

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Lekarski II

Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych

Marta Pelczyńska

**Biochemiczne, żywieniowe i antropometryczne uwarunkowania
zespołu metabolicznego**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

PROMOTOR

prof. dr hab. Krystyna Czyżewska

Poznań, 2018

*Pragnę w szczególny sposób podziękować
Pani Prof. dr hab. Krystynie Czyżewskiej,
Promotor mojej pracy,
za życzliwość oraz pomoc
w realizacji niniejszej pracy doktorskiej.*

*Pragnę również podziękować mojemu Mężowi i Rodzicom
za motywację i okazane wsparcie.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	5
WSTĘP.....	8
A. CZĘŚĆ POGLĄDOWA	
I. KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO	11
II. WYKŁADNIKI ZESPOŁU METABOLICZNEGO.....	17
1. Częstość występowania	17
2. Tkanka tłuszczowa a zaburzenia metaboliczne	19
3. Nieprawidłowa glikemia i dyslipidemia.....	22
4. Nadciśnienie tętnicze	25
III. WITAMINA D, WAPŃ I PARATHORMON JAKO BIOCHEMICZNE DETERMINANTY ZESPOŁU METABOLICZNEGO.....	27
1. Mechanizm działania oraz frakcje witaminy D	27
2. Udział witaminy D w patogenezie zespołu metabolicznego	30
3. Wapń i parathormon a otyłość.....	34
IV. ŻYWIENIE OSÓB Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM	38
V. ANTROPOMETRYCZNE UWARUNKOWANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO ..	44
B. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	
I. CELE BADAŃ DOŚWIADCZALNYCH.....	48
II. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ	49
1. Badana populacja.....	49
2. Metodyka badań	51
2.1. Pomiary antropometryczne oraz ciśnienia tętniczego krwi	51
2.2. Pomiary biochemiczne i obliczenia matematyczne	52
2.3. Analizy żywieniowe.....	55
2.4. Analizy statystyczne	56
III. WYNIKI.....	57
1. Wyniki analiz antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego krwi	57
2. Wyniki analiz biochemicznych	60
3. Porównanie stężeń różnych frakcji witaminy D oraz białka wiążącego witaminę D	61

4. Wpływ pory roku na stężenie różnych frakcji witaminy D oraz białka wiążącego witaminę D	67
5. Wyniki analiz żywieniowych	70
6. Korelacje pomiędzy biochemicznymi, żywieniowymi i antropometrycznymi uwarunkowaniami zespołu metabolicznego	76
7. Krzywe <i>Receiver Operating Characteristic</i> – ROC oraz regresja logistyczna.....	86
IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	89
1. Odrębności biochemiczne u osób z zespołem metabolicznym	89
2. Sposób odżywiania a występowanie zespołu metabolicznego	96
3. Przydatność wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym.....	101
4. Korelacje pomiędzy analizowanymi uwarunkowaniami zespołu metabolicznego	103
5. Ograniczenia modelu badawczego	109
V. WNIOSKI.....	111
STRESZCZENIE	113
SUMMARY	116
BIBLIOGRAFIA.....	119
SPIS TABEL	138
SPIS RYCIN	140
ANEKS.....	142

WYKAZ SKRÓTÓW

25(OH)D – 25-hydroksywitamina D

1,25(OH)₂D – 1,25-dihydroksywitamina D

AACE – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (z ang. *American Association of Clinical Endocrinologist*)

ABSI – wskaźnik antropometryczny (z ang. *A Body Shape Index*)

AHA/NHLBI – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne i Narodowy Instytut Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii (z ang. *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*)

AI – wystarczające spożycie (z ang. *Adequate Intake*)

ALA – kwas α -linolenowy

AngI – angiotensyna I

AngII – angiotensyna II

AUC – pole pod krzywą (z ang. *Area Under Curve*)

B25(OH)D – biodostępna frakcja witaminy D obliczona na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D

B_{obl}25(OH)D – biodostępna frakcja witaminy D obliczona na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D

BAI – wskaźnik otluszczenia ciała (z ang. *Body Adiposity Index*)

BAT – brązowa tkanka tłuszczowa (z ang. *Brown Adipose Tissue*)

BIA – analiza impedancji bioelektrycznej (z ang. *Bioelectrical Impedance Analysis*)

BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *Body Mass Index*)

Ca – wapń (z ang. *Calcium*)

Ca⁺⁺ – jony wapnia

CaSR – receptor wapniowy (z ang. *Calcium Sensing Receptor*)

CETP – białko transportujące estry cholesterolu (z ang. *Cholesteryl Ester Transfer Protein*)

CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C-Reactive Protein*)

CT – tomografia komputerowa (z ang. *Computed Tomography*)

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *Diastolic Blood Pressure*)

DHA – kwas dokozaheksaenowy

DM2 – cukrzyca typu 2 (z ang. *Diabetes Mellitus type 2*)

DXA – absorpcjometria promieniowania X o dwóch energiach (z ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*)

EGCG – galusan epigallokatechiny (z ang. *Epigallocatechin Gallate*)

EGIR – Europejska Grupa Badań Insulinooporności (z ang. *European Group for the Study of Insulin Resistance*)

EPA – kwas eikozapentaenowy

FABP4 – białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (z ang. *Fatty Acid Binding Protein 4*)

GLUT-4 – białko transportujące glukozę typu-4 (z ang. *Glucose Transporter Type-4*)

HbA1c – hemoglobina glikowana A1c

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. *High Density Lipoprotein*)

HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (z ang. *Homeostatic Model Assessment*)

IDF – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (z ang. *International Diabetes Federation*)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *Impaired Fasting Glucose*)

IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *Impaired Glucose Tolerance*)

IL-1 β – interleukina-1 β (z ang. *Interleukin-1 β*)

IL-6 – interleukina-6 (z ang. *Interleukin-6*)

IRS – substrat dla receptorów insulinowych (z ang. *Insulin Receptor Substrate*)

IU – jednostka międzynarodowa (z ang. *International Unit*)

JNK – kinaza aktywowana mitogenami (z ang. *Jun N-terminal Kinase*)

LA – kwas linolowy

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. *Low Density Lipoprotein*)

MetS – zespół metaboliczny (z ang. *Metabolic Syndrome*)

MetS+ – grupa badana

MetS- – grupa porównawcza

MRI – rezonans magnetyczny (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*)

mVDR – błonowy receptor witaminy D (z ang. *Membrane Vitamin D Receptor*)

NCEP-ATP III – III Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na Temat Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych (z ang. *Third Report of the National Cholesterol Education Program – NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) – ATP III*)

n – liczba osób

NO – tlenek azotu

nVDR – jądrowy receptor witaminy D (z ang. *Nuclear Vitamin D Receptor*)

p – poziom istotności statystycznej

PI3K – 3-kinaza fosfatydyloinozytolu (z ang. *Phosphoinositide 3-Kinase*)

PPAR γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ (z ang. *Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ*)

PTH – parathormon

RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

RDAs – zalecane dzienne spożycie (z ang. *Recommended Dietary Allowance*)

R_p – współczynnik korelacji liniowej Pearsona

ROC – krzywe ROC (z ang. *Receiver Operating Characteristic*)

R_s – współczynnik korelacji rangowej Spearmana

RXR – receptor retinoidów (z ang. *Retinoid X Receptor*)

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *Systolic Blood Pressure*)

SREBP – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (z ang. *Sterol Response Element Binding Protein*)

TG – triglicerydy

TGF- β 1 – transformujący czynnik wzrostu- β 1 (z ang. *Transforming Growth Factor- β*)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworu- α (z ang. *Tumor Necrosis Factor- α*)

UCP-1 – termogenina 1 (z ang. *Uncouple Protein 1*)

VDBP – białko wiążące witaminę D (z ang. *Vitamin D Binding Protein*)

VDR – receptor witaminy D (z ang. *Vitamin D Receptor*)

VDRE – sekwencja regulatorowa DNA rozpoznawana przez receptory witaminy D aktywowane wiązaniem się liganda (z ang. *Vitamin D Response Element*)

VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (z ang. *Very Low Density Lipoprotein*)

W25(OH)D – wolna oznaczona we krwi witamina D

W_{obl}25(OH)D – wolna matematycznie obliczona witamina D

WAT – biała tkanka tłuszczowa (z ang. *White Adipose Tissue*)

WHR – wskaźnika talia-biodra (z ang. *Waist-Hip Ratio*)

WHtR – wskaźnik talia-wzrost (z ang. *Waist-Height Ratio*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

WKT – wolne kwasy tłuszczowe

WSTĘP

Określenie „zespół metaboliczny” (z ang. *Metabolic Syndrome* – MetS) jest jednym z częściej stosowanych pojęć w terminologii medycznej. Definiuje się je jako szereg wzajemnie powiązanych czynników o charakterze metabolicznym, których współwystępowanie zwiększa ryzyko rozwoju, przede wszystkim chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2 [Canale M.P. et al. 2013; Pacholczyk M. et al. 2008]. Zespół metaboliczny w swoim znaczeniu obejmuje m.in. nadmierną masę ciała (definiowaną na podstawie obwodu talii), upośledzoną tolerancję glukozy, dyslipidemię (podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie cholesterolu HDL we krwi) oraz nadciśnienie tętnicze¹ [Tatoń J. et Bernas M. 2008]. Do tej pory nie poznano w pełni patogenezy tego zespołu. Uważa się, iż zasadniczą przyczyną MetS jest stan patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej prowadzącego do powstania powikłań metabolicznych towarzyszących nadwadze i otyłości. Wymienia się także szereg innych czynników predysponujących do wystąpienia tego zespołu, w tym uwarunkowań środowiskowych, obejmujących m.in. wysokokaloryczną, aterogenną dietę, niską aktywność fizyczną, jak również genetycznych, takich jak obecność polimorfizmów i mutacji określonych genów związanych z rozwojem otyłości, cukrzycy typu 2 czy nadciśnienia tętniczego [Aydin S. et al. 2014; Gosadi I.M. 2016; Pacholczyk M. et al. 2008]. Brak jednoznaczności dotyczącej etiologii MetS przekłada się na trudności w kryteriach jego rozpoznawania w praktyce klinicznej.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę witaminy D w patogenezie i przebiegu zespołu metabolicznego. Uważa się, że obniżone surowicze stężenie tej witaminy wiąże się z wyższym ryzykiem insulinooporności, zaburzeń gospodarki lipidowej czy wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Czynnikiem oddziałującym na stężenie witaminy D we krwi jest trzewna tkanka tłuszczowa, która poprzez sekwestrację tej witaminy wpływa na jej ustrojowy status [Wang H. et al. 2017]. W organizmie człowieka występuje kilka postaci witaminy D: 25-hydroksywitamina D (25(OH)D) i 1,25-dihydroksywitamina D (1,25(OH)₂D) – które połączone są z białkiem wiążącym witaminę D), wolna witamina D (niezwiązana z żadnymi białkami osocza) oraz frakcja biodostępna (którą tworzą witamina D związana z albuminami oraz wolna witamina D) [Tsuprykov O. et al. 2017]. W badaniach natury doświadczalnej

¹Na potrzeby niniejszej pracy, otyłość centralna (definiowana na podstawie obwodu talii), podwyższone stężenie glukozy, podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu HDL oraz nadciśnienie tętnicze, zostały określone jako wykładniki zespołu metabolicznego.

zazwyczaj oznacza się stężenie 25-hydroksywitaminy D, jak również podejmuje się próby oceny zależności pomiędzy jej poziomem a występowaniem wykładników zespołu metabolicznego. Dodatkowo, w niektórych badaniach uwzględnia się stężenia wolnej witaminy D, bazując wyłącznie na obliczeniach matematycznych służących do określenia jej ilości. Dotychczas brakuje kompleksowych analiz oceniających stężenie różnych form witaminy D oraz białek ją wiążących, jak również wapnia i parathormonu (PTH) w populacji osób z zespołem metabolicznym. Ponadto, wskazuje się na istnienie związku pomiędzy stężeniem ww. parametrów a występowaniem zaburzeń natury metabolicznej [Pereira-Santos M. et al. 2015; Szabo B. et al. 2017]. Z drugiej strony, dokładne zależności przyczynowo-skutkowe tych oddziaływań wciąż pozostają nierozstrzygnięte, co stanowiło uzasadnienie do podjęcia analiz w omawianym obszarze badawczym.

Jedną z możliwości terapii zespołu metabolicznego jest odpowiednie postępowanie żywieniowe. Ma ono na celu wyrównanie niedoborów pokarmowych określonych składników odżywczych oraz poprawę profilu metabolicznego osób z nadmierną masą ciała. Aspekt ten jest często pomijany, chociaż wiadomo, że zbilansowana dieta stanowi jedną z istotniejszych (obok aktywności fizycznej) składowych stylu życia. Powinna być ona alternatywą do wprowadzenia innych form leczenia tego zespołu, m.in. dla rozpoczęcia farmakoterapii [Bator E. et al. 2014]. Ponadto, nie należy pomijać roli analiz antropometrycznych w diagnostyce zespołu metabolicznego, które dzięki swojej prostocie wykonania mogą być stosowane w codziennej praktyce medycznej. Badania te, umożliwiają ocenę zarówno wymiarów, jak i składu ciała (m.in. zawartości tkanki tłuszczowej), w związku z czym przypisuje się im istotną rolę w ocenie ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych [Lizak D et al. 2016].

W niniejszej pracy przeprowadzono analizę biochemicznych, żywieniowych i antropometrycznych uwarunkowań zespołu metabolicznego. Opracowanie składa się z dwóch części. W pierwszej z nich, poglądowej, dokonano przeglądu oraz syntezy rozproszonych danych w zakresie kryteriów diagnostycznych, częstości występowania oraz etiopatogenezy zespołu metabolicznego, jak również omówiono biochemiczne determinanty tego zespołu, z uwzględnieniem roli witaminy D, wapnia oraz parathormonu. Zwrócono także uwagę na kwestię odżywiania w powstawaniu tego zespołu oraz istotność wykonywania analiz antropometrycznych w jego diagnostyce. W części drugiej, doświadczalnej, dokonano oceny uwarunkowań biochemicznych, które poza oznaczeniem profilu lipidowego oraz glikemii objęły analizę statusu różnych frakcji witaminy D (25-hydroksywitaminy D oraz wolnej oznaczonej we krwi witaminy D), białek ją wiążących (w tym białka wiążącego witaminę D

oraz albumin), jak również wapnia i parathormonu u osób z zespołem metabolicznym. Dodatkowo, matematycznie obliczono frakcję wolną witaminy D oraz frakcje biodostępne tej witaminy. W części doświadczalnej uwzględniono ponadto czynniki natury żywieniowej i antropometrycznej oraz uwypuklono ich znaczenie w powstawaniu zespołu metabolicznego. Kompleksowa ocena ww. uwarunkowań może stanowić wkład w zakresie rozwoju nauk dietetycznych oraz medycznych dotyczących zarówno profilaktyki, jak i terapii tego zespołu.

A. CZĘŚĆ POGLĄDOWA

I. KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Historia zespołu metabolicznego sięga czasów starożytnych. Już w antycznym Egipcie poszukiwano zależności pomiędzy sposobem żywienia, nadmierną masą ciała a nagłym zatrzymaniem akcji serca. Niemniej, dane literaturowe wskazują, że początki badań nad składowymi zespołu metabolicznego sięgają XVII wieku i wiążą się z osobą wybitnego holenderskiego lekarza i anatoma Nicolaesa Tulpa (1593-1674). W swoich dziełach „*Observationes medicae*”² opisał on przypadek chorego, cierpiącego na hipertriglicydemie (ówcześnie postrzeganą jako tzw. mleczne osocze), spowodowaną wg Tulpa nadmiernym spożyciem mleka i otyłością prowadzącą do zaburzeń w układzie krzepnięcia oraz nagłej śmierci sercowej [Goldwyn R.M. 1961; Musialik K. et Strażyńska A. 2009; Tulp N. 1641]. Kolejne doniesienia obejmujące historię zespołu metabolicznego związane są z dziełem „*De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis*”³ autorstwa włoskiego uczonego Joannesa Babtysty Morgagniego (1682-1771). W dziele tym, Morgagni opisał przypadek szlachcica cierpiącego prawdopodobnie na zespół metaboliczny. Człowiek ten cechował się otyłością, siedzącym trybem życia, spożywaniem obfitych posiłków. Wraz z wiekiem, uskarżał się m.in. na bóle głowy i w prawym podżebrzu, obrzęki stóp, natomiast niedługo przed śmiercią Morgagni zaobserwował u niego afazję wraz z połowicznym porażeniem. Badanie sekcyjne przeprowadzone przez uczonego wykazało zmiany w układzie krwionośnym (aktualnie określane jako miażdżycowe), obecność kamieni w pęcherzyku żółciowym oraz powiększenie sylwetki serca. Tym samym, już w swojej epoce Morgagni zaobserwował występowanie zależności pomiędzy nadmierną masą ciała i nadciśnieniem tętniczym krwi a ich potencjalnymi powikłaniami, tj. dyslipidemią, dną moczanową czy obturacyjnym bezdechem sennym [Enzi G. et al. 2003; Morgagni J.B. 1761]. Z kolei niemiecki lekarz Ernst Kretschmer wyodrębnił pykniczny typ budowy ciała, charakteryzujący się otyłością wisceralną i predyspozycją do nadciśnienia tętniczego i chorób układu krążenia [Szotowska M. et Więcek A. 2006]. Na początku XX wieku nastąpił intensywny rozwój badań nad patogenezą zespołu metabolicznego. Karl Hitzenberger, Martin Richter-Quitter, a

² „*Observationes medicae*” z łac. „Obserwacje medyczne”.

³ „*De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis*” z łac. „O siedzibie i przyczynach chorób badanych przez anatoma”.

także Eskil Kylin opisali istnienie współzależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym krwi a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, które u osób z dysfunkcjami metabolicznymi mogą tworzyć charakteryzowany zespół chorobowy [Kylin E. 1923; Sarafidis P.A. et Nilsson P.M. 2006; Szotowska M. et Więcek A. 2006]. Kolejno francuski diabetolog, Jean Vague zaobserwował, że czynnikiem wpływającym na stopień i typ otyłości jest płeć, a osobami predysponowani do wystąpienia cukrzycy, miażdżycy czy dny moczanowej są mężczyźni [Szotowska M. et Więcek A. 2006].

W literaturze polskiej odnotowano doniesienia profesora Jakuba Węgierko, który w latach 50-tych XX wieku przedstawił oryginalny podział cukrzycy na pierwotną oraz skojarzoną, która występowała z zaburzeniami, takim jak otyłość, miażdżycą, nadciśnienie tętnicze krwi czy dna moczanowa [Węgierko J. 1954; Węgierko J. 1955]. W kolejnym dziesięcioleciu, francuski uczoney J.P. Camus do ww. nieprawidłowości (głównie cukrzycy i dny moczanowej) dołączył hipertriglicydemię, a całość zaburzeń określił terminem „trójzespołu metabolicznego” [Janeczko D. 2005].

Ważną rolę w historii zespołu metabolicznego odegrali niemieccy badacze M. Hanefeld i W. Leonhardt, którzy jako pierwsi wprowadzili określenie „zespół metaboliczny”, jak również zdefiniowali jego przyczyny i konsekwencje. Według sformułowanej przez nich definicji polega on na współwystępowaniu otyłości, cukrzycy, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz dny moczanowej, a do jego powstawania przyczyniają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [Hanefeld M. et Leonhardt W. 1981].

W 1988 roku ukazała się publikacja profesora Geralda Ravena pt.: „*Role of insulin resistance in human disease*”. W publikacji tej autor wyodrębnił szereg czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nazywanych „zespołem X”, u podłoża którego leżeć miała oporność tkanek na działanie insuliny. Zaburzenie to predysponowało do nieprawidłowości w gospodarce węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego. Co ciekawe, do „zespołu X” Raven nie zaliczył otyłości ponieważ postulował, iż ww. zaburzenia mogą występować również u osób bez nadwagi czy otyłości [Reaven G.M. 1988].

Rok później powstała nowa definicja zespołu metabolicznego, która została wprowadzona przez profesora Normana Kaplana. Współistnienie otyłości wisceralnej, nadciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii oraz nietolerancji glukozy (przy wykluczeniu roli insulinooporności w patogenezie tego zespołu) określił on wspólnym mianem „śmiertelnego kwartetu” [Kaplan N.M. 1989]. W latach kolejnych powstawało jeszcze wiele nowych określeń zespołu metabolicznego, takich jak zespół oporności na insulinę

(wprowadzonego przez DeFronzo i Ferraniniego), hipertriglicerydemiczny pas bądź talia (stworzonego przez Lemuxa), *diabesity* czy *chaos syndrome* [Janeczko D. 2005; Wyrzykowski B. 2005].

Celem ujednoczenia definicji tej jednostki chorobowej, grupa ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (z ang. *World Health Organization* – WHO) w roku 1998 spopularyzowała i upowszechniła termin „zespół metaboliczny”. Zgodnie z wytycznymi WHO (wydanymi w 1999 roku), głównym kryterium rozpoznawczym MetS były zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzyca typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub nieprawidłowa glikemia na czczo, insulinooporność oraz dwa z czterech dodatkowych wykładników: nadciśnienie tętnicze, otyłość wisceralna, mikroalbuminuria oraz dyslipidemia (por. tab. 1) [World Health Organization 1999].

W roku 1999 Europejska Grupa Badań Insulinooporności (z ang. *European Group for the Study of Insulin Resistance* – EGIR) zaproponowała zmodyfikowane kryteria rozpoznawania MetS, które jako podstawę rozpoznania tego zespołu uznawały insulinooporność oraz dodatkowo wymagały obecności co najmniej dwóch wykładników tj. otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, zwiększonego stężenia triglicerydów i/lub obniżonego stężenia cholesterolu HDL, hiperglikemii na czczo [Balkau B. et Charles M.A. 1999].

Biorąc pod uwagę trudności diagnostyczne w oznaczaniu oporności tkanek na działanie insuliny w codziennej praktyce lekarskiej, w 2001 roku przedstawiono nowe kryteria zespołu metabolicznego. Ich twórcą byli eksperci Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej, którzy opublikowali „III Raport na Temat Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych” (z ang. „*Third Report of the National Cholesterol Education Program – NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Adult Treatment Panel III – ATP III*”). Kryteria te nie uwzględniały jednego, zasadniczego czynnika patogenetycznego MetS, lecz wyszczególniały rozpoznanie trzech z pięciu czynników ryzyka, takich jak: otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia (w tym zwiększone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie we krwi HDL) oraz nieprawidłowa glikemia na czczo (por. tab. 1) [NCEP-ATP III Raport 2001].

Kolejne kryteria diagnostyczne MetS, podane w 2003 roku, zaproponowało Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (z ang. *American Association of Clinical Endocrinologist* – AACE). Obejmowały one rozpoznanie insulinooporności jako nadrzędnego warunku MetS. Ponadto ustalono, że wystąpienie jakiegokolwiek z zaburzeń metabolicznych, wyszczególnionych przez kryteria innych organizacji może być podstawą do

diagnostyki zespołu metabolicznego [Einhorn D. et al. 2003]. Warto nadmienić, że eksperci AACE zwrócili również uwagę na wywiad rodzinny i inne czynniki ryzyka predysponujące do rozwoju MetS, takie jak siedzący tryb życia czy podeszły wiek.

Tabela 1.

Porównanie wybranych kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego różnych organizacji

WHO (1998 r.)	NCEP-ATP III (2001 r.)	IDF (2005 r.)	NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI (2005 r.)
Warunek niezbędny do rozpoznania			
IFG: glukoza na czczo $\geq 6,1$ mmol/L i $< 7,0$ mmol/L lub 2 godziny po obciążeniu glukozą $< 7,8$ mmol/L; IGT: glukoza na czczo $< 7,0$ mmol/L lub 2 godziny po obciążeniu glukozą $\geq 7,8$ mmol/L; DM2: stężenie glukozy na czczo $\geq 7,0$ mmol/L lub 2 godziny po obciążeniu glukozą $\geq 11,1$ mmol/L; insulinooporność	Brak	Otyłość centralna: w zależności od grupy etnicznej – dla populacji europejskiej obwód talii ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) lub BMI > 30 kg/m ²	Brak
Dodatkowo co najmniej 2 z 4 wykładników:	Rozpoznanie co najmniej 3 z 5 wykładników:	Dodatkowo co najmniej 2 z 4 wykładników:	Rozpoznanie co najmniej 3 z 5 wykładników:
Otyłość centralna: WHR $> 0,9$ (M), $> 0,85$ (K) i/lub BMI > 30 kg/m ²	Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K)	TG $\geq 1,7$ mmol/L lub leczenie hipertriglicydemii	Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K)
Ciśnienie tętnicze: $\geq 140/90$ mmHg	Ciśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mmHg	Ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mmHg, rozkurczowe ≥ 85 mmHg bądź wprowadzone leczenie	Ciśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mmHg bądź wprowadzone leczenie
Dyslipidemia: TG $\geq 1,7$ mmol/L i/lub HDL $< 0,9$ mmol/L (M), < 1 mmol/L (K)	Dyslipidemia: Tg $\geq 1,7$ mmol/L, HDL < 1 mmol/L (M), $< 1,3$ mmol/L (K)	HDL $< 1,03$ mmol/L (M), $< 1,29$ mmol/L (K) bądź leczenie niskiego stężenia HDL	Dyslipidemia: TG $\geq 1,7$ mmol/L, HDL $< 1,03$ mmol/L (M), $< 1,3$ mmol/L (K) lub stosowanie leków
Mikroalbuminuria: ≥ 20 μ g/min	Glikemia na czczo $\geq 6,1$ mmol/L, rozpoznana cukrzyca	Glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/L lub wcześniej rozpoznana cukrzyca	Glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/L lub stosowanie leków

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; NCEP-ATP III – „III Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na Temat Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych”; IDF – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna; Zmodyfikowane kryteria NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI – Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Narodowego Instytutu Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii; IFG (z ang. *Impaired Fasting Glucose*) – nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (z ang. *Impaired Glucose Tolerance*) – nieprawidłowa tolerancja glukozy; DM2 (z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*) – cukrzyca typu 2; WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) – wskaźnik talia-biodra; BMI (z ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała; TG – triglicydemia; HDL – stężenie cholesterolu HDL; M – mężczyźni; K – kobiety.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Alberti K.G. et al. 2006; Grundy S.M. et al. 2005; NCEP-ATP III Raport 2001; World Health Organization 1999.

W roku 2005 ponownie zmodyfikowano kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego, opierając się na zaleceniach NCEP-ATP III. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (z ang. *International Diabetes Federation – IDF*), jako warunek konieczny do rozpoznania MetS uznała otyłość centralną, diagnozowaną na podstawie wartości obwodów pasa, swoistych dla wyszczególnionych grup etnicznych. Dodatkowo, do rozpoznania tego zespołu niezbędne było występowanie 2 z 4 wykładników wymienianych w definicji NCEP-ATP III [Alberti K.G. et al. 2006]. Inne organizacje, tj. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. *American Heart Association – AHA*) i Narodowy Instytut Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii (z ang. *National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI*) nie wskazywały zasadniczej przyczyny, niezbędnej do rozpoznania MetS, a ponownie obecność 3 z 5 wykładników podanych przez wspomnianą wcześniej definicję NCEP-ATP III [Grundy S.M. et al. 2005]. Niemniej jednak, wymienione kryteria obejmowały tożsame nieprawidłowości składające się na zespół metaboliczny. Różnice dotyczyły wartości progowych poszczególnych wykładników MetS, które nieznacznie odbiegały od pierwotnej wersji tej definicji. Porównanie wybranych kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego różnych organizacji podano w tabeli 1.

Celem diagnostyki zespołu metabolicznego jest identyfikacja osób obciążonych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, które powinny podlegać odpowiedniej opiece zdrowotnej. W świetle istnienia licznych kryteriów zespołu metabolicznego pojawia się problem wyboru wytycznych charakteryzujących się najwyższą wartością prognostyczną oraz diagnostyczną tej jednostki chorobowej. W związku z powyższym, podjęto próbę opracowania ujednoczonej definicji klinicznej tego zespołu. W 2009 roku konsensus w tej kwestii opracowało IDF w porozumieniu z AHA/NHLBI. Według tej definicji do rozpoznania MetS niezbędna jest obecność 3 z 5 wykładników, takich jak: otyłość centralna (definiowana na podstawie obwodu pasa, którego wartości różnią się w zależności od grupy etnicznej), podniesiony poziom triglicydemii, obniżone stężenie we krwi cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowe wartości glikemii (por. tab. 2). Definicja ta ujednocza zarówno kryteria patogenetyczne (bez wskazywania na zasadniczą przyczynę MetS) oraz wartości progowe parametrów biochemicznych (triglicydemii, stężeń HDL, glikemii) służących do rozpoznania tego zespołu [Alberti K.G. et al. 2009].

Tabela 2.

Ujednolicone kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego wg *International Diabetes Federation* oraz *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* z 2009 roku

Czynnik	Wartość
Obwód talii (zależny od grupy populacyjnej)	Populacje: - europejska ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) - bliskiego wschodu / basenu morza śródziemnego ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) - azjatycka ≥ 90 cm (M), ≥ 80 cm (K) - amerykańska ≥ 102 cm (M), ≥ 88 cm (K)
Stężenie triglicerydów	$\geq 1,7$ mmol/L lub stosowane leczenie
Stężenie cholesterolu HDL	< 1 mmol/L (M), $< 1,3$ mmol/L (K) lub stosowane leczenie
Ciśnienie tętnicze krwi	$\geq 130/85$ mmHg lub stosowane leczenie
Glikemia	$\geq 5,6$ mmol/L lub stosowane leczenie

M – mężczyźni; K – kobiety.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Alberti K.G. et al. 2009.

Ostatnie doniesienie z 2016 roku, autorstwa Grundiego S. (współtwórcy wcześniejszych kryteriów diagnostycznych MetS) [Grundy S. 2016] dotyczące uaktualnienia danych w zakresie zespołu metabolicznego wskazuje, iż ww. konsensus z 2009 roku jest nadal obowiązujący, w związku z czym został on wykorzystany do rekrutacji grupy badanej w niniejszym opracowaniu.

Reasumując, na przestrzeni dziesięcioleci powstawało wiele definicji oraz kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego. Niejednokrotnie różniły się one składowymi oraz wartościami progowymi służącymi do jego rozpoznania, co w praktyce klinicznej utrudniało identyfikację osób o zwiększonym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych. Zaproponowane, ujednolicone kryteria diagnostyczne MetS systematyzują czynniki patogenetyczne oraz jednostki chorobowe leżące u podłoża występowania zaburzeń metabolicznych oraz posiadają wysoką wartość prognostyczną w diagnostyce i terapii tego zespołu.

II. WYKŁADNIKI ZESPOŁU METABOLICZNEGO

1. Częstość występowania

Jak już wcześniej wspomniano, zespół metaboliczny stanowi kompleks powiązanych ze sobą czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia chorób o podłożu sercowo-naczyniowym czy cukrzycy typu 2. Powszechność jego występowania na całym świecie różni się w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych tego zespołu, grupy etnicznej, wieku i płci. Zespół metaboliczny jest złożonym problemem zarówno klinicznym, jak i zdrowia publicznego, natomiast ustalenie jego dokładnej epidemiologii jest utrudnione właśnie ze względu na stosowanie odmiennych definicji i dynamiczne zmiany w światowej strukturze demograficznej [Grundy S. 2016; Kalinowski P. et Mianowana M. 2016].

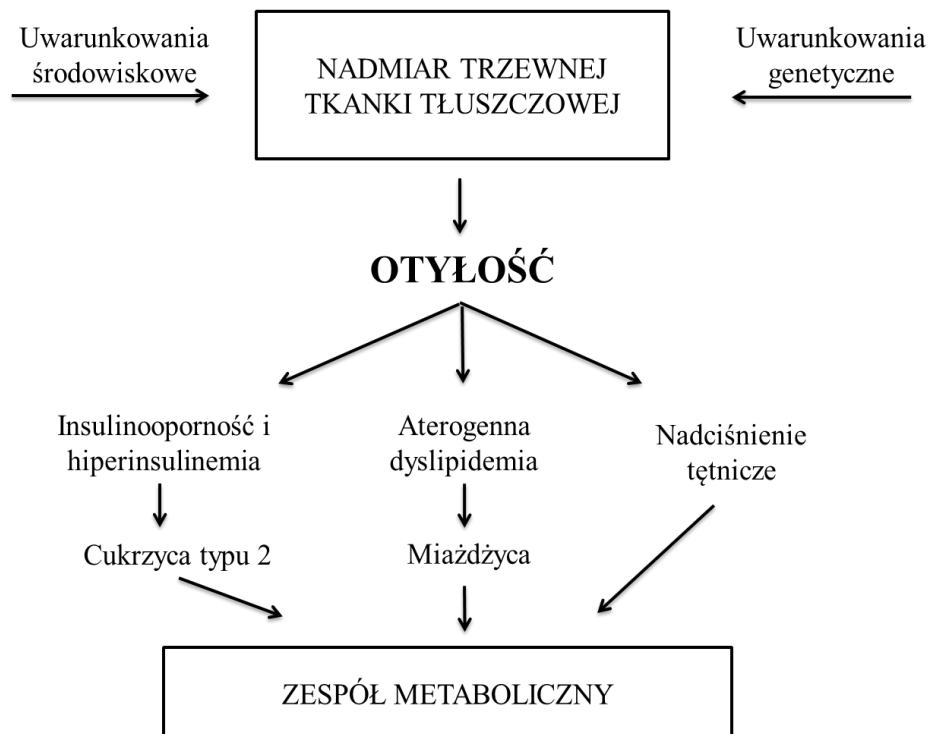
Dane literaturowe wskazują, że niezależnie od kryteriów rozpoznawania, odsetek osób z zespołem metabolicznym jest wysoki i stale rośnie. Szacuje się, że na świecie problem ten może dotyczyć średnio około 34% mieszkańców Stanów Zjednoczonych, 22% populacji Chin oraz od 15% do 34% populacji europejskiej [Kalinowski P. et Mianowana M. 2016; Miller B. et Fridline M. 2016; Ranasinghe P. et al. 2017]. W USA, w badaniach przekrojowych, obejmujących okres od 1988 do 2012 roku zaobserwowano znamienne wzrost częstości występowania MetS (z 25,3% w latach 1988-1994 do 34,2% w latach 2007-2012) [Moore J.X. et al. 2017]. Z kolei w regionie Azji i Pacyfiku około 1/5 mieszkańców może cierpieć z powodu tego zespołu [Ranasinghe P. et al. 2017]. W ogólnoswiatowym badaniu (do którego włączono 34 821 osób z 10 krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych) wykazano, że zgodnie z wytycznymi „III Raportu na Temat Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych” (z 2001 roku), 24,3% badanych manifestowało cechy MetS (23,9% mężczyzn i 24,6% kobiet) [NCEP-ATP III Raport 2001]. Ponadto zaobserwowano, że różne wykładniki zespołu metabolicznego charakteryzują się odmienną częstością występowania. Dla przykładu, współwystępowanie hipertriglicydemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości w całej populacji wynosiło 12%, natomiast było znacznie częściej obserwowane w Wielkiej Brytanii (32,3%), na Sardynii (19,6%) czy w Niemczech (18,5%). Z kolei współwystępowanie hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości manifestowało 12,7% badanych z przewagą obecności tych nieprawidłowości w krajach południowej Europy, tj. Włoszech (31,4%), Hiszpanii (18,4%) i Portugalii (17,1%) oraz dodatkowo w Belgii (20,4%) [Scuteri A. et al. 2015]. W innym europejskim badaniu,

prezentującym wyniki projektu „*The BioSHaRE-EU Healthy Obese Project*” zaobserwowano, że wśród 163 517 osób z siedmiu krajów (Estonii, Finlandii, Holandii, Niemiec, Norwegii, Wielkiej Brytanii, Włoch), 17,2% badanych charakteryzowało się otyłością (największy procent występował w Niemczech – 26,3%). Z kolei odsetek osób otyłych z cechami MetS kształtował się na poziomie od 24% (Włochy) do 64,8% (Finlandia) w przypadku kobiet oraz od 42,7 % (Włochy) do 78,2% (Finlandia) w przypadku mężczyzn [Van Vliet-Ostapchouk J. et al. 2014]. Czynnikiem zwiększającym częstość występowania MetS jest wiek. W badaniu MORGAN (z ang. *Monica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph*), obejmującym 69 094 osób w wieku 19-78 lat, ponownie z 10 krajów europejskich, wykazano znamienne wzrost częstości występowania MetS u osób starszych (w grupach wiekowych 19-39 i 60-78 lat z 7,6% na 37,6% u kobiet oraz 10,5% na 21,8% u mężczyzn, zgodnie z kryteriami NCEP-ATP III) [Vishram J.K. et al. 2014].

W populacji polskiej do określenia częstości występowania zespołu metabolicznego posłużono się wynikami badań m.in. POL-MONICA, NATPOL PLUS oraz WOBASZ. Pierwsze dwie analizy (przeprowadzone w latach 2001-2002) wskazały na występowanie MetS średnio u około 20% Polaków [Kalinowski P. et Mianowana M. 2016]. Kolejno w badaniu WOBASZ z 2005 roku zaobserwowano, że zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami NCEP-ATP III (wg AHA/NHLBI) zespół ten dotyczył 23% mężczyzn oraz 20% kobiet, a jego częstość występowania zwiększała się wraz z wiekiem badanych [Wyrzykowski B. et al. 2005]. W świetle innych doniesień (z 2012 roku), w których wykorzystano dane z badania WOBASZ wykazano występowanie MetS u 26,0% polskiej populacji męskiej i 23,9% populacji żeńskiej przy zastosowaniu kryteriów NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI oraz 30,7% mężczyzn i 26,8% kobiet zgodnie z kryteriami IDF [Sygnowska E. et al. 2012]. W analizach z 2018 roku, stanowiących część badań w ramach programu WOBASZ II, obejmujących 1588 kobiet w wieku reprodukcyjnym (20-49 lat) stwierdzono częstość występowania MetS (wg kryteriów IDF) u 14,1% badanej populacji [Szostak-Węgierek D. et al. 2018]. Niezależnie od zastosowanych kryteriów zespołu metabolicznego, obserwuje się dynamiczny wzrost częstości jego występowania zarówno w Polsce, jak i na świecie. Prognozuje się, że w 2030 roku liczba osób cierpiących z powodu otyłości, prowadzącej do zespołu metabolicznego, przekroczy miliard, co stanowi ponad 20% ogólnoswiatowej populacji [Kelly T. et al. 2008].

2. Tkanka tłuszczowa a zaburzenia metaboliczne

Do XX wieku tkanka tłuszczowa postrzegana była przede wszystkim jako magazyn energii i analizowana w zakresie metabolizmu tłuszczów i węglowodanów. Jednakże, powszechność współwystępowania zwiększonego ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych czy cukrzycy typu 2 równoległe z nadmiarem masy ciała przyczyniła się do podjęcia szerszych badań nad rolą tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka [Sahin-Efe A. et al. 2012]. Dzięki przełomowym odkryciom (m.in. scharakteryzowaniu cząsteczki produkowanej przez adipocyty – leptyny), obecnie tkanka ta jest uważana za największy narząd endokryny syntetyzujący liczne, biologicznie aktywne związki. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest bezpośrednią przyczyną nadwagi i otyłości, określanych jako epidemia XXI wieku. Prowadzą one do upośledzenia funkcjonowania organizmu, jak również predysponują do zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności. Aktualnie, otyłość (typu trzewnego) uznawana jest za zasadniczy czynnik patogenetyczny MetS, leżący u podłoża zaburzeń metabolicznych, takich jak aterogenna dyslipidemia, insulinooporność (prowadząca do cukrzycy typu 2) czy nadciśnienie tętnicze (por. ryc. 1) [Galic S. et al. 2010; Zhang Y. et al. 1994].



Ryc. 1. Patogeneza zespołu metabolicznego

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Pacholczyk M. et al. 2008.

Tkanka tłuszczowa stanowi heterogenną pod względem budowy i funkcji, wyspecjalizowaną tkankę łączną. W zależności od lokalizacji wyróżnia się podskórną i trzewną tkankę tłuszczową, natomiast biorąc pod uwagę jej budowę – białą (z ang. *White Adipose Tissue* – WAT), beżową oraz brązową (brunatną) tkankę tłuszczową (z ang. *Brown Adipose Tissue* – BAT) [Giordano A. et al. 2014; Lemoine A.Y. et al. 2013]. Zasadniczą rolą adipocytów białej tkanki tłuszczowej jest magazynowanie energii (pod postacią triacylogliceroli) w przypadku zwiększonej jej dostawy, jak również uwalnianie kwasów tłuszczowych w okresach ujemnego bilansu energetycznego. Tym samym, tkanka ta pełni funkcję swoistego buforu w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Z kolei, adipocyty brązowej tkanki to komórki termogenne, odpowiedzialne za wytwarzanie ciepła. Charakterystyczną cechą tych komórek jest obecność w mitochondriach białka rozprzegającego – termogeniny 1 (z ang. *Uncouple Protein 1* – UCP1), którego zadaniem jest rozpraszanie energii w postaci ciepła (w procesie termogenezy bezdrzeniowej) [Rezaee F. et Dashty M. 2013; Trayhurn P. 2013]. Ponadto, wyróżnia się komórki beżowej tkanki tłuszczowej, powstające w reakcji transdyferencji adipocytów, uważane za postać pośrednią pomiędzy WAT i BAT, jak również adipocyty określane mianem różowych, które wywodzą się z podskórnej tkanki tłuszczowej i występują u kobiet w okresie ciąży i laktacji [Giordano A. et al. 2014; Murawska-Ciałowicz E. 2017]. Do niedawna rola BAT w organizmie człowieka była pomijana ze względu na przekonanie, iż u ludzi po okresie niemowlęcym komórki tej tkanki tłuszczowej ulegają przemianie do adipocytów jednopęcherzykowych charakterystycznych dla WAT. Aktualnie, dane naukowe wskazują, że brunatna tkanka tłuszczowa występuje u większości dorosłych, aczkolwiek jej rola jako narządu wydzielniczego pozostaje nierozstrzygnięta. Wskazuje się na potencjalny udział BAT w utrzymywaniu prawidłowej masy ciała, ze względu na występowanie w jej komórkach zjawiska termogenezy poposiłkowej. W przypadku osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej dochodzi do zaburzeń w wytwarzaniu termogeniny, a tym samym ograniczenia ww. termogenezy. Jest to następstwo zredukowanego depozytu BAT, bądź upośledzenia jego funkcji [Murawska-Ciałowicz E. 2017; Ojha S. et al. 2013].

Z endokrynologicznego punktu widzenia, adipocyty białej tkanki tłuszczowej stanowią aktywny narząd wewnątrzwydzielniczy, zdolny do syntezy licznych związków, w tym hormonów, cytokin i adipokin, m.in. angiotensynogenu, czynnika martwicy nowotworów α (z ang. *Tumour Necrosis Factor- α* – TNF- α), interleukiny 6 (z ang. *Interleukin-6* – IL-6), leptyny czy adiponektyny [Hajer G.R. et al. 2008; Rezaee F. et Dashty M. 2013]. Ze względu

na znaczący udział białej tkanki tłuszczowej oraz związków przez nią wydzielanych w wielu procesach fizjologicznych, zarówno jej nadmiar jak i niedobór może doprowadzić do niekorzystnych zmian w metabolizmie [Kershaw E.E. et Flier J.S. 2004].

