

Zespół metaboliczny i cukrzyca

Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wieńcowych i Diabetologii, Szpital im. F. Raszei w Poznaniu

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) odpowiadają za ponad 30% śmiertelności całkowitej. W przybliżeniu powodują one zgon 16,6 mln osób rocznie. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w populacji chorych na cukrzycę typu 2 [1]. Zgony w następstwie choroby niedokrwiennej serca u osób po 65 roku życia w około 75% przypadków dotyczą osób z cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją glukozy. Z badań, które przeprowadzili Umpierrez i wsp. [2], wynika, że śmiertelność wśród osób z dotychczas nieleczonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, hospitalizowanych między innymi z powodu ostrych incydentów sercowo-naczyniowych, jest blisko 3-krotnie wyższa niż u chorych z rozpoznaną i leczoną wcześniej cukrzycą typu 2. Rezultaty te wskazują więc wyraźnie, że zwiększona śmiertelność z powodu CVD dotyczy nie tylko chorych na cukrzycę typu 2, lecz również wcześniejszych etapów zaburzeń gospodarki węglowodanowej („stan przedcukrzycowy” — nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy) (tab. 1). W obydwu tych stanach chorobowych oprócz hiperglikemii występują też inne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość i zmniejszona wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny (insulinooporność). Podobnie niekorzystne jest rokowanie choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 1. Królewski i wsp. [3] wykazali, że CVD stanowią u tych pacjentów najczęstszą przyczynę zgonu po 30. roku życia. Z kolei w badaniu *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study* [4], opublikowanym po 10 latach obserwacji 659 chorych na cukrzycę typu 1,

Tabela 1. Rozpoznawanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób dorosłych (z wyjątkiem kobiet w ciąży)

Kryteria rozpoznania stanu przedcukrzycowego

1. Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo: 100–125 mg/dl (5,6–6,7 mmol/l)
2. Stężenie glukozy w 2 h OGTT (obciążenie doustne 75 g glukozy): 140–200 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l)

Kryteria rozpoznania cukrzycy

1. Objawy cukrzycy + przygodna glikemia w osoczu krwi żyłnej: ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

lub

2. Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo: ≥ 125 mg/dl (6,7 mmol/l)*

lub

3. Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w 2 h OGTT (obciążenie doustne 75 g glukozy): ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
-

*Dwa wyniki z różnych dni; przygodna glikemia — pomiar glikemii dokonany o dowolnej porze doby, bez względu na czas, jaki upłynął od ostatniego posiłku; glikemia na czczo — pomiar przynajmniej po 8 h bez posiłku, także bez picia słodkich napojów; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

w wieku około 35 lat i z ponad 20-letnim okresem trwania schorzenia wykazano, że w tym okresie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zmarło około 60% badanych.

Na możliwą rolę hiperglikemii w rozwoju powikłań miażdżycowych zwróciły po raz pierwszy uwagę pod koniec lat 70. XX wieku wyniki badań *Framingham* [5]. W latach 90. duże opracowanie MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) potwierdziło wcześniejsze sugestie, że podwyższone wartości glikemii stanowią niezależny czynnik ryzyka miażdżycy [6]. Hanefeld i Temelkova-Kurktschiew (*Diabetes Intervention Study*) [7] zaobserwowali, że zwiększona częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych i zwiększona śmiertelność z ich przyczyny wiążą się przede wszystkim z ponadfizjologicznymi przyrostami glikemii poposiłkowej. Z uzyskanych przez nich rezultatów wynika wyraźnie, że glikemia na czczo powyżej 110 mg%

Adres do korespondencji:
 Prof. dr hab. med. Bogna Wierusz-Wysocka
 Klinika Chorób Wieńcowych i Diabetologii
 Szpital im. F. Raszei
 ul. Mickiewicza 2, 60–834 Poznań
 tel. (0 61) 847 45; e-mail: bww@pro.onet.pl

