

### Badania zaburzeń czynności śródbłonna i procesów zapalnych u otyłych nastolatków z zespołem metabolicznym

### *Studies of endothelium disorders and inflammation in obese adolescents with metabolic syndrome*

Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Joanna Chrzanowska, Julita Nocoń-Bohusz, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

**Adres do korespondencji:** Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Akademia Medyczna we Wrocławiu ul. Hoene-Wrońskiego 13c; tel. 71 770 3121, fax. 713280682; e-mail: agnieszka.zubkiewicz@gmail.com

**Słowa kluczowe:** zapalenie, otyłość, zespół metaboliczny u dzieci, ryzyko sercowo-naczyniowe  
**Key-words:** inflammation, obesity, metabolic syndrome in children, cardiovascular risk

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

**Wstęp.** Śródbłonek pełni nie tylko funkcję bariery, ale jest także tkanką produkującą szereg substancji o charakterze para- i endokrynnym. Rola procesów zapalnych i zaburzeń czynności śródbłonna w patogenezie chorób układu krążenia jest ostatnio szeroko dyskutowana. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 99 nastolatków w wieku od 10 do 18 lat (średnia wieku 14,3±1,8), diagnozowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu z powodu otyłości. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dzieci. U pacjentów określono: BMI, obwód pasa, zmierzono ciśnienie tętnicze, wykonano krzywą cukrową (OGTT) z insuliną, wyliczono HOMA-IR, oceniono gospodarkę tłuszczową, zbadano stężenie CRP, selektyny E oraz międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1), naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (sVCAM-1) oraz adiponektyny. **Wyniki.** Otyłość brzuszną stwierdzono u 96% dzieci, zespół metaboliczny u 36% pacjentów. Hipertriglicerydemia występowała u 53% dzieci, IFG u 32%, IGT u 17%, u 2 osób wykryto cukrzycę typu 2. Insulinooporność (HOMA-IR>2,5) stwierdzono u 69% dzieci. Średnie stężenie selektyny E wynosiło 54,36 ng/ml i było IS wyższe u dzieci otyłych. Średnie stężenie sICAM-1 wynosiło 593,99 ng/ml, zaś średnie stężenie sVCAM-1 – 774,66 ng/ml, nie różniły się one względem grupy kontrolnej. Stężenia wymienionych cząsteczek adhezyjnych były IS wyższe u otyłych nastolatków z insulinoopornością i hiperinsulinemią w porównaniu do grupy bez tych zaburzeń. Nie wykazano korelacji stężeń badanych cząsteczek z adiponektyną. **Podsumowanie.** Uzyskane wyniki wskazują na zaangażowanie układu immunologicznego w proces chorobowy u otyłych dzieci. Endokrynol. Ped. 11/2012;1(38):53-60.

The relationship between inflammatory markers and metabolic syndrome has been observed in numerous studies. High levels of inflammatory markers are related to obesity, dyslipidaemia, impaired glucose tolerance and hyperinsulinemia with insulin resistance. This obesity-related systemic inflammation increase the risk of cardiovascular disease. A study was carried out in 99 obese children (aged 10 to 189 years, median 14,3±1,8) and 30 non-obese children (control group). Body mass index (BMI), waist circumference (WC) and blood pressure were determined for each child. Serum CRP, OGTT, insulin, HOMA-IR, lipid profile, selectin E, sICAM-1 and sVCAM-1 and adiponectin were all measured. Abdominal obesity was diagnosed in 96% of examined children. Metabolic syndrome was diagnosed in 36% of children; hypertriglyceridemia was in 53%, IFG in 32%, IGT in 17%, type 2 diabetes in 2 adolescents. Insulin resistance (HOMA-IR>2,5) was distinguished in 68,35% of obese children. Mean selectin E concentration = 54,36 ng/ml was significantly higher in obese adolescents. Mean sICAM-1 concentration = 593,99 ng/ml and mean sVCAM-1 concentration = 774,66 ng/ml, they were similar as in control group, however they were significantly higher in patients with insulin resistance and hyperinsulinemia. No correlations between levels of inflammation markers and adiponectin were found. Low-grade systemic inflammation is described in obese children, correlating with a range of variables of metabolic syndrome. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;1(38):53-60.