Otyłość uznawana jest za łagodny, aczkolwiek przewlekły stan zapalny, związany z nadmiarem komórek białej tkanki tłuszczowej. Udowodniono, że rozmieszczenie adipocytów ma znaczący wpływ na procesy metaboliczne. Nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej, zawierającej większą (niż tkanka tłuszczowa podskórna) liczbę dużych adipocytów, niewrażliwych na insulinę, z wysoką gęstością receptorów adrenergicznych, androgenowych i glikosteroidowych jest przyczyną rozwoju stanu zapalnego, czyli tzw. „zapalenia metabolicznego”. Jest ono spowodowane zaburzeniem równowagi pomiędzy syntezą cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, wytwarzanych w tkance tłuszczowej oraz innych tkankach [Tamakoshi K. et al. 2003]. Nieprawidłowe żywienie i nadmierna podaż składników pokarmowych prowadzi do rozrostu tkanki tłuszczowej i stanowi źródło licznych oksydacyjnych i metabolicznych bodźców. Warunkuje to uruchomienie kaskad zapalnych, które przyczyniają się do nieprawidłowego funkcjonowania komórek, w tym adipocytów [Blüher M. 2013]. Istotną rolę w tym procesie odgrywa retikulum endoplazmatyczne, w którym w odpowiedzi na nadmiar dostarczonej energii dochodzi do wytworzenia nieprawidłowych struktur komórkowych. Prowadzi to do zwiększenia aktywności kinaz (p38MAPK i z ang. *Jun N-terminal Kinase* – JNK), które warunkują nasilenie ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-6, białko C-reaktywne (z ang. *C-Reactive Protein* – CRP), jak również odpowiadają za nieprawidłowości w funkcjonowaniu szlaków zależnych od insuliny. Z kolei, nadmiar leptyny predysponuje do syntezy transformującego czynnika wzrostu- β 1 (z ang. *Transforming Growth Factor- β 1* – TGF- β 1), wpływającego na proces proliferacji komórek śródbłonna naczyń. W związku z czym, aktywacja procesu zapalnego może prowadzić do powstawania zmian miażdżycowych [Esser N. et al. 2014; Tamakoshi K. et al. 2003].

Warto dodać, że niemożność gromadzenia nadmiaru przyjmowanych wraz z pożywaniem kalorii w komórkach podskórnej tkanki tłuszczowej może stanowić kluczowy czynnik predysponujący do jej odkładania w depozytach trzewnych, wątrobie i innych narządach. Zjawisko to może zainicjować takie nieprawidłowości jak: hipertrofia adipocytów, niedotlenienie komórek tłuszczowych, stres oksydacyjny, autofagia i promocja procesów zapalnych, które ostatecznie prowadzą do dysfunkcji tkanki tłuszczowej [Blüher M. 2013; Haczeyni F. et al. 2017; Tanaka M. et al. 2017]. Dysfunkcja ta charakteryzuje się przede

wszystkim zmianami w wewnątrzkomórkowej kompozycji macierzy tkanki tłuszczowej, zwiększoną liczbą infiltrujących komórek układu odpornościowego, zmianą ilości oraz wielkości adipocytów czy modyfikacjami w mRNA tych komórek i wzorcach ekspresji białek. Nieprawidłowości wewnątrzwydzielniczej funkcji tkanki tłuszczowej wiążą się ze zmianami w syntezie różnych adipokin. Cząsteczki te uczestniczą w różnorodnych procesach metabolicznych, w tym w regulacji kontroli apetytu, wrażliwości tkanek na działanie insuliny, bilansie energetycznym i reakcjach zapalnych. Wraz z dysfunkcją tkanki tłuszczowej profil wydzielania adipokin jest znacząco zmieniony w kierunku prozapalnego, aterogennego i diabetogennego. Tym samym, nieprawidłowości w syntezie adipokin związane są z zaburzeniami w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej, co zwiększa ryzyko rozwoju metabolicznych skutków otyłości, tj. insulinooporności, cukrzycy typu 2 oraz dyslipidemii [Blüher M. 2012; Blüher M. 2013; Van Gaal L.F. et al. 2006].

3. Nieprawidłowa glikemia i dyslipidemia

Zespół metaboliczny w swojej definicji łączy współwystępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Uważa się, że zasadniczym czynnikiem patogenetycznym tych nieprawidłowości u osób otyłych jest nadmierna zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej, która wykazuje aktywność prozapalną. Inicjuje to kaskadę reakcji, efektem których są dysfunkcje metaboliczne w postaci insulinooporności i hiperinsulinizmu, jak również mniej lub bardziej nasilone nieprawidłowości w osoczym stężeniu lipidów [Matulewicz N. et al. 2016; Pacholczyk M. et al. 2008].

Insulinooporność w przebiegu otyłości postrzegana jest jako najwcześniejszy etap rozwoju cukrzycy typu 2. Zjawisko to powstaje w odpowiedzi na toczący się w różnych komórkach i tkankach (w tym w adipocytach) przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia [Pahlavani M. et al. 2017]. Zaobserwowano, że zwiększona ekspresja cytokiny prozapalnej TNF- α w komórkach tkanki tłuszczowej, poprzez aktywację kinaz serynowych zdolnych do fosforylacji reszt serynowych substratów dla receptorów insulinowych 1 i 2 (z ang. *Insulin Receptor Substrate-1 – IRS-1; Insulin Receptor Substrate-2 – IRS-2*), hamuje przekazywanie sygnałów z receptora insuliny, przyczyniając się do rozwoju insulinooporności. Ponadto, TNF- α prawdopodobnie zaburza regulację procesu lipolizy w adipocytach, powodując wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w osoczu [Jiao P. et Xu H. 2008; Ruan H. et Lodish H.F. 2003]. WKT uwalniane są także pod

wpływem akumulacji w organizmie trzewnej tkanki tłuszczowej, której przypisuje się znaczną aktywność lipolityczną. Nadmiar tych kwasów gromadzony jest w wątrobie i mięśniach, stanowiąc mechanizm adaptacyjny insulinooporności. Insulina wykazuje aktywność antylipolityczną, natomiast niewrażliwość tkanek na jej działanie nasila efekt przeciwny [Pacholczyk M. et al. 2008].

W przypadku wykształcenia insulinooporności dochodzi do zmniejszenia tkankowego zużycia glukozy i nasilenia glikogenezy w wątrobie, co prowadzi do wystąpienia hiperglikemii. Odpowiedzią organizmu jest wzmożona synteza insuliny warunkująca hiperinsulinemię, jako działanie kompensacyjne komórek β trzustki, mające na celu utrzymanie prawidłowych wartości glikemii. Długotrwały wzrost stężenia WKT o charakterze lipotoksycznym uszkadza komórki β i predysponuje do rozwoju cukrzycy typu 2 [Evans J.L. et al. 2003, Pacholczyk M. et al. 2008]. Istotną przyczyną rozwoju insulinooporności u osób otyłych jest aktywacja prozapalnych szlaków przekazywania sygnału. Należą do nich szlak prozapalny związany z czynnikiem jądrowym κ B czy kinazą JNK, które odpowiadają za zakłócenie przekazywania sygnałów przez receptor insulinowy. Istnieją przesłanki, iż dieta bogatotłuszczowa sprzyja aktywacji ww. szlaków [Pahlavani M. et al. 2017].

Mechanizm działania insuliny jest złożony oraz precyzyjnie regulowany. Zaburzenia tego mechanizmu polegają przede wszystkim na zmniejszonym wiązaniu się tego hormonu ze swoistym receptorem oraz spadku aktywności receptorowej. W efekcie, upośledzeniu ulega fosforylacja białek substratowych dla tego receptora. Proces fosforylacji reszt serynowych i treoninowych, zarówno receptora insulinowego i/lub jego substratów, wpływa hamująco na działanie insuliny, natomiast fosforylacja reszt tyrozynowych aktywuje przekaz sygnału komórkowego zależnego od tego hormonu [Stafeev I.S. et al. 2017].

W przypadku otyłości powikłanej cukrzycą typu 2, w komórkach adipocytów dochodzi do obniżonej ekspresji substratu 1 dla receptora insulinowego. Prowadzi to do zmiany aktywności 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (z ang. *Phosphoinositide 3-Kinase* – PI3K), enzymu związanego z IRS-1, który generuje odpowiedź metaboliczną na insulinę. W konsekwencji PI3K łączy się z substratem 2 dla receptora insulinowego. W komórkach mięśni szkieletowych ekspresja, zarówno IRS-1 i IRS-2 zostaje zachowana, a ich stężenie jest prawidłowe, natomiast zmniejszeniu ulega sama aktywność kinazy PI3K. Odpowiada to za obniżenie transportu glukozy poprzez hamujący wpływ PI3K na poziom ekspresji genu kodującego białko transportujące glukozę typu 4 (z ang. *Glucose Transporter Type-4* – GLUT-4). W warunkach fizjologicznych GLUT-4 to przekaźnik, który pod wpływem

insuliny transportuje glukozę do mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, tkanki tłuszczowej [Haczeyni F. et al. 2017; Pacholczyk M. et al. 2008; Roberts C. et al. 2013; Stawiarska-Pięta B. et al. 2007]. Niekorzystne oddziaływanie na komórki β trzustki wywiera także stres oksydacyjny związany z dodatnim bilansem energetycznym. Wśród pozostałych czynników biorących udział w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wymienia się interakcje zachodzące pomiędzy insuliną a cząsteczkami syntetyzowanymi przez komórki tkanki tłuszczowej, takimi jak leptyna, rezystyna czy adiponektyna [Roberts C. et al. 2013].

Aterogenną dyslipidemię w przebiegu zespołu metabolicznego charakteryzuje podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych oraz triglicerydów krążących we krwi i akumulowanych w wątrobie. Powoduje to m.in. nasilenie procesu lipolizy w komórkach tkanki tłuszczowej czy zahamowanie procesu lipogenezy. Istnieje ścisły związek pomiędzy insulinoopornością a zaburzeniami gospodarki lipidowej. W adipocytach osób otyłych nie dochodzi do blokowania lipolizy indukowanej przez insulinę, co prowadzi do wzrostu stężenia we krwi WKT. Z kolei, podwyższenie stężenia triglicerydów we krwi jest wynikiem zwiększonego poziomu chylomikronów, pochodzących z pożywienia, jak również wątrobowej syntezy lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (z ang. *Very Low Density Lipoprotein* – VLDL), związanej z nadmiarem wolnych kwasów tłuszczowych. Dodatkowo, efekt ten nasila insulinooporność, odpowiedzialna za zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej, która determinuje tempo rozkładu i usuwania VLDL i chylomikronów [Szymański F.M. et al. 2017; Xiao Ch. et al. 2016]. Kolejne zaburzenie prowadzące do wystąpienia dyslipidemii związane jest z funkcjonowaniem białka przenoszącego estry cholesterolu (z ang. *Cholesteryl Ester Transfer Protein* – CETP). Za pośrednictwem CETP dochodzi do wymiany estrów cholesterolu pomiędzy VLDL a LDL i HDL. Prowadzi to do powstania cząsteczek VLDL bogatych w estry cholesterolu i lipoprotein HDL oraz LDL obciążonych triglicerydami. Pod wpływem działania lipazy wątrobowej, hydrolizującej triglicerydy, powstają małe i gęste cząsteczki HDL i LDL. Zmienione lipoproteiny HDL usuwane są z krwioobiegu, przez co transport zwrotny cholesterolu zostaje upośledzony. Dochodzi do zmniejszenia stężenia cząsteczek HDL, które tracą swoje właściwości protekcyjne względem śródbłonna naczyniowego, jak również powstają aterogenne cząsteczki frakcji LDL [Manjunath N.C. et al. 2013; Pacholczyk M. et al. 2008; Szymański F.M. et al. 2017]. Opisane zmiany profilu lipidowego ściśle korelują ze wzrostem ryzyka chorób o podłożu sercowo-naczyniowym (m.in. miażdżycą naczyń krwionośnych) u osób z zespołem metabolicznym.

4. Nadciśnienie tętnicze

Jednym z istotniejszych czynników ryzyka podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego we krwi, podobnie jak w przypadku insulinooporności i dyslipidemii jest stan nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Wskazuje się na istnienie zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i otyłością wisceralną, aczkolwiek patogeneza rozwoju tego zaburzenia u osób otyłych nie została w pełni wyjaśniona. Przyczyny nadciśnienia tętniczego towarzyszącego otyłości oraz zespołowi metabolicznemu są wypadkową wielu współzależnych oraz współistniejących czynników, zarówno natury genetycznej, jak i środowiskowej [Pacholczyk M. et al. 2008].

Wśród patomechanizmów omawianego zjawiska wymienia się zaburzenia hemodynamiczne powstałe na skutek konieczności prawidłowego ukrwienia nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej. Wzrost tej tkanki wiąże się z podwyższeniem objętości krwi krążącej w naczyniach oraz utrudnionym jej przepływem, co powoduje zwiększenie rzutu serca i w konsekwencji nadciśnienie tętnicze [Kucharska A. et al. 2016]. Do innych czynników etiologicznych tego schorzenia zalicza się insulinooporność oraz hiperinsulinemię. Przyczyniają się one do zwiększenia retencji sodu w nerkach, co sprzyja zatrzymaniu wody w organizmie i wzrostowi wartości ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, w wyniku wykształcenia insulinooporności obserwuje się nadmierną aktywację układu współczulnego, a tym samym skurcz naczyń i wzrost oporu obwodowego, jak również zwiększenie sekrecji reniny (poprzez aktywację receptorów zlokalizowanych w aparacie przykłębuszkowym nerek) [Falkner B. 2017; Haława B. 2004; Kucharska A. et al. 2016]. Dodatkowo, insulinooporność upośledza proces wazorelaksacji naczyń krwionośnych, zależny od działania insuliny, która stymuluje biosyntezę tlenku azotu (NO). Obniżenie wrażliwości tkanek na działanie omawianego hormonu, a w konsekwencji zmniejszenie wytwarzania NO, prowadzi do stopniowej dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, któremu sprzyjają hiperglikemia, jak również stres oksydacyjny. Wysokie stężenie glukozy oraz insuliny we krwi, przy współistniejącej oporności tkanek na ten hormon, nasila syntezę czynników odpowiedzialnych za zwężanie światła naczyń, takich jak endotelina 1. Skutkuje to skurczem naczyń oraz rozrostem komórek mięśni gładkich ściany naczyń, co w efekcie przyczynia się do podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego krwi. Zaobserwowano, iż stosowanie diety niskoenergetycznej u otyłych pacjentów prowadzi do obniżenia wydzielania insuliny, a w konsekwencji do spadku

ciśnienia tętniczego krwi oraz aktywności układu współczulnego [Grassi G et al. 1998; Landsberg L. et al. 2013; Pacholczyk et al. 2008].

Kolejnym istotnym czynnikiem w patogenezie nadciśnienia tętniczego towarzyszącego nadmiernej zawartości tkanki tłuszczowej jest aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Tkanka tłuszczowa jako aktywny organ endokryny posiada zdolność do lokalnej syntezy angiotensynogenu oraz angiotensyny (Ang) I i II, czyli związków o właściwościach presyjnych. Wytwarzanie ww. substancji jest skutkiem przerostu adipocytów i prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ang II indukuje proces zwężania naczyń krwionośnych, jak również powoduje bezpośrednią retencję sodu i wody oraz zwiększoną produkcję aldosteronu. Alternatywny mechanizm aktywacji RAA może polegać na długotrwałym pobudzaniu układu współczulnego, co przyczynia się do skurczu naczyń nerkowych i przewlekłego nadciśnienia tętniczego zależnego od reniny [Hall J.E. et al. 2015; Jiang S.Z. et al. 2016]. Wśród innych cząsteczek wydzielanych przez tkankę tłuszczową wpływających na kontrolę ciśnienia tętniczego krwi wymienia się leptynę. Jej dwojaki sposób działania polega z jednej strony na aktywacji układu współczulnego i zwiększaniu biosyntezy substancji o właściwościach presyjnych, a z drugiej strony na wpływie na stan relaksacji naczyń krwionośnych, poprzez uczestnictwo w wytwarzaniu NO. U osób otyłych obserwuje się zaburzenia zarówno w syntezie samej leptyny, jak i wrażliwości tkanek na jej działanie (leptynooporność) w związku z czym, mechanizmy działania tego związku mogą zostać zakłócone. Do pozostałych adipokin biorących udział w regulacji czynności śródbłonna naczyniowego zalicza się rezystynę, TNF- α oraz adiponektynę, aczkolwiek ustalenie dokładnej ich roli w powstawaniu nadciśnienia tętniczego indukowanego otyłością wymaga głębszych analiz [Landsberg L. et al. 2013; Pacholczyk M. et al. 2008].

Podsumowując, patogeneza zespołu metabolicznego jest złożona oraz nie w pełni wyjaśniona. Obejmuje ona szereg powiązanych ze sobą czynników o charakterze prozapalnym oraz diabeto- i aterogennym. Wskazuje się, że u podłoża występowania zaburzeń natury metabolicznej leży nadmierna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. Predysponuje ona do występowania insulinooporności, która nasila kolejne dysfunkcje w postaci cukrzycy typu 2, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak niewyjaśniona jest etiologia MetS, niepełna pozostaje również wiedza o potencjalnych powikłaniach oraz możliwościach terapii tego zespołu. Stąd, uzasadnionym wydaje się diagnostyka osób obciążonym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego oraz poszukiwanie nowych metod jego profilaktyki oraz leczenia.

III. WITAMINA D, WAPŃ I PARATHORMON JAKO BIOCHEMICZNE DETERMINANTY ZESPOŁU METABOLICZNEGO

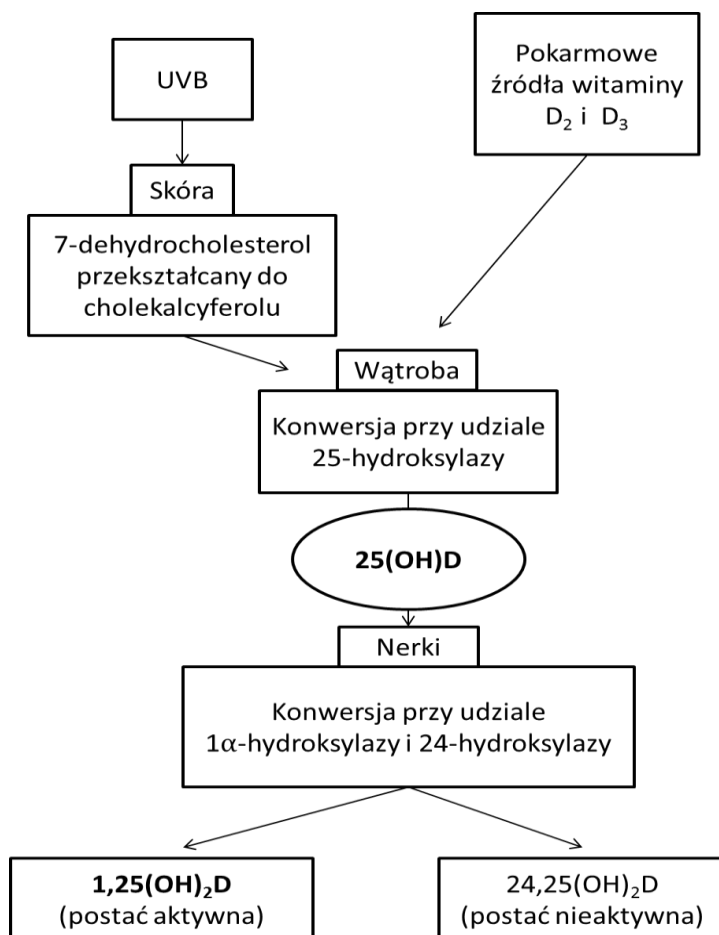
Biochemiczne wykładniki zespołu metabolicznego obejmują stężenia we krwi cholesterolu HDL, triglicerydów oraz glukozy. W niniejszej pracy, na potrzeby diagnostyki MetS dokonano oznaczeń profilu lipidowego (z uwzględnieniem poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz triglicerydów) i glikemii. Niemniej jednak, skoncentrowano się na oznaczeniach rutynowo niewykonywanych w codziennej praktyce medycznej, tj. stężeniu różnych form witaminy D (25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych i biodostępnych), jej białek transportowych (białka wiążącego witaminę D, albumin), wapnia i parathormonu.

1. Mechanizm działania oraz frakcje witaminy D

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci nastąpił znaczący wzrost zainteresowania witaminą D, ze względu na wielokierunkowy mechanizm jej działania. Niedobory tej witaminy mogą warunkować szereg negatywnych konsekwencji zdrowotnych, jak również predysponować do występowania chorób cywilizacyjnych, w tym zaburzeń układu sercowo-naczyniowego czy cukrzycy typu 2, a więc konsekwencji zdrowotnych zespołu metabolicznego [Slusher A. et al. 2015; Wang H. et al. 2017].

W środowisku naturalnym witamina D występuje w kilku różnych formach. Witamina D₁ - kalcyferol znajduje się w tranie, witamina D₂ - ergokalcyferol dostarczana jest wraz z pożywieniem (obecna w roślinach oraz grzybach), natomiast trzecia forma tj. witamina D₃ - cholekalcyferol (najbardziej rozpowszechniona) wytwarzana jest w organizmie na skutek syntezy skórnej oraz w niewielkiej części spożywana z żywnością (występuje w tłustych rybach morskich, maśle, mleku i niektórych grzybach). Tym samym witamina ta, dostarczana jest do organizmu człowieka w dwojaki sposób, zarówno egzo-, jak i endogenny [Prasad P. et Kochhar A. 2016; Wang H. et al. 2017]. Związkami prekursorowymi witaminy D₂ i D₃ są odpowiednio ergosterol oraz 7-dehydrocholesterol. Ten ostatni ulegając fotolitycznej biokonwersji pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (o długości fal 280-320 nm) przekształcany jest do cholekalcyferolu. Proces ten zachodzi w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka. Kolejnym etapem przemian witaminy D w organizmie człowieka jest jej aktywacja metaboliczna, polegająca na dwóch procesach hydroksylacji. Pierwszy z nich

odbywa się we frakcjach mitochondrialnych hepatocytów z udziałem 25-hydroksylaz (*CYP27A1* i *CYP27B1*) – związków należących do grupy enzymów cytochromu P450, na skutek czego powstaje 25-hydroksywitamina D, czyli kalcydiol (składający się z 25-hydroksyergokalcyferolu – 25(OH)D₂ i 25-hydroksycholekalcyferolu – 25(OH)D₃). Drugi proces hydroksylacji odbywa się w kanalikach proksymalnych nefronu, gdzie kalcydiol przekształcany jest do biologicznie aktywnej postaci tego związku, tj. 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25-dihydroksyergokalcyferolu – 1,25(OH)₂D₂ i 1,25-dihydroksycholekalcyferolu – 1,25(OH)₂D₃), czyli kalcytriolu. Za proces ten odpowiada enzym 1 α -hydroksylaza (*CYP27B1*). Kalcytriol ulegając sprzężeniu zwrotnemu pobudza syntezę 24-hydroksylazy (*CYP24A1*), która dezaktywuje zarówno formę 25(OH)D, jak i 1,25(OH)₂D do biologicznie nieaktywnych postaci wydalanych wraz z żółcią (por. ryc. 2) [Bikle D. 2014; Wang H. et al. 2017].



Ryc. 2. Schemat przemian metabolicznych witaminy D

25(OH)D – 25-hydroksywitamina D; 1,25(OH)₂D – 1,25-dihydroksywitamina D; 24,25(OH)₂D – 24,25-dihydroksywitamina D.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Strange R.C. et al. 2015.

Mechanizm działania aktywnej postaci witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) polega na jej wpływie na komórki docelowe poprzez swoisty receptor jądrowy (z ang. *Nuclear Vitamin D Receptor* – nVDR). W postaci wolnej nVDR występuje w jądrze komórkowym, natomiast w wyniku jego związania z ligandem dochodzi do aktywacji tego receptora, na skutek czego oddziałuje on z czynnikami transkrypcyjnymi wpływającymi na zmianę konformacji DNA. Regulacja ekspresji genów odbywa się także w wyniku oddziaływania nVDR ze specyficznymi sekwencjami DNA, tj. VDRE (z ang. *Vitamin D Response Element*), które obecne są w regionach promotorowych poszczególnych genów. Receptor jądrowy łącząc się z receptorem retinoidów (z ang. *Retinoid X Receptor* – RXR) tworzy heterodimer o charakterze czynnika transkrypcyjnego. VDR-RXR wchodzi w interakcje z VDRE regulując ekspresję genów. Warto dodać, że na komórki docelowe witamina D może oddziaływać w sposób alternatywny poprzez receptor błonowy (z ang. *Membrane Vitamin D Receptor* – mVDR), który charakteryzuje się odmiennością szlaków sygnałowych [Bikle D. 2014].

Złożony metabolizm witaminy D, w tym jej synteza, przemiany i transport, warunkuje wielkość całkowitej puli tej witaminy oraz stężenie jej poszczególnych frakcji [Christakos S. et al. 2016]. W organizmie człowieka występuje kilka postaci witaminy D. Około 85-90% tego związku ($25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) połączone jest z białkiem wiążącym witaminę D (z ang. *Vitamin D Binding Protein* – VDBP). Około 10-15% tej witaminy związane jest z albuminami, natomiast pozostałą część (tj. $<0,1\%$) stanowi wolna frakcja witaminy D, niezwiązana z żadnymi białkami osocza [Tsuprykov O. et al. 2017]. Tworzy ona, łącznie z witaminą D połączoną z albuminami, frakcję biodostępną. Wolna witamina D stanowi niewielki odsetek wszystkich frakcji tej witaminy, jednakże wykazuje wysoką aktywność biologiczną. Jest to zgodne z „hipotezą wolnych hormonów”, która zakłada, że wyłącznie cząsteczki niezwiązane mogą migrować przez błony biologiczne i wpływać na metabolizm [Chun R.F. 2014].

Cząsteczką odpowiedzialną za wiązanie i transport witaminy D jest wspomniane wcześniej białko wiążące witaminę D, nazywane inaczej Gc-globuliną. Należy ono do glikoprotein o szerokim spektrum działania (bierze udział w przenoszeniu aktywny, kwasów tłuszczowych czy endotoksyn, jak również posiada zdolność do działania jako czynnik chemotaktyczny komórek fagocytujących) [Chun R.F. 2012; Speeckaert M.M. et al. 2006]. Badania przeprowadzone na mysich modelach doświadczalnych, polegające na wyłączeniu genu kodującego Gc-globulinę (*knock-out*), wskazały na istotne znaczenie tego białka w aktywności witaminy D. Zwierzęta te, miały niższe stężenie zarówno $25(\text{OH})\text{D}$, jak

i 1,25(OH)₂D we krwi w porównaniu z myszami z prawidłowo funkcjonującym genem [Safadi F.F. 1999]. Korelacje pomiędzy stężeniem witaminy D a poziomem VDBP zaobserwowano również u ludzi, co wskazuje na istotną rolę tego białka w metabolizmie omawianej witaminy [Ashraf A.P. et al. 2014; Weinstein S.J. et al. 2012].

2. Udział witaminy D w patogenezie zespołu metabolicznego

Dane niezależnych ośrodków badawczych wskazują na istnienie zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a występowaniem wykładników zespołu metabolicznego. Nieprawidłowości w zakresie utrzymania właściwego stężenia tego związku we krwi korelują odwrotnie m.in. z zawartością tkanki tłuszczowej, insulinoopornością czy wartościami ciśnienia tętniczego [Wimalawansa S. 2018].

Jedną z zasadniczych przyczyn zespołu metabolicznego jest nadmierna zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej. Czynnikiem posiadającym zdolność do modyfikacji procesu adipogenezy jest witamina D. Analizy *in vitro* sugerują, że aktywna postać tej witaminy hamuje powstawanie komórek tkanki tłuszczowej i aktywuje apoptozę adipocytów mysiej linii komórkowej 3T3-L1. Proliferacja oraz różnicowanie komórek tkanki tłuszczowej zależna jest od aktywności swoistych czynników transkrypcyjnych, m.in. białka C/EBP, receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (z ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ* – PPAR- γ) i białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole (z ang. *Sterol Response Element Binding Protein 1* – SREBP1). Przypuszcza się, że 1,25(OH)₂D poprzez zmianę aktywności wspomnianych czynników transkrypcyjnych hamuje różnicowanie preadipocytów 3T3-L1 [Ding C. et al. 2012]. Z kolei w przypadku ludzi witamina ta prawdopodobnie aktywuje proces adipogenezy. W analizach przeprowadzonych u osób otyłych w stopniu olbrzymim (poddanych zabiegom bariatrycznym), wykryto obecność mRNA dla nVDR i genu kodującego 1 α -hydroksylazę w podskórnej i trzewnej tkance tłuszczowej. Zaobserwowano także zwiększenie ekspresji genu kodującego 24-hydroksylazę w preadipocytach i nowo zróżnicowanych adipocytach w wyniku inkubacji ww. komórek zarówno z 1,25(OH)₂D₃, jak i 25(OH)D₃. Dodatkowo, w hodowlach ludzkich preadipocytów po ich inkubacji z jedną lub drugą formą tej witaminy, zanotowano znamienny wzrost poziomu markerów adipogenezy, m.in. poziomu mRNA dla białka wiążącego kwasy tłuszczowe 4 (z ang. *Fatty Acid Binding Protein 4* – FABP4) czy aktywności lipazy lipoproteinowej. Dane te sugerują, że witamina D posiada zdolność do aktywacji procesów

metabolicznych zachodzących w tkance tłuszczowej poprzez stymulację różnicowania się adipocytów. Mechanizm tego zjawiska tłumaczony jest prawdopodobnym promowaniem remodelingu tkanki tłuszczowej, polegającym na zastępowaniu dojrzałych adipocytów przez nowe, wrażliwe na insulinę komórki tkanki tłuszczowej [Nimitphong H. et al. 2012].

Poza wyżej opisanym, aktywnym uczestnictwem witaminy D w procesie adipogenezy, wskazuje się istnienie odwrotnej zależności, tj. oddziaływaniem komórek tkanki tłuszczowej na metabolizm omawianej witaminy. Zjawisko to obejmuje zmianę ekspresji genów kodujących enzymy, które biorą udział w jej przemianach. Uważa się, że w przypadku ludzi z nadmierną masą ciała, ekspresja tych genów może być obniżona. W badaniach doświadczalnych wykazano, iż w odniesieniu do osób szczupłych, ekspresja genów 25-hydroksylazy oraz 1 α -hydroksylazy w podskórnej tkance tłuszczowej osób otyłych była odpowiednio o 71% i 49% niższa. Jednocześnie, redukcja masy ciała uczestników badania skutkowała 27% wzrostem stężenia 25(OH)D we krwi [Wamberg L. et al. 2013]. Istnieje wiele teorii wyjaśniających obniżenie poziomu we krwi witaminy D u osób otyłych. Sugeruje się, że nadmiar adipocytów stanowi naturalną barierę, która m.in. sprzyja sekwestracji tej witaminy, hamuje jej transport do krwioobiegu oraz zaburza przemiany metaboliczne. Ponadto przypuszcza się, iż witamina D (niezależnie od drogi dostarczenia) ulega objętościowemu rozcieńczeniu w dużej ilości tkanki tłuszczowej, co odpowiada za występowanie niedoborów tego związku w przypadku osób z nadmierną masą ciała [Savastano S. et al. 2017]. Przedstawione dane świadczą o dynamicznych interakcjach zachodzących pomiędzy witaminą D a komórkami tkanki tłuszczowej, jednakże ze względu m.in. na stosowanie różnych modeli badawczych (zwierzęcych/ludzkich) uzasadnionym staje się kontynuacja badań w tym zakresie, mająca na celu wyjaśnienie dokładnych mechanizmów tych oddziaływań.

Niedobór witaminy D postrzegany jest jako istotny czynnik ryzyka insulinooporności, prowadzącej do licznych negatywnych implikacji zdrowotnych. Obecność receptorów witaminy D w komórkach β trzustki wskazuje na potencjalną rolę tej witaminy w metabolizmie glukozy. Dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym, polegającym na modulacji reakcji immunologicznych (poprzez modulację syntezy cytokin), związek ten poprawia funkcjonowanie wysp trzustkowych, wpływa korzystnie na wydzielanie insuliny i zwiększa insulinowrażliwość tkanek. Niskie surowicze stężenie witaminy D predysponuje tym samym do rozwoju cukrzycy, jak również zmniejsza suboptymalną odpowiedź organizmu na jej leczenie. Wyróżnia się kilka możliwych mechanizmów, poprzez które

witamina ta może wpływać na aktywność metaboliczną omawianego hormonu peptydowego. Postuluje się, że niedobór witaminy D powoduje podwyższenie poziomu parathormonu we krwi, co z kolei wpływa na odpowiedź komórek na działanie insuliny na skutek zmian wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia w komórkach docelowych. Zgodnie z inną hipotezą uważa się, że witamina D stymulując ekspresję genów kodujących receptory insulinowe zwiększa reakcję komórek na działanie tego związku w transporcie glukozy, a także bezpośrednio oddziałuje na jej wydzielanie z komórek β trzustki [Majeed F. 2017; Rafiq S. et Jeppesen P.B. 2018]. W jednej z ostatnich publikacji, dokonującej szerokiego przeglądu danych literaturowych (opartych na silnych dowodach naukowych), wskazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D a parametrami służącymi do oceny gospodarki węglowodanowej (m.in. glikemią, poziomem HbA1c, insulinemią), co potwierdza prawdopodobny udział witaminy D w patogenezie insulinooporności, nierzadko towarzyszącej zespołowi metabolicznemu [Wimalawansa S. 2018].

Uważa się, że witamina D posiada korzystny wpływ na układ krążenia i gospodarkę lipidową. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska polega na zmniejszonej absorpcji jelitowej kwasów tłuszczowych, ograniczeniu syntezy lipidów, a także modyfikacji procesu lipolizy pod wpływem omawianej witaminy. Sugeruje się, że związek ten zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio wpływa na obniżenie poziomu triglicerydów w surowicy krwi poprzez działania kompensacyjne, które polegają na zwiększeniu aktywności lipazy lipoproteinowej. Do pozostałych czynników uczestniczących w kształtowaniu zależności pomiędzy witaminą D i chorobami sercowo-naczyniowymi (powikłanymi dyslipidemią) zalicza się wrażliwość tkanek na działanie insuliny, podwyższony poziom PTH i reakcje zapalne [Saedisomeolia A. et al. 2014; Wang H. et al. 2012]. Obniżony poziom witaminy D wiązany jest także z większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. W badaniach prospektywnych oceniających cztery duże grupy kohortowe, jak również w analizach NHANES-III zaobserwowano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem omawianej witaminy a wartościami ciśnienia tętniczego krwi [Tamez H. et al. 2013; Witham M.D. et al. 2010]. Przyczyną tego zjawiska może być zdolność witaminy D do oddziaływania na osoczową aktywność reniny. Wykazano, że aktywna postać tego hormonu witaminowego ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) hamuje ekspresję genu reniny poprzez mechanizm zależny od receptora witaminy D, zmniejszając w ten sposób zarówno stężenie reniny, jak i angiotensyny II [Majeed F. 2017; Mehta V. et Agarwal S. 2017]. Z drugiej strony część analiz nie potwierdza

opisanej zależności, wskazując na bezzasadność włączania suplementacji tą witaminą w profilaktyce i terapii nadciśnienia tętniczego [Beveridge L.A. et al. 2015].

Dane epidemiologiczne dowodzą, iż niedobór witaminy D w różnych grupach populacyjnych staje się zjawiskiem coraz bardziej powszechnym. Uważa się, że ze względu na dużą zawartość tkanki tłuszczowej, osobami szczególnie narażonymi na wystąpienie niedoborów witaminy D są pacjenci otyli z współwystępującymi zaburzeniami metabolicznymi [Walsh J. et al. 2017; Wimalawansa S.J. et al. 2017].

Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na stężenie witaminy D w organizmie człowieka. Wśród pierwszej grupy czynników wymienia się uwarunkowania środowiskowe, głównie niedostateczną ekspozycję na promieniowanie słoneczne UVB. Ze względu na położenie geograficzne, porę roku czy dnia, oddziaływanie fotonów z komórkami skóry może być utrudnione. Na obszarach położonych powyżej 50° szerokości geograficznej (na obu półkulach) oraz w okresie jesienno-zimowym (niezależnie od położenia) dawka promieniowania słonecznego jest niewystarczająca dla indukcji endogennej syntezy witaminy D. Inną istotną przyczyną ograniczającą kontakt wiązek promieni słonecznych ze skórą jest stosowanie odzieży wierzchniej, która w przypadku osób otyłych ochrania duże i niechętnie ekspozowane partie ciała [Savastano S. et al. 2017; Strange R.C. et al. 2015]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na status witaminy D jest jej niskie spożycie wraz z dietą. Dzienna podaż tego składnika pokarmowego powinna wynosić 15 µg ergo- i cholekalcyferolu. Żywnościowe źródła witaminy D pokrywają natomiast około 10-20% dziennego zapotrzebowania na tę witaminę [Jarosz M. et al. 2017]. Wśród uwarunkowań natury genetycznej wskazuje się na różne warianty polimorficzne i zmiany (mutacje) w obrębie genów biorących udział w metabolizmie witaminy D, których zmiana ekspresji może wpływać na poziom tego związku we krwi [Bahrami A. et al. 2017]. Istotnymi determinantami warunkującymi stężenie witaminy D w organizmie człowieka są predyspozycje osobnicze. W przypadku osób otyłych, istotną rolę odgrywa opisana wcześniej tkanka tłuszczowa sekwestrująca ten hormon witaminowy [Savastano S. et al. 2017]. Niezależnymi czynnikami wpływającymi na status witaminy D są wiek oraz zawartość melaniny w skórze. Do innych czynników zalicza się stany chorobowe (np. dysfunkcje wątroby, nerek, zespoły złego wchłaniania) oraz stosowanie leków nasilających katabolizm tego związku (np. glikokortykosteroidów) [Tukaj C. 2008]. Tym samym, celem zapewnienia optymalnego stężenia witaminy D w organizmie człowieka, zaleca się, aby w okresie letnim zadbać o odpowiednią syntezę skórną tego związku (poprzez kąpiele słoneczne), natomiast

w okresie zimowym stosować dietę obfitującą w tę witaminę. W przypadku stwierdzenia surowicznych niedoborów witaminy D warto rozważyć jej zindywidualizowaną suplementację, która powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.

3. Wapń i parathormon a otyłość

Całkowita ilość wapnia (z ang. *Calcium* – Ca) u dorosłego człowieka kształtuje się na poziomie ok. 1200 g, co odpowiada 1,5% masy ciała. Pierwiastek ten pełni szereg różnorodnych funkcji, począwszy od regulacji gospodarki mineralnej organizmu, poprzez udział w aktywacji i sekrecji hormonów, kontrolę skurczu mięśni czy udział w przewodzeniu neuronalnym. Sugeruje się, że spożycie wapnia z dietą na prawidłowym poziomie wpływa korzystnie na redukcję tkanki tłuszczowej, a tym samym może pełnić znaczącą rolę w profilaktyce i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego [Szeleszczuk Ł. et Kuras M. 2014].

Wyróżnia się kilka teorii wyjaśniających udział niedoboru wapnia w patogenezie otyłości. Pierwsze doniesienia dotyczące związku pomiędzy spożyciem tego makroskładnika a masą ciała zostały odnotowane przez McCarrona D. et. al. w 1984 roku, który analizując dane przekrojowe pochodzące od ponad 20 tysięcy dorosłych Amerykanów wykazał m.in. obecność negatywnej korelacji między nimi [McCarron D. et al. 1984]. Kolejno w roku 2000 w publikacji pod redakcją Zemel M. et. al. zasugerowano, że wysokie spożycie wapnia z pożywieniem prowadzi do obniżenia akumulacji triglicerydów w adipocytach i utraty masy ciała. W hodowlach mysich adipocytów, jak również przy użyciu mysich modeli doświadczalnych, wykazano wzrost lipolizy w odpowiedzi na wapń, a także zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej w przypadku zastosowania diety wysokowapniowej u wspomnianych gryzoni [Zemel M. et al. 2000]. Aktualnie badania oceniające wpływ spożycia wapnia na masę ciała wskazują na dwa zasadnicze mechanizmy tego zjawiska. Pierwszy z nich dotyczy bilansu energetycznego, modyfikowanego poprzez kontrolę apetytu oraz wydalanie tłuszczów wraz z kałem, drugi natomiast obejmuje procesy komórkowe, takie jak mobilizacja i utlenianie kwasów tłuszczowych [Villarreal P. et al. 2014].

Regulacja apetytu pod wpływem diety ubogiej w wapń związana jest z pewnymi zachowaniami kompensacyjnymi, polegającymi na poszukiwaniu przez organizm różnych, alternatywnych źródeł pokarmowych tego makroelementu, co skutkuje konsumpcją większej ilości energii wraz z pożywieniem. Z kolei udział wapnia w kształtowaniu bilansu

energetycznego przypisywany jest jego zdolności do zmniejszania absorpcji tłuszczów w jelitach i tym samym zwiększania ich ilości wydalanych wraz z kałem. Wydalanie to wynika z oddziaływania omawianego składnika pokarmowego z tłuszczem w wyniku czego, powstają nierozpuszczalne sole kwasów tłuszczowych, które nie ulegają wchłanianiu w przewodzie pokarmowym człowieka. Zjawisko to dotyczy przede wszystkim nasyconych kwasów tłuszczowych, co ma korzystny wpływ na osoczowy profil lipidowy. W odniesieniu do zwierząt opisywany mechanizm jest inny i polega na wytrącaniu się fosforanu wapnia (pod wpływem wysokiej podaży wapnia wraz z dietą), który wiążąc się z kwasami żółciowymi sprawia, że stają się one niedostępne w procesie trawienia kwasów tłuszczowych, przez co te ostatnie zostają wydalone wraz z kałem [Soares M. et al. 2014; Villarroel P. et al. 2014].

Biorąc pod uwagę komórkowy mechanizm działania wapnia sugeruje się, że stężenie wolnych jonów wapnia (Ca^{++}) w cytozolu odgrywa istotną rolę w zaburzeniach metabolicznych związanych z opornością tkanek na działanie insuliny i otyłością. Koncentracja wewnątrzkomórkowa tego makroskładnika zależy od złożonych interakcji pomiędzy oddziaływaniem receptorów kanałów wapniowych, gradientu regulowanego przez pompy jonowe, białek wiążących oraz magazynowania Ca^{++} w organellach komórkowych. Wysokie spożycie wapnia z dietą prowadzi do zmniejszenia stężenia jonów wapnia w cytozolu adipocytów, co w efekcie stymuluje zmiany w procesach lipogenezy i lipolizy, powodując rozkład tkanki tłuszczowej i zmniejszenie masy ciała [Soares M. et al. 2014; Villarroel P. et al. 2014]. Z kolei, przy niskiej podaży zarówno wapnia, jak i witaminy D z dietą dochodzi do ograniczenia wchłaniania tego pierwiastka w jelitach i spadku jego osoczowego stężenia. Obniżone stężenie jonów wapnia w osoczu pobudza syntezę parathormonu. Wtórny efekt podwyższonego poziomu PTH jest zwiększony napływ jonów wapnia do adipocytów, wzrost stężenia Ca^{++} cytozolowego, intensyfikacja lipogenezy i w efekcie zwiększenie masy tkanki tłuszczowej [Chaturvedi R. et Singh N. 2013; Czerwonogrodzka-Senczyna A. et al. 2010]. W analizach Sergeev I.N. et Song Q. wykazano że aktywna postać witaminy D ($1,25(OH)_2D_3$) indukuje zależną od jonów wapnia apoptozę adipocytów (przy udziale μ -kalpajny i kaspazy-12), co wskazuje na potencjalny udział tego pierwiastka w przeciwdziałaniu otyłości [Sergeev I.N. et Song Q. 2014].

Poza wyżej opisanymi mechanizmami, dodatkowym czynnikiem świadczącym o istnieniu zależności pomiędzy niedostatecznym spożyciem i stężeniem wapnia we krwi a akumulacją tkanki tłuszczowej jest obecność receptora wapniowego (z ang. *Calcium-Sensing Receptor* – CaSR) w komórkach adipocytów. Receptor ten został odkryty w 1993 roku.

