

**Dr n. med. Marcin Gierach**

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii

UMK w Toruniu, CM w Bydgoszczy

ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

## **AUTOREFERAT**

### **1. Imię i nazwisko**

Marcin Gierach, ur. 22. września 1977r. w Bydgoszczy

### **2. Dorobek naukowy**

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje: **70 prac**, w tym **57 artykułów**, z których **50 zostało opublikowanych w recenzowanych wydawnictwach z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSzW)**. Składają się na nie: 37 prac oryginalnych, 9 poglądowych, 7 kazuistycznych oraz 4 artykułów popularno-naukowych w czasopismach spoza listy MNiSzW. Pozostałe publikacje stanowią streszczenia doniesień zjazdowych prezentowanych w formie posterów lub referatów podczas konferencji naukowych. Spośród nich 10 było przedstawionych w kraju, a 3 za granicą.

Wartość bibliograficzna całego mojego dorobku (łącznie z pracami wydanymi w suplementach) wynosi: **1103 pkt KBN/MNiSzW, IF=37.005**. Większość publikacji z moim autorstwem i współautorstwem, tj. 56 prac, w tym 40 artykułów w czasopismach z listy MNiSzW (w tym **14** z listy Filadelfijskiej) na łączną sumę **1049pkt. KBN/MNiSzW, IF=35.205** powstała po obronie rozprawy doktorskiej. Publikacje, których jestem autorem lub współautorem, były cytowane przez innych autorów 477 razy, a mój h-index (index Hirscha) wynosi 9 wg Google scholar; cytowania (Web of Science Core Collection): 125; cytowania bez autocytań (Web of Science Core Collection): 120, Index H=5 (Web of Science Core Collection); cytowania (Scopus): 141; cytowania bez autocytań (Scopus): 136, Index H=5 (Scopus)

Jestem pierwszym autorem w 35 pracach pełnotekstowych (61,4%) oraz w 8 doniesieniach zjazdowych (61,5%), spośród których 3 prezentowane były za granicą, a 10 w kraju. W 35 publikacjach jestem wymieniony jako autor odpowiedzialny za przygotowanie manuskryptu i korespondencję. W pozostałych miałem istotny wkład w: pomysł projektu badawczego, jego opracowanie i przeprowadzenie (sam wykonywałem większość badań, kwalifikowałem pacjentów), zebranie i opracowanie danych, ich analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu oraz przegląd piśmiennictwa. Przygotowywałem też wnioski do Komisji Bioetycznej oraz wnioski o finansowanie programów badawczych.

Do tej pory brałem czynny udział (prezentacje posterowe i/lub referaty) w konferencjach krajowych i zagranicznych. Wygłosiłem 11 referatów zjazdowych, prezentując oryginalne wyniki własnych badań, oraz 18 wykładów autorskich na krajowych i lokalnych konferencjach naukowo-szkoleniowych: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, Towarzystwa Internistów Polskich, Kolegium Lekarzy Rodzinnych.

### **3. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe**

- a. 27.06.2007r. – dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy: „Ocena wola metodą SPECT i USG oraz korelacja z czynnością tarczycy” nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika;
- b. 23.06.2010r. - świadectwo ukończenia studiów podyplomowych w zakresie – Zarządzanie jednostkami ochrony zdrowia – Szkoła Zdrowia Publicznego – Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu – Wydział Nauk Ekonomicznych i Zarządzania
- c. 10.12.2010r. – dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych (CMKP Warszawa, dyplom nr 0705/2010);
- d. 24.04.2015r. – dyplom specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej (CMKP Warszawa, dyplom nr 0749/2015.1/2);
- e. 14.12.2015r. – certyfikat uzyskania tytułu „Ekspert Lipidologii Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.”
- f. 27.11.2017r. - dyplom specjalisty w dziedzinie endokrynologii (CMKP Warszawa, dyplom nr 0741/2017.2/82);

g. 28.09.2019r. – świadectwo ukończenia studiów podyplomowych w zakresie – Dietetyka - Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi – Wydział Humanistyczny.

Poza wyżej wymienionymi dyplomami związanymi z kształceniem naukowo-zawodowym, posiadam także dyplomy ukończenia kursów:

- kurs USG narządów powierzchownych szyi - Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej; Puszczykowo, 14-16.10.2005r.

- kurs USG jamy brzusznej, sutka i tarczycy - Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Zamość, 04-09.06.2011r.

- kurs USG jamy brzusznej i szyi - Kurs Medycyny Praktycznej; Kraków, 20-22.04.2012r.

- warsztaty echokardiograficzne – I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu – 14.09.2013r.

- kurs podstawy echokardiografii – I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – 08-09.03.2014r.

- świadectwo ukończenia szkolenia pt. „Zastosowania statystyki w badaniach medycznych – metody podstawowe” – StatSoft Polska – Kraków, 5-6.10.2016r.

#### **4. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych**

Staż podyplomowy odbywałem w Szpitalu Uniwersyteckim Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy w okresie od 01.10.2003r. do dnia 31.10.2004r. Po zakończeniu stażu podyplomowego w Szpitalu Uniwersyteckim Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, tj. od 01.12.2004r. rozpocząłem pracę na stanowisku młodszego asystenta w Klinice Kardiochirurgii w Szpitalu Uniwersyteckim Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, którą kontynuowałem do dnia 31.03.2005r.

Od dnia 01.04.2005r. rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie medycyny: choroby wewnętrzne w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy w trybie pozarezydenckim, a następnie od 01.08.2005r. do 31.03.2010r. w trybie rezydenckim.

W dniach 01.04.2011r – 30.06.2012r. byłem zatrudniony w Szpitalu Uniwersyteckim Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy w Klinice Endokrynologii i Diabetologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej na stanowisku starszego asystenta.

W okresie od 15.11.2011r. do dnia 31.09.2013r. byłem zatrudniony w Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy w Zakładzie Medycyny Nuklearnej. W okresie od 01.10.2013r, do dnia 15.11.2014r byłem zatrudniony w Regionalnym Szpitalu Specjalistycznym im. dr. Władysława Biegańskiego w Grudziądzu w Zakładzie Medycyny Nuklearnej.

Pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy odbywałem w okresie 01.11.2005r.-28.02.2011r., a następnie kontynuowałem ją na stanowisku adiunkta od dnia 01.03.2011r. do dnia dzisiejszego.

W ramach wykonywanych obowiązków akademickich prowadziłem/dzę zajęcia dydaktyczne na Wydziale Lekarskim ze studentami kierunku lekarskiego (III, IV i V rok) oraz na Wydziale Nauk o Zdrowiu ze studentami kierunku kosmetologii. Uczestniczyłem i biorę nadal czynny udział w planowaniu i realizacji wielu projektów badawczych, prowadzonych zarówno w ramach projektów własnych, działalności statutowej Katedry oraz wielośrodkowych (szczegóły przedstawiłem w osobnych rozdziałach). Wykonywałem i/lub wykonuję badania USG jamy brzusznej oraz USG tarczycy, badania echokardiograficzne oraz testy wysiłkowe na bieżni ruchomej i badania holterowskie, oraz badania scyntygraficzne w Pracowni Medycyny Nuklearnej.

**5. Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

Za jedno z istotnych własnych osiągnięć naukowych uznałem cykl sześciu tematycznie powiązanych publikacji pod zbiorczym tytułem: „**Zespół metaboliczny oraz zjawisko insulinooporności w zależności od jego składowych oraz chorób tarczycy**”. Ich łączna wartość bibliograficzna wynosi: **285 pkt. MNiSzW oraz IF = 10,004.**

**a. (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)**

1. **Gierach M**, Junik R. Metabolic syndrome in women – correlation between BMI and waist circumference. *Endocrinol Pol.* 2022; 73(1): 163-164. doi:10.5603/EPa2021.0108; **IF 1,582**; MNiSW 70pkt
2. **Gierach M**, Junik R. Insulin resistance in metabolic syndrome depending on the occurrence of its components. *Endocrinol Pol.* 2021; 72(3): 243-248. doi:10.5603/EPa2021.0037; **IF 1,582**; MNiSW 70pkt

3. **Gierach M**, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endocrinol Pol.* 2014; 65(1): 70-76. doi:10.5603/EP2014.0011; **IF 0,993**; MNiSW 15pkt
4. **Gierach M**, Junik R. The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endocrinol Pol.* 2015; 66(4): 288-294. doi:10.5603/EP2015.0036; **IF 1,112**; MNiSW 15pkt
5. **Gierach M**, Gierach J, Junik R. Evaluation of lipid profiles in patients with metabolic syndrome according to cardiovascular risk calculated on the basis of the SCORE chart. *Endocrinol Pol.* 2016; 67(3): 265-270. doi:10.5603/EPa2016.0020; **IF 1,341**; MNiSW 15pkt
6. **Gierach M**, Rasmus A, Orłowska E. Verbal fluency in Metabolic syndrome. *Brain Science.* 2022; 12: 255. doi.org/10.3390/brainsci12020255; **IF 3,394**; MNiSW 100pkt

Wkład własny określono na podstawie oświadczenia własnego i współautorów  
(załącznik nr 7)

- b. **omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

## **Wprowadzenie**

### **Zespół metaboliczny**

Zespół metaboliczny (ZM) stanowi istotny problem społeczny. Głównymi jego elementami są otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią dyslipidemii aterogennej oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo lub cukrzycy typu 2 [1], a więc czynniki metaboliczne zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pierwsza definicja ZM została opisana przez Reavena w 1988 roku i została nazwana zespołem X [2]. Sugerował on, iż insulinooporność odgrywa główną rolę w patogenezie zespołu metabolicznego. W 1998 roku World Health Organization (WHO) określiła kryteria ZM na podstawie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, takich jak nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy i/lub cukrzyca typu 2 i/lub insulinooporność oraz przynajmniej 2 dwóch spośród poniższych czynników ryzyka [3]:

- nadciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mmHg i/lub stosowanie leków hipotensyjnych;

- otyłość oceniana na podstawie BMI (body mass index)  $>30 \text{ kg/m}^2$  lub stosunku obwodów w talii i biodrach – WHR (waist to hip ratio)  $>0.85$  u kobiet i  $>0.9$  u mężczyzn;
- mikroalbuminuria oceniana na podstawie wydalania albumin z moczem  $>20 \mu\text{g}/\text{min}$  lub stosunku albuminurii/kreatynurii  $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$ ;
- dyslipidemia aterogenna: TG  $>150 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $1.7 \text{ mmol}/\text{l}$ ) oraz HDL-C  $<40 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $1.0 \text{ mmol}/\text{l}$ ) u kobiet i  $<35 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $0.9 \text{ mmol}/\text{l}$ ) u mężczyzn.

Ze względu na dość trudną dostępność do badania oceniającego insulinooporność za pomocą złotego standardu, jakim jest metoda klamry metabolicznej oraz konieczność wykonywania badań w kierunku określenia mikroalbuminurii, wyżej wymieniona definicja zespołu metabolicznego nie miała większego zastosowania w powszechnej diagnostyce.

Kolejnym kryterium rozpoznania ZM, określonego jako zespół oporności na insulinę u osób bez cukrzycy były kryteria Europejskiej Grupy Badań Insulinooporności (EGIR – European Group for the Study of Insulin). Opierały się one na stwierdzeniu insulinooporności lub hiperinsulinemii oraz dwóch z czterech wymienionych czynników:

- hiperglikemia na czczo: glukoza  $\geq 110 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $6.1 \text{ mmol}/\text{l}$ );
- dyslipidemia aterogenna: TG  $\geq 176 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $2.0 \text{ mmol}/\text{l}$ ) i/lub HDL-C  $<40 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $1.0 \text{ mmol}/\text{l}$ ) lub leczenie zaburzeń lipidowych;
- nadciśnienie tętnicze  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  i/lub terapia hipotensyjna;
- otyłość brzuszna: obwód talii  $\geq 80 \text{ cm}$  u kobiet,  $\geq 94 \text{ cm}$  u mężczyzn.

Minusem wyżej wymienionych kryteriów było oznaczanie insulinemii oraz nie branie pod uwagę pacjentów z cukrzycą, u których w większości przypadków występują dodatkowe schorzenia będące składowymi zespołu metabolicznego. Zaletą kryteriów EGIR była ocena obwodu talii, która jest lepszym od BMI miernikiem ilości trzewnej tkanki tłuszczowej oraz nie branie pod uwagę w ocenie zespołu metabolicznego mikroalbuminurii [4].

W 2001 roku opublikowano raport ekspertów amerykańskich NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) – 3 raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych. W 2005 roku został on zmodyfikowany w oparciu o stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego AHA (American Heart Association) i Narodowego Instytutu Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii – NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute). Zespół metaboliczny można było rozpoznać, gdy występowały 3 z 5 kryteriów przedstawionych poniżej [5]:

1. Otyłość brzuszna – obwód talii  $>88 \text{ cm}$  u kobiet oraz  $>102 \text{ cm}$  u mężczyzn;

2. Ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mmHg lub leczenie hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym;
3. TG  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1.7$  mmol/l) lub leczenie hipolipemiczne;
4. HDL-C  $< 50$  mg/dl ( $< 1.3$  mmol/l) u kobiet oraz  $< 40$  mg/dl (1.0 mmol/l) u mężczyzn;
5. Glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl (6.1 mmol/l) lub leczenie hipoglikemizujące.

