

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej

im. M. Mossakowskiego PAN

mgr Agnieszka Kozacz

**ZABURZENIA CIEPŁOTWÓRCZEGO DZIAŁANIA  
GLUKOZY I JEJ TOLERANCJI  
U KOBIET Z NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY**

Praca doktorska wykonana w Zakładzie Fizjologii Stosowanej

pod kierunkiem

Prof. dr hab. Andrzeja Ziemby

Warszawa 2016



***MOJEJ MAMIE...***



*Bardzo serdecznie dziękuję mojemu promotorowi,  
Profesorowi Andrzejowi Ziembie,  
za umożliwienie wykonania pracy, opiekę merytoryczną,  
pomoc i wsparcie w trakcie realizacji badań.*

*Realizacja niniejszych badań nie byłaby możliwa  
bez Pani Urszuli Sanockiej,  
która nie tylko diagnozowała grupę badaną, ale także  
cierpliwie odpowiadała na wszystkie nawet niemądre pytania,  
za co jestem ogromnie wdzięczna.*

*Dziękuję także wszystkim koleżankom i kolegom  
z Zakładu Fizjologii Stosowanej za miłą współpracę i nieocenioną  
pomoc. Szczególne podziękowania kieruję do Pani Bożeny Kurek za  
pomoc w realizacji badań.*

*Gorąco dziękuję moim najukochańszym dziewczynkom  
z biblioteki za Ich pracę, ale przede wszystkim za to, jakie są.*

*Podziękowania składam również Kasi Milewicz za wsparcie  
w trudnych chwilach a także za kawał solidnej redaktorskiej roboty.*

*Dziękuję mojej rodzinie za wiarę we mnie  
i ogromne wsparcie.*

*Szczególne podziękowania składam mojemu mężowi Dominikowi  
oraz synowi Antoniemu – za pomoc, cierpliwość i wyrozumiałość.  
Jesteście moją największą motywacją!*

Praca powstała we współpracy z Panią Urszulą Sanocką lekarzem specjalistą endokrynologii oraz medycyny nuklearnej, Kierownikiem Poradni Endokrynologicznej Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego.

Wyniki zamieszczone w rozprawie zostały częściowo opublikowane w artykule:

Kozacz, A., Grunt, P., Steczkowska, M., Mikulski, T., Dąbrowski, J., Górecka, M., Sanocka U., Ziemba, A. W. (2014) Thermogenic effect of glucose in hypothyroid subjects. *International Journal of Endocrinology*, (2014), ID:308017.

Praca niniejsza została sfinansowana w całości z funduszy statutowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN.

# Spis treści

<b>UŻYWANE SKRÓTY .....</b>	<b>8</b>
<b>WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
1. HORMONY GRUCZOŁU TARCZOWEGO I SYSTEM REGULACJI ICH AKTYWNOŚCI .....	9
2. MECHANIZMY DZIAŁANIA HORMONÓW TARCZYCY .....	13
3. NIEKTÓRE FIZJOLOGICZNE EFEKTY DZIAŁANIA HORMONÓW TARCZYCY .....	16
3.1. Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu tempa metabolizmu .....	16
3.2. Rola hormonów tarczycy w utrzymaniu termicznej homeostazy .....	19
3.3. Wpływ hormonów tarczycy na metabolizm węglowodanów .....	21
3.4. Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej .....	26
3.5. Współdziałanie hormonów tarczycy i amin katecholowych .....	31
4. NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY .....	32
<b>ZAŁOŻENIA I CELE PRACY .....</b>	<b>35</b>
<b>MATERIAŁY I METODY .....</b>	<b>37</b>
1. CHARAKTERYSTYKA BADANYCH GRUP .....	37
2. DEKLARACJA ETYCZNA .....	40
3. PROTOKÓŁ BADAWCZY .....	40
4. OBLICZENIA .....	42
5. POMIAR WYDATKU ENERGETYCZNEGO .....	45
6. ANALIZY BIOCHEMICZNE .....	46
7. METODY STATYSTYCZNE .....	46
<b>WYNIKI.....</b>	<b>48</b>
1. SPOCZYNKOWA PRZEMIANA MATERII I TERMOGENNY EFEKT GLUKOZY TEG .....	48
2. TOLERANCJA GLUKOZY .....	53
2.1. Przebieg krzywych glikemii i insulinemii .....	53
2.2. Wskaźniki stanu funkcjonalnego komórek $\beta$ trzustki (insulinosekrecji) .....	59
2.3. Wskaźniki insulinooporności .....	62
3. REAKCJA ADRENERGICZNA NA OBCIĄŻENIE GLUKOZĄ .....	64
<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>69</b>
1. SPOCZYNKOWA PRZEMIANA MATERII I TERMOGENNY EFEKT GLUKOZY .....	69
2. TOLERANCJA GLUKOZY .....	86
3. REAKCJA ADRENERGICZNA NA OBCIĄŻENIE GLUKOZĄ .....	93
4. PODSUMOWANIE .....	98
<b>WNIOSKI .....</b>	<b>102</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>103</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>108</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>113</b>
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>114</b>
<b>ANEKS .....</b>	<b>115</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>133</b>

## Używane skróty

- A** – adrenalina
- AACE** – (ang. *American Association of Clinical Endocrinologists*) Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych
- ADP** - adenozyjno-5'-difosforan
- AMP** – adenozyjno-5'-monofosforan
- AMPK** – (ang. *5'AMP-activated protein kinase*) kinaza białkowa aktywowana przez 5'AMP
- ANOVA** – (ang. *analysis of variance*) analiza wariancji
- ATA** – (ang. *American Thyroid Association*) Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne
- aTg** – przeciwciała anty tyreoglobulinowe
- ATP** – adenozyjno-5'-trójfosforan
- ATPazy** – adenozyntrifosfatazy
- aTPO** – przeciwciała anty peroksydazowe
- BCGS** – (ang. *brain-centred glucoregulatory system*) glukostatyczny mechanizm ośrodkowy
- BMI** - (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała
- Ca<sup>2+</sup> ATPaza** - Ca<sup>2+</sup> adenozyntrifosfataza
- D1** – dejodynaza typu 1
- D2** – dejodynaza typu 2
- D3** – dejodynaza typu 3
- DNA** – kwas dezoksyrybonukleinowy
- ETA** – (ang. *European Thyroid Association*) Europejskie Stowarzyszenie Tarczycy
- FAT/CD36** – (ang. *fatty acid translocase*) translokaza kwasów tłuszczowych
- fT<sub>3</sub>** – wolna frakcja trójiodotyroniny
- fT<sub>4</sub>** – wolna frakcja tyroksyny
- KNL**- grupa kontrolna dla grupy z farmakologicznie wyrównaną niedoczynnością tarczycy
- KNR** - grupa kontrolna dla grupy z rozpoznąą niedoczynnością tarczycy
- NL** - grupa leczona z farmakologicznie wyrównaną niedoczynnością tarczycy
- Glu** – glukoza
- Glu<sub>auc</sub>** – (ang. *area under the curve*) pole pod krzywą glikemii
- GLUT (3,4)** – (ang. *glucose transporter*) transportery glukozy typu (3,4)
- NR** - grupa z rozpoznąą niedoczynnością tarczycy
- HDL** – (ang. *high density lipoprotein*) lipoproteina o wysokiej gęstości
- HOMA** - (ang. *homeostatic model assessment*) wskaźnik insulinooporności
- IGI** – (ang. *insulinogenic index*) wskaźnik insulinogenny
- Ins** – insulina
- Ins<sub>auc</sub>** – (ang. *area under the curve*) pole pod krzywą insulinemii
- IR** – (ang. *insulin resistance*) insulinooporność
- IS** – (ang. *insulin sensitivity*) insulinooporność
- ISI<sub>(comp)</sub>** – indeks kompozytowy, (indeks Matdudy) wskaźnik insulinooporności
- LAT** – (ang. *L-type amino acid transporter*) transporter aminokwasów typu L
- LDL** – (ang. *low density lipoprotein*) lipoproteina o niskiej gęstości
- L-T<sub>3</sub>** – lewoskrętny isomer trójiodotyroniny
- L-T<sub>4</sub>** – lewoskrętny izomer tyroksyny
- MCT** – (ang. *monocarboxylate transporter*) transporter monokarboksylowy
- mRNA** – (ang. *messenger ribonucleic acid*) matrycowy (informacyjny) kwas rybonukleinowy
- MSNA** – (ang. *muscle sympathetic nerve activity*) aktywność nerwów współczulnych mięśni szkieletowych
- NA** - noradrenalina
- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza** – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenozyntrifosfataza (pompa sodowo-potasowa)
- NTCP** – (ang. *Na<sup>+</sup> taurocholate co-transporting polypeptide*) Na<sup>+</sup>-taurocholanowy polipeptyd kotransportujący
- OATP** – (ang. *organic anion-transporting polypeptide*) organiczny anion transportujący polipeptydy
- oDI** – (ang. *oral disposition index*) wskaźnik odkładania
- OGTT** – (ang. *oral glucose tolerance test*) – doustny test tolerancji glukozy
- PBI** – (ang. *protein bound iodine*) jod związany z białkami
- PPM** – podstawowa przemiana materii
- QUICKI** - (ang. *quantitative insulin sensitivity check index*) wskaźnik insulinooporności
- RNA** – kwas rybonukleinowy
- RQ** – (ang. *respiratory quotient*) współczynnik oddechowy
- rT<sub>3</sub>** – 3,3',5' – rewerys trójiodotyronina
- SPM** – spoczynkowa przemiana materii
- T0AM** – tyronamina
- TIAM** - iodotyronamina
- T<sub>2</sub>** – diiodotyronina
- T<sub>3</sub>** – 3,3',5' – trójiodotyronina
- T<sub>4</sub>** – 3,5,3',5' – tetrajodotyronina, tyroksyna
- TEG** – termogenny efekt glukozy
- Thr92Ala** – zamiana treoniny na alaninę w kodonie 92 genu
- TPP** – termogeneza poposiłkowa
- TR** – (ang. *thyroid hormone receptor*) receptor hormonów tarczycy
- TRH** – (ang. *thyrotropin-releasing hormone*) tyreoliberyna
- TSH** – (ang. *thyroid-stimulating hormone*) hormon tyreotropowy
- UCP** – (ang. *uncoupling protein*) białko rozsprzęgające, termogenina
- USG** - ultrasonografia
- WE** – wydatek energetyczny



## Wstęp

### 1. Hormony gruczołu tarczowego i system regulacji ich aktywności

Gruczoł tarczowy występuje u wszystkich kręgowców i jest niezbędny dla ich prawidłowego rozwoju i wzrostu. U zwierząt stałocieplnych hormony gruczołu tarczowego przyspieszają przemianę materii i termogenezę, odgrywając kluczową rolę w utrzymaniu termicznej homeostazy organizmu. Odzwierciedleniem tego faktu jest nietolerancja ciepła/zimna związana z nadczynnością/niedoczynnością tarczycy (Silva 2003).

Hormony tarczycy odgrywają główną rolę w różnicowaniu, rozwoju, metabolizmie i fizjologicznej funkcji prawie wszystkich tkanek (Yen 2001). Konieczna do tego tkankowo-specyficzna modulacja działania hormonów tarczycy jest uzyskiwana przez złożony i rozbudowany system regulacji. Obejmuje on wydzielanie hormonów tarczycy, ich transport osoczowy oraz transbłonowy, aktywację/inaktywację, interakcję z izoformami receptora jądrowego oraz koregulatorami (Jonklaas *i wsp.* 2014).

Gruczoł tarczowy wydziela dwa aktywne hormony: tyroksynę ( $T_4$ ) i trójjodotyroninę ( $T_3$ ) oraz nieaktywną biologicznie rewers trójjodotyroninę ( $rT_3$ ). W przeciwieństwie do innych hormonów stężenie hormonów tarczycy we krwi jest stabilne. Aby tę stabilność osiągnąć, czynność gruczołu tarczowego regulowana jest na wielu różnych poziomach.

Głównym mechanizmem kontrolującym procesy wzrostowe i czynność gruczołu tarczowego jest funkcjonująca na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego oś podwzgórze-przysadka-tarczyca. Podwzgórze za pośrednictwem tyreoliberyny (*thyrotropin-releasing hormone* TRH) pobudza komórki tyreotropowe przedniego płata przysadki do wytwarzania hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone* TSH). Drugim czynnikiem kontrolującym syntezę i uwalnianie TSH jest stężenie  $T_3$  wewnątrz komórek tyreotropowych. Reguluje ono ekspresję mRNA, translację i uwalnianie TSH. Procesy wzrostowe w gruczole tarczowym i wydzielanie hormonów tarczycy przez tyreocyty pobudzane są przez TSH. Wzrost stężenia wolnych hormonów tarczycy w surowicy wywiera ujemny wpływ zwrotny na wydzielanie zarówno TSH jak i TRH (Gardner i Shoback 2011).

Kolejnym mechanizmem, pozwalającym na utrzymanie właściwego poziomu hormonów tarczycy w osoczu, jest zdolność organizmu do magazynowania  $T_3$  i  $T_4$  w postaci związanej z tyreoglobuliną w pęcherzykach tarczycowych, jak również z białkami osocza. Większość  $T_3$  i  $T_4$  w krwioobiegu jest związana z białkami osocza. Jedynie ich niewielka część: 0,04%  $T_4$  i 0,4%  $T_3$  pozostaje wolna ( $fT_4$  oraz  $fT_3$ ), może wnikać do komórek i działać – jest aktywna biologicznie (Brook i Matshall 2000; Gardner i Shoback 2011).

Trójjodotyronina charakteryzuje się znacznie większą aktywnością biologiczną niż tyroksyna (2-10-krotnie). Możliwa jest preferencyjna synteza  $T_3$ , co zwiększa efektywność wydzielanych hormonów, stanowiąc następny mechanizm utrzymania stabilnego poziomu hormonów tarczycy. Pomimo znacznie słabszej aktywności biologicznej  $T_4$  należy mieć na uwadze, że jest ona obecna w krwioobiegu równoległe z  $T_3$ , i że oba te hormony wywołują metaboliczne reakcje. W związku z tym w odniesieniu do wzrostu aktywności gruczołu tarczowego i jego oddziaływania na tkanki docelowe, w niniejszej rozprawie zastosowano liczbę mnogą, tj. hormony tarczycy.

W sytuacji niedoboru jodu zwiększona synteza  $T_3$  oraz możliwość magazynowania hormonów tarczycy związanych z białkami, działają jako bufony utrzymujące organizm w stanie eutyreozy (Brook i Matshall 2000).

Należy zaznaczyć, że stosowany w niniejszej pracy termin eutyreoza może mieć znaczenie dwojakie. Określa prawidłowo funkcjonującą hormonalnie tarczycę, a zatem wszystkie osoby klinicznie zdrowe. Jest używany również do opisu stanu, w którym stężenia hormonów związanych z funkcjonowaniem gruczołu tarczowego ( $fT_4$ ,  $fT_3$  oraz TSH) znajdują się w zakresie referencyjnym. Wobec tego termin eutyreoza może odnosić się zarówno do całego organizmu jak i do konkretnych tkanek, co jest wskazane w tekście. Analogicznie terminy hipertyreoz (nadczynności tarczycy) oraz hypotyreoza (niedoczynności tarczycy) mogą mieć zastosowanie dwojakie, co również jest wyjaśnione w odpowiednim fragmencie.

$T_3$  wydzielana jest nie tylko przez gruczoł tarczowy ale powstaje również „na obwodzie” przez odjodowanie  $T_4$  w komórkach peryferyjnych (Braverman *i wsp.* 1970). Właśnie w wyniku tego procesu powstaje większość dostępnej dla tkanek docelowych  $T_3$ . Gruczoł tarczowy wydziela głównie  $T_4$ , podczas gdy  $T_3$  stanowi jedynie ok. 20% jego produkcji (Gardner i Shoback 2011). Z tego powodu  $T_4$  określane jest również mianem „pro-hormonu”. Funkcjonowanie  $T_4$  jako „pro-hormonu” stanowi kolejny mechanizm regulacyjny, pozwalający utrzymać stan eutyreozy.

Ponieważ 80% aktywnego hormonu tarczycy  $T_3$  powstaje poprzez odjodowanie  $T_4$  w tkankach obwodowych, proces ten ma kluczowe znaczenie dla uzyskania właściwej reakcji metabolicznej na wzrost aktywności gruczołu tarczowego. Tkankowa dejodynacja tyroksyny stanowi kolejny ważny element regulujący odpowiedź tkankową na pobudzenie przez hormony tarczycy. Reakcje dejodynacji katalizują trzy enzymy: dejodynaza typu 1 (D1), typu 2 (D2) i typu 3 (D3). Dejodynazy różnią się lokalizacją tkankową i swoistością substratów oraz podlegają różnym regulacjom w warunkach fizjologicznych. Struktura wszystkich trzech

dejodynaz jest podobna. Wszystkie są białkami błonowymi z aktywnym katalitycznie centrum zlokalizowanym w cytoplazmie (Bianco *i wsp.* 2002).

Ze względu na lokalizację centrum aktywnego dejodynaz, istotną rolę w kształtowaniu właściwej reakcji metabolicznej komórek na krążące hormony tarczycy odgrywają transportery hormonów tarczycy. Aktywność transporterów hormonów tarczycy częściowo determinuje ich wewnątrzkomórkowe stężenie (Jansen *i wsp.* 2005). Stanowią one zatem kolejny element regulujący, wspomagający utrzymanie eutyreozy organizmu. Na podstawie lipofilowej struktury hormonów tarczycy długo uważano, że wnikają one do komórek drogą dyfuzji. Z czasem jednak wykryto specyficzne transportery hormonów tarczycy. Zidentyfikowano kilka transporterów z wysokim powinowactwem do hormonów tarczycy, różniących się dystrybucją tkankową oraz powinowactwem do ligandów. Są to: transportery monokarboksyłowe MCT8 i MCT10 (MCT - *monocarboxylate transporter*). Kilka rodzajów organicznych anionów transportujących polipeptydy spośród podrodzin OATP1, OATP4 oraz OATP6 (OATP - *organic anion transporting polypeptide*) (van der Deure *i wsp.* 2010). Ponadto, słabiej poznane: Na<sup>+</sup>-taurocholanowy polipeptyd kotransportujący (NTCP- *Na<sup>+</sup> taurocholate co-transporting polypeptide*), transportery aminokwasów typu L (LAT- *L-type amino acid transporters*) LAT1 i LAT2 oraz translokaza kwasów tłuszczowych (FAT/CD36- *fatty acid translocase CD36*) (van der Deure *i wsp.* 2007).

Transportery stanowią ważny element prawidłowego działania hormonów tarczycy. Dla przykładu mutacje w genie kodującym białko MCT8 u mężczyzn powodują zespół objawów poważnego spowolnienia psychoruchowego i wysokiego poziomu T<sub>3</sub> w surowicy, znany jako Zespół Allan-Herndon-Dudley. Deficyty neurologiczne obserwowane w tym schorzeniu wynikają prawdopodobnie z upośledzonego wychwytu T<sub>3</sub> przez transportery MCT8 w neuronach ośrodkowych, w konsekwencji zaburzając rozwój mózgu (van der Deure *i wsp.* 2010).

Po przetransportowaniu „pro-hormonu” T<sub>4</sub> do cytoplazmy komórek następuje jego konwersja do aktywnej formy T<sub>3</sub>. Konwersja do trójiodotyroniny jest realizowana przez D1 i D2. D1 zlokalizowane są w błonie komórek wątroby, nerek, mięśni szkieletowych i tarczycy. W wyniku działania D1 powstaje około 24% krążącego T<sub>3</sub> u zdrowych osób (Schneider *i wsp.* 2006). D2 zlokalizowane są w błonie retikulum endoplazmatycznego i występują głównie w: ośrodkowym układzie nerwowym, przysadce, tarczycy, sercu oraz mięśniach szkieletowych. Około 60% krążącej T<sub>3</sub> powstaje w wyniku konwersji T<sub>4</sub> przez D2 (Jonklaas *i wsp.* 2014). Ponieważ D2 zlokalizowane są blisko jądra, powstająca w wyniku ich aktywności T<sub>3</sub> najefektywniej wnika do jądra komórki (Melmed *i wsp.* 2011). D3 występują w błonach

komórkowych łożyska oraz mózgu i skóry. Inaktywują  $T_4$  oraz  $T_3$  poprzez ich degradację, odpowiednio do  $rT_3$  oraz  $3,3'$ - $T_2$  (Gardner i Shoback 2011; Melmed *i wsp.* 2011).

W warunkach podstawowych stężenie wolnych  $T_3$  i  $T_4$  w osoczu jest stałe, więc na różne tkanki oddziałują takie same ilości wolnych hormonów tarczycy. Jednak stężenie  $T_3$  w różnych tkankach różni się w zależności od ilości hormonów przetransportowanych do komórek i od aktywności tkankowych dejodynaz. Mogą one zwiększać (D2) lub zmniejszać (D3) stężenie  $T_3$ , a w konsekwencji (niezależnie od poziomu wrażliwości receptorów) adekwatnie zmieniać liczbę kompleksów jądrowych hormon – receptor. Odbywa się to niezależnie od stężenia hormonów tarczycy w osoczu.

W pewnych sytuacjach stężenia  $T_3$  i  $T_4$  ulegają zmianie. Wynika to na przykład ze zmiany stężeń osoczowych białek wiążących. Stężenie osoczowych białek jest podwyższone w czasie ciąży, stosowania sterydów i środków antykoncepcyjnych. Natomiast obniżone zostaje w wyniku głodzenia i niektórych stanów chorobowych, jak choroby wątroby lub niewydolność nerek (Brook i Matshall 2000). W komórkach wyrażających D2 i/lub D3 zmiany aktywności tych enzymów łagodzą wahania stężeń  $T_3$  i  $T_4$  w osoczu. Stanowią tym samym efektywny mechanizm utrzymujący tkankową eutyreozę (Bianco *i wsp.* 2002).

D2 odgrywa szczególną rolę w regulacji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Jej aktywność rośnie w odpowiedzi na obniżenie w osoczu stężenia  $T_4$ , jeszcze przed obniżeniem stężenia  $T_3$ . Dopiero gdy spadek  $T_4$  jest zbyt duży, aby mógł być zrekompensowany wzrostem aktywności D2, uruchamia się mechanizm sprzężenia zwrotnego podwzgórze–przysadka–tarczyca (Melmed *i wsp.* 2011). Specyficzna regulacja aktywacji  $T_4$  oraz inaktywacji  $T_3$  i  $T_4$ , umożliwia uzyskiwanie w ciągu kilku godzin zmian poziomu hormonów w komórkach tkanek obwodowych. Natomiast w przypadku osi podwzgórze–przysadka–tarczyca zmiany te mogą następować w ciągu kilku minut (Larsen 1982). Warto zaznaczyć, że proporcja  $T_3/T_4$  w układzie nerwowym jest stosunkowo wysoka w porównaniu z układem krążenia i pozostałymi tkankami (Nunez *i wsp.* 2008). Uważa się, że za utrzymanie homeostazy hormonów tarczycy w mózgu, niezależnie od ich poziomów peryferyjnych, odpowiedzialna jest regulacja lokalnej produkcji i aktywności  $T_3$ . Odbywa się to poprzez specyficzną w odniesieniu do rejonów mózgu ekspresję dejodynaz i transporterów oraz receptorów hormonów tarczycy (Hernandez *i wsp.* 2010; Sittig *i wsp.* 2011). Hernandez *i wsp.* (2007) stwierdzili, że niska aktywność D3 skutkuje upośledzeniem klirensu  $T_3$  i znaczącym uszkodzeniem mechanizmów regulujących w osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Zmniejszona aktywność D1 jest natomiast wystarczająca dla buforowania nadmiaru  $T_3$  w krwiobiegu (Melmed *i wsp.* 2011).

Heemstra *i wsp.* (2010) w swoich badaniach wykazali wpływ poziomu aktywności dejodynaz na metabolizm tkanki kostnej. Autorzy zbadali wpływ polimorfizmu Thr92Ala genu D2. Wiąże się on z niską aktywnością enzymu, a w konsekwencji z niską, lokalną dostępnością  $T_3$  w kościach. Autorzy stwierdzili, że polimorfizm Thr92Ala genu D2 wiąże się ze zmniejszeniem gęstości kości szyjki udowej oraz zwiększonym obrotem kostnym, niezależnym od stężenia hormonów tarczycy w osoczu. Wcześniej Canani *i wsp.* (2005) stwierdzili powiązanie tego samego polimorfizmu (Thr92Ala) z insulinoopornością u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Opisując hormony gruczołu tarczowego, należałoby uwzględnić również kalcytoninę. Ten niezawierający jodu hormon, wydzielany przez komórki C, odgrywa ważną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Ponieważ nie stanowi ona jednak przedmiotu zainteresowania niniejszej rozprawy, świadomie pominięto całkowicie rolę kalcytoniny.

Z przedstawionych powyżej informacji wynika jasno, że funkcjonowanie gruczołu tarczowego podlega bardzo skomplikowanej i wielopoziomowej regulacji. Ma ona na celu z jednej strony utrzymanie stabilnego poziomu hormonów tarczycy we krwi, z drugiej zaś uzyskanie właściwego poziomu pobudzenia tkanek docelowych i utrzymania tempa metabolizmu na poziomie stosownym do zmieniającego się wciąż zapotrzebowania organizmu.

## 2. Mechanizmy działania hormonów tarczycy

Zasadniczym i prawdopodobnie najważniejszym miejscem działania hormonów tarczycy jest jądro komórkowe. Jednak możliwe jest również działanie hormonów inicjowane poza jądrem, co zostało opisane w dalszej części rozdziału.

1) Działanie hormonów tarczycy w obrębie jądra komórki - regulacja transkrypcji genów. Receptory hormonów tarczycy (*thyroid hormone receptor* - TR) są receptorami jądrowymi - posiadają domenę wiążącą DNA, domenę wiążącą hormon i domenę aktywacji transkrypcji. Trójiodotyronina ma 15-krotnie wyższe powinowactwo wiązania z TR niż jej „pro-hormon” tyroksyna. TR wiążą się z DNA w rejonie promotorowym. W przypadku genów regulowanych pozytywnie, kompleks receptora, hormonu i odpowiedniego koaktywatora pobudza transkrypcję genów. W przypadku genów regulowanych negatywnie, związanie hormonu blokuje transkrypcję genów (Brook i Matshall 2000). U ludzi występują dwa geny receptora hormonów tarczycy TR $\alpha$  i TR $\beta$ . Dzięki alternatywnemu splicingowi powstaje kilka produktów każdego z genów w postaci białek aktywnych TR $\alpha_1$ , TR $\beta_1$ , TR $\beta_2$  i TR $\beta_3$ . Natomiast białko TR $\alpha_2$  nie jest zdolne do wiązania hormonów tarczycy. Może wiązać się słabo z DNA, ale wiązanie to nie powoduje aktywacji genu docelowego. Izoforma TR $\alpha_2$  (jeśli jest obecna w wystarczająco wysokim stężeniu) może blokować indukcję genu poprzez kompleks TR $\alpha_1$ -hormon tarczycy-funkcjonując jako represor odpowiedzi komórki na hormony tarczycy (Brook i Matshall 2000).