Przynależy on do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, które stanowią najliczniejszą i zróżnicowaną grupę białek błonowych, odpowiedzialnych za transfer sygnału do wnętrza komórki. Głównym fizjologicznym antagonistą tego receptora jest wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. W związku z powyższym, CaSR reguluje poziom wapnia we krwi, przede wszystkim na drodze hamowanie wydzielania parathormonu, w odpowiedzi na stężenie Ca^{++} . Dodatkowo, receptor ten zaangażowany jest w wiele różnych procesów fizjologicznych, takich jak proliferacja i różnicowanie komórek tkanki tłuszczowej czy ich apoptoza [Bravo-Sagua R. et al. 2016; Villarroel P. et al. 2014]. W analizach przeprowadzonych na osobach otyłych wykazano wzrost ekspresji CaSR w linii komórkowej adipocytów LS14 (wyodrębnionej od uczestników badania), który dodatkowo korelował z wartościami wskaźnika masy ciała (z ang. *Body Mass Index* – BMI) [Cifuentes M. et al. 2010]. Aktywacja CaSR w ludzkich komórkach tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększoną ekspresją cytokin o charakterze prozapalnym (takich jak IL-6, IL-1 β , TNF- α), które predysponują do zwiększonego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych i innych powikłań metabolicznych towarzyszących otyłości. Ponadto, aktywacja CaSR związana jest z intensyfikacją procesu adipogenezy w komórkach trzewnych tkanki tłuszczowej, czemu sprzyja uogólniony, przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia. Wydaje się, że zahamowanie aktywności CaSR u osób otyłych może stanowić nowe podejście w terapii dysfunkcji tkanki tłuszczowej obserwowanej u osób otyłych. Istnieje jednak konieczność prowadzenia dalszych badań nad mechanizmami leżącymi u podłoża opisanych zależności [Bravo-Sagua R. et al. 2016].

Kolejnym czynnikiem, wpływającym na regulację homeostazy wapniowo-fosforanowej, jak również potencjalnie modelującym występowanie wykładników zespołu metabolicznego (m.in. wrażliwości na działanie insuliny oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi) jest parathormon. Związek ten (wraz z witaminą D) odpowiada za prawidłowe utrzymanie stężenia wapnia we krwi. Witamina D zwiększa efektywność wchłaniania jelitowego wapnia, natomiast PTH wydzielany jest w odpowiedzi na niskie stężenie Ca^{++} w surowicy [Alemzadeh R. et Kichler J. 2012]. Przewlekły podwyższony poziom PTH, skutkujący hiperparatyroidyzmem, w odpowiedzi na niedobory witaminy D, zaliczany jest do zaburzeń endokrynologicznych w przebiegu otyłości, które mogą predysponować do wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Dane literaturowe wskazują, iż nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej dodatkowo koreluje z wartościami PTH. Aktualnie poszukuje się mechanizmów leżących u podłoża tego zjawiska. Jednym z nich jest modyfikujący wpływ parathormonu na

funkcje komórek tkanki tłuszczowej. Uważa się, że PTH posiada m.in. zdolność do modulowania aktywności lipazy lipoproteinowej i inhibicji sygnału insulinowego w adipocytach. Dodatkowo, za przyrost masy ciała odpowiedzialne mogą być mechanizmy związane z udziałem wapnia w patogenezie otyłości, którego stężenie modyfikuje wydzielanie PTH [George J.A. et al. 2013]. Jednym z wykładników zespołu metabolicznego jest nadciśnienie tętnicze, którego wartości mogą być zależne od poziomu parathormonu we krwi. Potencjalne wyjaśnienia tej interakcji obejmują oddziaływanie PTH na układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz dysfunkcje lub zmiany strukturalne naczyń udokumentowane, przez zmienioną reakcję wazodylatacyjną i/lub zwężenie naczyń w odpowiedzi na hormony presyjne [Pepe J. et al. 2017]. Dodatkowo, PTH aktywuje 1α -hydroksylazę, co skutkuje wzrostem stężenia aktywnej postaci witaminy D. Ta ostatnia zwiększa napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń, prowadząc do modyfikacji jej struktury. Przyczyniać się to może do zmian zarówno w wartościach ciśnienia tętniczego krwi, jak również inicjować procesy miażdżycowe [Jorde R. et al. 2005]. Wykazano, że kalcyfikacji i remodelingowi naczyń krwionośnych pod wpływem PTH sprzyja obecny w organizmie stan zapalny. Z kolei w przypadku cukrzycy typu 2, udział tego hormonu w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie jest do końca wyjaśniony. Przypuszcza się PTH może oddziaływać na wrażliwość tkanek na działanie insuliny poprzez omówione powyżej mechanizmy związane z metabolizmem wapnia w organizmie człowieka [Pepe J. et al. 2017].

Podsumowując, nieprawidłowości dotyczące stężenia witaminy D i białek ją wiążących oraz wapnia i parathormonu stwierdza się w wielu chorobach niezwiązanych bezpośrednio z układem kostnym, w tym w otyłości wisceralnej, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy typu 2 i dyslipidemii. Wydaje się, że zmiany poziomów omawianych parametrów we krwi mogą mieć istotne znaczenie w etiologii zespołu metabolicznego. Niemniej jednak, w codziennej praktyce lekarskiej nie są one rutynowo wykonywane. Tym samym, uzasadnionym wydaje się przeprowadzanie pogłębionej diagnostyki, z uwzględnieniem oznaczeń różnych form witaminy D, wapnia i PTH, zwłaszcza u osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych. Działania te mogą przyczynić się do wdrożenia postępowań terapeutycznych, mających na celu wyrównanie poziomów tych związków oraz ograniczenie towarzyszących im negatywnych skutków zdrowotnych.

IV. ŻYWIENIE OSÓB Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Terapia zespołu metabolicznego poza metodami farmakologicznymi powinna się opierać przede wszystkim na modyfikacji stylu życia, w tym zmianie nawyków żywieniowych. Farmakoterapia obejmuje odrębne leczenie poszczególnych wykładników tego zespołu, tzn. otyłości, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Bazowym elementem terapii nefarmakologicznej powinna być eliminacja określonych czynników środowiskowych, odgrywających znaczącą rolę w patogenezie tego schorzenia. Zalicza się do nich niedostateczną aktywność fizyczną oraz nieprawidłowy sposób odżywiania, polegający na stosowaniu niewłaściwie skomponowanej diety. Niezdrowy tryb życia w perspektywie długoterminowej prowadzi do rozwoju nadwagi i otyłości, które leżą u podłoża nieprawidłowości metabolicznych [Bator E. et al. 2014].

Odpowiednio zbilansowana dieta, dostosowana do indywidualnych potrzeb organizmu postrzegana jest jako element terapeutyczny wielu chorób. Jest to prosta i bezpieczna metoda profilaktyki oraz leczenia zaburzeń dietozależnych, która może przyczynić się m.in. do ich remisji. Właściwie skomponowana dieta powinna opierać się na wytycznych Instytutu Żywności i Żywienia, w których przedstawiono tzw. piramidę (por. ryc. 3) oraz 10 zasad zdrowego żywienia („Normy żywienia dla populacji Polski” z 2017 roku). Wytyczne te, łącznie z codzienną aktywnością fizyczną są podstawą zapobiegania otyłości i jej powikłań. Zgodnie z zalecaniami, właściwe żywienie powinno opierać się na warzywach i owocach oraz produktach pełnoziarnistych. Z kolei, wśród ograniczeń znalazła się podaż mięsa, tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, węglowodanów prostych i słodczy oraz soli kuchennej. Należy wypijać około 1,5 l wody dziennie i wystrzegać się spożywania napojów alkoholowych. Odpowiednio skomponowana dieta osoby dorosłej powinna zawierać 10-20% (0,9 g/kg m.c./dobę) energii pochodzącej z białek, 20-35% energii pochodzącej z tłuszczów (w tym 250 mg kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 tj. eikozapentaenowego – EPA i dokozaheksaenowego – DHA) oraz 45-65% energii pochodzącej w węglowodanów. Dobowe spożycie błonnika pokarmowego powinno wynosić minimum 25 g. W przypadku witamin i składników mineralnych, ich podaż uzależniona jest od wieku, płci czy stanu fizjologicznego. Przykładowo, zalecane dzienne spożycie witaminy D wraz z dietą, dla zdrowej osoby dorosłej, powinno kształtować się na poziomie 15 µg cholekalcyferolu [Jarosz M. et al. 2017].

**CO TO JEST PIRAMIDA
ZDROWEGO ŻYWIENIA
I AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ?**

Jest to jak najprostsze i jak najkrótsze ogólne przedstawienie kompleksowej idei żywienia, której realizacja daje szansę na zdrowe długie życie oraz zachowanie sprawności intelektualnej i fizycznej do późnych lat życia.

**JAK ROZUMIEĆ
/ CZYTAĆ PIRAMIDĘ?**

Piramida to graficzny opis odpowiednich proporcji różnych, niezbędnych w codziennej diecie, grup produktów spożywczych. Im wyższe piętro piramidy, tym mniejsza ilość i częstota spożywania produktów z danej grupy żywności.

**DO KOGO KIEROWANA
JEST PIRAMIDA?**

Piramida kierowana jest do osób zdrowych w celu zachowania dobrego stanu zdrowia.

Należy pamiętać, że w przypadku współistnienia chorób cywilizacyjnych (typu otyłość, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, osteoporoza) konieczna może być modyfikacja proponowanych zaleceń w porozumieniu z lekarzem i dietetykiem.



SPOŻYWANIE ZALECANYCH W PIRAMIDZIE PRODUKTÓW SPOŻYWCZYCH W ODPOWIEDNICH IŁOŚCIACH I PROPORCJACH ORAZ CODZIENNA AKTYWNOŚĆ SĄ KLUCZEM DO ZDROWIA I DOBREGO SAMOPOCZUCIA.

Ryc. 3. Piramida zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej z 2017 roku

Źródło: www.izz.waw.pl (data wejścia - 10.04.2018 r.).

Prawidłowe nawyki żywieniowe związane są ze stosowaniem zróżnicowanej i zbilansowanej diety, co osiągnąć można poprzez wprowadzanie do codziennych racji żywnościowych pokarmów z wszystkich grup produktów spożywczych w odpowiedniej ilości i proporcji. W populacji osób z zespołem metabolicznym zwykle popełniane są liczne błędy dietetyczne. Zalicza się do nich przede wszystkim zwiększoną konsumpcję żywności wysoko przetworzonej, bogatej w tłuszcze nasycone i nienasycone o konfiguracji *trans*, cukry proste oraz o niskiej zawartości witamin, składników mineralnych i błonnika pokarmowego. Ponadto, do innych błędów należą: nieregularność spożywanych posiłków i zbyt długie odstępy czasowe między nimi, brak spożycia I i/lub II śniadania, podjadanie czy nadmierna konsumpcja pokarmów w godzinach wieczornych i nocnych. Wskutek tego, dieta osób

cierpiących z powodu otyłości i innych chorób dietozależnych ma zazwyczaj właściwości adipogenne i aterogenne [Bator E. et al. 2014].

Modyfikacja stylu życia osób z zespołem metabolicznym obejmuje normalizację masy ciała (np. poprzez stosowanie diety redukcyjnej) oraz zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę (m.in. w wyniku włączenia aktywności fizycznej). Zaleca się stopniową redukcję masy ciała, tzn. o 7-10% wyjściowej wagi w ciągu 6-12 miesięcy, uzyskaną poprzez zmniejszenie dobowej kaloryczności diety o 500-1000 kcal, co umożliwia utratę rzędu 0,5 kg – 1 kg na tydzień (1 kg tkanki tłuszczowej odpowiada ok. 7000 kcal). Z kolei rekomendowany czas aktywności fizycznej wynosi 30-45 minut/dobę. Zalecenia żywieniowe dla osób z nadmierną masą ciała oraz zaburzeniami metabolicznymi tożsame są z tymi dla populacji ogólnej, jednakże dieta powinna być dobierana indywidualnie i charakteryzować się odpowiednią kalorycznością oraz zawartością składników odżywczych [Ostrowska L. 2011].

W żywieniu pacjenta z MetS podstawowym źródłem białka powinny być produkty pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Wskazane jest spożywanie roślin strączkowych, orzechów, drobiu, cielęciny, ryb oraz mlecznych produktów fermentowanych o ograniczonej zawartości tłuszczu. Zasadniczym źródłem energii powinny być węglowodany złożone, obfitujące we włókno pokarmowe, składniki mineralne oraz witaminy z grupy B. Z kolei spożycie węglowodanów prostych oraz sacharozy powinno stanowić nie więcej niż 10% ogólnej energii [Jarosz M. et al. 2017; Ostrowska L. 2011]. Istotną rolę stanowi konsumpcja produktów o niskim indeksie glikemicznym (zwłaszcza w przypadku osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej), które warunkują mniej gwałtowne zmiany poziomu glukozy we krwi po spożyciu określonych pokarmów. Do tej grupy produktów zalicza się m.in. przetwory zbożowe pełnoziarniste, jabłka, grejpfruty, warzywa zielone czy niskotłuszczowe produkty mleczne [Ostrowska L. 2011].

W profilaktyce i terapii zespołu metabolicznego warto zadbać o prawidłową podaż błonnika pokarmowego, którego wysokie spożycie odwrotnie koreluje z występowaniem nadwagi i otyłości. Potencjalny mechanizm jego działania związany jest z ograniczeniem wchłaniania składników pokarmowych (głównie tłuszczów), regulacją apetytu i homeostazy energetycznej, jak również oddziaływaniem na mikrobiotę jelitową. Ponadto, błonnik korzystnie wpływa na normalizację glikemii oraz stężenie lipidów, głównie poprzez modyfikację ilości wchłoniętych węglowodanów oraz zwiększenie wydalania kwasów żółciowych wraz z kałem [Chen J.P. et al. 2018].

Ważnym składnikiem pokarmowym, którego zawartość w diecie osób z zespołem metabolicznym powinna być odpowiednio zbilansowana nie tylko pod względem ilości, ale i jakości są tłuszcze. Ograniczeniu uleg powinny tłuszcze nasycone, takie jak: tłuste mięsa, smalec, śmietana czy olej palmowy i kokosowy na rzecz zwiększonej podaży wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Spożycie zarówno tych pierwszych, jak i izomerów *trans* nienasyconych kwasów tłuszczowych powinno być tak niskie, jak jest to możliwe do osiągnięcia w jadłospisie zapewniającym odpowiednią wartość żywieniową. Spożycie kwasu linolowego (LA) z rodziny omega-6 należy kształtować na poziomie 4% zapotrzebowania energetycznego, a kwasu α -linolenowego (ALA) z rodziny omega-3 na poziomie 0,5% energetyczności diety. Do rodziny kwasów tłuszczowych omega-3 zaliczane są wcześniej wspomniane kwasy EPA i DHA, które obecne są przede wszystkim w tłustych rybach morskich. Kwasy te wykazują szereg właściwości prozdrowotnych, m.in. działają kardioprotekcyjnie, antyaterogennie i przeciwzapalnie, dlatego warto zadbać o ich prawidłową podaż w diecie osób z zespołem metabolicznym [Jarosz M. et al. 2017; Ostrowska L. 2011].

Dobrze zbilansowana dieta powinna opierać się na spożywaniu około 400 g warzyw i owoców dziennie (w proporcji $\frac{3}{4}$ warzywa i $\frac{1}{4}$ owoce), w co najmniej 5 porcjach [Jarosz M. et al. 2017]. Ich korzystne działanie opiera się na dostarczaniu do organizmu różnorodnych witamin (w tym antyoksydacyjnych) i składników mineralnych, jak również związków bioaktywnych, które wpływają pozytywnie na stan zdrowotny człowieka. Te ostatnie, zawarte są w żywności funkcjonalnej. Do grupy produktów żywnościowych zawierających substancje bioaktywne wykorzystywane w profilaktyce i terapii zespołu metabolicznego wymienia się m.in. aronię czarnoowocową, granat, morwę białą, ekstrakt z zielonej herbaty, czosnek, tłuste ryby morskie. Produkty te zawierają związki aktywne biologicznie, takie jak polifenole (w tym resweratrol, kwercetynę, galusan epigallokatechiny - EGCG), allicynę (fitoncyd) czy kwasy tłuszczowe o konfiguracji omega-3 [Patti A.M. et al. 2018; Sicińska P. et al. 2015].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że poprzez udział aronii czarnoowocowej w stymulacji syntezy tlenku azotu (NO), ujemnie skorelowanego z poziomem endoteliny-1, owoc ten charakteryzuje się działaniem hipotensyjnym. Zaobserwowano także, że wyciąg z tej aronii normalizuje gospodarkę lipidową wpływając na obniżenie stresu oksydacyjnego i ponownie wzrost wytwarzania NO [Broncel M. et al. 2010]. Duże zainteresowanie badaczy w kontekście potencjalnego wykorzystania związków bioaktywnych w terapii zespołu metabolicznego dotyczy ekstraktu z zielonej herbaty. Stanowi ono skoncentrowane źródło

antyoksydantów w postaci katechin (przede wszystkim EGCG), które hamują chroniczny stan zapalny oraz stres oksydacyjny w organizmie człowieka. Z prac eksperymentalnych wynika, że picie zielonej herbaty lub stosowanie jej ekstraktu znamienne przyczynia się do redukcji zawartości tkanki tłuszczowej, a tym samym masy ciała [Mousavi A. et al. 2013]. Ponadto, wśród osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym, suplementacja ekstraktu z zielonej herbaty przyczyniła się do zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego krwi, normalizacji profilu lipidowego oraz obniżenia stężenia glukozy we krwi [Bogdański P. et al. 2012]. Innym produktem żywnościowym o działaniu prozdrowotnym jest czosnek. Dane z badań klinicznych wskazują, że spożywanie sproszkowanej formy tego warzywa, bogatej w związki siarki i allicynę, istotnie obniża wartości zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi [Gomez-Arbelaez D. et al. 2013]. Z kolei suplementacja kwasami tłuszczowymi omega-3 przyczynia się do poprawy gospodarki lipidowej, tj. obniżenia poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów oraz wzrostu stężenia frakcji HDL. Ponadto, kwasy te ograniczają uszkodzenia wywołane stresem oksydacyjnym oraz przyczyniają się do zwiększenia aktywności enzymów przeciwutleniających (np. dysmutazy ponadtlenkowej) [Sicińska P. et al. 2015]. Wśród związków o potencjalnym działaniu terapeutycznym w zespole metabolicznym wymienia się również witaminy D (m.in. poprzez efekt antyadipogenny) i E (właściwości przeciwutleniające) oraz składniki mineralne, takie jak wapń (poprawa profilu metabolicznego), cynk (efekt hipolipemizujący), selen (ograniczenie stresu oksydacyjnego) [Patti A.M. et al. 2018; Sicińska P. et al. 2015].

Jednym z zalecanych sposobów żywienia dla osób z zespołem metabolicznym jest dieta śródziemnomorska. Charakteryzuje się ona wysokim spożyciem warzyw, owoców, produktów zbożowych, oliwy z oliwek (bogatej w jednonienasycone kwasy tłuszczowe) oraz ryb morskich, będącym dobrym źródłem kwasów tłuszczowych omega-3. Znany jest pozytywny wpływ stosowania niniejszej diety w kontekście profilaktyki i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieją również doniesienia świadczące o możliwości wykorzystania tego sposobu żywienia w przypadku leczenia innych chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny [Chudzińska M. et al. 2017].

Badania obserwacyjne wskazują, że stosowanie diety śródziemnomorskiej wśród pacjentów z otyłością sprzyja redukcji masy ciała. Prawdopodobny mechanizm tego zjawiska może być związany ze spożywaniem znacznej ilości produktów pochodzenia roślinnego, bogatych we włókno pokarmowe (dające uczucie sytości), jak również produktów o niskiej gęstości energetycznej i indeksie glikemicznym. Dodatkowo, dieta ta obfituje w

jednonienasycone kwasy tłuszczowe, których podaż z dietą przyczynia się do nasilenia poposiłkowej oksydacji tłuszczów, termogenezy indukowanej pożywieniem oraz nasileniem dobowego wydatku energetycznego [Di Daniele N. et al. 2017; Serra-Majem L. 2008]. W odniesieniu do pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej prowadzi do poprawy profilu metabolicznego oraz pozwala lepiej kontrolować wartości glikemii. Działanie to opiera się na właściwościach przeciwutleniających omawianej diety, które polegają na zmniejszaniu stresu oksydacyjnego oraz reakcji zapalnych, jak również poprawie wrażliwości tkanek na działanie insuliny [Chudzińska M. et al. 2017]. Odpowiedni stosunek kwasów tłuszczowych nasyconych do nienasyconych (zarówno jedno- i wielonienasyconych) warunkuje kardioprotekcyjne właściwości diety śródziemnomorskiej. Ochronne działanie kwasów EPA i DHA polega na modulacji aktywności kanałów sodowo-potasowych oraz wapniowych w komórkach miokardialnych, prowadząc do regulacji pobudliwości elektrycznej i kurczliwości miocytów [Di Daniele N. et al. 2017]. W badaniach mających na celu ocenę wpływu diety śródziemnomorskiej o różnej zawartości tłuszczów i węglowodanów, m.in. na poziomy glikemii, hemoglobiny glikowanej i stężenie triglicerydów u osób z nadwagą i zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 wykazano, że wysoka zawartość kwasów tłuszczowych (do 45%), zwłaszcza jednonienasyconych, najlepiej przyczynia się do poprawy analizowanych parametrów [Elhayany A. et al. 2010]. Biorąc powyższe pod uwagę, terapia żywieniowa pacjentów otyłych z zaburzeniami metabolicznymi, opierająca się na zasadach diety śródziemnomorskiej może przyczynić się do poprawy zarówno samopoczucia, jak i stanu zdrowia oraz pomóc w kształtowaniu prawidłowych nawyków żywieniowych w tej grupie osób.

Podsumowując, niewłaściwy sposób odżywiania jest istotną przyczyną chorób o podłożu metabolicznym. W grupie osób z zespołem metabolicznym często stwierdza się popełnianie błędów dietetycznych, predysponujących m.in. do nadmiernej masy ciała, insulinooporności czy dyslipidemii. Analiza nawyków żywieniowych oraz ich modyfikacja poprzez opracowywanie indywidualnych planów żywieniowych oraz promowanie świadomości na temat roli żywienia może przyczyniać się do profilaktyki i terapii omawianego zespołu.

Analizy antropometryczne obejmują techniki i metody pomiarowe, które umożliwiają badanie cech mierzalnych organizmu ludzkiego oraz ich zmienność w rozwoju osobniczym człowieka. Ocena cech mierzalnych, tj. pomiarów ciała (masy i wysokości, obwodów talii i bioder, grubości fałdów skórno-tłuszczowych), jak również obliczanie na ich podstawie podstawowych wskaźników antropometrycznych – BMI, WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) i WHtR (z ang. *Waist-Height Ratio*) są szeroko wykorzystywane do ewaluacji występowania nadwagi i otyłości. Analizy te cechują się łatwością wykonania, jak również posiadają wysoką wartość prognostyczną w odniesieniu do występowania wykładników zespołu metabolicznego. Wśród metod diagnostycznych stosowanych w określaniu składu ciała, w tym zawartości tkanki tłuszczowej, wykorzystywane są takie metody jak absorpcjometria promieniowania X o dwóch energiach (z ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry – DXA*), pomiar z użyciem impedancji bioelektrycznej (z ang. *Bioelectrical Impedance Analysis – BIA*), jak również techniki obrazowe, tj. tomografia komputerowa (z ang. *Computed Tomography – CT*) i rezonans magnetyczny (z ang. *Magnetic Resonance Imaging – MRI*) [Lizak D. et al. 2016].

Analiza masy i wysokości ciała człowieka umożliwia ocenę tempa rozwoju dzieci i młodzieży, jak również ocenę wymiarów ciała osób dorosłych. Masa ciała powinna być mierzona za pomocą legalizowanej wagi elektronicznej (z dokładnością do 0,1 kg), natomiast wysokość ciała z wykorzystaniem stadiometru (z dokładnością do 0,1 cm). Określenie zakresu wartości referencyjnych dla masy ciała następuje w oparciu o ustalone empirycznie wartości, które zależą od płci, wieku i wysokości ciała. Należy zaznaczyć, że wartości te odnoszą się do wyników badań obejmujących duże populacje, w których wykonano pomiary antropometryczne. Za prawidłową masę ciała przyjmuje się wartość średnią tego parametru, jak również na tej podstawie ustala się zakresy norm. Innym pomiarem antropometrycznym o silnej właściwości prognostycznej nadwagi i otyłości jest obwód talii. Jej pomiaru dokonuje się w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym grzebieniem kości biodrowej. Zgodnie ze wspomnianymi wcześniej wytycznymi rozpoznania zespołu metabolicznego (wg IDF oraz AHA/NHLBI z 2009 roku), wartości większe bądź równie 80 cm w przypadku kobiet oraz 94 cm w odniesieniu do mężczyzn (dla populacji europejskiej) wiążą się z wyższym ryzykiem oraz częstością występowania epizodów sercowo-

naczyniowych. Wśród cech mierzalnych człowieka dokonuje się także pomiarów obwodu bioder, na wysokości krętarzy większych, a ponadto fałdów skórno-tłuszczowych (za pomocą fałdomierza) [Lizak D. et al. 2016].

Pomiary cech mierzalnych umożliwiają obliczenie tzw. wskaźników antropometrycznych. Bazowym oraz najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej oraz naukach o zdrowiu jest wskaźnik BMI (Queteleta). Jest on obliczany na podstawie ilorazu masy ciała (wyrażonej w kilogramach) do kwadratu wysokości ciała (podawanego w metrach) (por. ryc. 4). W analizach diagnostycznych, epidemiologicznych i przesiewowych wartości BMI dodatkowo korelują z zawartością tkanki tłuszczowej [Peeters A. et al. 2016].

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{(\text{wysokość ciała [m]})^2}$$

Ryc. 4. Wzór na wskaźnik masy ciała – BMI

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: World Health Organization 1995.

Opracowanie zakresów wartości wskaźnika BMI (por. tab. 3) posłużyło do oceny stanu odżywienia osób z różną masą ciała, a zatem wyodrębnienia populacji z nadwagą i otyłością [WHO 1995]. Należy mieć na uwadze, iż wskaźnik masy ciała służy do ewaluacji osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób cywilizacyjnych, u podłoża których leży nadmierna masa ciała, natomiast nie może być używany do określania zawartości tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczenia w organizmie człowieka [Stupnicki R. et al. 2016].

Tabela 3.

Klasyfikacja wskaźnika BMI

Klasyfikacja BMI wg WHO	Zakresy BMI (kg/m ²)
Niedowaga	<18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5-24,9
Nadwaga	25-29,9
Otyłość I stopnia	30-34,9
Otyłość II stopnia	35-39,9
Otyłość III stopnia	≥40

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: World Health Organization 1995.

Wskaźnikiem umożliwiającym ocenę rozmieszczenia tkanki tłuszczowej jest WHR. Obliczany jest on na podstawie stosunku obwodu talii do bioder (por. ryc. 5). Wartości tego parametru dla kobiet powyżej 0,8 i 1 dla mężczyzn (wg WHO) świadczą o wisceralnym (brzusznym) typie otyłości. Trzewne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej predysponuje do zwiększonego rozwoju zaburzeń metabolicznych. Zaobserwowano, że istnieje związek pomiędzy stosunkiem obwodu talii do bioder a ryzykiem chorób o podłożu sercowo-naczyniowym w większości grup etnicznych [WHO 2011].

$$\text{WHR} = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{\text{obwód bioder [cm]}}$$

Ryc. 5. Wzór na wskaźnik talia-biodra – WHR

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: World Health Organization 2011.

Innym wskaźnikiem antropometrycznym jest WHtR, który obliczany jest na podstawie ilorazu obwodu talii do wysokości ciała (por. ryc. 6). Przyjmuje się, że wartość tego wskaźnika powyżej 0,5 świadczy o otyłości wisceralnej, jak również jest dobrym predyktorem występowania nieprawidłowości towarzyszącej nadmiarowi adipocytów [Bulum T. et al. 2016].

$$\text{WHtR} = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{\text{wysokość ciała [cm]}}$$

Ryc. 6. Wzór na wskaźnik talia-wzrost – WHtR

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Bulum T. et al. 2016.

W wyniku prowadzonych analiz antropometrycznych nieustannie tworzone są kolejne wskaźniki antropometryczne, takie jak np. BAI (z ang. *Body Adiposity Index*) czy ABSI (z ang. *A Body Shape Index*). Opisane wskaźniki antropometryczne różnią się między sobą m.in. metodologią obliczeń czy możliwościami w ocenie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, jednakże służą do rozpoznawania nadwagi oraz otyłości i charakteryzują się znaczną wartością użytkową [Ji M. et al. 2017; Lizak D. et al. 2016].

Do metod diagnostycznych mających na celu ocenę składu ciała zalicza się DXA oraz bioimpedancję elektryczną. Ta pierwsza opiera się na rejestracji różnic w absorpcji promieniowania X przechodzącego przez różne tkanki w organizmie człowieka. Metoda ta

uznana została za „złoty standard” w oznaczaniu tkanki tłuszczowej. Pozwala ona na ewaluację masy zarówno tkanki tłuszczowej, jak i pozostałych tkanek, tj. kostnej i mięśniowej. Jednakże, ze względu na znaczne koszty oraz inwazyjność (związaną z narażeniem na promieniowanie X), w praktyce klinicznej jest ona rzadko wykorzystywana [Shepherd J.A. et al. 2017]. Alternatywą do tej metody jest wykorzystanie techniki z użyciem bioimpedancji elektrycznej. Ta nieinwazyjna analiza polega na wykorzystaniu oporu elektrycznego, przechodzącego przez wszystkie tkanki organizmu różniące się zawartością wody. Poprzez analizę tych różnic określa się skład ciała badanych, tzn. zawartość tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała, na którą składa się tkanka mięśniowa, kostna oraz ilość wody w organizmie. Dokonując pomiaru bioimpedancji elektrycznej należy uwzględnić płeć, wiek, masę i wysokość ciała oraz aktywność fizyczną badanych. Zaletą tej metody jest bezpieczeństwo oraz szybkość pomiarów, natomiast wśród jej ograniczeń wymienia się zmienność wyników w zależności od użytego urządzenia pomiarowego, bądź czynników takich jak wcześniejszy wysiłek fizyczny czy spożycie posiłku. Zaleca się, aby u danego pacjenta wykorzystywać jedno urządzenie pomiarowe, natomiast analiza powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi producenta (np. w przypadku Bodystatu wykorzystanego w niniejszym opracowaniu najlepiej, aby pomiar był wykonany rano na czczo, w pozycji leżącej) [Peeters A. et al. 2016].

Do technik obrazowych, umożliwiających określenie tkanki tłuszczowej zarówno w narządach, jak i przestrzeni pozaotrzewnowej wymienia się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny. Pozwalają one uzyskać przekrój z dowolnego miejsca w ciele człowieka, a tym samym zobrazować rozmieszczenie tkanek miękkich. Jednakże, wykonanie CT wiąże się z dużą dawką promieniowania, a MRI jest nadal kosztowne w związku z czym, techniki te rzadko wykorzystywane są w diagnostyce i terapii otyłości [Utkualp N. 2015].

Reasumując, opisane analizy antropometryczne umożliwiają diagnostykę osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych. Większość z opisanych metod koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej oraz dostarcza informacji na temat stopnia otyłości. Z drugiej strony należy nadmienić, że wyniki uzyskane z wykorzystaniem poszczególnych technik nie są identyczne, ponieważ każda z nich posiada swoiste ograniczenia wynikające z ogółu zjawisk fizycznych towarzyszących wykonywanym pomiarom. Niemniej jednak, analizy antropometryczne wydają się być cennym uzupełnieniem badań prowadzonych nad otyłością i zespołem metabolicznym [Lizak D et al. 2016; Peeters A. et al. 2016].

B. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

I. CELE BADAŃ DOŚWIADCZALNYCH

Pora wskazać na związki między częścią pogładową i doświadczalną. Etiopatogeneza zespołu metabolicznego jest złożona i nie w pełni poznana. Obejmuje ona powiązane ze sobą czynniki o charakterze prozapalnym, diabeto- i aterogennym, a u jej podłoża leży nadmierna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. W diagnostyce, terapii, a także profilaktyce powikłań zespołu metabolicznego wykorzystuje się badania antropometryczne, biochemiczne i żywieniowe. Pierwsze z nich dostarczają informacji na temat stopnia otyłości. Charakteryzują się one jednak znacznym zróżnicowaniem, wynikającym z ograniczeń poszczególnych technik badawczych. Z kolei, badania biochemiczne obejmują zwykle ocenę profilu lipidowego i glikemii, pomijając czynniki, na które w ostatnim czasie zwraca się szczególną uwagę, tj. stężenie różnych form witaminy D, białek ją wiążących, a także wapnia i parathormonu. W zakresie analiz żywieniowych zauważa się potrzebę eliminacji błędów dietetycznych, które predysponują do nadmiernej masy ciała, insulinooporności i dyslipidemii. W związku z powyższym, celami badań doświadczalnych jest:

1. Identyfikacja odrębności biochemicznych u osób z zespołem metabolicznym, w tym analiza stężeń we krwi różnych frakcji witaminy D (25(OH)D, frakcji wolnych i biodostępnych) oraz jej białek transportowych (białka wiążącego witaminę D, albumin), a także wapnia i parathormonu.
2. Ocena sposobu odżywiania oraz przydatności wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym.
3. Określenie zależności pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi oraz wynikami analiz żywieniowych i antropometrycznych a składowymi zespołu metabolicznego.

Biorąc powyższe pod uwagę, w pracy wyodrębniono następujące hipotezy badawcze:

1. Osoby z zespołem metabolicznym charakteryzują się nieprawidłowościami w zakresie stężeń we krwi różnych frakcji witaminy D, jej białek transportowych, a także wapnia i parathormonu.
2. W grupie z zespołem metabolicznym wyniki analiz żywieniowych wskażą na niewłaściwy sposób odżywiania się tych osób.
3. Wyniki analiz antropometrycznych potwierdzą użyteczność wykonywania pomiarów cech mierzalnych organizmu i składu ciała w diagnostyce zespołu metabolicznego.

II. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – Uchwała nr 491 z 10 maja 2012 roku z późniejszym jej uzupełnieniem – Uchwała nr 456 z dnia 14 maja 2014 roku (por. załącznik 1). Uczestnictwo w analizach było dobrowolne i potwierdzone pisemną zgodą złożoną przez każdego z uczestników badania (por. załącznik 2). Ponadto, analizy przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.

1. Badana populacja

Badaniami objęto łącznie 125 osób rasy kaukaskiej w wieku (średnia \pm SD) $45,49 \pm 8,34$ lat. Spośród 105 zarejestrowanych pacjentów z zespołem metabolicznym, 85 osób (36 kobiet i 49 mężczyzn) w wieku $46,94 \pm 8,46$ lat, spełniających ściśle kryteria włączenia i wyłączenia zostało zakwalifikowanych do badań (grupa badana – MetS+). Byli to pacjenci Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Ponadto, do analiz włączono 40 osób (21 kobiet i 19 mężczyzn) w wieku $42,40 \pm 7,38$ lat bez cech zespołu metabolicznego (grupa porównawcza – MetS-). Byli to ochotnicy, którzy wyrazili chęć przystąpienia do badań. Rekrutację osób do grup badanej i porównawczej prowadzono równoległe przez okres 29 miesięcy począwszy od lutego 2013 r. Ogólną charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Ogólna charakterystyka badanej populacji

Parametr		MetS+ (n=85)		MetS- (n=40)		Całość (n=125)	
		n	%	n	%	n	%
Płeć	Kobiety	36	42,4	21	52,5	57	45,6
	Mężczyźni	49	57,6	19	47,5	68	54,4
Okres rekrutacji do badań	Zima	44	51,8	20	50	64	51,2
	Lato	41	48,2	20	50	61	48,8

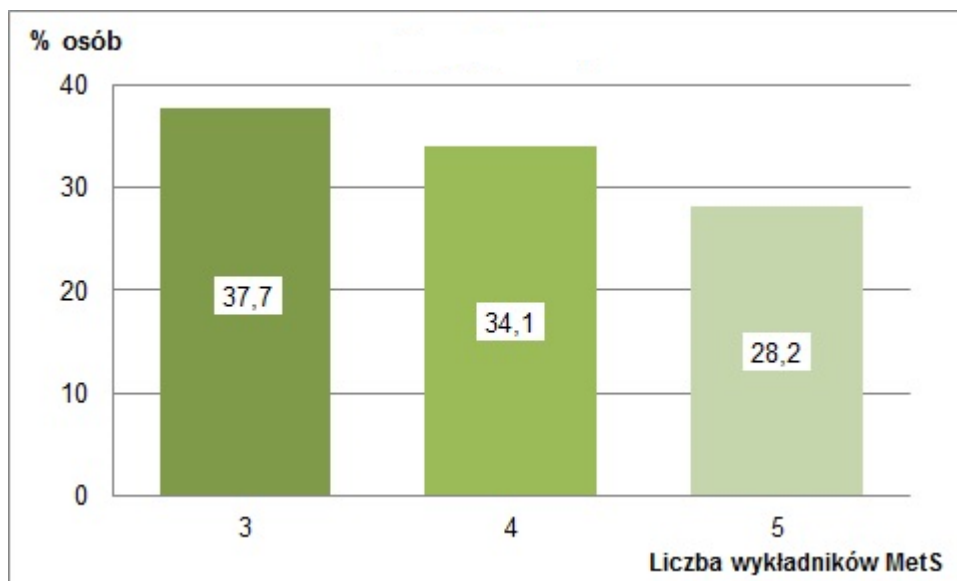
Wartości parametrów przedstawiono w postaci liczby osób (n) oraz jako odsetek badanych (%); MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Kryterium włączenia do grupy badanej obejmowało wiek pomiędzy 30 a 60 r.ż. oraz rozpoznanie zespołu metabolicznego, w oparciu o wytyczne *International Diabetes Federation* oraz *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* [Alberti K.G. et al. 2009], tj. występowanie u danej osoby co najmniej trzech z pięciu wykładników tego zespołu:

- obwodu talii powyżej 94 cm dla mężczyzn i 80 cm dla kobiet,
- podwyższonej wartości glikemii na czczo ($\geq 5,6$ mmol/L),
- podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi ≥ 130 mmHg dla ciśnienia skurczowego krwi i ≥ 85 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego krwi,
- hipertriglicerydemii ($\geq 1,7$ mmol/L),
- obniżonej wartości stężenia cholesterolu HDL $< 1,0$ mmol/L dla mężczyzn i $< 1,3$ mmol/L dla kobiet.

Kryterium włączenia do grupy porównawczej obejmowało wiek pomiędzy 30 a 60 r.ż. oraz brak zespołu metabolicznego. Z kolei, wśród kryteriów wykluczenia z badań uwzględniono: wtórne postacie otyłości i nadciśnienia tętniczego, zaburzenia czynności wątroby, nerek, nadnerczy oraz tarczycy, dodatni wywiad w kierunku występowania chorób nowotworowych i autoimmunologicznych, występowanie choroby alkoholowej bądź objawów ostrej infekcji w okresie minimum trzech miesięcy przed analizami, insulinoterapię, przyjmowanie jakichkolwiek suplementów diety w ostatnim półroczu poprzedzającym analizę. Ponadto, u żadnej z osób nie stwierdzono ograniczeń, które mogłyby wpłynąć na endogenną syntezę witaminy D (np. unieruchomienie, częste hospitalizacje, sterydoterapia bieżąca i w przeszłości). Do badań nie zostały włączone osoby stosujące terapię hormonami płciowymi oraz kobiety w ciąży lub w okresie laktacji, ze względu na możliwość uzyskania niemiarodajnych wyników badań (m.in. VDBP).

Do grupy badanej włączono tym samym osoby charakteryzujące się występowaniem trzech, czterech lub pięciu wykładników zespołu metabolicznego (por. ryc. 7). Zgodnie z ww. definicją omawianego zespołu, u wszystkich osób z tej grupy (n=85, 100%) zaobserwowano występowanie zwiększonego obwodu talii, natomiast 83 (97,6%) pacjentów cierpiało z powodu nadciśnienia tętniczego. U 66 (77,6%) osób stwierdzono podwyższone stężenie triglicerydów, a u 55 (64,7%) badanych obniżony poziom frakcji HDL cholesterolu. Ponadto, u 45 (52,9%) uczestników glikemia na czczo przekraczała wartości referencyjne.



Ryc. 7. Odsetek osób z grupy badanej (MetS+) posiadających trzy, cztery lub pięć wykładników zespołu metabolicznego

2. Metodyka badań

Przed przeprowadzeniem analiz, od każdego z uczestników badania zebrano wywiad dotyczący zdiagnozowanych chorób oraz przyjmowanych leków. W przypadku osób z zespołem metabolicznym, analizie poddano także historyczną oraz aktualną dokumentację medyczną. U każdej z osób, po zakwalifikowaniu do badań (na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia), wykonano określone pomiary i badania.

2.1. Pomiary antropometryczne oraz ciśnienia tętniczego krwi

Podczas pomiarów antropometrycznych, pacjenci będący na czczo ubrani byli w lekką odzież wierzchnią. Masę ciała mierzono za pomocą legalizowanej wagi elektronicznej (SECA 285 Wireless, Hamburg, Germany) z dokładnością do 0,1 kg, natomiast wysokość ciała z wykorzystaniem stadiometru z dokładnością do 0,1 cm. Wykonano pomiary obwodu talii (mierzonych w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żeberowego i górnym grzebieniem kości biodrowej) i bioder (na wysokości krętarzy większych), a uzyskane wyniki wykorzystano do obliczenia wskaźników BMI, WHR i WHtR (por. rozdział V). Dodatkowo wykonano pomiary składu ciała badanych, tj. oceniono zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz wody przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej z wykorzystaniem aparatu Bodystat 1500 (Bodystat Ltd., UK). Zgodnie z wytycznymi

producenta, każdemu z pacjentów przyklejono łącznie cztery elektrody (po dwie na prawej dłoni i stopie). Do aparatu wprowadzono dane dotyczące masy i wysokości ciała, płci oraz stopnia aktywności fizycznej badanych, a kolejno po przeprowadzeniu pomiaru dokonano odczytu zawartości tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała uczestników badania oraz ich całkowitego wydatku energetycznego.

Po 10-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej, zgodnie z wytycznymi *European Society of Hypertension i European Society of Cardiology* [Mancia G. et al. 2013], dokonano 3-krotnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi przy pomocy certyfikowanego sfigmomanometru (model 705IT, Omron Corporation, Kyoto, Japan). Biorąc pod uwagę wartości trzech wykonanych pomiarów, obliczono średnie ciśnienie tętnicze skurczowe oraz rozkurczowe.

2.2. Pomiary biochemiczne i obliczenia matematyczne

Próbki krwi żyłnej pobrano od każdego z uczestników będących na czczo, po całonocnym spoczynku. Większość analiz biochemicznych przeprowadzono niezwłocznie po pobraniu krwi, natomiast część próbek niezbędna do późniejszych oznaczeń została odpowiednio zabezpieczona i zamrożona w temperaturze -20°C . Badania biochemiczne wykonane zostały w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Mikrobiologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu oraz Zakładzie Biologii Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Analizy glikemii oraz profilu lipidowego oznaczono na analizatorze Cobas c firmy Roche Diagnostic GmbH (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Oznaczenie glukozy w surowicy krwi żyłnej przeprowadzono z wykorzystaniem referencyjnej metody enzymatycznej z heksokinazą. W przypadku konieczności przeliczenia wartości glikemii z mg/dL na mmol/L zastosowano przelicznik 0,05551.

Laboratoryjny zakres referencyjny: 70-99 mg/dL (glikemia na czczo $< 5,6$ mmol/L).

Stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz triglicerydów oznaczono przy użyciu kolorymetrycznych metod enzymatycznych z wykorzystaniem testów komercyjnych. W przypadku konieczności przeliczenia wartości cholesterolu całkowitego, frakcji HDL oraz LDL z mg/dL na mmol/L zastosowano przelicznik 0,02586, natomiast w przypadku triglicerydów wynosił on 0,0114.