Również w 2005 roku Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDF) przedstawiło na kongresie w Berlinie definicję zespołu metabolicznego w skład którego wchodziła otyłość brzuszna oceniana na podstawie obwodu talii u pochodzących z Europy kobiet  $\geq 80$  cm oraz mężczyzn  $\geq 94$  cm oraz dodatkowo spełniała co najmniej 2 z 4 poniższych czynników [6]:

1. Ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego;
2. TG  $\geq 150$  mg/dl (1.7 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii;
3. HDL-C  $< 50$  mg/dl (1.3 mmol/l) u kobiet i  $< 40$  mg/dl (1.0 mmol/l) u mężczyzn;
4. Glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/l) lub leczenie cukrzycy typu 2.

Zaletą dwóch ostatnich definicji zespołu metabolicznego była łatwa ocena parametrów wchodzących w jego skład oraz prosta i możliwa do przeprowadzenia w warunkach podstawowej opieki medycznej ich weryfikacja.

W 2009 roku ustalono obecnie obowiązujące kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF). Zostały one zaktualizowane i ujednolicone z zaleceniami innych towarzystw i organizacji, takich jak World Health Federation (WHO), American Heart Association (AHA), International Atherosclerosis Society (IAS), International Association for the Study of Obesity (IASO) i National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Najważniejszą zmianą było kryterium wyboru 3 z 5 kryteriów bez konieczności występowania otyłości brzusznej przy rozpoznaniu ZM [7]:

1. Nieprawidłowy obwód talii (zależnie od populacji); u Europejczyków dla mężczyzn  $\geq 94$  cm, a dla kobiet  $\geq 80$  cm;
2. Ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mmHg lub leczenie hipotensyjne;
3. TG  $\geq 150$  mg/dl (1.7 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii;
4. HDL-C  $< 50$  mg/dl (1.3 mmol/l) u kobiet i  $< 40$  mg/dl (1.0 mmol/l) u mężczyzn;
5. Glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/l) lub leczenie hipoglikemizujące.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na znaczne rozpowszechnienie występowania ZM zarówno w USA [8], jak i w Europie [9], w tym również w Polsce [10]. W Polsce na podstawie danych uzyskanych w badaniu NATPOL PLUS [10] według kryteriów NCEP-ATP III [5] zespół metaboliczny stwierdzono u 20.3% dorosłych mieszkańców, uwzględniając kryteria IDF zespół metaboliczny rozpoznano u 26.2% badanych osób. Poszczególne składowe zespołu

metabolicznego, a więc otyłość brzuszna, hiperglikemia oraz nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią dyslipidemii aterogenicnej wraz z wiekiem występują z coraz większą częstością, co prowadzi do wzrostu występowania zespołu metabolicznego u osób starszych [8].

Jeżeli chodzi o wpływ płci na występowanie zespołu metabolicznego, to nie wykazano go w USA w badaniu NHANES III [5], natomiast w Polsce znamienne wyższy procent kobiet w stosunku do mężczyzn spełnia kryteria zespołu metabolicznego.

### **Insulinooporność**

Insulinooporność stanowi podstawę bliźniaczej epidemii otyłości oraz cukrzycy typu 2, jak również tłumaczy wiele problemów metabolicznych zdefiniowanych jako zespół metaboliczny [11]. W oryginalnym opisie syndromu X dokonanym przez Raevena, główną rolę etiologiczną przypisano właśnie insulinooporności. To założenie pozostało dominującym paradygmatem syndromu metabolicznego [12]. Od czasu ogłoszenia tej hipotezy liczne badania kliniczne i epidemiologiczne potwierdziły zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy oraz wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z insulinoopornością [13].

Insulinooporność definiowana jest jako zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek organizmu na insulinę. Wyróżniamy trzy mechanizmy insulinooporności: przedreceptorowy, receptorowy i postreceptorowy (Tabela 1.).

<b>Tabela 1. Insulinooporność</b>		
<b>przedreceptorowa</b>	<b>receptorowa</b>	<b>postreceptorowa</b>
-nieprawidłowa budowa cząsteczek insuliny (tzw. zespół zmutowanej insuliny) -zwiększona degradacja insuliny -obecność we krwi przeciwciał wiążących cząsteczki prawidłowej insuliny (IgG) -obecność we krwi substancji lub hormonów o działaniu antagonistycznym wobec insuliny: kortyzol, glukagon, hormon wzrostu, hormony tarczycy, androgeny	-zmniejszenie liczby receptorów insulinowych -zmniejszenie powinowactwa receptorów insulinowych do insuliny (mutacje) insulina wywołuje swój maksymalny efekt w tkankach obwodowych już po wysyceniu 10% receptorów	-zaburzenia w procesach sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego (zaburzenia w wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału) -nieprawidłowości w budowie i działaniu transporterów glukozy do wnętrza komórki -nasiloną lipoliza – zwiększa się liczba wolnych kwasów tłuszczowych, a ich nadmierna oksydacja odpowiedzialna jest za hamowanie glikolizy



Istnieje wiele sposobów badania insulinooporności (tabela 2). Złotym standardem oceny wrażliwości na insulinę jest obliczanie zużycia tkankowego glukozy metodą klamry metabolicznej. Jej zasadą jest oznaczenie ilości glukozy, jaka musi być podana pacjentowi, aby utrzymać stałą wartość glikemii w trakcie 120-minutowego wlewu insuliny. Podana ilość glukozy odzwierciedla jej tkankowe zużycie, czyli pośrednio, wrażliwość tkanek na insulinę. Im mniejsza dawka glukozy jest potrzebna do utrzymania euglikemii, tym większa jest insulinooporność. Badanie to pozwala rozpoznać insulinooporność odgrywającą istotną rolę w rozwoju zespołu metabolicznego. Wykorzystuje się je również do oceny udziału insulinooporności w patogenezie cukrzycy. Niestety ze względu na skomplikowaną i czasochłonną procedurę oraz wysokie koszty, metoda ta jest raczej stosowana w badaniach klinicznych aniżeli w populacyjnych. Z tego wynika fakt, że w badaniach epidemiologicznych insulinooporność szacuje się za pomocą przybliżonych wskaźników obliczonych z wartości glikemii i insulinemii na czczo lub w teście doustnego obciążenia glukozą [13]. Ze względu na niekwestionowany związek zespołu metabolicznego z insulinoopornością i jednocześnie trudności z dokładną oceną insulinooporności, liczne badania poszukiwały wskaźników insulinooporności, które mogłyby zastąpić metodę klamry metabolicznej w praktyce [13]. Szurkowska i wsp., porównując wskaźniki: HOMA-IR, Quicki, Matsudy ustalili, że mają one podobną wartość predykcyjną w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego w grupie osób z prawidłową tolerancją glukozy. Natomiast w grupie osób z nieprawidłową tolerancją glukozy największą wartość ma wskaźnik Matsudy (Tabela 2).

<b>Tabela 2. Sposoby badania insulinooporności</b>	
<b>Metody bezpośrednie</b>	<b>Metody pośrednie</b>
1. Metoda klamry metabolicznej – „złoty standard” 2. Test tolerancji insuliny 3. Test supresji insuliny endogennej	1. Współczynnik insulinemia/glikemia 2. Wskaźnik HOMA-IR 3. Wskaźnik Quicki 4. Wskaźnik Matsudy 5. Dożylny test tolerancji glukozy 6. Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą 7. Metoda Bergmana

Niedoczynność tarczycy jest nie tylko jedną z przyczyn otyłości, dyslipidemii i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, jest także powiązana z insulinoopornością [14]. Ta ostatnia, u pacjentów z niedoczynnością tarczycy może wynikać ze wzrostu poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zmniejszonego wychwytu glukozy oraz jej utlenienia [15]. Okazuje się, że insulinooporność wpływa tutaj na stosunek pomiędzy funkcją tarczycy, a tłuszczami, co więcej wpływ podwyższonego TSH na poziom cholesterolu LDL jest różny w zależności od poziomu insulinooporności [14].

Insulinooporność jest powiązana z otyłością między innymi, poprzez szereg bioaktywnych peptydów produkowanych w adipocytach, nazywanych adipocytokinami [16]. Zaliczamy do nich leptynę, adiponektynę oraz rezystynę. Ich fizjologiczna funkcja polega na utrzymywaniu homeostazy poprzez oddziaływanie na insulinooporność, glukozę, metabolizm lipidowy oraz stan zapalny. U otyłych pacjentów mają one wpływ na ostateczny przebieg zespołu metabolicznego. Ilość adiponektyny w krążeniu jest zmniejszona u osób otyłych, z cukrzycą typu 2 oraz z insulinoopornością [16], a proporcjonalny do otyłości i poziomu insulinooporności spadek stężenia adiponektyny, może u osób otyłych, mieć działanie prozapalne i prozakrzepowe [17]. Ilość leptyny, z kolei, wzrasta wprost proporcjonalnie do wzrostu ilości tkanki tłuszczowej [16]. Potwierdzoną zależność stanowi pogłębianie się insulinooporności u pacjentów otyłych, wraz ze wzrostem poziomu leptyny, a spadkiem adiponektyny [16]. Rezystyna, natomiast, cały czas będąca przedmiotem badań, wydaje się być bezpośrednio powiązana ze stanem zapalnym i pośrednio z insulinoopornością [16].

Nie tylko jednak hormony peptydowe produkowane w adipocytach wpływają na stan zapalny i insulinooporność u osób otyłych. Zarówno komórki tkanki tłuszczowej jak i komórki odpornościowe w niej zawarte, produkują cytokiny prozapalne takie jak IL-6, które w efekcie prowadzą do stanu zapalnego, klinicznie objawiającego się wzrostem stężenia w surowicy wskaźników takich jak CRP, WBC czy fibrynogen [18], i potencjalnie prowadzącego do insulinooporności i wszelkich innych powikłań stanu jakim jest otyłość. Nadmienić tu należy, iż tak jak wzrost masy ciała prowadzi do wzrostu wcześniej wymienionych parametrów, tak jej spadek skutkuje w znaczącym obniżeniu ich stężeń [18]. U osób otyłych występuje pozytywna zależność pomiędzy stężeniem CRP oraz leptyną, co potwierdza prozapalne działanie tegoż hormonu [18]. Odwrotna korelacja między adiponektyną, a stężeniem cytokin prozapalnych potwierdza z kolei jej przeciwzapalny charakter [18].

Niezależnie od mechanizmu prowadzącego do insulinooporności, jest ona istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [19]. U osób z insulinoopornością i zespołem metabolicznym występuje typowy obraz dyslipidemii

aterogennej charakteryzującej się niskimi poziomami HDL-C, wysokimi TG i małymi cząstkami VLDL [20]. Ze względu na poważne konsekwencje wynikające ze stanu insulinooporności, konieczność jej szybkiego zdiagnozowania nie wydaje się budzić najmniejszych wątpliwości. Biorąc jednocześnie pod uwagę, że otyłość brzuszna jest często pierwszym zauważalnym elementem zespołu metabolicznego, nie trzeba chyba podkreślać faktu konieczności rozpoznawania insulinooporności u osób z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Należy brać jednak pod uwagę, iż zdarza się, że nawet pacjenci z masą ciała w granicach normy, ale zwiększoną ilością brzusznej tkanki tłuszczowej, mogą wykazywać otyłość metaboliczną pod postacią insulinooporności oraz dyslipidemii [21].

Pamiętać należy o najbardziej podstawowej metodzie terapeutycznej u osób zmagających się z zespołem metabolicznym, a mianowicie o próbie redukcji masy ciała. Nawet niewielkie bowiem, obniżenie masy ciała poprzez zmianę diety i systematyczny wysiłek fizyczny, wpływa na poprawę profilu lipidowego, wzrost wrażliwości tkanek na insulinę a także na obniżenie wskaźników stanu zapalnego [18]. To wszystko, z kolei prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań. Ma to ogromne znaczenie, zwłaszcza z uwagi na fakt zwiększonego ryzyka chorób sercowo- naczyniowych u osób z insulinoopornością [22].

### **Otyłość centralna (brzuszna)**

Według najnowszych, globalnych danych szacunkowych WHO w 2016 roku nadmierna masa ciała występowała u ponad 1,9 miliarda osób dorosłych, czyli u około 39% ludności. Natomiast 650 milionów spośród nich było chorych na otyłość, co stanowi około 13% [23]. Występowanie otyłości na świecie zwiększyło się od 1975 roku do 2006 roku prawie trzykrotnie. Według raportu World Obesity Federation (WOF) w Polsce mężczyźni z nadwagą stanowili 47,3%, a mężczyźni chorzy na otyłość – 17,9%. Odsetek kobiet z nadwagą wynosił 32,2%, a kobiet chorych na otyłość – 16,1% [23].

