement*). Autorzy wykazali, że choroby przyzębia, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, wyraźnie korelowały z niskim poziomem HDL i stwierdzonym zespołem metabolicznym. Stwierdzili także, że istnieje istotna zależność między dyslipidemią a chorobami przyzębia; poziom HDL był znacząco niższy u osób z wysokim wskaźnikiem CPI (106). Wyniki obserwacji *Kikui i wsp.* pokrywały się z wcześniejszymi doniesieniami *Morita i wsp.*, którzy w swoich badaniach dowiedli, że niski poziom HDL koreluje z wyższym ryzykiem rozwoju chorób przyzębia (wskaźnik CPI \geq 3). Natomiast badania *Pussinen i wsp.* pokazały, że terapia chorób przyzębia wyraźnie wpływa na wzrost stężenia HDL w surowicy krwi, co mogłoby oznaczać związek między nieprawidłowym metabolizmem lipidów a przewlekłym stanem zapalnym przyzębia (107) (108). W świetle powyższych analiz, w których wykazano związek chorób przyzębia z zespołem metabolicznym, należy stwierdzić, że zmiany w podklasie HDL mogą stanowić ważny i przydatny marker zespołu metabolicznego (109). Wcześniejsze doniesienia przedstawione na podstawie badań populacyjnych sugerowały, że osoby spełniające większą liczbę kryteriów rozpoznania MS miały znacznie wyższą predyspozycję do zapalenia przyzębia (*Kokubo i wsp.*) (110). Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn ze stwierdzonymi minimum dwoma lub większą liczbą składowych zespołu metabolicznego wykazano znacznie wyższą skłonność do chorób przyzębia. Ponadto istnieją różnice płci w związku między MS a chorobami przyzębia. *Kikui i wsp.* udowodnili, że u mężczyzn z rozpoznaniem MS periodontopatie występowały znacznie częściej.

Badania *Merity i wsp.* dotyczące wpływu chorób przyzębia na występowanie i progresję zespołu metabolicznego potwierdziły, że obecność kieszonek przyzębnych może stymulować rozwój nadciśnienia tętniczego i zaburzeń w gospodarce lipidowej (111). Natomiast *D’Aiuto i wsp.* analizowali związek zapalenia przyzębia z profilem lipidowym. W badaniu przeprowadzonym na grupie 13994 osób wykazali, że leczenie periodontopatii wpływa na obniżenie stężenia LDL i cholesterolu w surowicy krwi. Wśród badanych osób ze zdrowym przyzęciem zespół metaboliczny występował u 18%, natomiast ze średnio zaawansowanym i zaawansowanym zapaleniem przyzębia odpowiednio: 34% i 37%. Stwierdzono także, że osoby powyżej 45 r.ż. z rozpoznaną zaawansowaną

chorobą przyzębia są 2,3-krotnie bardziej podatne na zespół metaboliczny aniżeli osoby ze zdrowym przyzęciem. Badania te wykazały, że częstość występowania MS u osób ze zdrowym przyzęciem lub łagodną postacią *Periodontitis* wynosi 18%, natomiast u osób z ciężkim zapaleniem przyzębia 37% (112). Przekrojowe badania epidemiologiczne potwierdzają potencjalny związek między chorobami jamy ustnej a zespołem metabolicznym. *Lee i wsp.* wykazali dodatnią korelację między liczbą składowych elementów MS a obecnością zapalenia dziąseł w populacji koreańskiej u osób w wieku 12-18 lat (113). W badaniach populacji dorosłych Japończyków w grupie wiekowej 34-77 lat współczynnik szans dla MS wynosił odpowiednio: 1,35 i 1,25 dla osób z ciężkim i umiarkowanym zapaleniem przyzębia (114). *Nibali i wsp.* analizowali związek występowania periodontopatii u osób obciążonych MS i stwierdzili, że osoby z rozpoznaniem MS dwa razy częściej zapadały na choroby przyzębia (współczynnik szans, OR = 1,7-2,1) niż osoby bez MS (115). Natomiast metaanaliza 4-letniej kohorty (2002-2006 r.) przeprowadzona przez *Morita i wsp.* wykazała, że ryzyko rozwoju poszczególnych składników MS (nadciśnienie, podwyższony poziom trójglicerydów lub niski poziom HDL) było znacznie wyższe u osób z rozpoznaną chorobą przyzębia (CPI \geq 3) (116).

Wiele doniesień literaturowych oraz badania własne potwierdzają związek nadmiernej masy ciała lub otyłości z ryzykiem rozwoju zapalenia przyzębia. Częstość występowania stanów zapalnych w obrębie przyzębia rośnie wraz z wyższym BMI. Potwierdziły to również badania przeprowadzone wśród dorosłych w USA z otyłością otyłość brzuszna i MS. Wykazały, że mieli oni większą skłonność do *Periodontitis* (104). Tę samą zależność zaobserwowali *Suvan i wsp.*; nadwaga oraz otyłość zwiększały skłonność do periodontopatii. Natomiast *Morita i wsp.* zauważyli, że wpływ na stan chorobowy przyzębia miało BMI \geq 25 (117) (107).

Poszukiwania związku zespołu metabolicznego z chorobami przyzębia koncentrują się na fizjologicznie czynnych substancjach wytwarzanych przez adipocyty. Tkanka tłuszczowa jako struktura metabolicznie czynna poprzez produkcję adipocytokin przyczynia się do utrzymywania przewlekłego stanu zapalnego w organizmie. Nadmierna sekrecja cytokin prozapalnych takich jak: IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, CRP, TNF- α , PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) oraz adipohormonów: leptyny, adiponektyny, rezystyny i wisfatyny powoduje zwiększoną podatność na rozwój wielu chorób o podłożu zapalnym, w tym chorób przyzębia (118) (119). Udowodniono, że w etiopatogenezie chorób przyzębia u osób otyłych znaczącą rolę odgrywa TNF- α . Podwyższony poziom tej cytokiny w płynie szczeliny dziąsłowej stymuluje fibroblasty do produkcji enzymów uszkodzających przyczep łącznotkankowy oraz pobudza aktywność osteoklastów, doprowadzając do procesów destrukcyjnych w obrębie kości wyrostka zębodołowego. TNF- α stanowi pośrednie ogniwo w stanach zapalnych indukowanych przez endotoksyny bakteryjne. *Lundin i wsp.* w badaniach przeprowadzonych na grupie pacjentów w wieku od 13 r.ż. do 24 r.ż. udowodnili, iż poziom pochodzącego ze szczeliny dziąsłowej TNF- α koreluje dodatnio z BMI (\geq 40) (120).

Wpływ na rozwój chorób przyzębia ma także uwalniany przez tkankę tłuszczową inhibitor

aktywatora plazminogenu (PAI-1). Zaobserwowano, że otyłość trzewna sprzyja zwiększonej ekspresji genowej PAI-1, a proces ten prowadzi do nadmiernej aktywacji procesu aglutynacji krwi, upośledzając tym samym przepływ krwi w naczyniach krwionośnych przyzębia. Potwierdzili to *Akman i wsp.*, którzy w swoich badaniach wykazali dodatnią korelację między wartościami stężeń w surowicy krwi osób otyłych: PAI-1 i białka o wysokiej czułości na poziomie białka C (hs CRP) a chorobami przyzębia. Zaobserwowali, iż istniał wyraźny związek między wyższymi poziomami hs CRP, PAI-1 a wskaźnikami: płytki nazębnej (PI, *Plaque Index*) i utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL, *Clinical Attachment Level*) u osób z BMI ≥ 25 (121). Obserwacje te potwierdzają również przeprowadzone badania własne. Poziom CRP u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym wynosił w grupie kobiet i mężczyzn odpowiednio: 5,31 mg/l \pm 7,30 mg/l i 4,47 mg/l \pm 3,26 mg/l i był wyższy niż w grupie kontrolnej (1,39 mg/l \pm 1,53 mg/l i 2,69 mg/l \pm 4,70 mg/l).