Laboratoryjne zakresy referencyjne:

- cholesterol całkowity: 115-190 mg/dL (< 5 mmol/L),
- HDL: ≥ 45 mg/dL ($\geq 1,2$ mmol/L) dla kobiet i ≥ 40 mg/dL (≥ 1 mmol/L) dla mężczyzn,
- LDL: < 115 mg/dL (< 3 mmol/L),
- triglicerydy: 40-149 mg/dL ($\leq 1,7$ mmol/L).

Całkowite stężenie 25(OH)D (25-hydroksyergokalcyferolu i 25-hydroksycholekalcyferolu) w surowicy krwi oceniono metodą elektrochemiluminescencyjną na immunoanализatorze Cobas e (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Zasada pomiaru 25(OH)D polegała na inkubacji próbki z odczynnikiem do wstępnego przygotowania próbki (ditiotritolem), co umożliwia oddzielenie witaminy D od białka ją wiążącego. Kolejno następowała inkubacja próbki ze znakowanym rutenem białkiem wiążącym witaminę D i ponownie utworzenie kompleksu 25(OH)D-VDBP, który był wyznakowany. Następnie dodawane były cząsteczki opłaszczone streptawidyną i znakowaną biotyną. Utworzony został kompleks złożony ze znakowanych rutenem białek wiążących witaminę D i biotynyłowanej 25(OH)D, która wiązała się z fazą stałą poprzez oddziaływanie biotyny i streptawidyny. Docelowo, mieszanina umieszczana była w komorze pomiarowej, w której cząsteczki niezwiązane są usuwane, natomiast reszta została przyciągnięta do elektrody pomiarowej za pomocą magnezu. Po przyłożeniu napięcia, indukowana była reakcja elektrochemiluminescencji i emisja fotonu mierzona przez fotopowielacz. Wyniki odczytywane były na podstawie krzywej kalibracyjnej oraz wzorcowej, które wykreślane były dla danego czynnika. Zgodnie z rekomendacjami z 2018 roku stężenie 25(OH)D we krwi poniżej 10 ng/mL (25 nmol/L) tożsamy jest z rozpoznaniem znacznego deficytu witaminy D, stężenie w zakresie >10-20 ng/mL (>25-50 nmol/L) wskazuje na niedobory tej witaminy, natomiast jej poziom w przedziale >20-30 ng/mL (>50-75 nmol/L) uznawany jest za suboptymalny, aczkolwiek niewystarczający. Optymalne stężenie witaminy D we krwi powinno mieścić się w przedziale >30-50 ng/mL (>75-125 nmol/L). Wartości 25(OH)D pomiędzy >50 a 100 ng/mL (>125-250 nmol/L) wskazują na wysoki, lecz niepowodujący negatywnych konsekwencji zdrowotnych, poziom tego związku, a stężenie powyżej >100 ng/mL (>250 nmol/L) postrzegane jest jako potencjalnie toksyczne [Płudowski P. et al. 2018]. Celem przeliczenia wartości 25(OH)D z ng/mL na nmol/L użyto przelicznika 2,50.

Laboratoryjny zakres referencyjny: 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L).

Stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) oraz białka wiążącego witaminę D (VDBP) zostało przeprowadzone z wykorzystaniem testów immunoenzymatycznych zgodnie z wytycznymi producentów (Future Diagnostics Solutions B.V., Wijchen, Netherlands – W25(OH)D oraz DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany – VDBP). Mocno wiążące płytki mikrotitracyjne z pierwszym przeciwciałem (specyficznym dla badanego białka) inkubowano z surowicą krwi (zawierającą antygen, czyli mierzone białko) bądź standardem o geometrycznie wzrastającym stężeniu, następnie z drugim przeciwciałem (znakowanym odpowiednio kompleksem streptawidyna-peroksydaza dla W25(OH)D lub peroksydazą w przypadku VDBP) i ostatecznie z substratem dla chromogenu. Po odpowiednich czasach inkubacji na poszczególnych etapach oznaczeń, płytki wypłukano buforem płuczającym, a reakcję zatrzymano przy użyciu kwasowego roztworu stopującego. Absorbancję standardów odczytano na czytniku mikroplatek MR-96 firmy CLINDIAG SYSTEMS B.V.B.A. (Pollare, Belgium), a następnie wykreślono 4-parametrowe krzywe wzorcowe dla oznaczanych cząsteczek (z zastosowaniem programu Sigma Plot 11.00 software) oraz określono stężenie wolnej witaminy D i białka wiążącego witaminę D w surowicy krwi. W celu przeliczenia wartości VDBP z mg/dL na $\mu\text{mol/L}$ użyto przelicznika 0,194.

Laboratoryjny zakres referencyjny dla W25(OH)D: brak wytycznych producenta.

Laboratoryjny zakres referencyjny dla VDBP: 20-55 mg/dL (3,9-10,7 $\mu\text{mol/L}$).

Oznaczenie stężenia wapnia całkowitego wykonano metodą kompleksometryczną wg Schwarzenbach'a z o-krezoloftaleiną (o-CPC) z zastosowaniem systemu Roche/Hitachi Cobas e (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Jony wapnia reagując z o-CPC w zasadowym środowisku tworzyły fioletowy kompleks, a intensywność jego zabarwienia była proporcjonalna do stężenia badanych jonów, które mierzone są fotometrycznie.

Laboratoryjny zakres referencyjny: 2,15-2,5 mmol/L.

Pomiar stężenia parathormonu przeprowadzono z wykorzystaniem metody elektrochemiluminescencji "ECLIA" na immunoanalyzerze Cobas e (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). W teście tym, do oznaczenia parathormonu natywnego użyto technikę pomiarową typ sandwich, w której biotynylowane monoklonalne przeciwciało oraz monoklonalne przeciwciało znakowane kompleksem rutenu (przeciwciała swoiste dla PTH) tworzą kompleks sandwich. Kolejno dodawane były mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną, która wiązały się z fazą stałą. Mieszanina przenoszona była do komory

pomiarowej, a następnie wyniki odczytywano w oparciu o krzywe kalibracyjne. Celem przeliczenia wartości PTH z pg/mL na pmol/L użyto przelicznika 0,106.

Laboratoryjny zakres referencyjny: 15-65 pg/mL (1,6-6,9 pmol/L).

Do pomiaru stężenia albumin zastosowano automatyczną technikę z użyciem zieleni bromokrezolowej (Abbott Laboratories, Irving, Texas, U.S.A.), w wyniku której powstawał barwny kompleks. Wartość absorbancji tego kompleksu (mierzonej przy długości fali wynoszącej 628 nm) była wprost proporcjonalna do stężenia albumin w badanej próbce. W przypadku konieczności przeliczenia wartości stężenia albumin z g/dL na $\mu\text{mol/L}$ zastosowano przelicznik 145.

Laboratoryjny zakres referencyjny: 3,5-5 g/dL.

Na podstawie niżej podanego wzoru [Bikle D.D. et al. 1986] matematycznie obliczono stężenie wolnej frakcji witaminy D – $W_{\text{obl}25(\text{OH})\text{D}}$:

$$\text{wolna matematycznie obliczona witamina D} = W_{\text{obl}25(\text{OH})\text{D}} [\text{pmol/l}] = \frac{25(\text{OH})\text{D}}{1 + (6 \times 10^3 \times [\text{albuminy}] + (7 \times 10^8 \times [\text{VDBP}])}$$

Ponadto, wykorzystując stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D, określono stężenie biodostępnych frakcji witaminy D, odpowiednio według równań [Vermeulen A. et al. 1999]:

$$\text{biodostępna frakcja witaminy D obliczona na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D} = B_{25(\text{OH})\text{D}} [\text{nmol/l}] = (K_{\text{alb}} \times [\text{albuminy}] + 1) \times [W_{25(\text{OH})\text{D}}],$$

$$\text{biodostępna frakcja witaminy D obliczona na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D} = B_{\text{obl}25(\text{OH})\text{D}} [\text{nmol/l}] = (K_{\text{alb}} \times [\text{albuminy}] + 1) \times [W_{\text{obl}25(\text{OH})\text{D}}],$$

gdzie K_{alb} to stała wiązania 25(OH)D z albuminami ($6 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}$).

2.3. Analizy żywieniowe

Ocenie poddano sposób żywienia wszystkich osób uczestniczących w badaniu. Przeprowadzono prospektywne analizy żywieniowe z wykorzystaniem metody bieżącego notowania, polegającej na uzupełnieniu 3-dniowego dzienniczka żywieniowego (por.

załącznik 3), w tym jednego z dnia świątecznego. Osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu, zostały odpowiednio przeszkolone przez dietetyka i zaopatrzone w „Album fotografii produktów i potraw”, celem poprawnego uzupełnienia arkuszy żywieniowych. Uzyskane informacje przeanalizowano przy użyciu programu komputerowego Dietetyk 15,5. Analizowane grupy porównano pod kątem stopnia realizacji zapotrzebowania na poszczególne składniki pokarmowe. Ponadto, analizy umożliwiły określenie udziału poszczególnych grup składników pokarmowych w diecie pacjentów, z uwzględnieniem spożycia białek, tłuszczu, węglowodanów oraz wybranych makro- i mikroelementów (w tym m.in. witaminy D, wapnia i fosforu) wraz z dietą.

2.4. Analizy statystyczne

Uzyskane wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej, obejmującej elementy statystyki opisowej oraz procedury statystyczne, m.in. analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych). Dla zmiennych ilościowych, dla których spełnione były warunki rozkładu normalnego i jednorodności wariancji (wg testu Levene'a) zastosowano test t-Studenta, natomiast w przypadku analiz odbiegających od rozkładu normalnego wykorzystano nieparametryczny test U Manna-Whitneya. Dodatkowo dla grup zmiennych zależnych wykonano test Wilcoxon. W celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi niezależnymi ilościowymi a dychotomiczną zmienną zależną zastosowano regresję logistyczną, natomiast krzywe ROC wykorzystano do znalezienia najlepszego parametru diagnostycznego zespołu metabolicznego. Opracowanie statystyczne wyników zostało przeprowadzone z wykorzystaniem programu MS Excel oraz STATISTICA 12 (StatSoft Inc.). Normalność rozkładu danych dla małych grup została sprawdzona z zastosowaniem testu Shapiro-Wilka, natomiast dla dużych grup z wykorzystaniem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Jako istotny statystycznie przyjęto poziom znamienności $p < 0,05$.

III. WYNIKI

1. Wyniki analiz antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego krwi

Wyniki analiz antropometrycznych wskazały na istnienie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wymiarów ciała uczestników badania, należących odpowiednio do grupy badanej lub porównawczej, co wynika z charakterystyki niniejszych grup. Różnice te dotyczyły masy oraz obwodów ciała, jak również obliczonych na ich podstawie wskaźników antropometrycznych, tj. BMI, WHR i WHtR (por. tab. 5). Nie wykazano istnienia różnic w przypadku wysokości ciała uczestników badania.

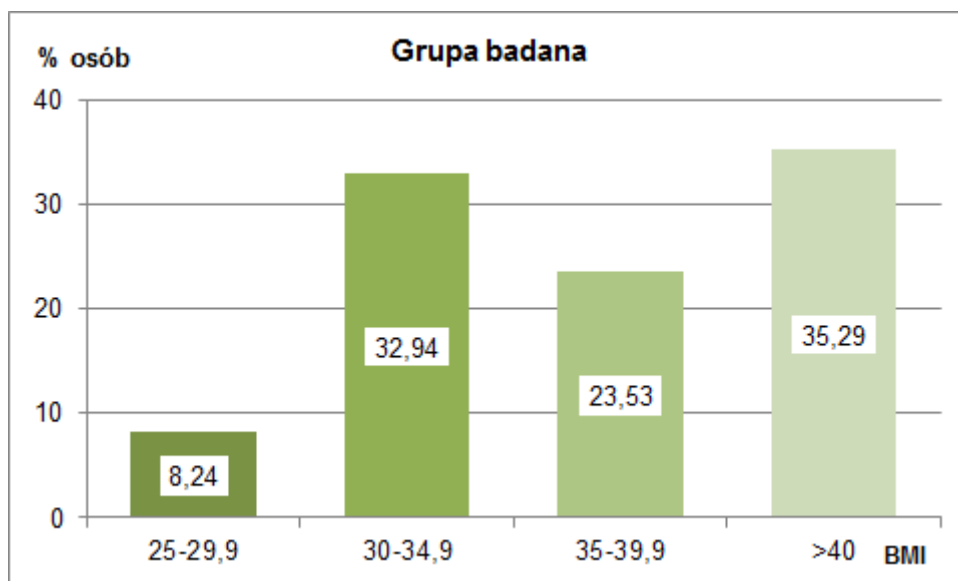
Obliczony na podstawie masy oraz wysokość ciała wskaźnik BMI, wskazał na przynależność do grupy badanej (MetS+) osób o różnym stopniu otyłości. 8,24% populacji z tej grupy charakteryzowało się występowaniem nadwagi, kolejno 32,94% otyłości I stopnia, 23,53% otyłości II stopnia, a 35,29% otyłości III stopnia (por. ryc. 8), stanowiącej istotne zagrożenie zarówno dla zdrowia, jak i życia pacjentów. W grupie porównawczej (MetS-) znaczna część osób cechowała się prawidłowymi wartościami wskaźnika BMI.

Tabela 5.

Antropometryczna charakterystyka badanej populacji

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Masa ciała (kg)	112,26 ± 22,18	72,53 ± 14,57	<0,0001*
Wysokość ciała (cm)	172,98 ± 9,30	170,83 ± 9,86	0,2390*
Obwód talii (cm)	117,88 ± 14,37	83,35 ± 10,81	<0,0001*
Obwód bioder (cm)	119,14 ± 12,96	99,58 ± 6,57	<0,0001*
BMI (kg/m ²)	37,40 ± 6,22	24,64 ± 3,09	<0,0001*
WHR	0,99 ± 0,09	0,83 ± 0,07	<0,0001*
WHtR	0,68 ± 0,08	0,49 ± 0,05	<0,001*

Wartości parametrów przedstawiono jako średnie ± SD; p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; BMI (z ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała; WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) – wskaźnik talia-biodra; WHtR (z ang. *Waist-Height Ratio*) – wskaźnik talia-wzrost.



Ryc. 8. Procentowy rozkład BMI w grupie badanej (MetS+)

Skład ciała osób z grupy badanej oraz porównawczej (zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz wody - mierzonych metodą bioimpedancji elektrycznej) był znacząco różny (por. tab. 6). W przypadku pacjentów z zespołem metabolicznym procentowa zawartość tkanki tłuszczowej znacznie przekraczała granice normy (zależne od wieku oraz płci tj. 20-30% dla kobiet, 12-20% dla mężczyzn [Murawska-Ciałowicz E. 2017]), natomiast w grupie MetS- u większości osób wartości te mieściły się w zakresach referencyjnych. Ponadto, w odniesieniu do beztłuszczowej masy ciała oraz zawartości wody w organizmie, parametry te były istotnie obniżone u osób z zespołem metabolicznym, w porównaniu do uczestników bez tego zespołu.

Tabela 6.

Skład ciała osób z grupy badanej i porównawczej

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Zawartość tkanki tłuszczowej (%)	42,80 ± 8,44	24,71 ± 6,13	<0,0001*
Zawartość tkanki tłuszczowej (kg)	45,60 (36,90; 62,30)	18,00 (13,48; 23,35)	<0,0001**
Zawartość beztłuszczowej masy ciała (%)	57,18 ± 8,42	75,29 ± 6,13	<0,0001*

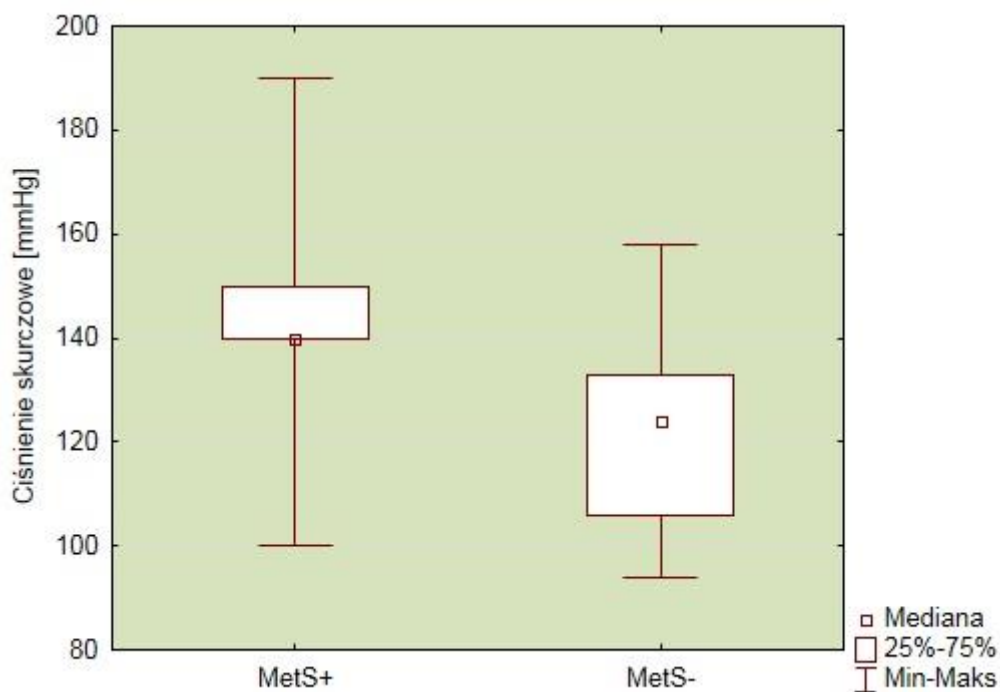
Cd. tabeli 6 s. nast.

Cd. tabeli 6.

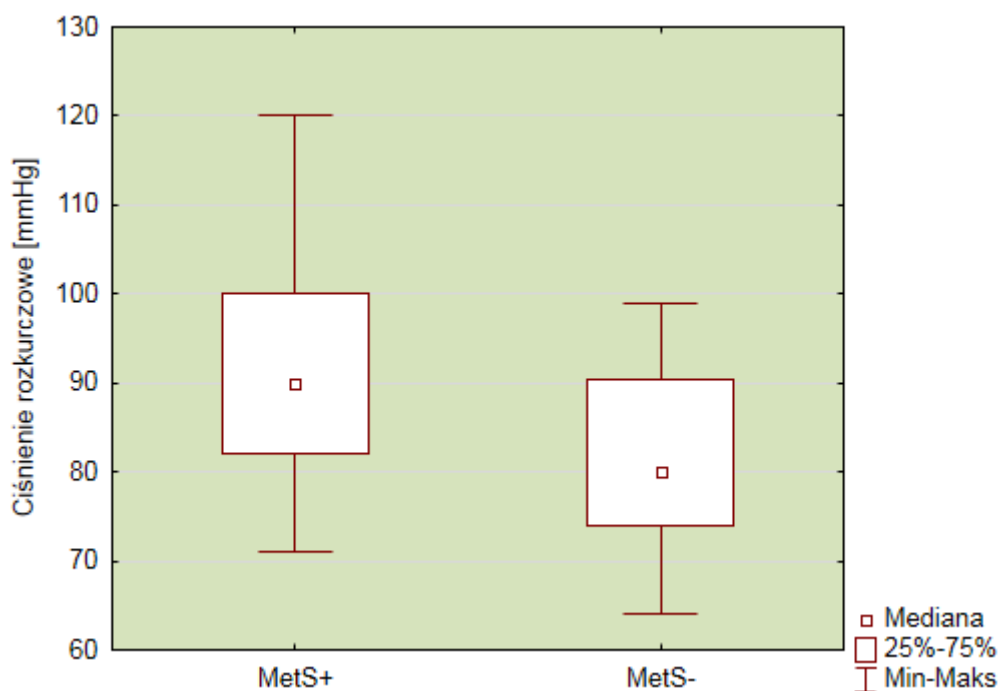
Zawartość beztłuszczowej masy ciała (kg)	65,60 (52,70; 71,30)	49,95 (46,13; 64,75)	<0,0001**
Zawartość wody (%)	40,68 ± 5,03	54,76 ± 5,34	<0,0001*
Zawartość wody (kg)	45,00 (39,60; 48,70)	37,25 (34,28; 44,73)	<0,0001**

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (\pm SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Pomiary wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP) pomiędzy analizowanymi grupami były istotnie statystycznie różne (test U Manna-Whitneya, $p < 0,0001$). Mediana (25%; 75% kwartyli) skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie MetS+ wyniosła 140,0 (140,0; 150,0) mmHg, a w grupie MetS- 124,0 (106,0; 132,5) mmHg (por. ryc. 9). W odniesieniu do wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, jego mediana u osób z zespołem metabolicznym wyniosła 90,0 (82,0; 100,0) mmHg, natomiast u osób bez tego zespołu 80,0 (74,5; 90,25) mmHg (por. ryc. 10).



Ryc. 9. Ciśnienie tętnicze skurczowe krwi u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$



Ryc. 10. Ciśnienie tętnicze rozkurczowe krwi u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$

2. Wyniki analiz biochemicznych

Charakterystyka biochemiczna badanej populacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami MetS+ vs MetS- w zakresie median stężeń wykładników zespołu metabolicznego, tj. frakcji cholesterolu HDL, triglicerydów (por. ryc. 11) i glukozy (por. tab. 7), a ponadto w przypadku średniego stężenia albumin. Takich zależności nie zaobserwowano w odniesieniu do średnich stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, a także w stosunku do mediany stężenia wapnia i średniego poziomu parathormonu.

Tabela 7.

Charakterystyka biochemiczna osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-)

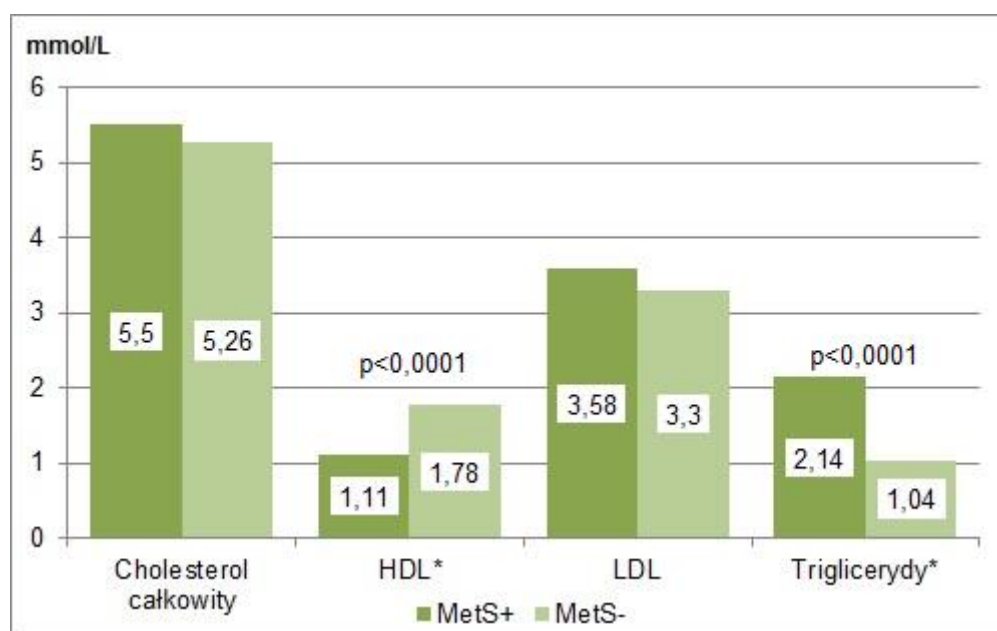
Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Cholesterol całkowity (mmol/L)	5,50 ± 1,27	5,26 ± 0,84	0,2753*
HDL cholesterol (mmol/L)	1,11 (0,92; 1,28)	1,78 (1,33; 1,95)	<0,0001**
LDL cholesterol (mmol/L)	3,58 ± 1,22	3,30 ± 0,79	0,1918*

Cd. tabeli 7 s. nast.

Cd. tabeli 7.

Triglicerydy (mmol/L)	2,14 (1,61; 2,63)	1,04 (0,77; 1,39)	<0,0001**
Glukoza (mmol/L)	5,65 (5,21; 6,09)	5,00 (4,55; 5,38)	<0,0001**
Wapń (mmol/L)	2,39 (2,32; 2,52)	2,42 (2,37; 2,49)	0,5149**
Parathormon (pmol/L)	4,26 ± 1,75	4,26 ± 1,40	0,9985*
Albuminy (µmol/L)	624,86 ± 35,14	660,84 ± 38,28	<0,0001*

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (±SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości.



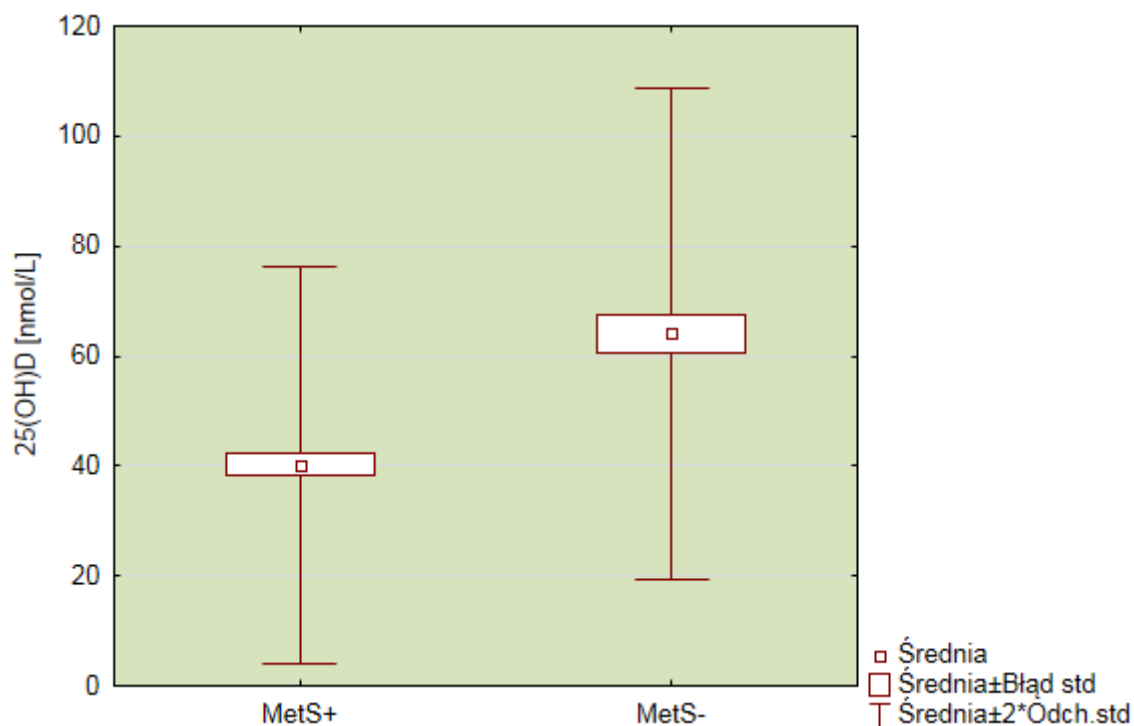
Ryc. 11. Porównanie średnich lub median* stężeń składowych profilu lipidowego osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-)

3. Porównanie stężeń różnych frakcji witaminy D oraz białka wiążącego witaminę D

Średnie stężenie (±SD) 25(OH)D u wszystkich uczestników badania wynosiło 47,88 (±22,38) nmol/L. U osób z zespołem metabolicznym stwierdzono niższe średnie

stężenie witaminy D niż w przypadku osób bez tego zespołu ($40,25 \pm 18,02$ nmol/L MetS+ vs $64,10 \pm 22,29$ nmol/L MetS-; test t-Studenta; $p < 0,0001$; por. ryc. 12).

Zgodnie z rekomendacjami [Płudowski P. et al. 2018], dotyczącymi oceny statusu witaminy D w organizmie człowieka, jej niedobór (z wartościami poniżej 50 nmol/L) dotyczył 40% badanych i był on częstszy w grupie osób z zespołem metabolicznym (47,06% MetS+ vs 25% MetS-). Wartości referencyjne stężenia witaminy D (>75 nmol/L) osiągnęło natomiast 3,53% osób z grupy MetS+ oraz 32,5% z MetS- (por. tab. 8).



Ryc. 12. Stężenie 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$

Tabela 8.

Liczba (n) i odsetek osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-) w zależności od zakresów stężenia witaminy D we krwi

Podział zakresów stężenia witaminy D*	Stężenie 25(OH)D we krwi (nmol/L)	MetS+		MetS-		Łącznie	
		n	%	n	%	n	%
Deficyt	<25	22	25,88	1	2,5	23	18,4
Niedobór	25-50	40	47,06	10	25	50	40

Cd. tabeli 8 s. nast.

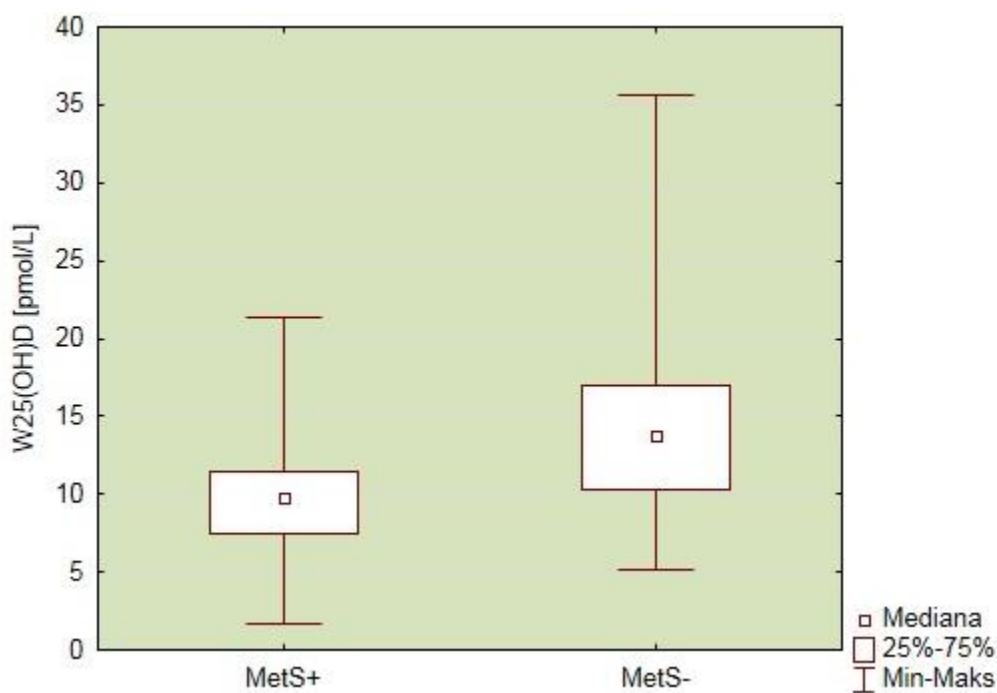
Cd. tabeli 8.

Poziom suboptymalny	50-75	20	23,53	16	40	36	28,8
Poziom referencyjny	75-125	3	3,53	13	32,5	16	12,8

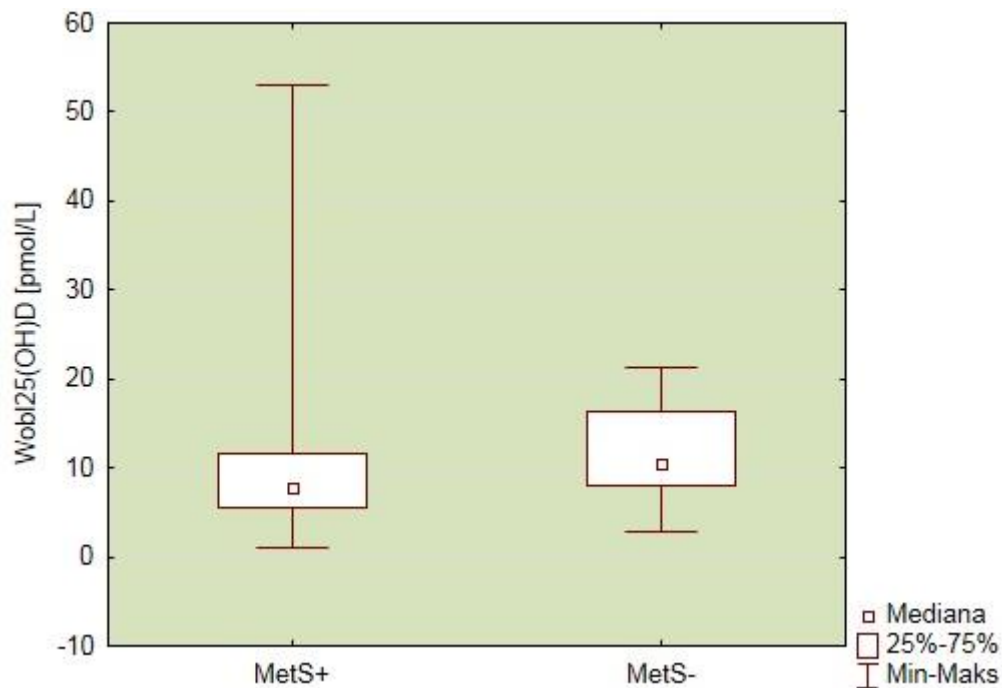
Wartości parametrów przedstawiono w postaci liczby osób (n) oraz jako odsetek badanych (%); MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; 25(OH)D – stężenie 25-hydroksywitaminy D.

*Podział zakresów stężenia witaminy D wg: Płudowski P. et al. 2018.

Różnice median (25%; 75% kwartyli) pomiędzy analizowanymi grupami występowały także w przypadku wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (MetS+ 9,77 (7,46; 11,49) pmol/L vs MetS- 13,80 (10,34; 16,82) pmol/L; test U Manna-Whitneya; $p < 0,0001$, por. ryc. 13), jak również wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (MetS+ 7,82 (5,54; 11,64) pmol/L vs MetS- 10,46 (8,06; 16,28) pmol/L; test U Manna-Whitneya; $p = 0,0017$; por. ryc. 14).

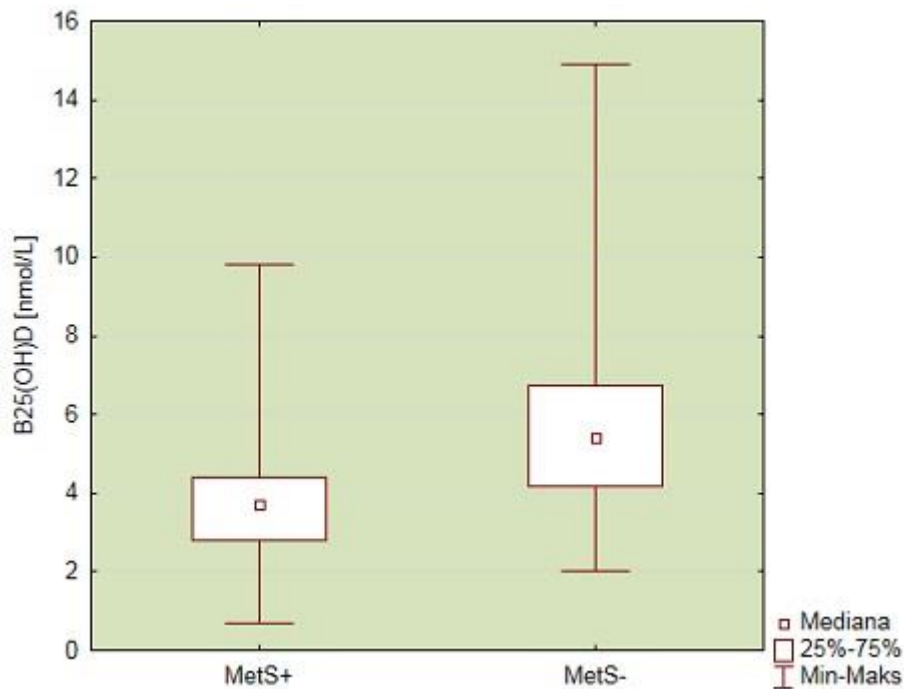


Ryc. 13. Porównanie median stężenia wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w surowicy krwi osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$

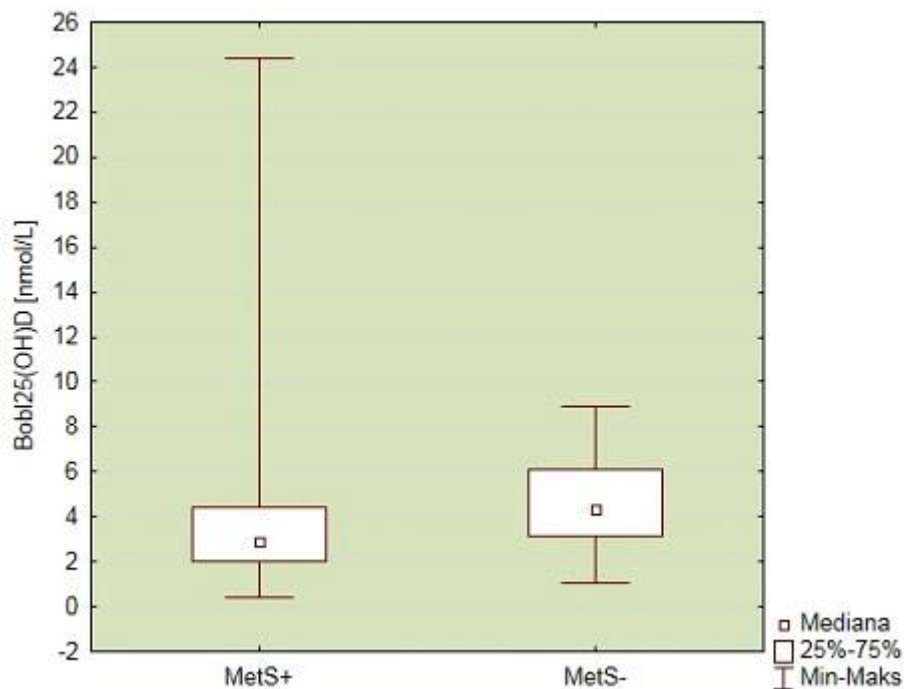


Ryc. 14. Porównanie median stężenia wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($W_{obl}25(OH)D$) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0017$

Obliczona na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D mediana stężenia (25%; 75% kwartył) frakcji biodostępnej tej witaminy była niższa u osób z zespołem metabolicznym w odniesieniu do osób bez tego zespołu (MetS+ 3,74 (2,80; 4,41) nmol/L vs MetS- 5,40 (4,17; 6,71) nmol/L; test U Manna-Whitneya; $p < 0,0001$, por. ryc. 15). Podobna zależność występowała w odniesieniu do frakcji biodostępnej witaminy D, obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (MetS+ 2,88 (2,06; 4,44) nmol/L vs MetS- 4,32 (3,15; 6,13) nmol/L; test U Manna-Whitneya; $p = 0,0003$; por. ryc. 16).



Ryc. 15. Porównanie median stężenia biodostępnej frakcji witaminy D (B25(OH)D) obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$



Ryc. 16. Porównanie median stężenia biodostępnej frakcji witaminy D (Bobl25(OH)D) obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0003$

W prezentowanych badaniach wykazano, iż w grupie osób bez zespołu metabolicznego istnieją różnice median dla zmiennych powiązanych, tj. wolnej bezpośrednio oznaczonej w surowicy krwi witaminy D oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (test Wilcoxon; $p = 0,0285$; por. tab. 9). Różnice te występowały także w odniesieniu do biodostępnych frakcji tych witamin, obliczonych odpowiednio na podstawie stężeń wolnych witamin D – oznaczonej we krwi bądź matematycznie obliczonej (test Wilcoxon; $p = 0,0315$). Tym samym, w przypadku osób bez zespołu metabolicznego występowały różnice w zakresie stężeń wolnych i biodostępnych frakcji witaminy D. Różnice te wynikały z metody oceny tych parametrów (analizy laboratoryjnej lub obliczeń matematycznych). Jednocześnie, takich zależności nie zaobserwowano w przypadku pacjentów z zespołem metabolicznym.

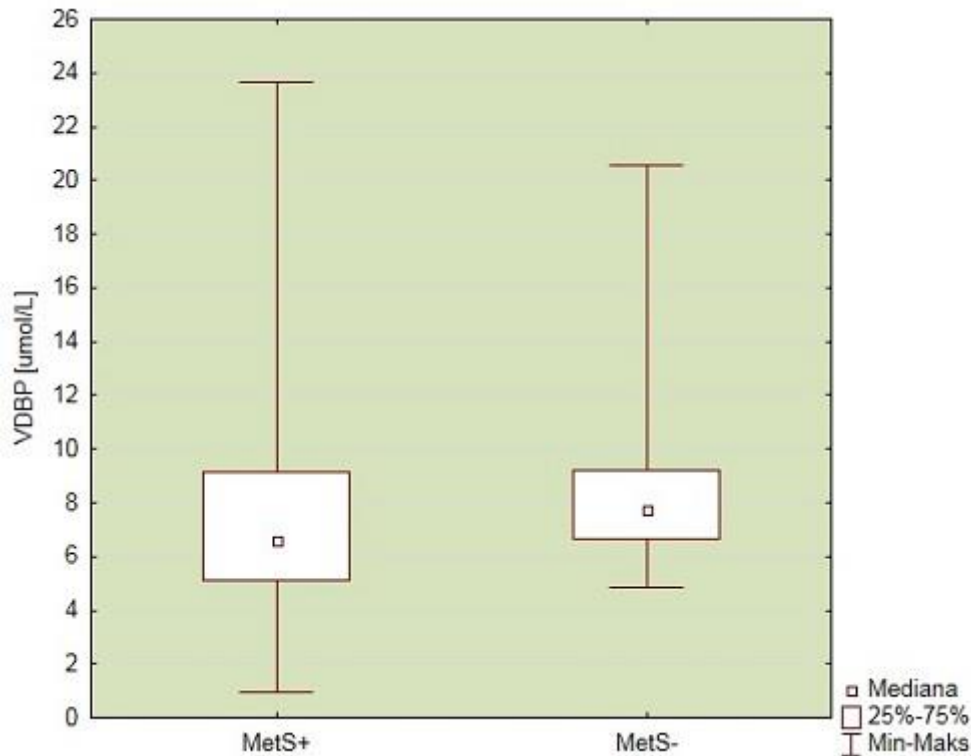
Tabela 9.

Porównanie median (25%; 75% kwartył) stężeń wolnych i biodostępnych frakcji witaminy D w zależności od metody ich oceny

Grupa	Parametr (jednostka)	Mediana	25% kwartył	75% kwartył	p
MetS+	W25(OH)D (pmol/L)	9,77	7,46	11,49	0,1203
	W _{obl} 25(OH)D (pmol/L)	7,82	5,54	11,64	
MetS-	W25(OH)D (pmol/L)	13,80	10,34	16,82	0,0285
	W _{obl} 25(OH)D (pmol/L)	10,46	8,06	16,28	
MetS+	B25(OH)D (nmol/L)	3,74	2,80	4,41	0,1102
	B _{obl} 25(OH)D (nmol/L)	2,88	2,06	4,44	
MetS-	B25(OH)D (nmol/L)	5,40	4,17	6,71	0,0315
	B _{obl} 25(OH)D (nmol/L)	4,32	3,15	6,13	

Wartości parametrów przedstawiono w postaci median (25%; 75% kwartył); p – poziom istotności statystycznej wg testu Wilcoxon dla danych nieparametrycznych dla grupy MetS+ lub MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; B25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; B_{obl}25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; W25(OH)D – stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; W_{obl}25(OH)D – stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano istnienie różnicy median (25%; 75% kwartył) w odniesieniu do stężenia białka wiążącego witaminę D pomiędzy analizowanymi grupami (MetS+ 6,60 (5,13; 9,12) $\mu\text{mol/L}$ vs MetS- 7,76 (6,69; 9,17) $\mu\text{mol/L}$; test U Manna-Whitneya; $p = 0,0418$; por. ryc. 17).