Dane Urzędu Statystycznego Unii Europejskiej (EUROSTAT) wykazały stały wzrost rozpowszechniania nadwagi i otyłości w większości krajów europejskich. Stwierdzono również, iż występowanie nadwagi i otyłości zwiększa się z wiekiem osób; najniższe było w grupie do 24 roku życia, a najwyższe w grupie wiekowej 65-74 lata.

W Polsce od ponad 20 lat prowadzono badania uwzględniające ocenę masy ciała. W badaniu Pol-MONICA, przeprowadzonym w 2001 roku, stwierdzono występowanie nadwagi u 44% mężczyzn i 31% kobiet, a otyłość u 28% mężczyzn i 29% kobiet.

W badaniu NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) z 2002 roku, które obejmowało grupę osób w wieku 18-94 lata, wykazano występowanie otyłości u 23,6% mężczyzn i u 19,7% kobiet.

Dane uzyskane z badania PolSenior (2007-2011) potwierdziły wysokie wskaźniki występowania nadwagi u osób w wieku 55-59 lat – 41,1% oraz u 40,8% w grupie osób powyżej 65 roku życia. Otyłość stwierdzono u 33,8% wśród osób w wieku 55-59 lat oraz 31,9% wśród osób powyżej 65 roku życia [67].

Według wyników badania WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) (2003-2005) nadwaga występowała u 40,4% mężczyzn oraz 27,9% kobiet, natomiast otyłość 20,6% u mężczyzn i odpowiednio 20,2% u kobiet w populacji osób w wieku 20-74 lata [66]. Wyniki badania WOBASZ II (2013-2014) wykazały wzrost występowania nadwagi i otyłości w Polsce, do odpowiednio 43,2% u mężczyzn i 30,3% u kobiet z nadwagą oraz 24,2% u mężczyzn i 25% u kobiet z chorobą otyłościową.

W kolejnym badaniu LIPIDOGRAM 5 LAT, które przeprowadzono w Polsce w populacji lekarzy rodzinnych, którzy ukończyli 30 roku życia, wykazało zwiększający się odsetek pacjentów z nadwagą i otyłością obserwowany w latach 2004-2010. Odpowiednio nadwagi z 43,1% w 2004 roku do 44,4% w 2010 roku oraz otyłości z 30% w 2004 roku do 33,8% w 2010 roku. Natomiast w badaniu LIPIDOGRAM 2015, które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów lekarzy rodzinnych, którzy ukończyli 18 lat, wykazały występowanie nadwagi u 39,5% osób, a otyłości u 34,5% w Polsce.

Według raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIH-PZH) w 2020 roku u 54% Polaków występowała nadwaga, a u kolejnych 10% otyłość. Potwierdzono również, iż występowanie nadmiernej masy ciała rośnie wraz z wiekiem [23]. Zespół metaboliczny, którego jedną ze składowych jest otyłość trzewna, stwierdzono u 20% osób w Polsce (u 22% kobiet i u 18% mężczyzn) już w badaniu NATPOL PLUS w 2002 roku, w którym otyłość brzuszna oceniano na podstawie parametrów obwodu talii (u kobiet >88cm, a u mężczyzn >102cm). W badaniu WOBASZ uzyskano podobne wyniki – zespół metaboliczny u mężczyzn rozpoznano w 23%, natomiast u kobiet w 20%.

W swojej pierwszej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**Metabolic syndrome in women – correlation between BMI and waist circumference**” zwracam uwagę na fakt, iż u kobiet powyżej 65 roku życia wskaźnikowi BMI>30 kg/m<sup>2</sup> odpowiada średnio obwód ciała 105,9cm. Natomiast obwodowi ciała ≥80cm odpowiada prawidłowy wskaźnik BMI 21,62kg/m<sup>2</sup>. Wydaje się, że w grupie kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, u których występuje przyrost masy ciała oraz rozwija się otyłość trzewna należy szczególną uwagę zwrócić właśnie na obwód talii [24], który zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz prowadzi do rozwoju insulinooporności.

W drugiej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**Insulin resistance in metabolic syndrome depending on the occurrence of its components**” w grupie przebadanych 424 pacjentów z rozpoznaniem zespołu metabolicznego oceniałem insulinooporność, za pomocą kłamry metabolicznej, w zależności od jego składowych (Tabela 3 i 4).

Table 3. Charakterystyka grupy badanej.

Parametry	Ogólnie	Kobiety	Mężczyźni	p
n (%)	424	260 (61.32%)	164 (38.67%)	p<0.05
wiek (lata) ±SD	61.3±4.8	60.8±5.1	62.1±4.3	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ±SD	31.64±1,3	31.48±1.2	31.91±1.5	NS
WC (cm) ±SD	109.1±3.7	107.1±3.4	112.5±4.3	NS
sRR (mmHg) ±SD	144.6±11.2	144.1±10.6	145.8±11.5	NS
rRR (mmHg) ±SD	92.1±6.3	91.3±6.2	93.5±6.5	NS
LDL-C(mg/dl)±SD	103.1±22.7	102.1±22.1	104.8±23.0	NS
HDL-C(mg/dl)±SD	43.9±6.4	47.2±6.9	38.8±5.3	NS
TG (mg/dl) ±SD	143.7±32.1	133.6±26.5	159.7±40.1	p<0.05
Non-HDL-C (mg/dl) ±SD	129.3±26.4	125.9±24.2	134.8±29.1	NS
IFG (n;%)	140/424(33%)	76/260(29.2%)	64/164(39%)	NS
DM2T (n;%)	172/424(40.5%)	110/260(42.3%)	62/164(37.8%)	NS
HT (n;%)	284/424 (66.9%)	172/260 (66.1%)	112/164 (68.3%)	NS

↓HDL-C (n;%)	205/424 (48.3%)	126/260 (48.4%)	79/164 (48.2%)	NS
↑TG (n;%)	162/424(38.2%)	84/260 (32.3%)	78/164 (48.2%)	p<0.05

BMI – indeks masy ciała; WC – obwód pasa; sRR – ciśnienie tętnicze skurczowe; rRR – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG –trójglicerydy; Non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; DM2T – cukrzyca typu 2; HT – nadciśnienie tętnicze; ↓HDL-C – obniżony poziom frakcji cholesterolu HDL; ↑TG – hypertriglicerydemia.

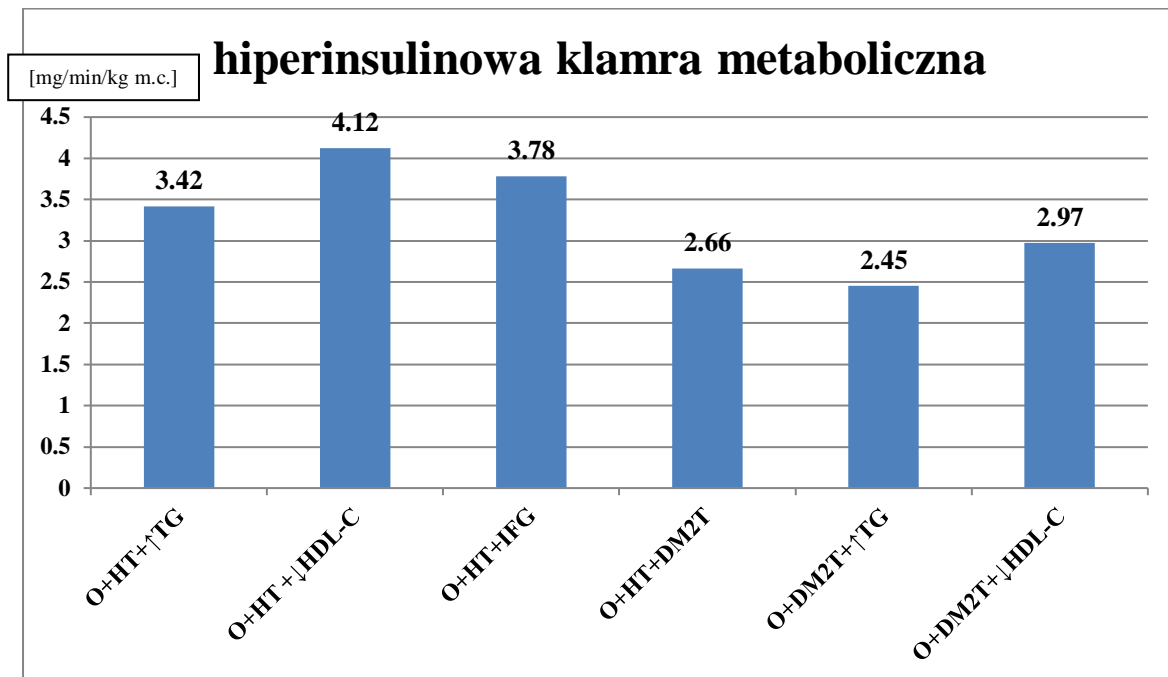
Table 4. Charakterystyka podgrup zespołu metabolicznego w zależności od jego poszczególnych 3 składowych.

parametry	O+HT+↑TG		O+HT+↓HDL-C		O+HT+IFG		O+HT+DM2T		O+DM2T+↑TG		O+DM2T+↓HDL-C	
	n											
n	94		71		66		110		68		114	
płeć	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M
	48	46	42	29	34	32	74	36	36	32	64	50
wiek±SD (y)	59.8 ±5.0	61.7 ±4.1	59.4 ±5.2	60.9 ±3.9	58.3 ±4.8	60.4 ±3.8	61.1 ±5.2	63.4 ±4.8	62.4 ±5.4	62.6 ±4.6	63.2 ±5.8	62.0 ±4.3
BMI±SD (kg/m <sup>2</sup> )	31.62 ±1.3	31.42 ±1.3	30.86 ±0.9	31.11 ±1.2	30.83 ±1.0	31.68 ±1.5	31.21 ±1.2	32.61 ±1.7	32.82 ±1.4	32.52 ±1.6	32.94 ±1.4	32.34 ±1.6
WC±SD (cm)	107.3 ±3.5	112.1 ±4.0	106.2 ±3.1	111.7 ±3.8	106.4 ±3.2	111.8 ±4.0	108.3 ±3.7	113.4 ±4.7	107.1 ±3.4	112.9 ±4.5	108.2 ±3.6	112.6 ±4.3
HEC [mg/min/kg m.c.]	3.44	3.40	4.14	4.09	3.79	3.76	2.69	2.59	2.47	2.42	2.99	2.94
HOMA-IR	3.40	3.42	2.79	2.84	3.96	4.01	5.23	5.38	5.73	5.82	4.27	4.35

O – otyłość; BMI – indeks masy ciała; WC – obwód pasa; HT – nadciśnienie tętnicze; ↑TG – hypertriglyceridemia; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; DM2T – cukrzyca typu 2; ↓HDL-C – obniżony poziom frakcji cholesterolu HDL; HEC- hiperinsulinowa klamra euglikemiczna; HOMA-IR - wskaźnik insulinooporności wg HOMA.

U pacjentów z zespołem metabolicznym, w którym współwystępują liczne zaburzenia metaboliczne, insulinooporność występuje u zdecydowanej większości badanych osób [25]. Jej

nasilenie zależy od konstelacji poszczególnych składowych zespołu metabolicznego występujących u danego pacjenta. W naszym badaniu różnego stopnia insulinooporność stwierdzono u wszystkich badanych osób. U wszystkich stwierdzono również otyłość brzuszną. W badanej podgrupie z otyłością brzuszną, cukrzycą typu 2 oraz hipertriglicydemią stwierdzono najwyższą insulinooporność mierzoną za pomocą hiperinsulinowej klamry metabolicznej (Rycina 1).



Rycina 1. Insulinooporność w poszczególnych podgrupach w zależności od składowych zespołu metabolicznego mierzona za pomocą hiperinsulinowej klamry metabolicznej.

O – otyłość; HT – nadciśnienie tętnicze; ↑TG – hipertriglicydemia; ↓HDL-C – obniżony poziom frakcji cholesterolu HDL; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; DM2T – cukrzyca typu 2.