(6,1 mmol/l) zwiększa ryzyko zachorowania i zgonów z powodu CVD o około 38%, natomiast glikemia po posiłku powyżej 140 mg% (7,8 mmol/l) zwiększa to ryzyko aż o około 60%. W *Norfolk Study* wykazano ponadto, że niewielki nawet wzrost glikemii (wzrost HbA_{1c} o 1%) zwiększa ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o około 30% [8]. Wiadomo też obecnie, że u osób z zespołem metabolicznym, którego podstawowymi składowymi są insulinooporność i zaburzenia gospodarki węglowodanowej, śmiertelność z powodu ostrych incydentów wieńcowych jest 3-krotnie wyższa niż w pozostałej populacji. Norhammar i wsp. [9] wykazali u ponad 65% osób z ostrym zawałem serca wykładniki biochemiczne zaburzeń gospodarki węglowodanowej o różnym stopniu intensywności, co w zdecydowany sposób pogarsza ich rokowanie. Obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej pogarsza rokowanie również u pacjentów z udarem mózgu [10].

Do niedawna wzrost stężenia glukozy we krwi w przebiegu ostrych stanów traktowano jako tak zwaną hiperglikemię reaktywną. Obecnie wiadomo jednak, że przy zachowaniu sprawności fizjologicznych mechanizmów regulacyjnych nawet w okresie stresu nie dochodzi do ujawnienia hiperglikemii. Jej obecność sugeruje istnienie wcześniejszych zaburzeń gospodarki węglowodanowej o charakterze hiperglikemii na czczo, upośledzonej tolerancji glukozy lub nawet niewykrytej wcześniej cukrzycy. Z ostatnio prowadzonych badań wyraźnie wynika, że u ponad 60% osób z ostrym zespołem wieńcowym lub udarem mózgu obecne są biochemiczne wykładniki zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Mają one zazwyczaj trwałe charakter, chociaż ich intensywność może się z czasem nieco zmniejszyć [9]. Wyniki przedstawionych badań umożliwiły grupie ekspertów dwóch towarzystw naukowych: Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Diabetologicznego (*ESC/EASD, European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*) zalecić wykonywanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) u wszystkich osób po przebytych ostrym incydencie wieńcowym [11]. Badanie to należy przeprowadzić nawet w przypadku stwierdzenia prawidłowych stężeń glukozy we krwi na czczo.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wpływają negatywnie na układ sercowo-naczyniowy, co jest szczególnie wyraźne u kobiet [12, 13]. W trwających wiele lat badaniach NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ujawniono, że postęp technik i metod leczenia CVD w ciągu wielu lat poprawił rokowanie wyłącznie u mężczyzn [14]. U kobiet w tym samym czasie rokowanie nie tylko

się nie poprawiło, lecz nawet uległo pogorszeniu. Metaanaliza 37 prospektywnych badań wykazała ostatnio, że ryzyko chorób serca zakończonych zgonem u kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest o 50% wyższe niż u mężczyzn [15]. Inne badania zwracały uwagę na istnienie u kobiet zależności między ryzykiem rozwoju CVD i cukrzycy a wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i ich aktywnością fizyczną [16]. Ustalono także, że insulinooporność u kobiet jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [17]. Zindrou i wsp. [18] wykazali, że hiperglikemia na czczo stanowi u kobiet niezależny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dostarczono też ostatnio wiele przekonujących dowodów o bezpośrednim związku między otyłością a insulinoopornością u kobiet [19, 20]. Steinbaum [21], na podstawie analizy danych epidemiologicznych dotyczących otyłych kobiet, zwrócił uwagę, że aterogenny efekt otyłości wiąże się raczej z dystrybucją tkanki tłuszczowej niż ze wskaźnikiem masy ciała. Ujawniono ponadto odmienną rolę obwodowej i trzewnej tkanki tłuszczowej w procesie aterogenezy [22, 23]. Dostarczono też przekonujących dowodów wskazujących, że tkanka tłuszczowa otaczająca narządy jamy brzusznej (otyłość centralna, otyłość typu brzusznej) nie jest wyłącznie rezerwuarem materiału energetycznego. Zlokalizowane w niej adipocyty są bowiem komórkami endokrynnymi, wydzielającymi hormony, cytokiny i substancje wazoaktywne, odgrywające istotną rolę w rozwoju czynników ryzyka CVD. Komórki te są między innymi źródłem estrogenu u kobiet. W okresie menopauzalnym, w następstwie zaburzeń konwersji hormonów steroidowych, dochodzi do nasilonej syntezy estradiolu i androgenów, co sprzyja przerostowi trzewnej tkanki tłuszczowej, rozwojowi insulinooporności i pojawianiu się klasycznych czynników ryzyka CVD. Adipocyty są także źródłem mediatorów reakcji zapalnej, między innymi czynnika martwicy nowotworu (TNF α , *tumour necrosis factor α*), interleukiny 6 (IL-6), czynników wzrostu, a także angiotensyny II i inhibitora aktywatora plazminogenu, odgrywających istotną rolę w mechanizmach zapalnych przyczyniających się do rozwoju blaszki miażdżycowej.