Ryc. 17. Porównanie median stężenia białka wiążącego witaminę D (VDBP) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0418$

4. Wpływ pory roku na stężenie różnych frakcji witaminy D oraz białka wiążącego witaminę D

Biorąc pod uwagę wpływ pory roku na endogenną produkcję witaminy D, w niniejszych badaniach zastosowano podział grup (badanej i porównawczej) uwzględniający miesiąc, w którym nastąpiła kwalifikacja do badań. Do podgrupy zimowej włączono osoby poddane analizom w miesiącach październik-marzec (MetS+ = 44 osoby; MetS- = 20 osób), natomiast do podgrupy letniej przynależały osoby poddane badaniom w okresie od kwietnia do września (MetS+ = 41 osób; MetS- = 20 osób). W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, iż ww. różnice związane z porą roku występowały wyłącznie w przypadku stężenia 25-hydroksywitaminy D u osób bez zespołu metabolicznego (MetS- zima vs MetS- lato; test

t-Studenta; $p = 0,0074$, por. tab. 10). W grupie tej istniała również tendencja do występowania różnic w przypadku wolnej oznaczonej w surowicy krwi witaminy D (MetS- zima vs MetS- lato; test U Manna-Whitneya; $p = 0,0616$) oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (MetS- zima vs MetS- lato; test t-Studenta; $p = 0,0849$). W odniesieniu do pacjentów z zespołem metabolicznym, jak również w przypadku pozostałych analizowanych parametrów w grupie MetS-, innych różnic znamienych statystycznie nie odnotowano.

Tabela 10.

Wpływ pory roku na stężenie różnych frakcji witaminy D i białka wiążącego witaminę D w obrębie grupy osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-)

Parametr (jednostka)	MetS+ (n = 85)		p	MetS- (n = 40)		p
	Zima (n = 44)	Lato (n = 41)		Zima (n = 20)	Lato (n = 20)	
25(OH)D (nmol/L)	41,05±17,70	39,39±18,55	0,6740*	54,92±20,62	73,28±19,91	0,0074*
VDBP (µmol/L)	6,51 (4,86;9,00)	7,14 (5,23;9,12)	0,8638**	7,00 (6,14;9,41)	8,41 (6,94;8,80)	0,3101**
W25(OH)D (pmol/L)	9,58±4,02	10,50±3,78	0,2843*	12,36 (10,05;15,38)	15,24 (11,93;17,98)	0,0616**
B25(OH)D (nmol/L)	3,43 (2,55;4,27)	3,87 (2,87;4,52)	0,2282**	4,88 (3,93;6,34)	5,98 (4,48;7,11)	0,1017**
W_{obl}25(OH)D (pmol/L)	7,68 (5,49;11,71)	7,84 (5,76;11,44)	0,9895**	10,45±4,58	13,16±4,94	0,0849*
B_{obl}25(OH)D (nmol/L)	2,91 (2,05;4,44)	2,88 (2,10;4,30)	0,9404**	4,22±1,88	5,16±2,03	0,1422*

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (\pm SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ zima vs MetS+ lato oraz MetS- zima vs MetS- lato; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; n – liczba osób; 25(OH)D – stężenie 25-hydroksywitaminy D; B25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; B_{obl}25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; VDBP (z ang. *Vitamin D Binding Protein*) – stężenie białka wiążącego witaminę D; W25(OH)D – stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; W_{obl}25(OH)D – stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D.

Dokonując porównania różnych frakcji witaminy D i białka wiążącego witaminę D u pacjentów z zespołem metabolicznym względem osób bez tego zespołu z uwzględnieniem pory roku zaobserwowano, iż w okresie zimowym grupy te (MetS+ zima vs MetS- zima) istotnie statystycznie różniły się stężeniami 25-hydroksywitaminy D (test t-Studenta; $p = 0,0138$), wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (test t-Studenta; $p = 0,0267$) oraz obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej tej witaminy (test U Manna-Whitneya; $p = 0,0035$, por. tab. 11). W przypadku letniej pory roku, różnice pomiędzy analizowanymi grupami (MetS+ lato vs MetS- lato) obejmowały stężenia 25(OH)D (test t-Studenta; $p < 0,0001$), wolnych frakcji witaminy, zarówno oznaczonej (test U Manna-Whitneya; $p = 0,0002$), jak i matematycznie obliczonej (test U Manna-Whitneya; $p = 0,0027$) oraz obliczonych na ich podstawie frakcji biodostępnych (por. tab. 11). Czynnikiem determinującym ilość różnic w okresie letnim, w porównaniu z okresem zimowym, wydaje się być nasłonecznienie oddziałujące na endogenną produkcję witaminy D.

Tabela 11.

Porównanie stężeń różnych frakcji witaminy D i białka wiążącego witaminę D u pacjentów z zespołem metabolicznym (MetS+) względem osób tego zespołu (MetS-) z uwzględnieniem pory roku

Parametr (jednostka)	MetS+ vs MetS- ZIMA		p	MetS+ vs MetS- LATO		p
	MetS+ (n = 44)	MetS- (n = 20)		MetS+ (n = 41)	MetS- (n = 20)	
25(OH)D (nmol/L)	41,05±17,70	54,92±20,62	0,0138*	39,39±18,55	73,28±19,91	<0,0001*
VDBP (µmol/L)	6,51 (4,86;9,00)	7,00 (6,14;9,41)	0,2644**	7,14 (5,23;9,12)	8,41 (6,94;8,80)	0,0895**
W25(OH)D (pmol/L)	9,58±4,02	12,62±5,16	0,0267*	10,92 (8,04;12,07)	15,24 (11,93;17,98)	0,0002**
B25(OH)D (nmol/L)	3,43 (2,55;4,27)	4,88 (3,93;6,34)	0,0035**	3,87 (2,87;4,52)	5,98 (4,48;7,11)	0,0001**

Cd. tabeli 11 s. nast.

Cd. tabeli 11.

W_{obl}25(OH)D (pmol/L)	7,68 (5,49;11,71)	9,70 (7,51;14,01)	0,1579**	7,84 (5,76;11,44)	13,65 (8,99;16,76)	0,0027**
B_{obl}25(OH)D (nmol/L)	2,91 (2,05;4,44)	3,96 (3,07;5,52)	0,0549**	2,88 (2,10;4,30)	5,10 (3,64;6,71)	0,0018**

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (\pm SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ zima vs MetS- zima oraz MetS+ lato vs MetS- lato; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; n – liczba osób; 25(OH)D – stężenie 25-hydroksywitaminy D; B25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; B_{obl}25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; VDBP (z ang. *Vitamin D Binding Protein*) – stężenie białka wiążącego witaminę D; W25(OH)D – stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; W_{obl}25(OH)D – stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D.

5. Wyniki analiz żywieniowych

Poddając analizie sposób żywienia osób z grup badanej oraz porównawczej uwzględniono następujące parametry: całodzienną wartość energetyczną diety, spożycie podstawowych składników pokarmowych (tj. białek, tłuszczów, węglowodanów), wybranych witamin (A, D, E, C, B1, B2, B6, B12) oraz składników mineralnych (wapnia, fosforu, sodu, potasu, żelaza, magnezu, cynku, miedzi). Dane określające średnie dzienne spożycie poszczególnych składników odżywczych uzyskano w wyniku analizy uzupełnionych 3-dniowych dzienników żywieniowych. Ocenie poddano również stopień realizacji zapotrzebowania na poszczególne składniki pokarmowe w odniesieniu do obowiązujących w Polsce „Norm żywienia dla populacji polski” z 2017 roku [Jarosz M. et al. 2017].

Analiza żywieniowa osób z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic w zakresie procentowego udziału energii w diecie pochodzącej z tłuszczów (test t-Studenta; p = 0,0227) oraz węglowodanów (test t-Studenta; p = 0,0096) pomiędzy analizowanymi grupami (por. tab. 12).

Tabela 12.

Średnia dzienna wartość energetyczna diety oraz udział energii z podstawowych składników pokarmowych

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Energia spożyta (kcal)	2143,09 ± 732,12	2222,04 ± 648,49	0,5612*
Białko (% energii)	17,24 ± 4,45	16,72 ± 3,71	0,5269*
Tłuszcze (% energii)	34,89 ± 10,32	30,62 ± 9,23	0,0227*
Węglowodany (% energii)	47,87 ± 10,34	52,66 ± 9,00	0,0096*

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (±SD); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Nie wykazano odrębności dotyczących ilości spożywanych białek, tłuszczów i węglowodanów pomiędzy grupami MetS+ oraz MetS-. Jedyna różnica dotyczyła podaży laktozy (test U Manna-Whitneya; p = 0,0188), a w przypadku sacharozy wystąpiła tendencja do wyższego jej spożycia w przypadku osób bez zespołu metabolicznego (por. tab. 13).

Tabela 13.

Spożycie wybranych składników pokarmowych przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p	
Białko ogółem (g)	81,11 (66,02;105,00)	83,88 (68,41;103,38)	0,8056**	
Tłuszcze ogółem (g)	84,63 ± 42,51	76,70 ± 34,57	0,3050*	
Kwasy tłuszczowe (g)	Nasycone	27,84 (16,05; 41,28)	23,23 (18,37; 30,59)	0,2068**
	Jednonienasycone	33,51 ± 18,48	30,12 ± 15,41	0,3155*
	Wielonienasycone	11,16 (7,41; 19,07)	11,74 (7,33; 18,31)	0,8572**
Cholesterol (mg)	265,50 (160,70; 394,60)	236,24 (152,06; 324,92)	0,2675**	
Węglowodany ogółem (g)	272,99 ± 102,73	300,59 ± 95,72	0,1549*	

Cd. tabeli 13 s. nast.

Cd. tabeli 13.

Laktoza (g)	5,76 (0,97; 10,90)	7,77 (4,07; 13,47)	0,0188**
Sacharoza (g)	34,85 (15,73; 64,54)	49,76 (28,30; 66,03)	0,0707**
Błonnik pokarmowy (g)	21,82 (17,24; 28,01)	24,76 (18,88; 35,72)	0,1166**

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (\pm SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Przeprowadzone analizy żywieniowe wskazały na brak istnienia istotnych statystycznie zależności w zakresie podaży wybranych witamin pomiędzy analizowanymi grupami (por. tab. 14).

Tabela 14.

Spożycie wybranych witamin przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Witamina A - równoważnik retinolu (μg)	660,30 (399,50; 1244,01)	638,83 (387,30; 999,06)	0,6077**
Witamina D (μg)	1,93 (1,16; 3,25)	2,65 (0,82; 4,43)	0,3172**
Witamina E (mg)	9,85 (7,17; 16,36)	11,24 (6,81; 18,22)	0,5015**
Witamina C (mg)	78,13 (44,60; 155,65)	91,01 (43,48; 170,94)	0,9683**
Witamina B1 (mg)	1,29 (0,90; 1,79)	1,24 (0,88; 1,64)	0,3941**
Witamina B2 (mg)	1,34 (1,08; 1,89)	1,37 (1,10; 2,05)	0,5014**
Witamina B6 (mg)	2,01 (1,60; 2,72)	1,94 (1,35; 3,08)	0,7649**
Witamina B12 (μg)	3,03 (2,12; 4,30)	2,77 (2,08; 6,13)	0,6433**

Wartości parametrów przedstawiono w postaci median (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu U Manna-Whitneya** dla rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Nie zaobserwowano występowania różnic dotyczących ilości spożycia wybranych składników mineralnych wraz z dietą przez osoby z grup MetS+ oraz MetS-, aczkolwiek w przypadku wapnia stwierdzono tendencję do niższej jego podaży przez pacjentów z zespołem metabolicznym (por. tab. 15).

Tabela 15.

Spożycie wybranych składników mineralnych przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu

Parametr (jednostka)	MetS+	MetS-	p
Wapń (mg)	529,52 (322,02; 760,80)	654,70 (394,85; 892,49)	0,0821**
Fosfor (mg)	1341,30 (1069,10; 1684,70)	1374,24 (1043,82; 1702,71)	0,8759**
Sód (mg)	2247,36 (1624,69; 3212,59)	2137,55 (1541,19; 2770,76)	0,3669**
Potas (mg)	3427,19 ± 1173,45	3699,42 ± 1453,45	0,2654*
Żelazo (mg)	12,28 ± 4,65	12,25 ± 4,96	0,7930*
Magnez (mg)	336,21 ± 144,90	356,57 ± 159,95	0,4799*
Cynk (mg)	11,30 (8,28; 14,22)	10,74 (8,73; 13,50)	0,3753**
Miedź (mg)	1,23 (1,00; 1,58)	1,24 (1,03; 1,95)	0,4150*

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (±SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli); p – poziom istotności statystycznej wg testu t-Studenta* dla danych parametrycznych (ewentualnie testu Welcha, gdy występowały różnice wariancji) lub testu U Manna-Whitneya** w przypadku rozkładów nieparametrycznych dla grup MetS+ vs MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

Porównując kaloryczność diety uczestników badania w stosunku do zalecanej podaży energii, posłużono się wzorem Harrisa-Benedicta (uwzględniającym masę ciała, wiek oraz wysokość ciała badanych), służącym do obliczenia podstawowej przemiany materii, która po przemnożeniu przez współczynnik aktywności fizycznej umożliwia określenie wartości całkowitej przemiany materii uczestników badania. Biorąc pod uwagę powyższe parametry zaobserwowano, iż w grupie osób z zespołem metabolicznym 82,36% badanych spełniało normy dotyczące dziennej energetyczności diety lub znajdowało się poniżej niej, natomiast

17,64% normę tę przekraczało. W przypadku osób z grupy MetS-, 65% badanych realizowało dzienną normę na energię lub jej nie spełniało, a 35% uczestników badania spożywało ilość energii przekraczającą normę spożycia. W przypadku procentowego dziennego udziału energii pochodzącej z białek (norma – 10-20%), tłuszczów (norma – 20-35%) oraz węglowodanów (norma – 45-65%), wartości te zarówno w przypadku osób z grupy MetS+, jak i MetS- mieściły się w granicach wartości referencyjnych, aczkolwiek należy zauważyć, iż w grupie MetS+ spożycie tłuszczów mieściło się na górnej granicy (por. tab. 12).

W odniesieniu do zalecań dla populacji polskiej [Jarosz M. et al. 2017] dotyczących witamin oraz składników mineralnych wykazano, iż zarówno w przypadku osób z MetS+, jak i MetS-, dzienna podaż witaminy D oraz wapnia nie była realizowana, z kolei dzienne zapotrzebowanie na fosfor zostało przekroczone dwukrotnie (por. tab. 16). Pewne odrębności dotyczące spożycia wybranych witamin i składników mineralnych występowały w przypadku podziału analizowanych grup ze względu na płeć. Dotyczyły one ponownie podaży witaminy D wraz z dietą, w przypadku której zaobserwowano tendencję do wyższego jej spożywania przez mężczyzn w porównaniu do kobiet bez zespołu metabolicznego (MetS- kobiety vs MetS- mężczyźni test U Manna-Whitneya; $p < 0,0545$). Zwraca także uwagę zróżnicowanie w odniesieniu do realizacji norm spożycia przez osoby różnych płci, które dotyczyło dziennego spożycia witamin A i C, żelaza oraz magnezu. Wynika ono z różnych zaleceń dotyczących dziennego zapotrzebowania (z ang. *Recommended Dietary Allowance* – RDA) na wymienione witaminy i składniki mineralne, które jest odmienne dla kobiet oraz mężczyzn.

Tabela 16.

Odsetek realizacji norm spożycia wybranych witamin i składników mineralnych przez kobiety oraz mężczyzn z zespołem metabolicznym lub bez tego zespołu

Parametr (jednostka)		MetS+ (n = 85)		MetS- (n = 40)		Norma spożycia	
		K (n = 36)	M (n = 49)	K (n = 21)	M (n = 19)	K	M
Witamina A - równoważnik retinolu (µg)	µg	722,15 (440,88;921,87)	626,48 (399,00;1308,91)	701,57 (436,63;1030,55)	577,60 (356,12;888,64)	700	900
	% RDA	103,16	69,61	100,22	64,18	µg	µg

Cd. tabeli 16 s. nast.

Cd tabeli 16.

Parametr (jednostka)		MetS+ (n = 85)		MetS- (n = 40)		Norma spożycia	
		K (n = 36)	M (n = 49)	K (n = 21)	M (n = 19)	K	M
Witamina D (µg)	µg	1,98 (1,26; 3,06)	1,85 (1,05; 3,36)	1,14 (0,79; 3,10)	3,01 (2,45; 8,26)	15 µg	
	% AI	13,20	12,33	7,60	20,07		
Witamina E (mg)	mg	9,66 (7,79; 15,53)	10,12 (6,93; 16,40)	11,31 (5,03; 14,19)	11,16 (7,77; 21,09)	8 mg	10 mg
	% AI	120,75	101,20	141,38	111,60		
Witamina C (mg)	mg	95,75 (51,35; 151,77)	77,03 (43,77; 156,22)	103,42 (45,33; 189,53)	57,20 (41,99; 154,24)	75 mg	90 mg
	% RDA	127,67	85,59	137,89	63,56		
Wapń (mg)	mg	542,53 (326,98; 769,41)	526,68 (322,02; 732,05)	669,87 (497,06; 842,10)	504,10 (384,50; 938,80)	1000* mg	
	% RDA	54,25	52,67	66,99	50,41		
Fosfor (mg)	mg	1370,65 (1063,17; 1709,98)	1315,55 (1069,10; 1682,32)	1351,02 (919,76; 1679,41)	1484,40 (1093,87; 2073,75)	700 mg	
	% RDA	195,81	187,94	193,00	212,06		
Żelazo (mg)	mg	11,99 ± 3,67	12,50 ± 5,29	11,69 ± 4,41	13,44 ± 5,47	18* mg	10 mg
	% RDA	66,61	125,00	64,94	134,40		
Magnez (mg)	mg	353,72 ± 167,65	323,35 ± 125,89	328,99 ± 143,97	387,05 ± 174,73	320 mg	420 mg
	% RDA	110,54	76,99	102,81	92,15		

Wartości parametrów przedstawiono w postaci średnich (\pm SD) lub jako mediany (25%; 75% kwartyli) oraz procent realizacji normy spożycia na wybrane witaminy i składniki mineralne przez kobiety oraz mężczyzn w grupach MetS+ oraz MetS-; MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza; n – liczba osób; K – kobiety; M – mężczyźni; AI (z ang. *Adequate Intake*) – wystarczające spożycie; RDA (z ang. *Recommended Dietary Allowance*) – zalecane spożycie.

*Zapotrzebowanie modyfikowane jest w zależności od wieku.

Istotnym wyznacznikiem zdrowego stylu życia jest aktywność fizyczna, która uznawana jest za element profilaktyki wielu chorób cywilizacyjnych. W niniejszych badaniach wykazano, że osoby z grup MetS+ vs MetS- istotnie statystycznie różniły się stopniem aktywności ruchowej (test U Manna-Whitneya; $p < 0,0001$), który został określony w oparciu o subiektywną ocenę uczestników badania. Odsetek osób różniących się stopniem aktywności fizycznej przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17.

Liczba (n) i odsetek osób z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu różniących się stopniem aktywności fizycznej

Aktywność fizyczna	MetS+ (n = 85)		MetS- (n = 40)	
	n	%	n	%
Bardzo niska	23	27,06	0	0,00
Niska	43	50,59	9	22,50
Średnia	15	17,65	21	52,50
Wysoka	4	4,70	9	22,50
Bardzo wysoka	0	0,00	1	2,5

Wartości parametrów przedstawiono w postaci liczby (n) oraz odsetka badanych (%); MetS+ – grupa badana; MetS- – grupa porównawcza.

6. Korelacje pomiędzy biochemicznymi, żywieniowymi i antropometrycznymi uwarunkowaniami zespołu metabolicznego

W całej badanej populacji parametry antropometryczne (tj. masa ciała, obwód talii, BMI, WHR oraz zawartość tkanki tłuszczowej) istotnie statystycznie korelowały z biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego (ujemnie ze stężeniem cholesterolu HDL, dodatnio ze stężeniem triglicerydów i glikemią) oraz wartościami ciśnienia tętniczego krwi (por. tab. 18).

Tabela 18.

Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego i wartościami ciśnienia tętniczego krwi w całej badanej populacji

Parametry (jednostki)	Masa ciała (kg)		Obwód talii (cm)		BMI (kg/m ²)		WHR		Tkanka tłuszczowa (%)	
	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p
SBP (mmHg)	0,46*	0,0001	0,45*	0,0001	0,44*	0,0001	0,40*	0,0001	0,40*	0,0001
DBP (mmHg)	0,36	0,0001	0,40	0,0001	0,36	0,0001	0,35	0,0001	0,35	0,0001
HDL (mmol/L)	-0,51*	0,0001	-0,54*	0,0001	-0,49*	0,0001	-0,58*	0,0001	-0,38*	0,0001
Triglicerydy (mmol/L)	0,40	0,0001	0,45	0,0001	0,33	0,0001	0,55	0,0001	0,25	0,0001
Głukoza (mmol/L)	0,48	0,0001	0,49	0,0001	0,49	0,0001	0,43	0,0001	0,39	0,0001

r_p – współczynnik korelacji liniowej Pearsona dla rozkładów parametrycznych; r_s – współczynnik korelacji rangowej Spearmana* dla rozkładów nieparametrycznych; p – poziom istotności statystycznej; BMI (z ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała; DBP (z ang. *Diastolic Blood Pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; SBP (z ang. *Systolic Blood Pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; HDL (z ang. *High Density Lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) – wskaźnik talia-biodra.

Stężenie 25(OH)D oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D i jej frakcji biodostępnej istotnie ujemnie korelowało z masą ciała, obwodem talii oraz wskaźnikami BMI, WHR i WHtR. Stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D oraz obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej ponownie znamienne ujemnie korelowało z wybranymi wymiarami ciała, natomiast w odniesieniu do wskaźników antropometrycznych takie zależności występowały w przypadku BMI oraz WHtR. Z kolei stężenie białka wiążącego witaminę D ujemnie korelowało z masą ciała, obwodem talii oraz BMI (por. tab. 19).

Tabela 19.

Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a różnymi frakcjami witaminy D i białkiem wiążącym witaminę D w całej badanej populacji

Parametry (jednostki)	Masa ciała (kg)		Obwód talii (cm)		BMI (kg/m ²)		WHR		WHtR	
	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p
25(OH)D (nmol/L)	-0,42	0,0001	-0,47	0,0001	-0,46	0,0001	-0,30	0,001	-0,49	0,0001
W25(OH)D (pmol/L)	-0,29	0,001	-0,33	0,0001	-0,36	0,0001	-0,17	0,053	-0,37	0,0001
B25(OH)D (nmol/L)	-0,30	0,001	-0,34	0,0001	-0,37	0,0001	-0,17	0,051	-0,39	0,0001
W_{obl}25(OH)D (pmol/L)	-0,19*	0,0361	-0,26*	0,0041	-0,26*	0,0032	-0,25*	0,0056	-0,29*	0,0012
B_{obl}25(OH)D (nmol/L)	-0,21*	0,0206	-0,27*	0,0021	-0,28*	0,0014	-0,25*	0,0041	-0,30*	0,0006
VDBP (μmol/L)	-0,22*	0,0156	-0,18*	0,0389	-0,19*	0,0347	-0,06*	0,5205	-0,17*	0,0549

r_p – współczynnik korelacji liniowej Pearsona dla rozkładów parametrycznych; r_s – współczynnik korelacji rangowej Spearmana* dla rozkładów nieparametrycznych; p – poziom istotności statystycznej; 25(OH)D – stężenie 25-hydroksywitaminy D; B25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; B_{obl}25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; BMI (z ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała; VDBP (z ang. *Vitamin D Binding Protein*) – stężenie białka wiążącego witaminę D; W25(OH)D – stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; W_{obl}25(OH)D – stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) – wskaźnik talia-biodra; WHtR (z ang. *Waist-High Ratio*) – wskaźnik talia-wzrost.

Stężenie 25(OH)D, wolnej oznaczonej we krwi witaminy D oraz jej frakcji biodostępnej istotnie statystycznie korelowało z biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, tj. ujemnie z ciśnieniem tętniczym skurczowym, stężeniem triglicerydów i glikemią oraz dodatkowo ze stężeniem cholesterolu HDL. Wolna matematycznie obliczona witamina D oraz jej frakcja biodostępna dodatkowo korelowały ze stężeniem cholesterolu HDL i ujemnie z

triglicydami. W przypadku stężenia VDBP nie wykazano korelacji z ww. parametrami (por. tab. 20).

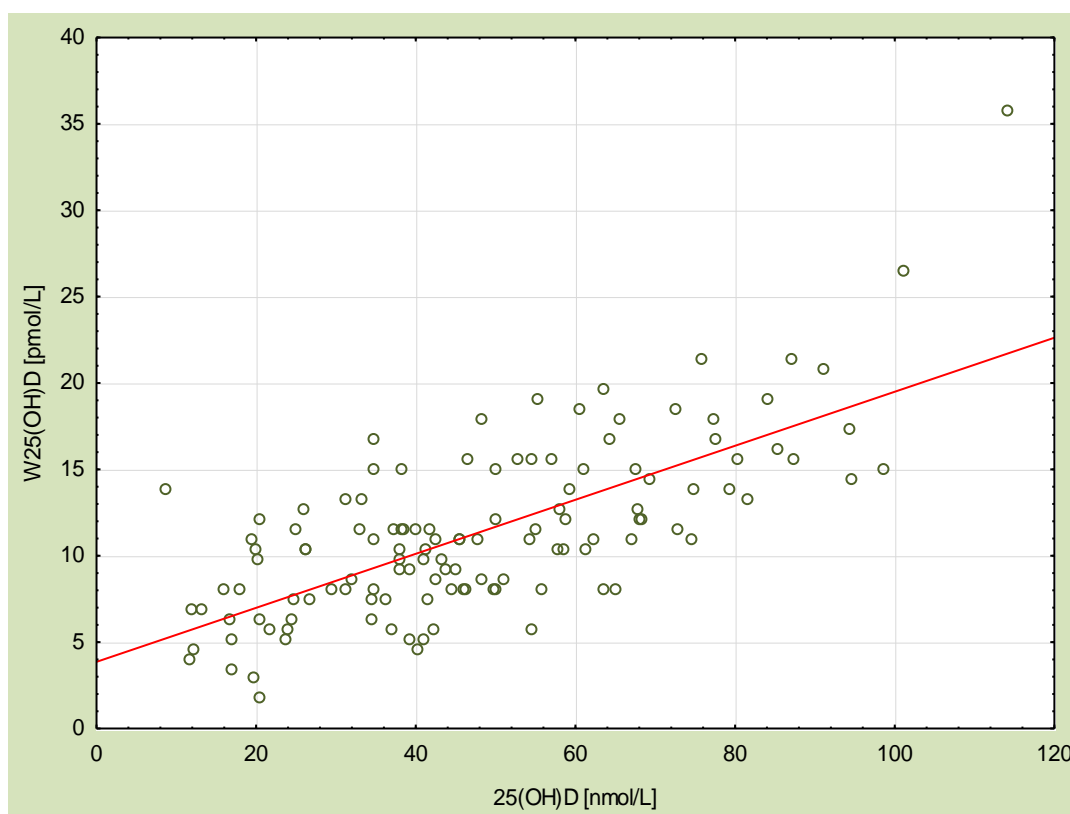
Tabela 20.

Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi i wykładnikami biochemicznymi zespołu metabolicznego a różnymi frakcjami witaminy D i białkiem wiążącym witaminę D w całej badanej populacji

Parametry (jednostki)	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		HDL (mmol/L)		Triglicerydy (mmol/L)		Glukoza (mmol/L)	
	r_p/r_s^*	p	r_p/r_s^*	p	r_p/r_s^*	p	r_p/r_s^*	p	r_p/r_s^*	p
25(OH)D (nmol/L)	-0,21*	0,0183	-0,13	0,1570	0,44*	0,0001	-0,34	0,0001	-0,26	0,0040
W25(OH)D (pmol/L)	-0,26*	0,0036	-0,09	0,2910	0,29*	0,0012	-0,26	0,0040	-0,26	0,0040
B25(OH)D (nmol/L)	-0,28*	0,0015	-0,08	0,3240	0,28*	0,0014	-0,27	0,0020	-0,25	0,0040
W_{obl}25(OH)D (pmol/L)	-0,15*	0,0894	-0,03*	0,7302	0,34*	0,0001	-0,35*	0,0001	-0,17*	0,0554
B_{obl}25(OH)D (nmol/L)	-0,17*	0,0582	-0,04*	0,6589	0,34*	0,0001	-0,36*	0,0001	-0,18*	0,0528
VDBP (μ mol/L)	-0,07*	0,4606	-0,14*	0,1079	0,03*	0,7528	-0,02*	0,8378	-0,08*	0,4048

r_p – współczynnik korelacji liniowej Pearsona dla rozkładów parametrycznych; współczynnik korelacji rangowej Spearmana* dla rozkładów nieparametrycznych; p – poziom istotności statystycznej; 25(OH)D – stężenie 25-hydroksywitaminy D; B25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; B_{obl}25(OH)D – stężenie biodostępnej witaminy D obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D; DBP (z ang. *Diastolic Blood Pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; SBP (z ang. *Systolic Blood Pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; HDL (z ang. *High Density Lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; VDBP (z ang. *Vitamin D Binding Protein*) – stężenie białka wiążącego witaminę D; W25(OH)D – stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D; W_{obl}25(OH)D – stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D.

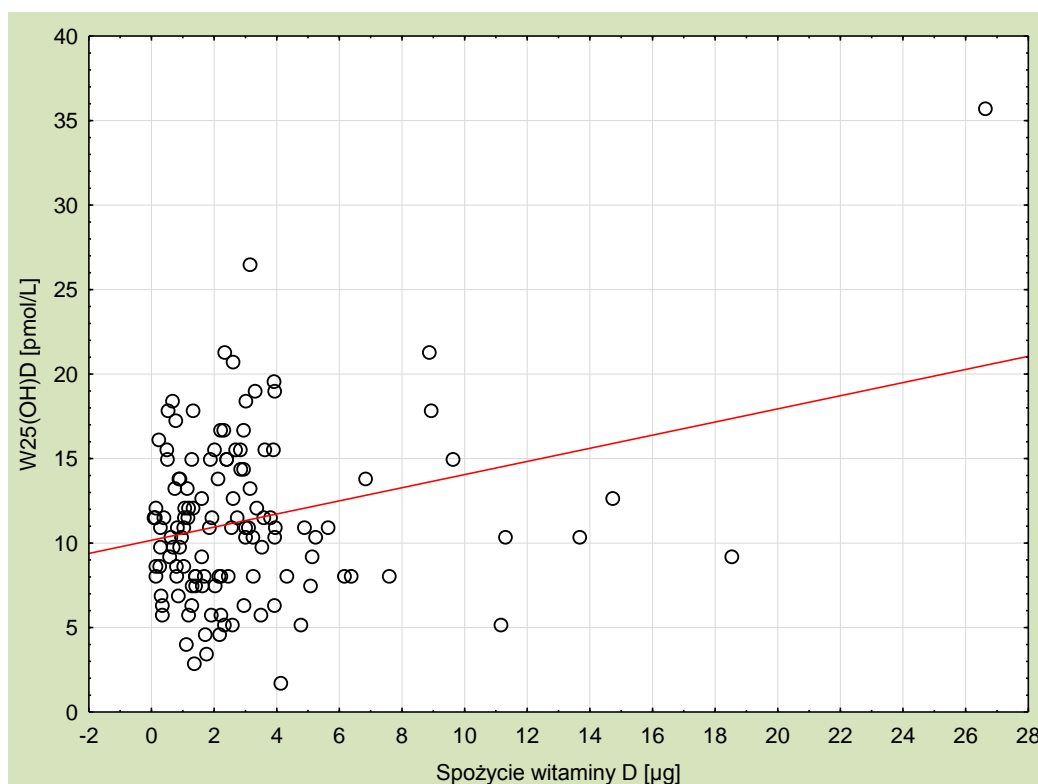
Analizy korelacji (odpowiednio Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) wykazały, iż w całej badanej populacji istniały istotne statystycznie dodatnie zależności pomiędzy stężeniem 25-hydroksywitaminy D a poziomami wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_p = 0,71$; $p = 0,001$; por. ryc. 18) i obliczonej na jej podstawie frakcją biodostępną ($r_p = 0,72$; $p = 0,001$), jak również wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = 0,73$; $p < 0,0001$) i jej frakcją biodostępną ($r_s = 0,74$; $p < 0,0001$). Ponadto zaobserwowano, iż stężenia różnych form witaminy D, tj. frakcji wolnych (zarówno bezpośrednio zmierzonej w surowicy, jak i obliczonej) oraz obliczonych na ich podstawie frakcji biodostępnych istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) dodatnio korelowały pomiędzy sobą. Słabsze zależności stwierdzono w przypadku stężenia białka wiążącego witaminę D, które korelowało ujemnie wyłącznie z poziomem wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = -0,58$; $p < 0,0001$) oraz jej frakcją biodostępną ($r_s = -0,57$; $p < 0,0001$).



Ryc. 18. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) i wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w całej populacji, $r_p = 0,71$, $p = 0,001$

W odniesieniu do całej populacji badanej nie wykazano zależności pomiędzy wykładnikami MetS a stężeniem wapnia, natomiast w przypadku parathormonu dodatnio korelował on z wartościami obwodu bioder ($r_p = 0,19$; $p = 0,033$). Z kolei stężenie albumin ujemnie korelowało z wynikami analiz antropometrycznych tj. masą ciała ($r_p = -0,22$; $p = 0,013$), obwodem talii ($r_p = -0,25$; $p = 0,006$) i bioder ($r_p = -0,30$; $p = 0,001$), BMI ($r_p = -0,27$; $p = 0,002$), WHtR ($r_p = -0,28$; $p = 0,002$) oraz dodatnio ze stężeniami 25-hydroksywitaminy D ($r_p = 0,30$; $p = 0,001$), wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_p = 0,26$; $p = 0,003$) i jej frakcji biodostępnej ($r_p = 0,38$; $p = 0,0001$), jak również frakcji biodostępnej obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = 0,18$; $p = 0,0489$).

Analiza jądłospisów osób poddanych badaniu wykazała, iż stężenie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_p = 0,29$; $p = 0,001$; por. ryc. 19) i jej biodostępnej frakcji ($r_p = 0,33$; $p < 0,0001$), a także albumin ($r_p = 0,26$; $p = 0,004$) dodatnio korelowały ze spożyciem witaminy D wraz z dietą.



Ryc. 19. Dodatnia korelacja pomiędzy spożyciem witaminy D wraz z dietą a stężeniem wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w całej badanej populacji, $r_p = 0,29$, $p = 0,001$

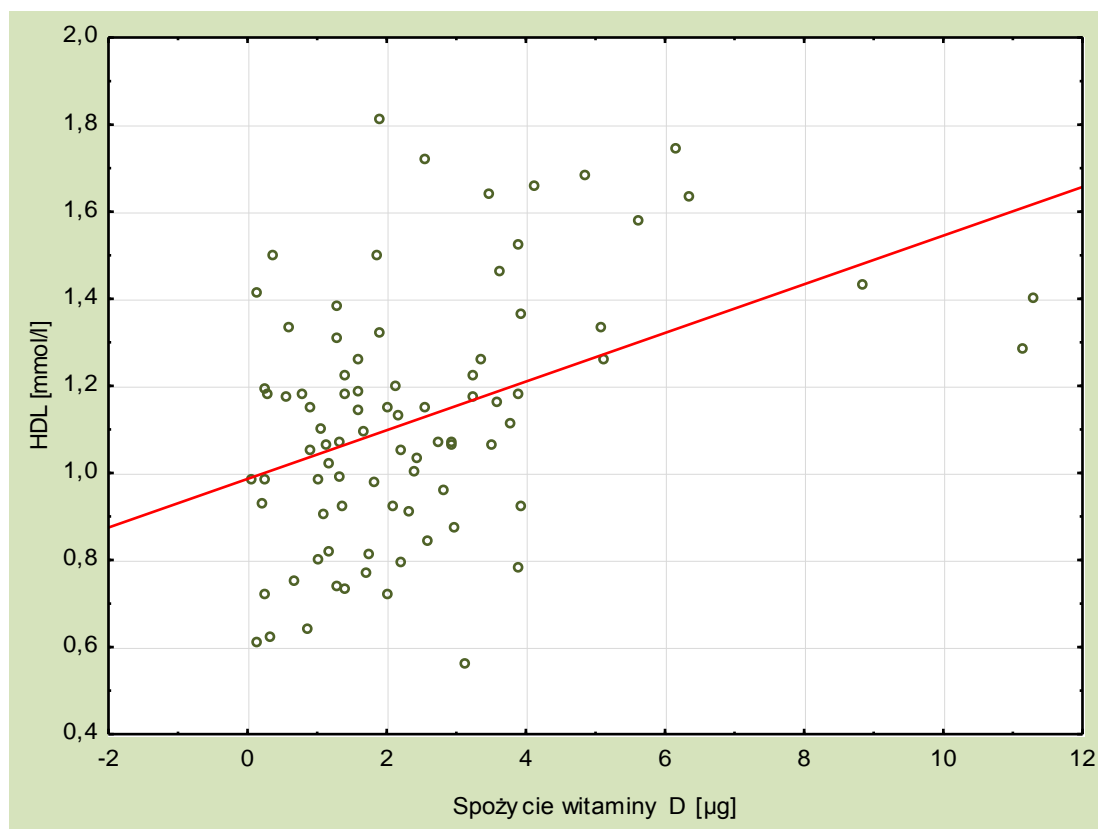
Ponadto, w przypadku analiz żywieniowych w całej badanej populacji zaobserwowano, iż istnieje dodatnia korelacja pomiędzy podażą witaminy D z dietą a stężeniem cholesterolu HDL ($r_s = 0,19$; $p = 0,0423$) oraz ujemna z procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r_p = -0,22$; $p = 0,015$). Spośród innych analizowanych parametrów żywieniowych wykazano, że spożycie tłuszczów dodatnio korelowało z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ($r_p = 0,18$; $p = 0,042$) oraz glikemią ($r_p = 0,19$; $p = 0,031$), natomiast błonnik pokarmowy ujemnie z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ($r_p = -0,20$; $p = 0,028$).

W grupie osób z zespołem metabolicznym (MetS+), wśród parametrów antropometrycznych, wielkość WHR ujemnie korelowała ze stężeniem cholesterolu HDL ($r_p = -0,25$; $p = 0,022$) oraz dodatnio z triglicerydemią ($r_s = 0,31$; $p = 0,0038$), natomiast obwód bioder dodatnio korelował ze stężeniem parathormonu ($r_p = 0,25$; $p = 0,019$).

W odniesieniu do różnych frakcji witaminy D w grupie MetS+, stężenie 25(OH)D ujemnie korelowało z obwodem bioder ($r_p = -0,22$; $p = 0,047$), procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r_p = -0,22$; $p = 0,045$) oraz dodatnio z procentową zawartością beztłuszczowej masy ciała ($r_p = -0,22$; $p = 0,042$). Podobne zależności obserwowano w przypadku stężenia wolnej oznaczonej we krwi witaminy D i jej frakcji biodostępnej, które ujemnie korelowały z procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r_p = -0,29$; $p = 0,008$ dla W25(OH)D oraz $r_p = -0,30$; $p = 0,005$ dla B25(OH)D) i dodatnio z procentową zawartością beztłuszczowej masy ciała ($r_p = -0,28$; $p = 0,008$ dla W25(OH)D oraz $r_p = -0,30$; $p = 0,005$ dla B25(OH)D). Nie odnotowano zależności pomiędzy stężeniem różnych frakcji witaminy D a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego.

W analizowanej grupie osób z zespołem metabolicznym (MetS+) istniały istotne statystycznie zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D a poziomem wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_p = 0,61$; $p < 0,0001$) i jej biodostępną frakcją ($r_p = 0,61$, $p < 0,0001$) oraz ilością wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = 0,68$; $p < 0,0001$) i jej frakcją biodostępną ($r_s = 0,67$; $p < 0,0001$). Korelacje obserwowano także pomiędzy stężeniem wolnych i biodostępnych frakcji tej witaminy. Ponadto, stężenie VDBP ujemnie korelowało z poziomem wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = -0,71$; $p < 0,0001$) i jej frakcją biodostępną ($r_s = -0,71$; $p < 0,0001$), natomiast poziom 25(OH)D dodatnio z zawartością wapnia całkowitego we krwi ($r_p = 0,24$; $p = 0,024$).

Zaobserwowano także, iż w grupie badanej spożycie witaminy D wraz z dietą dodatnio korelowało ze stężeniem cholesterolu HDL we krwi ($r_p=0,41$, $p<0,0001$; por. ryc. 20).



Ryc. 20. Dodatnia korelacja pomiędzy spożyciem witaminy D wraz z dietą a stężeniem cholesterolu HDL w grupie badanej, $r_p = 0,41$, $p<0,0001$

Podobnie jak w całej badanej populacji, w grupie porównawczej (MetS-) parametry antropometryczne korelowały z biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego oraz wartościami ciśnienia tętniczego krwi (por. tab. 21).

W grupie MetS-, stężenie 25-hydroksywitaminy D oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ujemnie korelowało z obwodem bioder ($r_p = -0,39$; $p = 0,014$ dla 25(OH)D; $r_p = -0,33$; $p = 0,039$ dla $W_{obl}25(OH)D$). Ponadto, stężenie 25(OH)D ($r_s = 0,40$; $p = 0,0113$) oraz wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_s = 0,38$; $p = 0,0161$), jak również wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = 0,43$; $p = 0,0060$) i jej frakcji biodostępnej ($r_s = 0,41$; $p = 0,0095$) dodatnio korelowało z wartościami cholesterolu HDL. W przypadku poziomów 25(OH)D ($r_s = -0,40$; $p = 0,0106$), $W_{obl}25(OH)D$ ($r_s = -0,52$; $p = 0,0005$) i $B_{obl}25(OH)D$ ($r_s = -0,49$; $p = 0,0014$) istniał ujemny związek ze stężeniem triglicerydów.

Tabela 21.

Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego w grupie porównawczej

Parametry (jednostki)	Masa ciała (kg)		Obwód talii (cm)		BMI (kg/m ²)		WHR		Tkanka tłuszczowa (%)	
	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p	r _p /r _s *	p
SBP (mmHg)	0,45	0,004	0,39	0,013	0,52	0,001	0,31	0,049	0,41	0,008
DBP (mmHg)	0,33	0,038	0,31	0,052	0,48	0,002	0,20	0,205	0,40	0,010
HDL (mmol/L)	-0,53*	0,0003	-0,59*	0,0001	-0,48*	0,0015	-0,52*	0,0006	-0,21*	0,1829
Triglicerydy (mmol/L)	0,41*	0,0083	0,46*	0,0028	0,44*	0,0045	0,50*	0,0011	0,45*	0,0032
Głukoza (mmol/L)	0,56	0,0001	0,49	0,001	0,42	0,006	0,43	0,006	0,16	0,4790

r_p – współczynnik korelacji liniowej Pearsona dla rozkładów parametrycznych; r_s – współczynnik korelacji rangowej Spearmana* dla rozkładów nieparametrycznych; p – poziom istotności statystycznej; BMI (z ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała; DBP (z ang. *Diastolic Blood Pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; SBP (z ang. *Systolic Blood Pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; HDL (z ang. *High Density Lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*) – wskaźnik talia-biodra.

W analizowanej grupie osób (MetS-), wykazano istnienie istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D a poziomami wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (r_s = 0,64; p<0,0001) i jej biodostępnej frakcji (r_s = 0,63; p<0,0001) oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (r_p = 0,76; p<0,0001) i obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej (r_p = 0,75; p<0,0001). Wzajemne zależności zaobserwowano także pomiędzy stężeniem wolnych i biodostępnych frakcji tej witaminy. Stężenie VDBP ujemnie korelowało z poziomem wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (r_s = -0,56; p<0,0001) oraz jej frakcją biodostępną (r_s = -0,57, p<0,0001), natomiast stężenie wapnia w surowicy krwi dodatnio korelowało z poziomem albumin (r_s = 0,52; p = 0,0004). Z kolei w przypadku stężenia parathormonu istniały istotne statystycznie dodatnie zależności tego parametru z

masą ciała ($r_p = 0,40$; $p = 0,011$), obwodem talii ($r_p = 0,35$; $p = 0,025$), WHR ($r_p = 0,37$; $p = 0,017$) i glikemią ($r_p = 0,41$; $p = 0,008$).