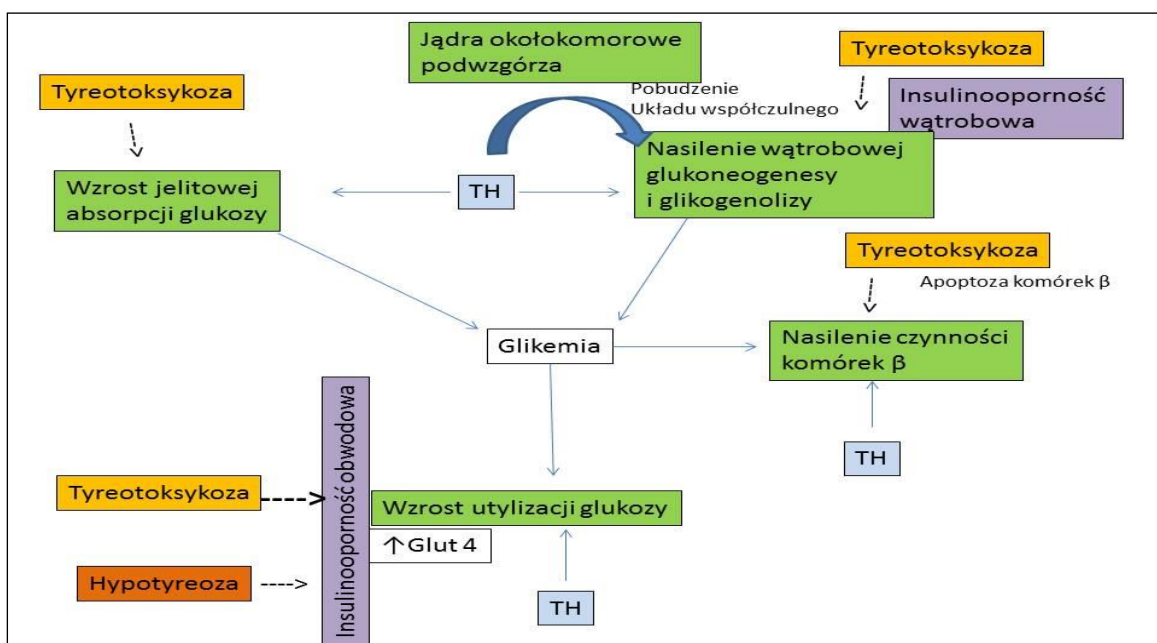
Także Juarez-Lopez i wsp. [26] wykazali, że najwyższy wskaźnik insulinooporności występuje u pacjentów ze zwiększonym obwodem talii, cukrzycą i hipertriglicydemią. Abbasi i wsp [27] również stwierdzili w swoim badaniu obejmującym 587 pozornie zdrowych osób z prawidłowym poziomem glikemii na czczo lub stanem przedcukrzycowym, iż hipertriglicydemia (TG na czczo  $\geq 1.7$  mmol/L) identyfikowała pacjentów ze stanem przedcukrzycowym ( $11.3 \pm 3.5$  mmol/L vs.  $9.3 \pm 3.9$  mmol/L,  $p < 0.001$ ) oraz w tej grupie pacjentów występował wyższy wskaźnik insulinooporności (66% vs. 39%,  $P < 0.001$ ), oraz miała ona bardziej niekorzystny profil czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Kluczowym

mechanizmem patologicznym leżącym u podłoża dyslipidemii obserwowanej w stanach insulinooporności jest nieprawidłowa produkcja lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), a w szczególności zwiększone wydzielanie przez wątrobę dużej ilości VLDL1, które krążą we krwi, a towarzyszące otyłości i insulinooporności zmiany aktywności lipaz i białek przenoszących lipidy modulują metabolizm lipoprotein osocza, prowadząc do powstawania lipoprotein o zwiększonym potencjale aterogennym. W warunkach fizjologicznych insulina zmniejsza wytwarzanie VLDL1 w wyniku hamowania mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) z tkanek obwodowych, a także poprzez stymulację degradacji apo B oraz hamowanie syntezy mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy w wątrobie. W stanie insulinooporności zwiększa się podaż trójglicerydów w wątrobie i jednocześnie zanika hamujący wpływ insuliny na syntezę VLDL1. W rezultacie wątroba wytwarza więcej cząstek tego typu. Trójglicerydy wbudowywane w cząsteczki VLDL powstają przede wszystkim w wyniku estryfikacji WKT, które są wchłaniane przez wątrobę z krwi, proporcjonalnie do ich stężenia. Głównym źródłem WKT jest tkanka tłuszczowa. W stanie insulinooporności zwiększa się napływ WKT z tkanki tłuszczowej do wątroby, co jest spowodowane zmniejszoną lipogenezą w tkance tłuszczowej. Efektywność tego procesu zależy w dużej mierze od wychwyty glukozy, prekursora  $\alpha$ -glicerofosforanu niezbędnego do syntezy trójglicerydów w tkance tłuszczowej. Tym samym zmniejszenie wrażliwości na insulinę zmniejsza nie tylko wychwyt glukozy, ale także wychwyt WKT przez tkankę tłuszczową. Ponadto insulina jest czynnikiem hamującym wewnątrzkomórkową lipazę, która odgrywa główną rolę w procesie hydrolizy trójglicerydów w tkance tłuszczowej. W insulinooporności występuje zatem również zwiększone uwalnianie WKT z tkanki tłuszczowej. Dopływ WKT do wątroby hamuje degradację apo B stymulowaną insuliną oraz pobudza wzrost syntezy VLDL [28].

Drugą podgrupą była ta o najwyższym wskaźniku insulinooporności – pacjenci z otyłością, cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym. Insulinooporność często występuje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a wyniki dostępnych badań wskazują, że częstość występowania insulinooporności u pacjentów z nadciśnieniem wynosi około 58% [3]. Wykazano, że wysokie ciśnienie tętnicze krwi i wysoki poziom insuliny są ze sobą powiązane, niezależnie od masy ciała lub wskaźnika masy ciała. Jednak związek między insulinoopornością, a nadciśnieniem tętniczym nie jest tak silny, jak między insulinoopornością, a dyslipidemią [29]. W patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością brzuszną szczególne znaczenie mają insulinooporność i hiperinsulinemia [30, 31]. Hiperinsulinemia aktywująca liczne kanalikowe układy transportu sodu w nerkach, zwiększa retencję sodu i wody o około 30-40%. Może to



być związane z nadciśnieniem tętniczym zależnym od objętości płynów [32-34]. Hiperinsulinemia stymuluje również współczulny układ nerwowy [33, 35]. Istnieją dowody sugerujące, że nadczynność układu współczulnego występuje u osób otyłych, u których występuje insulinooporność [30]. Innym możliwym powiązaniem między nadciśnieniem, a insulinoopornością mogą być nieprawidłowości w rozszerzaniu naczyń i przepływie krwi. Insulina wpływa na transbłonowy transport jonów i powoduje rozszerzenie naczyń, gdy jest podawana dożylnie osobom zdrowym. Ta reakcja jest niewystarczająca u pacjentów z otyłością brzuszną i insulinoopornością oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Insulinooporność oraz hiperinsulinemia mogą dodatkowo prowadzić do zaburzeń jonowych wewnątrz komórek ściany naczyń prowadzących do ich przebudowy (przerostu mięśni) i zwiększonej kurczliwości oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego. Insulina indukuje również stres oksydacyjny, zwiększający powstawanie wolnych rodników, które uszkadzają komórki śródbłonka i indukują działanie mitogenne na mięsień sercowy [36]. Występowanie insulinooporności u pacjentów z zespołem metabolicznym jest oczywiste. Jednak pomimo tego, że są to pacjenci wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stanowią jednorodnej grupy. Pacjenci różnią się między sobą obecnością i konstelacją poszczególnych zaburzeń składających się na rozpoznanie zespołu metabolicznego. Stanowią oni heterogenną grupę różniącą się stopniem insulinooporności oraz ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki naszego badania wskazują, że największą insulinooporność obserwuje się u pacjentów z otyłością centralną, której towarzyszy cukrzyca typu 2 oraz hipertriglicerydemia. W trzeciej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**Insulin resistance and thyroid disorders**” opisałem wpływ hormonów tarczycy na metabolizm glukozy.



Rycina 2. Efekt działania hormonów tarczycy na metabolizm glukozy u pacjentów z eutyreozą, nadczynnością i niedoczynnością tarczycy.

Na monocytach znajdują się receptory dla insuliny, które szybko odpowiadają na zmiany stężenia insuliny w surowicy krwi i przy obecności insuliny gwałtownie zwiększając prędkość usuwania glukozy [37-39], dlatego komórki te mogą stanowić łatwo dostępny i wiarygodny model do badań metabolicznych. Co więcej, na monocytach stwierdza się ekspresję wszystkich izoform transportera glukozy na błonie plazmatycznej (GLUT), który znajduje się zarówno w tkance mięśniowej, jak i tłuszczowej [37, 38].

W badaniu Maratou i wsp. u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy (HO) oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy (SHO) transport glukozy, stymulowany insuliną w obrębie monocytów był zmniejszony z powodu uszkodzonej translokacji GLUT4 - transportera glukozy na błonie plazmatycznej [38].

Również u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy (HR) oraz subkliniczną nadczynnością tarczycy (SHR) Maratou i wsp. [38] obserwowali zwiększoną podstawową gęstość receptorów GLUT4 i GLUT3. Jest to zgodne z wcześniejszymi badaniami pacjentów z HR [39, 40]. Zwiększenie ekspresji transporterów glukozy GLUT3 i GLUT4 na podstawowym poziomie insuliny odzwierciedla adaptację monocytów do „radzenia sobie” ze zwiększonym tempem metabolizmu związanym z tym stanem [38].

Inny możliwy patogenetyczny mechanizm rozwoju insulinooporności w przebiegu niedoczynności tarczycy związany jest ze zmniejszonym przepływem krwi w tkankach obwodowych [41].

### **Insulinooporność a choroby tarczycy**

Występowanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów wykazano w chorobach tarczycy przebiegających zarówno z jawną nadczynnością, jak i jawną niedoczynnością [42]. Nasilenie zmian jest proporcjonalne do stopnia tych zaburzeń. W dalszym ciągu dyskusyjna jest sprawa wpływu subklinicznych postaci zarówno nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy na zaburzenia gospodarki węglowodanowej [42-44].

- **Nadczynność tarczycy**

Nadczynność tarczycy to stan, w którym dochodzi do zwiększenia stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi i ekspresji ich działania w tkankach [42]. W nadczynności tarczycy znacząco zwiększa się metabolizm tkankowy. Aby zaadoptować się do zwiększonej utraty energii, zarówno podstawowa, jak i stymulowana insuliną szybkość komórkowej utraty glukozy jest przyspieszona w wyniku zwiększenia utlenowania glukozy oraz zwiększeniu tempa

powstawania kwasu mlekowego, który jest potem używana przez wątrobę do zwiększenia szybkości glukoneogenezy i produkcji endogennej glukozy [38, 45].

Klinicznej nadczynności tarczycy często towarzyszy nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz insulinooporność [38, 45-47]. U około 50% pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdza się zaburzenia tolerancji glukozy, a cukrzycę u 2-3%, natomiast u osób bez cukrzycy obserwuje się prawidłowe lub zwiększone stężenie insuliny, peptydu C i proinsuliny na czczo, co sugeruje umiarkowaną obwodową insulinooporność [42]. Jest to związane ze zwiększoną opornością na insulinę w wątrobie, nasileniem ogólnej obwodowej insulinooporności oraz zwiększeniem wychwytu glukozy w mięśniach. Jawna nadczynność tarczycy zwiększa zapotrzebowanie na insulinę. Jest to związane z przyspieszeniem przemian metabolicznych, tkankowej oporności na insulinę oraz zwiększonej degradacji insuliny. W tyreotoksykozie dochodzi do zwiększonego wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym dzięki szybszemu opróżnianiu żołądka, wzmożonej perystaltyce jelit i nasilonemu przepływowi krwi w żyłę wrotnej, co prowadzi do charakterystycznej dla nadczynności tarczycy hiperglikemii poposiłkowej [48]. Hormony tarczycy wywierają antagonistyczny do insuliny wpływ na komórki wątroby przez zwiększenie produkcji glukozy w wątrobie (nasilenie glukoneogenezy i glikogenolizy). W przeprowadzonych badaniach wykazano, że tyreotoksykoza powoduje nasilenie endogennej produkcji glukozy w wątrobie w stanie podstawowym (na czczo) oraz zmniejszenie wątrobowej wrażliwości na insulinę. Przeprowadzone obserwacje wskazują, że hormony tarczycy mogą wywierać wpływ na komórki wątrobowe w sposób zarówno bezpośredni, jak i pośredni. Efekt bezpośredni polega na wpływie hormonów tarczycy na transkrypcję i translację genów odpowiedzialnych za proces glukoneogenezy czy metabolizmu glikogenu. Inny mechanizm, za pomocą którego hormony tarczycy zwiększają wątrobowy wyrzut glukozy, polega na nasileniu ekspresji transportera glukozy GLUT 2 na błonach komórkowych hepatocytów. Mechanizm pośredni polega na zwiększeniu aktywności układu sympatycznego, modulowanej przez podwzgórze, i jego wpływie na komórki wątroby [49]. Ponadto hormony tarczycy działają lipolitycznie, zwiększając stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi i przyspieszają degradację insuliny. W tyreotoksykozie podwyższone stężenie trijodotyroniny stymuluje bezpośrednio neogenezę glukozy wskutek zwiększenia aktywności PEPCK (karboksykinaza fosfoenolo-pirogronianowa). U osób z nadczynnością tarczycy za zaburzenia metabolizmu glukozy odpowiedzialne są również obniżenie obwodowej wrażliwości tkanek na insulinę, jak i zaburzone wydzielanie insuliny. Wyjaśnienie wpływu nadczynności tarczycy na wykorzystywanie glukozy przez tkanki obwodowe jest trudne ponieważ jest to bardzo złożona kwestia. Z jednej strony zaobserwowano, że tempo wychwytu glukozy w tkankach

obwodowych jest zwiększone przez hormony tarczycy, co sugeruje, że wykorzystywanie glukozy jest znacznie nasilone, zwłaszcza w mięśniach szkieletowych. Ta zwiększona utylizacja glukozy jest spowodowana głównie przez nasilenie oksydacji glukozy stymulowanej przez insulinę. Jednakże obserwuje się także zmniejszenie beztlenowej przemiany glukozy stymulowanej przez insulinę, poprzez obniżenie glikogenogenezy wskutek „przekierowania” wewnątrzkomórkowej glukozy do procesu glikolizy i produkcji kwasu mlekowego. Uwolniony z komórek obwodowych kwas mlekowy wraca do wątroby, gdzie jest substratem do zwiększonej wątrobowej produkcji glukozy. Nietolerancję glukozy związaną z nadczynnością tarczycy można wytłumaczyć w prosty sposób przez wątrobowy typ insulinooporności. Niemniej w niektórych badaniach udowodniono upośledzony obwodowy, stymulowany przez insulinę, wychwyty glukozy. Alternatywnym wytłumaczeniem dla obwodowej insulinooporności w nadczynności tarczycy może być zwiększona sekrecja mediatorów bioaktywnych (adiponektyn) takich jak interleukina 6 i TNF alfa przez komórki tkanki tłuszczowej. Zaobserwowano zwiększone stężenie tych adiponektyn u kobiet z nadczynnością tarczycy [50].