Adipocyty produkują również adiponektynę — białko regulujące metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach. Poprzez modulowanie aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (adenozynomonofosforan), adiponektyna umożliwia utrzymywanie równowagi energetycznej komórek, a tym samym reguluje proces oksydacji lipidów i syntezę glikogenu [24]. Poprzez

te mechanizmy utrzymywana jest prawidłowa wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny oraz wtórnie zmniejsza się sekrecja insuliny. Adiponektyna, uczestnicząc w modulowaniu aktywacji układu dopełniacza, działa przeciwzapalnie [25]. Ta jej specyficzna cecha wynika z budowy cząsteczki zbliżonej do budowy najważniejszej składowej układu dopełniacza — C1q. Sekrecja adiponektyny oraz ekspresja genu tego białka zmniejszają się wyraźnie zarówno w przypadku nadwagi, jak i niedożywienia. Jej fizjologicznie stężenie jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn [26]. Stężenie adiponektyny zależy od działania insuliny. W warunkach hiperinsulinemii ulega ono obniżeniu, co sprzyja dalszemu przyrostowi trzewnej tkanki tłuszczowej, rozwojowi insulinooporności i zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wywoływaniu i nasilaniu reakcji zapalnej zachodzącej w obrębie ściany naczyń krwionośnych [27]. Nie wiadomo jednak ostatecznie, czy źródłem adiponektyny jest tkanka tłuszczowa trzewna, czy obwodowa. Tanko i wsp. [28] wykazali ostatnio, że u kobiet z nadmiarem obwodowej tkanki tłuszczowej wzrasta stężenie osoczowej adiponektyny i równocześnie zwiększa się wrażliwość tkanek na działanie insuliny. Mogłoby to tłumaczyć zależne od płci różnice jej stężenia we krwi. Wiadomo, że kobiety mają fizjologicznie większą objętość tkanki tłuszczowej obwodowej niż mężczyźni. Pojawiają się też sugestie, że tkanka tłuszczowa obwodowa wywiera efekt antyaterogenny, w przeciwieństwie do promiażdżycowego działania tkanki tłuszczowej trzewnej. W tym ujęciu dieta bogatowęglowodanowa zwiększająca sekrecję insuliny z jednej strony może warunkować przyrost trzewnej tkanki tłuszczowej, a w konsekwencji insulinooporność, z drugiej natomiast zmniejszenie produkcji adiponektyny i przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych.

Poznanie specyficznych własności adiponektyny, a także innych adipokin (wisfatyny, omentyny) nie do końca wyjaśnia szczególne ryzyko i złe rokowanie z powodu CVD u otyłych kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Ostatnio sugeruje się, że za rozwój czynników ryzyka miażdżycy może odpowiadać niedożywienie płodu, a następnie przekarmianie w późniejszych okresach życia. Zaburzona organogeneza w okresie perinatalnym może bowiem prowadzić między innymi do zmniejszenia liczby komórek beta wysp trzustki, adipocytów czy kłębuszków nerkowych. Szybkie nadrabianie niedoborów masy ciała nasila czynność tych komórek, a nie powoduje zwiększenia ich liczby. Przekarmianie prowadzi więc do przerostu adipocytów z zaburzeniem ich funkcji, do zwiększonej wątrobowej produkcji glukozy i zmniejszenia jej