Związkiem stymulującym rozwój chorób przyzębia jest także leptyna. Adipohormon ten, zwany hormonem sytości, odgrywa znaczącą rolę w rozwoju otyłości i zespołu metabolicznego. Moduluje on czynność układu immunologicznego, między innymi poprzez wzrost sekrecji cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6, które bezpośrednio przyczyniają się do aktywacji osteoklastów. Konsekwencją tego procesu jest destrukcja kości wyrostka zębodołowego i powstanie kieszonek dziąsłowych (122) (123).

Dodatkowym elementem stanowiącym potencjalne zagrożenie w rozwoju MS i chorób przyzębia jest stres oksydacyjny. Zapalenie przyzębia uruchamia mechanizm uwalniania cytokin prozapalnych, prowadząc do oporności tkanek na działanie insuliny i rozwoju MS; z drugiej strony, obecność jednej lub większej liczby składowych MS może wpływać na pojawienie się stanu prooksydacyjnego w obrębie tkanek przyzębia i zaburzeń w fizjologicznej odpowiedzi tych tkanek na działanie toksyn bakteryjnych (124). Niemniej spośród wszystkich elementów składowych MS dysglukemia stanowi najsilniejszy czynnik predysponujący do rozwoju *Periodontitis*. Utrzymujący się stan dysglukemiczny, a w konsekwencji przewlekły stan zapalny organizmu, wywołuje równocześnie stres oksydacyjny w obrębie przyzębia. Na skutek tego procesu dochodzi do kumulacji AGE (*Advanced Glycationend Products*) - końcowych zaawansowanych produktów glikacji. Cząsteczki AGE, dzięki zdolności łączenia się ze sobą, uszkadzają mechanizm działania wielu enzymów antyoksydacyjnych, powodując tym samym zaburzenia prawidłowych funkcji większości tkanek ustroju. Ponadto AGE mogą prowadzić do zwiększonej ekspresji RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*), białka uczestniczącego w metabolizmie tkanki kostnej i aktywującego osteoklasty (125). *Kwon i wsp.* zaobserwowali, że osoby ze zwiększonym stężeniem glukozy badanej na czczo, miały większą skłonność do stanów zapalnych przyzębia natomiast związek między insulinoopornością a ciężkimi postaciami chorób przyzębia wykazali niezależnie *DAiuto i wsp.* - w badaniach populacji USA oraz *Benguigui i wsp.* - w badaniach populacji francuskiej (126) (112) (127). W wielu doniesieniach naukowych podkreśla się, że profil biofilmu obecnego w

poddziąsłowej płytce nazębnej w przebiegu *Periodontitis* może mieć wpływ na wystąpienie nadciśnienia tętniczego. Zależności te analizowali między innymi *Desvarieux i wsp.*, którzy w toku swojego projektu, stosując technikę hybrydyzacji typu „checkerboard”, identyfikowali DNA wybranych szczepów bakteryjnych. Na podstawie uzyskanych wyników dowiedli, że drobnoustroje patogenne obecne w płytce nazębnej predysponują do wyższych wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP). Osoby, u których stwierdzono większą liczbę patogenów ($p < 0,001$), miały SBP wyższe o 9 mm Hg, a DBP o 5 mm Hg (128).

Przeprowadzone badania własne wykazały zależności pomiędzy uzyskanymi wartościami wskaźnika higieny jamy ustnej (OHI) a stanem klinicznym jamy ustnej (PUWz, CPITN). Ponadto w grupie badanej CRP wykazało znaczną zmienność oraz wpływ na wartości PUWz, OHI, CPITN, natomiast w grupie kontrolnej niższe wartości CRP odpowiadały niższym wskaźnikom PUWz, OHI, CPITN. W związku z powyższym, w moich badaniach białko CRP wydaje się najbardziej zgodnym markerem stanu zapalnego, skorelowanym z wysokimi wartościami wskaźników PUWz, OHI oraz CPITN. Bardzo wyraźną i najsilniejszą korelację ($p < 0,05$) wykazaną w materiale własnym stwierdzono między OHI i CPITN a przeciętną zależność między wiekiem badanych osób a PUWz, oraz PUWz i CPITN (Tab. 22).

Zarówno w polskim, jak i ogóln światowym piśmiennictwie jest niewiele publikacji poruszających temat stomatologicznych, w tym także periodontologicznych potrzeb leczniczych u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym. Stan zdrowia jamy ustnej pacjentów obciążonych MS pozostaje tematem wielu badań. O skali problemu świadczy fakt, iż w 2017 roku podczas Światowego Kongresu Stomatologicznego (FDI) w Madrycie prof. Ira Lamster wygłosił wykład na temat „Zdrowie jamy ustnej/ ogólny stan zdrowia: związek chorób jamy ustnej z zespołem metabolicznym i otyłością”, w którym zawarł istotne wskazówki dotyczące postępowania stomatologicznego z pacjentami ze stwierdzonym MS i podkreślił, że istnieje ogóln światowa potrzeba poszerzenia opieki stomatologicznej nad tymi pacjentami.

W odniesieniu do materiału uzyskanego na podstawie badań własnych i przytoczonych wcześniej doniesień naukowych można stwierdzić, że pacjenci obciążeni MS zdecydowanie częściej wymagają wdrożenia odpowiedniej kompleksowej opieki stomatologicznej i zaawansowanych zabiegów z zakresu periodontologii, głównie w celu zminimalizowania towarzyszącemu zespołowi metabolicznemu procesowi zapalnemu.

Stan zapalny stanowi ważny czynnik w rozwoju MS i jego powikłań. W oparciu o dane z piśmiennictwa należy podkreślić, że kluczową rolę w pojawieniu się procesów zapalnych w MS odgrywa nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej i otyłość. Wielu autorów zaobserwowało, że tkanka tłuszczowa, jak wspomniano wcześniej, jest czynnym endokrynnie organem, którego funkcja wydzielnicza związana jest z produkcją i sekrecją adipokin oddziałujących nie tylko na same komórki tkanki tłuszczowej, ale również na narządy odległe (129) (48) (49). Wytwarzane przez adipocyty

białka wykazują aktywność immunologiczną, hormonalną, są związane z układami krzepnięcia i dopełniacza oraz biorą udział w metabolizmie i transporcie lipidów. Ponadto interakcja tkanki tłuszczowej z innymi tkankami i narządami jest możliwa dzięki ekspresji licznych receptorów dla odpowiednich hormonów i cytokin. Otyłość brzuszna jest najbardziej agresywną postacią otyłości. Tkanka tłuszczowa trzewna jest metabolicznie bardziej aktywna niż tkanka tłuszczowa podskórna, ponieważ produkuje więcej cytokin i hormonów. Fenotyp otyłości możliwy jest do zdefiniowania poprzez identyfikację adipocytokin (swoistych biomarkerów), które określają ilościową aktywność metaboliczną tkanki tłuszczowej. IDF opracowało tzw. platynowy standard rozpoznawania zespołu metabolicznego, polegający na oznaczeniu poziomów stężeń takich cytokin jak: IL-6, CRP, TNF- α oraz fibrynogenu (130).

Przedmiotem moich badań była ocena stężeń produkowanych przez tkankę tłuszczową wybranych adipocytokin i markerów stanu zapalnego: IL-6, IL-8, CRP. W grupie osób obciążonych MS uzyskałam istotne statystycznie różnice w poziomie stężeń IL-6 oraz CRP w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w przypadku IL-8 nie stwierdziłam różnic statystycznych pomiędzy obiema grupami.

IL-6 jest cytokiną o działaniu wielokierunkowym, odgrywającą ważną rolę w regulacji mechanizmów obronnych. Jest jednym z głównych mediatorów odpowiedzi na czynnik zakaźny oraz stanowi element odporności nieswoistej, poprzez udział w reakcji ostrej fazy białek zachodzący w wątrobie. IL-6 jest wydzielana między innymi przez adipocyty, a jej stężenie w surowicy krwi koreluje z ilością tkanki tłuszczowej. Produkowana przez tkankę tłuszczową IL-6 stanowi około 1/3 jej całkowitej wartości, a wzrost jej stężenia jest jednym z czynników powstawania zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Potwierdzają to badania własne. Wartości stężeń IL-6 u osób otyłych z rozpoznaniem MS były wyraźnie wyższe.