- **Niedoczynność tarczycy**

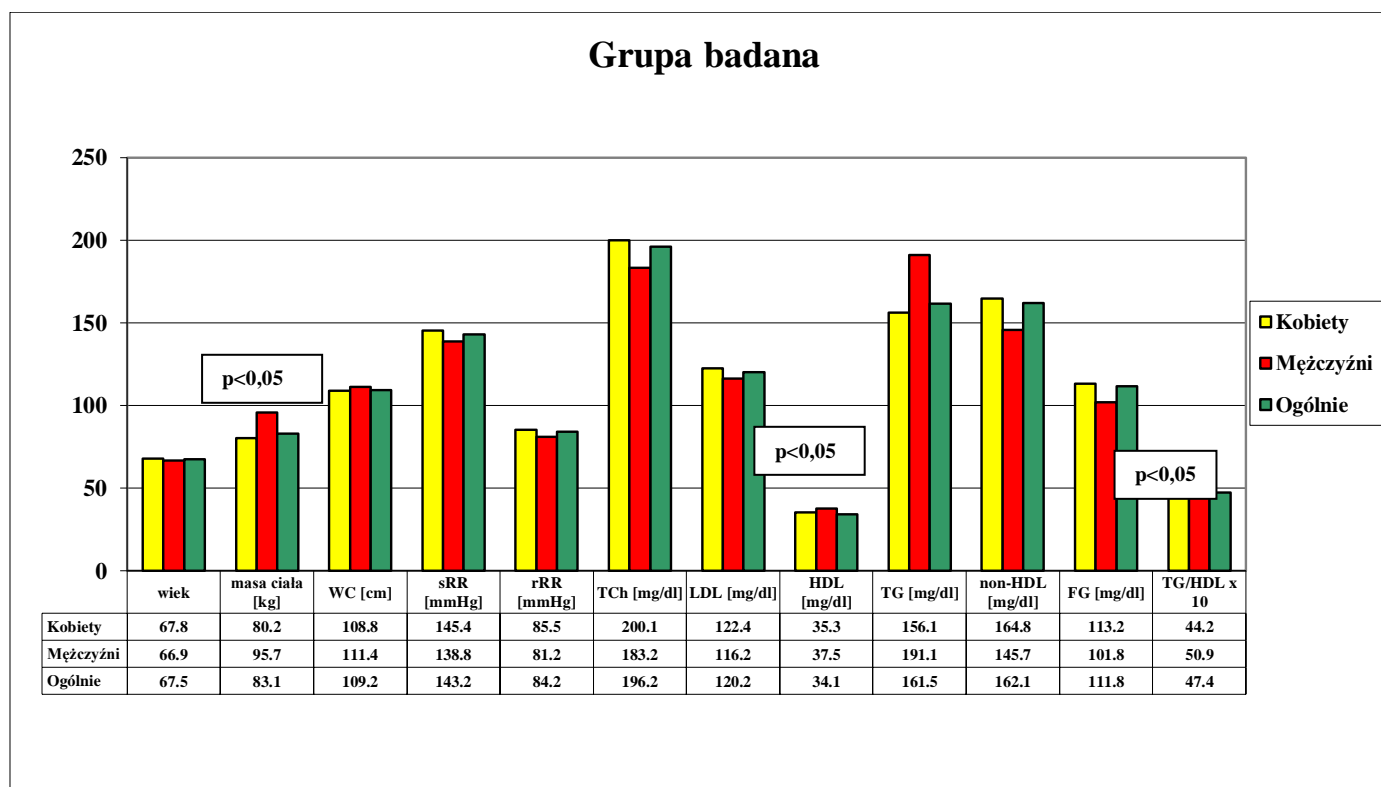
Kliniczna niedoczynność tarczycy zaliczana jest do czynników ryzyka rozwoju insulinooporności [41, 51, 52]. W niedoczynności tarczycy występuje spowolnienie jelitowej absorpcji glukozy, zmniejszenie aktywności adrenergicznej prowadzące do redukcji glikogenolizy w mięśniach i w wątrobie oraz zmniejszenie glukoneogenezy i spoczynkowego wydzielania insuliny [51,42]. Natomiast obserwowany jest poposiłkowy wzrost sekrecji insuliny w warunkach uogólnionej obwodowej insulinooporności, związanej ze zwiększeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz zmniejszeniem wychwyty glukozy i nasilenia jej oksydacji [42].

Rochon i wsp. oceniali wrażliwość tkanek całego ciała na insulinę u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Do badania wykorzystywali technikę klamry metabolicznej. Stwierdzili, że hypotyreoza powoduje zmniejszenie zużycia glukozy zależnego od insuliny, co jest procesem odwracalnym w czasie leczenia [52]. Dimitriadis i wsp. badali wychwyty glukozy przez tkankę mięśni szkieletowych i tkankę tłuszczową u osób z niedoczynnością tarczycy oraz w grupie kontrolnej. Zaobserwowali zmniejszoną zdolność insuliny do nasilenia przepływu krwi przez tkanki w niedoczynności tarczycy. Może to być inny, alternatywny mechanizm tłumaczący wpływ hypotyreozy na obniżenie utylizacji glukozy przez komórki obwodowe [41]. Brenta i wsp. wykazali, że pacjenci z niedoczynnością tarczycy, w porównaniu do osób

z eutyreozą, mieli znacznie zmniejszoną utylizację glukozy w trakcie krótkiego dożylnego testu tolerancji insuliny [53].

Maratou i wsp. w swojej pracy sugerują, że insulinooporność nie dotyczy tylko grupy chorych z HO, lecz również z SHO. W obu badanych grupach pacjentów (HO i SHO) w średnim wieku 50 lat, ze stwierdzoną nadwagą (średni BMI około 26 kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do pacjentów w stanie eutyreozy, stwierdzają podwyższony indeks HOMA oraz obniżony indeks Matsudy [51]. Interesującą obserwacją jest obecność pozytywnej korelacji pomiędzy hormonami tarczycy, a indeksem Matsudy, sugerującą, iż im mniejszy jest poziom hormonów tarczycy, tym mniejsza jest wrażliwość tkanek na insulinę [51].

W czwartej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome**” oceniałem wpływ niedoczynności tarczycy na zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym. Do badania włączono łącznie 441 pacjentów ze stwierdzoną laboratoryjnie niedoczynnością tarczycy. Charakterystykę grupy badanej i kontrolnej przedstawiono na rycinie 3 i 4.

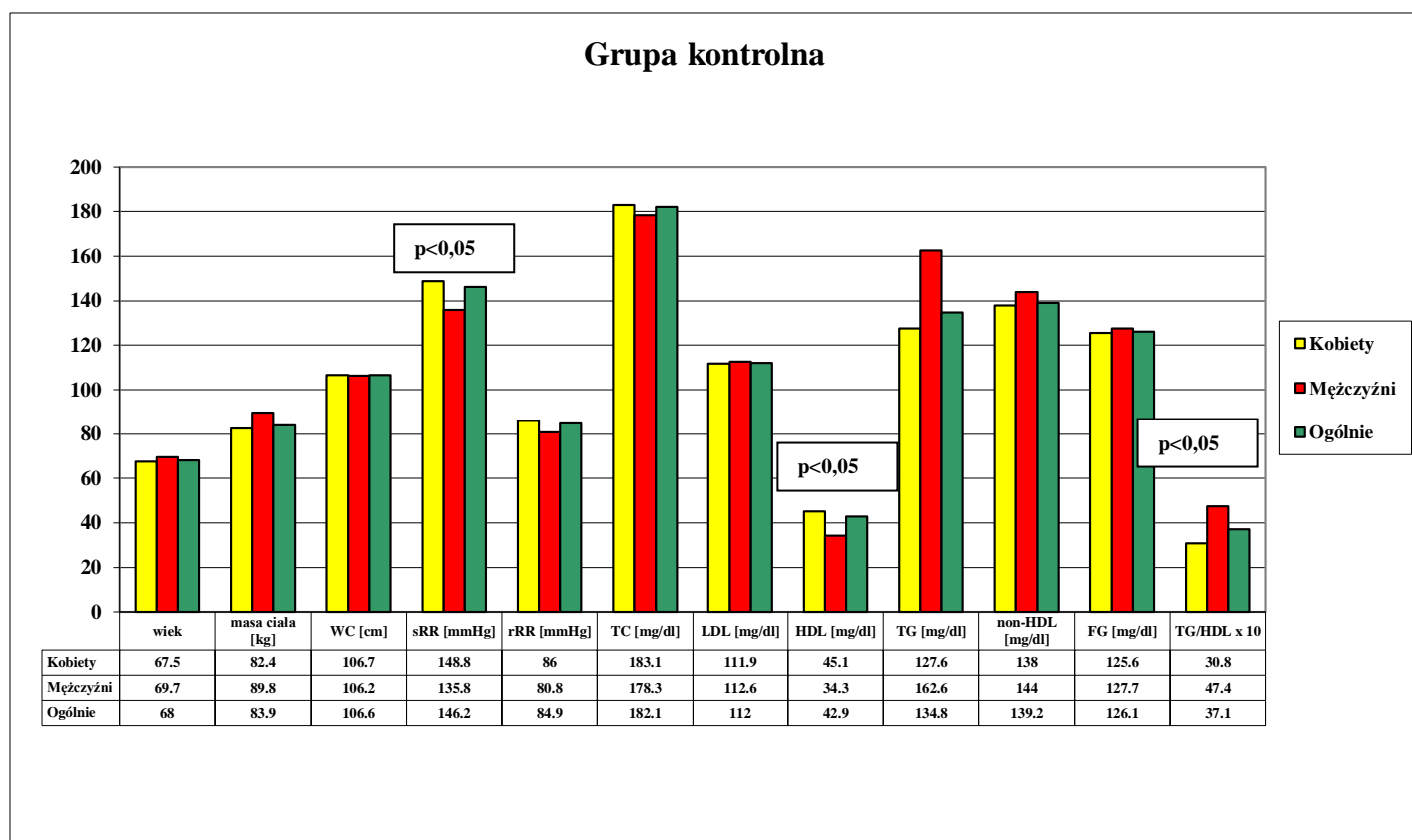


Rycina 3. Porównanie parametrów w zależności od płci pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

WC – obwód pasa; sRR – ciśnienie tętnicze skurczowe; rRR – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; TCh – cholesterol całkowity; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG – trójglicerydy; non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL; FG – glukoza na czczo.

W grupie badanej, poziom frakcji HDL-C u mężczyzn był istotnie statystycznie wyższy niż u kobiet (37,5 vs 35,3 mg/dl,  $p=0,032$ ). Pozostałe parametry zespołu metabolicznego nie różniły się istotnie między dwiema grupami: średni obwód talii ( $p=0,762$ ), średnie ciśnienie skurczowe (sRR) i rozkurczowe (rRR) – ( $p=0,102$  and  $p=0,108$ ), średni poziom trójglicerydów ( $p=0,183$ ) oraz średnia glikemia na czczo ( $p=0,446$ ).

Oprócz składowych zespołu metabolicznego, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w masie ciała (80,2 kg u kobiet vs 95,7 kg u mężczyzn,  $p=0,046$ ) oraz średni stosunek wskaźnika TG/HDL (4,42 u kobiet vs 5,09 u mężczyzn,  $p=0,033$ ).



Rycina 4. Porównanie parametrów w zależności od płci pacjentów z wyrównaną czynnością tarczycy.

WC – obwód pasa; sRR – ciśnienie tętnicze skurczowe; rRR – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; TCh – cholesterol całkowity; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG – trójglicerydy; non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL; FG – glukoza na czczo.

W grupie kontrolnej, stężenie HDL-C u mężczyzn było istotnie statystycznie niższe niż u kobiet (34,3 vs 45,1 mg/dl,  $p=0.001$ ), podobnie, jak średnie ciśnienie skurczowe (135,8 vs. 148,8 mmHg,  $p=0.013$ ). Pozostałe parametry nie różniły się statystycznie między dwiema grupami: średni obwód talii ( $p=0.908$ ), średnie ciśnienie rozkurczowe (rRR) ( $p=0.128$ ), średni poziom trójglicerydów ( $p=0.098$ ) oraz średnia glikemia na czczo ( $p=0.824$ ).