utylicacji w komórkach mięśniowych oraz do nasilonej syntezy lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) w wątrobie. Rozwijające się początkowo zaburzenia metaboliczne mogą być kompensowane przez hiperinsulinemię i/lub zwiększoną aktywność fizyczną. Według wyników *Quebeck Family Study* dotyczących grupy młodzieży w wieku 15–18 lat nadwaga lub otyłość były u nich ściśle powiązane z liczbą czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca [29]. U dziewczyn z taką samą masą ciała jak chłopcy stwierdzano większą liczbę czynników ryzyka CVD oraz prawie 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia w przyszłości choroby niedokrwiennej serca. Obydwie oceniane grupy różniły się wyraźnie pod względem aktywności fizycznej. Bandurska-Stankiewicz [30] poczyniła podobne obserwacje w grupie chorych na cukrzycę typu 2. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych była u nich płeć żeńska. Kobiety cechowały się ponadto zdecydowanie mniejszą aktywnością fizyczną niż mężczyźni. Z badań populacyjnych przeprowadzonych przez *Cancer Research UK* wynika, że jakiegokolwiek formy aktywności ruchowej przejawia jedynie 20% dorosłych kobiet [31]. Za taki stan odpowiedzialne są nie tylko ich cechy psychofizyczne, lecz również ograniczające różne formy ruchu specyficzne okresy życia.

Od czasu badań *Framingham* wiadomo ponadto, że nie tylko otyłość i hiperglykemia, lecz również niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) stanowią zasadniczy czynnik ryzyka CVD [5]. Dlatego też we wszystkich dostępnych klasyfikacjach zespołu metabolicznego niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL (u mężczyzn < 40 mmol/l, u kobiet < 50 mmol/l) traktuje się jako jeden z podstawowych warunków rozpoznania współistnienia aterogennych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL jest szczególnie niekorzystne u osób otyłych, zwłaszcza u kobiet. Z kolei wiadomo również, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL wywiera ochronne, przeciwmiażdżycowe działanie na ścianę naczyń [32]. Ten „dobry” cholesterol posiada bowiem własności przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Wykazano, że przy stężeniach wyższych od 64 mg/dl (1,7 mmol/l) hamowany jest rozwój typowych dla cukrzycy powikłań naczyniowych, nawet u osób z bardzo długim okresem trwania cukrzycy typu 1 (> 20 lat) [33].

Hiller i Pedula [34] zaobserwowali, że im większa jest otyłość u kobiet, tym wcześniej pojawiają się u nich aterogenne zaburzenia metaboliczne.

Jak wynika z ostatnich badań, otyłe kobiety z miażdżycowym profilem zaburzeń metabolicznych cechują się na ogół niską jakością życia, związaną z wcześniej istniejącymi problemami socjalnymi lub psychologicznymi [35]. Obniża to dodatkowo ich aktywność ruchową i sprzyja spożywaniu nadmiernej ilości pokarmu. Z chińskich badań *DaQing* wynika wyraźnie, że w miarę zmniejszania aktywności fizycznej zwiększa się nie tylko masa ciała, lecz również częstość występowania zespołu metabolicznego [36].

Do klasycznych czynników ryzyka CVD zalicza się również nadciśnienie tętnicze. Jest ono ściśle powiązane ze zwiększeniem objętości tłuszczu trzewnego. W warunkach przekarmiania, a zwłaszcza w przypadku diety obfitującej w posiłki wysokowęglowodanowe dochodzi do zwiększania sekrecji insuliny. Ponadto w tych warunkach zmniejsza się jej katabolizm w wątrobie. Hiperinsulinemia stanowi jeden z kluczowych mechanizmów patogenetycznych nadciśnienia tętniczego [37], ponieważ insulina stymuluje produkcję katecholamin, a zwłaszcza noradrenaliny. Ponadto modyfikuje działanie błonowych układów transportujących jony. Prowadzi to w efekcie do wzrostu stężenia jonów Na^+ w komórkach ściany naczyniowej i ich zwiększonej wrażliwości na działanie czynników presyjnych. Wykazano również, że hiperinsulinemia nasila proliferację komórek mięśni gładkich i tkanki łącznej ściany naczyniowej oraz zmniejsza produkcję adiponektyny, sprzyjając tym samym rozwojowi blaszek miażdżycowych.