Mechanizm zaburzeń towarzyszących MS jest przede wszystkim związany z insulinoopornością, podwyższonym wytwarzaniem glukozy w wątrobie przy jednoczesnym hamowaniu jej wychwytu w mięśniach szkieletowych (131). Ponadto IL-6 hamuje aktywność lipazy proteinowej w adipocytach oraz indukuje zwiększenie wydzielania trójglicerydów w wątrobie i przyczynia się do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (132). W wielu doniesieniach naukowych podkreśla się rolę tkanki tłuszczowej w aktywacji procesów zapalnych, natomiast redukcja masy ciała powoduje obniżenie stężeń mediatorów stanu zapalnego, w tym IL-6. Stężenie IL-6 w surowicy krwi wykazuje dodatnią korelację z parametrami antropometrycznymi, takimi jak BMI i WHR. Wykazały to badania *Charles i wsp.* Analiza obserwacji 1025 osób wykazała dodatnią zależność między stężeniem IL-6 a indeksem masy ciała BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Częstość występowania otyłości ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) u uczestników badania z podwyższonym stężeniem IL-6 wynosiła 40%, natomiast patologiczną otyłość ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) stwierdzono u 10,3% (133). Podobne wyniki uzyskali *Popko i wsp.* w grupie 80 otyłych pacjentów

(54 mężczyzn i 26 kobiet) z BMI > 25 kg/m². Stężenie IL-6 było znacznie niższe u osób z grupy kontrolnej (BMI < 25 kg/m²) aniżeli u osób otyłych, w tym głównie kobiet. Również *Maachi i wsp.* zaobserwowali zależność między IL-6 a BMI w badanej grupie 15 otyłych kobiet (BMI > 32 kg/m²) (134) (76). Powyższe obserwacje potwierdzają także badania własne. W grupie osób z zespołem metabolicznym uzyskałam statystyczne różnice w wartościach stężeń IL-6, które były istotnie wyższe w grupie kobiet. Średnie stężenie IL-6 u kobiet wyniosło 2,30 pg/ml ± 2,37 pg/ml, a u mężczyzn 2,15 pg/ml ± 1,18 pg/ml.

Jednym z głównych mediatorów stanu zapalnego wpływających na chemotaksję i metabolizm neutrofilii jest IL-8. Czynniki indukującymi sekrecję IL-8 są między innymi TNF, lipopolisacharydy (LPS) oraz elastaza neutrofilowa. Badania *Kim i wsp.* wykazały istotnie wyższy ($p < 0,05$) poziom IL-8 w surowicy krwi u osób otyłych - z BMI > 30 kg/m² oraz większym obwodem talii ($p < 0,03$). Stwierdzono, że trzewna tkanka tłuszczowa jest głównym źródłem sekrecji IL-8. Wzrost obwodu talii znacząco przyczynia się do wzrostu poziomu IL-8 w surowicy krwi (135). Natomiast *Troscid i wsp.* zaobserwowali, że aktywność fizyczna (trening wytrzymałościowy i siłowy) skutecznie redukuje ilość tkanki tłuszczowej wisceralnej, przyczyniając się do znaczącego spadku stężenia IL-8 w surowicy krwi u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym (81).

W mojej pracy nie uzyskałam statystycznie istotnych różnic w średnim stężeniu IL-8 między grupą badaną a kontrolną (Ryc. 10). Badanie kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym wykazało, iż średnie wartości stężeń IL-8 w grupie kobiet wyniosły 21,83 pg/ml ± 44,50 pg/ml, natomiast u mężczyzn były niższe i osiągnęły wartość 14,51 pg/ml ± 19,08 pg/ml. Średnie stężenia IL-8 w obydwu grupach nie różniły się istotnie. W badaniach własnych wykazałam słabszą, choć istotną zależność liniową ($r = 0,383$, $p < 0,05$) pomiędzy poziomem IL-8 a CRP, oznaczającą tendencję rosnącą zarówno dla IL-8, jak i CRP (Ryc. 15).

Obecne we krwi biomarkery stanu zapalnego, w tym CRP, stanowią ważny element diagnostyczny w rozpoznaniu zespołu metabolicznego. Istnieje wiele doniesień w piśmiennictwie światowym wskazujących na dodatnią korelację stężenia CRP a liczbą zaburzeń metabolicznych. W analizie opartej na danych IRAS (*Insuline Resistance Atherosclerosis Study*) potwierdzili tę zależność między innymi *Festa i wsp.* (136). Natomiast *Voils i wsp.* w badaniu przeprowadzonym w grupie 5728 osób wykazali, że częstość występowania zespołu metabolicznego wynosiła 34%, a stężenie CRP było wyższe u 32% badanych. Pacjenci z pięcioma komponentami MS mieli 11,1 razy większe szanse na podwyższony poziom CRP w surowicy krwi w porównaniu z osobami bez stwierdzonego zespołu metabolicznego (137). Również *Rutter i wsp.* zauważyli, że stężenie CRP było znacznie podwyższone u osób z większą liczbą składowych MS. Średnie stężenia CRP u osób z jedną, dwoma, trzema, czterema oraz pięcioma składowymi MS, wynosiły odpowiednio: 2,2 mg/l, 3,5 mg/l, 4,2 mg/l, 6,0 mg/l i 6,6 mg/l. Podobnie *Ford i wsp.* zaobserwowali, że odsetek uczestników badania (n=1366), u których stwierdzono stężenie CRP > 3,0 mg/l, był istotnie wyższy u osób z zespołem

metabolicznym. Wiele doniesień naukowych wskazuje, że tkanka tłuszczowa, jako biologicznie aktywny organ, przyczynia się do zwiększonej produkcji białka CRP, wywołując tym samym przewlekły stan zapalny w organizmie (138) (139).

Wyniki uzyskane w mojej pracy badawczej potwierdzają doniesienia przedstawione w cytowanym piśmiennictwie. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach stężenie CRP w grupie osób obciążonych zespołem metabolicznym w porównaniu z grupą kontrolną było istotnie wyższe ($p < 0,01$). Średnie wartości stężeń CRP u kobiet w grupie badanej wyniosły $5,31 \text{ mg/l} \pm 7,30 \text{ mg/l}$, natomiast u mężczyzn były niższe: $4,47 \text{ mg/l} \pm 3,26 \text{ mg/l}$. W grupie kontrolnej, w porównaniu z grupą badaną, średnie wartości CRP były niższe zarówno w podgrupie kobiet, jak i mężczyzn i wynosiły odpowiednio: $1,39 \text{ mg/l} \pm 1,53 \text{ mg/l}$ i $2,69 \text{ mg/l} \pm 4,70 \text{ mg/l}$. W grupie kontrolnej wyższe wartości CRP stwierdzono u mężczyzn.

Należy podkreślić, że wśród ocenianych w mojej pracy badawczej biomarkerów rola IL-8 w patogenezie MS jest nadal najmniej poznana i wymaga dalszych badań. Fakt ten potwierdza liczba uzyskanych przeze mnie rekordów w wyszukiwarce PUBMED. Po wprowadzeniu słów kluczowych: „interleukina 8, zespół metaboliczny” (stan na sierpień 2018 r.) otrzymałam 61 pozycji, natomiast dla słów kluczowych „interleukina 6, zespół metaboliczny”, „CRP, zespół metaboliczny” otrzymałam odpowiednio 1043 oraz 1751 publikacji w piśmiennictwie światowym.

6. Wnioski

1. Pacjenci z zespołem metabolicznym przedstawiają gorszy stan zdrowia jamy ustnej i częściej wymagają wdrożenia postępowania profilaktyczno-leczniczego oraz stosowania edukacji prozdrowotnej, jako metody poprawy realizacji programu terapeutycznego.
2. Wartości wskaźników PUWz, OHI oraz CPITN w badanej populacji były istotnie wyższe, co wskazuje na wyższą skłonność u osób z zespołem metabolicznym do rozwoju próchnicy oraz chorób przyzębia.
3. U osób z rozpoznanym zespołem metabolicznym wykazano, że CRP jest najbardziej zgodnym markerem stanu zapalnego i koreluje z wartościami wskaźników PUWz, OHI, CPITN.
4. U osób z grupy badanej wartości stężeń IL-6 oraz CRP w surowicy krwi były istotnie wyższe i świadczyły o obecności subklinicznego stanu zapalnego.
5. Wyższe wartości stężenia IL-8 u osób z zespołem metabolicznym korelowały z wskaźnikami PUWz, OHI oraz CPITN. Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy stężeniem IL-8 a występowaniem zespołu metabolicznego.