Istnieje specyficzna tkankowo preferencja w ekspresji różnych izoform TR, co sugeruje, że pełnią one różne funkcje w różnych tkankach (Ammar *i wsp.* 2001). TR $\alpha$ , a zwłaszcza TR $\alpha_2$  uważa się za istotne w podwzgórzu i przysadce, gdzie ma miejsce regulacja funkcji tarczycy (Abel *i wsp.* 1999). Rodzaj wyrażanych w danej tkance izoform TR stanowi zatem kolejny element mechanizmu regulacji aktywności hormonów tarczycy.

Alkemade (2010) wskazuje na trzy możliwe ścieżki, za pośrednictwem których hormony tarczycy wywołują zmiany metaboliczne obserwowane w nadczynności tarczycy. Pierwsza ścieżka to bezpośrednie oddziaływanie hormonów tarczycy na tkanki docelowe za pośrednictwem TR. Druga ścieżka zachodzi pośrednio, poprzez integrację sygnałów współczulnych w tkankach docelowych (a więc poprzez interakcję z katecholaminami). Natomiast trzecia ścieżka to oddziaływanie hormonów tarczycy na neurony w jądrach podwzgórza mózgu. Obecne są tam zarówno izoformy TR $\alpha_{1,2}$ , jak i TR $\beta_{1,2}$ . Zaburzenia oddziaływania hormonów tarczycy w ośrodkowym układzie nerwowym mogą skutkować zaburzonym pobudzeniem współczulnym tkanek docelowych (Alkemade 2010).

Badania u myszy wskazują na rolę TR $\alpha$  w modulowaniu sygnału współczulnego (ścieżka druga) do tkanek docelowych, co wpływa na metabolizm glukozy i lipidów. Liu *i wsp.* (2003) wprowadzili dominującą negatywną mutację w genie izoformy TR $\alpha$ , skutkującą opornością na hormony tarczycy. Uzyskane w ten sposób heterozygotyczne myszy, w porównaniu z myszami typu dzikiego miały: 3,4-krotnie wyższy poziom TSH, 4,4-krotnie więcej tkanki tłuszczowej, 5-krotnie wyższy poziom leptyny w surowicy, 3-krotnie wyższy poziom insuliny na czczo oraz większy o 55% poziom glukozy na czczo. Autorzy zaobserwowali u heterozygotycznych myszy (w porównaniu z myszami typu dzikiego) również znacznie zmniejszoną lipolizę wywołaną noradrenaliną, a także obniżone tętno i termogenezę adaptacyjną indukowaną zimnem. Autorzy stwierdzają między innymi zaburzenie szlaku przekazywania sygnału hormonu tarczycy wywołane uzyskaną mutacją oraz znaczący wpływ tej mutacji na homeostazę metabolizmu. Wyniki wskazują na kluczowe znaczenie hormonów tarczycy w intensyfikacji lipolizy stymulowanej katecholaminami dla zachowania równowagi pomiędzy lipolizą a lipogenezą.

## 2) Działania hormonów tarczycy poza obrębem jądra komórki.

Takie działania, które nie rozpoczynają się przez związanie T<sub>3</sub> z wewnątrzjądrowym TR, nazywane są niegenomowymi. Działania te mogą być inicjowane na błonie komórkowej lub w cytoplazmie. Wykazano obecność domeny wiążącej jodotyroniny w strukturalnym białku błonowym integrynie  $\alpha\beta_3$ . Domena ta jest miejscem inicjacji złożonych procesów komórkowych (podział komórek, angiogeneza) aktywowanych przez hormony tarczycy. Na

blonie komórkowej następuje również inicjowana przez hormony tarczycy aktywacja  $\text{Ca}^{2+}$  ATPazy a także  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazy (Cheng *i wsp.* 2010).

Wykazano również, że  $\text{T}_3$  może aktywować ścieżkę sygnałową kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, proces ten odbywa się w cytoplazmie. W konsekwencji aktywacji tej ścieżki mogą następować zmiany w mobilizacji i aktywności  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazy, a także transkrypcja genu HIF-1 $\alpha$ . Białko HIF-1 $\alpha$  jest zaangażowane w ekspresję wielu genów odgrywających rolę w metabolizmie węglowodanów, włączając transportery glukozy typu 4. Tak więc, niegenomowe działania hormonów tarczycy mogą skutkować DNA-zależnymi efektami (Cheng *i wsp.* 2010).

Wykazano również niegenomowe działanie  $\text{T}_4$  w astrocytach i neuronach, gdzie wpływa ona na przebudowę cytoszkieletu aktynowego. Rearanżacja cytoszkieletu odbywa w przeciągu minut i nie stwierdzono w tym czasie zmian w całkowitej ilości aktynowego mRNA i białka (Cheng *i wsp.* 2010). Jednak najważniejszym, niegenomowym efektem działania samego  $\text{T}_4$  jest inicjowanie ubiquitynacji D2 (Bianco *i wsp.* 2002).

Kolejnym przykładem „pozajądrowego” działania  $\text{T}_3$  jest wiązanie jej z obecnymi w mitochondriach skróconymi formami TR $\alpha$ 1 i TR $\beta$ 1. Związanie hormonu z receptorami stymuluje uogólnioną transkrypcję genomu mitochondrialnego, stanowiąc mechanizm, za pośrednictwem którego hormony tarczycy mogą bezpośrednio stymulować mitochondrialną replikację (Cheng *i wsp.* 2010).

Inne, również niegenomowe działanie  $\text{T}_3$  stymulujące aktywność mitochondriów wykazali Yamauchi *i wsp.* (2008). Kinaza białkowa aktywowana przez 5'AMP (ang. *5'AMP-activated protein kinase* AMPK) w komórkach mięśni szkieletowych stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych i produkcję ATP w mitochondriach. Autorzy zaobserwowali, że  $\text{T}_3$  w ciągu minuty zwiększa wewnątrzkomórkową pulę  $\text{Ca}^{2+}$ , co prowadzi do aktywacji AMPK, a tym samym do stymulacji mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych.

Warto zaznaczyć, że działania hormonów tarczycy w jądrze komórki poprzez regulację procesu transkrypcji wykazują charakterystyczne opóźnienie czasowe. Wynosi ono godziny lub dni, zanim osiągnięty zostanie pełen efekt. Natomiast niegenomowe działania mogą wywoływać bardzo szybkie reakcje. Opisane powyżej mechanizmy, za pośrednictwem których może być kształtowana odpowiedź metaboliczna na pobudzenie hormonami tarczycy w tkankach docelowych, mogą również stanowić element regulujący. Obecność różnych izoform receptorów TR, poziom wrażliwości pozajądrowych cząsteczek, które inicjują niegenomowe działania hormonów tarczycy oraz poziom aktywności enzymów w metabolicznych ścieżkach odpowiedzialnych za reakcję metaboliczną inicjowaną hormonami tarczycy mogą niezależnie

od opisanych w poprzednim rozdziale mechanizmów regulacyjnych kształtować poziom odpowiedzi na wzrost aktywności gruczołu tarczowego.

### 3. Niektóre fizjologiczne efekty działania hormonów tarczycy

Stężenie krążących we krwi hormonów tarczycy jest stałe. Receptory hormonów tarczycy znajdują się praktycznie we wszystkich tkankach, jednak wzór ekspresji izoform receptorów w poszczególnych tkankach może się różnić (Yen 2001). Tkanki różnią się także dystrybucją poszczególnych transporterów hormonów tarczycy (van der Deure *i wsp.* 2010) oraz aktywnością właściwych dejodynaz (Bianco *i wsp.* 2002). Dzięki mechanizmom regulacyjnym, efekty oddziaływania krążących  $T_3$  i  $T_4$  na różne typy tkanek są wielorakie.

#### 3.1. Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu tempa metabolizmu

Hormony tarczycy stymulują tempo metabolizmu przez przyspieszanie anabolicznych i katabolicznych ścieżek metabolicznych. Zwiększa to zapotrzebowanie na inne kosztowne energetycznie procesy, jak np. transport metabolitów lub jonów przez błony biologiczne (Al-Adsani *i wsp.* 1997). Dowodem istotnego wpływu hormonów tarczycy na tempo metabolizmu jest zmniejszone (o 30-50%) w niedoczynności tarczycy minimalne zapotrzebowanie energetyczne. Odzwierciedleniem minimalnego zapotrzebowania energetycznego organizmu jest podstawowa przemiana materii (Silva 2005).

Hormony tarczycy przyspieszają syntezę mRNA i produkcję mitochondrialnych białek (białek łańcucha oddechowego). Dodatkowo, równoległe do wzrostu aktywności mitochondriów (wzrost syntezy enzymów łańcucha oddechowego i przyspieszenie ich działania), wzrasta ich liczba. W konsekwencji zwiększa się synteza ATP oraz zużycie tlenu. Przyczynia się do tego również wzrost syntezy enzymów Na/K ATPazy i Ca ATPazy (Bursuk 2012). Wzrost zużycia tlenu stymulowany przez  $T_3$  nie występuje w mózgu, śledzionie, macicy, jądrach i węzłach chłonnych.  $T_4$  zmniejsza zużycie tlenu przez przedni płat przysadki (prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielania TSH). (Ganong *i wsp.* 2009; Gardner i Shoback 2011).

Stymulacja tempa metabolizmu i związany z tym wzrost zużycia tlenu, będące efektem działania hormonów tarczycy, zwiększają **podstawową przemianę materii** (PPM). PPM wyraża tempo metabolizmu u człowieka, pozostającego w warunkach zupełnego spokoju fizycznego i psychicznego, komfortu cieplnego (24-27°C), nie mniej niż w 12 godzin po ostatnim posiłku, w krótkim czasie po co najmniej 8 godzinach snu (Kozłowski *i wsp.* 1995). Około 60-75% dobowego wydatku energetycznego to podstawowa przemiana materii (Poehlman 1989). Można przyjąć, że PPM odzwierciedla minimalne tempo przemian energetycznych organizmu, niezbędne dla zachowania jego prawidłowego funkcjonowania.



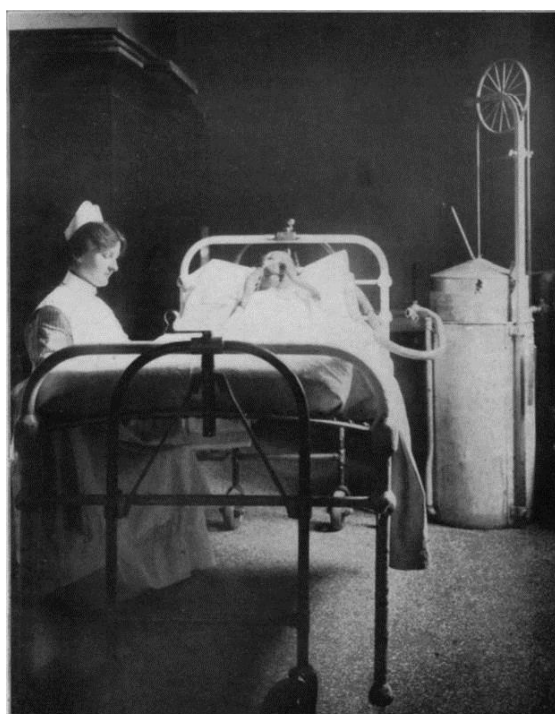
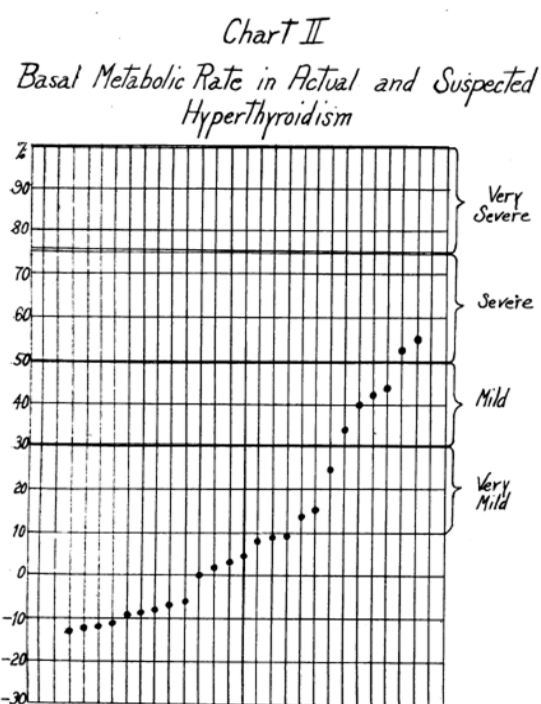
PPM nie jest wielkością bezwzględnie stałą i może przyjmować różne wartości (zależnie od stanu fizjologicznego organizmu, na przykład może być obniżona przy ujemnym bilansie energetycznym organizmu) (Ziembra 2005).

Ze względu na rygorystyczne warunki pomiarów, zamiast PPM w praktyce stosuje się ocenę **spoczynkowej przemiany materii** (SPM). SPM jest o około 8% wyższa niż PPM (Berke *i wsp.* 1992). Pomiary SPM można wykonywać w pozycji siedzącej, już w 6 godzin po spożyciu posiłku. Należy pamiętać, że na PPM/SPM ma wpływ wiele czynników. O powtarzalności wyników pomiaru tej składowej wydatku energetycznego decyduje stałość warunków pomiaru, a nie fakt, że jest ona wyrazem minimalnych potrzeb metabolicznych organizmu. SPM jest wyższa u mężczyzn (Klausen *i wsp.* 1997; Molnár i Schutz 1997), a także u osób o większych rozmiarach ciała. Beztłuszczowa masa ciała może odpowiadać nawet za 80% zmienności w zakresie SPM (Aristizabal *i wsp.* 2014; Molnár i Schutz 1997; Ziembra 2005). Również niskoenergetyczna dieta i głód całkowity znacząco (20-30%) obniżają tempo SPM (Kozłowski *i wsp.* 1995; Duggan i Milner 1986). Na SPM mogą wpływać niektóre leki, nie wykazano jednak prostej zależności pomiędzy zmianą SPM a dawką leków (Kozłowski *i wsp.* 1995). Podobnie wpływ aktywności fizycznej na SPM nie został jednoznacznie wykazany. Wiele badań wskazuje na wyższą (Shook *i wsp.* 2014; Van Pelt *i wsp.* 1997; Saris 1995) lub podwyższoną (Tian *i wsp.* 2015) SPM u osób aktywnych fizycznie. Niektórzy autorzy nie stwierdzili zmian (Serra *i wsp.* 2014). SPM obniża się wraz z wiekiem (Speakman i Westerterp 2010), a także wraz z obniżeniem temperatury ciała - spadek o 1°C powoduje spadek tempa metabolizmu o ok. 13% (Kozłowski *i wsp.* 1995). Ze względu na wpływ temperatury otoczenia pomiarów SPM dokonuje się w warunkach komfortu cieplnego. Obniżenie temperatury otoczenia aktywuje u człowieka termogenezę fakultatywną (adaptacyjną), co pozwala utrzymać temperaturę ciała i tempo przemian metabolicznych na stałym poziomie (Kim 2008; Silva 2006). Istotną rolę w kształtowaniu SPM odgrywa toniczna aktywność współczulnego układu nerwowego. Całkowita blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych skutkuje zmniejszeniem SPM o około 5% (Monroe *i wsp.* 2001). Do hormonów stymulujących SPM należą hormon wzrostu (Cowan *i wsp.* 1999; Jørgensen *i wsp.* 1998), glukagon (Vansant *i wsp.* 1991; Flint *i wsp.* 2001) oraz dehydroepiandrosteron (De Pergola 2000), jednak kluczową rolę w kształtowaniu SPM odgrywają hormony tarczycy.

### ***Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu PPM***

Informacje o kluczowej roli hormonów tarczycy w regulacji wydatku energetycznego pojawiły się pod koniec XIX w. W 1895 roku Magnus-Levy jako pierwszy wykazał zwiększone tempo metabolizmu w nadczynności tarczycy i zmniejszone w niedoczynności. W rezultacie

w pierwszej połowie XX wieku, diagnoza dysfunkcji tarczycy opierała się na pomiarach podstawowej przemiany materii. Rozwój aparatury do oceny wydatku energetycznego przez pomiar PPM u ludzi był przydatny nie tylko w celach diagnostycznych, ale również w ustawieniu właściwej terapii (Ryc. 1). Skala do oceny tempa przemiany materii została skalibrowana tak, że prawidłowy poziom PPM wynosił około 0%, PPM pacjentów z bardzo ciężką postacią nadczynności tarczycy wskazywała wartości 80-100%, podczas gdy PPM u pacjentów po tyreoidektomii około -40%. Ze względu na wspomniany powyżej fakt, że PPM nie jest wielkością bezwzględnie stałą, ocenę PPM stosowano w połączeniu z ogólnym wywiadem klinicznym. Niska PPM w warunkach uzasadnionego w wywiadzie podejrzenia klinicznego zapewniała właściwą diagnozę i uzasadniała zastosowanie terapii (McAninch i Bianco 2016).



Ryc. 1 Wykres prezentujący PPM u osób z nadczynnością tarczycy z pracy Rowe z 1920 roku dotyczącej diagnozy i leczenia dysfunkcji tarczycy (Rowe 1920) oraz zdjęcie przedstawiające pomiar SPM z 1917 roku (Abbott 1918).

W późniejszym czasie pojawiła się możliwość oznaczenia ilości jodu związanego z białkami w surowicy (PBI – *protein bound iodine*) jako testu diagnostycznego i terapeutycznego markera do biochemicznej oceny poziomu hormonów tarczycy (Williams 1948). Pomiary tempa metabolizmu oraz PBI stosowano aż do rozpowszechnienia w latach sześćdziesiątych metod immunologicznych. Pozwoliły one na ocenę poziomu TSH we krwi pacjentów, a w miarę rozwoju technologii także stężenia  $T_3$  i  $T_4$ . Obecnie w oznaczeniach stężenia TSH stosuje się testy „trzeciej generacji” o dolnej granicy wykrywalności niższej niż 0,02 mU/l.

### 3.2. Rola hormonów tarczycy w utrzymaniu termicznej homeostazy

Zgodnie z prawami termodynamiki, konieczne dla utrzymania procesów życiowych przemiany energii wiążą się z utratą jej części w postaci ciepła. Ciepło, generowane jako produkt uboczny komórkowych funkcji życiowych, nazywane jest termogenezą obligatoryjną. Ponieważ produkcja ciepła (efekt kalorygeny, termogeneza) jest nierozdzielnie związana z tempem metabolizmu (tempem przemian energii), do oceny wielkości termogenezy stosuje się pomiar wydatku energetycznego. Wobec powyższego SPM jest dobrą miarą termogenezy obligatoryjnej (Silva 2003). U gatunków stałocieplnych podstawową rolę w utrzymaniu wyższej niż u gatunków zmiennocieplnych termogenezy obligatoryjnej odgrywają hormony tarczycy. Efekty ich działania w dużej mierze stanowią o różnicy pomiędzy organizmami stałocieplnymi a zmiennocieplnymi w zakresie termogenezy i regulacji temperatury ciała. Hormony tarczycy u gatunków stałocieplnych zwiększają liczbę przemian energetycznych. Jednocześnie zmniejsza się sprawność termodynamiczna tych przemian. W wyniku tego organizmy stałocieplne produkują większe ilości ciepła (Silva 2005).

W niedoczynności tarczycy, wraz ze znacznym zmniejszeniem tempa przemiany materii, w spoczynku obserwuje się znacznie obniżoną tolerancję zimna. Wskazuje to na istotny udział frakcji termogenezy obligatoryjnej zależnej od hormonów tarczycy oraz jej zasadnicze znaczenie w utrzymaniu termicznej homeostazy (Silva 2003).

W warunkach obniżenia temperatury otoczenia, termogeneza obligatoryjna może okazać się niewystarczająca dla utrzymania temperatury ciała. Wówczas organizm uruchamia mechanizmy ochrony cieplnej (skurcz naczyń skóry, piloerekcja) i aktywuje dodatkowe mechanizmy termogenne. Najbardziej bezpośrednią odpowiedzią na ochłodzenie jest drżenie mięśni szkieletowych – termogeneza drżeniowa. Gdy zimno się utrzymuje, forma ta zostaje zastąpiona przez termogenezę fakultatywną. Jest to dodatkowe ciepło produkowane „na żądanie” z aktywności metabolicznej w pewnych tkankach (np. brązowa tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe) (Silva 2003).

Termin termogeneza (adaptacyjna) fakultatywna jest również stosowany w odniesieniu do wzrostu wydatku energetycznego w reakcji na spożycie posiłku. Dodatkowy wydatek energetyczny i efekt termiczny związany jest również z każdym rodzajem aktywności fizycznej, nawet jeżeli aktywność ta ogranicza się do zmiany postawy ciała lub niewielkich, niekontrolowanych ruchów wynikających z niepokoju psychicznego. Molekularne mechanizmy, związane z jedną formą termogenezy, mogą być również wykorzystane do innego rodzaju wydatku energetycznego. Zarówno termogeneza obligatoryjna jak i bezdrżeniowa termogeneza fakultatywna konieczne dla utrzymania termicznej homeostazy organizmu mogą przynajmniej

częściowo zachodzić za pośrednictwem tych samych mechanizmów, podobnie termogeneza związana ze spożyciem posiłku i z aktywnością fizyczną. W związku z tym podział termogenezy na kategorie może przesadnie upraszczać jej opis. Należy mieć na uwadze, że wpływ hormonów tarczycy na wydatkowanie energii nie jest ograniczony do termogenezy obligatoryjnej. Zatem ocenę różnych mechanizmów komórkowych, za pośrednictwem których  $T_3$  wpływa na tempo metabolizmu, należy prowadzić niezależnie od kategorii (Kim 2008).

Wytworzenie większej ilości ciepła przez komórki możliwe jest poprzez wzrost zużycia energii i/lub zmniejszenie wydajności energochłonnych procesów.

Zwiększenie zużycia energii organizmu oznacza zwiększenie produkcji ATP w jego komórkach. Efektywność termodynamiczna syntezy ATP wynosi ok. 65%, co oznacza, że ok. 35% energii jest tracone w postaci ciepła (Bianco *i wsp.* 2005).

Zwiększenie syntezy ATP może następować za pośrednictwem tzw. cykli jałowych (substratowych), czyli sprzężenia ze sobą „przeciwstawnych” procesów biochemicznych, takich jak lipoliza i lipogeneza, glikoliza i glukoneogeneza itp. W wyniku takiego sprzężenia następuje uwolnienie i rozproszenie energii w postaci ciepła. Jednak cykle jałowe aktywowane są jako konsekwencja a nie sposób przyspieszenia metabolizmu (Silva 2006). Cykle jałowe aktywowane przez hormon tarczycy odpowiadają za niewielką część termogennego efektu działania  $T_3$  - mogą stanowić wyjaśnienie jedynie ok. 10-15% wzrostu wydatku energetycznego (Silva 2005). Kolejnym sposobem umożliwiającym zwiększenie zużycia ATP w komórkach jest zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej dla jonów  $Na^+$  i  $K^+$ . Dla utrzymania gradientu stężeń konieczna jest zwiększona aktywność pompy sodowo-potasowej (zużywa więcej ATP). Podobny mechanizm dotyczy gradientu  $Ca^{2+}$  pomiędzy cytoplazmą i retikulum sarkoplazmatycznym. „Rozszczelnienie” błony sarkoplazmatycznej dla jonów wapnia zwiększa zużycie ATP na utrzymanie gradientu przez  $Ca^{2+}$  ATPazę (Silva 2006). Trójiodotyronina reguluje ekspresję genów  $Na^+/K^+$  ATPazy. Zwiększa również ich aktywność, co zwiększa wydatkowanie energii i odgrywa istotną rolę w kalorygennym działaniu hormonów tarczycy (Kasturi i Ismail-Beigi 2008). Trójiodotyronina stymuluje syntezę  $Ca^{2+}$  ATPazy w komórkach mięśni szkieletowych. Przyspieszenie obrotu  $Ca^{2+}$  może odpowiadać za 20-40% efektu termogennego hormonów tarczycy podczas aktywności mięśni szkieletowych (Clausen *i wsp.* 1991). Riis *i wsp.* (2005) wykazali zwiększoną zawartość  $Ca^{2+}$  ATPazy w mięśniach szkieletowych osób z nadczynnością tarczycy. Sugerują, że jest to związane z kalorygennym działaniem hormonów tarczycy, które przynajmniej w części odbywa się za jej pośrednictwem. Druga możliwość zwiększenia ilości ciepła produkowanego przez komórki to zmniejszenie termodynamicznej wydajności utylizacji energii, czyli zmniejszenie wydajności

syntezy ATP. Lebon *i wsp.* (2001) po podaniu zdrowym osobom  $T_3$  w dawce  $100\mu\text{g}/12$  godz. przez okres 3 dni zaobserwowali 70% wzrost obrotu kwasów trójkarboksylowych w mięśniach szkieletowych przy niezmienionym poziomie syntezy ATP. Wskazuje to, że  $T_3$  zwiększa termogenezę przynajmniej w części poprzez promowanie mitochondrialnego rozprzęgnięcia energii w mięśniach szkieletowych.

Dotychczasowe badania dotyczące mitochondrialnego rozprzęgnięcia energii dotyczyły głównie energii z transportu elektronów w łańcuchu oddechowym przez wewnętrzną błonę mitochondrialną. Energia wytworzona w łańcuchu oddechowym, zamiast zostać zużyta do procesu fosforylacji ADP, zostaje rozproszona w postaci ciepła. Dzieje się to za pośrednictwem białek wewnętrznej błony mitochondrialnej - termogenin (*uncoupling protein* - UCP). Termogeniny umożliwiają powrót protonów (zgodnie z gradientem stężeń) do macierzy mitochondrialnej z pominięciem syntezy ATP. Jednak mechanizm ten występuje wyłącznie w brązowej tkance tłuszczowej, której rola u dorosłego człowieka jest niewielka.