W latach 50. ubiegłego wieku Jakub Węgielko zwrócił uwagę na współistnienie otyłości z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca. Wprowadził on po raz pierwszy pojęcie cukrzycy skojarzonej. Obecnie, współistnienie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy i cukrzycy typu 2 definiuje się jako zespół metaboliczny. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za najważniejsze kryterium diagnostyczne tego zespołu przyjmuje się insulinoporność i/lub zaburzenia gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2) [38]. Do tak zwanych małych kryteriów zalicza się otyłość, dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze i mikroalbuminurię. Podstawą rozpoznania zespołu metabolicznego jest obecność 1 dużego i 2 małych kryteriów diagnostycznych. Zaproponowane w 2001 roku przez NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*) kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego oprócz zaburzeń gospodarki węglowodanowej obejmują nadciśnienie tętnicze ($> 130/85$ mm Hg), zaburzenia gospodarki lipidowej (stężenie triglicerydów > 150 mg%, cholesterolu frakcji

LDL > 100 mg%, cholesterolu frakcji HDL < 50 mg% u kobiet oraz < 40 mg% u mężczyzn) oraz otyłość typu brzuszno (obwód talii u kobiet > 88 cm, a u mężczyzn > 102 cm) [39]. Według tej klasyfikacji do rozpoznania zespołu metabolicznego upoważnia obecność 3 lub więcej spośród tych zaburzeń. W ostatnich latach klasyfikacji tej zarzuca się jednak zbyt małą precyzję. Uważa się bowiem, że do rozpoznania zespołu metabolicznego niezbędne jest wykazanie insulinoporności, z obecnością przynajmniej niewielkiego nawet stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W 2005 roku pojawiła się klasyfikacja IDF (*International Diabetes Federation*) obniżająca dla celów diagnostycznych wymiar obwodu talii. U kobiet wartość ta została obniżona do 80 cm, a u mężczyzn do 94 cm [40]. Pojawienie się tej nowej definicji zespołu metabolicznego wywołało wiele dyskusji i kontrowersji. Wyniki badania DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe*) ujawniły, że klasyfikacja IDF zbyt często pozwala na rozpoznawanie zespołu metabolicznego u mężczyzn, co wyraźnie zmniejsza jej wartość prognostyczną [41]. Kryteria IDF mogą się sprawdzać jedynie przy określaniu ryzyka śmiertelności z powodu CVD u kobiet, u których fizjologicznie stwierdza się większą objętość obwodowej tkanki tłuszczowej. Obwód talii powyżej 80 cm wskazuje bowiem na zaburzenia jej dystrybucji ze zwiększeniem objętości tkanki trzewnej i rozwojem następstw metabolicznych.

Obecnie uważa się, że cukrzyca typu 2 to tylko bardziej zaawansowane stadium zaburzeń gospodarki węglowodanowej niż stan przedcukrzycowy. Do ich progresji dochodzi nie tylko w następstwie upośledzenia czynności, lecz również zmniejszenia liczby komórek beta wysp trzustki. Ujawniająca się wówczas hipoinsulinemia odpowiada za dalsze zwiększanie wątrobowej produkcji glukozy i upośledzenie jej wychwytu przez komórki mięśniowe. Cukrzycę typu 2 można więc traktować jako bezpośrednie następstwo zespołu metabolicznego, podobnie jak udar mózgu czy chorobę niedokrwienną serca. Dlatego też opublikowane ostatnio zalecenia ESC/EASD zwracają uwagę na konieczność identyfikacji wczesnego etapu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i niezwłocznego podjęcia ich leczenia [11]. Po raz pierwszy wskazują one na potrzebę farmakoterapii stanu przedcukrzycowego (metformina, rosiglitazon, akarboza), a nie jak dotąd na podejmowanie w tym okresie wyłącznie działań nefarmakologicznych (dieta, wysiłek fizyczny). Taki sposób terapii prawdopodobnie pozwoli ograniczyć w przyszłości rozwój CVD.