Nie wykazano zależności pomiędzy spożyciem witaminy D, wapnia czy fosforu wraz z dietą a występowaniem wykładników zespołu metabolicznego w grupie MetS-.

Biorąc pod uwagę porę roku, w okresie jesienno-zimowym wśród osób z zespołem metabolicznym (MetS+), stężenie 25(OH)D korelowało ujemnie ze wskaźnikiem WHtR ($r_p = -0,34$; $p = 0,026$), natomiast stężenia wolnej oznaczonej we krwi witaminy D i obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej, ujemnie z obwodem bioder ($r_s = -0,35$; $p = 0,0207$ dla W25(OH)D; $r_s = -0,37$; $p = 0,0138$ dla B25(OH)D), wskaźnikiem BMI ($r_s = -0,32$; $p = 0,0338$ dla W25(OH)D; $r_s = -0,33$; $p = 0,0270$ dla B25(OH)D) oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r_p = -0,37$; $p = 0,013$ dla W25(OH)D; $r_s = -0,44$; $p = 0,0027$). Z kolei w przypadku stężenia VDBP wykazano istnienie ujemnego związku z obwodem talii ($r_s = -0,30$; $p = 0,0496$) oraz ponownie z procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r_s = -0,31$; $p = 0,0440$). Ponadto, stężenia różnych frakcji witaminy D, znamienne statystycznie korelowało pomiędzy sobą. Warto nadmienić, iż w przypadku 25(OH)D zaobserwowano istnienie związku ze stężeniem wapnia w surowicy krwi ($r_s = 0,30$; $p = 0,0469$). W odniesieniu do podgrupy osób z zespołem metabolicznym, która przystąpiła do badań w okresie wiosenno-letnim, korelacje istotne statystycznie występowały tylko w przypadku wzajemnych zależności pomiędzy stężeniem różnych frakcji witaminy D.

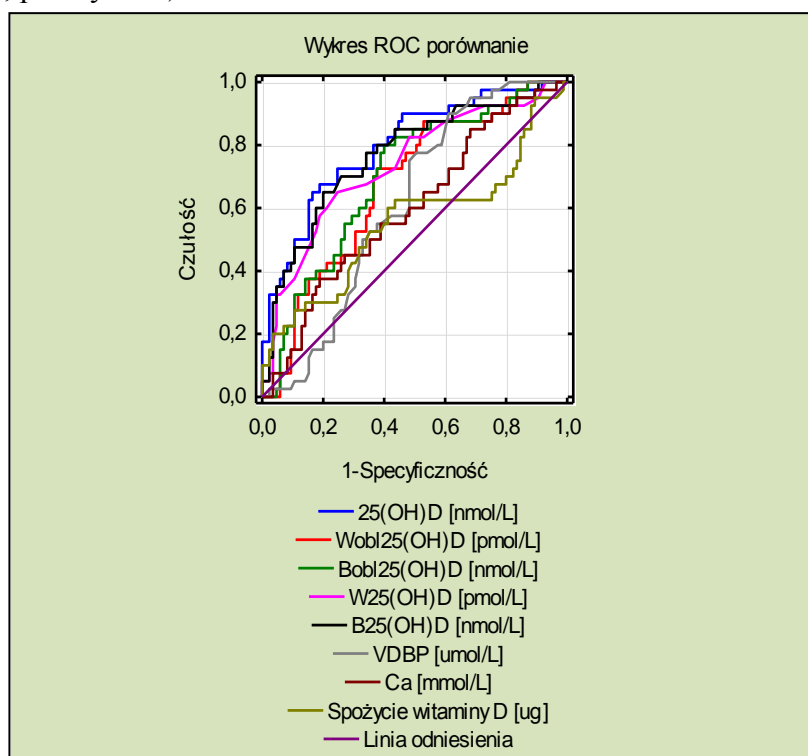
W grupie porównawczej (MetS-), w okresie jesienno-zimowym, różne frakcje witaminy D korelowały zarówno z parametrami antropometrycznymi, jak i biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, np. stężenie 25(OH)D wykazało ujemny związek z masą ciała ($r_p = -0,58$; $p = 0,008$), obwodem talii ($r_p = -0,54$; $p = 0,013$), BMI ($r_p = -0,47$; $p = 0,037$) i glikemią ($r_s = -0,49$; $p = 0,0284$), natomiast stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D i jej frakcji biodostępnej ujemnie korelowało z obwodami talii ($r_p = -0,47$; $p = 0,036$ dla W_{obl}25(OH)D; $r_p = -0,48$; $p = 0,033$ dla B_{obl}25(OH)D) i bioder ($r_p = -0,54$; $p = 0,013$ dla W_{obl}25(OH)D; $r_p = -0,56$; $p = 0,010$ dla B_{obl}25(OH)D), wskaźnikami BMI ($r_p = -0,52$; $p = 0,018$ dla W_{obl}25(OH)D; $r_p = -0,54$; $p = 0,014$ dla B_{obl}25(OH)D), WHtR ($r_p = -0,49$; $p = 0,029$ dla W_{obl}25(OH)D; $r_p = -0,49$; $p = 0,028$ dla B_{obl}25(OH)D) oraz stężeniem cholesterolu HDL ($r_s = 0,47$; $p = 0,036$ dla W_{obl}25(OH)D; $r_s = 0,45$; $p = 0,0455$ dla B_{obl}25(OH)D). Z kolei wolna oznaczona we krwi witamina D ($r_s = -0,59$; $p = 0,0063$) i obliczona na jej podstawie frakcja biodostępna ($r_s = -0,59$; $p = 0,0066$) korelowały ujemnie

wyłącznie z wartościami glikemii. Ponadto, w analizowanej podgrupie osób występowały znamienne wzajemne korelacje pomiędzy różnymi frakcjami witaminy D.

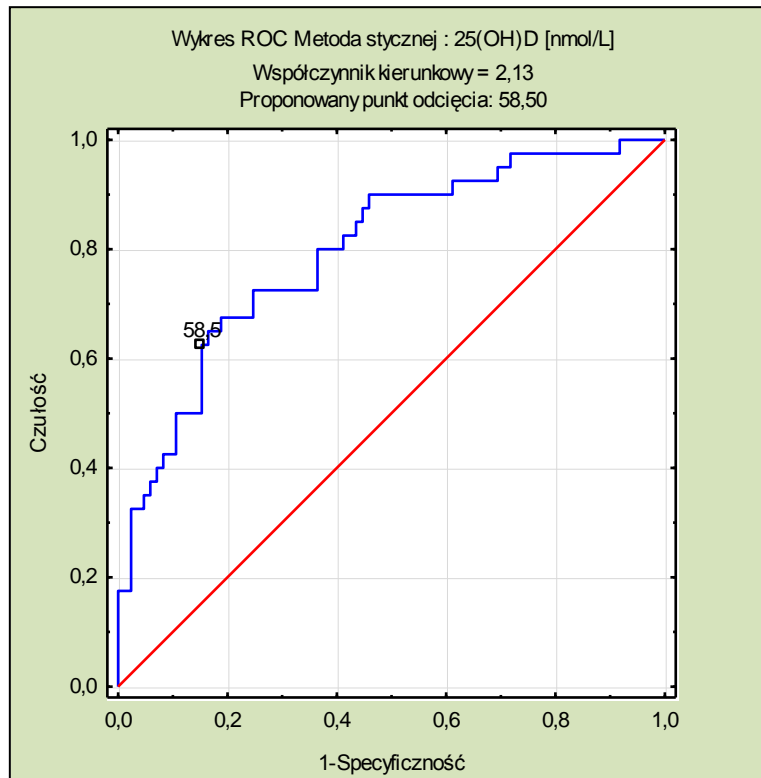
Biorąc pod uwagę okres wiosenno-letni rekrutacji osób z grupy porównawczej do badań zaobserwowano, iż wśród różnych frakcji witaminy D, poza istnieniem ich wzajemnych korelacji, stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ($r_s = -0,55$; $p = 0,0122$) i jej frakcji biodostępnej ($r_s = -0,51$; $p = 0,0208$) ujemnie korelowało ze stężeniem triglicerydów, natomiast poziom 25(OH)D ($r_p = 0,53$; $p = 0,0016$) oraz wolnej oznaczonej we krwi witaminy D ($r_p = 0,53$; $p = 0,0152$) i obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej ($r_p = 0,67$; $p = 0,0014$) dodatnio korelował ze stężeniem wapnia we krwi.

7. Krzywe *Receiver Operating Characteristic* – ROC oraz regresja logistyczna

Spśród stężeń różnych frakcji witaminy D, białka wiążącego witaminę D i wapnia oraz spożycia tej witaminy wraz z dietą (por. ryc. 21), najlepszym klasyfikatorem zespołu metabolicznego w całej badanej populacji okazało się stężenie 25-hydroksywitaminy D z AUC (z ang. *area under curve* – pole pod krzywą ROC) na poziomie $0,797 \pm 0,043$ (95% CI: 0,713, 0,881), z punktem odcięcia stężenia 25(OH)D równym 58,5 nmol/L (czułość 63%; swoistość 85%; por. ryc. 22).



Ryc. 21. Porównanie krzywych *Receiver Operating Characteristic* – ROC dla stężenia różnych frakcji witaminy D, białka ją wiążącego, wapnia oraz spożycia tej witaminy z dietą w całej badanej populacji



Ryc. 22. Krzywa *Receiver Operating Characteristic* – ROC dla 25-hydroksywitaminy D w całej badanej populacji

W zbudowanym modelu regresji logistycznej w oparciu o następujące parametry: obwód talii [cm], stężenie 25(OH)D [nmol/L] oraz stężenie wolnej oznaczonej witaminy D (W25(OH)D [pmol/L]) wykazano, iż z ww. elementów istotnym dla wystąpienia zespołu metabolicznego okazał się obwód talii z ilorzem szans równym 1,44 (95% CI: 1,18, 1,75).

Podsumowując wyniki badań należy stwierdzić że:

- Analizowane grupy osób różniły się stężeniem we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych i biodostępnych tej witaminy oraz jej białek transportowych, przy czym niedobory różnych postaci tej witaminy u pacjentów z zespołem metabolicznym były częstsze niż u osób bez tego zespołu. Nie zaobserwowano takich odrębności w przypadku stężenia wapnia oraz parathormonu we krwi.
- Istotnym parametrem oceniającym status witaminy D w organizmie człowieka, zwłaszcza w przypadku osób bez zespołu metabolicznego, jest laboratoryjny pomiar stężenia wolnej frakcji witaminy D, a nie tylko oznaczenie całkowitego stężenia

25-hydroksywitaminy D. Obliczona matematycznie wolna forma witaminy D ma wartość szacunkową.

- Najlepszym klasyfikatorem zespołu metabolicznego spośród różnych frakcji witaminy D, białka wiążącego witaminę D, wapnia, parathormonu oraz spożycia tej witaminy w całej badanej populacji był pomiar stężenia 25-hydroksywitaminy D.
- W przypadku osób bez zespołu metabolicznego, pora roku była istotnym czynnikiem oddziałującym na stężenie 25(OH)D, a w mniejszym stopniu na inne frakcje witaminy D.
- Sposób żywienia uczestników badań z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu był zbliżony i cechował się nieprawidłowościami głównie dotyczącymi realizacji norm spożycia dla witaminy D, wapnia i fosforu.
- Zależność pomiędzy stężeniem badanych frakcji witaminy D a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego (korelacja dodatnia ze stężeniem cholesterolu klasy HDL, korelacja ujemna z triglicerydemią) występowała wyłącznie w populacji osób bez tego zespołu.
- W przypadku analiz antropometrycznych, w grupie osób z zespołem metabolicznym wykazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem 25-hydroksywitaminy D, wolnej oznaczonej we krwi witaminy D i jej frakcji biodostępnej a obwodem bioder oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej, natomiast dodatniej z beztłuszczową masą ciała. U osób bez tego zespołu, stężenie 25(OH)D oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D ujemnie korelowało z procentową zawartością tkanki tłuszczowej.

IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

1. Odrębności biochemiczne u osób z zespołem metabolicznym

Zespół metaboliczny postrzegany jest, jako kompleks współwystępujących czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu chorób o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. Charakteryzuje się on obecnością odrębności biochemicznych, m.in. nieprawidłowościami w profilu lipidowym, czy zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, które w efekcie mogą prowadzić do powikłań metabolicznych. W ostatnich latach, podkreślany jest związek pomiędzy niedoborem witaminy D a występowaniem wykładników tego zespołu. Aktualnie prowadzone badania nad omawianym związkiem dotyczą zazwyczaj oznaczeń 25-hydroksywitaminy D, nie obejmują natomiast całościowej jego oceny, z uwzględnieniem stężeń wolnej czy biodostępnej frakcji tej witaminy, jak również białek ją wiążących oraz wapnia i parathormonu. Przeprowadzone na potrzeby niniejszej pracy wstępne analizy biochemiczne oraz żywieniowe, wskazały na znaczne niedobory 25(OH)D, a także nieprawidłowości dotyczące spożycia tej witaminy wraz z dietą. Stanowiło to przesłankę do podjęcia poszerzonych badań o parametry uwzględniane w kompleksowej ocenie statusu tego związku. Z klinicznego punktu widzenia, badania te mogą przyczynić się do uzyskania pełniejszego obrazu dotyczącego rezerwuaru witaminy D w organizmie człowieka i jej roli w patogenezie zespołu metabolicznego [Kim H.J. et al. 2017].

W prezentowanych badaniach, u większości osób stężenie 25(OH)D kształtowało się poniżej wartości referencyjnych, tj. <75 nmol/L. Zgodnie z przyjętą hipotezą badawczą, stwierdzono częstsze występowanie niedoborów 25-hydroksywitaminy D w grupie osób z zespołem metabolicznym w odniesieniu do badanych bez tego zespołu. Obniżenie poziomu 25-hydroksywitaminy D u osób z nadmierną masą ciała oraz współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi zostało udokumentowane w wielu badaniach klinicznych [Jackson J.L. et al. 2016; Pereira-Santos M. et al. 2015; Rolim M.C. et al. 2016; Walsh J.S. et al. 2016]. Dokładny mechanizm leżący u podłoża obniżenia poziomu tej witaminy w przypadku otyłości wisceralnej, stanowiącej podstawę rozpoznania zespołu metabolicznego, nie został w pełni poznany. Wskazuje się na istnienie szeregu czynników zarówno natury genetycznej, jak i uwarunkowań środowiskowych odpowiedzialnych za występowanie niedoborów tej witaminy. Do pierwszej grupy czynników zaliczyć można m.in. polimorfizmy genu kodującego receptor witaminy D. Z kolei wśród czynników środowiskowych wymienia się

przede wszystkim ekspozycję na promieniowanie UVB (zależną od szerokości geograficznej i pory roku) oraz podaż witaminy D wraz z dietą czy suplementami [Vinh quoc Luong K. et Nguyen L.T. 2012; Vinh quoc Luong K. et Nguyen L.T. 2013]. Istotną kwestią są także interakcje zachodzące pomiędzy witaminą D a komórkami tkanki tłuszczowej. Z jednej strony wskazuje się, że adipocyty posiadają zdolność do oddziaływania na enzymy uczestniczące w metabolizmie witaminy D (poprzez kontrolę ekspresji genów je kodujących). Z drugiej strony uważa się, że witamina ta może regulować proces adipogenezy poprzez promocję apoptozy adipocytów, co wykazano na przykładzie mysiej linii komórkowej 3T3-L1, lub aktywację adipogenezy, mającej na celu wytworzenie nowych, insulinowrażliwych komórek tkanki tłuszczowej w przypadku ludzi [Ding C. et al. 2012; Mutt S.J. et al. 2014].

Drincic et al. zasugerowali, iż u osób otyłych witamina D spożywana wraz z dietą lub powstała na drodze endogennej syntezy ulega objętościowemu rozcieńczeniu w tkance tłuszczowej, co skutkuje występowaniem jej niskiego stężenia we krwi [Drincic A.C. et al. 2012]. Ponadto uważa się, że nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej pogłębia istniejące niedobory 25-hydroksywitaminy D. Dla przykładu, w badaniach Wortsman et al. zaobserwowano, że wzrost stężenia witaminy D we krwi osób z BMI >30 kg/m² (po 24-godzinnej ekspozycji na promieniowanie UVB w dawce 27 mJ/cm²) był o 57% niższy w stosunku do grupy uczestników badań o prawidłowej masie ciała [Wortsman J. et al. 2000]. Potwierdzeniem tych doniesień jest metaanaliza autorstwa Vimalaswarana et al. Objęła ona ponad 42 tysięcy osób, mieszkańców Wielkiej Brytanii, Szwecji, Niemiec, Finlandii, Stanów Zjednoczonych i Kanady. W badaniach tych wykazano, iż istnieje zależność pomiędzy wzrostem BMI a niedoborami witaminy D we krwi. Jednocześnie sugerowano, że to otyłość jest główną przyczyną obniżonych stężeń witaminy D, natomiast niskie jej poziomy w niewielkim zakresie przyczyniają się do wzrostu wskaźnika masy ciała [Vimalaswaran K. et al. 2013]. Różnice w zakresie stężeń 25(OH)D pomiędzy osobami o prawidłowej i nadmiernej masie ciała, mogą być związane z obecnością naturalnej bariery w postaci tkanki tłuszczowej w tej drugiej grupie osób. Tkanka ta, stanowi swoisty magazyn utrudniający przedostawanie się do krwioobiegu syntetyzowanej w skórze witaminy D [Vanlint S. 2013].

W badaniach własnych, poza znamiennie niższym stężeniem 25(OH)D, zaobserwowano częstsze występowanie obniżonego stężenia różnych form tej witaminy, tj. frakcji wolnych (zarówno oznaczonej we krwi, jak i matematycznie obliczonej) oraz obliczonych na ich podstawie frakcji biodostępnych u pacjentów z zespołem metabolicznym w porównaniu do osób bez tego zespołu. Niskie stężenie różnych frakcji tej witaminy zaobserwowano również

w innym badaniu. Wykazano w nim, że zarówno stężenie 25(OH)D oraz 1,25(OH)₂D, jak i poziom oznaczonej metodą immunoenzymatyczną wolnej witaminy D (w okresie wiosny oraz jesieni) był znacząco niższy u osób z nadwagą i otyłością w porównaniu do uczestników o prawidłowej masie ciała. Dodatkowo, wzrost wskaźnika masy ciała o 5 jednostek przyczynił się do obniżenia 25(OH)D i oznaczonej we krwi wolnej frakcji witaminy D odpowiednio o 10% i 12,3% [Walsh J.S. et al. 2016]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na 595 osobach w wieku 37-47 lat. Wykazano, że stężenie matematycznie obliczonej (na podstawie wzoru) wolnej witaminy D oraz obliczonej na jej podstawie frakcji biodostępnej było istotnie statystycznie niższe u osób z nadmierną masą ciała w odniesieniu do badanych z prawidłowymi wartościami BMI. Zależności te występowały zarówno w całej populacji, jak również w przypadku jej podziału ze względu na płeć [Saarnio E. et al. 2018].

Z kolei w badaniach Holmlund-Suila E. et al. oceniano wpływ suplementacji witaminą D (w dawce 2000 IU przez 12 tygodni) na stężenie różnych frakcji tej witaminy. Odnotowano, iż przed rozpoczęciem interwencji grupy osób o prawidłowej masie ciała oraz otyłych znacząco różniły się stężeniem 25(OH)D oraz wolnej oznaczonej we krwi witaminy D. Przyjmowanie preparatu z witaminą D przyczyniło się natomiast do podniesienia stężenia tych parametrów. Niemniej jednak, stwierdzono mniejszy wzrost stężenia 25(OH)D we krwi u osób otyłych niż z prawidłową masą ciała oraz podobny przyrost surowiczych poziomów wolnej witaminy D w obydwu grupach. Obniżenie wartości poziomów różnych frakcji witaminy D u osób otyłych, w tym stężenia 25-hydroksywitaminy D, może wynikać z nadmiaru adipocytów, przyczyniających się m.in. do sekwestracji tego związku [Holmlund-Suila E. et al. 2016].

W prezentowanych badaniach, w grupie osób bez zespołu metabolicznego występowały różnice wartości mediany dla zmiennych powiązanych, jakimi są stężenie oznaczonej we krwi wolnej witaminy D i stężenie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D. Wartość oznaczona była o 24% wyższa od matematycznie obliczonej. Podobna sytuacja występowała w przypadku poziomów obliczonych na ich podstawie frakcji biodostępnych tej witaminy. Stężenie frakcji biodostępnej witaminy D, obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D, było o 20% wyższe w stosunku do stężenia frakcji biodostępnej witaminy D, obliczonej na podstawie wolnej matematycznie wyliczonej witaminy D. Rozbieżności pomiędzy tymi zmiennymi stwierdzono także w analizach Sollid S.T. et al. oraz Olerod G. et al. [Olerod G. et al. 2017; Sollid S.T. et al. 2016]. Do niedawna, stężenie wolnej witaminy D zazwyczaj było obliczane na podstawie równania stworzonego przez Bikle et al. [Bikle D.D.

et al. 1986]. Ww. wzór został przygotowany na podstawie równania opracowanego dla obliczeń m.in. stężenia wolnego testosteronu. Stężenie wolnej witaminy D we krwi jest jednak 10-krotnie niższe w porównaniu z innymi wolnymi związkami (m.in. stężeniem hormonów tarczycy czy kortyzolu). Warto nadmienić, iż laboratoryjne metody oceny wolnej witaminy D, wykorzystujące głównie zasadę ultrafiltracji, charakteryzują się dużą praco- oraz czasochłonnością i są rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej [Bouillon R. 2016].

Obecnie stężenie wolnej frakcji witaminy D, bezpośrednio oddziałującej na komórki i tkanki docelowe, oznacza się za pomocą precyzyjnej metody opartej na reakcjach immunoenzymatycznych, co pozwala na jej dokładne określenie [Bouillon R. 2016; Chun R.F. et al. 2014; Sollid S.T. et al. 2016]. Tym samym obliczone matematycznie wartości stężeń wolnej witaminy D, pomimo przydatności klinicznej, mają wartość szacunkową i mogą odbiegać od poziomu bezpośrednio oznaczonej witaminy D, co w niniejszych badaniach miało miejsce w przypadku osób bez zespołu metabolicznego. Można przypuścić, iż brak tych różnic u osób otyłych związany jest z omówionym wcześniej oddziaływaniem tkanki tłuszczowej [Pannu P.K. et al. 2016]. Stąd, wartości oznaczonej i obliczonej wolnej witaminy D były w tej grupie zbliżone. Podsumowując, na podstawie wyników badań własnych oraz innych ośrodków badawczych [Olerod G. et al. 2017; Sollid S.T. et al. 2016], w przypadku osób bez zespołu metabolicznego celem przeprowadzenia oceny stężenia we krwi wolnej witaminy D, lepszą metodą jest laboratoryjny pomiar tego związku, natomiast u osób z tym zespołem, poza bezpośrednim pomiarem, wartość ta może być określana także w oparciu o obliczenia matematyczne.

W analizach własnych wykazano istnienie różnicy w stężeniach białka wiążącego witaminę D pomiędzy grupami MetS+ i MetS-, przy czym wartość ta była niższa u osób z zespołem metabolicznym. Dane w tym zakresie są niejednoznaczne. Powe C.E. et al. wykazali obniżone stężenie VDBP u osób z BMI równym lub większym od 25 kg/m² [Powe C.E. et al. 2011]. Odmienne rezultaty uzyskano w badaniach Oberbach A. et al., gdzie wyższe stężenie VDBP występowało u otyłych kobiet i mężczyzn (w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała) [Oberbach A. et al. 2011] oraz Saarnio E. et al., w których znamienne większy poziom tego białka występował w grupie kobiet otyłych niż z nadwagą lub prawidłową masą ciała [Saarnio E. et al. 2018]. Z kolei w pracy Winters S.J. et al. [Winters S.J. et al. 2009] nie zaobserwowano różnic w poziomie tego białka pomiędzy osobami różniącymi się wskaźnikiem masy ciała. Przypuszcza się, że stężenie VDBP modulowane jest istnieniem polimorfizmu tej cząsteczki, tj. izoform (alleli) Gc1s, Gc1f, Gc2,

które modyfikują jej surowicze stężenie. We wspomnianych wcześniej badaniach Sollid et al., analizowano wpływ suplementacji (20 000 IU witaminy D przez 12 miesięcy), jak również oddziaływanie alleli polimorficznych VDBP m.in. na stężenie we krwi 25(OH)D czy wolnej bezpośrednio oznaczonej witaminy D. Wykazano znamienne niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D oraz VDBP w grupie osób z genotypem Gc2/Gc2 w porównaniu z osobami z genotypem Gc1s, jak również obniżenie tych parametrów u płci męskiej. W odniesieniu do wolnej witaminy D, różnice związane z genotypem, jak i płcią były mniej zaznaczone. Warto dodać, iż 12-miesięczna suplementacja nie wpłynęła znamienne na stężenie analizowanych parametrów [Sollid S. et al. 2016].

Istotnym czynnikiem oddziałującym na stężenie różnych frakcji witaminy D jest pora roku, związana z dostępnością promieniowania UV, niezbędnego do zainicjowania endogennej syntezy tej witaminy. W przeprowadzonych badaniach własnych, dokonując podziału grupy badanej oraz porównawczej na podgrupy uwzględniające porę roku, tj. „zimową” oraz „letnią” zaobserwowano, iż istotna statystycznie różnica dotyczyła stężenia 25-hydroksywitaminy wśród osób bez zespołu metabolicznego. Nie odnotowano natomiast odrębności dotyczących różnych frakcji tej witaminy pomiędzy grupą „zimową” i „letnią” w przypadku osób z zespołem metabolicznym. Ciekawe wyniki otrzymano w analizach Obbarius A. et al., w których oceniano wpływ krótkoterminowego promieniowania UVB (trzy sesje w ciągu jednego tygodnia) na stężenie m.in. 25-hydroksywitaminy D. Autorzy analizowali wpływ trzech dawek promieniowania, tj. 0,28, 0,70 i 1,75 MED (minimalnej dawki rumieniowej) odpowiadających niskiej, średniej oraz wysokiej wartości promieniowania w przypadku osób otyłych oraz 0,70 MED w odniesieniu do osób o prawidłowej masie ciała. W badaniach tych wykazano największy wzrost 25(OH)D (o 4 ng/mL) w przypadku najwyższej dawki promieniowania u osób z nadmierną masą ciała, a kolejno średnich dawek u osób otyłych (wzrost o 3,6 ng/mL) i szczupłych (wzrost o 3,3 ng/mL). Z kolei niska dawka promieniowania nie powodowała znamienych różnic w wartościach stężenia 25(OH)D u osób otyłych [Obbarius A. et al. 2017]. Promieniowanie UVB zwiększało więc stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi otyłych pacjentów w sposób zależny od dawki. Przypuszcza się, że wynik ten może być efektem większej powierzchni ciała zdolnej do absorpcji promieniowania UVB w przypadku osób z nadmierną masą ciała, jak również redystrybucji witaminy D z tkanki tłuszczowej do krwioobiegu u tych osób pod wpływem naświetlań. W odniesieniu do analiz własnych, wydaje się że pora roku (warunkująca dostępność promieniowania UVB) jest zasadniczym czynnikiem wpływającym

na stężenie 25(OH)D, a w mniejszym stopniu na inne frakcje witaminy D, co miało miejsce w przypadku osób bez zespołu metabolicznego. U pacjentów otyłych, brak różnic wśród różnych frakcji witaminy D może wynikać, nie tylko z nadmiaru masy ciała, ale również niewystarczającej ekspozycji na słońce, zarówno w okresie zimowym, jak również letnim.

Dokonując porównania pomiędzy osobami z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu z uwzględnieniem pory roku, zaobserwowano występowanie odrębności dotyczących stężenia różnych frakcji witaminy D (przede wszystkim 25(OH)D, wolnej oznaczonej we krwi witaminy D i jej frakcji biodostępnej) pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w miesiącach zimowych, jak i letnich, przy czym latem różnice te były bardziej nasilone. Nieco odmienne wyniki badań uzyskano we wspomnianych wcześniej badaniach Walsh J.S. et. al., w których osoby z nadwagą i otyłością znamienne różniły się od osób z prawidłową masą ciała m.in. stężeniem 25(OH)D i wolnej oznaczonej witaminy D tylko w okresie wiosennym oraz jesiennym, przy braku takich zależności w okresie zimowym [Walsh J.S. et. al. 2016]. W innych analizach, oceniających dawkę promieniowania słonecznego niezbędną do pokrycia dobowego zapotrzebowania (minimum 1000 IU) na witaminę D wykazano, iż o ile w miesiącach letnich ilość ta jest wystarczająca, o tyle w okresie zimowym zapewnia ona zainicjowanie syntezy tylko na poziomie około 220 IU tej witaminy na dobę [Serrano M.A. 2018]. Również w analizach Rosecrans R. et Dohnal J.C. zaobserwowano sezonowość zmian stężeń we krwi 25-hydroksywitaminy D, z wyższym poziomem tej witaminy przypadającym na miesiące letnie. Stwierdzono także odwrotną zależność pomiędzy stężeniem tego związku a m.in. częstością występowania cukrzycy i epizodów sercowo-naczyniowych [Rosecrans R. et Dohnal J.C. 2014]. W przypadku badań własnych, różnice stężenia 25-hydroksywitaminy D, jak również wolnych i biodostępnych frakcji tej witaminy pomiędzy grupami MetS+ oraz MetS- występowały niezależnie od pory roku. Podobnie było w przypadku uwzględnienia podziału na okres „zimowy” oraz „letni”. Różnice te mogą być wynikiem niedostatecznej endogennej syntezy skórnej witaminy D w przypadku osób z zespołem metabolicznym. Należy zaznaczyć, iż w tej grupie osób znamienne częściej występował deficyt (25,88% MetS+ vs 2,5% MetS-) oraz niedobór (47,06% MetS+ vs 25% MetS-) 25-hydroksywitaminy D. Wyniki te zgodne są z innym badaniem [Karlsson T. et al. 2014]. Wydaje się, że etiologia tego zjawiska jest złożona i zależy od wielu czynników, m.in. uwarunkowań osobniczych czy środowiskowych, do których należy m.in. lokalizacja geograficzna i spożycie tej witaminy wraz z dietą.

Zarówno witamina D, jak i wapń stanowią istotne czynniki zaangażowane w utrzymanie strukturalnej integralności całego organizmu, w związku z czym przypisuje się im udział w patogenezie wielu chorób metabolicznych, w tym otyłości. W analizach własnych nie wykazano różnic w stężeniu wapnia całkowitego we krwi pomiędzy grupą badaną i porównawczą, a otrzymane wyniki te mieściły się w graniach wartości referencyjnych. Podobne rezultaty otrzymano w innych badaniach, w których osoby o nadmiernej masie ciała charakteryzowały się poziomem wapnia całkowitego zbliżonym do uczestników analiz o prawidłowych wartościach wskaźnika BMI [Holmlund-Suila S. et al. 2016]. Z drugiej strony, wskazuje się na występowanie stosunkowo wysokich stężeń tego makroelementu we krwi u osób otyłych [Baek J.H. et al. 2017]. Wzrost ten może wynikać ze zmian we wchłanianiu jelitowym, wzmożonej resorpcji szkieletu czy zaburzeń w filtracji nerkowej. Powyższe czynniki mogą być modyfikowane przyjmowanymi środkami farmakologicznymi, zwłaszcza diuretycznymi, które oddziałują na wydalanie wapnia [Chatterjee R. et Lin P.H. 2016]. Potencjalny mechanizm udziału tego pierwiastka w powstawaniu zaburzeń metabolicznych (opisany w rozdziale III, punkt 3) obejmuje m.in. w przypadku jego wysokiego stężenia w adipocytach, oddziaływanie na dokomórkowy transport glukozy i aktywność receptora insulinowego. Z kolei niskie stężenie wapnia w cytozolu komórek tkanki tłuszczowej wiąże się z nasileniem oksydacji kwasów tłuszczowych, a także apoptozą adipocytów (przy udziale μ -kalpajny i kaspazy-12) [Chaturvedi R. et Singh N. 2013; Sergeev I.N. et Song, Q. 2014].

Czynnikiem egzogennym wpływającym na pulę wapnia w organizmie człowieka jest jego spożycie wraz z dietą. W przypadku niskiej podaży tego składnika, celem utrzymania jego stężenia w surowicy krwi na odpowiednim poziomie, uruchamiane są swoiste endogenne mechanizmy kompensacyjne, m.in. aktywacja parathormonu. Należy nadmienić, iż wyniki badań obserwacyjnych dotyczące wpływu spożycia wapnia na występowanie wykładników zespołu metabolicznego są trudne do interpretacji. Część analiz wskazuje na odwrotną korelację pomiędzy spożyciem tego makroelementu z pokarmem lub suplementami a przyrostem masy ciała [Mohammadi-Sartang M. et al. 2018]. W analizach Rosenblum et al. zaobserwowano, iż fortyfikacja żywności preparatami witaminy D oraz wapnia korzystnie wpływa na zmniejszenie zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej u osób z nadwagą i otyłością [Rosenblum J.L. et al. 2012]. Z kolei w metaanalizie Booth A.O. et al., wykazano że spożycie wapnia zarówno z produktami mlecznymi, jak i suplementami diety nie wpływa w znamienny sposób na redukcję masy ciała [Booth A.O. et al. 2017]. Biorąc powyższe pod uwagę, różnorodność wyników w tym zakresie może wynikać m.in. z odmienności grup

badanych czy czasu trwania badań, w związku z czym ocena zależności pomiędzy poziomem wapnia a występowaniem wykładników zespołu metabolicznego wymaga dalszych analiz.

Uważa się, że otyłość, będąca składową zespołu metabolicznego, indukuje nie tylko niskie surowicze stężenie witaminy D, ale również predysponuje do zwiększenia stężenia parathormonu we krwi. W przeciwieństwie do hipotezy badawczej, w przeprowadzonych analizach własnych, podobnie jak w przypadku stężenia wapnia całkowitego, nie wykazano nieprawidłowości w poziomie parathormonu w surowicy krwi osób z zespołem metabolicznym, a wartości PTH w grupie badanej i porównawczej były zbliżone. Podobne wyniki uzyskano w innych analizach, w których osoby różniące się wskaźnikiem masy ciała charakteryzowały się tożsamymi poziomami parathormonu [Walsh J.S. et al. 2016]. Są jednak dane które wskazują, że zwiększenie wartości wskaźnika masy ciała predysponuje do znamienego wzrostu stężenia parathormonu we krwi. Efekt ten jest szczególnie widoczny w przypadku osób z trzecim stopniem otyłości [Vishnu K. et al. 2018]. Dodatkowo odnotowano, iż suplementacja witaminą D w dawce 1000 IU może skutecznie przyczynić się do zmniejszenia syntezy PTH u osób z nadmierną masą ciała [Lotito A. et al. 2017]. Można przypuścić, że w przypadku analiz własnych, brak różnic w stężeniu PTH pomiędzy grupą badaną a porównawczą może wynikać z zachowania prawidłowego stężenia wapnia całkowitego we krwi uczestników badania, co sprzyja utrzymaniu homeostazy w układzie kostnym, pomimo obniżonego poziomu 25-hydroksywitaminy D. Stężenie PTH postrzegane jest jako istotny parametr ujemnie skorelowany z wartościami witaminy D, jednakże zależność ta w przypadku otyłości może być zaburzona. Pewnym wyjaśnieniem tego zaburzenia jest tzw. „osłabiona reakcja parathormonu” u osób otyłych, polegająca na braku syntezy PTH w odpowiedzi na niskie surowicze stężenie 25(OH)D. Reakcja ta warunkuje zachowanie referencyjnego zakresu stężenia parathormonu we krwi i przyczynia się do utrzymania prawidłowej masy ciała i struktury kostnej w organizmie człowieka [Sahota O. et al. 2004].

2. Sposób odżywiania a występowanie zespołu metabolicznego

Odpowiednio zbilansowana dieta, dostosowana do indywidualnych potrzeb organizmu, stanowi bazowy element nefarmakologicznej terapii osób z zespołem metabolicznym. Umożliwia ona częściowe wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego krwi, normalizację parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz redukcję bądź utrzymanie prawidłowej masy ciała. Popelnianie licznych błędów dietetycznych, w tym spożywanie

produktów bogatych w tłuszcze nienasycone o konfiguracji *trans* i łatwo przyswajalne węglowodany a ubogich w makro- i mikroelementy może przyczynić się do wystąpienia tzw. dietozależnych chorób cywilizacyjnych, do których zalicza się wykładniki zespołu metabolicznego, tj. otyłość, cukrzycę typu 2, dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze.

Przeprowadzone na potrzeby niniejszej pracy badania żywieniowe, z wykorzystaniem metod prospektywnych, wykazały pewne różnice w sposobie odżywiania pomiędzy osobami z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu. Dotyczyły one procentowego udziału energii pochodzącej z tłuszczów oraz węglowodanów, które były wyższe (energia z tłuszczów) i niższe (energia z węglowodanów) w grupie osób z zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez tego zespołu. Ponadto, zaobserwowano tendencję do spożycia większej ilości wapnia przez osoby z grupy porównawczej w odniesieniu do MetS+. Poesa M. et al. oceniając sposób odżywiania osób z otyłością oraz prawidłową masą ciała odnotowali, że niezależnie od wskaźnika masy ciała, uczestnicy analiz nie przyjmowali wraz z pożywieniem odpowiedniej ilości składników odżywczych, przekraczając normy spożycia lub konsumując niewystarczającą ilość zalecanych makro- i mikroelementów. Ponadto, osoby o prawidłowej masie ciała, w przeciwieństwie do otyłych pacjentów, często stosowały dietę wysokotłuszczową [Poesa M. et al. 2016].

Uważa się, że sposób żywienia w istotny sposób może predysponować do zaburzeń metabolicznych, co udokumentowano w przekrojowych badaniach przeprowadzonych na polskiej populacji. W badaniu tym, obejmującym 7997 osób, oceniono wpływ trzech wzorców żywieniowych, tj. „zdrowego”, „zachodniego” oraz „węglowodanowego” na występowanie wykładników zespołu metabolicznego. Tak zwany „zachodni” sposób odżywiania, polegający na konsumpcji dużej ilości potraw smażonych, tłuszczów nasyconych, czerwonego mięsa i cukru stołowego, związany był z wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wzorzec „węglowodanowy”, obejmujący konsumpcję takich produktów jak ziemniaki czy produkty zbożowe (bogate w węglowodany proste), sprzyjał z kolei występowaniu otyłości oraz hipertriglicydemii [Suliga E. et al. 2017]. Tym samym, wydaje się, że modyfikacja stylu życia, opierająca się na odpowiednim sposobie odżywiania, jak również wykonywaniu regularnej aktywności fizycznej może minimalizować ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych. Efekt ten zaobserwował także zespół Valmorbida L.A. et al. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 8 osobach z zespołem metabolicznym, polegającym na stosowaniu diety niskokalorycznej (suplementowanej 3 gramami kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3) oraz regularnej

aktywności fizycznej (30 minut, 3 razy w tygodniu na bieżni) przez 3 miesiące, odnotowano znamienne poprawę profilu metabolicznego. Polegała ona na obniżeniu wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz poziomu triglicerydów. Autorzy postulowali, iż niniejsza modyfikacja stylu życia może stanowić skuteczną strategię terapeutyczną zespołu metabolicznego w przypadku osób cierpiących z jego powodu [Valmorbida L.A. et al. 2013].

W odniesieniu do zalecanych norm spożycia dla polskiej populacji, w całej analizowanej grupie codzienne zapotrzebowanie na witaminę D oraz wapń nie było realizowane, co oznacza, że ich podaż znajdowała się na niewystarczającym poziomie. W grupie kobiet (zarówno z zespołem jak i bez zespołu) ilość żelaza przyjmowanego wraz z dietą także znajdowała się poniżej zalecanych norm spożycia. Z kolei zapotrzebowanie na fosfor w całej badanej populacji zostało przekroczone dwukrotnie. W opracowaniu Mensink G.B. et al., dotyczącym analizy spożycia wybranych makro- i mikroelementów oraz witamin w 9 krajach europejskich (w tym m.in. Niemczech, Belgii, Francji, Polsce) wykazano, iż spożycie wapnia w przypadku osób dorosłych mieściło się w zakresie 512 mg/dobę do 1329 mg/dobę. Jednocześnie zaznaczono, że w Polsce odsetek spożycia tego składnika pokarmowego poniżej EAR (z ang. *Estimated Average Requirement*) z normą 800-1000 mg w zależności od wieku i płci, był wyjątkowo wysoki (55% kobiet, 48% mężczyzn). Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku witaminy D, której dobowe spożycie dla mieszkańców Polski mieściło się w zakresie 3-6 μg [Mensink G.B. et al. 2013]. W innych badaniach (z ang. *Anthropometry, Intake and Energy Balance in Spain – ANIBES*), oceniających konsumpcję m.in. wapnia oraz witaminy D w odniesieniu do norm spożycia zaobserwowano, że ich średnia podaż w całej badanej populacji (n=2009) wynosiła 698 ± 7 mg/dobę dla wapnia oraz $4,4 \pm 0,1$ μg /dobę dla witaminy D. Stanowiło to poniżej 80% dziennego zalecanego spożycia dla tych składników odżywczych [Olza J. et al. 2017]. Ponadto, w przypadku witaminy D wykazano, że jej dobowy podaż wraz z dietą na poziomie powyżej 10 μg , jak również codzienny wysiłek fizyczny stanowią istotne czynniki zapobiegające jej niedoborom [Manios Y. et al. 2017].

Modyfikacja stylu życia może opierać się nie tylko na zmianie nawyków żywieniowych, ale również wprowadzaniu do diety określonych preparatów suplementacyjnych, mających na celu uzupełnienie niedoborowych składników odżywczych. Ze względu na częste występowanie niedoborów, do takich związków zalicza się witaminę D. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, iż istnieje związek pomiędzy niskim surowiczym stężeniem 25(OH)D a wysokim ryzykiem występowania zaburzeń metabolicznych. Stąd podejmowane są liczne analizy mające na celu ocenę wpływu suplementacji tym związkiem m.in. na

wartości parametrów zarówno biochemicznych, jak i antropometrycznych u osób otyłych. W badaniach Asemi Z. et al. poddano ocenie oddziaływanie 8-tygodniowej suplementacji odrębnie witaminą D (w dawce 50 000 IU/tydzień) lub wapniem (1000 mg/dobę), bądź skojarzonej terapii tymi substancjami na profil metaboliczny kobiet z nadwagą i otyłością z zespołem policystycznych jajników. Zaobserwowano, iż jednoczesna suplementacja witaminą D i wapniem w największym stopniu przekłada się na poprawę parametrów biochemicznych tych osób. Polegała ona na obniżeniu osoczowego stężenia insuliny, wartości wskaźnika insulinooporności (z ang. *Homeostatic Model Assessment* – HOMA-IR) oraz poziomów triglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL [Asemi Z. et al. 2015]. W innych badaniach, suplementacja witaminą D w dawce 25 000 IU/tydzień przez okres 3 miesięcy w połączeniu z dietą niskokaloryczną skutkowała zarówno redukcją masy ciała, jak i poprawą insulinowrażliwości tkanek (mierzonej metodą kłamry euglikemicznej) [Cefalo C. et al. 2018]. Ponadto, wykazano że przyjmowanie preparatów z witaminą D wpływa na poprawę wyników pomiarów antropometrycznych, m.in. obwodu talii czy wskaźnika BMI, co udokumentowano w analizach Roosta S. et al. [Roosta S. et al. 2018]. W związku z powyższym, ze względu na plejotropowe oddziaływanie omawianej witaminy, wskazuje na istotną rolę dietoterapii, jak również zasadność stosowania leków z tym hormonem witaminowym w prewencji i terapii powikłań metabolicznych.