Inny mitochondrialny mechanizm termogeniczny to rola czółenka glicerolo-3-fosforanowego jako szlaku metabolicznego o niskiej termodynamicznej wydajności w kształtowaniu obligatoryjnej termogenezy. Prawdopodobnie hormony tarczycy działają poprzez czółenka glicerolo-3-fosforanowe, aby zwiększyć termogenezę obligatoryjną. Na chwilę obecną mechanizmy te pozostają na etapie badań na gryzoniach (Silva 2006).

Hormony tarczycy, poza działaniem termogennym bezpośrednio w tkankach docelowych, regulują homeostazę energetyczną organizmu także poprzez ośrodkowy układ nerwowy - działając w podwzgórzu. López *i wsp.* (2010) w modelu szczurzym wykazali, że ogólna nadczynność tarczycy lub podawanie  $T_3$  do komórek mózgowych obniża aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMPK. AMPK jest czujnikiem stanu metabolicznego organizmu. Zmniejszenie jej aktywności zwiększa aktywność nerwowego układu współczulnego i termogenezę w brązowej tkance tłuszczowej, za pośrednictwem receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych.

Od wielu lat wiadomo, że hormony tarczycy regulują wydatek energetyczny i spoczynkową przemianę materii u osób dorosłych. Nadal pozostaje niejasne, który z procesów komórkowych, wrażliwych na trójiodotyroninę, jest fizjologicznie najistotniejszy w regulacji wydatku energetycznego (Kim 2008).

### **3.3. Wpływ hormonów tarczycy na metabolizm węglowodanów**

Hormony tarczycy zwiększają syntezę enzymów w wyniku ogólnego zwiększenia syntezy białek w komórce. Zwiększają również aktywność enzymów metabolizmu węglowodanów. Hormony tarczycy pobudzają motorykę jelit, zwiększają absorpcję glukozy

z jelit oraz wnikanie glukozy do komórek. Hormony tarczycy zwiększają glikolizę i glukoneogenezę, mają także wpływ na wydzielanie insuliny (Bursuk 2012; Duntas *i wsp.* 2011; Ganong *i wsp.* 2009; Gardner i Shoback 2011; Rochon *i wsp.* 2003). Z tego wynika, że hormony tarczycy mogą odgrywać istotną rolę w kształtowaniu tolerancji glukozy.

### **Tolerancja glukozy**

Utrzymanie homeostazy glukozy jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Pomimo zmiennej podaży glukozy, w zależności od ilości, składu i częstości spożywania posiłków, stężenie glukozy we krwi zdrowego człowieka waha się w niewielkim zakresie ok. 4,5-9,0 mmol/l (81-162 mg/dl). Hipoglikemia, ze względu na zmiany w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, może stanowić zagrożenie dla życia. Natomiast hiperglikemia, poprzez toksyczne działanie glukozy, prowadzi w dłuższym okresie do wielu zmian, m.in. wydzielania insuliny i wrażliwości na nią (Yuasa *i wsp.* 2014; Rossetti 1995), zmian w mechanizmach neowaskularyzacyjnych i upośledzenia homeostazy naczyniowej (Stratton *i wsp.* 2000; Ishibashi *i wsp.* 2013), a także zwiększonej glikozylacji białek (Ma i Hart 2013). Mechanizmy regulacji stężenia glukozy we krwi działają na poziomie substratowym, hormonalnym i nerwowym (Ziemba 2005).

*Mechanizm substratowy* polega na reakcji tkanek na stężenie glukozy (poprzez insulino-niezależne transportery glukozy) oraz zwiększeniu/zmniejszeniu tempa syntezy glikogenu lub glikogenolizy.

*Hormonalna regulacja* stężenia glukozy we krwi opiera się przede wszystkim na działaniu insuliny oraz glukagonu. Główne efekty działania insuliny na metabolizm węglowodanów obejmują: przyspieszenie transportu glukozy przez błonę komórkową i zwiększenie szybkości glikolizy w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej, zwiększenie tempa syntezy glikogenu w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej i wątrobie, obniżenie tempa glikogenolizy w mięśniach szkieletowych i wątrobie, oraz hamowanie glukoneogenezy w wątrobie (Dimitriadis *i wsp.* 2011a).

Glukagon działa antagonistycznie w stosunku do insuliny i odgrywa rolę kompensacyjną. Wpływa na podwyższenie stężenia glukozy we krwi, głównie stymulując glikogenolizę i glukoneogenezę w wątrobie. Poza tym, zwiększa lipolizę i utlenianie kwasów tłuszczowych oraz przemianę białek – zwiększenie tempa glukoneogenezy (Ganong *i wsp.* 2009). Zaburzenia w sekrecji glukagonu wiążą się z rozwojem i nasileniem hiperglikemii w cukrzycy typu 2. Hiperglukagonemia przyczynia się do hiperglikemii na czczo poprzez niewłaściwą wątrobową produkcję glukozy. Do hiperglikemii posiłkowej przyczynia się zmniejszona supresja komórek  $\alpha$  trzustki (Moon i Won 2015).

Również antagonistycznie w stosunku do insuliny działa adrenalina. Bezpośrednio zwiększa ona stężenie glukozy we krwi za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, stymulując glikogenolizę i glukoneogenezę w wątrobie oraz hamując zużywanie glukozy przez mięśnie szkieletowe. Adrenalina zwiększa także wydzielanie glukagonu i stymuluje lipolizę, powodując wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, co pośrednio zwiększa stężenie glukozy we krwi. Dodatkowo za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych hamuje wydzielanie insuliny. Działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny wykazują również hormon wzrostu i kortyzol - pobudzając produkcję i hamując zużycie glukozy. Działanie ich jest znacznie słabsze i nie odgrywa większej roli w szybkiej odpowiedzi na hipoglikemię (Ziemia 2005).

*Nerwowa regulacja* stężenia glukozy we krwi zachodzi zarówno poprzez część współczulną, jak i przywspółczulną autonomicznego układu nerwowego. Układ przywspółczulny obniża stężenie glukozy we krwi poprzez stymulację wydzielania insuliny oraz syntezy glikogenu w wątrobie. Natomiast układ współczulny przyczynia się do podwyższenia stężenia glukozy we krwi za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, zwiększając glikogenolizę w wątrobie oraz hamując wydzielanie insuliny w trzustce. Pobudza także wydzielanie niektórych hormonów, np. adrenaliny, glukagonu i hormonu wzrostu, co pośrednio powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi. Z drugiej strony układ współczulny przyspiesza wnikanie glukozy do komórek mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej niezależnie od insuliny (Ziemia 2005). Istotną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy, zarówno za pośrednictwem mechanizmów insulinozależnych, jak i niezależnych od insuliny może odgrywać glukostatyczny mechanizm ośrodkowy (ang. *brain-centred glucoregulatory system* BCGS). Schwartz *i wsp.* proponują model, w którym homeostaza glukozy utrzymywana jest dzięki koordynacji i interakcji dwóch systemów: tradycyjnego opartego na wysepkach trzustkowych modelu homeostazy glukozy oraz opartego na ośrodkowym układzie nerwowym BCGS. Ponieważ systemy te mogą wzajemnie kompensować swoje dysfunkcje, aby rozwinął się stan cukrzycowy, konieczne jest zaburzenie obu tych systemów (Schwartz *i wsp.* 2013; van Praag *i wsp.* 2014).

### ***Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu tolerancji glukozy***

Właściwy poziom hormonów tarczycy jest istotny dla utrzymania homeostazy glukozy. Istnieje ścisłe powiązanie pomiędzy różnymi dysfunkcjami tarczycy a cukrzycą i to zarówno typu 1, jak i typu 2. Patofizjologiczne podstawy tej zależności nie są jeszcze w pełni wyjaśnione. Opierają się one na złożonej interakcji wspólnych szlaków sygnałowych (Duntas *i wsp.* 2011).

W przypadku cukrzycy typu 1 oraz autoimmunologicznych chorób tarczycy występuje powiązana **podatność genetyczna** (Duntas *i wsp.* 2011). Analiza genów osób z cukrzycą

typu 1 oraz osób cierpiących na autoimmunologiczne dysfunkcje tarczycy (choroby Hashimoto i Graves-Basedowa) wykazała wspólne genetyczne tło tych schorzeń. Większość wspólnych genów jest zaangażowana w regulację układu odpornościowego. Sugeruje to, że jego rozregulowanie odgrywa istotną rolę w podatności na cukrzycę typu 1, chorobę Hashimoto i chorobę Graves-Basedowa (Villano *i wsp.* 2009).

Na poziomie genomu wykazano również powiązanie hormonów tarczycy z cukrzycą typu 2. Zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 wiąże się z homozygotycznym polimorfizmem w genie D2. Potwierdza to rolę stężenia wewnątrzkomórkowego  $T_3$  w mięśniach szkieletowych, w patogenezie cukrzycy typu 2 (Dora *i wsp.* 2010).

Interesujące powiązanie chorób tarczycy z cukrzycą wykazano w badaniu określającym występowanie przeciwciał i rozpoznania klinicznego chorób w populacji chorych na cukrzycę typu 1. Najczęściej występującymi przeciwciałami były przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (aTG) (Barker *i wsp.* 2005).

Schöfl *i wsp.* (2002) wykazali udział **ośrodków podwzgórza** w indukowanej hipoglikemią aktywacji układu współczulnego i zwrócili uwagę na udział podwzgórza w kontroli stężenia glukozy. Podwzgórzowym czujnikiem wykrywającym sygnały substancji odżywczych i hormonów (czujnikiem stanu metabolicznego) jest kinaza białkowa aktywowana przez 5'AMP (AMPK). Zahamowanie jej aktywności obniża produkcję glukozy (Yang *i wsp.* 2010). López *i wsp.* (2010) zaobserwowali w modelu szczurzym, że zarówno nadczynność tarczycy, jak również podawanie  $T_3$  do komórek mózgowych obniża aktywność podwzgórzowej AMPK. Zatem podwzgórzowa hipertyreozą może skutkować obniżeniem aktywności AMPK i w konsekwencji obniżeniem produkcji glukozy. Duntas *i wsp.* (2011) zestawili skutki obniżenia aktywności podwzgórzowej AMPK przez hormony tarczycy. W efekcie zwiększony jest wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych a zmniejszona produkcja glukozy w wątrobie – tym samym zmniejszone jest stężenie glukozy we krwi. W trzustce zmniejszona jest sekrecja insuliny – następuje ogólne zmniejszenie poziomu insuliny w tkankach. Jednocześnie wrażliwość na insulinę w tkance tłuszczowej jest zwiększona.

Według Duntas *i wsp.* (2011) **wydzielanie insuliny** znajduje się pod bezpośrednią kontrolą hormonów tarczycy. W niedoczynności tarczycy indukowane glukozą wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  jest zredukowane. Mimo iż dane są niejednoznaczne, w nadczynności tarczycy reakcja komórek  $\beta$  indukowana glukozą lub aminami katecholowymi wydaje się być zwiększona. Podobnie Rochon *i wsp.* (2003) stwierdzili, że metabolizm glukozy u ludzi jest zależny od stanu tarczycy. Autorzy wykazali spadek zdolności insuliny do stymulowania wychwyty glukozy u osób z niedoczynnością tarczycy. W istocie obserwowano zarówno



zmniejszoną (Diaz *i wsp.* 1993; Stanická *i wsp.* 2005), jak i zwiększoną (Maratou *i wsp.* 2009) sekrecję insuliny w niedoczynności tarczycy. Podobnie w przypadku nadczynności tego gruczołu dane sugerują zwiększony (Maratou *i wsp.* 2010), prawidłowy lub obniżony poziom sekrecji insuliny (Peppia *i wsp.* 2010).

Badania Maratou *i wsp.* (2009) wykazały **insulinooporność** w niedoczynności tarczycy zarówno w postaci jawnej, jak i subklinicznej. Badania te wykazały również zmniejszoną translokację transporterów glukozy GLUT3 i GLUT4 do błony komórkowej monocytów w odpowiedzi na insulinę a w konsekwencji gorszy wychwyt glukozy. Natomiast w przypadku nadczynności tarczycy, zarówno w postaci jawnej jak i subklinicznej, wykazano **insulinooporność** oraz zwiększoną translokację GLUT3 i GLUT4 do błony monocytów w odpowiedzi na insulinę (Maratou *i wsp.* 2010). T<sub>3</sub> gwałtownie zwiększa wychwyt glukozy w hodowli komórek mięśni szkieletowych, wzmacniając działanie insuliny niezależnie od zwiększenia liczby cząsteczek GLUT4 na powierzchni komórek. Zachodzi to prawdopodobnie poprzez aktywację transporterów już znajdujących się na powierzchni komórki (Teixeira *i wsp.* 2012).

Nadczynność tarczycy wiąże się z insulinoopornością i należy do endokrynopatii wywołujących cukrzycę wtórną, która zwykle częściowo lub całkowicie ustępuje po wyleczeniu choroby podstawowej (Adamczyk i Myśliwiec 2009). W nadczynności tarczycy wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego jest zwiększone, podobnie zwiększona jest glukoneogeneza w wątrobie. Prowadzi to do hiperglikemii oraz zwiększonego poziomu insuliny i proinsuliny. Zwiększony jest także obwodowy wychwyt glukozy i metabolizm. Zwiększona wątrobowa glukoneogeneza wraz ze zwiększoną glikogenolizą stanowią główny element indukujący hiperinsulinemię (pomimo zwiększonego klirensu insuliny) i nietolerancję glukozy, a także rozwój obwodowej insulinooporności (Duntas *i wsp.* 2011). Oporny na insulinę wychwyt glukozy w tkance tłuszczowej w nadczynności tarczycy stwierdzili Dimitriadis *i wsp.* (2006b).

W przypadku niedoczynności tarczycy w warunkach spoczynkowych obserwowano zarówno insulinooporność nieodbiegającą od obserwowanej u osób klinicznie zdrowych (Dimitriadis *i wsp.* 2006b; Nada 2013; Owecki *i wsp.* 2006; Rochon *i wsp.* 2003), jak i insulinooporność zwiększoną (Stanická *i wsp.* 2005; Fernández-Real *i wsp.* 2006; B *i wsp.* 2015). W niedoczynności tarczycy wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego jest upośledzone. Wychwyt glukozy z krwi jest opóźniony i zmniejszony, tempo glukoneogenezy jest obniżone, a produkcja insuliny zmniejszona. Wychwyt glukozy w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej jest oporny na insulinę a przepływ krwi w tkance tłuszczowej jest w tej grupie chorych spowolniony (Brenta *i wsp.* 2009; Dimitriadis *i wsp.* 2006a). Także klirens

glukozy i insuliny jest zmniejszony. Co ciekawe, w niedoczynności tarczycy zmniejszona jest wątrobowa glukoneogeneza a zatem zmniejszone jest zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów z cukrzycą może to częściowo kompensować obwodową insulinooporność (Duntas *i wsp.* 2011). Zatem zarówno nadczynność jak i niedoczynność tarczycy mogą wywołać insulinooporność, choć mechanizmy prowadzące do tego stanu są różne.

Lambadiari *i wsp.* (2011) wykazali, że wzrost stężenia hormonów tarczycy nawet w prawidłowym zakresie wykazuje dodatnią zależność od insulinooporności. Autorzy zasugerowali, że „hormony tarczycy mogą być częścią patogenicznego mechanizmu odpowiedzialnego za metaboliczną dezorganizację we wczesnych etapach rozwoju cukrzycy typu 2”. Wiele doniesień wykazuje ujemny związek pomiędzy stężeniem wolnych hormonów tarczycy lub TSH (zależność dodatnia), w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem syndromu metabolicznego. Ze względu na hyperlipidemię i insulinooporność subkliniczna niedoczynność tarczycy jest silnie wiązana z syndromem metabolicznym (Roos *i wsp.* 2007; Ruhla *i wsp.* 2010; Lai *i wsp.* 2011; Kota *i wsp.* 2012).

W nadczynności tarczycy sekrecja i klirens metaboliczny glukagonu są większe niż u osób klinicznie zdrowych (Dimitriadis *i wsp.* 2011). Wyższe stężenia glukagonu, adrenaliny, kortyzolu i hormonu wzrostu u osób z niedoczynnością tarczycy niewyrównaną w porównaniu z tymi samymi osobami po wyrównaniu niedoczynności (w stanie eutyreozy) w badaniach z zastosowaniem klamry euglikemiczno-hyperinsulinemicznej zaobserwowali Stanická *i wsp.* (2005).

Na podstawie powyższego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że hormony tarczycy wpływają na metabolizm glukozy na wiele sposobów, na wielu poziomach i w wielu szlakach metabolicznych.

### **3.4. Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej**

Omawiając powyżej wybrane fizjologiczne efekty działania hormonów tarczycy, przedstawiono ich wpływ na metabolizm węglowodanów, a także zaangażowanie w mechanizmy kalorygenne związane z kształtowaniem tempa metabolizmu. Warto zatem zwrócić uwagę na istotny element dobowego wydatku energetycznego w postaci efektu termicznego wywołanego spożyciem posiłku. Zjawisko to angażuje oba typy opisywanych mechanizmów, zarówno te związane z mechanizmami kalorygennymi organizmu, jak i mechanizmy zaangażowane w metabolizowanie substancji odżywczych i utrzymanie homeostazy glukozy.

Spożycie posiłku powoduje wytworzenie ciepła (efekt termogeny), wynikające z reakcji metabolicznych (Lavoisier i Laplace 1784; Rubner 1902). Zjawisko to nazwano termogenezą

poposiłkową (TPP). Ten dodatkowy wydatek energetyczny stanowi istotny czynnik w kształtowaniu równowagi energetycznej organizmu, stanowiąc około 10% wartości dziennego spożycia posiłków (Woo *i wsp.* 1985). Zaburzenia termogenezy poposiłkowej rozważane są jako jedna z możliwych przyczyn otyłości (de Jonge i Bray 1997; Granata i Brandon 2002). Zwiększenie tempa metabolizmu jest znacznie większe, niż wynikałoby to z bilansu energetycznego związanego ze spożyciem posiłku. Na wydatek ten składa się energia, niezbędna w procesach transportu, trawienia, wchłaniania, przemian metabolicznych i magazynowania składników pokarmowych (Tappy i Jequier 1993; Thiebaud *i wsp.* 1983). Również dożylnie podanie substratów energetycznych powoduje zwiększenie tempa metabolizmu. W większości doniesień nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy wielkością TPP wywołanej spożyciem substratów energetycznych a ich dożylnym podaniem (Bennegård *i wsp.* 1984; Vernet *i wsp.* 1986; Stokes i Hill 1993).

Termogenne działanie głównych składników diety nie jest jednakowe. Największy wzrost wydatku energetycznego wywołuje spożycie białek, mniejszy zaś spożycie węglowodanów i tłuszczów (Gepner *i wsp.* 2015; Nair *i wsp.* 1983; Swaminathan *i wsp.* 1985; Tappy 1996). W ciągu 2,5 godzin w postaci ciepła zostaje uwolnione 6% całkowitej wartości energetycznej spożytej glukozy, 7% tłuszczów i aż 15% białek (Nair *i wsp.* 1983). Być może większa poposiłkowa termogeneza po spożyciu białek jest związana z ograniczoną możliwością ich magazynowania w organizmie, co powoduje konieczność ich szybkich przemian (Lejeune *i wsp.* 2006). Odmienny jest również czasowy przebieg reakcji termicznej na posiłek. Najszybciej występuje ona po spożyciu węglowodanów, natomiast najdłużej utrzymuje się po posiłku białkowym. TPP występuje w ciągu 30-60 min po spożyciu posiłku i może utrzymywać się przez kilka do kilkunastu godzin (Kozłowski *i wsp.* 1995). Co ciekawe, badania Clevenger *i wsp.* (2015) wskazały, że wielkość TPP wywołanej spożyciem posiłku bogatego w tłuszcze nie zależy od stopnia ich nasycenia.

TPP częściowo wynika z przemian metabolicznych dostarczonych substancji odżywczych (Tabela I) i określona została mianem **obligatoryjnej termogenezy poposiłkowej**.

**Tabela I.** Teoretyczne wartości termogenezy indukowanej substancjami odżywczymi według (Flatt 1977) w postaci % wartości kalorycznej spożytej substancji.

Rodzaj substancji odżywczej	Szlak przemian metabolicznych	Efekt termiczny (%)
Glukoza	Utleniona bezpośrednio	2
Glukoza	Zmagazynowana w postaci glikogenu i następnie utleniona	7
Tłuszcz	Utleniony bezpośrednio	2
Tłuszcz	Zmagazynowany i następnie utleniony	4
Białko	Przekształcone do aminokwasów i następnie utlenione	25
Białko	Zmagazynowane w postaci białka, następnie przekształcone do aminokwasów i utlenione	25

Poza szlakami przedstawionymi w tabeli I możliwa jest jeszcze lipogeneza wynikająca z nadmiaru glukozy - proces ten zużywa około 24% energii zawartej w glukozie. Uzyskiwany w badaniach termogeny efekt glukozy jest wynikiem trzech szlaków biochemicznych: bezpośredniego utleniania glukozy, utleniania glukozy uprzednio zmagazynowanej w postaci glikogenu oraz lipogenezy. Udział tego ostatniego procesu jest mniej istotny niż pozostałych dwóch (Golay *i wsp.* 1982).

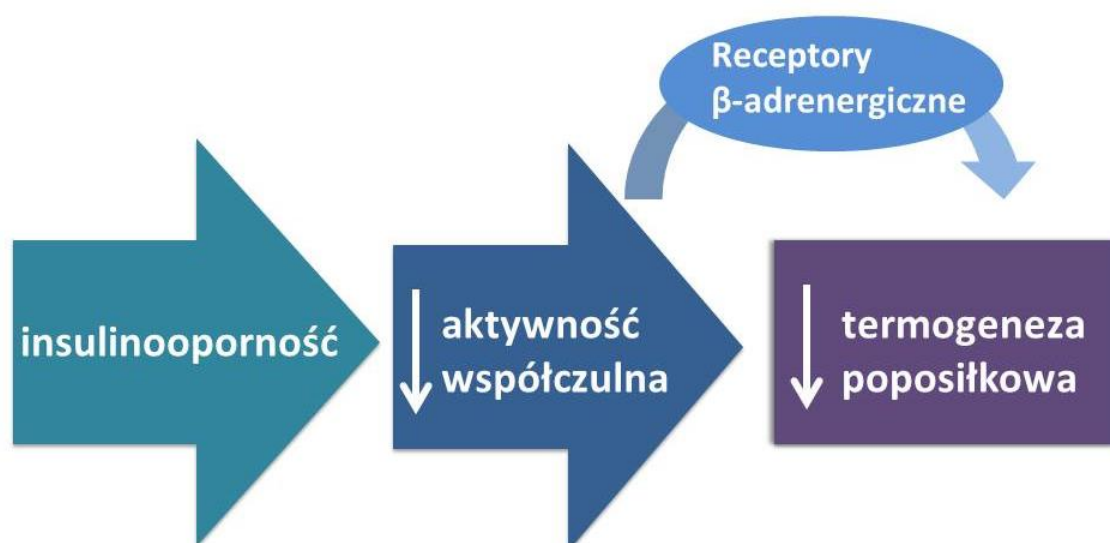
W licznych badaniach (DeFronzo *i wsp.* 1979; Ravussin i Bogardus 1982; Thiebaud *i wsp.* 1983) wykazano, że rzeczywista wartość termogenezy wywołanej spożyciem posiłku jest znacznie większa niż wartości prezentowane w tabeli I, co sugeruje istnienie dodatkowego komponentu – **fakultatywnej termogenezy poposiłkowej**. Jest to dodatkowy wydatek energetyczny wywołany prawdopodobnie przez kalorygenne reakcje neurohormonalne, związane ze spożyciem posiłku. Fakultatywna TPP przynajmniej częściowo odbywa się w mięśniach szkieletowych (Astrup *i wsp.* 1987; Simonsen *i wsp.* 1995; L. Tappy 1996).

W dostępnych publikacjach wskazano kilka czynników, które wiążane są z fakultatywną termogenezą poposiłkową. W przypadku posiłków białkowych lub tłuszczowych wydzielany jest działający kalorygenie glukagon (Vansant *i wsp.* 1991). Również wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych może powodować zwiększenie rozpraszania energii w postaci ciepła (Kozłowski *i wsp.* 1995). Po spożyciu węglowodanów ma miejsce aktywacja współczulnego układu nerwowego. Wydzielana jest kalorygenna noradrenalina (Oomen *i wsp.* 2005; Schwartz *i wsp.* 1988; Stob *i wsp.* 2007; Tentolouris *i wsp.* 2003) oraz w późnej fazie adrenalina (Astrup, Madsen *i wsp.* 1986; Astrup, Bülow *i wsp.* 1986; Cryer 1993). Aminy te przypuszczalnie odgrywają istotną rolę w poposiłkowej termogenezie (Cryer 1993; Oomen *i wsp.* 2005). Wnioskowana jest również rola nerwowego układu przywspółczulnego (Nacht *i wsp.* 1987), a także wydzielanej w odpowiedzi na spożycie węglowodanów insuliny. Insulina odgrywa istotną rolę w kształtowaniu fakultatywnej części termogenezy (Segal *i wsp.* 1992; Tataranni *i wsp.* 1995; Tappy 1996). Dla przykładu, insulina stymuluje aktywność pompy sodowej w adipocytach. W przypadku insulinooporności aktywność pompy jest istotnie mniejsza, podobnie jak ma to miejsce w przypadku transportu glukozy (Mott *i wsp.* 1985). Jest to dodatkowa funkcja insuliny, oprócz roli jaką odgrywa poprzez regulację wychwytu glukozy w kształtowaniu obligatoryjnej termogenezy poposiłkowej. W oczywisty sposób spożycie posiłku mieszanego powoduje równoczesne uruchomienie wszystkich tych mechanizmów.

Ponieważ według zasad prawidłowego żywienia głównym źródłem energii powinny być węglowodany (50–70%) (Jarosz 2012), wiele badań poświęcono termogenezie wywołanej ich spożyciem. W badaniach termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów,

często stosowanym modelem jest podawanie glukozy (termogeny efekt glukozy – TEG). W pracy przeglądowej (Granata i Brandon 2002), analizującej rozbieżności wybranych wyników i metodyki badań dotyczących termogennego efektu posiłku, w 9 na 51 analizowanych prac badawczych stosowano doustne spożycie glukozy jako model posiłku.