## Wstęp

Wykazano związek między nadmiarem masy tkanki tłuszczowej a zwiększoną umieralnością w choroby układu krążenia. Szczególnie niebezpieczny dla zdrowia typ brzuszny otyłości jest związany z tzw. zespołem metabolicznym, czyli współwystępowaniem następujących zaburzeń: dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i nieprawidłowej tolerancji węglowodanów. Zespół metaboliczny charakteryzuje obecność insulinooporności, czyli stanu zmniejszonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Narastanie insulinooporności autorzy wiążą z produkowanymi w tkance tłuszczowej adipocytokinami [1, 2].

Doniesienia ostatnich lat wskazują także na silny związek procesu zapalnego i insulinooporności, a w konsekwencji zaburzeń gospodarki węglowodanowej (upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2) i nadciśnienia tętniczego. W patogenezie zespołu metabolicznego obserwowane jest swoiste błędne koło: u osób z zespołem metabolicznym stwierdza się podwyższone stężenia markerów zapalenia, co może uszkadzać śródbłonek i komórki beta trzustki, skutkując zarówno gorszą tolerancją glukozy, jak i złą kontrolą ciśnienia tętniczego. Z kolei wahania glikemii oraz podwyższone ciśnienie tętnicze powodują zwiększenie zapalenia [3, 4].

Śródbłonek pełni nie tylko funkcję bariery, ale jest także tkanką produkującą substancje o charakterze para- i endokrynnym. Rola procesów zapalnych i zaburzeń czynności śródbłonek w patogenezie chorób układu krążenia jest ostatnio szeroko dyskutowana. Zapaleniem nazywamy odpowiedź tkanki na działanie zewnętrznych i wewnętrznych czynników niszczących, mającą na celu przywrócenie homeostazy. Do czynników biorących udział w procesie zapalnym należą m.in.: leukocyty (ma-

krofagi, limfocyty, granulocyty), fibroblasty, komórki mięśni gładkich, kolagen, elastyna, fibronektyna, proteoglikany, cytokiny (interleukiny, chemokiny) i liczne czynniki wzrostowe. W procesach zapalnych związanych z formowaniem blaszki miażdżycowej zasadniczą rolę odgrywają między innymi międzykomórkowa molekula adhezyjna 1 (ICAM-1) oraz naczyniowa molekula adhezyjna (VCAM-1), występujące na powierzchni śródbłonek, zdolne do wiązania się z integrynami znajdującymi się na powierzchni leukocytów. Umożliwiają one przezśródbłonkową migrację leukocytów. Kolejnymi molekułami pośredniczącymi w adhezji leukocytów do innych leukocytów lub do aktywowanego endotelium są selektyny (selektyna L, selektyna P oraz selektyna E). Występują one na powierzchni leukocytów i komórek śródbłonek. Pośredniczą w ekstrawazacji leukocytów przez warstwę śródbłonek. Stężenia molekuł adhezyjnych rosną w czasie procesu zapalnego. Liczne doniesienia naukowe mówią o zwiększonej ich ekspresji u chorych z zespołem metabolicznym, co opisywane jest jako następny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [5, 6].

Adiponektyna jest jedną z adipocytokin. Jej rolę, poza zwiększaniem insulinooporności tkanek, jest działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie ekspresji ICAM-1, VCAM-1 i selektywny E, jak również działanie antyaterogenne [7].

Celem pracy była ocena zaburzeń funkcji śródbłonek i procesów zapalnych u otyłych nastolatków i zależności od obecności czynników składowych zespołu metabolicznego.