Nowe zalecenia ESC/EASD nie umniejszają znaczenia prozdrowotnego stylu życia w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. Powinno się go jednak wdrażać już od wczesnego dzieciństwa. Z wiekiem zmiana nawyków behawioralnych staje się bowiem coraz trudniejsza. Jeszcze większe problemy stwarza długotrwałe utrzymywanie prozdrowotnego stylu życia.

Ostatnio zaleca się stosowanie tak zwanej diety śródziemnomorskiej, która nie tylko jest prosta i łatwa do zaakceptowania, lecz przede wszystkim zmniejsza śmiertelność z powodu CVD [42, 43]. Ten sposób żywienia polega na stosowaniu pokarmów węglowodanowych o niskim indeksie glikemicznym, bogatych w naturalne włókna, oraz na zwiększonym spożyciu tłuszczów nienasyconych (ryby, orzechy, oliwa). Korzyści wynikające ze spożywania dużych ilości owoców i warzyw wiążą się nie tylko z ograniczaniem wchłaniania węglowodanów z przewodu pokarmowego w obecności włókien naturalnych, lecz również z zawartych w nich związków o własnościach antyoksydacyjnych. Istotnym źródłem przeciwutleniaczy jest także wino, przede wszystkim czerwone, tradycyjnie wypijane do posiłku w tych regionach świata. Z 20-letnich obserwacji *Finish Twin Cohord Study* wynika, że umiarkowane spożycie alkoholu przez kobiety (5–19,9 g/d.) zapobiega rozwojowi czynników ryzyka CVD [44]. Duże ilości antyoksydacyjnych flawonoidów zawierają też herbata, owoce cytrusowe, winogrona i soja oraz czekolada z powyżej 70% ziarna kakaowego — produkty powszechnie wykorzystywane w diecie śródziemnomorskiej.

Silny, prewencyjny wpływ wysiłku fizycznego ma swoje biochemiczne podstawy. Wiadomo bowiem, że chociaż nie powoduje on istotnej redukcji masy ciała, to jednak moduluje produkcję czynników do działania pro- i przeciwzapalnym. Wykazano, że zwiększona aktywność fizyczna warunkuje nasiloną sekrecję adiponektyny, podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL, poprawia wychwyty glukozy przez komórki mięśniowe, a także zmniejsza stężenie pozapalnych cytokin, w tym białka C-reaktywnego oraz IL-6 [45]. Zmiany te są szczególnie wyraźne u kobiet.

Należy zaznaczyć, że zarówno przekarmianie, jak i długotrwałe odchudzanie sprzyjają rozwojowi otyłości i jej metabolicznych następstw. Cyklicznie stosowane diety redukcyjne nie tylko zmniejszają podstawową przemianę materii, lecz również powodują zmniejszoną produkcję adiponektyny, co sprzyja odkładaniu się trzewnej tkanki tłuszczowej. Rozwój otyłości ułatwia też długotrwały nałóg palenia tytoniu. Obserwacje te nabierają szczególnego znaczenia wobec panującej wśród dziewcząt

i aktywnych zawodowo kobiet modzie na posiadanie figury modelki.