Oprócz składowych zespołu metabolicznego, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w średnim stosunku wskaźnika TG/HDL pomiędzy kobietami i mężczyznami (3,08 vs 6,14;  $p=0.0007$ ).

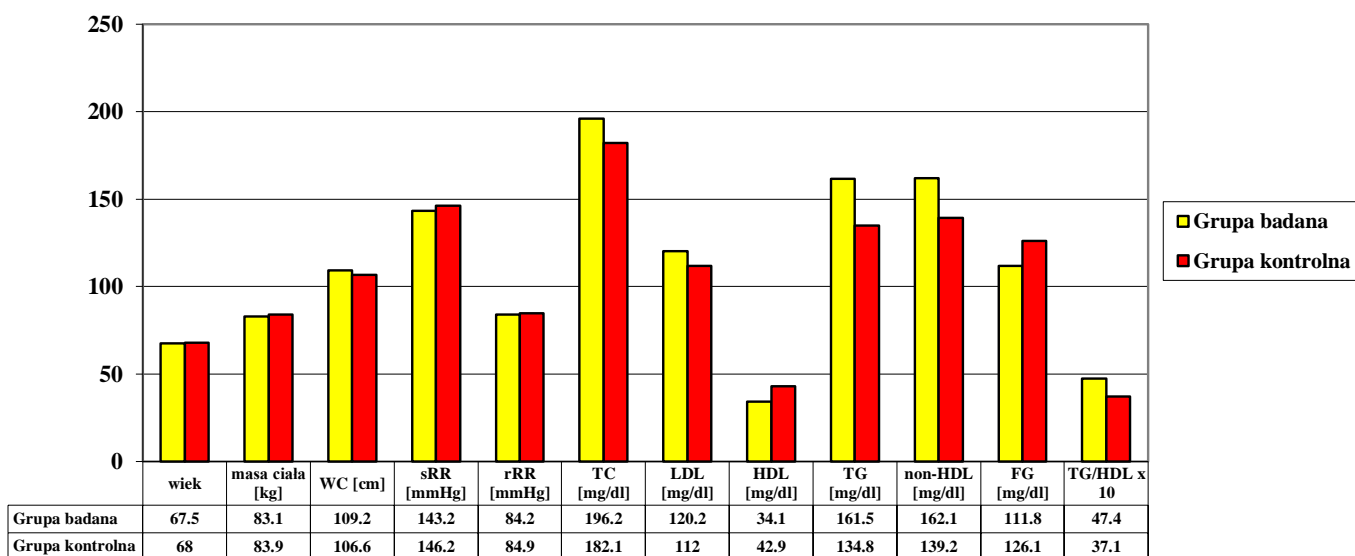
Insulinooporność oznaczoną za pomocą hiperinsulinowej kłamy metabolicznej w obu grupach przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Stężenie insuliny oraz wskaźnik wrażliwości na insulinę (M) w grupie badanej i kontrolnej.

	Płeć	Grupa badana ± SD	Grupa kontrolna ± SD	wartość P
Insulina [U/L]	K	29,88 ± 4,8	25,74 ± 3,4	NS
	M	34,67 ± 5,2	26,24 ± 3,9	<0,05
	T	33,22 ± 5,1	26,08 ± 3,7	NS
M [μg/kg/min/ins]	K	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,3	NS
	M	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,7	<0,05
	T	2,9 ± 0,4	3,7 ± 0,6	NS

Porównując grupę badaną i kontrolną zaobserwowano istotne statystycznie różnice w średnich stężeniach TG (odpowiednio 161,5 vs 134,8mg/dl,  $p=0.047$ ), średniej glikemii na czczo (odpowiednio 111,8 vs 126,1mg/dl,  $p=0.044$ ) oraz wskaźniku TG/HDL (4,74 vs 3,71,  $p=0.043$ ) (Rycina 5).

## Kobiety i mężczyźni



Rycina 5. Porównanie wskaźników zespołu metabolicznego w grupie badanej i kontrolnej.

WC – obwód pasa; sRR – ciśnienie tętnicze skurczowe; rRR – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; TCh – cholesterol całkowity; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG – trójglicerydy; non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL; FG – glukoza na czczo;

Funkcja tarczycy wpływa na wiele parametrów metabolicznych organizmu, w tym na metabolizm lipoprotein oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (np., ciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna) [54-57].

W niedoczynności tarczycy obniża się podstawowa przemiana materii, zaburzony jest profil lipidowy krwi, zwiększa się masa ciała oraz insulinooporność [58].

Fernandez i wsp. oraz Roos i wsp. [59, 60] wykazali, że poziom TSH jest związany z insulinoopornością. Wykazano, że aktywność hormonów tarczycy wpływa na ekspresję czynników regulujących wrażliwość tkanek na insulinę, w tym receptorów  $\beta$ -2 adrenergicznych i receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR- $\gamma$ ) [61, 62]. Zależność ta występuje również wtedy, gdy czynność tarczycy mieści się nawet w granicach fizjologicznych, a zaburzenia czynności tarczycy mogą zmniejszać wrażliwość tkanek na insulinę [62, 63].

Z drugiej strony zaproponowano hipotezę wskazującą na rolę składowych zespołu metabolicznego na rozwój zaburzeń czynności tarczycy [62]. Uważa się, że za to zjawisko odpowiada przewlekły stan zapalny, ponieważ u osób otyłych z zespołem metabolicznym



obserwowano podwyższone poziomy cytokin zapalnych, takich jak IL-6 oraz TNF $\alpha$  [64]. Również badanie przeprowadzone przez Shantha i wsp. wykazało, iż pacjenci z zespołem metabolicznym i subkliniczną niedoczynnością tarczycy mają istotnie wyższy poziom markera stanu zapalnego, jakim jest hs CRP [65], który może hamować czynność tarczycy, działając bezpośrednio na ten gruczoł lub poprzez oś podwzgórze-przysadka [63].

Wyniki naszego badania również potwierdzają związek pomiędzy czynnością tarczycy, a składowymi zespołu metabolicznego. Średni wskaźnik TG/HDL-C, który jest uważany za zastępczy marker insulinooporności [61], był wyższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (4,74 vs 3,71; p=0,043). Tym samym, grupa z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną może wykazywać większą insulinooporność, a co za tym idzie większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również za pomocą hiperinsulinowej kłamy metabolicznej u mężczyzn z zespołem metabolicznym i niedoczynnością tarczycy w porównaniu z mężczyznami bez zaburzeń tarczycy. Średni wskaźnik wrażliwości na insulinę (M) był istotnie niższy u mężczyzn z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie kobiet nie uzyskano podobnych wyników.

Co ciekawe, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również w średnim poziomie glikemii na czczo, który był niższy w grupie badanej z niedoczynnością tarczycy. Wyniki są odwrotne do opublikowanych wcześniej. We wcześniejszych badaniach wykazano dodatnią korelację niedoczynności tarczycy z podwyższonym poziomem glukozy na czczo.

W piątej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**Evaluation of lipid profiles in patients with metabolic syndrome according to cardiovascular risk calculated on the basis of the SCORE chart**” oceniałem profil lipidowy u pacjentów z zespołem metabolicznym w zależności od ich ryzyka sercowo-naczyniowego. Grupa badana obejmowała 974 pacjentów [574 kobiety (58,9%) oraz 400 mężczyzn (41,1%)] w średnim wieku  $58,3 \pm 11,9$  lat (min-42; max-71). Średnie wartości BMI wynosiły  $30,7 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, średni WC był  $107,9 \pm 13,1$  cm oraz średnia wartość SBP wynosiła  $144,7 \pm 20,1$  mmHg. Średnie wartości profilu lipidowego były następujące: LDL-C -  $113,9 \pm 41,2$  mg/dl; TG -  $148,0 \pm 89,0$  mg/dl, HDL-C -  $42,6 \pm 11,9$  mg/dl i non-HDL-C -  $142,5 \pm 46,4$  mg/dl. Na podstawie ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) obliczonego za pomocą skali SCORE pacjentów podzielono na 3 podgrupy. Grupa ze średnim ryzykiem CV (SCORE 1-4%) obejmowała 376 pacjentów (38,6%). Do grupy wysokiego ryzyka CV (SCORE 5-9%) zaliczono 369 pacjentów (37,9%). Grupa bardzo wysokiego ryzyka CV (SCORE  $\geq 10\%$ ) zawierała 229 pacjentów (23,5%). Wyniki profilu lipidowego wyszczególnionych grup przedstawiono w tabeli 6.

Table 6. Wyniki profilu lipidowego w badanej grupie podzielonej zgodnie z ryzykiem CV (SCORE chart) [średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe (minimum-maximum)].

PARAMETRY	Podgrupa 1	Podgrupa 2	Podgrupa 3
	Średnie ryzyko CV (SCORE 1-4%) N=376	Wysokie ryzyko CV (SCORE 5-9%) N=369	Bardzo wysokie ryzyko CV (SCORE $\geq$ 10%) N=229
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30,7 $\pm$ 5,77 [18,36-45,77]	30,5 $\pm$ 5,6 [18,7-42,8]	30,8 $\pm$ 4,3 [18,6-44,6]
LDL-C [mg/dl]	107,7 $\pm$ 40,3 [51,0-257]	110,7 $\pm$ 39,3 [49,0-231,0]	129,4 $\pm$ 42,4 [49,0-266,0]
HDL-C [mg/dl]	41,5 $\pm$ 10,8 [29,0-96,0]	43,8 $\pm$ 13,3 [27,0-103,0]	42,5 $\pm$ 11,7 [32,0-78,0]
TG [mg/dl]	149,7 $\pm$ 100,5 [59,0-542,0]	134,7 $\pm$ 69,0 [62,0-476,0]	167,8 $\pm$ 96,4 [68,0-489,0]
non-HDL-C [mg/dl]	135,9 $\pm$ 46,1 [48,0-192,0]	137,7 $\pm$ 43,1 [45,0-254,0]	161,7 $\pm$ 47,6 [48,0-258,0]

BMI – indeks masy ciała; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG – trójglicerydy; non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL.

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższy poziom frakcji LDL-C w podgrupie bardzo wysokiego ryzyka CV w porównaniu do grup średniego i dużego ryzyka CV (odpowiednio, 129,4  $\pm$  42,4 vs 107,7  $\pm$  40,3, p=0,0001 oraz 110,7  $\pm$  39,3, p=0,0001). Poziom non-HDL-C był także istotnie wyższy w podgrupie ze wskaźnikiem SCORE  $\geq$  10 w porównaniu do pozostałych podgrup (odpowiednio, 161,7  $\pm$  47,6 vs 135,9  $\pm$  46,1 i 137,7  $\pm$  43,1, p=0,0001). Poziom TG był wyższy w podgrupie bardzo wysokiego ryzyka CV w porównaniu do podgrup wysokiego i średniego ryzyka CV (167,8  $\pm$  96,4 vs 134,7  $\pm$  69,0, p=0,0001). Nie było istotnych różnic w poziomie HDL-C pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Porównanie poszczególnych podgrup przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Porównanie profilu lipidowego pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie skali SCORE.

parametry	(I) SCORE	(J) SCORE	Różnica średnich (I-J)	Istot ność	95% przedział ufności	
					Dolna granic	Górna granic
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1-4%	5-9%	,293	,86	-,70	1,29
		≥10%	-,034	1,00	-1,03	,96
	5-9%	1-4%	-,293	,86	-1,29	,70
		≥10%	-,327	,81	-1,31	,66
	≥10%	1-4%	,034	1,00	-,96	1,03
		5-9%	,327	,81	-,66	1,31
LDL-C [mg/dl]	1-4%	5-9%	-3,03	,65	-10,01	3,93
		≥10%	<b>-21,73*</b>	<b>,00</b>	-30,25	-13,21
	5-9%	1-4%	3,03	,65	-3,93	10,01
		≥10%	<b>-18,69*</b>	<b>,00</b>	-27,17	-10,21
	≥10%	1-4%	<b>21,73*</b>	<b>,00</b>	13,21	30,25
		5-9%	<b>18,69*</b>	<b>,00</b>	10,21	27,17
HDL-C [mg/dl]	1-4%	5-9%	<b>-2,36*</b>	<b>,02</b>	-4,49	-,24
		≥10%	-1,04	,62	-3,37	1,28
	5-9%	1-4%	<b>2,36*</b>	<b>,02</b>	,242	4,49
		≥10%	1,31	,51	-1,20	3,84
	≥10%	1-4%	1,04	,62	-1,28	3,37
		5-9%	-1,31	,51	-3,84	1,20
TG [mg/dl]	1-4%	5-9%	15,01	,05	-,08	30,10
		≥10%	-18,05	,09	-38,09	1,97
	5-9%	1-4%	-15,01	,05	-30,10	,083
		≥10%	<b>-33,06*</b>	<b>,00</b>	-51,01	-15,12
	≥10%	1-4%	18,05	,09	-1,97	38,09
		5-9%	<b>33,06*</b>	<b>,00</b>	15,12	51,01
non-HDL-C [mg/dl]	1-4%	5-9%	-1,83	,92	-9,65	5,99
		≥10%	<b>-25,82*</b>	<b>,00</b>	-35,45	-16,20
	5-9%	1-4%	1,8319	,923	-5,99	9,66

		≥10%	<b>-23,99*</b>	<b>,00</b>	-33,44	-14,55
	≥10%	1-4%	<b>25,82*</b>	<b>,00</b>	16,20	35,45
		5-9%	<b>23,99*</b>	<b>,00</b>	14,55	33,44

BMI – indeks masy ciała; LDL-C – frakcja cholesterolu LDL; HDL-C – frakcja cholesterolu HDL; TG – trójglicerydy; non-HDL-C – frakcja cholesterolu nie-HDL.