## Materiał i metody

Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej we Wrocławiu. Ba-

daniem objęto 99 nastolatków, 53 dziewczynki i 46 chłopców w wieku od 10 do 18 lat (średnia wieku  $14,3 \pm 1,8$  lat), diagnozowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wiekowej w Wrocławiu z powodu nadwagi i otyłości. Do badania włączono dzieci z otyłością prostą. Wykluczono pacjentów z otyłością spowodowaną czynnikami endokrynologicznymi, zespołami genetycznymi i chorobami ośrodkowego układu nerwowego oraz toczącym się procesem zapalnym. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych, normowagowych dzieci w odpowiadającym przedziale wiekowym. U wszystkich pacjentów wykonano pomiary antropometryczne: wzrostu, masy ciała i obwodu pasa zmierzonych standardową taśmą na wysokości pępka. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczono na podstawie ilorazu masy ciała w kilogramach i wzrostu w metrach do drugiej potęgi. BMI odniesiono do siatek centylowych z uwzględnieniem płci i wieku. Otyłość rozpoznano, jeśli BMI przekraczał 97 centyl, natomiast nadwagę, gdy mieścił się między 90 a 97 centylem. U dzieci w wieku 10–16 lat typ brzuszny otyłości rozpoznawano, gdy obwód pasa przekroczył 90 centyl dla płci i wieku. Ponadto obwód pasa odniesiono do wytycznych *International Diabetes Federation* (IDF), stanowiących, że typ brzuszny otyłości w populacji europejskiej rozpoznaje się, jeżeli obwód pasa przekroczy 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn [10]. Pozycję centylową wyliczono korzystając ze średnich oraz odchyłeń standardowych obwodu pasa z uwzględnieniem wieku i płci, znanych dla populacji młodzieży krakowskiej [8]. U młodzieży > 16 r.ż., według wytycznych IDF, otyłość brzuszną rozpoznawano zgodnie z zaleceniami dla osób dorosłych [10]. Każdemu dziecku trzykrotnie zmierzono ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa w warunkach standardowych, do analizy używano wartości średniej z dwóch ostatnich pomiarów. Interpretacji pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą siatek centylowych dla ciśnienia tętniczego, opracowanych przez Grupę Roboczą w ramach *National High Blood Pressure Education Program*. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeśli wartość ciśnienia tętniczego skurczowego i/lub rozkurczowego utrzymywała się powyżej 95 centyla, natomiast stan przednadciśnieniowy – gdy wartość ciśnienia pozostawała w zakresie między 90 a 95 centylem [9]. Krew do badań pobierano na czczo. Oznaczono: lipidogram (cholesterol całkowity, triglicerydy, frakcję HDL-cholesterolu), stężenia adiponektyny, selektyny E, międzykomórkowej czą-

steczki adhezyjnej 1 (sICAM-1) oraz naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (sVCAM-1). Wykonano test doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) według WHO z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w min. 0, 60 i 120.

Pośredni wskaźnik insulinooporności HOMA-IR wyliczono posługując się następującym wzorem: (glukoza na czczo [mmol/L] x insulina na czczo [ $\mu$ IU/mL])/22,5. Insulinooporność rozpoznawano, jeśli wartość HOMA-IR przekroczyła 2,5. Na podstawie OGTT rozpoznawano ponadto nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT), jeśli glikemia w 120 minucie testu mieściła się w przedziale 140–199 mg/dL, natomiast cukrzycę rozpoznawano, jeżeli glikemia w 120 minucie OGTT przekroczyła 200 mg/dL. Hiperinsulinemię rozpoznawano, jeśli stężenie insuliny na czczo przekroczyło 15  $\mu$ IU/dL lub w 120 minucie testu 75  $\mu$ IU/dL lub w którejkolwiek minucie testu przekroczyło 150  $\mu$ IU/mL. Rozpoznanie zespołu metabolicznego oparto na kryteriach opracowanych przez IDF w 2007 r. Niezbędnym elementem do rozpoznania ZM według IDF jest obecność otyłości brzusznej. Dodatkowo aby u osoby spełniającej to kryterium rozpoznać zespół metaboliczny, należy stwierdzić minimum dwie dodatkowe nieprawidłowości: hipertriglicydemię ( $\geq 150$  mg/dL lub leczenie tego zaburzenia), obniżony cholesterol HDL ( $< 50$  mg/dL dla kobiet i  $< 40$  mg/dL dla mężczyzn lub leczenie tego zaburzenia), ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mmHg (lub leczenie nadciśnienia tętniczego) lub glikemię na czczo  $\geq 100$  mg/dL (lub leczenie cukrzycy) [10].