Wyniki badań dotyczących termogenezy poposiłkowej nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy negują znaczenie układu współczulnego (Vernet *i wsp.* 1987; Seaton *i wsp.* 1984), przywspółczulnego (Sekhar *i wsp.* 1998), jak też rolę insuliny (Goulet *i wsp.* 2010) w kształtowaniu fakultatywnej TPP. Mimo to wielu autorów (de Jonge i Bray 1997; Tappy 1996; Landsberg 1990; Watanabe *i wsp.* 2006) zgadza się, że oporność na insulinę powoduje słabszą aktywację nerwowego układu współczulnego, a w konsekwencji zmniejszoną poposiłkową termogenezę. Współczulny układ nerwowy pobudza termogenezę za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Blokada tych receptorów powoduje znaczącą redukcję wielkości TPP (Acheson *i wsp.* 1983), natomiast stymulacja znacząco jej zwiększenie (Stob *i wsp.* 2007). Na podstawie przedstawionych wyżej informacji mechanizm kształtowania fakultatywnej części termogenezy poposiłkowej można zobrazować zaproponowanym przez autora niniejszej pracy poniższym schematem (Ryc. 2).



Ryc. 2. Mechanizm regulacji fakultatywnej części termogenezy poposiłkowej.

Wątpliwości co do słuszności założeń powyższego mechanizmu nasuwają wyniki badań Galgani i Ravussin (2012). Termogeny efekt glukozy w doustnym teście obciążenia glukozą znakowaną trytem, w grupie osób z insulinoopornością był tylko nieco zmniejszony, w porównaniu do grupy insulino-wrażliwej. Różnica ta po przeliczeniu uzyskanych wartości na beztłuszczową masę ciała stała się nieistotna.

Wiele badań wykazało zmniejszoną TPP u osób starszych (Golay *i wsp.* 1983; Thörne i Wahren 1990). Zmiany te można przypisać obniżeniu wraz z wiekiem wrażliwości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (Kerckhoffs *i wsp.* 1998; Lomsadze *i wsp.* 2011). Badania Hart *i wsp.* (2009) wskazują na zwiększoną u osób starszych aktywność nerwów współczulnych mięśni szkieletowych (*muscle sympathetic nerve activity* - MSNA) z jednoczesnym zmniejszeniem wrażliwości receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Natomiast Schwartz *i wsp.* (1990) zaobserwowali u osób starszych istotnie podwyższone stężenie noradrenaliny we krwi tętniczej i zmniejszoną TPP w porównaniu z osobami młodymi. Także wzrastająca z wiekiem insulinooporność (Stout 1994; Ikegami *i wsp.* 1997), może być przyczyną zmniejszenia się poposiłkowej termogenezy. Warto dodać, że niektórzy autorzy (Ferrannini *i wsp.* 1996) postępujące wraz z wiekiem zmiany wrażliwości na insulinę wiążą ze zmianą składu ciała.

TPP jest większa u osób aktywnych w porównaniu z osobami prowadzącymi siedzący tryb życia (Lundholm *i wsp.* 1986; Burkhard-Jagodzinska *i wsp.* 1999; Smorawiński *i wsp.* 2000). Powszechnie przyjmuje się, że trening fizyczny obniża aktywność współczulnego układu nerwowego (Leosco *i wsp.* 2013), co powinno zmniejszać TPP. Z drugiej strony, z aktywnością fizyczną wiąże się również zwiększona wrażliwość tkanek na aminy katecholowe (Hartley *i wsp.* 1972; Hong *i wsp.* 2014; Polak *i wsp.* 2005), oraz insulinę (Polak *i wsp.* 2005; Álvarez *i wsp.* 2014; O'Neill 2013), co może stanowić wyjaśnienie zwiększonej TPP.

### ***Rola hormonów tarczycy w kształtowaniu TPP***

W dostępnym piśmiennictwie nie wyjaśniono roli hormonu tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej. Zagadnieniu temu poświęcono zaledwie kilka doniesień, a dotychczasowe wyniki dotyczące TPP w zaburzeniach czynności tarczycy są niejednoznaczne. Acheson *i wsp.* (1984) nie zaobserwowali różnic w termogennej reakcji na posiłek mieszany pomiędzy grupą osób w stanie eutyreozy oraz grupą ze sztucznie indukowaną łagodną hypertyreozą. Podobnie Randin *i wsp.* (1986) nie zaobserwowali istotnej różnicy pomiędzy termogennym efektem glukozy (TEG) u osób z hypertyreozą, przed i po leczeniu, jak również osób klinicznie zdrowych. Al-Adsani *i wsp.* (1997) także nie zaobserwowali różnic w TEG pomiędzy stanami eutyreozy a wywołanymi okresowo stanami hypotyreozy i hypertyreozy u tych samych pacjentów.

Przedstawione wyniki nie potwierdzają roli hormonów tarczycy w kształtowaniu poposiłkowej termogenezy. Wydaje się to niezrozumiałe, biorąc pod uwagę udział hormonów tarczycy w kształtowaniu tempa metabolizmu, ich decydujący wpływ na wielkość termogenezy oraz rolę, jaką odgrywają w regulacji metabolizmu węglowodanów.

### 3.5. Współdziałanie hormonów tarczycy i amin katecholowych

U osób dorosłych obserwuje się nadmierną aktywność przy nadczynności tarczycy i ospałość w przypadku niedoczynności (Gardner i Shoback 2011). Hormony tarczycy zwiększają liczbę receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w sercu, mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej i limfocytach, bez wpływania na sekrecję amin katecholowych. Dodatkowo nasilają działanie amin katecholowych na poziomie postreceptorowym – zwiększają wrażliwość na aminy (Gardner i Shoback 2011; Bursuk 2012). Interakcja hormonów tarczycy z katecholaminami stanowi jedną z trzech opisywanych przez Alkemade (2010) możliwych ścieżek, za pośrednictwem których hormony tarczycy wywołują w organizmie metaboliczne zmiany, co opisano w Rozdziale 2. Wstępu niniejszej pracy.

W nadczynności tarczycy liczba receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w komórkach tkanki tłuszczowej jest zwiększona 2-krotnie, 10-krotnie zwiększona jest ich wrażliwość oraz 2-krotnie zwiększona jest ich odpowiedź lipolityczna indukowana noradrenaliną (Wahrenberg *i wsp.* 1994). Wykazano również, że nadczynność tarczycy wiąże się z 3-krotnym wzrostem liczby receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w adipocytach i 15-krotnym zwiększeniem ich wrażliwości. Jednocześnie liczba receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych pozostała niezmienną (Hellström *i wsp.* 1997). Zwiększona ekspresja receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych tylko częściowo wyjaśnia zwiększoną odpowiedź lipolityczną na noradrenalinę. Kolejnym elementem wpływającym na zwiększenie odpowiedzi na noradrenalinę, zmodyfikowanym w stanie nadczynności tarczycy jest poziom postreceptorowy. Na chwilę obecną nie udało się jednoznacznie określić, który/re z enzymów są za to odpowiedzialne (Hellström *i wsp.* 1997). Z nadczynnością tarczycy związany jest wzrost gęstości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych we wszystkich typach włókien mięśni szkieletowych człowieka, ale w naczyniach ich liczba pozostaje bez zmian. Jednak nie wykazano zwiększonej odpowiedzi w postaci produkcji mleczanu i innych metabolitów na selektywnego agonistę receptorów  $\beta$ –izoproterenol (Martin *i wsp.* 1992). Trójiodotyronina zwiększa ekspresję  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazy, receptorów  $\beta$ -adrenergicznych oraz zmniejsza stężenie hamującego białka przekąźnikowego G-Gi (Gardner i Shoback 2011).

Natomiast u osób z niedoczynnością tarczycy, liczba receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w tkance tłuszczowej oraz ich powinowactwo do agonistów pozostaje bez zmian. Jednak odpowiedź lipolityczna na pobudzenie katecholaminami jest zredukowana o 50% - jest to spowodowane głównie zmianami na poziomie postreceptorowym (Wahrenberg *i wsp.* 1994). Nedvidkova *i wsp.* (2004) również wykazali słabszą odpowiedź na stymulację lipolizy za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u osób z niedoczynnością tarczycy.

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że hormony tarczycy są niezbędne dla osiągnięcia właściwej reakcji metabolicznej na pobudzenie przez katecholaminy. Zarówno na poziomie receptorowym, jak również postreceptorowym szlaków sygnałowych (szczególnie tych inicjowanych przez receptory typu  $\beta$ ) (Hellström *i wsp.* 1997; Wahrenberg *i wsp.* 1994). Zaproponowany w niniejszej pracy mechanizm regulacji fakultatywnej części termogenezy poposiłkowej (Ryc. 3., str. 28) zakłada istotną rolę receptorów w kształtowaniu właściwej termogenezy. Współdziałanie hormonów tarczycy i amin katecholowych w kształtowaniu właściwej reakcji na pobudzenie, za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych stanowi argument przemawiający za istotną rolą hormonów tarczycy w kształtowaniu odpowiedzi termicznej na spożycie posiłku, założoną w niniejszej pracy.

#### **4. Niedoczynność tarczycy**

Główne zaburzenia kliniczne gruczołu tarczowego wynikają z jego nadczynności (hypertyreozy) lub niedoczynności (hypotyreozy), wola lub nowotworu. Jednak niewłaściwy poziom hormonów tarczycy w komórkach organizmu może wystąpić także przy prawidłowo funkcjonującym gruczole tarczowym.

„Niedoczynnością tarczycy nazywa się zespół objawów klinicznych, wywołanych niedoborem bądź brakiem  $T_4$  i/lub - rzadko -  $T_3$ , czego następstwem może być niedostateczna ekspresja  $T_3$  w komórkach ustroju. Czasami występują zaburzenia metabolizmu obwodowego  $T_4$  i wewnątrzkomórkowego wytwarzania  $T_3$ , mimo prawidłowej produkcji  $T_4$  w tarczycy. Stan taki wyraża się również objawami klinicznymi niedoczynności tarczycy”. (Lewiński *i wsp.* 2002)

Niedoczynność tarczycy jest najczęstszą chorobą gruczołu tarczowego. Szacuje się, że choruje na nią około 2% Polaków (Ponichtera i Borowiak 2008). Hypotyreoza występuje około pięć razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania tej choroby rośnie wraz z wiekiem. Uważa się, że występuje u około 5% populacji po 60 roku życia (Lewiński *i wsp.* 2002). Schorzenie to klasyfikuje się następująco: 1) choroby gruczołu tarczowego (pierwszorzędowa niedoczynność tarczycy); 2) brak stymulacji TSH z przysadki (drugorzędowa niedoczynność tarczycy); 3) dysfunkcja podwzgórza (trzeciorzędowa niedoczynność tarczycy); 4) obwodowa oporność na działanie hormonów tarczycy.

Dodatkowo można niedoczynność tarczycy sklasyfikować jako przebiegającą z wolem lub bez. Jednak nie jest to podział precyzyjny, gdyż autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (typu Hashimoto) może przebiegać zarówno w obecności wola jak i bez niego (Gardner i Shoback 2011).



Niedoczynność tarczycy wynika z niedoboru hormonów tarczycy, co powoduje uogólnione spowolnienie procesów metabolicznych, ze zwolnieniem czynności serca i zmniejszeniem zużycia tlenu. Występuje również odkładanie glikozaminoglikanów w przestrzeniach międzykomórkowych (szczególnie w skórze i w mięśniach szkieletowych) - w skrajnych przypadkach wywołując obraz obrzęku śluzowego (*myxedema*). Objawy kliniczne niedoboru hormonów tarczycy u osób dorosłych przedstawiono w tabeli II. Należy zaznaczyć, że są one odwracalne dzięki zastosowaniu leczenia (Gardner i Shoback 2011).

**Tabela II. Podstawowe objawy kliniczne niedoczynności tarczycy (Brook i Matshall 2000).**

<b>Wygląd</b>	Przyrost masy ciała, szorstka skóra, suche włosy, ochrypliły głos, opuchnięta twarz i dłonie (obrzęk śluzowaty), może występować wole
<b>Dyspozycja</b>	Uczucie zimna, szczególnie w kończynach, senność i depresja
<b>Czynność nerwowo-mięśniowa</b>	Zmienione odruchy ścięgna: prawidłowy skurcz powolny rozkurcz; uogólnione osłabienie mięśni szkieletowych, parestezje
<b>Czynność serca</b>	Zmniejszona objętość wyrzutowa serca, wolne tętno
<b>Inne</b>	Zaburzenia miesiączkowania

Leczenie pierwszorzędowej niedoczynności tarczycy polega na substytucji preparatami lewotyroksyny, dawką tak dobraną, aby stężenie TSH oraz  $T_4$  we krwi mieściło się w granicach normy - eutyreoza. Aktualny zakres referencyjny TSH wynosi pomiędzy 0,35 mIU/l a 5,0 mIU/l a w niektórych laboratoriach górna granica normy jest nawet wyższa: 5,5 mIU/l. Obecnie niektórzy endokrynolodzy postulują obniżenie górnej granicy normy dla TSH do 3,5 mIU/l, jako bardziej właściwej. Zakres wartości referencyjnych dla  $fT_4$  wynosi: 9 – 25 pmol/l, a  $fT_3$  2,9 – 8,9 pmol/l.

Występuje również subkliniczna postać niedoczynności tarczycy, charakteryzująca się stanem łagodnie podwyższonego poziomu TSH (nieprzekraczającego 10 mIU/l), przy stężeniu  $fT_4$  i  $fT_3$  w granicach normy. Ze względu na brak wyraźnych objawów klinicznych (poza pogorszonym profilem lipidowym), ta postać choroby wykrywana jest jedynie za pomocą testów biochemicznych. Ze względu na upośledzenie metabolizmu lipidów, zaleca się w takim przypadku leczenie  $T_4$  w celu poprawy wskaźników lipidowych (Baldini *i wsp.* 2009; Meier *i wsp.* 2001), aczkolwiek nie wszyscy autorzy zgadzają się z takim podejściem (Gawlik *i wsp.* 2015). Endokrynolodzy prowadzący terapię biorą pod uwagę stan całościowy pacjenta, a nie tylko poziom hormonów w osoczu krwi.

Warto również odnieść się do kwestii nazewnictwa, na co zwraca uwagę na swoim portalu „Endokrynologia” dr med. Jacek Belowski. W przypadku nadmiaru hormonów tarczycy w organizmie, nazewnictwo wyraźnie określa różnymi pojęciami poziom wydzielania hormonów i skutki ich nadmiaru (nadczynność tarczycy vs tyreotoksykoza). Natomiast w przypadku niedoboru hormonów tarczycy termin „niedoczynność tarczycy” ma znaczenie

dwojakie. Oznacza zarówno poziom wydzielania hormonów przez gruczoł (stan funkcjonalny tarczycy), jak i skutek zbyt małej ilości hormonów tarczycy. W związku z tym często stosuje się pojęcia niedoczynności: niewyrównanej (niedoczynność z objawami niedoboru hormonów) i wyrównanej (bez niedoboru hormonów, które zostały „wyrównane” lekami) (Belowski 2007).

## Założenia i cele pracy

Jak wynika z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa, hormony tarczycy biorą udział w utrzymaniu homeostazy glukozy. Odgrywają przy tym istotną rolę zarówno w utrzymaniu prawidłowego poziomu insuliny, jak również w kształtowaniu właściwej wrażliwości tkanek na insulinę. Wiele prac wskazuje na pogorszoną tolerancję glukozy w jawnych dysfunkcjach tarczycy.

Hormony tarczycy zwiększają liczbę receptorów  $\beta$ -adrenergicznych między innymi w mięśniach szkieletowych. Są także niezbędne dla uzyskania właściwej reakcji na pobudzenie receptorów tego rodzaju.

Wiadomym jest, że to właśnie hormony tarczycy są elementem decydującym o poziomie termogenezy fakultatywnej oraz że odgrywają kluczową rolę w regulacji tempa spoczynkowej przemiany materii. Warto przypomnieć również, że te same molekularne mechanizmy zwiększające wydatkowanie energii mogą funkcjonować w wielu rodzajach termogenezy, wywoływanych przez różne czynniki (Kim 2008).

Mimo to w nielicznych, dostępnych publikacjach nie wykazano roli hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej. Co więcej, na podstawie dostępnych wyników badań można odnieść wrażenie, że te kluczowe dla termoregulacji hormony nie są w żadnym stopniu zaangażowane w mechanizmy termogenezy wywołanej spożyciem posiłku. Zakładając poprawność zaproponowanego mechanizmu regulacji fakultatywnej części termogenezy poposiłkowej, czyli znaczenia wrażliwości na insulinę oraz aktywności współczulnej (za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych), udział hormonów tarczycy wydaje się oczywisty.

Poziom hormonów tarczycy powinien wpływać również na wielkość i tempo obligatoryjnej części termogenezy poposiłkowej. Wynika to z faktu przyspieszania przez hormony tarczycy tempa wchłaniania i metabolizowania substancji odżywczych, pobudzania motoryki jelit oraz zwiększania tempa transportu glukozy, zarówno w jelitach jak i w komórkach tkanek docelowych.

W związku z powyższym założono, że:

1. hormony tarczycy mają wpływ na kształtowanie termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów;
2. niedobór hormonów tarczycy skutkuje zmniejszoną termogenezą poposiłkową (co mogłoby wynikać z insulinooporności oraz osłabionej reakcji na pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych);

3. przywrócenie eutyreozy poprzez leczenie substytucyjne lewotyroksyną osób z niedoczynnością tarczycy przynosi znaczącą poprawę mechanizmów termogennych i w konsekwencji przywraca prawidłową termogenezę poposiłkową.

Badania zaprojektowano tak, aby ich wyniki umożliwiły weryfikację założeń. Sformułowano trzy cele główne pracy:

1. Porównanie wielkości termogenezy poposiłkowej w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.
2. Porównanie tolerancji glukozy w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.
3. Porównanie reakcji adrenergicznej na spożycie glukozy w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.

## Materiały i metody

### *Model badawczy*

Sprawdzonym modelem w badaniach termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów jest pomiar wydatku energetycznego podczas standardowego doustnego testu tolerancji glukozy (Al-Adsani *i wsp.* 1997; Vansant *i wsp.* 1991; Ziembra 2005). Wartość energetyczna glukozy spożywanej w takim badaniu (75g glukozy – 290 kcal) odpowiada spożyciu posiłku.

W celu określenia roli hormonów tarczycy w kształtowaniu TEG porównano jej wielkość w tych samych warunkach eksperymentalnych u osób zdrowych, osób z rozpoznąną niedoczynnością tarczycy przed podjęciem leczenia oraz osób z niedoczynnością tarczycy wyrównaną za pomocą terapii hormonalnej lewotyroksyną.

Dla właściwej oceny mierzonych wskaźników w badaniach wzięły udział dwie grupy kontrolne kobiet klinicznie zdrowych. Kobiety zdrowe dobrano indywidualnie pod względem cech antropometrycznych do kobiet z hypotyreozą. Konsekwencją tego było utworzenie dwóch grup kontrolnych: odrębnej dla grupy kobiet z niedoczynnością tarczycy nowo zdiagnozowaną i odrębnej dla grupy kobiet leczonych.

### **1. Charakterystyka badanych grup**

Kobiety z niedoczynnością tarczycy włączane były do badań w trybie ciągłym, po diagnostyce przeprowadzonej przez lekarza specjalistę – endokrynologa z wieloletnim doświadczeniem. Diagnostyka obejmowała: wywiad medyczny, ocenę poziomu hormonów (TSH, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>) oraz indywidualnie (zgodnie z decyzją lekarza) ocenę poziomu przeciwciał aTPO, aTG, badanie USG i inne. W badaniach brały udział kobiety ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy, których stężenia TSH, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> we krwi różniły się - czasem znacznie (TSH: 0,77-3,32 mIU/l; fT<sub>3</sub>: 3,52-4,31 ng/l; fT<sub>4</sub>: 10,49-18,36 ng/l). Kobiety w dniu badania znajdowały się w różnych fazach cyklu miesięcznego, różniły się również stanem funkcjonalnym jajników (np. zespół wielotorbielowatych jajników). Ponadto pacjentki charakteryzowały się niedoczynnością tarczycy o różnej etiologii. Należy podkreślić, że wszystkie te potencjalnie zakłócające wyniki badań czynniki nie różnicowały kierunków i wielkości opisanych reakcji. Próby podzielenia badanych na bardziej ujednocicone pod względem charakterystyki schorzenia podgrupy nie wykazały różnic. Dlatego wszystkie osoby niezależnie od rodzaju schorzenia były oceniane łącznie.

Test obciążenia glukozą przeprowadzono ogółem u 115 kobiet. Jednakże z udziału w badaniach wykluczono osoby z poważnymi schorzeniami metabolicznymi i innymi

schorzeniami poza dysfunkcją tarczycy, które mogłyby zaburzyć wyniki badań (choroby mogące wpływać na podstawowy wydatek energetyczny, cukrzyca, poważne choroby serca, wątroby). Także osoby, które nie potrafiły przystosować się do oddychania przez ustnik aparatu do analizy gazów oddechowych, zostały z badań wykluczone, ponieważ uzyskane w takim badaniu wyniki były niewiarygodne. W badaniach wzięły udział kobiety rekreacyjnie uprawiające aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności, co stwierdzono w wywiadzie. Osoby trenujące regularnie były wykluczane z udziału w badaniach, gdyż mogłoby to istotnie wpłynąć na uzyskane wyniki wydatku energetycznego, tolerancji glukozy, jak też reakcji adrenergicznej na obciążenie glukozą. W rezultacie do badań zakwalifikowano 100 kobiet w czterech różnych grupach. W dalszej części pracy grupy oznaczono następującymi skrótami:

Grupa **NR** - grupa z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną, przed podjęciem leczenia;

Grupa **KNR** - grupa kontrolna osób klinicznie zdrowych, dobrana dla grupy NR;

Grupa **NL** - grupa leczona z farmakologicznie wyrównaną niedoczynnością tarczycy;

Grupa **KNL** - grupa kontrolna osób klinicznie zdrowych, dobrana dla grupy NL.

W tabelach III-V przedstawiono charakterystykę badanych grup z uwzględnieniem cech antropometrycznych, stężenia we krwi TSH, hormonów tarczycy oraz profilu lipidowego. Przedstawiono również poziom istotności różnic w stężeniach wskaźników pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy, a właściwymi grupami kontrolnymi kobiet zdrowych. W badaniach wzięły udział dwie grupy kobiet z niedoczynnością tarczycy:

#### 1. Kobiety nowo zdiagnozowane, przed podjęciem leczenia farmakologicznego (NR)

Grupa pierwsza liczyła 32 kobiety z nowo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR). Test obciążenia glukozą przeprowadzono w krótkim czasie po postawieniu diagnozy przez lekarza endokrynologa, po czym - dopiero wtedy - chore podejmowały zalecaną terapię. Grupę kontrolną (KNR) stanowiły 32 zdrowe kobiety dobrane pod względem wieku i wskaźnika masy ciała [Body Mass Index – BMI]. Charakterystykę tych dwóch grup przedstawiono w tabeli III.

**Tabela III. Charakterystyka kobiet zdrowych (KNR) oraz kobiet z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną (NR), podano wartości średnie ( $\pm$ SE)**

BADANE	KNR	NR	Wartość P
Liczebność	32	32	-
Wiek [lata]	38,00 $\pm$ 1,68	38,00 $\pm$ 2,16	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,61 $\pm$ 0,90	29,00 $\pm$ 0,91	NS
TSH [mIU/l]	1,79 $\pm$ 0,13	5,11 $\pm$ 0,34	<0,0001
fT <sub>3</sub> [ng/l]	3,25 $\pm$ 0,07	1,23 $\pm$ 0,06	<0,0001
fT <sub>4</sub> [ng/l]	12,37 $\pm$ 0,30	7,27 $\pm$ 0,32	<0,0001
Trójglicerydy [mg/dl]	51,64 $\pm$ 4,96	56,52 $\pm$ 2,85	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	140,90 $\pm$ 4,70	125,87 $\pm$ 4,70	NS
Cholesterol HDL [mg/dl]	50,75 $\pm$ 1,81	42,71 $\pm$ 2,15	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	91,44 $\pm$ 3,92	71,89 $\pm$ 4,71	NS

## 2. Kobiety z farmakologicznie wyrównanym poziomem hormonów tarczycy (NL)

Grupa druga (NL) obejmowała 18 kobiet z niedoczynnością tarczycy. Kobiety w celu utrzymania prawidłowego poziomu hormonów tarczycy leczone były **co najmniej** od 3 lat syntetyczną L-tyroksyną (w dawce od 25µg do 150µg na dobę). Grupa kontrolna (KNL) składała się z 18 zdrowych kobiet dobranych pod względem wieku i BMI. Charakterystykę tych grup przedstawiono w poniższej tabeli IV.

**Tabela IV. Charakterystyka kobiet zdrowych (KNL) oraz kobiet z niedoczynnością tarczycy leczoną (NL), podano wartości średnie (±SE)**

BADANE	KNL	NL	Wartość P
Liczebność	18	18	-
Wiek [lata]	39,72±2,85	40,17 ±3,06	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,22±1,37	28,51 ±1,13	NS
TSH [mIU/l]	1,99±0,22	2,16 ±0,19	NS
fT <sub>3</sub> [ng/l]	4,11±0,07	3,95 ±0,05	NS
fT <sub>4</sub> [ng/l]	13,81±0,66	14,58 ±0,53	NS
Trójglicerydy [mg/dl]	65,89±7,14	66,61 ±6,43	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	145,89±6,48	144,61 ±8,53	NS
Cholesterol HDL [mg/dl]	47,56±3,18	46,10 ±3,93	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	88,84±5,49	82,24 ±6,70	NS

## 3. Porównanie grup kobiet z leczoną (NL) i rozpoznaną (NR) niedoczynnością tarczycy

Porównanie charakterystyki 32 kobiet nowo zdiagnozowanych (NR) z grupą 18 kobiet leczonych (NL) przedstawiono w tabeli V. Grupy nie różniły się pomiędzy sobą pod względem średniego wieku i BMI, również ich wskaźniki lipidogramu były podobne. Pozwoliło to na przedstawione w dalszym toku niniejszej pracy, porównania reakcji tych dwóch grup pomiędzy sobą.