7. Streszczenie

Zespół metaboliczny jest jednostką chorobową opartą na zbiorze wzajemnie powiązanych czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz powikłań sercowo-naczyniowych, co może manifestować się u osób obciążonych tym zespołem predyspozycją do powstawania zmian chorobowych w jamie ustnej. Obserwowany wzrost stężeń cytokin prozapalnych i insulinooporności w przebiegu zespołu metabolicznego jest konsekwencją nadmiernej masy ciała i ma ścisły związek z etiopatogenezą wielu chorób ogólnoustrojowych. Patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, przekraczające potrzeby fizjologiczne ustroju, ma istotny wpływ na upośledzenie wielu czynności organizmu ludzkiego. Spożycie wysokokalorycznych pokarmów niewspółmierne w stosunku do wydatku energetycznego powoduje nagromadzenie tkanki tłuszczowej i w konsekwencji prowadzi do nadwagi lub otyłości. Tkanka tłuszczowa jako organ endokrynnie aktywny przyczynia się do powstania subklinicznego stanu zapalnego. Stan kliniczny jamy ustnej (zębów, przyzębia i błony śluzowej) jest wykładnikiem ogólnej kondycji organizmu.

Celem głównym badań była ocena stanu zdrowia jamy ustnej u osób z zespołem metabolicznym. Cel główny realizowano poprzez następujące cele szczegółowe: a) ocenę stanu uzębienia i przyzębia w oparciu o wskaźniki stomatologiczne (PUWz, OHI, CPITN), b) ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej, c) ocenę stężeń wybranych markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, CRP), d) analizę współzależności między markerami stanu zapalnego a stanem uzębienia i błony śluzowej jamy ustnej.

Do grupy badanej zakwalifikowano 52 pacjentów w wieku od 28 do 79 roku życia, w tym 26 kobiet w wieku $55,6 \pm 13,7$ lat i 26 mężczyzn w wieku $53,6 \pm 11,31$ lat, z rozpoznaniem wg kryteriów IDF z 2005 roku zespołem metabolicznym, u których wskaźnik masy ciała (BMI, *Body Mass Index*) wynosił 25–33 kg/m². Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w przedziale wiekowym 18–64 lata, w tym 20 kobiet w wieku $44,00 \pm 11,95$ lat i 10 mężczyzn w wieku $40,00 \pm 12,27$ lat. Kwalifikacja pacjentów do grupy badanej została przeprowadzona w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe, mierzono ciśnienie krwi oraz dokonano pomiarów antropometrycznych w kierunku stwierdzenia bądź wykluczenia otyłości brzusznej. Na podstawie badań podstawowych krwi określano profil gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz oznaczono stężenia markerów stanu zapalnego: IL-6, IL-8, CRP. Stan twardych tkanek zębów, przyzębia oraz poziom higieny jamy ustnej oceniano z zastosowaniem wskaźników: PUWz, OHI, CPITN. Badanie jamy ustnej przeprowadzono każdorazowo w gabinecie zabiegowym, w jednolitych warunkach sztucznego oświetlenia przy użyciu stomatologicznego zestawu diagnostycznego zawierającego: lusterko stomatologiczne (śr. zwierciadła 21,5 mm), sondę dentystyczną oraz kalibrowaną sondę periodontologiczną typu WHO

(LM 8 – 5050B Si). Metodyka badań została oparta na diagnostycznej, nieinwazyjnej ocenie stanu uzębienia oraz błony śluzowej jamy ustnej. Dla każdego pacjenta została określona liczba PUWz (P – ząb objęty próchnicą, U – ząb usunięty, W – ząb z wypełnieniem). Ustalono również średnią liczbę PUWz dla grupy badanej i kontrolnej, a ocenie zostały poddane wszystkie zęby z wykluczeniem trzecich trzonowców, które wykazują dużą zmienność występowania w populacji. Poziom higieny jamy ustnej określano przy użyciu zmodyfikowanego wskaźnika OHI (*Simplified Oral Hygiene Index*) wg Greenea i Vermilliona. Badaniem zostały objęte zęby 16, 11, 26, 36, 31, 46. W przypadku braku zęba wyznaczonego do badania dopuszczano ocenę zęba sąsiedniego, z tej samej grupy anatomicznej. Periodontologiczne potrzeby lecznicze zostały określone w oparciu o kryteria wskaźnika CPITN (*Community Periodontal Index for Treatment Needs*) wg Ainamo. Badanie zostało przeprowadzone u wszystkich pacjentów przy użyciu kalibrowanej sondy periodontologicznej typ WHO (LM 8 – 5050B Si) w celu stwierdzenia obecności i głębokości szczelin oraz kieszonek dziąsłowych, które oceniano na powierzchniach: językowej, policzkowej lub wargowej, bliższej i dalszej każdego badanego zęba, w 6 odcinkach jamy ustnej (seksstantach). Oceniano tylko te seksstanty, w których występowały dwa zęby lub ich większa liczba. W przypadku obecności tylko jednego zęba w danym odcinku włączano go do seksstantu przyległego. Wartości wskaźnika zostały ustalone na podstawie przyjętej dla CPITN skali. Badanie błony śluzowej jamy ustnej przeprowadzono pod kątem obecności zmian patologicznych. Ocenie poddano obszar błony śluzowej policzków, podniebienia, języka, dna jamy ustnej oraz wyrostka zębodołowego. Zgromadzone dane odnotowywano w specjalnie do tego celu przygotowanej karcie badań.

Pacjentów z zespołem metabolicznym charakteryzowały wyższe wartości wskaźników stomatologicznych: PUWz, OHI i CPITN. Porównując grupę badaną (26 kobiet i 26 mężczyzn) z grupą kontrolną (20 kobiet i 10 mężczyzn) stwierdzono, że wartości PUWz były istotnie wyższe u wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym. Średnie wartości PUWz u kobiet obciążonych zespołem metabolicznym wyniosły $19,65 \pm 7,65$, a u mężczyzn były wyższe i osiągnęły wartość $20,62 \pm 5,50$. Wartości OHI były również istotnie wyższe w grupie osób z zespołem metabolicznym. Wśród kobiet z grupy badanej średnia wartość OHI wynosiła $1,24 \pm 1,01$, natomiast u mężczyzn była wyższa, na poziomie $1,73 \pm 0,84$. Ponadto analiza uzyskanych wyników potwierdziła także związek pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a wartościami wskaźnika CPITN; u wszystkich pacjentów z grupy badanej wartości CPITN były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia wartość u kobiet wynosiła $1,84 \pm 1,03$, natomiast u mężczyzn $2,18 \pm 0,97$. Na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych zaobserwowano u osób z grupy badanej wyższe stężenia IL-6 i CRP. Wśród osób z zespołem metabolicznym średnie stężenie IL-6 u kobiet wyniosło $2,30 \text{ pg/ml} \pm 2,37 \text{ pg/ml}$, a u mężczyzn $2,15 \text{ pg/ml} \pm 1,18 \text{ pg/ml}$. Natomiast stężenie CRP w tej grupie w porównaniu z grupą kontrolną było istotnie wyższe ($p < 0,01$). Średnie wartości stężeń CRP u kobiet w grupie badanej wyniosły $5,31 \text{ mg/l} \pm 7,30 \text{ mg/l}$, a u mężczyzn były niższe: $4,47 \text{ mg/l} \pm 3,26 \text{ mg/l}$.