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami dla populacji polskiej, całoroczna suplementacja witaminą D w różnych dawkach wskazana jest w przypadku dzieci do 1. roku życia i osób starszych. Dzieci od 1. do 10. roku życia, młodzież od 11. do 18. roku życia oraz osoby dorosłe (od 19. do 65. roku życia) nie mają konieczności suplementowania tej witaminy (choć jest ona nadal zalecana i bezpieczna), jeśli w okresie od maja do września przebywały na słońcu z odsłoniętymi przedramionami i nogami, przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00, bez ochrony przeciwsłonecznej [Płudowski P. et al. 2018; Rusińska A. et al. 2018]. Gdy powyższe wytyczne dotyczące nasłonecznienia nie były spełnione, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok. W przypadku młodzieży i osób dorosłych wskazana jest suplementacja 800-2000 IU witaminy D na dobę. U otyłych osób dorosłych zalecana dzienna dawka tego związku jest dwa razy większa w porównaniu do rekomendacji ustanowionych dla populacji o prawidłowej masie ciała i wynosi 1600-4000 IU/dobę [Płudowski P. et al. 2018; Rusińska A. et al. 2018].

Z drugiej strony, nieracjonalna suplementacja witaminą D może przyczynić się do wystąpienia hiperwitaminozy, czyli rzadkiego powikłania będącego następstwem podaży zbyt

dużej ilości tej witaminy z lekami i suplementami diety, a nie skutkiem ekspozycji na promieniowanie UVB czy spożycia wraz z dietą. Następstwa kliniczne tego zjawiska obejmują niespecyficzne objawy, które zazwyczaj wynikają z hiperkalcemii predysponującej m.in. do zaburzeń funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, nerwowego oraz pokarmowego. Wyróżnia się kilka mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie hiperwitaminozy D, w tym wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, jak również innych metabolitów tego związku, zwiększenie aktywności receptorów jądrowych dla tej witaminy czy jej białek transportowych. Udokumentowany korzystny wpływ witaminy D na zdrowie zachęca niektóre osoby do niekontrolowanego przyjmowania większych niż zalecane dawek suplementacyjnych tego związku, co zwiększa ryzyko jego przedawkowania [Marcinowska-Suchowierska E. et Płudowski P. 2016; Taylor P.N. et Davies J.S. 2018]. W literaturze tematu, częściej można znaleźć informacje dotyczące niedoborów witaminy D, jednakże należy mieć świadomość możliwości przedawkowania tego hormonu witaminowego, dlatego jego suplementacja powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb organizmu oraz ustalona w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych.

Omawiając składowe stylu życia, oddziałujące na występowanie zespołu metabolicznego, nie można pominąć roli wysiłku fizycznego. W analizach własnych, osoby z grupy badanej i porównawczej znacząco różniły się stopniem aktywności fizycznej. W przypadku pacjentów z MetS+ 27,06% wskazało na bardzo niski, a 50% na niski poziom aktywności ruchowej, natomiast w przypadku grupy bez zespołu metabolicznego znamieną większość charakteryzowała się średnim (52,5%) lub wysokim (22,5%) stopniem wysiłku fizycznego. Wyniki te są zbieżne z doniesieniami innych ośrodków badawczych. Dla przykładu, w przekrojowych analizach Choi J.E. et Ainsworth B.E., oceniono związek pomiędzy konsumpcją żywności i ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego a stopniem aktywności fizycznej (mierzonej z wykorzystaniem krokomierzy). Wykazano, że wzrost liczby kroków w ciągu dnia związany jest ze „zdrowszym” stylem życia. Polegał on na prawidłowym sposobie odżywiania oraz odpowiednim stężeniu witamin (m.in. A, B₁₂, C, E, D) w surowicy krwi badanych osób, co zmniejszało ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego [Choi J.E. et Ainsworth B.E. 2016]. Można wnioskować, iż codzienna, regularna aktywność fizyczna w istotny sposób przyczynia się do poprawy zarówno ogólnego stanu zdrowia, jak i parametrów biochemicznych, leżących u podłoża zespołu metabolicznego (tj. profilu lipidowego i glikemii).

3. Przydatność wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym

Analizy antropometryczne cechują się prostotą wykonania, lecz pozwalają na określenie nieprawidłowości dotyczących wymiarów i składu ciała. Pomiarów te są powszechnie stosowane celem oceny ryzyka chorób cywilizacyjnych, ponieważ są one łatwe do monitorowania zarówno na poziomie badań klinicznych, jak i dużych analiz epidemiologicznych. W prezentowanych badaniach wykazano, iż analizowane grupy osób znamienne różniły się wynikami pomiarów antropometrycznych, obejmujących m.in. masę i obwód ciała, jak również skład ciała tj. zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz wody, mierzonych metodą bioimpedancji elektrycznej. Różnice te odnotowano także w innych badaniach [Cakmakci E. et al. 2015; Ramírez-Vélez R. et al. 2017].

Wskaźnik masy ciała, obliczany na podstawie stosunku masy ciała do kwadratu wysokości ciała, najczęściej wykorzystywany jest do oceny występowania nadwagi i otyłości w obrębie populacji. Wskazuje się, że jego wartości powyżej 25 kg/m^2 korelują ze zwiększoną zapadalnością na choroby o podłożu metabolicznym, w tym cukrzycę typu 2, natomiast wartości powyżej 30 kg/m^2 predysponują do zwiększonego ryzyka powikłań i śmiertelności z powodu tych zaburzeń. Niemniej jednak, wskaźnik ten nie odzwierciedla rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Tym samym, do rozpoznania centralnego typu otyłości zaproponowano wykonywanie pomiarów obwodu talii i bioder oraz oceny ich stosunku (wskaźnik WHR). Z drugiej strony, parametry te mają swoje ograniczenia. W przypadku obwodu talii, jej wartość może być nieadekwatna w odniesieniu do osób niskich lub wysokich o podobnych wartościach tego pomiaru. Natomiast wielkość wskaźnika WHR może być nieproporcjonalna w przypadku utraty masy i zmniejszeniu rozmiarów ciała, gdyż zmiana stosunku obwodu talii do bioder pozostanie niewielka. Wskaźnik WHtR to kolejny parametr antropometryczny służący do diagnozowania otyłości centralnej, który ilustruje wartości obwodu talii w stosunku do wysokości ciała, a dodatkowo może być wykorzystywany w odmiennych grupach etnicznych, różniących się ze względu na wiek i płeć [Bulum T. et al. 2016]. Z uwagi na opisane powyżej wady i zalety poszczególnych pomiarów antropometrycznych, zazwyczaj są one kompleksowo wykonywane u osób z nadmierną masą ciała.

Poszczególnym wskaźnikom antropometrycznym przypisuje się różną przydatność w identyfikacji wykładników zespołu metabolicznego. W analizach własnych, w odniesieniu do całej badanej populacji, jak i grup badanej (MetS+) oraz porównawczej (MetS-), nie można

wyodrębnić jednego, zasadniczego wskaźnika antropometrycznego służącego do identyfikacji zespołu metabolicznego. Zarówno wymiary ciała, obliczone wskaźniki antropometryczne oraz parametry oceniające skład ciała, istotnie korelowały z poszczególnymi biochemicznymi wykładnikami tego zespołu, jak również z różnymi frakcjami witaminy D, w zależności od analizowanej grupy osób (całej populacji, grupy badanej czy porównawczej). Jednakże, należy nadmienić, iż w zbudowanym modelu regresji logistycznej istotnym parametrem predysponującym do wystąpienia zespołu metabolicznego okazał się obwód talii z ilorzem szans równym 1,44 CI 95% (1,18; 1,75). Analiza literatury tematu w tym zakresie pozwala zauważyć, że w zależności od rodzaju przeprowadzonych badań (różniących się ilością uczestników czy charakterystyką grup), autorzy zwykle wskazują na wyższość jednego z analizowanych wskaźników antropometrycznych lub ich równocenną wartość w ewaluacji ryzyka metabolicznego. W międzynarodowej analizie mającej na celu przeprowadzenie takiej oceny wykazano, że niezależnie od wielkości wskaźnika masy ciała, obwód talii znamienne korelował m.in. z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, a wysoka jego wartość predysponowała do występowania zaburzeń kardiometabolicznych [Nazare J.A. et al. 2015].

W badaniach prowadzonych przez Ashwell M. et Gibson S. wykazano wyższość wskaźnika WHtR (w porównaniu z BMI, WHpR, obwodem talii) w ocenie występowania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [Ashwell M. et Gibson S. 2009]. Z kolei wyniki zespołu badawczego Al-Odat A.Z. et al. oraz Esmailzadeh A. et al. wskazały, że to parametr WHpR najlepiej koreluje z wykładnikami zespołu metabolicznego [Al.-Odat A.Z. et al. 2012; Esmailzadeh A. et al. 2004]. Z drugiej strony, w analizach Bulum T. et al. nie wyodrębniono jednego, najskuteczniejszego wskaźnika antropometrycznego z zaznaczeniem, że określenie zarówno wartości WHR, WHtR, jak i obwodu talii stanowi nieinwazyjną metodę oceny powikłań metabolicznych u osób z cukrzycą typu 2 [Bulum T. et al. 2016]. Podobne wyniki uzyskano w doświadczeniach Mooney S.J. et al., w których odnotowano równocenną wartość prognostyczną wskaźników antropometrycznych w odniesieniu do wykładników MetS, z jednoczesnym podkreśleniem znaczenia tego typu analiz w weryfikacji ryzyka zaburzeń kardiometabolicznych [Mooney S.J. et al. 2013].

Wykonywanie analiz antropometrycznych może być przydatne nie tylko w ocenie ryzyka zaburzeń metabolicznych, ale także w odniesieniu do występowania niedoborów witaminy D. W prezentowanych badaniach własnych wykazano istnienie istotnych statystycznie ujemnych korelacji pomiędzy różnymi frakcjami tej witaminy a zawartością tkanki tłuszczowej oraz dodatnich z beztłuszczową masą ciała i zawartością wody w

organizmie. Wyniki te zgodne są z analizami innych ośrodków badawczych. W doświadczeniach Delle Monache S. et al. odnotowano silną wartość predykcyjną wskaźnika BMI w stosunku do określenia statusu witaminy D w organizmie człowieka [Delle Monache S. et al. 2018]. Z kolei w innych badaniach niedobór tej witaminy związany był zarówno z wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała, jak i stosunku obwodu talii do bioder oraz zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej [Chiang J.M. et al. 2018]. Reasumując, wykonywanie pomiarów ciała (m.in. określenie masy i wysokości ciała, obwodów talii i bioder), obliczanie wskaźników antropometrycznych (np. BMI, WHpR, WHtR) i przeprowadzanie analizy składu ciała, stanowią zabiegi szeroko wykorzystywane w ocenie występowania otyłości typu wisceralnego. Wykonywanie tego typu analiz jest całkowicie bezpieczne i nie stanowi zagrożenia dla pacjentów, jak również charakteryzuje się wysoką wartością prognostyczną w odniesieniu do występowania powikłań metabolicznych towarzyszących nadmiernej masie ciała.

4. Korelacje pomiędzy analizowanymi uwarunkowaniami zespołu metabolicznego

Jak wcześniej opisano, zespół metaboliczny charakteryzuje się szeregiem odrębności zarówno natury biochemicznej, jak i antropometrycznej. Uważa się, że zasadniczymi nieprawidłowościami leżącymi u podłoża tego zespołu są otyłość typu wisceralnego oraz insulinooporność. Aktualnie poszukuje się mechanizmów wyjaśniających zależności przyczynowo-skutkowe pomiędzy występowaniem wykładników MetS a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Jednym z nich jest nadmierna zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej, charakteryzująca się dużą aktywnością metaboliczną, która predysponuje do nieprawidłowości gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz modyfikacji ciśnienia tętniczego krwi. Potwierdzeniem tych zależności są uzyskane w niniejszych badaniach własnych korelacje pomiędzy biochemicznymi i antropometrycznymi uwarunkowaniami zespołu metabolicznego, które dotyczą zarówno całej badanej populacji, jak i grup badanej oraz porównawczej. Zależności te zaobserwowano także w innych analizach klinicznych [Goldani H. et al. 2015; Zadhoush F. et al. 2015]. W związku z powyższym, wydaje się, że mnogość nieprawidłowości u osób z MetS jest wypadkową m.in. aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej oraz insulinooporności, które warunkują rozwój negatywnych następstw zdrowotnych.

W całej badanej populacji hydroksylowana forma witaminy D, wolna bezpośrednio oznaczona we krwi witamina D, jak i jej biodostępna frakcja ujemnie korelowały z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, tj. triglicerydemią i glikemią, a dodatkowo z wartościami stężeń cholesterolu HDL. Z kolei wolna matematycznie obliczona witamina D i jej frakcja biodostępna korelowały z mniejszą liczbą wykładników tego zespołu, tj. dodatnio ze stężeniem cholesterolu HDL i ujemnie z triglicerydemią. Warto zaznaczyć, iż w przypadku osób z MetS+ takie korelacje nie występowały, natomiast w grupie MetS- 25(OH)D, wolna oznaczona we krwi witamina D oraz wolna matematycznie obliczona witamina D i ich frakcje biodostępne dodatnio korelowały ze stężeniem cholesterolu HDL oraz ujemnie z triglicerydemią (poza wolną oznaczoną witaminą D i jej frakcją biodostępną). Ponadto, zależności te występowały po uwzględnieniu podziału grup ze względu na wpływ pory roku na syntezę witaminy D. Wyniki te są zgodne z innymi analizami, które wskazują na istnienie ujemnej zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D a występowaniem wykładników MetS, tj. dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym krwi, czy podwyższonymi wartościami glikemii, zwłaszcza w populacji osób z nadwagą i otyłością [Kwon H et al. 2016; Rolim M. et al. 2016; Tosunbayraktar G. et al. 2015]. W metaanalizie, przeprowadzonej przez Khan H. et al., oceniającej występowanie związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D we krwi a ryzykiem zespołu metabolicznego oraz cukrzycy typu 2 wykazano, iż niskie poziomy tej witaminy predysponują do występowania zaburzeń metabolicznych [Khan H. et al. 2013]. Z kolei w analizach Kumaratne M. et al. zaobserwowano niedobory witaminy D we krwi u otyłej młodzieży, które związane były ze zmianami w profilu lipidowym tych osób [Kumaratne M. et al. 2017]. Przypuszcza się, że opisywana witamina charakteryzuje się swoistymi właściwościami ochronnymi, tj. przeciwmiażdżycowymi, przeciwhipertensyjnymi i przeciwcukrzycowymi. Potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe tej witaminy w niniejszych badaniach wykazano w odniesieniu do osób z grupy porównawczej. Prawdopodobnie polega ono na hamowaniu powstawania komórek piankowatych, poprzez ograniczenie poboru cholesterolu przez makrofagi [Mozos I. et al. 2015; Oh J. et al. 2009]. Dodatkowo witamina D posiada zdolność do modyfikowania procesów lipogenezy i lipolizy oraz aktywności czynnika transkrypcyjnego PPAR- δ , biorącego udział w regulacji metabolizmu lipidów [Miñambres I. et al. 2017]. Działanie przeciwhipertensyjne witaminy D polega na zmniejszaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron w wyniku supresji genu reniny (poprzez wpływ na elementy cis-DNA w obrębie promotora tego genu) [Li Y.C.

2003; Tamez H. et al. 2013; Wang T.J. et al. 2008]. Z kolei udział tego związku w patogenezie cukrzycy typu 2 nie został do końca wyjaśniony, aczkolwiek zlokalizowanie receptorów witaminy D na komórkach β trzustki przemawia za możliwością jej oddziaływania na sekrecję insuliny, a tym samym na modyfikację poziomu glikemii [Mozos I. et Marginean O. 2015; Tai K. et al. 2008].

Niektóre dane nie potwierdzają jednak zależności pomiędzy obniżonym stężeniem witaminy D we krwi a występowaniem zespołu metabolicznego [Kaseb F. et al. 2017; Rueda S. et al. 2008]. Brak korelacji między tymi zmiennymi opisano w badaniach oceniających wpływ suplementacji witaminą D na ryzyko zaburzeń metabolicznych. W analizach Makariou S. et al., 3-miesięczna podaż 2000 IU 25(OH)D u osób z MetS nie przekładała się na poprawę profilu biochemicznego uczestników badania (stężenia m.in. cholesterolu HDL i LDL, triglicerydów, glukozy) [Makariou S. et al. 2017]. Podobne wyniki uzyskano w innych doświadczeniach, w których przyjmowanie 25 μ g cholekacyferolu (1000 IU) na dobę, przez okres 12 miesięcy, nie oddziaływało na wskaźniki gospodarki węglowodanowej u kobiet z nadwagą lub otyłością [Salehpour A. et al. 2013]. W prezentowanych badaniach własnych, brak zależności między stężeniem różnych frakcji witaminy D a biochemicznymi wykładnikami MetS stwierdzono wyłącznie w odniesieniu do osób z zespołem metabolicznym, co można uzasadnić m.in. stosowanym przez tych pacjentów leczeniem, np. farmakoterapią dyslipidemii, hiperglikemii, hipertensji. Przedstawiona powyżej niejednoznaczność wyników badań sugeruje potrzebę prowadzenia dalszych analiz w tym obszarze badawczym.

W niniejszych badaniach, w całej analizowanej populacji, jak i w grupach MetS+ oraz MetS-, wykazano istnienie istotnych statystycznie dodatnich zależności pomiędzy stężeniem różnych frakcji witaminy D. Dotyczyło to korelacji pomiędzy poziomem 25(OH)D a wolnymi i biodostępnymi frakcjami tej witaminy. Silną, dodatnią zależność pomiędzy poziomem 25-hydroksywitaminy D a jej wolną oznaczoną we krwi frakcją zaobserwowano także w analizach Olerod G. et al. [Olerod G. et al. 2017] oraz Schwartz J.B. et al. [Schwartz J.B. et al. 2014]. Ponadto, w całej badanej populacji, jak i w grupie badanej i porównawczej, stężenie VDBP ujemnie korelowało wyłącznie z matematycznie obliczoną wolną witaminą D i jej frakcją biodostępną. Zbieżne wyniki badań zaprezentowano ponownie w analizach Olerod G. et al. [Olerod G. et al. 2017]. Badania eksperymentalne przeprowadzone na mysich modelach doświadczalnych wykazały, że białko wiążące witaminę D może być postrzegane jako inhibitor wolnej frakcji witaminy D. Białko to, poprzez wiązane hydroksylowanych form

tej witaminy umożliwia ich transport, jak również reguluje dostępność dla docelowych komórek i narządów [Safadi F.F. et al. 1999]. W odróżnieniu od wolnej frakcji witaminy D, VDBP potencjalnie nie oddziałuje na biodostępną formę tej witaminy, niemniej parametry te są ze sobą powiązane. Biodostępna frakcja witaminy D stanowi ok. 10-15% wszystkich form tego związku i może stanowić alternatywę do oznaczeń 25(OH)D w niektórych badaniach klinicznych [Chun R.F. et al. 2014].

Spośród antropometrycznych uwarunkowań zespołu metabolicznego zaobserwowano, że u wszystkich uczestników badania, białko wiążące witaminę D ujemnie korelowało z wynikami wymiarów ciała (m.in. masą ciała, obwodem talii) oraz wskaźnikiem BMI. Dane literaturowe w tym zakresie są rozbieżne, wskazując na obecność [Taes Y.E. et al. 2006], jak również brak [Powe C.E. et al. 2010; Powe C.E. et al. 2011] ww. korelacji. W odniesieniu do biochemicznych wykładników MetS sugeruje się, że VDBP może stanowić czynnik ochronny przed występowaniem zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej. W analizach Speeckaert M.M. et al. zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem VDBP a frakcją LDL lipoprotein oraz triglicydemią [Speeckaert M.M. et al. 2010]. Dodatkowo uważa się, iż białko to poprzez regulację ilości aktywnej witaminy D w komórkach β wysp trzustkowych, może wpływać na sekrecję insuliny i oddziaływać na występowanie insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [Ashraf A.P. et al. 2014]. Wyniki badań własnych nie potwierdzają tych zależności, wskazując na brak korelacji stężenia VDBP a wyżej omówionymi parametrami.

W badaniach własnych, poziom wapnia całkowitego dodatnio korelował z wartościami 25(OH)D w grupie badanej oraz ze stężeniem albumin w grupie porównawczej. Badania doświadczalne, oceniające zależności pomiędzy poziomem wapnia całkowitego w surowicy krwi a obecnością MetS, są niejednoznaczne. Dla przykładu, w analizach Saltevo S. et al. wskazano liniową zależność pomiędzy wzrostem stężenia wapnia we krwi a częstością występowania MetS i jego wykładników (poza stężeniem cholesterolu HDL) [Saltevo J. et al. 2011], natomiast w badaniach Baek J.H. et al. odnotowano odwrotny związek pomiędzy poziomem tego makroelementu a wykładnikami zespołu metabolicznego [Baek H.A. et al. 2017]. Zróżnicowanie wyników w tym zakresie może wynikać m.in. z heterogenności oraz liczności grup poddanych badaniu.

Wśród innych parametrów biochemicznych, dane literaturowe wskazują na istnienie zależności pomiędzy stężeniem parathormonu a występowaniem zespołu metabolicznego. W analizach własnych, w całej badanej populacji poziom PTH dodatnio korelował

z wartościami obwodu talii, natomiast w grupie porównawczej dodatnio z masą ciała, obwodem talii, wskaźnikiem WHR oraz glikemią. Wyniki te są zbieżne z rezultatami innych badań. W doświadczeniach przeprowadzonych przez Vishnu K. et al. wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem PTH a obwodem talii oraz wskaźnikiem WHR. Podobnie w badaniach Kayaniyil S. et al. zaobserwowano dodatnią zależność tego parametru z obwodem talii oraz BMI [Kayaniyil S. et al. 2011; Vishnu K. et al. 2018]. Prawdopodobnie, parathormon uczestniczy w mechanizmach odpowiedzialnych m.in. za proliferację komórek mięśni gładkich czy nasilenie zmian w procesie lipolizy. Sugeruje się nawet, że pomiar stężenia PTH posiada silniejszą wartość prognostyczną w stosunku do oceny ryzyka występowania MetS, aniżeli ocena poziomu 25(OH)D we krwi [George J.A. et al. 2013; Hjelmessaeth J. et al. 2009]. W badaniach Ahlstrom T. et al. zaobserwowano, że poziom parathormonu znamienne korelował z wszystkimi składowymi zespołu metabolicznego, tj. dodatnio z obwodem talii, wartościami ciśnienia tętniczego krwi, triglicerydemią i insulinoopornością, natomiast ujemnie ze stężeniem cholesterolu klasy HDL, przy zachowaniu normokalcemii [Ahlstrom T. et al. 2009].

Wyniki przeprowadzonych badań wskazały, że stężenie albumin we krwi znamienne różniło się pomiędzy analizowanymi grupami (MetS+ vs MetS-) i było wyższe w przypadku osób bez tego zespołu. Zaobserwowano występowanie ujemnej zależności pomiędzy stężeniem albumin a parametrami antropometrycznymi oraz dodatniej ze stężeniem różnych frakcji witaminy D w całej badanej populacji. Albuminy stanowią zasadniczą część białek krążących w organizmie człowieka, a ich poziom związany jest m.in. ze stanem odżywienia oraz nasileniem stanu zapalnego. Opierając się na potencjalnych właściwościach antyoksydacyjnych albumin sugeruje się, że ich stężenie może modyfikować ryzyko zespołu metabolicznego. Istnieją wyniki badań, które wskazują, że niskie stężenie albumin w surowicy predysponuje m.in. do cukrzycy typu 2 [Abbasi A. et al. 2012], ale inne analizy sugerują odwrotną zależność [Kunutsor S.K. et al. 2015]. Ponadto, część badań donosi, że wzrost stężenia tych białek we krwi wiąże się z wyższym ryzykiem zespołu metabolicznego [Cho H.M. et al. 2012], natomiast pozostałe wyniki świadczą o ich ochronnym działaniu [Jun J.E. et al. 2017]. Występujące w badaniach własnych korelacje albumin z różnymi formami witaminy D prawdopodobnie są związane z funkcją transportową tych białek, co wskazuje na ich istotną rolę w statusie tej witaminy w organizmie człowieka.

Wśród żywieniowych uwarunkowań zespołu metabolicznego wymienia się omówione wcześniej błędy dietetyczne, predysponujące m.in. do nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej.

W niniejszych analizach, jak już wspomiano, osoby z zespołem metabolicznym charakteryzowały się wyższym procentowym spożyciem energii pochodzącej w tłuszczów, natomiast w obydwu analizowanych grupach podaż witaminy D i wapnia była niewystarczająca. Wykazano, że w całej badanej populacji spożycie witaminy D ujemnie korelowało z procentową zawartością tkanki tłuszczowej, natomiast dodatnio ze stężeniami wolnej oznaczonej we krwi witaminy D i jej frakcji biodostępnej, poziomem albumin oraz cholesterolu HDL (co dodatkowo zaobserwowano w grupie badanej). Ponadto, wśród wszystkich uczestników analiz spożycie tłuszczów dodatnio korelowało z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego i glikemią, a błonnika pokarmowego negatywnie z wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Wydaje się, że wskazane nieprawidłowości żywieniowe w znacznym stopniu mogą predysponować do wystąpienia zespołu metabolicznego. Podaż witaminy D wraz z pokarmem, która w 10-20% pokrywa zapotrzebowanie na tę witaminę, oddziałuje na jej surowicze stężenie, natomiast niski poziom 25(OH)D we krwi postrzegany jest jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych. Z kolei wysokie spożycie tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, negatywnie wpływa na organizm człowieka, np. ze względu na ich silne właściwości aterogenne. Wyniki te potwierdzają badania Shab-Bidar S. et al., w których oceniono wpływ spożycia witaminy D z dietą (ocenionego na podstawie kwestionariusza żywieniowego) na występowanie MetS. Wnioski tych analiz wskazują na istnienie ujemnej zależności pomiędzy badanymi parametrami [Shab-Bidar S. et al. 2015]. W innych analizach, obejmujących populację polskich kobiet, zaobserwowano, że spożycie witaminy D poniżej 5 µg/dobę występowało u 85% badanych osób [Głąbska D. et al. 2016]. Wydaje się, że żywienie stanowi nieodłączny i istotny element terapii nefarmakologicznej zespołu metabolicznego, dlatego należy zadbać o prawidłową podaż wszystkich makro- i mikroelementów wraz z dietą, zwłaszcza witaminy D, celem minimalizacji skutków jej niedoboru. Ponadto, nie należy pomijać edukacji żywieniowej pacjentów i promowania świadomości dotyczącej roli prawidłowego odżywiania w profilaktyce chorób cywilizacyjnych.

Warto dodać, iż przeprowadzone na podstawie badań własnych analizy ROC wskazały, że spośród stężeń różnych frakcji witaminy D, białka wiążącego witaminę D i wapnia oraz spożycia tej witaminy wraz z dietą, najlepszym klasyfikatorem zespołu metabolicznego w całej badanej populacji był pomiar stężenia 25-hydroksywitaminy D. Sugeruje to przydatność tego parametru w diagnostyce laboratoryjnej, zwłaszcza u osób z nadmierną masą ciała. W

przypadku występowania niedoborów tego związku, warto rozważyć zasadność całorocznej podaży preparatów farmakologicznych z witaminą D w tej grupie osób.

5. Ograniczenia modelu badawczego

Prezentowane badania posiadają pewne ograniczenia. Grupy badana i porównawcza zostały starannie dobrane pod względem wieku oraz czasu kwalifikacji do badań, co umożliwiło ich wzajemne porównywanie. Celem eliminacji wtórnych postaci otyłości oraz innych uwarunkowań mogących wpłynąć na wyniki badań, w pracy zastosowano szereg kryteriów wykluczenia (opisanych w rozdziale Materiał i Metodyka badań). Do badań włączone zostały osoby z różnym stopniem nasilenia zespołu metabolicznego (grupa badana), bądź osoby zdrowe (grupa porównawcza). Jednakże, zgodnie z definicją zespołu metabolicznego, obejmuje on szeroką populację osób zagrożonych wystąpieniem zróżnicowanych zaburzeń metabolicznych (otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dyslipidemii), których współwystępowanie nasila ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [Pacholczyk M. et al. 2008]. W badaniach ograniczono liczebność grup, co wynikało z trudności w rekrutacji chorych oraz kosztownej procedury oznaczeń biochemicznych. Ponadto, do badań zakwalifikowano wyłącznie osoby rasy kaukaskiej, dlatego wyniki niniejszych analiz z ostrożnością powinny być generalizowane w odniesieniu do populacji ogólnej. Ograniczeniem modelu badawczego jest także potencjalny wpływ farmakoterapii na stopień wyrównania metabolicznego uczestników analiz, jednakże ze względu na specyfikę prowadzonych badań, nie było możliwości zaprzestania terapii przez chorych z zespołem metabolicznym.

Część oznaczeń biochemicznych (m.in. profilu lipidowego, glikemii, stężenie wapnia, parathormonu, albumin) została wykonana niezwłocznie po pobraniu krwi, natomiast do oznaczeń wolnej witaminy D czy białka wiążącego tę witaminę wykorzystano próbki wcześniej zamrożonej surowicy i osocza. W trakcie trwania badań, zachowano identyczne warunki zarówno pobierania, przechowywania, jak i analizy próbek krwi celem uzyskania miarodajnych wyników badań.

Złotym standardem służącym do oceny zawartości tkanki tłuszczowej jest metoda absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DXA) [Shepherd J.A. et al. 2017]. Ze względu na kosztowność tej metody oraz pewną inwazyjność (związaną z narażeniem na promieniowanie X), w niniejszej pracy zastosowano pomiary z wykorzystaniem

bioimpedancji elektrycznej. Technika ta jest powszechnie stosowana w badaniach klinicznych oraz pozwala na określenie składu ciała badanych. Ponadto, wykonano pomiary ciała oraz obliczono wskaźniki antropometryczne, dzięki czemu uzyskano kompleksowe wyniki analiz antropometrycznych.

Limitacją modelu badawczego była metoda oceny wolnej oznaczonej we krwi witaminy D, która stanowi niewielki odsetek wszystkich frakcji tej witaminy. Metoda ta charakteryzuje się znaczną czułością i dokładnością, jednakże w odniesieniu do pomiaru tego związku stosowana jest stosunkowo niedawno, dlatego niezbędna jest jej dalsza ewaluacja. Ponadto, ograniczeniem niniejszych badań jest uwzględnienie matematycznie obliczonego stężenia wolnej witaminy D i jej biodostępnych frakcji. W praktyce wzory te są powszechnie stosowane i akceptowane [Bikle D.D. et al. 1986; Vermeulen A. et al. 1999], a ich wykorzystanie w badaniach umożliwia poszerzenie analiz o kompleksową ocenę różnych form witaminy D.

Pomimo wyżej opisanych ograniczeń, wyniki prezentowanych badań dowodzą występowania zależności pomiędzy składowymi zespołu metabolicznego a uwarunkowaniami biochemicznymi, tj. stężeniem różnych frakcji witaminy D i jej białek transportowych oraz wapnia i parathormonu, a także uwarunkowaniami żywieniowymi i antropometrycznymi tego zespołu, co stanowi podstawę do prowadzenia dalszych, poszerzonych analiz w tym zakresie.

V. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Odrębności biochemiczne u osób z zespołem metabolicznym obejmowały stężenia we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych (oznaczonej oraz matematycznie obliczonej), ich frakcji biodostępnych oraz białek transportowych tej witaminy (białka wiążącego witaminę D i albumin). Nasilenie wyżej wymienionych odrębności związane było z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej u tych pacjentów.
2. Nieprawidłowości w sposobie odżywiania uczestników badania, dotyczące podaży witaminy D, przyczyniają się do pogłębienia jej niedoborów w organizmie człowieka oraz predysponują do występowania zaburzeń metabolicznych.
3. Zależności pomiędzy stężeniami we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych i biodostępnych tej witaminy a wynikami analiz antropometrycznych świadczą o udziale tej witaminy w etiopatogenezie i/lub przebiegu otyłości. Wskazują także na przydatność wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym i w populacji z wysokim ryzykiem jego wystąpienia.
4. Korelacje badanych frakcji witaminy D z biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, tj. z obniżonym stężeniem cholesterolu HDL i hipertriglicydemią, w populacji osób bez zespołu metabolicznego, wskazują na działanie ochronne tej witaminy przed nieprawidłowościami gospodarki lipidowej.
5. Wskazana jest regularna kontrola statusu witaminy D w populacji z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej, w oparciu o laboratoryjny pomiar nie tylko stężenia 25-hydroksywitaminy D, ale także frakcji wolnej tej witaminy. W przypadku występowania jej niedoborów, warto rozważyć zasadność całorocznej podaży preparatów farmakologicznych z witaminą D u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Weryfikacja hipotez badawczych:

1. Osoby z zespołem metabolicznym charakteryzują się obniżonymi wartościami stężenia we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych (oznaczonej oraz matematycznie obliczonej), ich frakcji biodostępnych oraz białek transportowych tej witaminy, przy braku takich zależności w odniesieniu do poziomów wapnia i parathormonu.

2. W grupie osób z zespołem metabolicznym wyniki analiz żywieniowych wskazały na nieprawidłowości dotyczące sposobu odżywiania się tych osób, przy czym sposób ten był zbliżony do nawyków dietetycznych uczestników z grupy porównawczej.
3. Analizy antropometryczne potwierdzają użyteczność wykonywania pomiarów cech mierzalnych organizmu i składu ciała w diagnostyce zespołu metabolicznego, w tym ocenę zawartości tkanki tłuszczowej, która przyczynia się do pogłębienia odrębności biochemicznych u tych osób.

STRESZCZENIE

WSTĘP: Mianem zespołu metabolicznego (MetS) określa się szereg zaburzeń, których współwystępowanie zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i ich powikłań. Uważa się, że zasadniczym czynnikiem patogenetycznym tych zaburzeń jest nadmierna zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej. Inicjuje to kaskadę reakcji, efektem których są dysfunkcje metaboliczne w postaci insulinooporności i hiperinsulinizmu, jak również mniej lub bardziej nasilone zmiany w osoczymym stężeniu lipidów oraz wartościach ciśnienia tętniczego krwi. Ostatnio wskazuje się na nieprawidłowości związane z stężeniem różnych frakcji witaminy D, jej białek transportowych, wapnia i parathormonu a występowaniem MetS, jak również zwraca się uwagę na często pomijaną rolę żywienia w profilaktyce i terapii tego zespołu.

CELE PRACY: 1. Identyfikacja odrębności biochemicznych u osób z zespołem metabolicznym, w tym analiza stężeń we krwi różnych frakcji witaminy D (25-hydroksywitaminy D – 25(OH)D, frakcji wolnych i biodostępnych) oraz jej białek transportowych (białka wiążącego witaminę D, albumin), a także wapnia i parathormonu. 2. Ocena sposobu odżywiania oraz przydatności wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym. 3. Określenie zależności pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi oraz wynikami analiz żywieniowych i antropometrycznych a składowymi zespołu metabolicznego.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ: Badaniami objęto 125 osób, tj. 85 pacjentów z zespołem metabolicznym (grupa badana – MetS+) oraz 40 osób bez tego zespołu (grupa porównawcza – MetS-), w wieku 30-60 lat. Uwzględniając wpływ pory roku na endogenną syntezę witaminy D, uczestnicy badania zostali podzieleni na podgrupy: „letnią” oraz „zimową”. Od każdej osoby pobrane zostały próbki krwi, które posłużyły do wykonania oznaczeń biochemicznych, tj. profilu lipidowego, glikemii, 25(OH)D, wolnej oznaczonej witaminy D (W_{25(OH)D}), białka wiążącego witaminę D (z ang. *Vitamin D Binding Protein* – VDBP), wapnia, albumin i parathormonu. Dodatkowo, matematycznie obliczono stężenie wolnej witaminy D (W_{obl25(OH)D}) i frakcji biodostępnych tej witaminy. W obydwu grupach przeprowadzono pomiary masy ciała, obwodów talii i bioder, składu ciała oraz obliczono wskaźniki antropometryczne, tj. BMI (z ang. *Body Mass Index*), WHR (z ang. *Waist-Hip Ratio*), WHtR (z ang. *Waist-Height Ratio*). Ponadto, poddano ocenie sposób żywienia badanych, przy wykorzystaniu 3-dniowego dzienniczka żywieniowego.

WYNIKI: Wykazano istnienie odrębności w pomiarach antropometrycznych i składzie ciała badanych oraz charakterystyce biochemicznej analizowanych grup (stężeniu cholesterolu klasy HDL, triglicydemii, glikemii). Średnie \pm SD stężenie 25(OH)D w grupie MetS+ wynosiło 40,25 \pm 18,02 nmol/L, a w grupie MetS- 64,10 \pm 22,29 nmol/L ($p < 0,0001$). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały w przypadku mediany stężeń W25(OH)D (MetS+ 9,77 (7,46;11,49) pmol/L vs MetS- 13,80 (10,34;16,82) pmol/L; $p < 0,0001$), $W_{\text{obi}}25(\text{OH})\text{D}$ (MetS+ 7,82 (5,54;11,64) pmol/L vs MetS- 10,46 (8,06;16,28) pmol/L; $p = 0,0017$) i ich biodostępnych frakcji, jak również w odniesieniu do VDBP (MetS+ 6,60 (5,13;9,12) $\mu\text{mol/L}$ vs MetS- 7,76 (6,69;9,17) $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,0418$) i albumin (MetS+ 624,86 \pm 35,14 $\mu\text{mol/L}$ vs MetS- 660,84 \pm 38,28 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,0001$). Takich zależności nie wykazano dla stężenia wapnia oraz parathormonu we krwi. W grupie MetS- występowały różnice median dla zmiennych powiązanych, tj. wolnej witaminy D oznaczonej we krwi oraz wolnej matematycznie obliczonej witaminy D i ich frakcji biodostępnych. Uwzględniając wpływ pory roku, znamienne różnice dotyczyły stężenia 25(OH)D w grupie porównawczej. Przeprowadzone analizy ROC wskazały, że najlepszym klasyfikatorem zespołu metabolicznego spośród analizowanych parametrów w całej badanej populacji był pomiar stężenia 25(OH)D. Analiza żywieniowa osób z MetS+ oraz MetS- wykazała nieliczne różnice w sposobie żywienia uczestników badania. Zaobserwowano istnienie nieprawidłowości dotyczących realizacji norm spożycia dla witaminy D, wapnia i fosforu. Wykazano istotne statystycznie zależności pomiędzy stężeniem badanych frakcji witaminy D a wynikami analiz antropometrycznych zarówno w grupie badanej, jak i porównawczej. Korelacje z biochemicznymi wykładnikami tego zespołu (ujemne z triglicydamią oraz dodatnie ze stężeniem cholesterolu HDL) występowały wyłącznie w grupie MetS-. Dodatkowo spożycie witaminy D wraz z dietą dodatnio korelowało z poziomem cholesterolu HDL w całej badanej populacji, jak również w grupie MetS+.

WNIOSKI: 1. Odrębności biochemiczne u osób z zespołem metabolicznym obejmowały stężenia we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych (oznaczonej oraz matematycznie obliczonej), ich frakcji biodostępnych oraz białek transportowych tej witaminy (białka wiążącego witaminę D i albumin). Nasilenie wyżej wymienionych odrębności związane było z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej u tych pacjentów. 2. Nieprawidłowości w sposobie odżywiania uczestników badania, dotyczące podaży witaminy D, przyczyniają się do pogłębienia jej niedoborów w organizmie człowieka oraz predysponują do występowania

zaburzeń metabolicznych. 3. Zależności pomiędzy stężeniami we krwi 25-hydroksywitaminy D, frakcji wolnych i biodostępnych tej witaminy a wynikami analiz antropometrycznych świadczą o udziale tej witaminy w etiopatogenezie i/lub przebiegu otyłości. Wskazują także na przydatność wykonywania analiz antropometrycznych u osób z zespołem metabolicznym i w populacji z wysokim ryzykiem jego wystąpienia. 4. Korelacje badanych frakcji witaminy D z biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, tj. z obniżonym stężeniem cholesterolu HDL i hipertriglicydemią, w populacji osób bez zespołu metabolicznego, wskazują na działanie ochronne tej witaminy przed nieprawidłowościami gospodarki lipidowej. 5. Wskazana jest regularna kontrola statusu witaminy D w populacji z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej, w oparciu o laboratoryjny pomiar nie tylko stężenia 25-hydroksywitaminy D, ale także frakcji wolnej tej witaminy. W przypadku występowania jej niedoborów, warto rozważyć zasadność całorocznej podaży preparatów farmakologicznych z witaminą D u pacjentów z zespołem metabolicznym.

SUMMARY

INTRODUCTION: Metabolic syndrome (MetS) is defined as a number of disorders which increase the risk of developing cardiovascular disease and its complications. It is believed that the main pathogenic factor of these disorders is an excessive amount of visceral adipose tissue. It results in metabolic dysfunctions, which include insulin resistance and hyperinsulinism, as well as more or less severe abnormalities in plasma lipid concentration and blood pressure values. Recently, the special attention has been paid to the concentrations of different forms of vitamin D, its transport proteins, calcium and parathyroid hormone in the prevalence of MetS components, as well to the role of nutrition in the prevention and therapy of this syndrome.

OBJECTIVES: 1. Identification of biochemical differences in people with metabolic syndrome, including analysis of blood levels of various forms of vitamin D (25-hydroxyvitamin D – 25(OH)D, free and bioavailable fractions), its transport proteins (vitamin D binding protein – VDBP, albumins), as well as calcium and parathyroid hormone. 2. Evaluation of a dietary pattern and usefulness of anthropometric analyzes for people with metabolic syndrome. 3. Determination of the relationship between the examined biochemical parameters as well as results of nutritional and anthropometric analyzes, and the components of metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODOLOGY: The study involved 125 people, including 85 patients with metabolic syndrome (the study group – MetS+) and 40 people without this syndrome (control group – MetS-), aged 30-60. Taking into account the influence of sun exposure on endogenous synthesis of vitamin D, participants were divided into subgroups, i.e. "summer" and "winter". A blood samples were taken from each person and were used to perform biochemical tests, i.e. lipid profile, glycemic, 25(OH)D, free measured vitamin D (W25(OH)D), VDBP, calcium, albumin and parathyroid hormone. In addition, the concentration of free vitamin D ($W_{obl}25(OH)D$) and bioavailable fractions of this vitamin were mathematically calculated. In both groups, analyzes including body weight, waist and hip circumference and body composition were performed and anthropometric indicators were calculated, i.e. BMI (Body Mass Index), WHR (Waist-Hip Ratio), WHtR (Waist-Height Ratio). Furthermore, the nutritional habits were evaluated using a 3-day nutritional diary.

RESULTS: Investigations demonstrated differences both in the body measurements and composition, and in the biochemical characteristics (HDL cholesterol, triglyceridemia,

glycemia) between the analyzed groups. The mean±SD concentration of 25(OH)D in the MetS+ group was 40.25±18.02 nmol/L and in the MetS- group it was 64.10±22.29 nmol/L ($p<0.0001$). Statistically significant differences between the groups were also observed in the median concentrations of W25(OH)D (MetS+ 9.77 (7.46;11.49) pmol/L vs MetS- 13.80 (10.34;16.82) pmol/L; $p<0.0001$), $W_{obl}25(OH)D$ (MetS+ 7.82 (5.54;11.64) pmol/L vs MetS- 10.46 (8.06;16.28) pmol/L; $p=0.0017$) and their bioavailable fractions, as well as for VDBP (MetS+ 6.60 (5.13;9.12) $\mu\text{mol/L}$ vs MetS- 7.76 (6.69;9.17) $\mu\text{mol/L}$; $p=0.0418$) and albumins (MetS+ 624,86±35,14 $\mu\text{mol/L}$ vs MetS- 660,84±38,28 $\mu\text{mol/L}$; $p<0,0001$). There were no such correlations in case of calcium and parathyroid hormone levels. In the MetS- group, there were median differences for the related data, i.e. free vitamin D directly measured in blood and free vitamin D mathematically calculated, as well as for their bioavailable fractions. Taking into account the effect of season of the year, significant differences were present in the MetS- group in reference to concentration of 25(OH)D. The ROC analyzes showed that the best indicator of metabolic syndrome among analyzed parameters in the entire study population was the measurement of 25(OH)D concentration. Nutritional analysis of people with MetS+ and MetS- did not show any significant differences in the dietary patterns of the participants, although it illustrated the abnormalities regarding the implementation of consumption norms of vitamin D, calcium and phosphorus. There were statistically significant relationships between concentrations of analyzed forms of vitamin D and anthropometric MetS components in both analyzed groups, while correlations with the biochemical components of this syndrome (negative with triglyceridemia and positive with HDL cholesterol) occurred only in the MetS- group. Furthermore, vitamin D intake with a diet positively correlated with HDL cholesterol levels in the whole population and MetS+ group.