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Weryfikacje normalności rozkładów przeprowadzono za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Porównań między dwoma średnimi parametrami dla prób niezależnych dokonano testem t-studenta lub U-Manna-Whitneya, natomiast do analizy korelacji między dwoma parametrami użyto współczynnika Pearsona. Wyniki badań weryfikowano na poziomie istotności  $p \leq 0,05$  (SI – statystycznie istotne).

## Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I. Rozpoznane u badanych zaburzenia zawiera tabela II.

BMI dzieci z zespołem metabolicznym było istotnie wyższe niż BMI dzieci, u których wykluczono ten zespół ( $33,4 \pm 3,95$  vs  $30,1 \pm 3,5$ ,  $p = 5,7E-$

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna badanej populacji  
**Table I.** Clinical characteristics of studied group

Cecha	
Wiek:	14,3 ± 1,8 lat
Dziewczynki – Dz	14,5 ± 1,9 lat
Chłopcy – Ch	13,85 ± 1,8 lat
Otyłość	93 osoby (94%)
Otyłość brzuszna	99 osób (100%)
BMI średnie	31,25 ± 3,9 kg/m <sup>2</sup>
BMI średnie – Dz	31,97 ± 4,4 kg/m <sup>2</sup>
BMI średnie – Ch	30,50 ± 3,3 kg/m <sup>2</sup>
Obwód pasa średni – Dz	97,38 ± 10,44 cm
Obwód pasa średni – Ch	101,6 ± 9,75 cm
Glikemia na czczo – średnio	94,40 ± 12,85 mg/dL
Insulina na czczo – średnio	15,53 ± 7,73 μIU/mL
Cholesterol całkowity – średnio	178,79 ± 31,9 mg/dL
Triglicerydy – średnio	120,92 ± 54,9 mg/dL
Cholesterol HDL – średnio	52,22 ± 13,1 mg/dL
Adiponektyna – średnio	7581,8 ± 4527,8 μg/mL

**Tabela II.** Rozpoznane w grupie otyłej zaburzenia metaboliczne  
**Table II.** Metabolic disorders diagnosed in obese patients

	N (% grupy badanej)
Nadciśnienie tętnicze	24 osoby (24%)
Zaburzenia węglowodanowe:	
IGT	13 osób (13%)
DM 2	2 osoby (2%)
Insulinooporność	67 osób (68%)
Hiperinsulinemia	63 osoby (64%)
Zespół metaboliczny	37 osób (37%)
Zespół metaboliczny + insulinooporność	32 osoby (32%, 86% osób z zespołem metabolicznym)

05). Wskaźnik masy ciała korelował z obwodem pasa badanej populacji ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Wskaźnik insulinooporności HOMA-IR dodatnio korelował ze stężeniem triglicerydów i cholesterolu całkowitego, BMI, jak również z obwodem pasa (odpowiednio  $r = 0,59$ ,  $r = 0,30$ ,  $r = 0,26$ ,  $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), natomiast ujemnie ze stężeniem adiponektyny ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Podobnie stężenie insuliny na czczo dodatnio korelowało ze stężeniem cholesterolu całkowitego, triglicerydów, BMI i obwodem pasa (odpowiednio  $r = 0,29$ ,  $r = 0,61$ ,

$r = 0,30$ ,  $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), a odwrotnie ze stężeniem adiponektyny ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

Wykazano wyższe stężenia badanych markerów zapalenia w grupie dzieci otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto w grupie badanej obserwowano wyższe stężenia badanych parametrów u chłopców, a także w grupie z insulinoopornością i hiperinsulinemią. Stężenie wymienionych molekuł nie zależało od występowania nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W tabeli III przedstawiono średnie

**Tabela III.** Średnie stężenia sICAM-1, sVCAM-1 i E-selektyny u otyłych nastolatków  
**Table III.** Mean concentrations of sICAM-1, sVCAM-1 and selectine E in studied group