Badanie kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym wykazało także, iż średnie wartości stężeń IL-8 w grupie kobiet wyniosły $21,83 \text{ pg/ml} \pm 44,50 \text{ pg/ml}$, natomiast u mężczyzn było niższe i osiągnęło wartość $14,51 \text{ pg/ml} \pm 19,08 \text{ pg/ml}$. Średnie stężenia IL-8 w obydwu grupach nie różniły się istotnie. Stwierdzono natomiast istotne statystycznie korelacje między wartościami OHI i CPITN. Uzyskano dodatnie korelacje między wiekiem osób obciążonych zespołem metabolicznym a PUWz oraz PUWz i CPITN. Wiek badanych pacjentów najslabiej korelował z CPITN. Słabą korelację uzyskano dla wartości stężeń IL-8 i CRP.

Na podstawie przeprowadzonych badań uzyskano następujące wnioski. Zespół metaboliczny i zdrowie jamy ustnej są ściśle ze sobą powiązane. Pacjenci z tym zespołem przedstawiają gorszy stan jamy ustnej i częściej wymagają wdrożenia postępowania profilaktyczno-leczniczego. W badanej populacji wartości wskaźników PUWz, OHI oraz CPITN były istotnie wyższe u osób z grupy badanej, co wskazuje na wyższą skłonność do rozwoju próchnicy oraz chorób przyzębia w grupie osób z zespołem metabolicznym. Badanie wykazało, że u osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym CRP jest najbardziej zgodnym markerem stanu zapalnego i koreluje z wartościami wskaźników PUWz, OHI, CPITN. W grupie badanej wartości stężeń IL-6 oraz CRP w surowicy krwi są istotnie wyższe, co świadczy o obecności subklinicznego stanu zapalnego. Wartości stężeń IL-8 wykazują większą korelację z wartościami wskaźników PUWz, OHI, CPITN w grupie badanej aniżeli w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a poziomem IL-8.

8. Summary

Metabolic syndrome is a diagnosis based on a collection of interrelated factors that significantly increase the risk of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus as well as cardiovascular complications, which may manifest, in patients affected by the said syndrome, by a predisposition for oral lesions. The increase in the levels of proinflammatory cytokines and insulin resistance associated with metabolic syndrome results from excessive body mass, and is closely associated with the aetiology and pathogenesis of many systemic diseases. Pathological accumulation of the adipose tissue exceeding physiological needs of an organism significantly impairs multiple bodily functions. Consumption of high-calorie foods disproportionate to energy expenditure results in the accumulation of adipose tissue and, consequently, obesity or being overweight. The adipose tissue contributes to the development of subclinical inflammation due its status as an endocrine organ. The clinical condition of the oral cavity (teeth, periodontal tissues and oral mucosa) is a marker of overall health.

The main objective of my study was to assess oral health in patients with metabolic syndrome. It was achieved through the following specific objectives: (a) assessment of the condition of dentition and periodontal tissues based on indices used in dentistry (DMFT, OHI, CPITN), (b) assessment of the condition of the oral mucosa, (c) measurement of levels of selected inflammatory markers (IL-6, IL-8, CRP), (d) analysis of correlation between the inflammatory markers on one hand, and the condition of dentition and periodontal tissues on the other.

A total of 52 patients aged 28 to 79 were enrolled in the study group, including 26 women aged 55.6 ± 13.7 years and 26 men aged 53.6 ± 11.31 years, all of them with metabolic syndrome diagnosed in accordance with 2005 IDF criteria and a body mass index (BMI) between 25 and 33 kg/m^2 . The control group consisted of 30 healthy volunteers aged 18 to 64, including 20 women aged 44.00 ± 11.95 years and 10 men aged 40.00 ± 12.27 years. Intake qualification of the study group patients was carried out at the Department of Internal Diseases, Metabolic Disorders and Hypertension, Poznań University of Medical Sciences, Poland. Medical history was taken from all the subjects and each of them underwent a physical examination, blood pressure measurement and anthropometric measurements with the view to confirming or ruling out abdominal obesity. Based on a basic blood test panel, carbohydrate and lipid metabolism profiles were established and levels of the following inflammatory markers were determined: IL-6, IL-8, and CRP. The following indices were used to assess the condition of the hard tissues of the teeth, the periodontal tissues, and oral hygiene: DMFT, OHI, and CPITN. In each instance, oral examination was carried out in a treatment room, under uniform artificial lighting conditions, using a dental kit that included a mouth mirror (21.5 mm in diameter), a dental probe, and a calibrated periodontal probe of the WHO type (LM 8 — 5050B Si). The methodology of the study was based on a diagnostic non-invasive assessment of the condition of dentition and oral mucosa. The DMFT index was determined for each subject (where D

refers to a decayed tooth, M to a missing tooth, and F to a tooth with a filling). The mean DMFT index was also determined for the study group and the control group, including all the teeth except for the third molars, the presence of which varies quite a lot in the population. The level of oral hygiene was determined using a modified OHI-S index (Simplified Oral Hygiene Index) according to Greene and Vermillion. Teeth 16, 11, 26, 36, 31, and 46 were examined. If a tooth intended for examination was missing, assessment of a neighbouring tooth from the same anatomical group was allowed. Periodontal treatment needs were determined based on the CPITN index (Community Periodontal Index of Treatment Needs) according to Ainamo. The study was conducted in all the patients using a calibrated periodontal probe of the WHO type (LM 8 — 5050B Si) to determine the presence and depth of periodontal fissures and pockets which were assessed on the following surfaces: lingual, buccal or labial, proximal and distal, for each of the examined teeth, in 6 segments of the oral cavity (sextants). Only the sextants containing two or more teeth were assessed. If only one tooth was present in a given segment, it was included in the adjoining sextant. The index values were determined based on the scale adopted for CPITN. The oral mucosa were examined for presence of pathologies. The assessment included buccal, palatal, lingual and oral floor mucosa as well as those of the alveolar processes. The collected data were recorded in a dedicated examination chart.

Patients with metabolic syndrome had higher values of the DMFT, OHI, and CPITN dental indices. Comparison of the study group (26 women and 26 men) with the control group (20 women and 10 men) revealed significantly higher DMFT values in all patients with metabolic syndrome. The mean DMFT values in women with metabolic syndrome were 19.65 ± 7.65 , and they were even higher in men: 20.62 ± 5.50 . OHI values were also significantly higher in the group of patients with metabolic syndrome. The mean OHI value in women from the study group was 1.24 ± 1.01 , and that in men was higher at 1.73 ± 0.84 . Furthermore, the results analysis confirmed a correlation between metabolic syndrome and CPITN values on the other; in all study group patients, CPITN values were significantly higher compared to the control group. The mean value of the said index was 1.84 ± 1.03 in women and 2.18 ± 0.97 in men. Laboratory tests revealed higher IL-6 and CRP levels in subjects from the study group. Among subjects with metabolic syndrome, the mean IL-6 level was 2.30 ± 2.37 pg/ml in women and 2.15 ± 1.18 pg/ml in men. CRP in this group was significantly higher compared to the control group ($p < 0.01$). The mean CRP values in women from the study group were 5.31 ± 7.30 mg/l. In men, these were lower at 4.47 ± 3.26 mg/l. The study also indicated, for metabolic syndrome patients, that the mean IL-8 levels in the female subjects were 21.83 ± 44.50 pg/ml, and in male subjects 14.51 ± 19.08 pg/ml. The mean IL-8 levels in both groups did not differ significantly. Statistically significant correlations were, however, identified between OHI and CPITN values. Positive correlations were observed between the age of patients with metabolic syndrome and DMFT, and between DMFT and CPITN. The correlation between patients' age and CPITN was the weakest. A weak correlation was also observed for IL-8 and CRP levels.

The study provided a conclusion establishing close correlation between metabolic syndrome and oral health. Patients with metabolic syndrome present reduced oral health status and are more likely to require preventative and therapeutic management. The values of DMFT, OHI, and CPITN in the study population were significantly higher for subjects from the study group, indicating a higher propensity for caries and periodontal diseases in the group of patients with metabolic syndrome. The study has also shown CRP to be the most consistent inflammatory marker in patients diagnosed with metabolic syndrome, correlating with the values of DMFT, OHI, and CPITN. Serum levels of IL-6 and CRP in the study group were significantly higher as well, indicating the presence of subclinical inflammation. IL-8 levels showed a closer correlation with DMFT, OHI, and CPITN in the study group compared to the control group. No correlation between metabolic syndrome diagnosis and the level of IL-8 was observed.