W wielu krajach, włączając Polskę, najbardziej rozpowszechnionymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka są zaburzenia lipidowe. Występują one u ponad 60% dorosłych Polaków – około 18 mln osób >18 roku życia [10, 66]. Według badania „WOBASZ” częstość występowania podwyższonego poziomu TC wynosi odpowiednio 67% u mężczyzn oraz 64% u kobiet; podwyższony poziom LDL-C – 60% u mężczyzn oraz 55% u kobiet; hypertriglicydemia - 32% u mężczyzn oraz 20% u kobiet, oraz obniżony poziom HDL-C - 15% u mężczyzn i 17% u kobiet [66]. W badaniu „POLSENIOR” hipercholesterolemia stwierdzono u 62% pacjentów powyżej 65 roku życia (odpowiednio 56% u mężczyzn i 66% u kobiet) [67].

U pacjentów z zespołem metabolicznym otyłości brzusznej często towarzyszą zaburzenia gospodarki lipidowej, insulinooporność oraz podwyższone ciśnienie tętnicze. Liczne dowody wskazują, że zespół metaboliczny prowadzi do rozwoju CVD [68-71]. Takahashi wykazał, że osoby z zespołem metabolicznym mają 4-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej [72]. Również wyniki innych badań wskazują na większe ryzyko wystąpienia CVD u osób z zespołem metabolicznym [73].

Istotny wpływ na wzrost ryzyka CV mają prawdopodobnie zaburzenia lipidowe. U pacjentów z zespołem metabolicznym zaburzenia lipidowe mają również niewątpliwy wpływ na zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wytycznymi ESC/EAS TC jest rekomendowany do szacowania całkowitego ryzyka CV za pomocą skali SCORE [74]. Również the National Lipid Association (NLA) sugeruje, że dla populacji europejskiej skala SCORE powinna być rekomendowana. Biorąc pod uwagę poziom TC, ocena ryzyka CV u pacjentów, zwłaszcza z zespołem metabolicznym, może być bardzo trudna. W związku z tym, aby przeprowadzić odpowiednią analizę ryzyka, należy przeanalizować przynajmniej HDL-C oraz także LDL-C [74].

W naszym badaniu wykazano istotnie wyższy poziom frakcji LDL-C w podgrupie bardzo wysokiego ryzyka CV w porównaniu do podgrupy średniego i wysokiego ryzyka CV (odpowiednio,  $129,4 \pm 42,4$  vs  $107,7 \pm 40,3$ ,  $p=0,0001$  and  $110,7 \pm 39,3$ ,  $p=0,0001$ ). LDL-C, który jest obliczany za pomocą wzoru Friedewalda, ma kilka ograniczeń. Szczególnie przy

wysokich wartościach TG (>500mg/dl) lub podwyższonym poziomie glikemii poziom LDL-C może być niedoszacowany. Również u pacjentów z zespołem metabolicznym i insulinoopornością, LDL-C może zaniżać liczbę cząsteczek LDL (LDL-P). Pomimo swoich ograniczeń, obliczony LDL-C jest nadal szeroko stosowany i jest pierwszym celem leczenia zaburzeń lipidowych zgodnie z wytycznymi ESC/EAS dotyczącymi postępowania w dyslipidemiach (IA class) [74, 75].

Banach i wsp. [76, 77] także sugerują, że LDL-C u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka CV jest niezbędny do skutecznego zarządzania całkowitym ryzykiem. Z drugiej strony, opublikowane dowody wykazały słaby i potencjalnie mylący związek między poziomem LDL-C, a ryzykiem wieńcowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) [78]. Ponadto w badaniu Framingham Offspring Study [79] – (a Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University) Cromwell WC i wsp. ustalili, że w leczeniu pacjentów z wysokim ryzykiem CVD do docelowego poziomu LDL-C, nie jest jasne, czy odpowiedni poziom LDL-C zapewnia optymalną miarę ryzyka resztkowego [79]. Sugerują, że LDL-P był bardziej czułym wskaźnikiem niskiego ryzyka CVD, w stosunku do poziomu LDL-C lub non-HDL-C, co sugeruje potencjalną kliniczną rolę LDL-P jako celu leczenia LDL.

Kolejną frakcją lipidową ocenianą w naszym badaniu były TG. Istotnie statystycznie wyższy poziom TG zaobserwowano w grupie bardzo dużego ryzyka CV w porównaniu do grupy wysokiego ryzyka CV ( $167,8 \pm 96,4$  vs  $134,7 \pm 69,0$ ,  $p=0,0001$ ). Yamamoto i wsp. sugerują, że hipertriglicerydemia może stać się obok cholesterol niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy [80]. Opublikowane wyniki innych badań również sugerują, że TG oznaczone nie na czczo może przekazać informację dotyczące resztkowych lipoprotein związanych ze zwiększonym ryzykiem CV [81,82]. Nadal toczy się dyskusja, w jaki sposób należy to wykorzystać w praktyce klinicznej.

The UKPDS zidentyfikował poziom HDL-C, jako drugi najbardziej istotny wskaźnik ryzyka wieńcowego, po LDL-C u pacjentów z cukrzycą typu 2 [83, 84]. U wielu pacjentów z zespołem metabolicznym stwierdza się dyslipidemię aterogenną (AD) (podwyższony poziom TG oraz obniżony poziom HDL-C). Analizy post hoc prospektywnych badań u stabilnych pacjentów z CHD wykazały, że podwyższone stężenie TG oraz niski poziom HDL-C są związane z tym wysokim ryzykiem [85]. Plana i wsp. [86] również ustalili, że AD jest ważnym czynnikiem ryzyka CVD. Zbadali 1137 pacjentów – częstość występowania AD wynosiła około 27% (34.1% u pacjentów z cukrzycą typu 2). Stwierdzili, że przy dobrze kontrolowanym poziomie LDL-C, AD występuje częściej u pacjentów z najwyższym ryzykiem CV oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 [30]. Chapman i wsp. [87] zauważyli, że w wielu krajach AD rośnie z powodu

co raz częstszego występowania zespołu metabolicznego i jest bardziej rozpowszechnione u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD. Co ciekawe, Hermans i wsp. [88] zasugerowali, że  $\log(\text{TG})/\text{HDL-C}$  pozwala na stopniowanie AD i oszacowanie ryzyka naczyniowego niezwiązanego z poziomem LDL-C u kobiet z cukrzycą typu 2. W badaniu “Copenhagen City Heart Study”, zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI), udaru niedokrwinnego oraz śmiertelności było widoczne przy znacznie podwyższonym TG ( $>450$  mg/dl), chociaż dane te nie zostały skorygowane o poziom non-HDL-C [89].

W naszym badaniu nie obserwowaliśmy istotnych statystycznie różnic pomiędzy poziomem HDL-C w podgrupie z bardzo wysokim ryzykiem CV w porównaniu do podgrup ze średnim i wysokim ryzykiem CV [ $42,5 \pm 11,7$  vs  $41,5 \pm 10,8$ ,  $p=0,62$  and  $43,8 \pm 13,3$ ,  $p=0,51$ ).

Wiklund i wsp. zasugerowali, że u osób z wysokim ryzykiem CV, poziom HDL-C, Lp(a) i wskaźniki takie, jak LDL-C/HDL-C lub apoB/apoA1 nie są zalecane jako cele terapeutyczne [90].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w naszym badaniu poziom nie-HDL-C był istotnie różny pomiędzy grupą średniego i wysokiego ryzyka CV, a grupą bardzo wysokiego ryzyka CV (odpowiednio,  $135,9 \pm 46,1$  vs  $161,7 \pm 47,6$ ,  $p=0,0001$ ,  $137,7 \pm 43,1$  vs  $161,7 \pm 47,6$ ,  $p=0,0001$ ). Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy podgrupą średniego i wysokiego ryzyka CV. W badaniach epidemiologicznych frakcja cholesterolu nie-HDL-C służy do oszacowania całkowitej liczby cząsteczek aterogennych w osoczu. Co ciekawe, nie-HDL-C może zapewnić lepszą ocenę ryzyka w porównaniu z LDL-C [91], szczególnie w zespole metabolicznym. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) zidentyfikował nie-HDL-C jako drugi lipidowy cel terapii po LDL-C [92]. Jest on również bardzo ważnym celem terapii w profilaktyce CHD [92]. Można go łatwo obliczyć według wzoru: TC minus HDL-C. The Brunzell i wsp. zasugerowali, że nie-HDL-C jest lepszym pomiarem niż LDL-C do identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka CV [93]. The American Diabetes Association (ADA) oraz fundacja the American College of Cardiology (ACC) zaleciły docelowe wartości frakcji nie-HDL-C  $<100$  mg/dl dla wszystkich pacjentów z CHD oraz dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z towarzyszącym jakimkolwiek innym czynnikiem ryzyka CV, oraz  $<130$  mg/dl dla wszystkich pacjentów z metabolicznym ryzykiem CV z 2 głównymi czynnikami ryzyka CV. Również NLA potwierdziła znaczenie nie-HDL-C [94]. Niektórzy autorzy [95, 96] sugerują, że ważne jest ustalenie, czy dodatkowe informacje o apoB, apoA1, Lp(a) lub fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami do TC, LDL-C i HDL-C poprawia przewidywania ryzyka CV.

W szóstej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe pt. „**Verbal fluency in metabolic syndrome**” celem naszej pracy była ocena wpływu zaburzeń metabolicznych na płynność słowną u pacjentów z zespołem metabolicznym. Do badania włączono 90 pacjentów podzielonych na 2 podgrupy: badaną z zespołem metabolicznym oraz kontrolną – osoby zdrowe. Analiza statystyk opisowych wykazała, że grupa pacjentów z zespołem metabolicznym generowała mniej słów zarówno w kategoriach fonetycznych, jak i semantycznych.

**W podsumowaniu wyników badań prezentowanych jako osiągnięcia naukowe można sformułować następujące wnioski:**

1. W grupie kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, u których występuje przyrost masy ciała oraz rozwija się otyłość trzewna należy szczególną uwagę zwrócić na obwód talii.
2. Pacjenci z zespołem metabolicznym są heterogenną grupą różniącą się stopniem insulinooporności i ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Największy współczynnik insulinooporności jest obserwowany u pacjentów z otyłością brzuszną i towarzyszącą cukrzycą typu 2 oraz hipertriglicydemią.
3. Hormony tarczycy mają duży wpływ na metabolizm glukozy i rozwój insulinooporności. W nadczynności tarczycy zaburzenie tolerancji glukozy może być wynikiem głównie insulinooporności wątrobowej, natomiast w niedoczynności tarczycy, dostępne dane sugerują, że dominuje głównie insulinooporność tkanek obwodowych.
4. Niedoczynność tarczycy wykazuje dodatnią korelację z poziomem TG i wskaźnikiem TG/HDL-C oraz ujemną korelację ze średnią glukozą na czczo u pacjentów z zespołem metabolicznym. Istotnie wyższy wskaźnik TG/HDL-C oraz niższy wskaźnik wrażliwości na insulinę obserwowany u mężczyzn z niedoczynnością tarczycy wskazuje u nich na wyższą insulinooporność. W związku z powyższym można postawić hipotezę, że u pacjentów zarówno z zespołem metabolicznym, jak i niedoczynnością tarczycy, zwłaszcza płci męskiej, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest większe z powodu nasilenie składowych zespołu metabolicznego. Ponadto sugeruję, aby u pacjentów, u których niedawno rozpoznano zespół metaboliczny, wykonywać testy przesiewowe w kierunku niedoczynności tarczycy, a z kolei pacjentów z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy monitorować pod kątem ewentualnego wystąpienia zespołu metabolicznego w przyszłości.