CONCLUSIONS: 1. Biochemical differences in people with metabolic syndrome included blood concentrations of 25-hydroxyvitamin D, free (determined and mathematically calculated) and bioavailable fractions of this vitamin and its transport proteins (vitamin D binding protein and albumins). The severity of above mentioned differences may result in an excess of visceral adipose tissue in these patients. 2. Abnormalities in the diet of the study participants, concerning the supply of vitamin D, contribute to the deepening of its deficiencies in the human body and predispose to the occurrence of metabolic disorders. 3. The relationship between the concentration of 25-hydroxyvitamin D and the free and bioavailable fraction of this vitamin, and the anthropometric results indicate the participation

of this vitamin in the etiopathogenesis and/or in the course of obesity. They also indicate the usefulness of performing anthropometric analyzes for people with metabolic syndrome and in the population with high risk of its occurrence. 4. Correlations of the studied forms of vitamin D with biochemical exponents of the metabolic syndrome, i.e. decreased HDL cholesterol and hypertriglyceridemia, in the population without metabolic syndrome, indicate the protective action of this vitamin against lipid dysfunctions. 5. It is advisable to regularly control the vitamin D status in a population with excessive fat content, based not only on laboratory measurement of 25-hydroxyvitamin D concentration, but also the free fraction of this vitamin. In case of its shortages, the appropriateness of a yearly supply of pharmaceutical preparations with vitamin D for patients with metabolic syndrome is worth considering.

BIBLIOGRAFIA

- Abbasi A., Bakker S.J., Corpeleijn E., van der A.D., et al. Liver function tests and risk prediction of incident type 2 diabetes: evaluation in two independent cohorts. *PLoS One*. 2012; 7: e51496. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051496>.
- Ahlström T., Hagström E., Larsson A., Rudberg C., et al. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol*. 2009; 71(5): 673-678.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
- Alberti K.G., Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-480.
- Alemzadeh R., Kichler J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012; 10(6): 422-429.
- Al-Odat A.Z., Ahmad M.N., Haddad F.H. References of anthropometric indices of central obesity and metabolic syndrome in Jordanian men and women. *Diabetes Metab Syndrome: Clin Res Rev*. 2012; 6: 15-21.
- Asemi Z., Foroozanfard F., Hashemi T., Bahmani F., et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr*. 2015; 34(4): 586-592.
- Ashraf A.P., Huisingh C., Alvarez J.A., Wang X., Gower B.A. Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1): 178-183.
- Ashwell M., Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: Analysis of data from the British National Diet and Nutrition Survey of adults aged 19-64 years. *Obes Facts*. 2009; 2: 97-103.

- Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., et al. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*. 2014; 30: 1-9.
- Baek J.H., Jin S.M., Bae J.C., Jee J.H. Serum calcium and the risk of incident metabolic syndrome: a 4.3-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Metab J* 2017; 41: 60-68.
- Bahrami A., Sadeghnia H.R., Tabatabaeizadeh S.A., Bahrami-Taghanaki H., et al. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status. *J Cell Physiol*. 2017. doi: 10.1002/jcp.26216.
- Balkau B., Charles M.A. Comment of the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16: 442-443.
- Bator E., Bienkiewicz M., Kaczor K., Biernat J., et al. Ocena stanu odżywienia oraz sposobu żywienia osób ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95(4): 948-955.
- Beveridge L.A., Struthers A.D., Khan F., Jorde R., et al. Effect of Vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual. Patient data. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 745-754.
- Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014; 21(3): 319-329.
- Bikle D.D., Gee E., Halloran B., Kowalski M.A., et al. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 954-959.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27: 163-177.
- Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012; 36: 317-327.
- Bogdański P., Suliburska J., Szulińska M., Stępień M., et al. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*. 2012; 32: 421-427.
- Booth A.O., Huggins C.E., Wattanapenpaiboon N., Nowson C.A. Effect of increasing dietary calcium through supplements and dairy food on body weight and body composition: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015; 114(7): 1013-1025.
- Bouillon R. Free or total 25OHD as marker for vitamin D status. *J Bone Mineral Research*. 2016; 31: 1128-1136.

- Bravo-Sagua R., Mattar P., Diaz X., Lavandero S., Cifuentes M. Calcium sensing receptor as a novel mediator of adipose tissue dysfunction: mechanisms and potential clinical implications. *Front Physiol.* 2016; 7: 395. doi: 10.3389/fphys.2016.00395.
- Broncel M., Koziróg M., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., et al. Aronia melanocarpa extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit.* 2010; 16: CR28-CR34.
- Bulum T., Blaslov K., Duvnjak L. The use of anthropometric measurements of obesity in prediction of microvascular complications in obese type 2 diabetic patients. *Acta Clin Croat.* 2016; 55(2): 217-223.
- Cakmakci E., Arslan F., Vatansev H., Ayranci M. According to the normal weight, overweight and obese comparison of bioelectric impedance analysis method with the other methods. *Turk J Sport Exe.* 2015; 17(2): 31-34.
- Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G., Rovella V., et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Intern J Endocrinol.* 2013. doi: 10.1155/2013/865965.
- Cefalo C.M., Conte C., Sorice G.P., Moffa S. Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obesity.* 2018; 26(4): 651-657.
- Chatterjee R., Lin P.H. Serum calcium and its complex association with incident type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(4): 957-958.
- Chaturvedi R., Singh N. Role of calcium in obesity: does it help? *Cibtech J Zool.* 2013; 2(3): 10-16.
- Chen J.P., Chen G.C., Wang X.P., Qin L., Bai Y. Dietary fiber and metabolic syndrome: a meta-analysis and review of related mechanisms. *Nutrients.* 2017; 10(1): pii: E24. doi: 10.3390/nu10010024.
- Chiang J.M., Stanczyk F.Z., Kanaya A.M. Vitamin D levels, body composition, and metabolic factors in asian indians: Results from the metabolic syndrome and atherosclerosis in south asians living in america pilot study. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72(3): 223-230.
- Cho H.M., Kim H.C., Lee J.M., Oh S.M., et al. The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health.* 2012; 45(2): 98-104.

- Choi J.E., Ainsworth B.E. Associations of food consumption, serum vitamins and metabolic syndrome risk with physical activity level in middle-aged adults: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *Public Health Nutr.* 2016; 19(9): 1674-1683.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365-408.
- Chudzińska M., Wołowiec Ł., Zukow W., Sinkiewicz W. Mediterranean diet recommended not only in cardiovascular diseases. *J Educ Health Sport.* 2017; 7(6): 732-746.
- Chun R.F. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012; 30(6): 445-456.
- Chun R.F., Percy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 2014; 144: 132-137.
- Cifuentes M., Fuentes C., Mattar P., Tobar N., et al. Obesity-associated proinflammatory cytokines increase calcium sensing receptor (CaSR) protein expression in primary human adipocytes and LS14 human adipose cell line. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 500: 151-156.
- Czerwonogrodzka-Senczyna A., Rymkiewicz-Kluczyńska B. Wpływ suplementacji diety wapniem na zmiany masy ciała oraz czynniki zespołu metabolicznego. *Endokrynol Ped.* 2010; 1(30): 87-92.
- Delle Monache S., Di Fulvio P., Iannetti E., Valerii L., et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin Nutr.* 2018; pii: S0261-5614(18)30089-X. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.024.
- Di Daniele N., Noce A., Vidiri M.F., Moriconi E. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget.* 2017; 8(5): 8947-8979.
- Ding C., Gao D., Wilding J., Trayhurn P., Bing C. Vitamin signaling in adipose tissue. *Brit J Nutr.* 2012; 108(11): 1915-1923.
- Drincic A.T., Armas L.A., Van Diest E.E., Heaney R.P. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity.* 2012; 20(7): 1444-1448.
- Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H., Ford E., et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9: 237-252.

- Elhayany A., Lustman A., Abel R., Attal Singer J., Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a one year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(3): 204-209.
- Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M., Coin A., et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Babbista Morgagni's „De sedibus et causis morborum per anatomen indagata”. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 534-535.
- Esmailzadeh A., Mirmiran P., Azizi F. Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men. *Int J Obesity.* 2004; 28: 1325-1332.
- Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A. J., et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105: 141-150.
- Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and b-cell dysfunction? *Diabetes.* 2003; 51: 1-8.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
- Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control.* 2017; 10: 33-39.
- Galic S., Oakhilla J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2): 129-139.
- George J.A., Norris S.A., van Deventer H.E., Crowther N.J. The association of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with metabolic syndrome in two ethnic groups in South Africa. *PLoS ONE.* 2013; 8(4): e61282. doi:10.1371/journal.pone.0061282.
- Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., et al. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5): R159-R171.
- Głąbska D., Guzek D., Sidor P., Włodarek D. Vitamin D dietary intake questionnaire validation conducted among young Polish women. *Nutrients.* 2016; 8(1): E36. doi: 10.3390/nu8010036.

- Goldani H., Adami F.S., Antunes M.T., Rosa L.H. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in the prediction of the components of the metabolic syndrome in elderly. *Nutr Hosp.* 2015; 32(4): 1609-1615.
- Goldwyn R.M. Nicolaas Tulp (1593-1674). *Med Hist.* 1961; 5: 270-276.
- Gosadi I.M. Assessment of the environmental and genetic factors influencing prevalence of metabolic syndrome in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2016; 37(1): 12-20.
- Gómez-Arbeláez D., Lahera V., Oubiña P., Valero-Muñoz M., et al. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 285795. doi: 10.1155/2013/285795.
- Grassi G., Seravalle G., Colombo M., Bolla G., et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998; 97: 2037-2042.
- Grundey S. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26(4): 364-373.
- Grundey S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-2752.
- Haczeyni F., Bell-Anderson K.S., Farrell G.C. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev.* 2017. doi: 10.1111/obr.12646.
- Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(24): 2959-2971.
- Halawa B. Otyłość a nadciśnienie tętnicze. *Adv Clin Exp Med.* 2004; 13: 89-94.
- Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116(6): 991-1006.
- Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Dt Gesundh-Wesen.* 1981; 36: 545-551.
- Hjelmsaeth J., Hofsø D., Aasheim E.T., Jenssen T., et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8: 7. doi: 10.1186/1475-2840-8-7.
- Holmlund-Suila E., Pekkinen M., Ivaska K.K., Andersson S., et al. Obese young adults exhibit lower total and lower free serum 25-hydroxycholecalciferol in a randomized vitamin D intervention. *Clin Endocrinol.* 2016; 85(3): 378-85.

- Jackson J.L., Judd S.E., Panwar B., Howard V.J., et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016; 5: 21-25.
- Janeczko D. Zespół metaboliczny – epidemia XXI wieku. *Przew Lek.* 2005; 3: 14-27.
- Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., Wierzejska R., et al. Normy żywienia dla populacji Polski. (red.) Jarosz M., Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017.
- Ji M., Zhang S., An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018. doi: 10.1111/obr.12666.
- Jiang S-Z., Lu W., Zong X-F., Ruan H-Y., et al. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016; 12(4): 2395-2399.
- Jiao P., Xu H. Adipose inflammation: cause or consequence of obesity-related insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2008; 1: 25-31.
- Jordea R., Svartberg J., Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens.* 2005; 23:1639-1644.
- Jun J.E., Lee S.E., Lee Y.B., Jee J.H., et al. Increase in serum albumin concentration is associated with prediabetes development and progression to overt diabetes independently of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176209. doi: 10.1371/journal.pone.0176209.
- Kalinowski P., Mianowana M. Zespół Metaboliczny cz. II: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce i na świecie. *J Educ Health Sport.* 2016; 6(4): 466-480.
- Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 1514-1520.
- Karlsson T., Osmancevic A., Jansson N., Hulthen L., et al. Increased vitamin D-binding protein and decreased free 25(OH)D in obese women of reproductive age. *Eur J Nutr.* 2014; 53(1): 259-267.
- Kaseb F., Haghghyfarad K., Salami M.S., Ghadiri-Anari A. Relationship between vitamin D deficiency and markers of metabolic syndrome among overweight and obese adults. *Acta Medica Iranica.* 2017; 55(6): 399-403.
- Kayaniyil S., Vieth R., Harris S.B., Retnakaran R., et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; (96): 168-175.

- Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(9): 1431-1437.
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2548-2556.
- Khan H., Kunutsor S., Franco O.H., Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *P Nutr Soc*. 2013; 72: 89-97.
- Kim H.J., Ji M., Song J., Moon H.W., et al. Clinical utility of measurement of vitamin D-binding protein and calculation of bioavailable vitamin D in assessment of vitamin D status. *Ann Lab Med*. 2017; 37(1): 34-38.
- Kucharska A., Burakowska I., Wronka L., Sińska B., et al. Skład ciała a profil lipidowy chorych na nadciśnienie tętnicze. *Pielęg Pol*. 2016; 1(59): 61-65.
- Kumaratne M., Early G., Cisneros J. Vitamin D deficiency and association with Body Mass Index and lipid levels in Hispanic American adolescents. *Glob Pediatr Health*. 2017; 4: 2333794X17744141. doi:10.1177/2333794X17744141.
- Kunutsor S.K., Khan H., Laukkanen J.A. Serum albumin concentration and incident type 2 diabetes risk: new findings from a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2015; 58: 961-967.
- Kwon H.N., Lim H. Relationship between serum Vitamin D status and metabolic risk factors among Korean adults with prediabetes. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0165324.
- Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie syndrom. *Zentralbl Innere Med*. 1923; 44: 105-127.
- Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J., Burke V. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2013; 15(1): 14-33.
- Lemoine A.Y., Ledoux S., Larger E. Adipose tissue angiogenesis in obesity. *Thromb Hemost*. 2013; 110: 661-669.
- Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003; 88(2): 327-331.
- Lizak D., Budzowski A., Seń M., Czarny W. Przegląd antropometrycznych mierników otluszczenia ciała stosowanych w diagnozowaniu otyłości. *Hyg Pub Health*. 2016; 51(2): 124-133.

- Lotito A., Teramoto M., Cheung M., Becker K., Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2017; 9(3): E241. doi: 10.3390/nu9030241.
- Majeed F. Low levels of vitamin D an emerging risk for cardiovascular diseases: A review. *Int J Health Sci*. 2017; 11(5): 71-76.
- Makariou S.E., Elisaf M., Challa A., Tentolouris N., Liberopoulos E.N. No effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with metabolic syndrome: a pilot randomised study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017; 2: e52-e60. doi: 10.5114/amsad.2017.70504.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-1357.
- Manios Y., Moschonis G., Lambrinou C.P., Mavrogianni C., et al. Associations of vitamin D status with dietary intakes and physical activity levels among adults from seven European countries: the Food4Me study. *Eur J Nutr*. 2017. doi: 10.1007/s00394-017-1415-1.
- Manjunath C.N., Rawal J.R., Irani P.M., Madhu K. Atherogenic dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(6): 969-976.
- Marcinowska-Suchowierska E., Płudowski P. Vitamin D toxicity. *Post N Med*. 2016; 24(10): 756-759.
- Matulewicz N., Karczewska-Kupczewska M. Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016; 70: 1245-1257.
- McCarron D., Morris C.D., Henry H.J., Stanton J.L. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 1984; 224: 11392-11398.
- Mehta V., Agarwal S. Does vitamin D deficiency lead to hypertension? *Cureus*. 2017; 9(2): e1038. doi:10.7759/cureus.1038.
- Mensink G.B., Fletcher R., Gurinovic M., Huybrechts I., et al. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr*. 2013; 110(4): 755-773.
- Miller B., Fridline M. Metabolic syndrome prevalence and risk in the United States based on NHANES 2001-2012 data. *J Metabolic Syndr*. 2016; 5: 2. doi: doi.org/10.4172/2167-0943.1000203.

- Miñambres I., Sanchez-Quesada J.L., Pérez A. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome: any link with statin intolerance and adipokines dysregulation? A response. *Clin Lipidol.* 2017; 12(1): 7-7. doi: <https://doi.org/10.1080/17584299.2016.1274529>.
- Mohammadi-Sartang M., Bellissimo N., Totosty de Zepetnek J.O., Brett N.R., et al. The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(6): 565-574.
- Mooney S.J., Baecker A., Rundle A.G. Comparison of anthropometric and body composition measures as predictors of components of the metabolic syndrome in a clinical setting. *Obes Res Clin Pract.* 2013; 7: 55-66.
- 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: E24. doi: 10.5888/pcd14.160287.
- Morgagni J.B. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque Venetiis Ex Typographia Remondiniana 1761.*
- Mousavi A., Vafa M., Neyestani T., Khamseh M., Hoseini F. The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci.* 2013; 18: 1080-1086.
- Mozos I., Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int.* 2015; Article ID 109275. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/109275>.
- Murawska-Ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 466-484.
- Musialik K., Strażyńska A. Zespół metaboliczny od przeszłości do przyszłości. *Now Lek.* 2009; 78(1): 45-54.
- Mutt S.J., Hypponen E., Saarnio J., Jarvelin M.R., Herzig K.H. Vitamin D and adipose tissue – more than storage. *Front Physiol.* 2014; 5: 228. doi: 10.3389/fphys.2014.00228.
- Nazare J.A., Smith J., Borel A.L., Aschner P., et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol.* 2015; 115(3): 307-315.
- Nimitphong H., Holick M.F., Fried S.K., Lee M.J. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *Plos One.* 2012; 7(12): e52171. doi: 10.1371/journal.pone.0052171.

- Obbarius A., Berger H., Stengel A., Garcia C., et al. Short-term UVB irradiation significantly increases vitamin D serum concentration in obese patients: a clinical pilot study. *Endocrine*. 2017; 56: 186-195.
- Oberbach A., Blüher M., Wirth H., Till H., et al. Combined proteomic and metabolomic profiling of serum reveals association of the complement system with obesity and identifies novel markers of body fat mass changes. *J Proteome Res*. 2011; 10(10): 4769-4788.
- Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009, 120(8): 687-698.
- Ojha S., Birtwistle M., Budge H., Symonds M.E. Brown adipose tissue: a new human organ? *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013; 8: 123-125.
- Olerod G., Hulten L.M., Hammarsten O., Klingberg E. The variation in free 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein with season and vitamin D status. *Endocr Connect*. 2017; 6: 111-120.
- Olza J., Aranceta-Bartrina J., González-Gross M., Ortega RM., et al. Reported dietary intake, disparity between the reported consumption and the level needed for adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D in the Spanish population: findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017; 9: 168. doi:10.3390/nu9020168.
- Ostrowska L. Czym kierować się w wyborze diety pacjenta z zespołem metabolicznym? *Forum Zab Metabol*. 2011; 2(1): 11-18.
- Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008; 62: 543-558.
- Pahlavani M., Ramalho T., Koboziev I., LeMieux M.J., et al. Adipose tissue inflammation in insulin resistance: review of mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Investig Med*. 2017; 65(7): 1021-1027.
- Pannu P.K., Zhao Y., Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res*. 2016; 36(3): 201-213.
- Patti A.M., Al-Rasadi K., Giglio R.V., Nikolic D., et al. Natural approaches in metabolic syndrome management. *Arch Med Sci*. 2018; 14(2): 422-441.
- Peeters A., Tanamas S., Gearon E., Al-Gindan Y., Lean M.J. Beyond BMI: How to capture influences from body composition in health surveys. *Curr Nutr Rep*. 2016; 5: 286-294.

- Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raimo O., et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(6): R297-R308.
- Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., Santos C.A., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015; 16(4): 341-349.
- Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 125-135.
- Posea, M., Dragomir A., Radulian G. Eating habits in normal weight and obese people. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016; 23: 387-395.
- Powe C.E., Ricciardi C., Berg A.H., Erdenesanaa D., et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1609-1616.
- Powe C.E., Seely E.W., Rana S., Bhan I., et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension.* 2010; 56(4): 758-763.
- Prasad P., Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016; 10(2): 105-112.
- Rafiq S., Jeppesen P.B. Is hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2018; 10(1). pii: E59. doi: 10.3390/nu10010059.
- Ramírez-Vélez R., Correa-Bautista J.E., Sanders-Tordecilla A., Ojeda-Pardo M.L., et al. Percentage of body fat and fat mass index as a screening tool for metabolic syndrome prediction in Colombian University Students. *Nutrients.* 2017; 9(9): pii: E1009. doi: 10.3390/nu9091009.
- Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P., et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017; 17: 101. doi: 10.1186/s12889-017-4041-1.
- Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
- Rezaee F., Dashty M. Role of adipose tissue in metabolic system disorders - adipose tissue is the initiator of metabolic diseases. *J Diabetes Metab.* 2013; S13: 008.
- Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013; 3(1): 1-58.

- Rolim M.C., Santos B.M., Conceicao G., Rocha P.N. Relationship between vitamin D status, glycemic control and cardiovascular risk factors in Brazilians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8. doi: 10.1186/s13098-016-0188-7.
- Roosta S., Kharadmand M., Teymoori F., Birjandi M., et al. Effect of vitamin D supplementation on anthropometric indices among overweight and obese women: A double blind randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; pii: S1871-4021(18)30049-3. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.022.
- Rosecrans R., Dohnal J.C. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem*. 2014; 47: 670-672.
- Rosenblum J.L., Castro V.M., Moore C.E., Kaplan L.M. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(1): 101-108.
- Ruan H., Lodish H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effect of tumour necrosis factor α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14: 447-455.
- Rueda S., Fernández-Fernández C., Romero F., Martínez de Osaba J.M., Vidal J. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2008; 18: 151-154.
- Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland - recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
- Saarnio E., Pekkinen M., Itkonen S.T., Kemi V., et al. Low free 25-hydroxyvitamin D and high vitamin D binding protein and parathyroid hormone in obese Caucasians. A complex association with bone? *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192596. doi: 10.1371/journal.pone.0192596.
- Saedisomeolia A., Taheri E., Djalali M., Moghadam A.M., Qorbani M. Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13(1): 7.
- Safadi F.F., Thornton P., Magiera H., Hollis B.W., et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Investig*. 1999; 103(2): 239-251.

- Sahin-Efe A., Katsikeris F., Mantzoros C.S. Advances in adipokines. *Metabolism*. 2012; 61: 1659-1665.
- Sahota O., Munday M.K., San P., Godber I.M., et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004; 35(1): 312-319.
- Salehpour A., Shidfar F., Hosseinpanah F., Vafa M., et al. Does vitamin D₃ supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30(12): 1477-1481.
- Saltevo J., Niskanen L., Kautiainen H., Teittinen J., et al. Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in the general population: FIN-D2D study. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(3): 429-434.
- Sarafidis P.A., Nilsson P.M. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006; 24(4): 621-626.
- Savastano S., Barrea L., Savanelli M.C., Nappi F. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(2): 215-225.
- Schwartz J.B., Lai J., Lizaola B., Kane L., et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1631-1637.
- Scuteri A., Laurent S., Cucca F., Cockcroft J. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(4): 486-491.
- Sergeev I.N., Song Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Mol Nutr Food Res*. 2014. doi:10.1002/mnfr.201300503.
- Serra-Majem L. Skuteczność diet w zmniejszaniu masy ciała – czy dieta śródziemnomorska jest właściwa? *Med Prakt*. 2008; 11: 22-27.
- Serrano M.A. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. *Sci Total Environ*. 2018; 619-620: 545-551.
- Shab-Bidara S., Hosseini-Esfahanib F., Delshadb H., Asgharibn G., et al. Dietary intake of vitamin D and metabolic syndrome after 3-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *JNSD*. 2015; 1(2): 71-79.
- Shepherd J.A., Ng B.K., Sommer M.J., Heymsfield S.B. Body composition by DXA. *Bone*. 2017; 104: 101-105.

- Sicińska P., Pytel E., Maćczak A., Koter-Michalak M. Zastosowanie różnych suplementów diety w zespole metabolicznym. *Post Hig Med Dosw.* 2015; 69: 25-33.
- Slusher A.L., McAllister M.J., Huang C.J. A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflamm Res.* 2015; 64(8): 565-575.
- Soares M.J., Pathak K., Calton E.K. Calcium and vitamin D in the regulation of energy balance: where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 4938-4945.
- Sollid S.T., Hutchinson M.Y., Berg V., Fuskevag O.M., et al. Effects of vitamin D binding protein phenotypes and vitamin D supplementation on serum total 25(OH)D and directly measured free 25(OH)D. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(4): 445-452.
- Speeckaert M.M. Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Ann Clin Biochem.* 2010; 47: 143-50.
- Speeckaert M.M., Huang G., Delanghe J.R., Taes Y.E. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta.* 2006; 372: 3-42.
- Stafeev I.S., Vorotnikov A.V., Ratner E.I., Menshikov M.Y., et al. Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *Int J Endocrinol.* 2017. doi: doi.org/10.1155/2017/5076732.
- Stawiarska-Pięta B., Pszczela A., Szaflarska-Stojko E. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości – związki przyczynowo-skutkowe. *Farm Przegl Nauk.* 2007; 4: 33-43.
- Strange R.C., Shipman K.E., Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes.* 2015; 6(7): 896-911.
- Stupnicki R., Tomaszewski P. Wskaźnik masy ciała a zawartość tkanki tłuszczowej u dorosłych. *Hyg Pub Health.* 2016; 51(4): 335-338.
- Suliga E., Kozieł D., Cieśla E., Głuszek S. Association between dietary patterns and metabolic syndrome in individuals with normal weight: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2015; 14: 55. doi: 10.1186/s12937-015-0045-9.
- Sygnowska E., Piwońska A., Waśkiewicz A., Broda G. Socioeconomic factors and the risk of metabolic syndrome in the adult Polish population: the WOBASZ study. *Kardiol Pol.* 2012; 70(7): 718-727.

- Szabó B., Tabák A.G., Toldy E., Szekeres L., et al. The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35(1): 83-90.
- Szeleszczuk Ł., Kuras M. Znaczenie wapnia w metabolizmie człowieka i czynniki wpływające na jego biodostępność w diecie. *Biul Wydz Farm WUM.* 2014; 3: 16-22.
- Szostak-Węgierek D., Waśkiewicz A., Piotrowski W., Stepaniak U. Metabolic syndrome and its components in Polish women of childbearing age: a nationwide study. *BMC Public Health.* 2018; 18: 15. doi: 10.1186/s12889-017-4564-5.
- Szotowska M., Więcek A. Zespół metaboliczny. *Terapia.* 2006; 7-8: 27-36.
- Szymański F.M., Filipiak K.J., Woźakowska-Kapłon B., Szaflik J.P., et al. Dyslipidemia aterogenna w codziennej praktyce – interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. *Folia Cardiol.* 2017; 12(1): 33-49.
- Taes Y.E., Goemaere S., Huang G., Van Pottelbergh I., et al. Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone.* 2006; 38(5): 701-707.
- Tai K., Need A.G., Horowitz M., Chapman I.M. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition.* 2008; 24(3): 279-285.
- Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo T., Hori Y., et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 443-449.
- Tamez H., Kalim S., Thadhani R.I. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22(2): 204-209.
- Tanaka M., Itoh M., Ogawa Y., Suganami T. Molecular mechanism of obesity-induced „metabolic” tissue remodeling. *J Diabetes Investig.* 2017. doi: 10.1111/jdi.12769.
- Tatoń J., Bernas M. Zespół metaboliczny – kontrowersje wokół akademickiej debaty realiów praktyki klinicznej. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat.* 2008; 5(1): 13-26.
- Taylor P.N., Davies J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 1121-1127.
- Tosunbayraktar G., Bas M., Kut A., Buyukkaragoz A.H. Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. *Afr Health Sci.* 2015; 15(4): 1161-1169.
- Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 2013; 93: 1-21.

- Tsuprykov O., Chen X., Hocher C.F., Lianghong Y, Hocher B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.014>.
- Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008; 62: 502-510.
- Tulp N. *Observationum Medicarum libri tres: cum aeneis figuris.* Wyd. I. Ludovicus Elzevirius. Amsterdam, 1641.
- Utkualp N., Ercan I. Anthropometric measurements usage in medical sciences. *BioMed Res Internat.* 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/404261>.
- Valmorbida L.A., Borsatto A.C., Feoli A.M., Antunes M.T., et al. Benefits of lifestyle modification on the metabolic syndrome. *Fisioter Mov.* 2013; 26(4): 835-843.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006; 444: 875-880.
- Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013; 5: 949-956.
- Van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 9. doi: 10.1186/1472-6823-14-9.
- Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3666-3672.
- Villarroel P., Villalobos E., Reyes M., Cifuentes M. Calcium, obesity, and the role of the calcium-sensing receptor. *Nutr Rev.* 2014; 72(10): 627-637.
- Vimaleswaran K., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013; 10(2): e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
- Vinh quoc Luong K., Nguyen L.T. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J.* 2013, 12(89). doi: 10.1186/1475-2891-12-89.
- Vinh quoc Luong K.V., Nguyen L.T. Vitamin D and obesity. *Med Chem.* 2012; 2: 011-019.
- Vishnu K., Indumathi S., Harishkiran N.E. The study of association of serum parathyroid hormone level with obesity in subjects admitted to a tertiary care centre. *Int J Biomed Res.* 2018; 09(01): 40-44.

- Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H., Jeppesen J. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014; 9(9): e107294. doi: 10.1371/journal.pone.0107294.
- Walsh J.S., Bowles S., Evans A.L. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24: 389-394.
- Walsh J.S., Evans A.L., Bowles S., Naylor K.E., et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(6): 1465-1471.
- Wamberg L., Christiansen T., Paulsen S.K., Fisker S., et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue – the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes*. 2013; 37(5): 651-657.
- Wang H., Chen W., Li D., Yin X., et al. Vitamin D and chronic diseases. *Aging Dis*. 2017; 8(3): 346-353.
- Wang H., Xia N., Yang Y., Peng D.Q. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 42. doi: 10.1186/1476-511X-11-42.
- Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117(4): 503-511.
- Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R.Z., Kopp W., Rager H., et al. Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Res*. 2012; 72(5): 1190-1198.
- Węgieńko J. Cukrzyca. Diabetes mellitus. PZWL. Warszawa, 1954.
- Węgieńko J. Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postaci. *Pol Arch Med Wewn*. 1955; 25: 791-797.
- Wimalawansa S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 177-189.
- Wimalawansa S.J., Razzaque D.M., Al-Daghri N.M. Calcium and vitamin D in human health: hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017. pii: S0960-0760(17)30381-3.
- Winters S.J., Chennubhatla R., Wang C., Miller J.J. Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels in African American and white women. *Metabolism*. 2009; 58(4): 438-442.

- Witham M.D., Dove F.J., Dryburgh M., Sugden J.A., et al. The effect of different doses of vitamin D₃ on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2010; 53: 2112-2119.
- World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- World Health Organization. Waist Circumference and Waist-hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, Switzerland, 8-11 December 2008. Publisher, World Health Organization, 2011.
- Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690-693.
- Wyrzykowski B. Historia zespołu metabolicznego. *Chor Serca Naczyń*. 2005; 2(4): 206-213.
- Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E., Biela U., et al. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol*. 2005; 63 (supl. 4): 1-4.
- Xiao C., Dash S., Morgantini C., Hegele R.A., et al. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*. 2016; 65: 1767-1778.
- Zadhoush F., Sadeghi M., Pourfarzam M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. *J Res Med Sci*. 2015; 20(8): 763-770.
- Zemel M., Shi H., Greer B., Dirienzo D.B., Zemel P.C. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000; 14: 1132-1138.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-432.

Źródła internetowe:

Instytut Żywności i Żywienia: www.izz.waw.pl.

SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie wybranych kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego różnych organizacji	14
Tabela 2. Ujednolicone kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego wg <i>International Diabetes Federation</i> oraz <i>American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute</i> z 2009 roku.....	16
Tabela 3. Klasyfikacja wskaźnika BMI	45
Tabela 4. Ogólna charakterystyka badanej populacji.....	49
Tabela 5. Antropometryczna charakterystyka badanej populacji	57
Tabela 6. Skład ciała osób z grupy badanej i porównawczej.....	58
Tabela 7. Charakterystyka biochemiczna osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-).....	60
Tabela 8. Liczba (n) i odsetek osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-) w zależności od zakresów stężenia witaminy D we krwi.....	62
Tabela 9. Porównanie median (25%; 75% kwartyli) stężeń wolnych i biodostępnych frakcji witaminy D w zależności od metody ich oceny	66
Tabela 10. Wpływ pory roku na stężenie różnych frakcji witaminy D i białka wiążącego witaminę D w obrębie grupy osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-).....	68
Tabela 11. Porównanie stężeń różnych frakcji witaminy D i białka wiążącego witaminę D u pacjentów z zespołem metabolicznym (MetS+) względem osób tego zespołu (MetS-) z uwzględnieniem pory roku.....	69
Tabela 12. Średnia dzienna wartość energetyczna diety oraz udział energii z podstawowych składników pokarmowych.....	71
Tabela 13. Spożycie wybranych składników pokarmowych przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu.....	71
Tabela 14. Spożycie wybranych witamin przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu.....	72
Tabela 15. Spożycie wybranych składników mineralnych przez osoby z zespołem metabolicznym oraz bez tego zespołu.....	73
Tabela 16. Odsetek realizacji norm spożycia wybranych witamin i składników mineralnych przez kobiety oraz mężczyzn z zespołem metabolicznym lub bez tego zespołu	74

Tabela 17. Liczba (n) i odsetek osób z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu różniących się stopniem aktywności fizycznej	76
Tabela 18. Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego i wartościami ciśnienia tętniczego krwi w całej badanej populacji.....	77
Tabela 19. Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a różnymi frakcjami witaminy D i białkiem wiążącym witaminę D w całej badanej populacji.....	78
Tabela 20. Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi i wykładnikami biochemicznymi zespołu metabolicznego a różnymi frakcjami witaminy D i białkiem wiążącym witaminę D w całej badanej populacji	79
Tabela 21. Analizy korelacji (Pearsona dla rozkładów parametrycznych lub Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych) pomiędzy wybranymi parametrami antropometrycznymi a biochemicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego w grupie porównawczej	84

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Patogeneza zespołu metabolicznego.....	19
Ryc. 2. Schemat przemian metabolicznych witaminy D	28
Ryc. 3. Piramida zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej z 2017 roku.....	39
Ryc. 4. Wzór na wskaźnik masy ciała – BMI	45
Ryc. 5. Wzór na wskaźnik talia-biodra – WHR	46
Ryc. 6. Wzór na wskaźnik talia-wzrost – WHtR	46
Ryc. 7. Odsetek osób z grupy badanej (MetS+) posiadających trzy, cztery lub pięć wykładników zespołu metabolicznego.....	51
Ryc. 8. Procentowy rozkład BMI w grupie badanej (MetS+).....	58
Ryc. 9. Ciśnienie tętnicze skurczowe krwi u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$	59
Ryc. 10. Ciśnienie tętnicze rozkurczowe krwi u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$	60
Ryc. 11. Porównanie średnich lub median* stężeń składowych profilu lipidowego osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-)	61
Ryc. 12. Stężenie 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$	62
Ryc. 13. Porównanie median stężenia wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w surowicy krwi osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$	63
Ryc. 14. Porównanie median stężenia wolnej matematycznie obliczonej witaminy D (W _{obl} 25(OH)D) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0017$	64
Ryc. 15. Porównanie median stężenia biodostępnej frakcji witaminy D (B25(OH)D) obliczonej na podstawie wolnej oznaczonej we krwi witaminy D u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p < 0,0001$	65
Ryc. 16. Porównanie median stężenia biodostępnej frakcji witaminy D (B _{obl} 25(OH)D) obliczonej na podstawie wolnej matematycznie obliczonej witaminy D u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) i bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0003$	65
Ryc. 17. Porównanie median stężenia białka wiążącego witaminę D (VDBP) u osób z zespołem metabolicznym (MetS+) oraz bez tego zespołu (MetS-), $p = 0,0418$	67

Ryc. 18. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) i wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w całej populacji, $r_p = 0,71$, $p = 0,001$	80
Ryc. 19. Dodatnia korelacja pomiędzy spożyciem witaminy D wraz z dietą a stężeniem wolnej oznaczonej we krwi witaminy D (W25(OH)D) w całej badanej populacji, $r_p = 0,29$, $p = 0,001$	81
Ryc. 20. Dodatnia korelacja pomiędzy spożyciem witaminy D wraz z dietą a stężeniem cholesterolu HDL w grupie badanej, $r_p = 0,41$, $p < 0,0001$	83
Ryc. 21. Porównanie krzywych <i>Receiver Operating Characteristic</i> – ROC dla stężenia różnych frakcji witaminy D, białka ją wiążącego, wapnia oraz spożycia tej witaminy z dietą w całej badanej populacji.....	86
Ryc. 22. Krzywa <i>Receiver Operating Characteristic</i> – ROC dla 25-hydroksywitaminy D w całej badanej populacji.....	87

Zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIUCollegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznańtel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 491/12

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 509); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu niszczenia opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.) kierując się Zasadami Pravidlowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: **10 maja 2012 r.**

rozpatrzyła wniosek, który przedstawiła Pani:

mgr Marta Kramkowska

w sprawie prowadzenia badań w

**Zakładzie Biologii Chorób Cywilizacyjnych, Katedrze Chemii i
Biochemii Klinicznej UM w Poznaniu**Główny badacz: **dr Teresa Grzelak**

Członkowie zespołu

badawczego:

**prof. dr hab. Krystyna Czyżewska
prof. dr hab. Danuta Pupek- Musialik
dr Bogna Grygiel- Górniak**

Temat

**badania: "Zespół metaboliczny w aspekcie badań biochemicznych,
antropometrycznych i żywieniowych".****Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań**

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

491/12
Podpisy członków Komisji Bioetycznej - Dotyczy Uchwały nr z dnia 10.05.2012r.

prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



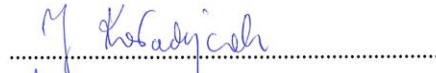
dr KRYSTYNA BABIAK



dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM



mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK



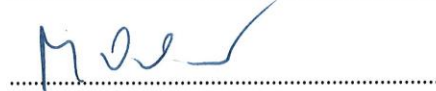
mgr KRYSTYNA MALINGER



dr hab. n. med. ANDRZEJ MARSZAŁEK



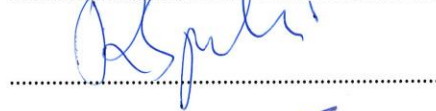
dr hab. MACIEJ OWECKI



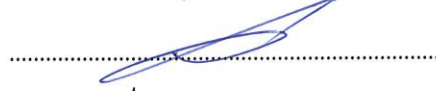
prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



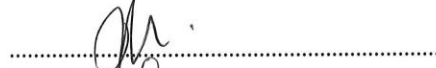
dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI prof. UM



dr med. PIOTR TOMCZAK



prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER



ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI



SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

z dnia ...10.05.2012r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM, ul. Juraszów 7/19, Poznań
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	dr hab. Maciej Krawczyński prof. UM	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	dr hab. n. med. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Pracownia Mikroskopii Elektronowej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
9.	dr hab. n. med. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	dr hab. Robert Spaczyński prof. UM	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szamarzewskiego 82/84, Poznań
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 456/14

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Hełbińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 08 maja 2014 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: mgr inż. Marta Kramkowska

Miejsce prowadzenia badań:

**Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych,
Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Poznaniu**

Główny badacz: mgr inż. Marta Kramkowska

Członkowie zespołu

badawczego:

**prof. dr hab. Krystyna Czyżewska
prof. dr hab. Danuta Pupek- Musiałik
dr Bogna Grygiel- Górniak
dr Teresa Grzelak**

Temat badań:

"Zespół metaboliczny w aspekcie badań biochemicznych, antropometrycznych i żywieniowych".

Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 491/12 z dnia 10.05.2012r.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na:

- zmianie brzmienia tematu na: „Biochemiczne, żywieniowe i antropometryczne uwarunkowania zespołu metabolicznego”;
- poszerzeniu zakresu badań o wykonanie dodatkowych oznaczeń (w analizowanej populacji badawczej) białka wiążącego witaminę D, wolnej frakcji witaminy D, albumin oraz kalbindyny;
- zmianie składu zespołu badawczego (j.w.).

Jednocześnie Komisja dołączyła do dokumentacji uaktualniony formularz informacji i świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu.

Przewodniczący Komisji
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej - Dotyczy Uchwały nr 456/14 z dnia 08.05.2014r.

prof. dr hab. PAWEŁ CHEĆCIŃSKI




prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



dr KRYSTYNA BABIAK



dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM



mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK



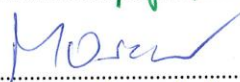
mgr KRYSTYNA MALINGER



prof. dr hab. ANDRZEJ MARSZAŁEK



prof. dr hab. MACIEJ OWECKI



prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI prof. UM



dr med. PIOTR TOMCZAK



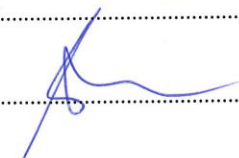
prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER



ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI



SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

z dnia08.05.2014r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	dr hab. Maciej Krawczyński prof. UM	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Zakład Patologii Nowotworów UM ul. Garbary 15, Poznań
9.	prof. dr hab. n. med. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	dr hab. Robert Spaczyński prof. UM	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szamarzewskiego 82/84, Poznań
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań

Informacja dla badanych osób

Badanie dotyczy charakterystyki zespołu metabolicznego, który polega na jednoczesnym występowaniu cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego i nieprawidłowego stężenia cholesterolu we krwi. Dotychczasowe analizy wskazują na istnienie zależności pomiędzy zaburzeniami związanymi z tym zespołem, a stężeniem niektórych składników krwi (witaminy D, wapnia, parathormonu, białka wiążącego witaminę D, wolnej frakcji witaminy D, albumin). Celem badań jest ocena tych zależności, z uwzględnieniem różnic związanych z wymiarami ciała i sposobem odżywiania.

Badanie polega na pobraniu 4 ml krwi obwodowej. Probówki z krwią będą oddane do laboratorium, gdzie zostanie oznaczone stężenie wymienionych składników krwi. Dodatkowo, planuje się pomiary wagi, wzrostu, obwodu talii i bioder oraz zawartości tkanki tłuszczowej, jak również zebranie wywiadu żywieniowego, oceniającego rodzaj i ilość spożywanych pokarmów. Dane osobowe badanych zostaną utajone, a wystąpią jedynie inicjały, płeć i wiek. W ten sposób zapewniona będzie pełna anonimowość.

Wyżej wymienione badania będą wykonywane pod nadzorem Zakładu Biologii Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Deklaracja świadomej zgody na udział w badaniu

Po zapoznaniu się z charakterem i celem analiz oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów, wyrażam zgodę na udział w tym badaniu. Zgadzam się na pobranie próbki krwi celem wykonania oznaczeń oraz przeprowadzenie oceny wymiarów i składu masy ciała, jak również sposobu odżywiania.

Nazwisko i imię badanego.....

Data urodzenia.....

.....
Data i podpis

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celu rejestracji wyników wykonanych badań przez Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych w Poznaniu, zgodnie z przepisami prawa ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 roku o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2001 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Oświadczam, że zostałem poinformowany o przysługującym mi prawie wglądu oraz poprawiania swoich danych osobowych.

DZIENNICZEK ŻYWIENIOWY

POSIŁEK	GODZINA	PRODUKTY	ILOŚĆ (G)	UWAGI
ŚNIADANIE				
II ŚNIADANIE				
OBIAD				
PODWIECZOREK				
KOLACJA				
DOJADANIE				