**Tabela V. Istotność różnic pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami charakteryzującymi grupy kobiet z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną (NR) oraz leczoną (NL)**

BADANE	NR	NL	Wartość P
Liczebność	32	18	-
Wiek [lata]	38,00 ±2,16	40,17 ±3,06	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,00 ±0,91	28,51 ±1,13	NS
TSH [mIU/l]	5,11 ±0,34	2,16 ±0,19	<0,0001
fT <sub>3</sub> [ng/l]	1,23 ±0,06	2,83 ±0,08	<0,0001
fT <sub>4</sub> [ng/l]	7,27 ±0,32	12,86 ±0,46	<0,0001
Trójglicerydy [mg/dl]	56,52 ±2,85	66,61 ±6,43	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	125,87 ±4,70	144,61 ±8,53	NS
Cholesterol HDL [mg/dl]	42,71 ±2,15	46,10 ±3,93	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	71,89 ±4,71	82,24 ±6,70	NS

W charakterystyce badanych grup podano informacje o ich profilu lipidowym (stężenie we krwi trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL i LDL). Nie stanowi to przedmiotu zainteresowania niniejszej rozprawy, warto jednak

zauważyć, że nie ma istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL) i kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) we wskaźnikach lipidogramu.

Dotyczy to również średniego stężenia frakcji HDL cholesterolu we krwi, który w grupie kobiet nowo zdiagnozowanych (NR) ( $42,71 \pm 2,15$  mg/dl), jest poniżej granicy normy ( $<45$  mg/dl). W wielu badaniach wykazano silną zależność pomiędzy poziomem hormonów tarczycy i TSH a profilem lipidowym (Roos *i wsp.* 2007; Ruhla *i wsp.* 2010; Lu *i wsp.* 2011). Santos-Palacios *i wsp.* (2013) wykazali dodatnią zależność pomiędzy TSH a cholesterolem całkowitym, trójglicerydami i frakcją LDL cholesterolu oraz zależność ujemną pomiędzy TSH a frakcją HDL cholesterolu. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają zależność pomiędzy czynnością tarczycy a profilem lipidowym (Khazan *i wsp.* 2014).

Zależności takiej nie stwierdzono również w przypadku kobiet biorących udział w niniejszych badaniach. Prawidłowe wartości wskaźników lipidowych w grupie kobiet leczonych (NL) mogą być również konsekwencją długotrwałej terapii L-tyroksyną, co potwierdzają niektóre wyniki badań (Del Busto-Mesa *i wsp.* 2015; Gluovic *i wsp.* 2015).

## 2. Deklaracja etyczna

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego NR KB/178/2008.

Zgodnie z Deklaracją Helsińską (nowelizacja z 19 października 2013r.), wszystkie osoby biorące udział w badaniach (zarówno osoby z niedoczynnością tarczycy, jak i osoby zdrowe) zostały szczegółowo poinformowane o przebiegu i celu badania oraz świadomie wyraziły na nie pisemną akceptację.

## 3. Protokół badawczy

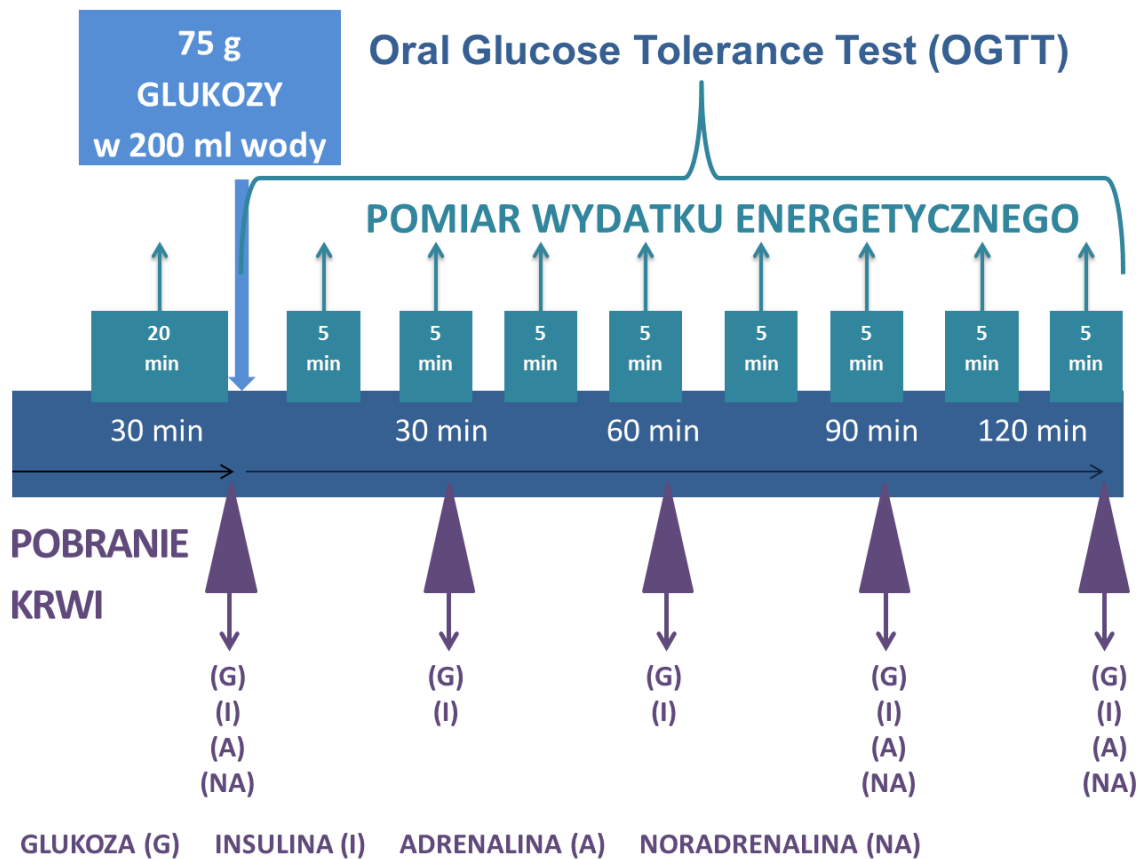
Badania prowadzono w klimatyzowanej pracowni Zakładu Fizjologii Stosowanej, w temperaturze komfortu cieplnego ( $\sim 25^{\circ}\text{C}$ ). Osoby uczestniczące w badaniach zgłaszały się do pracowni na czczo w godzinach rannych. Po przeprowadzeniu wstępnego wywiadu oraz uzyskaniu pisemnej zgody na udział w badaniu przystępowano do właściwej procedury.

Badanym zakładano cewnik do żyły odłokciowej, po czym następował co najmniej 30-minutowy okres spoczynku w pozycji leżącej. Po tym czasie przeprowadzano pomiar wydatku energetycznego w celu określenia SPM. Następnie pobierano próbkę krwi w celu oznaczenia podstawowego stężenia: glukozy (Glu), insuliny (Ins), adrenaliny (A) oraz noradrenaliny (NA). Z pobranej próbki krwi oznaczano poziom glikemii i poddawano ocenie. Tylko kobiety charakteryzujące się normoglikemią na czczo kwalifikowano do dalszej części badania. Przeprowadzano standardowy 2-godzinny, doustny test tolerancji glukozy (OGTT –



ang. Oral Glucose Tolerance Test). Badane spożywały roztwór 75g glukozy w 200 ml letniej wody, po czym w 30., 60., 90. i 120. minucie testu pobierano próbki krwi w celu pomiaru stężenia glukozy oraz insuliny. Stężenie amin katecholowych A i NA oznaczano w próbkach z 90. i 120. minuty trwania testu, ponieważ w drugiej godzinie testu poziom NA jest najwyższy (Mathias *i wsp.* 1989).

Test obciążenia glukozą przeprowadzano w pozycji leżącej. W celu oznaczenia SPM pomiary prowadzono w sposób ciągły przez 20 minut przed podaniem glukozy. Natomiast w celu określenia wydatku energetycznego, wynikającego ze spożycia glukozy, prowadzono pomiary przez ostatnie 5 minut każdego kwadransa trwania testu (Ryc. 3).



Ryc. 3. Schemat badania – test tolerancji glukozy z jednoczesnym pomiarem wydatku energetycznego. Strzałkami oznaczono czas pomiarów wydatku energetycznego i pobierania próbek krwi.

## 4. Obliczenia

### *Termogenny Efekt Glukozy*

Na podstawie uzyskanych wyników – wielkości wydatku energetycznego (WE) w punktach czasowych badania – wykreślono krzywą wydatku energetycznego w czasie. Następnie obliczono wielkość TEG, jako pole pod krzywą wydatku energii podczas trwania testu, korzystając z metody trapezów całkowania numerycznego (Równanie 1).

$$\text{TEG} = 7,5 \times (2 \times WE^{15} + 2 \times WE^{30} + 2 \times WE^{45} + 2 \times WE^{60} + 2 \times WE^{75} + 2 \times WE^{90} + 2 \times WE^{105} + WE^0 + WE^{120}) - WE^0 \times 120$$

$WE^0$  – Spoczynkowa Przemiana Materii

$WE^n$  – średni wydatek energetyczny w kolejnym punkcie pomiaru w czasie trwania testu

#### **Równanie 1. Termogenny Efekt Glukozy**

Obliczone w ten sposób pole pod krzywą wydatku energetycznego w czasie trwania OGTT reprezentuje całkowitą ilość energii wyrażoną w kJ, jaka została wytworzona po spożyciu glukozy, pomniejszoną o wartości wyjściowe – SPM.

### *Glikemia*

W celu analizy zmian stężenia Glu we krwi po jej spożyciu wykreślono krzywą glikemiczną. Natomiast w celu sumarycznej oceny ilości glukozy we krwi w ciągu 2 godzin po jej spożyciu, obliczono pole pod krzywą glikemiczną -  $Glu_{auc}$  (ang. area under the curve). Do obliczeń wykorzystano także metodę trapezów całkowania numerycznego (Równanie 2).

$$Glu_{auc} = 15 \times (Glu^0 + 2 \times Glu^{30} + 2 \times Glu^{60} + 2 \times Glu^{90} + Glu^{120}) - Glu^0 \times 120$$

$Glu^0$  – glikemia na czczo;  $Glu^n$  – glikemia w n-tej minucie trwania testu

#### **Równanie 2. Pole pod krzywą glikemiczną**

### *Insulinemia*

Podobnie, dla oceny zmian dynamiki stężeń Ins w odpowiedzi na obciążenie glukozą, wykreślono krzywą insulinemiczną. Aby ocenić całkowitą ilość Ins uwolnionej do krwi, w odpowiedzi na obciążenie glukozą obliczono pole pod krzywą insulinemiczną -  $Ins_{auc}$ . Ponownie do obliczeń zastosowano metodę trapezów całkowania numerycznego (Równanie 3).

$$Ins_{auc} = 15 \times (Ins^0 + 2 \times Ins^{30} + 2 \times Ins^{60} + 2 \times Ins^{90} + Ins^{120}) - Ins^0 \times 120$$

$Ins^0$  – insulinemia na czczo;  $Ins^n$  – insulinemia w n-tej minucie trwania testu

#### **Równanie 3. Pole pod krzywą insulinemiczną**

Warto zauważyć, że obliczone pole pod krzywą może mieć podobną wartość w przypadku krzywych, które bardzo różnią się od siebie przebiegiem (krzywa płaska vs krzywa stroma). Wartość tę należy traktować jako informację dodatkową i rozpatrywać ją razem z przebiegiem krzywej, a nie jako osobny wskaźnik (szczególnie w przypadku krzywych glikemicznej i insulinemicznej, gdzie kształt krzywych niesie istotną informację o tolerancji glukozy).

#### **Wskaźniki stanu funkcjonalnego komórek $\beta$ trzustki (insulinosekrecji)**

Dla określenia zdolności wydzielania insuliny w krótkim okresie po obciążeniu glukozą, zastosowano wskaźnik insulinogeny: **IGI** (insulinogenic index) (Równanie 4) zaproponowany przez Seltzer *i wsp.* (1967). Najczęściej stosowanym wskaźnikiem dla oceny insulinosekrecji jest wskaźnik pierwszej fazy wydzielania insuliny AIR (acute insulin response). Jest to przyrost stężenia insuliny w osoczu w kilka minut po dożylnym obciążeniu glukozą - IVGTT (intravenous glucose tolerance test). Bazujący na teście doustnym (OGTT) IGI ściśle koreluje z AIR (Kosaka *i wsp.* 1996; Pratley i Weyer 2001), co pozwala na ocenę insulinosekrecji także na podstawie testu OGTT.

$$\mathbf{IGI} = \frac{Ins^{30} - Ins^0}{Glu^{30} - Glu^0}$$

$Ins^0$  – insulinemia na czczo;       $Ins^{30}$  – insulinemia w 30 min trwania testu

$Glu^0$  – glikemia na czczo;       $Glu^{30}$  – glikemia w 30 min trwania testu

#### **Równanie 4. Wskaźnik insulinogeny IGI wg Seltzer *i wsp.* (1967)**

Dla oceny funkcji komórek  $\beta$  trzustki w stosunku do wrażliwości na insulinę, obliczono wskaźnik odkładania (opisujący poziom wykorzystania glukozy) na podstawie OGTT: **oDI** (oral disposition index) (Równanie 5). Wskaźnik ten zaproponowany przez Utzschneider *i wsp.* (2009) wykazuje ścisłą korelację ze wskaźnikiem odkładania otrzymanym za pomocą metody klamr: euglikemicznej–hiperinsulinemicznej oraz hiperglikemicznej. Może być zatem stosowany w zastępstwie w celu określenia funkcji komórek  $\beta$  trzustki w stosunku do wrażliwości na insulinę (Sjaarda *i wsp.* 2012; Arslanian *i wsp.* 2013). oDI jest odzwierciedleniem hiperbolicznej relacji między wrażliwością na insulinę i sekrecją insuliny (Bergman *i wsp.* 2002).

$$\mathbf{oDI} = \frac{IGI}{Ins^0}$$

$Ins^0$  – insulinemia na czczo;       $IGI$  – wskaźnik insulinogeny

#### **Równanie 5. Wskaźnik odkładania wg Utzschneider *i wsp.* (2009)**

Obliczono również stosowany w celu oceny wydajności sekrecji insuliny w OGTT stosunek średnich pól pod krzywymi insulinemii do średnich pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) w czasie 2 godzin testu (Gastaldelli *i wsp.* 2004; Seltzer *i wsp.* 1967).

### **Wskaźniki insulinooporności**

W celu określenia stopnia wrażliwości tkanek na insulinę zastosowano wskaźniki insulinooporności oparte na danych uzyskanych w OGTT. „Złotym standardem” w ocenie insulinooporności jest metaboliczna kłamra euglikemiczna opracowana w 1974r. (Sherwin *i wsp.* 1974) i udoskonalona przez deFronzo (DeFronzo *i wsp.* 1979), pozwalająca na określenie całkowitego wychwytu glukozy w jednostce czasu. Jest to metoda kosztowna i bardzo obciążająca osobę badaną (dożylne wlewy glukozy i insuliny). Dlatego szerokie zastosowanie mają metody pośrednie uzyskiwania informacji o stopniu wrażliwości tkanek na insulinę. Metody te opierają się na przekształceniach matematycznych wartości glikemii i insulinemii na czczo oraz w testach obciążenia glukozą.

Stopień insulinooporności (IR) kobiet biorących udział w badaniu określono za pomocą glikemii w warunkach podstawowych oraz trzech najczęściej stosowanych wskaźników insulinooporności:

- 1) Insulinemia na czczo ( $Ins^0$ ) jest to najprostszy wskaźnik stosowany w diagnostyce - wysokie wartości w tych warunkach wskazywać mogą na insulinooporność.
- 2) Matematyczny model oceny insulinooporności HOMA (Homeostatic Model Assessment) obliczono według równania (Równanie 6) zaproponowanego przez Matthews *i wsp.* (1985). Wskaźnik ten ściśle koreluje z uzyskanym za pomocą kłamry metabolicznej euglikemicznej, całkowitym wychwytem glukozy w czasie (Bonora *i wsp.* 2000).

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia na czczo [mU/l]} \times \text{glikemia na czczo [mmol/l]} / 22,5$$

**Równanie 6. Wskaźnik insulinooporności HOMA wg Matthews *i wsp.* (1985)**

- 3) Wskaźnik insulinooporności QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Insulinooporność (IS) jest odwrotnością insulinooporności (IR). Matematycznie wylicza się go za pomocą odwrotności sumy logarytmów  $Ins$  i  $Glu$  na czczo (Równanie 7). QUICKI podobnie jak HOMA bardzo dobrze koreluje z wynikami uzyskanymi za pomocą kłamry euglikemicznej (Katz *i wsp.* 2000).

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{insulinemia na czczo [mU/l]}) + \log(\text{glikemia na czczo [mg/\%]}))$$

**Równanie 7. Wskaźnik insulinooporności QUICKI wg Katz *i wsp.* (2000)**

4) Wskaźnik (indeks) Matsudy, inaczej indeks kompozytowy  $ISI_{(comp)}$  opublikowany w 1999r. (Matsuda i DeFronzo 1999). Powstał w celu oszacowania wrażliwości na insulinę, na podstawie danych uzyskanych w wyniku doustnego testu tolerancji glukozy (Równanie 8). Wskaźnik ten także wykazuje ścisłą korelację z wynikami uzyskanymi za pomocą klamry euglikemicznej (Otten *i wsp.* 2014).

Indeks Matsudy =  $10\,000 / \sqrt{(\text{glikemia na czczo [mmol/l]} \times \text{insulinemia na czczo [mU/l]} \times \text{średnia wartość glikemii w OGTT [mmol/l]} \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT [mU/l]})}$

$$ISI (comp) = \frac{10000}{\sqrt{Glu^0 \times Ins^0 \times \frac{(Glu^0 \times 15 + Glu^{30} \times 30 + Glu^{60} \times 30 + Glu^{90} \times 30 + Glu^{120} \times 15)}{120} \times \frac{(Ins^0 \times 15 + Ins^{30} \times 30 + Ins^{60} \times 30 + Ins^{90} \times 30 + Ins^{120} \times 15)}{120}}}$$

Równanie 8. Indeks Matsudy wg Matsuda i DeFronzo (1999)

## 5. Pomiar wydatku energetycznego

Tempo przemiany materii mierzono za pomocą kalorymetrii pośredniej. Metoda ta opiera się na fakcie, że ilość pobieranego tlenu jest proporcjonalna do tempa metabolizmu (wyjątek stanowi sytuacja długu tlenowego związanego z dużym wysiłkiem fizycznym). Kalorymetria pośrednia jest metodą stosowaną od dawna (Abbott 1918) i nie ustępuje dokładnością kalorymetrii bezpośredniej (bezpośredni pomiar ilości ciepła wytworzonego przez organizm, w izolowanej komorze kalorymetrycznej). Różnice w wynikach otrzymanych przy użyciu obu metod nie przekraczają  $\pm 1,2\%$  (Dauncey 1980; Casiraghi *i wsp.* 2013).

Pomiary pobierania tlenu ( $VO_2$ ) i produkcji dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ) prowadzono za pomocą analizatora gazowego SensorMedics (CareFusion, San Diego, California, USA) z dokładnością  $\pm 0,02\%$  dla  $O_2$  oraz  $\pm 0,02\%$  dla  $CO_2$ . Ze stosunku objętości wydalanego  $CO_2$  do objętości pobranego  $O_2$  (Równanie 9) wyliczano współczynnik oddechowy RQ (Respiratory Quotient). Wartość jego przy spalaniu związków bezazotowych zawiera się w przedziale pomiędzy 0,7 a 1,0.

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2} \quad 0,70 < RQ < 1,00$$

Równanie 9. RQ współczynnik oddechowy

Korzystając z tabel (Kozłowski *i wsp.* 1995) na podstawie RQ wyznaczano równoważnik energetyczny tlenu. Równoważnik ten określa ilość energii powstającej przy zużyciu 1l tlenu w procesie utleniania. Ma on różną wartość, zależnie od rodzaju utlenianych substratów energetycznych: podczas utleniania białek wynosi 19,3 kJ, tłuszczów 19,7 kJ, a podczas utleniania węglowodanów 21 kJ. Następnie obliczono wydatek energetyczny w jednostce czasu

według wielkości zużycia tlenu  $VO_2$  i odpowiedniego równoważnika energetycznego (Równanie 10).

$$WE [kJ/min] = \text{równoważnik energetyczny} [kJ/l] \times \text{ilość pobranego tlenu } VO_2 [l/min]$$

**Równanie 10. Wydatek energetyczny**

Należy zaznaczyć, że osoba o większych rozmiarach ciała wydatkuje więcej energii dla utrzymania tempa przemian metabolicznych. Związane jest to z masą tkanek, w których te procesy zachodzą. Aby uniknąć zmienności wynikającej z różnej wielkości i typów budowy ciała, wydatek energetyczny wyliczony dla każdej z badanych osób przeliczono na kg masy ciała i dopiero w takiej formie poddawano dalszym analizom (Równanie 11).

$$WE[kJ/h/kg] = \frac{WE[kJ/min] \times 60 [min]}{\text{masa ciała [kg]}}$$

**Równanie 11. Wydatek energetyczny na kg masy ciała**

## 6. Analizy biochemiczne

Ze względu na bezpieczeństwo badanych (stany hiper/hipo-glikemii), stężenie glukozy we krwi oznaczano przy użyciu glukometru One Touch Profile (LIFESCAN, USA) z dokładnością  $\pm 4,08\%$ . Oznaczeń dokonywano z krwi żyłnej, tak jak w przypadku pozostałych wskaźników. Wyniki uzyskiwane za pomocą zastosowanego glukometru charakteryzują niewielkie odchylenia i wysoka zbieżność z wynikami uzyskiwanymi metodą laboratoryjną (Solnica *i wsp.* 2003). Stężenie insuliny oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawu MI-130 (POLATOM, Poland) z dokładnością  $\pm 2,1\%$ , a stężenie adrenaliny (A) i noradrenaliny (NA) metodą radioimmunologiczną zestawem 2-CAT RIA (Diasource ImmunoAssays S. A., Belgium) z dokładnością odpowiednio  $\pm 7,0\%$  dla A oraz  $\pm 9,3\%$  dla NA.

## 7. Metody statystyczne

Ocenę normalności rozkładu badanych wskaźników przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku odrzucenia hipotezy o zgodności z rozkładem normalnym, porównania średnich pomiędzy grupami dokonywano testem U Manna-Whitneya natomiast ocenę zmiany w czasie wskaźników testem nieparametrycznym dla prób zależnych Wilcoxon.

Jednorodność wariancji sprawdzano za pomocą testów: F, Levene'a i Brown-Forsythe'a. Porównania wartości średnich w dwóch grupach dokonywano w przypadku wariancji jednorodnych testem t-Studenta dla prób niezależnych, natomiast w przypadku niejednorodnych wariancji testem Cochran i Coxa.

Natomiast do oceny zmian wskaźników w czasie stosowano dwukierunkową analizę wariancji (ANOVA), gdyż pomimo niespełnienia warunku jednorodności wariancji, statystyka

F jest odporna na naruszenia tego założenia (Lindman 1974). Następnie wykonywano analizę post hoc. W przypadku spełnienia warunku równej liczebności prób wykorzystano test Tukey'a, natomiast dla grup różnolicznych test Spjotvolla i Stolinea (test Tukey'a dla nierównej liczebności próbek).

Obliczeń dokonano, korzystając z programu Statistica 5 firmy StatSoft. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie  $\pm$  błąd standardowy ( $\pm$ SE). Wartości prawdopodobieństwa 0,05 lub mniejsze uznano za statystycznie istotne.

Sumaryczne zestawienie wartości średnich wszystkich mierzonych wskaźników oraz liczebności grup przedstawiono w aneksie do niniejszej rozprawy (Zestawienie 1, str. 115). W aneksie umieszczono również tabele wyników analiz statystycznych (Zestawienia od 2 do 55). Dla większej przejrzystości w pracy zastosowano na wszystkich wykresach jednakowe symbole oznaczające poziom istotności (Tabela VI).

**Tabela VI. Symbole stosowane w pracy w celu oznaczenia poziomu istotności**

<b>Symbole oznaczające istotne różnice w wartościach średnich badanych wskaźników</b>	
Międzygrupowe	Wewnątrzgrupowe
* $P < 0,05$	^ $P < 0,05$
** $P < 0,01$	^^ $P < 0,01$
*** $P < 0,001$	^^^ $P < 0,001$
# $P < 0,0001$	† $P < 0,0001$

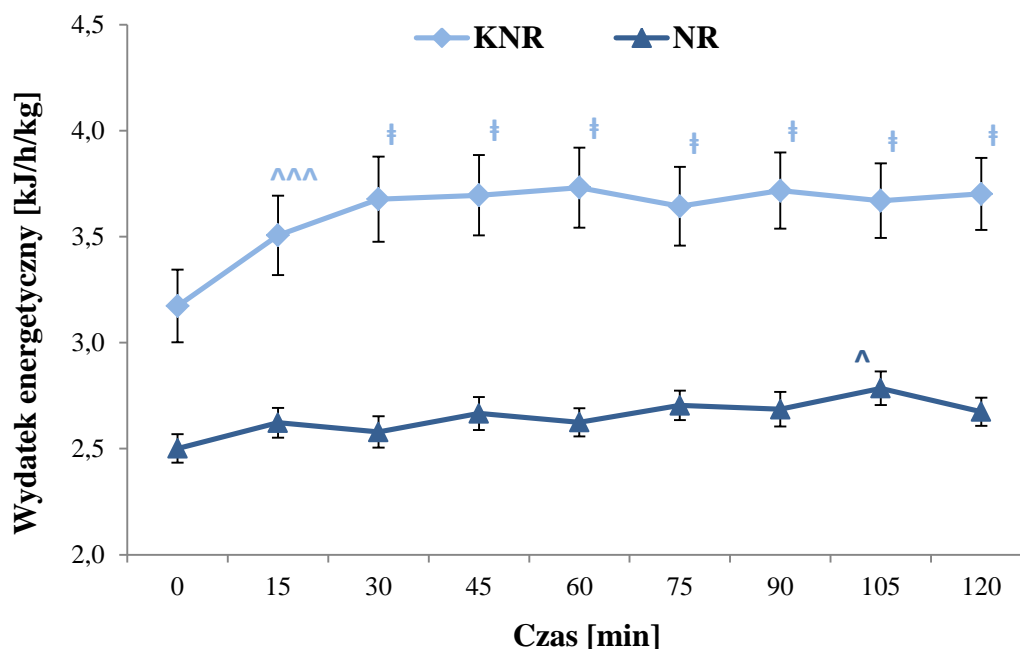
## Wyniki

### 1. Spoczynkowa przemiana materii i termogeny efekt glukozy TEG

#### Kobiety z rozpozną niedoczynnością tarczycy

##### *Spoczynkowa Przemiana Materii i Wydatek Energetyczny podczas OGTT*

U kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) zarówno spoczynkowa przemiana materii, jak i wydatek energetyczny po spożyciu glukozy (Ryc. 4) były istotnie niższe ( $P < 0,0001$ ) w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych (KNR). Analiza wariancji wykazała, że spożycie glukozy (czynniki drugi: czas) spowodowało istotny ( $P < 0,0001$ ) wzrost wydatku energetycznego. Natomiast niedoczynność tarczycy (czynniki pierwszy: NR vs KNR) istotnie ( $P < 0,0001$ ) obniżyła wydatek energetyczny. Także interakcja tych dwóch czynników (stanu funkcjonalnego tarczycy i spożycia glukozy) była istotna ( $P < 0,001$ ) (Zestawienie 2, str. 116). Analiza post hoc wykazała, że wartości średnie wydatku energetycznego w spoczynku, a także podczas testu różniły się pomiędzy grupami (NR vs KNR) na poziomie istotności  $P < 0,0001$  (Zestawienie 3, str. 116).