5. U pacjentów z zespołem metabolicznym o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym obserwowano istotnie wyższe stężenia frakcji cholesterolu LDL, TG oraz nie-HDL w porównaniu z grupą wysokiego i średniego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki naszego badania oraz analiza piśmiennictwa dotyczącego tego tematu sugerują, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie tabeli SCORE, która uwzględnia jedynie poziom TC, może być nieadekwatna. Warto rozważyć modyfikację tabeli SCORE dla populacji europejskiej i uwzględnić poziom frakcji cholesterolu LDL lub w wybranych przypadkach frakcji cholesterolu nie-HDL, zamiast TC. Ponadto, aby dokładnie ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe w grupach bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dodatkowo uwzględnić stężenie TG i HDL-C.
6. W naszym badaniu pokazujemy, że istnieje związek między czynnikami metabolicznymi, a płynnością werbalną pacjentów z zespołem metabolicznym. Dotyczy to zwłaszcza fonetycznej fluencji słownej, która jest związana z korą czołową. Niższe „przełączanie”, oznacza możliwe dysfunkcje wykonawcze wśród pacjentów z zespołem metabolicznym. Istnieje potrzeba wczesnego diagnozowania pacjentów w tym kierunku oraz wprowadzania odpowiedniej terapii. Właściwa korekcja składowych zespołu metabolicznego może poprawić funkcje poznawcze.

#### Piśmiennictwo:

1. Lemieux I, Despres JP. Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients*. 2020; 12: 3501. doi: 10.3390/nu12113501
2. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539–553.
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16: 442–443.
5. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26: 575-581



6. Alberti KG, 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. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.
7. Guidelines of the International Diabetes Federation. Based on Guideline for management of postmeal glucose International Diabetes Federation. *Med Prakt.* 2008; 203: 74-79.
8. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care.* 2002; 8: 5283-5292.
9. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. The metabolic syndrome across Europe – different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 486-491.
10. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz T, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71(4): 381-392.
11. Stears A, O'Rahilly S, Semple RK, Savage DB: Metabolic insights from extreme human insulin resistance phenotypes. Metabolic Research Laboratories and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, UK.
12. Yudkin JS: Insulin resistance and the metabolic syndrome or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia.* 2007; 50(8): 1576-1586.
13. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Janiszewska A, et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd epidemiologiczny.* 2005; 59: 743-751.
14. Gonca Tamer, Meral Mert, Ismet Tamer et al. “Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia.” *Pol J Endocrinol.* 2011; 62: 421-428.
15. Gierach M, Gierach J, Skowrońska A et al. Hashimoto’s Hashimoto’s thyroiditis and carbohydrate metabolism disorders in patients hospitalised in the Department of Endocrinology and Diabetology of Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz between 2001 and 2010. *Pol J Endocrinol.* 2012; 63: 14-17.
16. Jankiewicz-Wika J, Kołomecki K, Cywiński J et al. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients. *Endokrynol Pol.* 2011; 62 (2): 109–119.
17. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Guzek M et al. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol.* 2010; 61 (2): 160–168.
18. Garanty-Bogaćka B, Syrenicz M, Goral J et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful life style intervention in obese children. *Pol J Endocrinol.* 2011; 62: 499-505.
19. Chiżyński K: Czy insulinooporność jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca? *Polski Przegląd Kardiologiczny.* 2002; 4: 331-335.

20. Lim S, Park YM, Sakuma I, Koh KK: How to control residual cardiovascular risk despite statin treatment: Focusing on HDL-cholesterol. *Int J Cardiol.* 2012; 12: 122-126.
21. Rame JE: Chronic Heart Failure: A Reversible Metabolic Syndrome? *Circulation.* 2012; 125: 2809-2811.
22. Zachurzok-Buczyńska A, Klimek K, Firek-Pedras M, Małecka-Tendera E. Are metabolic syndrome and its components in obese children influenced by the overweight status or the insulin resistance? *Pol J Endocrinol.* 2011; 62: 102-108.
23. Ostrowska L, Zyśk B. Otyłość i jej powikłania: Definicja, epidemiologia i diagnostyka choroby otyłościowej. Str. 13-16. Wydanie I PZWL 2021.
24. Aye M, Sazali M. Waist circumference and BMI cut-off points to predict risk factors for metabolic syndrome among outpatients in a districts hospital. *Singapore Med J.* 2012; 55(8): 545-550.
25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998; 47: 1643-1649.
26. Juarez-Lopez C, Klunder M, Medina-Bravo P et al. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents *BMC Public Health.* 2010; 10: 318-324.
27. Abbasi F, Kohli P, Reaven GM, Knowles JW. Hypertriglyceridemia: A Simple approach to identify insulin resistance and enhanced cardio-metabolic risk in patients with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 120: 156-161.
28. Ornazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 122-136.
29. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000; 106: 453-458.
30. Natali A, Sontoro D, Palombo C et al. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension.* 1991; 17: 170-178.
31. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2014; 6: 12-18.
32. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2859-2865.
33. Rocchini AP. Obesity, hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2000; 10: 287-294.
34. Defronzo RA, Cooke CR, Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in Man. *J Clin Invest.* 2005; 55: 845-855.

35. Schonsjans K, Staels B, Anverx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Acta*. 1996; 1302: 93-109.
36. Paneni E, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6: 326-332.
37. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E et al. Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry A*. 2005; 64: 27-33.
38. Maratou E, Hadjidakis D, Peppas M et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163: 625-630.
39. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati et al. IGF-1 increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158: 361-366.
40. Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M et al. Thyroid hormone excess increases basal and insulin-stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 15-20.
41. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2006; 91: 4930-4937.
42. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Janiszewska A et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd Epidemiologiczny* 2005; 59: 743-751.
43. Handisurya A, Pacini G, Tura A et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol*. 2008; 69: 963-969.
44. Chubb SA, Davis WA, Inman Z et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol*. 2005; 62: 480-486.
45. Dimitriadis G, Raptis S. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109: suppl2 S225-S239
46. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocr Metab*. 2008; 93: 2413-2415.
47. Calxas A, Tirado R, Vendrell J et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol*. 2009; 71: 733-738.

48. Donckier JE: Endocrine diseases and diabetes. W: Pickup J.C., Williams G. red. Textbook of diabetes. Blackwell Publishing. 2003; 27.1–27.15.
49. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res.* 2011; 7: 1-9.
50. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V et al. Insulin resistance in hypothyroidism: the role of IL-6 and TNF alfa. *Eur J Endocrin.* 2010; 162: 121-126.
51. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 785-790.
52. Rochon C, Tauveron I, Dejoux C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci.* 2003; 104: 7-15.
53. Brenta G, Celi F, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid.* 2009; 19: 665-669.
54. Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5: 76–84.
55. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 1996-2000.
56. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol&Metab.* 2005; 90(7): 4019–4024.
57. Roos A, Bakker SJ, Links TP et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 491-496.
58. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12: 287–293.
59. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 802–809.
60. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilatation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3337–3343.
61. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43(7): 715–720.
62. Hadaegh F, Hasheminia M, Lotfaliany M et al. Incidence of Metabolic Syndrome over 9 years follow-up; the importance of sex differences in the role of insulin resistance and other risk factors. *PLoS One.* 2013; 8(9): 1-16.

63. Lin SY, Wang YY, Liu PH et al. Lower serum free thyroxin levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005; 54: 1524–1528.
64. Torrance CJ, Devente JE, Jones JP et al. Effects of thyroid hormone on GLUT 4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinol*. 1997; 138: 1204–1214.
65. Shantha GPS, Kumar AA, Jeyachandran V et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid research*. 2009; 2(1): 2-6.
66. Broda G, Rywik S. Multicenter national Polish population health status tests – WOBASZ project with defined problems and treatment goals. *Kardiol Pol*. 2005; 63(6suppl4): S601-S604.
67. Bledowski P, Mossakowska M, Chudek J. Medical, psychological and socioeconomic aspects of aging in Poland. Assumptions and objectives of the PolSenior Project. *Exp Gerontol*. 2011; 46: 1003-1009.
68. De Simone G, Devereux RB, Chinali M. Strong Heart Study Investigators Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1851-1856.
69. Dekker JM, Girman C, Rhodes T. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005; 112: 666-673.
70. Garni AS, Witt BJ, Howard DE. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-414.
71. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2644-2650.
72. Takahashi MM, Oliveira EP, Rochitti de Carvalho AL. Metabolic syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2011; 3: 1-7.
73. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2601-2607.
74. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 217S 2011; S1-S44.

75. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
76. Banach M, Serban C, Aronow WS. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46: 947-961.
77. Banach M, Rysz J. Current problems in hypertension and nephrology. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11: 2575-2578.
78. Tonelli M, Wanner C. for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members (2014). Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M13-2453.
79. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study – Implications for LDL management. *Clin Lipidology*. 2007; 1: 583-592.
80. Yamamoto A, Yamamura T, Kawaguchi A et al. Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease. *Cardiology*. 1991; 78: 185-193.
81. Bansal S, Buring JE, Rifai N. Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298: 309-316.
82. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P. Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298: 299-308.
83. Turner RC, Millns H, Neil HA. Risk factor for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *BMJ*. 1998; 316: 823-828.
84. Sadikot S, Hermans MP. Here we go again... The metabolic syndrome revisited! *Diab Metab Syndr*. 2010; 4: 111-120. doi: 10.1016/j.dsx.2010.05.011
85. Miller M, Cannon CP, Murphy SA. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 724-730.
86. Plana N, Ibarretxe D, Cabre A et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular risk perception*. *Clin Investig Arterioscler*. 2014; 26: 274-284. doi: 10.1016/j.arteri.2014.04.002.

87. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; doi: 10.1093/eurheartj/ehr112.
88. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [ $\log(\text{TG})/\text{HDL-C}$ ] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 132.
89. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298:299-308.
90. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and kinase in patient on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15: 397-399.
91. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1413-1419.
92. Robinson JG, Wang S, Smith BJ et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 316-322.
93. Brunzell JD, Davidsson M, Furberg CD. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1512-1524.
94. Blaha M, Blumenthal R, Brinton E et al. National Lipid Association Task force on Non-HDL cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol*. 2008; 2: 267-273.
95. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307(23): 2499-2506.
96. Lai HM, Aronow WS, Mercado AD et al. The impact of statin therapy on long-term cardiovascular outcomes in an outpatient cardiology practice. *Arch Med Sci*. 2012; 8(1): 53-56.

## **6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych (artystycznych).**

### **Nagrody i wyróżnienia**

Dotychczas za działalność naukową otrzymałem następujące nagrody i wyróżnienia:

- Zespołowa Nagroda III stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia w działalności organizacyjnej – za pracę w Zespole Sekretarzy Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej dla Collegium Medicum w roku akademickim 2008/2009. Toruń, 22.10.2008r.
- wyróżnienie w programie edukacyjnym Medycyny Praktycznej „Postępy w chorobach wewnętrznych” pod patronatem Towarzystwa Internistów Polskich w 2005r.
- wyróżnienie w programie edukacyjnym Medycyny Praktycznej „Postępy w chorobach wewnętrznych” pod patronatem Towarzystwa Internistów Polskich w 2006r.
- wyróżnienie w programie edukacyjnym Medycyny Praktycznej „Postępy w chorobach wewnętrznych” pod patronatem Towarzystwa Internistów Polskich w 2007r.
- wyróżnienie w programie edukacyjnym Medycyny Praktycznej „Postępy w chorobach wewnętrznych” pod patronatem Towarzystwa Internistów Polskich w 2008r.
- wyróżnienie w programie edukacyjnym Medycyny Praktycznej „Postępy w chorobach wewnętrznych” pod patronatem Towarzystwa Internistów Polskich w 2010r.
- podziękowanie od Starosty Wąbrzeskiego za wieloletnie zaangażowanie w poszerzenie wiedzy medycznej wśród lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej oraz za działalność prozdrowotną na rzecz mieszkańców powiatu wąbrzeskiego; organizowane konferencje naukowe pod honorowym patronatem JMR CM UMK.
- podziękowanie od Komendanta Powiatowej Policji w Wąbrzeźnie za troskę i profesjonalną opiekę medyczną
- podziękowanie od Prorektora ds. Rozwoju i Informatyzacji za wygłoszenie referatu pt. „Miejsce medycyny nuklearnej we współczesnej diagnostyce i terapii” na VII Toruńskim Festiwalu Nauki i Sztuki, który odbył się w dniu 22.04.2007r.
- podziękowanie od Prorektora ds. Collegium Medicum w Bydgoszczy za przeprowadzenie wykładu z cyklu „Medyczna Środa” pt. „Rozwój medycyny nuklearnej” w dniu 17.10.2007r.



**Pozostałe nagrody:**

- III miejsce w II Mistrzostwach UMK w Toruniu o puchar Prorektora ds. Collegium Medicum w Bydgoszczy w tenisie ziemnym w 2007r.
- IV miejsce w III Mistrzostwach UMK w Toruniu o puchar Prorektora ds. Collegium Medicum w Bydgoszczy w tenisie ziemnym w 2008r.
- Mistrzostwo Polski Lekarzy w biegu na 15km w Bukówcu Górnym reprezentując CM UMK zdobyte dwukrotnie w 2018r. oraz 2022r.
- Mistrzostwo Polski Lekarzy w bowlingu zdobyte w 2018r.
- 9-krotne Mistrzostwo Pomorza i Kujaw w bowlingu
- wspieranie aktywności fizycznej wśród pacjentów na swoim przykładzie pozwala łatwiej przekonać ich do aktywności fizycznej i zdrowego stylu życia oraz zmiany nawyków żywieniowych z zespołem metabolicznym