9. Piśmiennictwo

1. Petersen P.E.: The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003; 31: 3-23.
2. Strużycka I., Małkowska A., Stopa J.: Efektywne sposoby promocji zdrowia jamy ustnej. *Czas Stomat.* 2005; 58(6): 392-396.
3. Miller M., Opolski J.: Zdrowie Publiczne w Polsce a polityka zdrowotna w świetle dokumentów Światowej Organizacji Zdrowia. *Postępy Nauk Medycznych.* 2009; 4: 282-289.
4. Cianciara D.: Zarządzać zdrowiem albo robić rachunki umieralności – oto jest pytanie do zdrowia publicznego w Polsce. *Przeegl epidemiol.* 2013; 67: 741-747.
5. <http://gutenberg.net.au/ebooks02/0200251h.html>
6. <http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/SurgeonGeneral/Documents/hck1ocv.@www.surgeon.fullrpt.pdf>
7. <http://www.dtstudyclub.cn/resources/content/event/upfile/ea64569df08e027ea7fb4fcb654d1fdc.pdf>.
8. Bochniak M., Kusiak A., Rynkiewicz A.: Poziom higieny jamy ustnej i zachowania prozdrowotne w odniesieniu do jamy ustnej wśród osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Dental Forum.* 2013; 41(2): 25-32.
9. Bruzda-Zwiech A., Wochna-Sobańska M., Kacprzyk F., Zwiech R.: Stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów po przeszczepie nerki. *Czas Stomatol.* 2010; 63(3): 155-165.
10. Włosowicz M., Wożakowska-Kapłon B., Górska R.: Stan jamy ustnej u pacjentów z zawałem serca oraz ze stabilną dławicą piersiową. *Borgis - Nowa Stomatologia.* 2012; 2: 75-79.
11. Gmyrek-Marciniak A., Kaczmarek U.: Stan narządu żucia u dzieci i młodzieży chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Dent Med Probl.* 2012; 49(2): 216-222.
12. Wilczyńska-Borawska M., Zbroch E., Małyszko J., Myśliwiec M., Stokowska W.: Stan uzębienia i przyzębia chorych na cukrzycę pacjentów hemodializowanych z terenu północno-wschodniej Polski. *Postępy Nauk Medycznych.* 2013; 26(3): 195-200.
13. <http://www.mp.pl/medycynarodzinnadiagnostyka-kliniczna/objawy-kliniczne/show.html?id=128543>

14. World Health Organization. Oral Health. Fact sheet no 318. April 2012; Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/index.htm
15. Ogólnokrajowy Monitoring Zdrowia Jamy Ustnej i jego Uwarunkowań. Polska 2010-2012, 2013-2015.
16. Musialik K., Strażyńska A.: Zespół metaboliczny od przeszłości do przyszłości. *Nowiny lekarskie*. 2009; 78(1): 45–54.
17. Tulp N.: *Observationum Medicarum. Libri Tres. Cum aeneis figuris*. Wyd. I Lvdovics Elzevirivs, Amsterdam 1641.
18. Koehler P.J.: Neurology In Tulp's *Observationes Medicinae*. *J Hist. Neurosci*. 1996; 5: 143-151.
19. Erkelens D.W., de Bruin T.W., Castro Cabezas M.: Tulp Syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1536-1537.
20. Kylin E.: Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrom. *Zentralbl. Innere Med*. 1923; 44: 105-127.
21. Węgierko J.: *Cukrzyca. Diabetes mellitus*. PZWL, Warszawa 1954.
22. Hanefeld M., Leonhardt W.: Das metabolische Syndrome. *Dt. Gesundheitswesen*, 1981; 36: 545-551.
23. Reaven G.M.: Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
24. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2008; 62: 530-542.
25. Komperda J., Żurkowska J., Czapka M., Szczepańska M., Pierzak-Sominka J.: Zespół metaboliczny – Przegląd piśmiennictwa. *Problemy nauk stosowanych* 2014; 2: 149–156.
26. Grundy S.M., Brewer H.B.Jr., Cleeman J.I. i wsp.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
27. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
28. <http://www.termedia.pl/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NATPOL-2011-4624.html>

29. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol* 2004; 61 (supl. 4): 15-17
30. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E. i wsp.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki Programu WOBASZ. *Kardiol Pol* 2005; 63 (supl. 4): 1-4.
31. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/NCD/981, WHO, Geneva 1998.
32. Tatoń J., Czech A., Bernas M. i wsp.: Więcej światła na problematykę zespołu metabolicznego. *Prz. Kardiodiabetol.* 2006; 1: 12-26.
33. Duvnjak L., Duvnjak M.: The metabolic syndrome story. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (supl. 7): 19-24.
34. <http://www.iuns.org/resources/the-global-challenge-of-obesity-and-the-international-obesity-task-force/>
35. Szymocha M., Bryła M., Maniecka-Bryła I.: Epidemia otyłości w XXI wieku. *Zdr Publ* 2009; 119(2): 207-212.
36. Maślińska, M., Adamowicz-Klepalska B.: Otyłość jako jeden z objawów zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży – na podstawie piśmiennictwa. *Czas. Stomatol.* 2008; 61(9): 624-634.
37. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. i wsp.: A Common Variant in the *FTO* Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 2007; 316(5826): 889-894.
38. Fawcett K., Barroso I.: The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends Genet.* 2010; 26(6): 226-274.
39. Bąk-Sosnowska M.: Między ciałem a umysłem. Kraków 2009.
40. Pukajło K., Kolackov K., Łaczmański Ł., Daroszewski J.: Iryzyna – nowy mediator homeostazy energetycznej. *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2015; 69: 233-242.
41. Halpern B., Mancini M.C., Halpern A.: Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(9): 889-99.
42. Cencello R., Clement K.: Is obesity an inflammatory illness? Role of low grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *Int J Obst Gyn* 2006; 113(10): 1141-1147.

43. Olszanecka-Glinianowicz, M., Zahorska-Markiewicz B.: Otyłość jako choroba zapalna. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2008; 62: 249-257.
44. Charriere G., Cousin B., Arnaud E., Andre M., Bacou F. i wsp.: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *The Journal of Biological Chemistry* 2003, 278(11): 9850-9855.
45. Xu H., Hirosumi J., Uysal K.T., Guler A.D., Hotamisligil G.S.: Exclusive action of transmembrane TNF alpha in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology*. 2002; 143(4): 1502-1511.
46. Sies H., Cadenas E.: Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985; 311(1152): 617-631.
47. Tang J., Yan H., Zhuang S.: Inflammation and Oxidative Stress in Obesity-Related Glomerulopathy. *Int J Neph* 2012; 12: 12-24.
48. Felice F., Lucchesi D., di Stefano R., Barsotti M.C. i wsp.: Oxidative stress in response to high glucose levels in endothelial cells and in endothelial progenitor cells: evidence for differential glutathione peroxidase-1 expression. *Microvasc Res*. 2010 Dec; 80(3): 332-338.
49. Lin Y., Berg A.H., Iyengar P., Lam T.K. i wsp.: The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2005; 280(6): 4617-4626.
50. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J. i wsp.: Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 449-467.
51. Spiegelman B., Hotamisligil G.: Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF alpha. *Cell* 1993; 73(4): 625-627.
52. Musialik K.: The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2012; 70(12): 1237-1242.
53. Jequier E.: Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 967(1): 379-388.
54. Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M. i wsp.: Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius, a factor analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 126-131.
55. Jasińska A., Pietruczuk M.: Adipocytokiny – białka o wielokierunkowym działaniu. *Journal of Laboratory Diagnostics* 2010; 46(3): 331-338.
56. Osegbe I., Okpara H., Azinge E.: Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med*. 2016; 15(1): 14-19.
57. Sheng C.H., Jin Y., Zhang Y.C., Wu M., Sun Y.: Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine*. 2008; 33(2): 135-143.