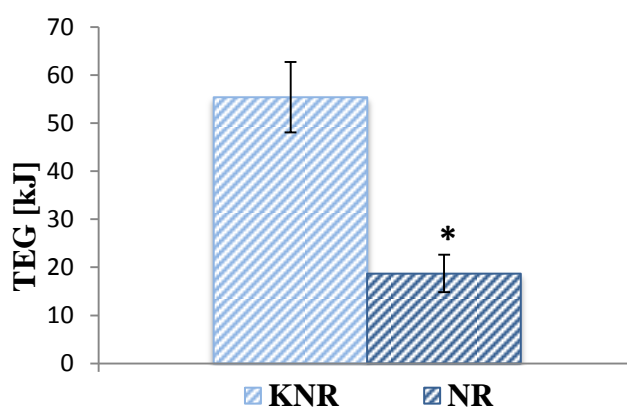
Ryc. 4. Spoczynkowa przemiana materii (SPM) oraz zmiany wydatku energetycznego (WE) po spożyciu glukozy, w czasie 2 godz. OGTT w grupie kobiet z niedoczynnością tarczycy rozpozną (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Istotność zmian w stosunku do wartości spoczynkowych w grupach: ^( $P < 0,05$ ), ^^^( $P < 0,001$ ), ‡( $P < 0,0001$ ). Grupy różniły się pomiędzy sobą na poziomie istotności  $P < 0,0001$  w spoczynku i podczas OGTT.



Po spożyciu glukozy u kobiet zdrowych (KNR) nastąpił znaczący wzrost wydatku energetycznego już po 15 min od jej podania ( $P < 0,001$ ), który w tej grupie utrzymał się ( $P < 0,0001$ ) aż do końca trwania testu. Natomiast w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) nie zaobserwowano znaczącego zwiększenia tempa przemiany materii wywołanego obciążeniem glukozą. Jedynie w 105 min testu wystąpiło istotne podwyższenie wydatku energetycznego ( $P < 0,05$ ) w stosunku do wartości spoczynkowych (Zestawienie 3, str. 116).

### **Termogenny Efekt Glukozy**

Średni TEG (Ryc. 5) w grupie kobiet z nowo zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy (NR) był niższy ( $P < 0,001$ ) niż TEG kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienie 4, str. 116).

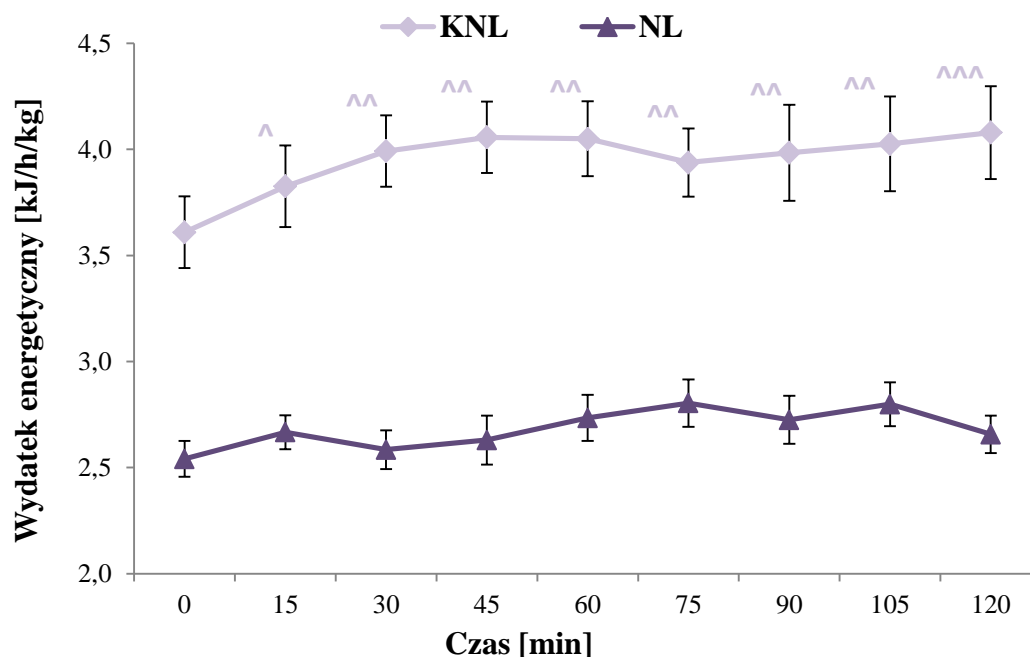


Ryc. 5. Termogenny efekt glukozy (TEG) u kobiet zdrowych (KNR) i kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR). Istotność różnicy: \*\*\*( $P < 0,001$ ).

### **Kobiety z leczoną niedoczynnością tarczycy**

#### **Spoczynkowa Przemiana Materii i Wydatek Energetyczny podczas OGTT**

W grupie kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL), spoczynkowa przemiana materii i wydatek energetyczny po spożyciu glukozy (Ryc. 6) były istotnie niższe ( $P < 0,0001$ ) w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych (KNL). Analiza wariancji wykazała, że spożycie glukozy (czynnik drugi: czas) spowodowało istotny ( $P < 0,001$ ) wzrost wydatku energetycznego. Natomiast niedoczynność tarczycy (czynnik pierwszy: NL vs KNL) istotnie ( $P < 0,0001$ ) obniżyła wielkość wydatku energetycznego. Jednakże nie stwierdzono interakcji pomiędzy czynnikami (stanu funkcjonalnego tarczycy a spożyciem glukozy) (Zestawienie 5, str. 117). Analiza post hoc wykazała, że grupy (NL i KNL) różnią się średnimi wartościami wydatku energetycznego, zarówno w spoczynku jak i podczas testu na poziomie istotności  $P < 0,0001$  (Zestawienie 6, str. 117).

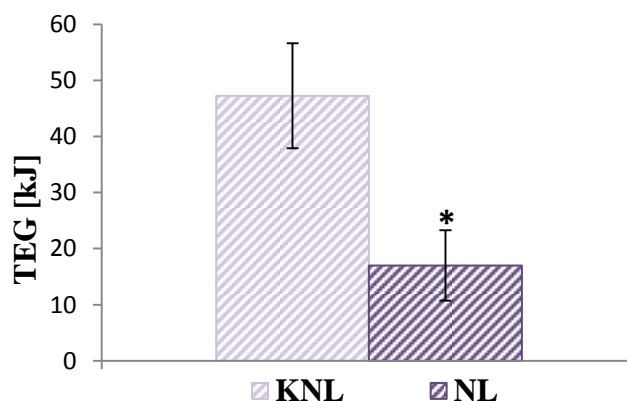


Ryc. 6. Spoczynkowa przemiana materii (SPM) oraz zmiany wydatku energetycznego (WE) po spożyciu glukozy, w czasie 2 godz. OGTT w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) oraz kobiet zdrowych (KNL). Istotność zmian w stosunku do wartości spoczynkowych w grupach: ^( $P<0,05$ ), ^^( $P<0,01$ ), ^^^( $P<0,001$ ). Grupy różniły się pomiędzy sobą na poziomie istotności  $P<0,0001$  w spoczynku i podczas OGTT.

Po spożyciu glukozy u kobiet zdrowych (KNL) już po 15 min nastąpił wzrost wydatku energetycznego ( $P<0,05$ ), który w porównaniu z wartościami spoczynkowymi utrzymał się na podwyższonym poziomie aż do końca trwania testu (od 30 do 105 min,  $P<0,01$  oraz w 120. min  $P<0,001$ ). Natomiast w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) nie stwierdzono istotnego wzrostu wydatku energetycznego, choć widoczna była tendencja wzrostowa (Zestawienie 6, str.117).

### Termogenny Efekt Glukozy

W grupie leczonej syntetyczną tyroksyną (NL) TEG (Ryc. 7) był niższy ( $P<0,05$ ) niż w grupie kobiet zdrowych (KNL) (Zestawienie 7, str. 117).

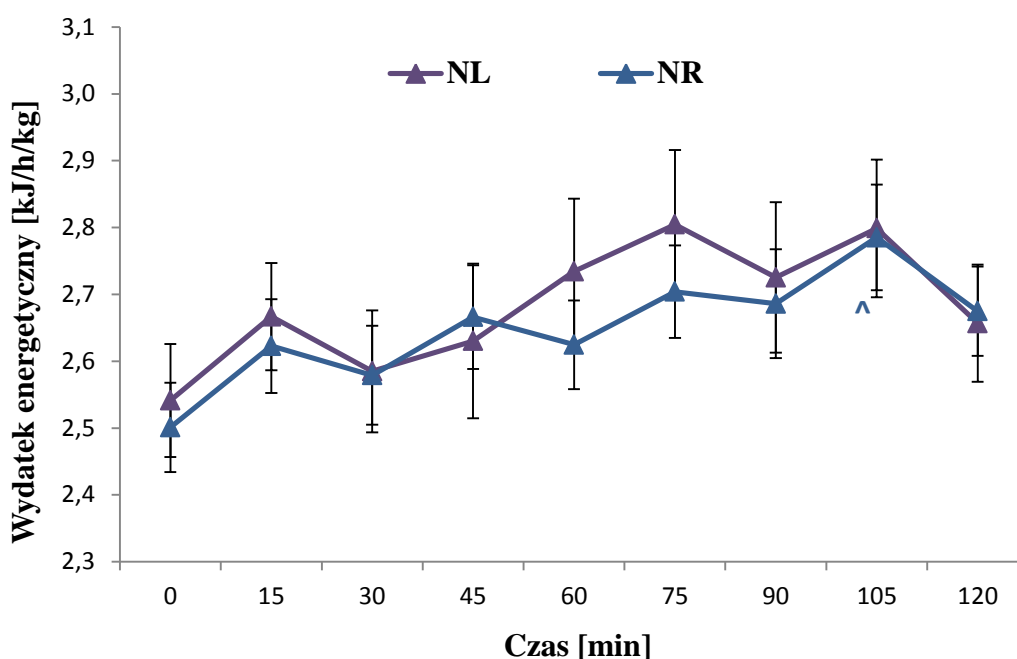


Ryc. 7. Termogenny efekt glukozy (TEG) u kobiet zdrowych (KNL) i kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL). Istotność różnicy: \*( $P<0,05$ ).

## Porównanie kobiet z rozpozną i leczoną niedoczynnością tarczycy

### Spoczynkowa Przemiana Materii i Wydatek Energetyczny podczas OGTT

Zarówno spoczynkowa przemiana materii, jak i wydatek energetyczny po spożyciu glukozy (Ryc. 8) nie różniły się pomiędzy grupą kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) a grupą z niedoczynnością wyrównaną (NL). Analiza wariancji wykazała, że spożycie glukozy (czynniki drugi - czas) istotnie wpływa na wydatek energetyczny ( $P < 0,0001$ ). Natomiast czynniki pierwszy, czyli leczenie - niedoczynność nieleczona vs wyrównana (NR vs NL) - nie wpłynął istotnie na wielkość wydatku energetycznego (Zestawienie 8, str. 118).

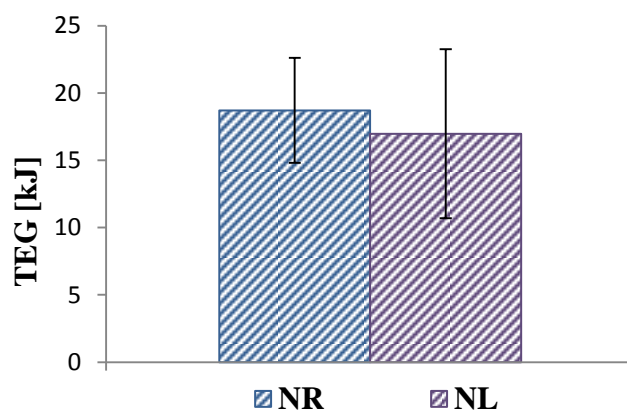


Ryc. 8. Spoczynkowa przemiana materii (SPM) oraz zmiany wydatku energetycznego (WE) po spożyciu glukozy, w czasie 2 godz. OGTT w grupie kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Istotność zmian w stosunku do wartości spoczynkowych w grupach: ^( $P < 0,05$ ).

Analiza post hoc nie wykazała istotnych różnic w średnich wartościach wydatku energetycznego mierzonego w tych samych punktach czasowych (Zestawienie 9, str. 118).

### Termogeny Efekt Glukozy

Nie stwierdzono istotnej różnicy w wielkościach TEG (Ryc. 9) pomiędzy grupami kobiet z wyrównaną (NL) i niewyrównaną (NR) niedoczynnością tarczycy w wielkościach TEG (Zestawienie 10, str. 118).



Ryc. 9. Termogenny efekt glukozy (TEG) u kobiet rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

### *Podsumowanie*

Stwierdzono, że wartości spoczynkowej przemiany materii w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) były istotnie niższe, niż w grupach kontrolnych (KNR i KNL).

W grupach kobiet zdrowych (KNR i KNL) wystąpiła szybka reakcja na spożycie glukozy (15 min). W grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) istotny wzrost wydatku energetycznego wystąpił jedynie w 105. minucie testu. Natomiast u kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) istotny wzrost wydatku energetycznego nie wystąpił, jednak wyraźna była tendencja wzrostowa w tej grupie badanych.

W konsekwencji niewielkiego wzrostu wydatku energetycznego, związanego ze spożyciem glukozy w grupach (NR i NL), TEG był ponad 2-krotnie mniejszy niż w grupach kobiet zdrowych (KNR i KNL).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) w wartościach spoczynkowej przemiany materii, jak również w wartościach TEG. Przebieg zmian wydatku energetycznego w czasie trwania testu nie różnił się między grupami.

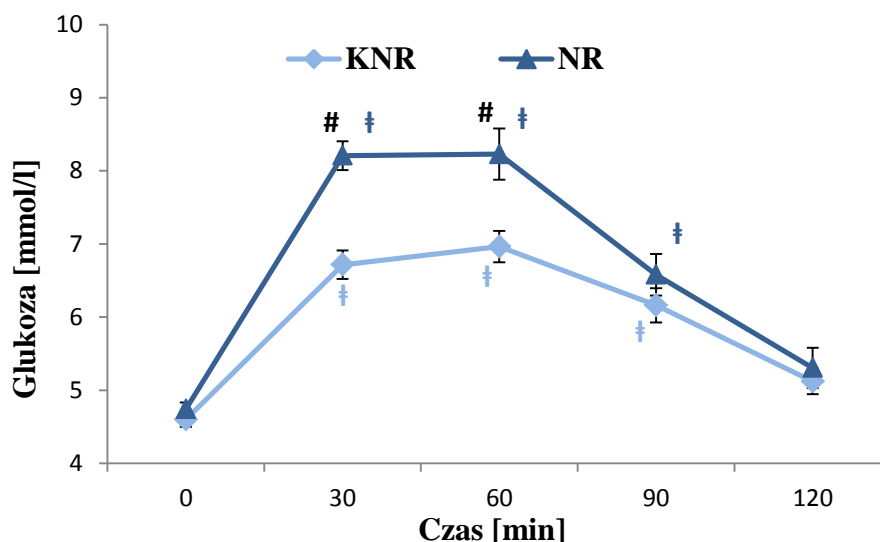
## 2. Tolerancja glukozy

### 2.1. Przebieg krzywych glikemii i insulinemii

#### Kobiety z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy

##### Glikemia

Nie zaobserwowano różnicy w wartościach glikemii na czczo w grupach kobiet z nowo zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Analiza wariacji średnich wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą (Ryc. 10) wykazała, że spożycie glukozy (czynnik drugi: czas) spowodowało istotny ( $P < 0,0001$ ) wzrost glikemii (Zestawienie 11, str. 119). Natomiast niedoczynność tarczycy (czynnik pierwszy: NR vs KNR) istotnie ( $P < 0,01$ ) zwiększa wartości szczytowe glikemii, co wynika z analizy post hoc. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami w 30 min ( $P < 0,0001$ ) i w 60 min ( $P < 0,0001$ ) trwania testu. Także interakcja analizowanych czynników (stanu funkcjonalnego tarczycy i spożycia glukozy) była istotna ( $P < 0,001$ ) (Zestawienie 12, str. 119).



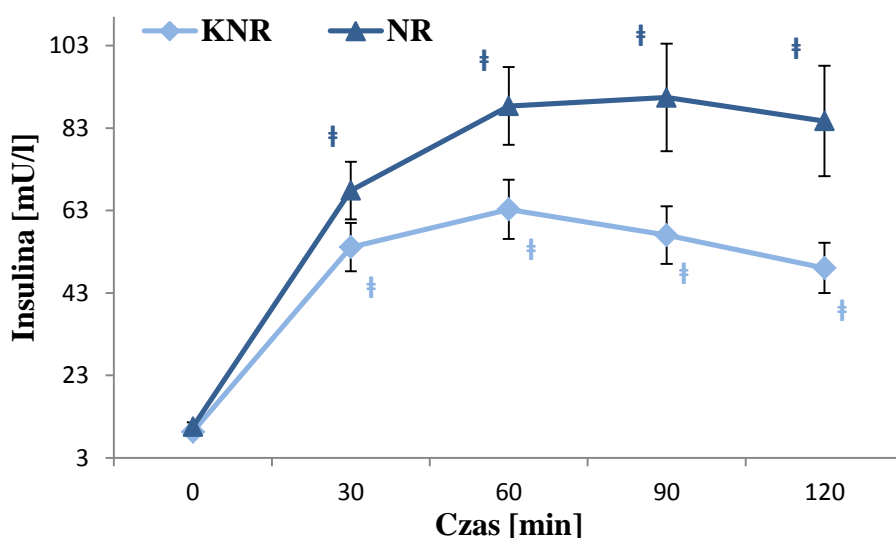
Ryc. 10. Glikemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Istotność różnic pomiędzy grupami: # ( $P < 0,0001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: † ( $P < 0,0001$ ).

W obu badanych grupach (NR i KNR) wartości glikemii po obciążeniu glukozą są istotnie wyższe w 30., 60. i 90. minucie testu, w porównaniu z glikemią na czczo ( $P < 0,0001$ ). W grupie kobiet zdrowych (KNR) analiza post hoc wykazała istotne różnice w glikemii, pomiędzy 30. a 120. min ( $P < 0,0001$ ), 60. a 120. min ( $P < 0,0001$ ), oraz 90. a 120. min ( $P < 0,0001$ ) trwania testu. W grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) istotne

różnice w glikemii stwierdzono pomiędzy 30. a 90. min ( $P<0,0001$ ), 30. a 120. min ( $P<0,0001$ ), 60. a 90. min ( $P<0,0001$ ), 60. a 120. min ( $P<0,0001$ ), oraz 90. a 120. min ( $P<0,001$ ) (Zestawienie 12, str. 119).

### Insulinemia

Zarówno stężenie insuliny we krwi na czczo, jak i po obciążeniu glukozą (Ryc. 11), nie różniło się istotnie pomiędzy kobietami z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i grupą kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienie 13, str. 119).



Ryc. 11. Insulinemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: ‡( $P<0,0001$ ).

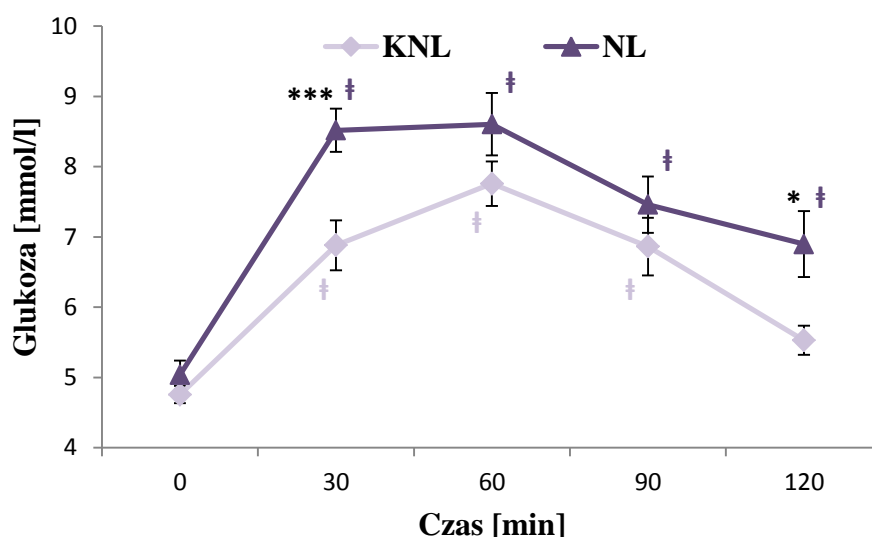
Wartości insulinemii po obciążeniu glukozą w czasie 120 min trwania testu były istotnie wyższe od wartości na czczo ( $P<0,0001$ ), zarówno u kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienie 14, str. 120), jak i u kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) (Zestawienie 15, str.121).

U kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) średnia wartość insulinemii była istotnie ( $P<0,05$ ) wyższa w 60. min w porównaniu z 30. min trwania testu tolerancji glukozy (Zestawienie 15, str. 121).

## Kobiety z leczoną niedoczynnością tarczycy

### Glikemia

Nie zaobserwowano różnicy w wartościach glikemii na czczo w grupach kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kobiet zdrowych (KNL). Analiza wariancji średnich wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą (Ryc. 12) wykazała, że spożycie glukozy (czynniki drugi: czas) spowodowało istotny ( $P < 0,0001$ ) wzrost glikemii (Zestawienie 16, str. 122). Natomiast niedoczynność tarczycy (czynniki pierwszy: NL vs KNL) istotnie ( $P < 0,05$ ) zwiększa wartości szczytowe glikemii oraz wartości glikemii na zakończenie testu, co wynika z analizy post hoc. Wykazała ona istotne różnice między grupami w 30 min ( $P < 0,001$ ) oraz w 120. min ( $P < 0,05$ ) trwania testu (Zestawienie 17, str. 122). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy czynnikami (stanu funkcjonalnego tarczycy a spożyciem glukozy).



Ryc. 12. Glikemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) oraz kobiet zdrowych (KNL). Istotność różnic pomiędzy grupami: \* ( $P < 0,05$ ), \*\*\* ( $P < 0,001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: † ( $P < 0,0001$ ).

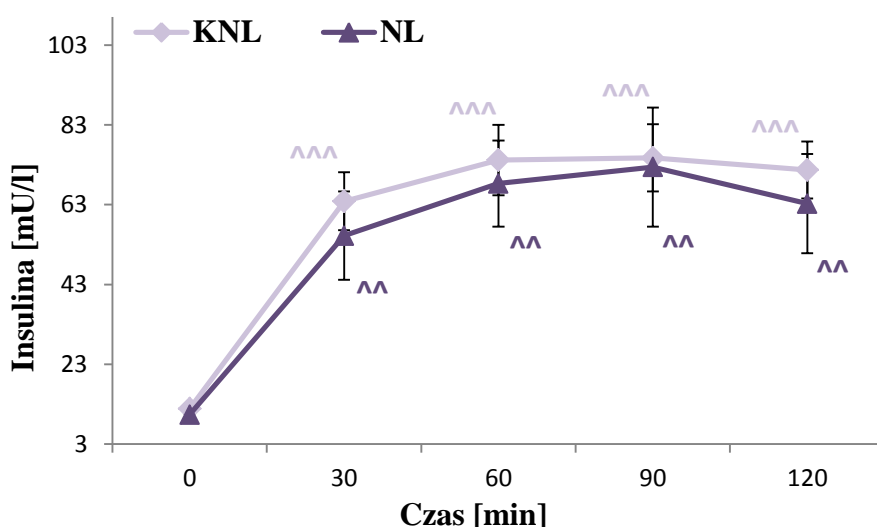
U kobiet zdrowych (KNL) wartości glikemii po obciążeniu glukozą były istotnie wyższe w 30., 60. i 90. minucie testu od wartości glikemii na czczo ( $P < 0,0001$ ). Natomiast u kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL) glikemia pozostawała na istotnie wyższym poziomie ( $P < 0,0001$ ), w porównaniu z wartościami spoczynkowymi aż do końca trwania testu (120 min) (Zestawienie 17, str. 122).

W grupie kobiet zdrowych (KNL) analiza post hoc wykazała istotne różnice w glikemii pomiędzy 30. a 120. min ( $P < 0,05$ ), 60. a 120. min ( $P < 0,0001$ ) oraz 90. a 120. min ( $P < 0,05$ ). U kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) istotne różnice w glikemii wystąpiły pomiędzy 30. i 120. min ( $P < 0,001$ ) oraz 60. i 120. min ( $P < 0,001$ ) (Zestawienie 17, str. 122).

### Insulinemia

Analiza średnich wartości insulinemii na czczo i po obciążeniu glukozą pomiędzy grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i grupą kobiet zdrowych (KNL) (Ryc. 13) nie wykazała istotnych różnic (Zestawienie 18, str.122).

W porównaniu z wartościami spoczynkowymi średnie wartości insulinemii po obciążeniu glukozą były istotnie wyższe podczas całego testu, zarówno u kobiet zdrowych (KNL) ( $P < 0,001$ ) (Zestawienie 19, str. 123), jak i w grupie z kobiet leczonych (NL) ( $P < 0,01$ ) (Zestawienie 20, str. 124).



Ryc. 13. Insulinemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) oraz kobiet zdrowych (KNL). Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: ^^ ( $P < 0,01$ ), ^^^ ( $P < 0,001$ ).

U kobiet zdrowych (KNL) spożycie glukozy spowodowało istotny wzrost insulinemii pomiędzy 30. a 90. min ( $P < 0,05$ ) oraz 30. a 120. min ( $P < 0,05$ ) (Zestawienie 19, str. 123).