	E-selektyna (ng/ml)	sICAM (ng/ml)	sVCAM-1 (ng/ml)
Grupa badana	54,36 ± 24,8	593,99 ± 132,9	774,66 ± 186,6
Grupa kontrolna	34,02 ± 11,3	483,40 ± 123,1	715,86 ± 79,9
<i>p</i>	3,7E -0,5	0,15	0,46
Dziewczynki	50,22 ± 23,5	590,06 ± 139,3	695,91 ± 173,9
Chłopcy	60,92 ± 25,9	610,86 ± 124,7	800,83 ± 187,7
<i>p</i>	0,03	0,43	0,004
IR	53,72 ± 20,9	620,56 ± 133,1	751,09 ± 188,5
Bez IR	55,56 ± 31,8	543,86 ± 122,5	731,80 ± 184,9
<i>p</i>	0,73	0,006	0,63
Hiperinsulinemia	56,67 ± 25,1	616,58 ± 116,8	777,68 ± 201,4
Bez hiperinsulinemii	50,92 ± 24,5	556,50 ± 151,4	689,16 ± 143,7
<i>p</i>	0,26	0,02	0,02
NT	54,06 ± 20,4	621,80 ± 141,7	726,75 ± 202,4
Bez NT	54,39 ± 26,3	587,12 ± 131,3	748,45 ± 181,7
<i>p</i>	0,95	0,27	0,61
IGT+DM 2	54,58 ± 19,7	647,83 ± 112,0	743,85 ± 241,9
Bez IGT	54,26 ± 25,7	586,90 ± 136,1	744,82 ± 175,8
<i>p</i>	0,96	0,07	0,98
Dyslipidemia	58,79 ± 26,2	599,58 ± 102,0	730,49 ± 160,3
Bez dyslipidemii	50,01 ± 22,9	592,15 ± 159,9	758,55 ± 209,9
<i>p</i>	0,07	0,78	0,45
ZM	57,80 ± 23,4	607,33 ± 142,7	697,15 ± 143,2
Bez ZM	52,22 ± 25,6	588,87 ± 129,4	772,61 ± 202,9
<i>p</i>	0,28	0,51	0,046

stężenia sICAM-1, sVCAM-1 i E-selektyny u otyłych nastolatków.

Wykazano wpływ insulinooporności i hiperinsulinemii na stężenia sICAM-1 i selektyny E (odpowiednio  $r = 0,29$  i  $r = 0,23$  oraz  $r = 0,25$  i  $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ). Dodatkowo stężenie selektyny E korelowało ze stężeniem triglicerydów ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono współzależności stężenia adiponektyny ze stężeniami badanych markerów zapalenia. Stężenia s-ICAM-1 i sVCAM-1 zależały od stężenia selektyny E ( $r = 0,51$  i  $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), wykazano także wzajemną korelację badanych molekuł adhezyjnych ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

## Dyskusja

Wykazano, że zwiększenie masy tłuszczowej ciała wiąże się z większym stanem zapalnym organizmu. Już w badaniu z 1985 r. stwierdzono korelację leukocytozy z masą ciała [11]. Opisywano także wpływ wysokiego BMI na stężenia białek zapal-

nych, m.in. CRP, IL-6, fibrynogenu, selektyn czy VCAM-1. Zważywszy, że tkanka tłuszczowa wytwarza wszystkie wymienione cząsteczki, nie powinno dziwić, że wraz ze zwiększeniem masy ciała obserwowane jest zwiększenie procesów zapalnych, natomiast unormowanie BMI powoduje normalizację tych parametrów [12]. Zwiększenie masy tłuszczowej organizmu powoduje powstanie insulinooporności. Wydaje się, że wzrost insulinooporności w otyłości brzusznej może wynikać z wpływu niektórych adipocytokin wydzielanych przez trzewną tkankę tłuszczową. Trzeba również pamiętać, że cytokiny prozapalne także upośledzają działanie insuliny [13]. Wyższe stężenia markerów zapalenia, stwierdzone u badanych dzieci otyłych z hiperinsulinemią/insulinoopornością, a także współzależność stężeń badanych markerów z HOMA-IR i stężeniem insuliny wskazują na toczący się z większym natężeniem proces zapalny śródbrłnka naczyń u tych pacjentów. Pozostaje to w zgodzie z badaniami w populacji otyłych doro-



słych, w których również potwierdzono związek insulinooporności z wyższym poziomem zapalenia [14–16].