58. Szulińska M., Pupek-Musialik D.: Rezystyna — rola w rozwoju insulinooporności — fakty i kontrowersje. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10(4): 301-306.
59. Gharibeh M.Y., Al Tawallbeh G.M., Abboud M.M., Radaideh A., Alhader A.A., Khabour O.F.: Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2010; 36: 443-449.
60. Kusminski C.M., McTernan P.G., Kumar S.: Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109(3): 243-256.
61. Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Orlik B., Handzlik G., Juszczak Ł.: Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; 5(4): 236-244
62. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21: 426-430.
63. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. i wsp.: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54(10): 2911-2916.
64. Revollo J.R., Körner A., Mills K.F. i wsp.: Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell. Metab.* 2007; 6(5): 363-375.
65. Bułdak R.J., Polaniak R., Kukla M., Żwirska-Korczala K.: Wisfatyna — enzym, cytokina czy adipokina? Funkcje biologiczne wisfatyny in vitro. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2011; 7(1): 16-24.
66. Kasprzyk M., Dyszkiewicz W., Zwaruń D., Leśniewska K., Wiktorowicz K.: Ocena wybranych białek ostrej fazy jako czynników rokowniczych u chorych leczonych chirurgicznie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 321-326.
67. Boncler M., Luzak B., Watała C.: Znaczenie białka C-reaktywnego w patofizjologii miażdżycy. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2006; 60: 538-546.
68. Meryk P., Dumnicka P., Kuśnierz-Cabala B., Kuźniewski M. i wsp.: Znaczenie pentraksyn we wczesnej diagnostyce ostrego zapalenia trzustki. *Przegląd Lekarski* 2014; 71(6): 309-313.
69. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2008; 62: 543-558.
70. Park H.S., Park J., Yu R.: Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 69(1): 29-35.
71. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I.: C-reactive protein increases plasminogen activator

- inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
72. Kontny E., Maśliński W.: Interleukina 6 – znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(1): 24-33.
73. Bazan J.F.: Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(18): 6934-6938.
74. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W. i wsp.: Cytokiny. *Immunologia*. Warszawa, Wyd Nauk PWN 2002; 15: 198-205.
75. Łukaszewicz M., Mroczko B., Szmitowski M.: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(6): 247-251.
76. Maachi M., Pieroni L., Brucket E. i wsp.: Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF- α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(8): 993-997.
77. Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A. i wsp.: Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obesity Research* 2000; 8(9): 673-675.
78. Jakóbisiak M.: *Immunologia*. Wyd. Nauk. PWN 1995; 280-284.
79. <http://www.immunologia.biz/leksykon/il-8.html>
80. Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A. i wsp.: Plasma interleukin 8 concentrations in obese subjects with impaired glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol*. 2003; 2: 5.
81. Troseid M., Lappegard K., Claudi T. i wsp.: Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Europ H Journ* 2004; 25: 349-350.
82. Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D., Kurd S.K., Shin D.B., Wang X. i inni: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-1499.
83. Wesółowska T., Chelstowski K., Millo B. i wsp.: Associations of body mass and adiposity with inflammatory markers in male offspring with a family history of cardiovascular diseases. Twins model. *Gemell. Rev.*, 2005; 6(1): 79-87.
84. Mattila K.J., Nieminen M.S., Valtonen V.V. i wsp.: Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*, 1989; 298: 779-782.
85. DeStefano F., Anda R.F., Kahn H.S., Williamson D.F., Russell C.M.: Dental disease and

- risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 1993; 306: 688-691.
86. Kowalski M., Brocka E., Barylski M. i wsp: Ocena stanu przyzębia u chorych na zespół metaboliczny. *Pol. Merk. Lek.*, 2009; XXVI, 156: 620-625.
87. Knychalska-Karwan Z: Zbiór wskaźników stomatologicznych i niektórych testów oraz klasyfikacji. *Czelej*, Lublin 2006.
88. Green J. C., Vermillion J. R.: The simplified oral hygiene index. *J. Am. Dent Assoc.* 1964; 68: 7-1.
89. Langlais R.P., Miller C.S., Nield-Gehrig J.S.: Choroby błony śluzowej jamy ustnej. Kolorowy atlas i podręcznik. *Urban & Partner*, Wrocław 2012; 2-5.
90. Kramkowska M., Czyżewska K.: Zespół metaboliczny — historia, definicje, kontrowersje. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014; 5(1): 6-15.
91. Włochal M., Nowak M., Kanikowska A., Grzymisławski M.: Potrzeba rehabilitacji w chorobach metabolicznych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015; 6(2): 64-73.
92. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107294>
93. Kalinowski P., Mianowana M.: Zespół Metaboliczny cz. II: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce i na świecie. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(4): 466-480.
94. Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T.: Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: 1-6.
95. Mathus-Vliegen E.M., Nikkel D., Brand H.S.: Oral aspects of obesity. *Int Dent J.* 2007 Aug; 57(4): 249-256.
96. Ritchie C.S., Kinane D.F.: Nutrition, inflammation and periodontal disease. *Nutrition.* 2003; 19(5): 475-476.
97. Modéer T., Blomberg C.C., Wondimu B., Annika Julihn A., Marcus C.: Association Between Obesity, Flow Rate of Whole Saliva, and dental caries in adolescents. *Obesity* 2010; 18(12): 2367-2373.
98. Amar S., Zhou Q., Shaik-Dasthagirisahab Y., Leeman S.: Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007; 104(51): 20466-20471.
99. Ojima M., Amano A., Kurata S.: Relationship between decayed teeth and metabolic syndrome: data from 4716 middle-aged male Japanese employees. *J Epidemiol.* 2015; 25(3): 204-211.
100. Cao X., Wang D., Zhou J., Yuan H., Chen Z.: Relationship between dental caries and

- metabolic syndrome among 13 998 middle-aged urban Chinese. *J Diabetes*. 2017 Apr; 9(4): 378-385.
101. Barmasheva A., Orekhova L., Musaeva R.: Requirement for prevention of periodontitis in patients with metabolic syndrome. *The EPMA Journal* 2014; 5(1): A113.
 102. Kobayashi Y., Niu K., Guan L., Momma H., Guo H., Cui Y., Nagatomi R.: Oral health behavior and Metabolic syndrome and Its components in Adults. *J Dent Res* 2012; 91(5): 479-484.
 103. Gałęcka-Wanatowicz D., Chomyszyn-Gajewska M.: Obesity and periodontal condition – review of the literature. *Czas. Stomatol.*, 2009; 62(8): 649-656.
 104. Andriankaja O.M. i wsp.: Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust. Dent. J.* 2010; 55(3): 252-259.
 105. Eun-Jin K., Bo-Hyoung J., Kwang-Hak B.: Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition examination Survey. *J. Periodontol.* 2011; 82: 533-542.
 106. Kikui M., Kokubo Y., Ono T., Kida M., Takayuki Kosaka T. i wsp.: Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24(5): 495-507.
 107. Morita T., Ogawa Y., Takeda K., Nishinoue N., Sasaki Y., Motohashi M., Maeno M.: Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent.* 2009; 69: 248-253.
 108. Pussinen P.J., Jauhiainen M., Viluna-Rautiainen T., Sundvall J., Vesanen M., Mattila K., Palosuo T., Alfthan G., Asikainen S.: Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004; 45(1): 139-147.
 109. Watanabe K., Cho Y.D.: Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol.* 2014; 59(8): 855-870
 110. Kokubo Y., Kamide K., Okamura T., Watanabe M., Higashiyama A. i wsp.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: The Suita study. *Hypertension.* 2008; 52: 652-659.
 111. Merita T., Yamazaki Y., Mita A., Takada K., Seto M., Nishinoue N., Sasaki Y., Motohashi M., Manno M.: A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J. periodontol.* 2010; 81(4): 512-519.
 112. D'aiuto F., Sabbah W., Netuveli G.: Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3989-3994.