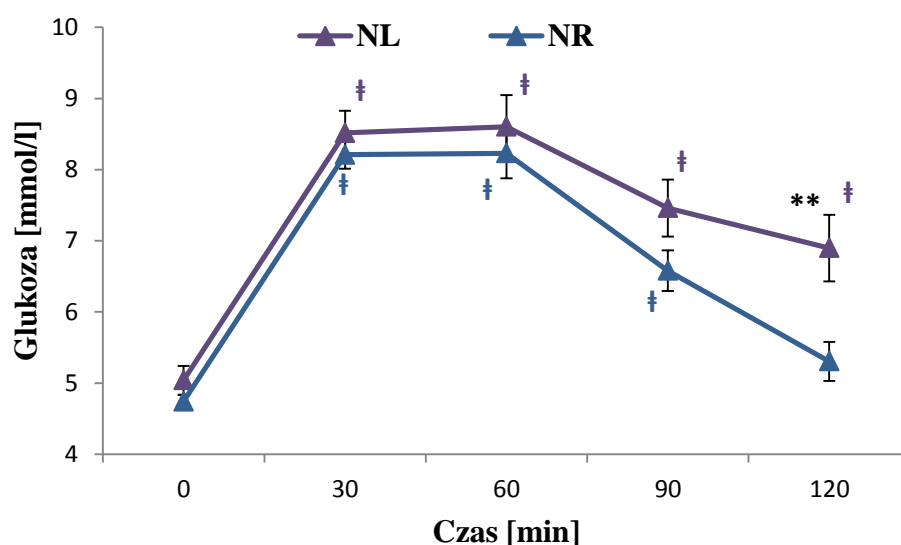
### Porównanie kobiet z rozpoznąną i leczoną niedoczynnością tarczycy

#### Glikemia

Nie zaobserwowano różnicy w wartościach glikemii na czczo pomiędzy kobietami nieleczonymi (NR) a leczonymi farmakologicznie (NL). Analiza wariancji średnich wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą (Ryc. 14) wykazała, że spożycie glukozy (czynnik drugi: czas) spowodowało istotny ( $P < 0,0001$ ) wzrost glikemii. Również czynnik pierwszy, czyli leczenie: grupa leczona vs nieleczona (NL vs NR) istotnie wpłynął na wartości glikemii ( $P < 0,05$ ). Jednakże nie wystąpiła interakcja pomiędzy czynnikami (leczenie a spożycie glukozy) (Zestawienie 21, str. 125).



Jak wykazała analiza post hoc wartości glikemii w 120. min testu były istotnie wyższe ( $P < 0,01$ ) w grupie leczonej (NL) w porównaniu z grupą nowo zdiagnozowaną (NR) (Zestawienie 22, str. 125).

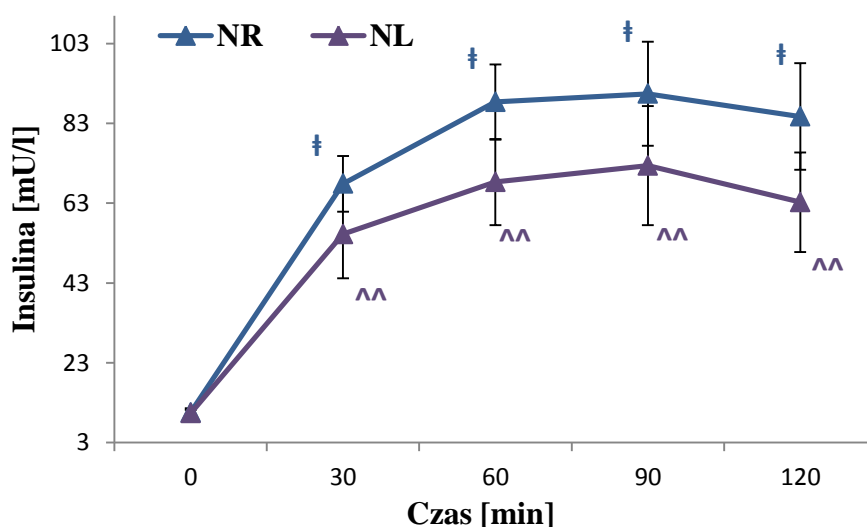


Ryc. 14. Glikemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Istotność różnic pomiędzy grupami  $** (P < 0,01)$ . Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: † ( $P < 0,0001$ ).

Dodatkowo stwierdzono, że krzywa glikemiczna grupy leczonej (NL) przebiega na nieco wyższym poziomie.

### Insulinemia

Średnie wartości insulinemii na czczo podobnie jak po obciążeniu glukożą nie różnią się pomiędzy grupą kobiet z wyrównaną (NL) i niewyrównaną (NR) niedoczynnością tarczycy (Ryc. 15) (Zestawienie 23, str. 125).



Ryc. 15. Insulinemia na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Istotność zmian wewnątrz grup w porównaniu z wartością na czczo: ^^ ( $P < 0,01$ ), † ( $P < 0,0001$ ).

Stwierdzono, że krzywa insulinemii grupy leczonej (NL) przebiega na nieco niższym poziomie.

### ***Podsumowanie***

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) i osobami zdrowymi (KNR i KNL) w stężeniu we krwi na czczo, zarówno glukozy jak i insuliny.

Krzywa glikemii u kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) jest podobna jak u kobiet zdrowych (KNR), ale przebiega na wyższym poziomie. Istotnie wyższą glikemię stwierdzono w wartościach szczytowych (30. i 60. min trwania testu). Maksymalne stężenie glukozy we krwi osiągnięte zostało po 60 min trwania testu w obu grupach. Było ono istotnie wyższe w grupie kobiet ze zdiagnozowaną niedoczynnością (NR) niż w grupie kobiet zdrowych (KNR). Po 60 min testu w obu grupach stężenie glukozy stopniowo się obniżało, osiągając w 120 min wartości spoczynkowe. W grupie kobiet zdrowych (KNR) tempo obniżania stężenia glukozy było nieco wolniejsze, niż w grupie kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR). Istotny spadek glikemii kobiet zdrowych (KNR) nastąpił w ciągu ostatnich 30. min testu, podczas gdy u kobiet z niedoczynnością (NR) istotne obniżenie stężenia glukozy wystąpiło po 60. min testu. Przebieg krzywej insulinemii kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) również nie odbiega zasadniczo od jej przebiegu u kobiet zdrowych (KNR), utrzymuje się jednak na podwyższonym poziomie. Maksymalne stężenie insuliny we krwi nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, lecz u kobiet zdrowych (KNR) osiągnięte zostało szybciej (w 60. min testu), niż u kobiet ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy (NR) (w 90. min testu). Tym samym stężenie insuliny we krwi wciąż jeszcze wzrastało w grupie kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR), podczas gdy w grupie kobiet zdrowych (KNR) w tym czasie obniżało się. Na zakończenie testu (w 120. min) stężenie insuliny we krwi w obu grupach pozostawało istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem wyjściowym.

Krzywa glikemii u kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL) również jest podobna do krzywej u kobiet zdrowych (KNL) - jednak szybciej osiąga wartości szczytowe już w 30. min. Średnie wartości maksymalne glikemii wystąpiły w obu grupach w 60. min testu i nie różniły się pomiędzy grupami. W grupie kobiet leczonych (NL) glukoza jest wolniej usuwana z krwioobiegu i pod koniec testu (120 min) pozostaje na istotnie wyższym poziomie, zarówno w porównaniu do wartości spoczynkowych, jak i w porównaniu z grupą kobiet zdrowych (KNL), u których glikemia po 120 min obniża się do poziomu spoczynkowego. Przebieg krzywej insulinemii u kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) jest podobny jak u kobiet zdrowych (KNL). Wartości maksymalne osiągnięte w obu grupach po 90. min oraz

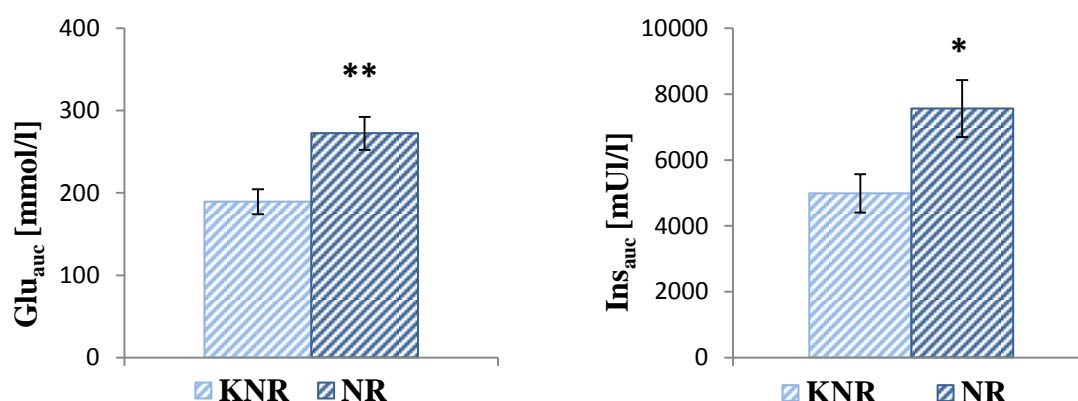
tempo usuwania insuliny z krwioobiegu nie odbiegają od krzywej insulinemii kobiet zdrowych (KNL).

W stężeniu we krwi na czczo, zarówno glukozy jak i insuliny, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Krzywe glikemiczne w obu grupach (NR i NL) są do siebie podobne, osiągają w tym samym czasie (60 min) takie same wartości maksymalne. Po 60. min testu, krzywa glikemiczna kobiet leczonych (NL) przebiegała na wyższym poziomie w porównaniu z kobietami nowo zdiagnozowanymi (NR). Świadczy to o wolniejszym wychwycie glukozy z krwi w grupie kobiet leczonych (NL) i znajduje potwierdzenie poprzez istotnie wyższą glikemię w 120 min testu w tej grupie badanych (NL). Przebieg krzywych insulinemicznych był podobny w obu grupach (NR i NL). W tym samym czasie (90 min) osiągnięte zostały takie same wartości maksymalne insulinemii w obu grupach. Krzywa insulinemiczną grupy kobiet leczonych (NL) przebiega na niższym poziomie. Pomiedzy grupami (NR i NL) nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiedzy wartościami insulinemii w 30. min testu, nie różnią się też jej wartości końcowe (120 min). Wskazuje to na podobne tempo usuwania insuliny z krwioobiegu w obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy.

## 2.2. Wskaźniki stanu funkcjonalnego komórek $\beta$ trzustki (insulinosekrecji)

### Kobiety z rozpozną niedoczynnością tarczycy

U kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) średnie wartości pól pod krzywymi  $\text{Glu}_{\text{auc}}$  i  $\text{Ins}_{\text{auc}}$  (Ryc. 16) były istotnie wyższe (dla  $\text{Glu}_{\text{auc}}$   $P < 0,01$  dla  $\text{Ins}_{\text{auc}}$   $P < 0,05$ ) niż u kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienie 24, str. 126).



Ryc. 16. Pola pod krzywymi glikemii ( $\text{Glu}_{\text{auc}}$ ) i insulinemii ( $\text{Ins}_{\text{auc}}$ ) podczas 2 godz. OGTT u kobiet zdrowych (KNR) i kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR). Istotność różnicy: \*\*( $P < 0,01$ ), \*( $P < 0,05$ ).

Nie stwierdzono różnicy pomiedzy grupami (KNR i NR) w wartościami średnich stosunku pól pod krzywymi ( $\text{Ins}_{\text{auc}}/\text{Glu}_{\text{auc}}$ ) (Tabela VII) (Zestawienie 25, str. 126). Natomiast

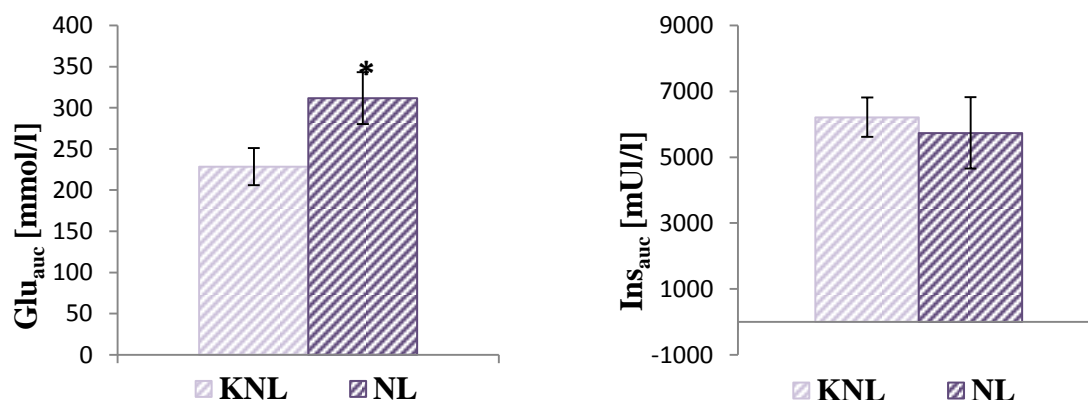
zarówno wskaźnik IGI jak i wskaźnik oDI (Tabela VII) były istotnie niższe ( $P < 0,05$ ) w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) niż w grupie kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienia 24 oraz 25, str.126).

**Tabela VII.** Porównanie wskaźnika insulinogenego (IGI), wskaźnika odkładania (oDI) oraz stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) w grupie kobiet zdrowych (KNR) i kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR)

	KNR	NR	P
IGI	1,41 $\pm$ 0,20	0,93 $\pm$ 0,11	<0,05
oDI	0,16 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,01	<0,05
$Ins_{auc}/Glu_{auc}$	32,84 $\pm$ 4,15	32,92 $\pm$ 5,67	NS

### Kobiety z leczoną niedoczynnością tarczycy

Średnie wartości  $Glu_{auc}$  w grupie kobiet leczonych (NL) są istotnie ( $P < 0,05$ ) większe niż w grupie kobiet zdrowych (KNL) (Zestawienie 26, str.126). Natomiast wartości  $Ins_{auc}$  nie różniły się pomiędzy grupami (NL i KNL) (Ryc. 17) (Zestawienie 27, str. 126).



**Ryc. 17.** Pola pod krzywymi glikemii ( $Glu_{auc}$ ) i insulinemii ( $Ins_{auc}$ ) podczas 2 godz. OGTT u kobiet zdrowych (KNL) i kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL). Istotność różnicy: \*( $P < 0,05$ ).

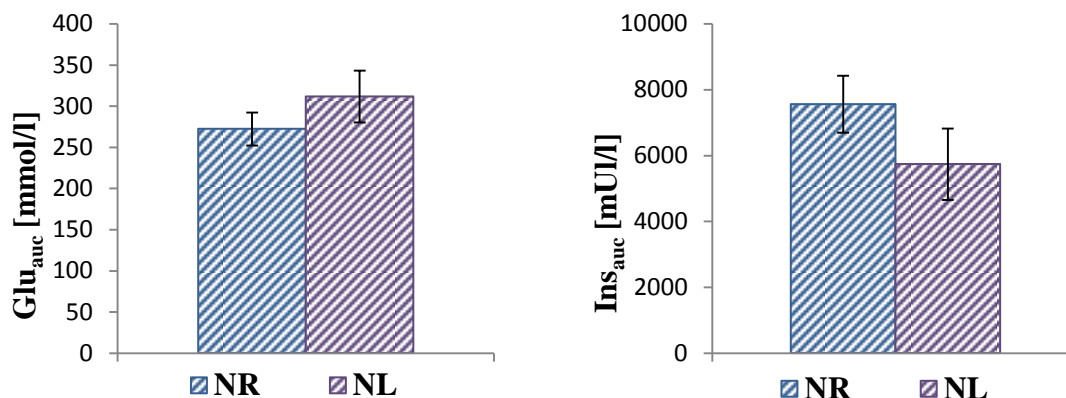
Wskaźnik IGI, wskaźnik oDI a także stosunek pól ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) były istotnie ( $P < 0,05$ ) niższe w grupie z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL) w porównaniu z grupą kobiet zdrowych (KNL) (Tabela VIII) (Zestawienie 26 oraz Zestawienie 27, str.126).

**Tabela VIII.** Porównanie wskaźnika insulinogenego (IGI), wskaźnika odkładania (oDI) oraz stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) pomiędzy grupą kobiet zdrowych (KNL) i grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL).

	KNL	NL	P
IGI	2,21 $\pm$ 0,64	0,79 $\pm$ 0,21	<0,05
oDI	0,22 $\pm$ 0,06	0,08 $\pm$ 0,02	<0,05
$Ins_{auc}/Glu_{auc}$	31,50 $\pm$ 4,35	17,53 $\pm$ 2,99	<0,05

## Porównanie kobiet z rozpoznąną i leczoną niedoczynnością tarczycy

Jak wynika z Ryc. 18 w średnich wartościach  $Glu_{auc}$  oraz  $Ins_{auc}$  nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi u kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy (Zestawienia 28 i 29, str. 127).



Ryc. 18. Pola pod krzywymi glikemii ( $Glu_{auc}$ ) i insulinemii ( $Ins_{auc}$ ) podczas 2 godz. OGTT u kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

Wskaźnik IGI, wskaźnik oDI a także stosunek pól pod krzywymi ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) nie różniły się pomiędzy grupą kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy (Tabela IX) (Zestawienie 28, str. 127).

Tabela IX. Porównanie wskaźnika insulinogenego (IGI), wskaźnika odkładania (oDI) oraz stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) pomiędzy grupą kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

	NR	NL	P
IGI	0,93 ±0,11	0,79 ±0,21	NS
oDI	0,10 ±0,01	0,08 ±0,02	NS
$Ins_{auc}/Glu_{auc}$	32,92 ±5,67	17,53 ±2,99	NS

### Podsumowanie

Zarówno średnie wartości  $Glu_{auc}$  jak i  $Ins_{auc}$  były większe u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR) niż u kobiet zdrowych (KNR). Spowolniony był wychwyt glukozy przez tkanki pomimo większej ilości krążącej w obiegu insuliny (większe  $Ins_{auc}$ ), co może świadczyć o insulinooporności. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w wartościach średnich stosunku pól ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) obliczonymi dla całego testu (120 min). Jednak zarówno wskaźnik IGI, jak i wskaźnik oDI były istotnie niższe w grupie kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR), co wskazuje na pogorszenie tolerancji glukozy.

Średnie wartości  $Glu_{auc}$  również były większe w grupie kobiet leczonych (NL), niż u kobiet zdrowych (KNL). Wychwyt glukozy przez tkanki również był spowolniony. Jednak całkowita ilość wydzielonej insuliny w reakcji na spożycie glukozy ( $Ins_{auc}$ ) była w grupie (NL)

mniejsza. Może to świadczyć o pogorszeniu funkcji komórek  $\beta$  trzustki w grupie leczonej (NL) i znajduje odzwierciedlenie zarówno w obniżonych wskaźnikach IGI oraz oDI, jak i w znacznie mniejszej wartości obliczonego stosunku pól pod krzywymi ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością w średnich wartościach  $Glu_{auc}$  oraz  $Ins_{auc}$ , stosunkach pól pod krzywymi ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) a także wskaźnikach IGI oraz oDI. Jednakże średnia wartość  $Glu_{auc}$  jest nieco większa w grupie leczonej (NL). Wskazuje to na spowolniony wychwyt glukozy z krwi w porównaniu z grupą z niedoczynnością rozpozną (NR). Natomiast całkowita ilość uwolnionej do krwi insuliny w reakcji na spożycie glukozy ( $Ins_{auc}$ ) jest w tej grupie (NL) mniejsza, choć nieistotnie statystycznie, zatem nieco mniejsze są zdolności sekrecyjne komórek  $\beta$  trzustki. Także nieistotnie niższe są wskaźniki opisujące stan funkcjonalny trzustki: IGI, oDI oraz  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ .

### 2.3. Wskaźniki insulinooporności

#### Kobiety z rozpozną niedoczynnością tarczycy

Wskaźniki insulinooporności/wrażliwości: HOMA, QUICKI,  $ISI_{(comp)}$  oraz  $Ins^0$  nie różniły się istotnie pomiędzy kobietami z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) a kobietami zdrowymi (KNR). Obliczone wartości wskaźników były na granicy wskazującej insulinooporność lub też na nią wskazywały (Tabela X) (Zestawienie 30 i 31, str. 127).

**Tabela X. Porównanie wskaźników insulinooporności u kobiet zdrowych (KNR) oraz u kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR). Wartości graniczne insulinooporności (IR) dla populacji polskiej według (Szurkowska i wsp. 2005)**

	IR	KNR	NR	P
$Ins^0$	(>8,8)	9,34 $\pm$ 0,59	10,54 $\pm$ 1,05	NS
HOMA	(>2,1)	1,93 $\pm$ 0,13	2,20 $\pm$ 0,22	NS
QUICKI	(<0,34)	0,35 $\pm$ 0,00	0,35 $\pm$ 0,00	NS
$ISI_{(comp)}$	(<7,3)	5,79 $\pm$ 0,44	4,83 $\pm$ 0,48	NS

#### Kobiety z leczoną niedoczynnością tarczycy

Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach wskaźników HOMA, QUICKI,  $ISI_{(comp)}$  oraz  $Ins^0$  pomiędzy grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) a grupą kobiet zdrowych (KNL). Również w tym wypadku obliczone wartości wskaźników były na granicy wartości wskazującej insulinooporność lub też na nią wskazywały (Tabela XI) (Zestawienie 18, str. 122 oraz Zestawienie 32, str. 128).

**Tabela XI. Porównanie wskaźników insulinooporności u kobiet zdrowych (KNL) oraz u kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL). Wartości graniczne insulinooporności (IR) dla populacji polskiej według (Szurkowska i wsp. 2005)**

	IR	KNL	NL	P
<b>Ins<sup>0</sup></b>	(>8,8)	11,84 ±1,18	10,36 ±0,88	NS
<b>HOMA</b>	(>2,1)	2,52 ±0,30	2,16 ±0,17	NS
<b>QUICKI</b>	(<0,34)	0,34 ±0,01	0,34 ±0,00	NS
<b>ISI<sub>(comp)</sub></b>	(<7,3)	4,32 ±0,42	4,95 ±0,65	NS

### Porównanie kobiet z rozpozną i leczoną niedoczynnością tarczycy

Ponieważ grupy kobiet chorych (NR i NL) nie różniły się od grup kobiet zdrowych (KNR i KNL) w żadnym z porównywanych wskaźników insulinooporności/wrażliwości konsekwentnie nie stwierdzono różnic w wartościach porównywanych wskaźników pomiędzy grupami NR i NL. Zatem średnie wartości wskaźników insulinooporności/wrażliwości: Ins<sup>0</sup>, HOMA, QUICKI oraz ISI<sub>(comp)</sub> nie różnią się istotnie pomiędzy grupami kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy (Tabela XII) (Zestawienia 33 oraz 34, str. 128).

**Tabela XII. Porównanie wskaźników insulinooporności u kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Wartości graniczne insulinooporności (IR) dla populacji polskiej według (Szurkowska i wsp. 2005)**

	IR	NR	NL	P
<b>Ins<sup>0</sup></b>	(>8,8)	10,54 ±1,05	10,36 ±0,88	NS
<b>HOMA</b>	(>2,1)	2,20 ±0,22	2,16 ±0,17	NS
<b>QUICKI</b>	(<0,34)	0,35 ±0,00	0,34 ±0,00	NS
<b>ISI<sub>(comp)</sub></b>	(<7,3)	4,83 ±0,48	4,95 ±0,65	NS

### Podsumowanie

Nie stwierdzono istotnych różnic w badanych wskaźnikach pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) a grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL). Toteż nie było również istotnych różnic pomiędzy grupą kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

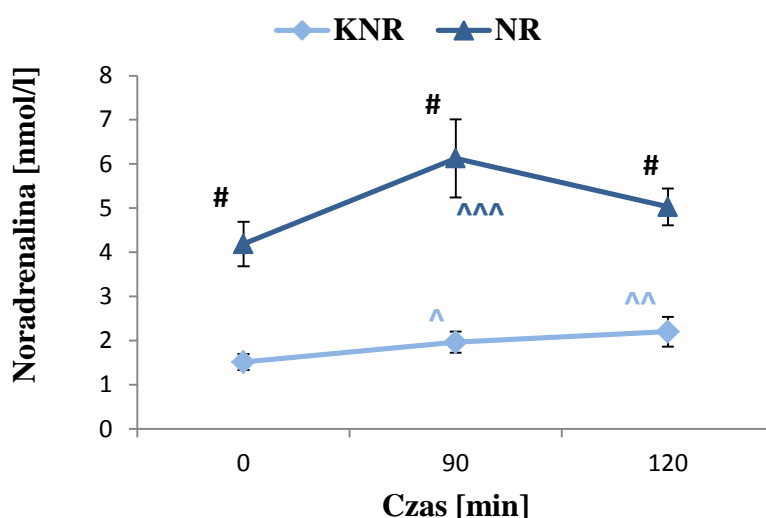
Średnie wartości obliczonych wskaźników były bliskie granicy wskazującej insulinooporność w każdej z badanych grup, zarówno z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) jak i kobiet zdrowych (KNR i KNL).

### 3. Reakcja adrenergiczna na obciążenie glukozą

#### Kobiety z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy

##### Noradrenalina

Stężenie noradrenaliny w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) było istotnie wyższe w porównaniu z kobietami zdrowymi (KNR), zarówno w spoczynku ( $P < 0,0001$ ), jak i w 90. min ( $P < 0,0001$ ), oraz 120. min ( $P < 0,0001$ ) testu (Ryc. 19) (Zestawienie 35, str. 128).



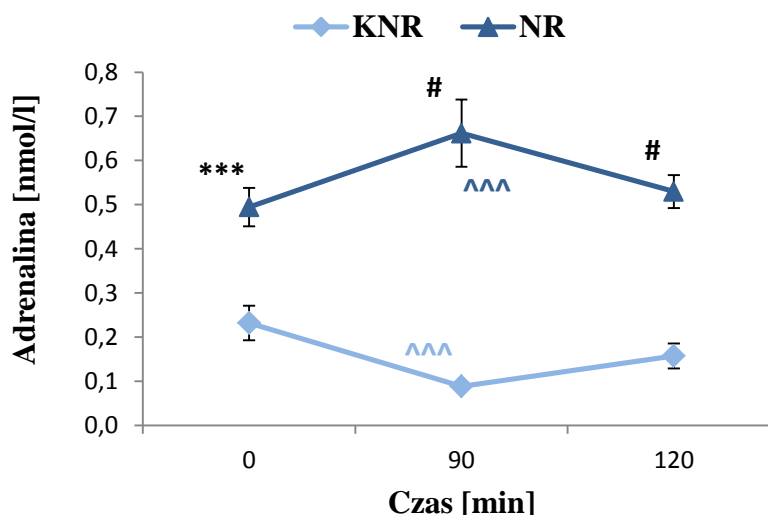
Ryc. 19. Stężenia noradrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Istotność różnic pomiędzy grupami: #( $P < 0,0001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup: ^( $P < 0,05$ ), ^^( $P < 0,01$ ), ^^^( $P < 0,001$ ).