Piśmiennictwo

1. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937–942.
2. Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N. i wsp. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 8: 978–982.
3. Królewski A.S., Kosiński E.J., Warram J.H. i wsp. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 750–755.
4. Orchard T.J., Stevens L.K., Forrest K.Y., Fuller J.H. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Eur. Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 976.
5. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
6. Stemler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 334–344.
7. Hanefeld M., Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet. Med.* 1997; 14 (supl. 3): S6–S11.
8. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15–23.
9. Norhammar A., Tenen A., Nilsson G. i wsp. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 350: 2140–2144.
10. Szczudlik A., Słowik A., Turaj W. i wsp. Transient hyperglycaemia in ischemic stroke patients. *J. Neurol. Sci.* 2004; 189: 105–116.
11. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 86–142.
12. Jousilahti V., Vartiainen E., Tummilehto J., Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factor and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-age men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165–1172.

13. The DECODE Study group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608–617.
14. Gu K., Cowie C.C., Harris M.J. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291–1297.
15. Halley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMI* 2006; 332: 73–76.
16. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp. Diet, lifestyle, and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *NEJM* 2001; 345: 790–797.
17. Rana J.S., Li T.Y., Manson J.E., Hu F.B. Adiposity compared with physical inactivity and risk in women. *Diabetes Care* 2007; 30: 53–58.
18. Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001; 24: 1634–1639.
19. Lorenzo C., Serrano-Ries M., Martinez-Larrad M.T. i wsp. Central obesity determines prevalence differences of metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2003; 11: 1480–1487.
20. Escobar-Morreale H.N., Villuendas G., Botella-Carretero J.I. i wsp. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in premenopausal women. *Diabetologia* 2003; 46: 625–633.
21. Steinbaum S.R. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004; 46: 321–336.
22. Tanko L.B., Begger Y.Z., Alexandersen P. i wsp. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1531–1537.
23. Rayan A.S., Berman D.M., Nicklas B.J. i wsp. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 2383–2388.
24. Ymauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. i wsp. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002; 8: 1288–1295.
25. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. i wsp. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37487–37491.
26. Spranger J., Kroke A., Mohling M. i wsp. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226–229.
27. Snijder M.B., Heine R.J., Seidell J.C. i wsp. Association of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2498–2503.
28. Tanko L.B., Bruun J.M., Alexandersen P. i wsp. Novel association between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity. Implication for atherogenesis. *Circulation* 2004; 110: 1146–1152.
29. Katzmarzyk P.T., Tremblay A., Petushe L.I. i wsp. The utility of international child and adolescent overweight guidelines for predicting coronary heart disease risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 456–462.
30. Bandurska-Stankiewicz E. Inwalidztwo wzroku z powodu cukrzycy w województwie olsztyńskim w latach 1990–1999. Rozprawa habilitacyjna. Olsztyn–Białystok 2001.
31. Holt R. The new subspecialty of metabolic medicine. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5: 356–357.
32. Mantzoros C.S., Li T., Manson J.E. i wsp. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4542–4548.
33. Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D.A., Araszkiwicz A., Pisarczyk-Wiza D. Response to Molit et al. Higher levels of HDL-cholesterol are associated with decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1176–1177.
34. Hillier T.A., Pedula K.L. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* 2001; 24: 1522–1527.
35. Lidfeldt J., Samsioe G., Agardh C.D. Obese women and the relation between cardiovascular risk profile and hormone therapy, glucose tolerance, and psychosocial conditions. *Diabetes Care* 2006; 29: 2477–2482.
36. Pan X.R., Yang W.Y., Li G.W. i wsp. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1664–1669.
37. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P. Hyperinsulinaemia: the key for the feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–425.
38. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
39. Executive summary of the third report of NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment

- of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 28: 2486–2497.
40. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels 2005.
 41. The DECODE Study Group: comparison different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia 2006; 49: 2837–2846.
 42. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. i wsp. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Hart Study, Circulation 1999; 99: 779–785.
 43. Singh R.B., Dubnov G., Niaz M.A. i wsp. Effect of Indo-Mediterranean diet on progression of coronary disease In high risk patients: a randomize single blind trial. Lancet 2002; 360: 1455–1461.
 44. Calsson S., Hammar N., Grill V. i wsp. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: 20-year follow-up of the Finish Twin Cohord Study. Diabetes Care 2003; 26: 2785–2790.
 45. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. i wsp. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 1799–1804