- 113.Lee K.S., Lee S.G., Kim E.K. i wsp.: Metabolic syndrome parameters in adolescents may be determinants for the future periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(2): 105-112.
- 114.Fukui N., Shimazaki Y., Shinagawa T. i wsp.: Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol.* 2012; 83(11): 1363-1371.
- 115.Nibali L., Tatarakis N., Needleman I. i wsp.: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 913-920.
- 116.Morita T., Yamazaki Y., Mita A. i wsp.: A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 512-519.
- 117.Suvan J.E., Petrie A., Nibali L. i wsp.: Association between overweight/ obesity and increased risk of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(8): 733-739.
- 118.Karels A.J., Cooper B.R.: Obesity and its role in oral health. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice.* 2007; 5(1): 1-5
- 119.Dumitrescu A.L., Kawamura M.: Involvement of psychosocial factors in the association of obesity with periodontitis. *J Oral Sci.* 2010; 52(1): 115-124.
- 120.Lundin M., Yucel-Lindberg T., Dahllof G., Marcus C., Modéer T.: Correlation between TNF-alpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol. Scand.* 2004; 62(5): 273-277.
- 121.Akman P.T., Fentoğlu Ö., Yilmaz G., Arpak N.: Serum plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol.* 2012; 83(8): 1057-1062.
- 122.Cock T.A., Auwerx J.: Leptin: Cutting the fat off the bone. *Lancet.* 2003; 362(9395): 1572-1574.
- 123.Genco R.J., Grossi S.G., Ho A., Nishimura F. i wsp.: A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 2075-2084.
- 124.Bullon P., Morillo J.M., Ramirez-Tortosa M.C. i wsp.: Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res.* 2009; 88(6): 503-518.
- 125.Deshpande K, Jain A., Sharma R. i wsp.: Diabetes and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2010; 14(4): 207-212.
- 126.Kwon YE, Ha JE, Paik D Il, Jin BH, Bae KH. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(9): 781-786.
- 127.Benguigui C., Bongard V., Ruidavets JB i wsp.: Metabolic syndrome, insulin resistance,

- and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(7): 601-608.
- 128.Desvarieux M., Demmer R.T., Jacobs D.R., Rundek T. i wsp.: Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens.* 2010; 2(7): 1413-1421.
- 129.Moon Y.S., Kim D.H., Song D.K.: Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism.* 2004; 53(7): 863-867.
- 130.Wyrzykowski B.: Zespół metaboliczny w praktyce klinicznej. Tom 1, Nr 2, Wyd. Via Medica Gdańsk 2010.
- 131.Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365(9468): 1415-1428.
- 132.Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P. i wsp.: The effect of weight loss on serum concentration of interleukine-6 (IL-6) and insulin resistance. *Endocrinol Pol.* 2006; 57(2): 131-135.
- 133.Charles B.A., Doumatey A., Huang H., Zhou J., Chen G., Shriner D., Adeyemo A., Rotimi C.N.: The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12): 2018-2022.
- 134.Popko K., Gorska E., Stelmaszczyk-Emmel A., Plywaczewski R., Stokłosa A., Gorecka D., Pyrzak B., Demkow U.: Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res.* 2010; 15 (supl. 2): 120-122.
- 135.Kim C.S., Park H.S.: Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International Journal of Obesity* 2006; 30(9): 1347-1355.
- 136.Festa A., DAgostino R.: Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int.* 2000; 58(4): 1703-1710.
- 137.Voils SA., Cooper-DeHoff R.M.: Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-10. *Diabetes Metab Syndr.* 2014; 8(2): 88-90.
- 138.Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M., DAgostino R.B.Sr., Wilson P.W.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004; 110(4): 380-385.
- 139.Ford E.S., Ajani U.A., Mokdad A.H.: The metabolic syndrome and concentrations of C-

reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 878-881.

10. Spis fotografii

Fot. 1. Zestaw diagnostyczny.

Fot. 2. Wirówka Niive NF 200.

Fot. 3. Próbki surowicy krwi.

Fot. 4. 96-dołkowa płytka polistyrenowa

11. Spis tabel

- Tabela 1. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 2. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej.
- Tabela 3. Charakterystyka porównawcza wieku kobiet i mężczyzn z grupy osób z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 4. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 5. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 6. Charakterystyka porównawcza PUWz u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 7. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 8. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 9. Charakterystyka porównawcza OHI u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 10. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 11. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 12. Charakterystyka porównawcza CPITN u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 13. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 14. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 15. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 16. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.

- Tabela 17. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 18. Charakterystyka porównawcza stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 19. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 20. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej.
- Tabela 21. Charakterystyka porównawcza stężeń CRP u kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym i z grupy kontrolnej.
- Tabela 22. Korelacje w grupie osób z zespołem metabolicznym.
- Tabela 23. Korelacje w grupie kobiet z zespołem metabolicznym.
- Tabela 24. Korelacje w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym.
- Tabela 25. Korelacje u wszystkich osób z grupy kontrolnej.
- Tabela 26. Korelacje u kobiet z grupy kontrolnej.
- Tabela 27. Korelacje u mężczyzn z grupy kontrolnej.

12. Spis rycin

- Ryc. 1. Karta Protokołu Badania.
- Ryc. 2. Karta Protokołu Badania.
- Ryc. 3. Wartości PUWz u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 4. Wartości PUWz w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 5. Wartości OHI u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 6. Wartości OHI w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 7. Wartości CPITN u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 8. Wartości CPITN w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 9. Wartości stężeń IL-6 u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 10. Wartości stężeń IL-6 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 11. Wartości stężeń IL-8 u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 12. Wartości stężeń IL-8 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 13. Wartości stężeń CRP u kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.
- Ryc. 14. Wartości stężeń CRP w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Ryc. 15. Wykres korelacji między wiekiem a PUWz u osób z grupy badanej.
- Ryc. 16. Wykres korelacji między wiekiem a CPITN u osób z grupy badanej.
- Ryc. 17. Wykres korelacji między poziomem IL-8 a CRP u osób z grupy badanej.
- Ryc. 18. Wykres korelacji między poziomem PUWz a OHI u osób z grupy badanej.
- Ryc. 19. Wykres korelacji między PUWz a CPITN u osób z grupy badanej
- Ryc. 20. Wykres korelacji między OHI a CPITN u osób z grupy badanej.
- Ryc. 21. Wykres korelacji liniowej między IL-6 a CRP u kobiet z grupy badanej.
- Ryc. 22. Wykres korelacji liniowej między wiekiem a PUWz u kobiet z grupy badanej.
- Ryc. 23. Wykres korelacji między PUWz a CPITN u kobiet z grupy badanej.
- Ryc. 24. Wykres korelacji między OHI a CPITN u kobiet z grupy badanej.
- Ryc. 25. Wykres korelacji między wiekiem a PUWz u mężczyzn z grupy badanej.
- Ryc. 26. Wykres korelacji między poziomem IL-8 a CRP u mężczyzn z grupy badanej.

- Ryc. 27. Wykres korelacji między OHI a CPITN u mężczyzn z grupy badanej.
- Ryc. 28. Wykres korelacji między wiekiem a CRP, PUWz, CPITN u osób z grupy kontrolnej.
- Ryc. 29. Wykres korelacji między PUWz a OHI i CPITN u osób z grupy kontrolnej.
- Ryc. 30. Wykres korelacji między OHI a CPITN u osób z grupy kontrolnej.
- Ryc. 31. Wykres korelacji między wiekiem kobiet z grupy kontrolnej a PUWz.
- Ryc. 32. Wykres korelacji między PUWz kobiet z grupy kontrolnej a CPITN.
- Ryc. 33. Wykres korelacji między OHI a CPITN kobiet z grupy kontrolnej.
- Ryc. 34. Wykres korelacji między wiekiem mężczyzn z grupy kontrolnej a OHI i CPITN.
- Ryc. 35. Wykres korelacji między CRP mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz.
- Ryc. 36. Wykres korelacji między CPITN mężczyzn z grupy kontrolnej a PUWz.
- Ryc. 37. Wykres korelacji między OHI mężczyzn z grupy kontrolnej a CPITN.
- Ryc. 38. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-6 w grupie badanej.
- Ryc. 39. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-6 w grupie kontrolnej.
- Ryc. 40. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-8 w grupie badanej.
- Ryc. 41. Zależność PUWz, OHI, CPITN od stężeń IL-8 w grupie kontrolnej.
- Ryc. 42. Zależność PUWz, OHI, CPITN od CRP w grupie badanej.
- Ryc. 43. Zależność PUWz, OHI, CPITN od CRP w grupie kontrolnej.