Przewlekłe zapalenie obserwowane w otyłości jest związane w wyższym ryzykiem śmierci sercowo-naczyniowej. [17] W badaniach Garaty-Bogackiej i wsp. wykazano silną korelację podwyższonego ciśnienia tętniczego ze zwiększonym stężeniem m.in. takich cząsteczek, jak ICAM-1, VCAM-1 czy CRP. Stwierdzono szczególnie związek podwyższonego stężenia molekuł adhezyjnych i podwyższonego rozkurczowego ciśnienia tętniczego. [18] Prozapalny wpływ podwyższonego ciśnienia tętniczego jest tłumaczony z jednej strony działaniem promiażdżycowym poprzez mechaniczne pobudzenie ściany naczynia przepływem krwi, a z drugiej – nadciśnienie zwiększa zdolność odpowiedzi śródbłonna na różne czynniki i zwiększa adhezję leukocytów, co skutkuje powstaniem ognisk zapalnych. Hipotezę tę potwierdzono w modelach zwierzęcych, wykazując m.in. podwyższone stężenie sICAM-1 w nadciśnieniu tętniczym [19]. W naszym badaniu nie wykazano podwyższonych stężeń molekuł prozapalnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może być spowodowane małą liczbą pacjentów z nadciśnieniem. Żadne z dzieci z nadciśnieniem tętniczym nie rozwinęło innych powikłań sercowo-naczyniowych.

Sprzeczne doniesienia odnoszą się do stężenia molekuł adhezyjnych w stanach hiperglikemii, jednak większość autorów wskazuje na podwyższone stężenia ICAM-1, VCAM-1 i selektyny E w cukrzycy zarówno typu 1, jak i 2. Wahania glikemii powodują bowiem zwiększoną reakcję zapalną [20–22]. Nasze badania nie potwierdzają tej zależności.

Istnieją niejednoznaczne dane wskazujące na związek między stężeniami selektyny E i molekuł adhezyjnych a zaburzeniami gospodarki lipidowej: zaobserwowano ich korelację z cholesterolem HDL i triglicerydemią [8, 23]. W grupie badanej nie stwierdzono różnic między stężeniami badanych parametrów w zależności od obecności zaburzeń gospodarki lipidowej, niemniej wykazano korelację między stężeniem selektyny E a triglicerydemią. Należy zwrócić uwagę na to, że dyslipidemię u dzieci rozpoznawano w oparciu o normy dla osób dorosłych (wg IDF), ponieważ brakuje kryteriów prawidłowego lipidogramu dla wieku i płci.

Mimo braku zależności między stężeniem badanych parametrów a obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i nadciśnienia tętniczego wykazano wyższe stężenie VCAM-1 u dzieci z zespołem metabolicznym. Badanie Salmenniemi, przeprowadzone w grupie otyłych dorosłych, u których zespół metaboliczny był rozpoznawany w oparciu o specjalnie dla tego badania stworzone kryteria, wskazuje na silny związek ICAM-1 i zespołu metabolicznego, natomiast nie wykazano takiej zależności w przypadku VCAM-1 i selektyny E [24]. Trzeba podkreślić, iż rozpoznanie zespołu metabolicznego u dzieci jest trudne ze względu na brak ujednoliconych kryteriów. W związku z założeniem IDF, iż obwód talii koreluje z insulinoopornością, przyjęte kryteria nie obejmują jakiegokolwiek innej formy pomiaru insulinooporności. W badanej populacji kryterium otyłości brzusznej spełniło 100% badanych dzieci, natomiast insulinooporność określaną wskaźnikiem HOMA-IR stwierdzono u 68% pacjentów. Nie można wykluczyć, że zastosowanie innego kryterium diagnostycznego dla zespołu metabolicznego mogłoby zmienić otrzymane przez nas rezultaty.

Liczne badania dowodzą przeciwzapalnego i przeciwaterogennego działania adiponektyny. Hipoadiponektynemia towarzysząca otyłości i zespołowi metabolicznemu również mogłaby być odpowiedzialna za uszkodzenie śródbłonna i towarzyszący temu proces zapalny [24]. Badania własne nie potwierdzają przeciwzapalnej roli adiponektyny.

## Wnioski

1. Otyłość przyczynia się do wzrostu stężenia markerów zapalenia i aktywacji śródbłonna naczyniowego u nastolatków. Świadczy to o konieczności szybkiej profilaktyki i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

2. Obserwowana u otyłych nastolatków dysfunkcja śródbłonna jest związana z insulinoopornością i BMI.

3. Podwyższone stężenia badanych molekuł adhezyjnych u dzieci otyłych z hiperinsulinomią i/lub insulinoopornością wskazują na bardziej nasilony proces zapalny śródbłonna naczyń w stosunku do dzieci bez tych zaburzeń metabolicznych.

## PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F., Gerberding J.L.: Actual causes of death in the United States. *JAMA*, 2004;291, 1238-1245.
- [2] Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H.: Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 2005;293, 1861-1867.
- [3] Bjorntop P., Holm G., Rosmond R., Folkow B.: Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin. *Blood Press*, 2000;9, 71-82.
- [4] Żurawska M., Drzewoski J.: Insulinooporność, zespół metaboliczny, upośledzona tolerancja glukozy i cukrzyca typu 2 konsekwencją procesu zapalnego. *Medycyna Metaboliczna*, 2004;1, 25-30.
- [5] Couillard C., Ruel G., Archer W.R. et al.: Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90, 6454-6459.
- [6] Pickup J.C.: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27, 813-823.
- [7] Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999;100, 2473-2476.
- [8] Chrzanowska M., Gołąb S., Żarów R. et al.: Dziecko Krakowskie 2000. Poziom rozwoju biologicznego dzieci i młodzieży miasta Krakowa. *Studia i Monografie, AWF Kraków 2002*, 19.
- [9] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Children and Adolescents The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2004;114,2, 555-576.
- [10] Zimmet P., Alberti K. George M.M. et al.: IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 2007;8, 299-306.
- [11] Nanji A.A., Freeman J.B.: Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1985;84, 346-347.
- [12] Cottam D.R., Mattar S.G., Barinas-Mitchell E. et al.: The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes. Surg.*, 2004;14, 589-600.
- [13] Yudkin J.S.: Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int. J. Obes.*, 2003;27, S25-S28.
- [14] Ridker P.M., Cook N.: Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*, 2004;109, 1955-1959.
- [15] Weyer C. et al.: Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*, 2002;161(1), 233-242.
- [16] Kowalska I., Straczowski M., Szelachowska M. et al.: Circulating E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism*, 2002 Jun;51(6), 733-736.
- [17] Sowers J.: Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Med.*, 2003;115, 37S-41S.
- [18] Garanty-Bogacka B., Syrenicz M., Syrenicz A. et al.: Serum markers of inflammation and endothelial activation In children with obesity-related hypertension. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2005;26(3), 242-246.
- [19] McCarron R.M., Wang L., Siren A.L. et al.: Monocyte adhesion to cerebromicrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1994;267, H2491-2497.
- [20] Wang G., Zhang Z., Yu J. et al.: Antidiabetic rosiglitazone reduces soluble intercellular adhesion molecule-1 level in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *PPAR Res.*, 2008;2008, 548178. Epub 2008 Dec 18.
- [21] Lopes-Virella M.F., Carter R.E., Gilbert G.E. et al.: Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. *Diabetes Care*, 2008 Oct;31(10), 2006-2012.
- [22] Goldberg R.B.: Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009 Sep;94(9), 3171-3182.
- [23] Leinonen E. et al.: Insulin resistance and adiposity correlate with acute phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2003;166(2), 387-394.
- [24] Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. et al.: Multiple abnormalities In glucose and energy metabolism and coordinated changes In levels of adiponectin, cytokines and adhesion molecules In subjects with metabolic syndrome. *Circulation*, 2004;110, 3842-3848.