Średnie stężenie noradrenaliny we krwi w grupie kobiet zdrowych (KNR) było istotnie wyższe od stężenia noradrenaliny w spoczynku w 90. min ( $P < 0,05$ ) i w 120. min ( $P < 0,01$ ) testu (Zestawienie 36, str. 129). Natomiast w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) średnie stężenie noradrenaliny było istotnie wyższe niż w spoczynku tylko w 90. min testu ( $P < 0,001$ ) (Zestawienie 37, str. 129).

##### Adrenalina

Stężenie adrenaliny we krwi u kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) było istotnie wyższe niż u kobiet zdrowych (KNR) zarówno w spoczynku ( $P < 0,001$ ), jak i w 90. min ( $P < 0,0001$ ), oraz 120. min ( $P < 0,0001$ ) testu (Ryc. 20) (Zestawienie 38, str. 129).





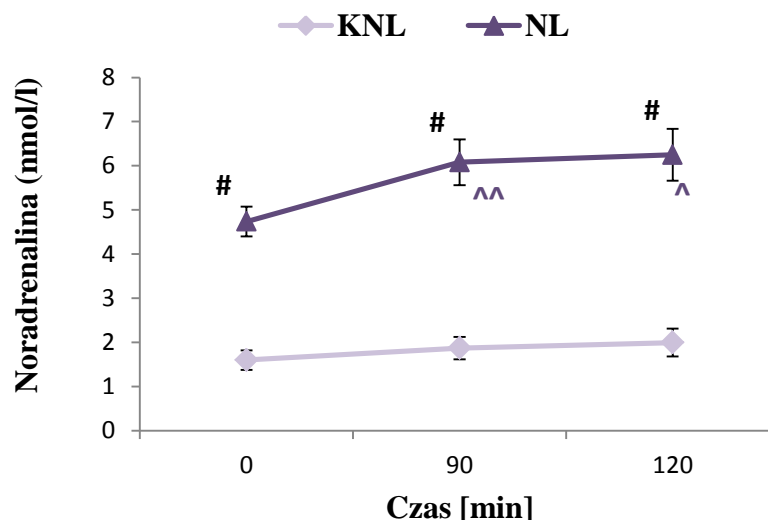
Ryc. 20. Stężenie adrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) oraz kobiet zdrowych (KNR). Istotność różnic pomiędzy grupami: \*\*\* $P < 0,001$ , #( $P < 0,0001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup: ^^^( $P < 0,001$ ).

Stężenie adrenaliny we krwi w 90 min testu było istotnie niższe ( $P < 0,001$ ) niż stężenie adrenaliny w spoczynku w grupie kobiet zdrowych (KNR) (Zestawienie 39, str. 130). Natomiast w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) stężenie adrenaliny w 90. min testu było istotnie wyższe ( $P < 0,001$ ), niż stężenie adrenaliny na czczo (Zestawienie 40, str.130).

### Kobiety z leczoną niedoczynnością tarczycy

#### Noradrenalina

U kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) stężenie noradrenaliny było istotnie wyższe niż w grupie kobiet zdrowych (KNL), zarówno w spoczynku ( $P < 0,0001$ ), jak i w 90. min ( $P < 0,0001$ ) oraz w 120. min ( $P < 0,0001$ ) testu (Ryc. 21) (Zestawienie 41, str. 130).

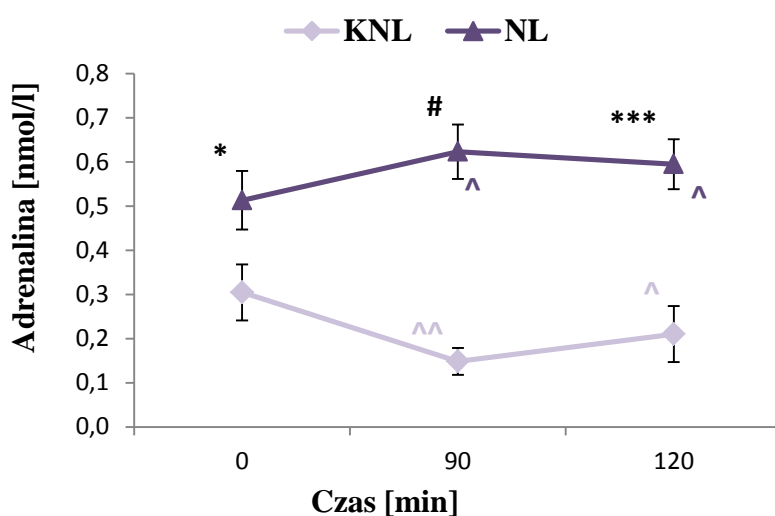


Ryc. 21. Stężenie noradrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) oraz kobiet zdrowych (KNL). Istotność różnic pomiędzy grupami: #( $P < 0,0001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup: ^( $P < 0,05$ ), ^^( $P < 0,01$ ).

Nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu noradrenaliny we krwi w grupie kobiet zdrowych (KNL) w reakcji na obciążenie glukozą (Zestawienie 42, str. 131). Natomiast u kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) średnie stężenie noradrenaliny było istotnie wyższe od wartości spoczynkowych, zarówno w 90. min ( $P<0,01$ ), jak i w 120. min ( $P<0,05$ ) trwania testu (Zestawienie 43, str. 131).

### Adrenalina

Poziom adrenaliny w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) był istotnie wyższy niż w grupie kobiet zdrowych (KNL), zarówno w spoczynku ( $P<0,05$ ), jak i w 90. min ( $P<0,0001$ ) oraz 120. min ( $P<0,001$ ) testu (Ryc. 22) (Zestawienie 44, str. 131).



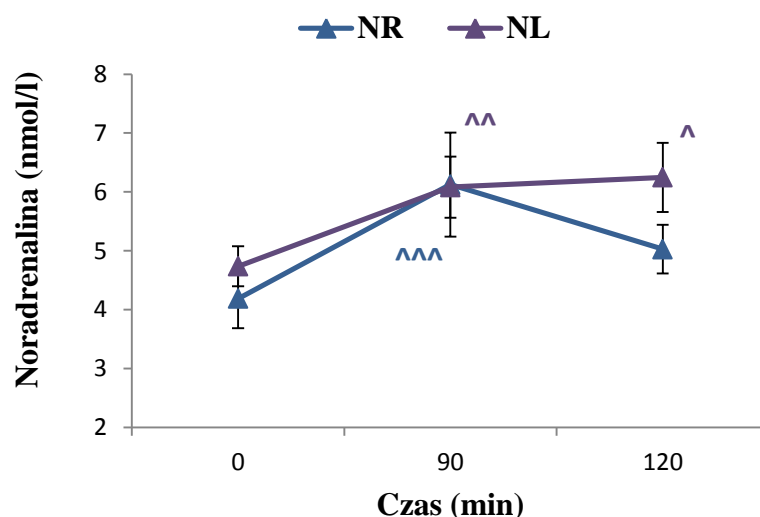
Ryc. 22. Stężenie adrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) oraz kobiet zdrowych (KNL). Istotność różnic pomiędzy grupami: \* ( $P<0,05$ ) \*\*\* $P<0,001$ , # ( $P<0,0001$ ). Istotność zmian wewnątrz grup: ^ ( $P<0,05$ ), ^^ ( $P<0,01$ ).

Stężenie adrenaliny we krwi w grupie kobiet zdrowych (KNL) było istotnie niższe w 90. min ( $P<0,01$ ) i w 120. min ( $P<0,05$ ) testu niż w spoczynku (Zestawienie 45, str. 132). Natomiast w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) stężenie adrenaliny było istotnie wyższe niż w spoczynku zarówno w 90. min testu ( $P<0,05$ ), jak i w 120. min ( $P<0,05$ ) (Zestawienie 46, str.132).

### Porównanie kobiet z rozpoznąną i leczoną niedoczynnością tarczycy

#### Noradrenalina

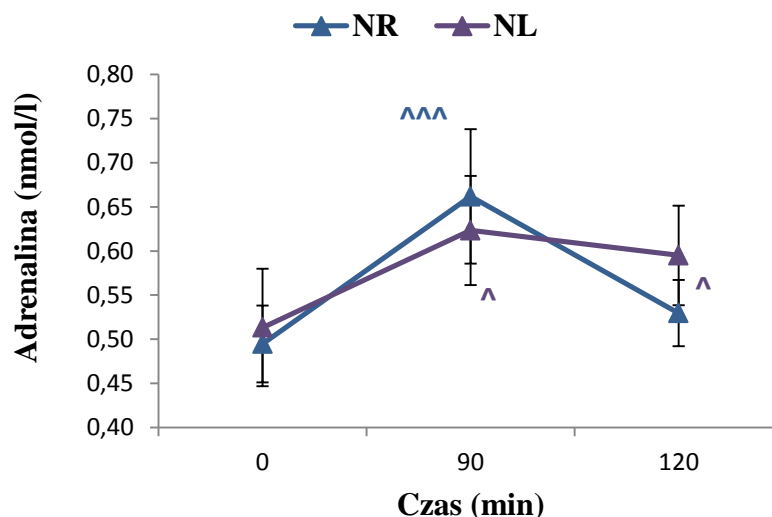
Porównanie średnich stężeń noradrenaliny u kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy nie wykazało różnic (Ryc. 23) zarówno na czczo, jak i po spożyciu glukozy (Zestawienie 47, str. 132).



Ryc. 23. Wartości średnie  $\pm$ SE stężeń noradrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Istotność zmian wewnątrz grup: ^( $P<0,05$ ), ^^( $P<0,01$ ), ^^^( $P<0,001$ ).

### Adrenalina

Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu adrenaliny, zarówno w spoczynku jak i po obciążeniu glukozą, pomiędzy grupą kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy (Ryc. 24) (Zestawienie 47, str. 132).



Ryc. 24. Stężenie adrenaliny we krwi na czczo oraz jej zmiany po spożyciu glukozy w grupie kobiet z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Istotność zmian wewnątrz grup: ^( $P<0,05$ ), ^^^( $P<0,001$ ).

### Podsumowanie

Stężenie we krwi amin katecholowych (adrenaliny i noradrenaliny) zarówno w spoczynku, jak i po spożyciu glukozy, było istotnie wyższe u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) niż u kobiet zdrowych (KNR i KNL).

Obciążenie glukozą spowodowało w istotny wzrost stężenia noradrenaliny zarówno w grupie kobiet z niedoczynnością rozpoznaną (NR) jak i w kontrolnej grupie kobiet zdrowych (KNR). Podwyższony poziom noradrenaliny utrzymał się na wysokim poziomie w grupie kobiet zdrowych (KNR), natomiast w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością (NR) powrócił do poziomu spoczynkowego w 120. min trwania testu. Stężenie noradrenaliny wzrosło istotnie również w grupie z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL), natomiast w grupie kobiet zdrowych (KNL) podczas testu wystąpił tylko niewielki, nieistotny wzrost tego hormonu. W tej grupie kobiet (NL) istotny wzrost stężenia noradrenaliny utrzymywał się do końca testu (120 min).

W grupach kobiet zdrowych (KNR i KNL) spożycie glukozy wywołało istotny spadek stężenia adrenaliny we krwi w 90. min, w porównaniu z wartościami na czczo. Natomiast w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) reakcja na spożycie glukozy była przeciwna – nastąpił istotny wzrost stężenia adrenaliny we krwi w porównaniu z wartościami spoczynkowymi. Po upływie 120 min testu stężenie adrenaliny we wszystkich grupach powróciło do stężenia wyjściowego.

Nie stwierdzono istotnych różnic zarówno w stężeniu we krwi na czczo adrenaliny, jak i noradrenaliny pomiędzy grupami kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Obie grupy reagują na spożycie glukozy podobnie. Nastąpił istotny wzrost stężenia noradrenaliny we krwi w 90. min w obu grupach, w porównaniu z wartością spoczynkową. W grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) stężenie noradrenaliny powraca do wartości wyjściowych w 120. min testu, natomiast u kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) pozostawało istotnie podwyższone. Również w przypadku adrenaliny reakcja w obu grupach była podobna. W porównaniu z wartością na czczo istotnie wzrastało stężenie adrenaliny we krwi w 90. min w obu grupach. W grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) w 120. min testu stężenie adrenaliny obniżało się do wartości spoczynkowych, natomiast w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) pozostawało istotnie podwyższone w stosunku do wartości spoczynkowych.

## Dyskusja

### 1. Spoczynkowa przemiana materii i termogeny efekt glukozy

#### *Rozpoznana (nieleczona) niedoczynność tarczycy*

Spowolnione tempo metabolizmu w warunkach spoczynkowych jest cechą charakterystyczną dla niedoczynności tarczycy. Zaobserwowana w niniejszych badaniach znacznie niższa SPM w grupie kobiet z nieleczoną niedoczynnością tarczycy (NR) stanowi potwierdzenie diagnozy niedoczynności tarczycy.

Obecne badania wykazały jednoznacznie, że termogenna reakcja na spożycie glukozy (TEG) u kobiet z nieleczoną niedoczynnością tarczycy (NR) jest znacznie słabsza niż u kobiet zdrowych. W żadnej z dotychczasowych, nielicznych prac nie wykazano zależności pomiędzy termogenezą poposiłkową a poziomem hormonów tarczycy we krwi.

Badania Acheson *i wsp.* (1984) dotyczyły reakcji na płynny posiłek mieszany o wartości energetycznej 500 kcal u osób zdrowych, wprowadzonych na 2 tygodnie w stan łagodnej tyreotoksykozy przez podawanie  $T_3$  i  $T_4$ . Autorzy zaobserwowali niewielki wzrost spoczynkowej przemiany materii (6%), nie stwierdzili natomiast różnic w termogenezie poposiłkowej. Sztucznie wywołana nadczynność tarczycy nie odzwierciedla zaburzeń homeostazy organizmu, występujących w stanie chorobowym. Całe badanie obejmowało okres 8 tygodni, z czego tylko przez 2 tygodnie badani pozostawali w stanie łagodnej tyreotoksykozy. Zaleca się, aby w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy dopasować dawkę tyroksyny do potrzeb pacjenta, na podstawie oceny poziomu TSH, po okresie około 4-6 tygodniach stosowania pierwszej zalecanej dawki  $T_4$  (Jonklaas *i wsp.* 2014). Wynika z tego, że stan tyreotoksykozy w cytowanych badaniach obejmował zbyt krótki okres dla ustabilizowania metabolizmu zaburzonego zmienioną dawką hormonów. Pewną rolę może odgrywać również fakt, że czynnikiem inicjującym termogenezę był posiłek mieszany, a nie sama glukoza. Należy zwrócić uwagę na to, że w badaniach dotyczących roli receptorów adrenergicznych znacznie częściej wskazywano brak aktywacji układu współczulnego po spożyciu posiłku mieszanego (Morgan *i wsp.* 1986; Thörne i Wahren 1989), niż po posiłku węglowodanowym lub czystej glukozie (Acheson *i wsp.* 1983; Nagai *i wsp.* 2005).

W badaniach Randin *i wsp.* (1986) porównywano reakcję na spożycie glukozy osób z nadczynnością tarczycy przed i po leczeniu oraz osób zdrowych. W badaniach wykorzystano dwie metody kalkulacji termogenezы indukowanej glukozą. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w wielkości poposiłkowej termogenezы, w postaci wzrostu

wydatku energetycznego w ciągu 180 minut badania - wyrażonego jako % całkowitej wartości energetycznej spożytej glukozy. Aczkolwiek wystąpiło nieznaczne zmniejszenie termogenego efektu glukozy (TEG) u osób leczonych, w porównaniu ze średnią wartością TEG grupy z nadczynnością tarczycy. Natomiast porównanie pomiędzy grupami TEG w postaci wzrostu wydatku energetycznego - wyrażonego jako % spoczynkowej przemiany materii - wykazało istotnie niższą termogenezę poposiłkową w grupie osób z nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych. Ponadto po leczeniu wartość tego wskaźnika uległa obniżeniu. Autorzy ci przypuszczają, że w nadczynności tarczycy następuje zrównoważenie zwiększonego tempa metabolizmu poprzez insulinooporność, która skutkuje zmniejszonym termogennym efektem glukozy. Dodatkowo zaobserwowali oni większy wzrost współczynnika oddechowego (RQ) po spożyciu glukozy w grupie z nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych. Sugeruje to zwiększone utlenianie węglowodanów kosztem ich magazynowania. Ponieważ utlenianie uprzednio zmagazynowanych substratów daje większy efekt termiczny (Tabela I w rozdziale 3.4. Wstępu niniejszej pracy), mniejsza ich ilość może być jedną z możliwych przyczyn zmniejszonego TEG w grupie osób z nadczynnością tarczycy. Autorzy zaobserwowali bardzo wyraźne zmniejszenie SPM po leczeniu nadczynności tarczycy i osiągnięciu stanu eutyreozy. Warto jednak zauważyć, że SPM osób leczonych była wciąż wyższa o 10% od tej obserwowanej w kontrolnej grupie osób zdrowych, aczkolwiek różnica ta była nieistotna.

W badaniach Al-Adsani *i wsp.* (1997) również nie zaobserwowali różnic w wielkości TEG u kobiet z niedoczynnością tarczycy sztucznie wprowadzonych w stan nadczynności, a także po wyrównaniu poziomu hormonów do stanu eutyreozy. Wykazano natomiast, że SPM jest bardzo wrażliwa na niewielkie zmiany stężeń hormonów tarczycy. Należy zauważyć, że zmiany w dawkowaniu tyroksyny spowodowały jedynie subkliniczne dysfunkcje tarczycy. U sześciu z dziewięciu pacjentek biorących udział w badaniu, TEG był nieistotnie większy przy większym stężeniu TSH. Należy zauważyć, że grupę kontrolną (w stanie eutyreozy) stanowiły osoby leczone z niedoczynnością tarczycy, a nie klinicznie zdrowe, co całkowicie zmienia punkt odniesienia. Autorzy tej pracy zwracają uwagę, że wartości TEG u pacjentek w stanie eutyreozy były niższe niż wartości TEG u osób zdrowych opisane w innych badaniach (Visser *i wsp.* 1995; Dabbech *i wsp.* 1994). Potwierdza to kluczową rolę właściwego doboru grupy kontrolnej w projektowaniu badań.

Należy przypuszczać, że sztucznie wywołany stan dysfunkcji tarczycy (nadczynności/niedoczynności) różni się znacznie od metabolicznych zmian spowodowanych stanem chorobowym. Zmiana stężenia krążących hormonów tarczycy stanowi niewielką część

procesów, jakie mają miejsce w przypadku zaburzeń funkcjonowania gruczołu tarczowego. Prawidłowo funkcjonujące mechanizmy regulacyjne na poziomie komórkowym mogą w znacznym stopniu znosić negatywne efekty wynikające z nieprawidłowego poziomu hormonów tarczycy we krwi. Ponieważ decydujący wpływ na tempo metabolizmu ma ilość i poziom aktywności hormonów tarczycy w komórkach kluczową rolę odgrywają komórkowe mechanizmy regulacyjne. Istotne są zatem właściwa liczba i poziom aktywności transporterów hormonów tarczycy, poziom ekspresji i aktywność odpowiednich dejodynaz, rodzaj i liczba właściwych wewnątrzjądrowych izoform receptorów hormonów tarczycy, jak również liczba i „wrażliwość” białek wiążących jodotyroniny na błonie komórkowej oraz innych związków w cytoplazmie odpowiedzialnych za niegenomowe działanie hormonów tarczycy. Ze względu na ich funkcję miejsca inicjacji zmian metabolicznych w komórce po przyłączeniu hormonów tarczycy (związki wchodzące w interakcję z hormonami tarczycy), można określić je wspólnym mianem *receptorów* hormonów tarczycy. Tempo metabolizmu w komórkach kształtują również elementy niezwiązane bezpośrednio z hormonami tarczycy, na dalszych etapach szlaków metabolicznych. Istotny jest właściwy poziom aktywności enzymów regulujących tempo szlaków metabolicznych reagujących na pobudzenie hormonami tarczycy. Wszystkie te elementy odgrywają rolę w kształtowaniu homeostazy organizmu. Funkcjonowanie wspomnianych mechanizmów (a nie wyłącznie stężenie hormonów krążących we krwi) ma kluczowy wpływ na zaburzenia równowagi organizmu, obserwowane w stanach hypo/hyperthyreozy. Nicoloff i Dowling (1968) stwierdzili zmniejszony poziom wątrobowego i pozawątrobowego wychwyty tyroksyny oraz spowolnione tempo jej dejodynacji u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

Warto zauważyć również, że zaburzenie mechanizmów regulacyjnych dotyczyć może jednego lub wielu rodzajów tkanek, skutkując odrębnymi objawami. Co więcej, zaburzenia mechanizmów na poziomie komórkowym w obrębie jednego z rejonów zaangażowanych w funkcjonowanie osi podwzgórze – przysadka – tarczyca, skutkować może zaburzeniem homeostazy całego organizmu. Selektywna przysadkowa oporność na hormony tarczycy skutkuje zwykle łagodną nadczynnością tarczycy (Gardner i Shoback 2011).

Podsumowując, regulacja i oddziaływanie hormonów tarczycy jest działaniem wysoce skomplikowanym i wielopoziomowym. W związku z tym krótkookresowa suplementacja hormonami tarczycy lub ich blokowanie, w celu uzyskania sztucznie nadczynności lub niedoczynności, może być po prostu niewystarczająca.

**Leczona (wyrównana) niedoczynność tarczycy**

Długotrwałe leczenie syntetyczną L-tyroksyną osób z niedoczynnością tarczycy ma na celu utrzymywanie organizmu w stanie bliskim eutyreozie. Logiczną konsekwencją zwiększenia stężenia krążącego we krwi hormonu, z wartości niskich do wartości w zakresie referencyjnym, powinno być zwiększenie tempa przemiany materii do poziomu obserwowanego u osób zdrowych. Uzyskane w obecnej pracy wyniki nie potwierdzają prostej zależności pomiędzy poziomem hormonów tarczycy we krwi a tempem przemiany materii. SPM w grupie kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) jest znacznie niższa niż w grupie kobiet zdrowych (KNL). Ponadto nie zaobserwowano różnicy w tempie metabolizmu w warunkach spoczynkowych pomiędzy grupą kobiet z niedoczynnością leczoną (NL) i nieleczoną (NR). Ponieważ badania niniejsze nie miały charakteru badań długookresowych, nie dysponujemy informacją o wartościach SPM w grupie kobiet leczonych (NL), jaką badane charakteryzowały się przed podjęciem leczenia. W związku z tym nie można stwierdzić, że stosowana suplementacja T<sub>4</sub> nie powoduje przyspieszenia tempa metabolizmu. Natomiast pewne jest, że SPM tej grupy badanych pozostaje wciąż na bardzo niskim poziomie - pomimo stężenia T<sub>4</sub> we krwi w zakresie referencyjnym. Prawdopodobnie leczenie spowodowało przyspieszenie tempa przemiany materii, ale zbyt małe, by osiągnąć poziom obserwowany u dobranych pod względem wieku oraz BMI osób klinicznie zdrowych.

Kalorymetria pośrednia, zastosowana w niniejszych badaniach, odzwierciedla tempo przemiany materii poprzez ilość pobieranego w jednostce czasu tlenu (Rozdział 5. Materiały i metody niniejszej pracy). Tlen zużywany jest głównie przez tkanki natomiast osocze czy limfa nie stanowią znaczącego udziału w zużyciu tlenu przez organizm. Dlatego też obserwowane za pośrednictwem kalorymetrii pośredniej tempo przemiany materii dotyczy niemal wszystkich tkanek organizmu. Ponieważ hormony tarczycy odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu tempa przemiany materii w spoczynku jest ona odzwierciedleniem stanu eu-, hypo- lub hypertyreozы tkankowej. Jak wspomniano w Rozdziale 3.1. Wstępu niniejszej rozprawy, pomiary SPM były stosowane rutynowo w celu diagnostyki niedoczynności i nadczynności tarczycy aż do opracowania metod pozwalających na oznaczenia poziomu hormonu TSH we krwi pacjentów. Metoda ta nie została jednak zdeprecjonowana jako niewłaściwa, a jedynie zastąpiona przez nowsze, dostępnejsze, szybsze i lepiej wystandaryzowane metody. Zatem na podstawie wyników badań niniejszej pracy można stwierdzić, że stosowana w leczeniu niedoczynności tarczycy **standardowa terapia w postaci suplementacji L-tyroksyną** (w dawkach dobranych indywidualnie, przez lekarza prowadzącego), nawet



w długim okresie, **nie przywróciła tkankowej eutyreozy** pacjentkom biorącym udział w badaniach - pomimo właściwych stężeń hormonów TSH, T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> w krwioobiegu.

W literaturze przedmiotu można odnaleźć doniesienia o znaczącej poprawie tempa przemiany materii u osób z niedoczynnością tarczycy po zastosowaniu suplementacji. Najczęściej stosowano ekstrakty z tarczycy jak również w różnym stopniu oczyszczoną L-tyroksynę lub L-trijodotyroninę. W początkach XX wieku celem terapeutycznym suplementacji ekstraktem z tarczycy, T<sub>3</sub> lub T<sub>4</sub>, była normalizacja spoczynkowej przemiany materii a w późniejszym okresie ilości PBI. Należy jednak zwrócić uwagę, że używane wówczas dawki terapeutyczne były znacznie wyższe niż stosowane obecnie (McAninch i Bianco 2016). W badaniach prowadzonych u pacjentów z obrzękiem śluzowatym (myxedema) obserwowano znaczny wzrost tempa przemiany materii (Means *i wsp.* 1933; Salter *i wsp.* 1935; Thompson *i wsp.* 1933). W ciężkiej postaci choroby obserwowano szybkie i silne reakcje na zastosowane terapie. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy po 6-dniowej suplementacji L-tyroksyną Ladenson *i wsp.* (1982) zaobserwowali istotny wzrost SPM, choć nadal o kilkanaście procent niższy od wartości oczekiwanych. Również Wolf *i wsp.* (1996) w swoich badaniach stwierdzili wzrost SPM, po leczeniu substytucyjnym, do poziomu obserwowanego u zdrowej grupy kontrolnej. Natomiast Johnson *i wsp.* (1995) zaobserwowali istotny spadek SPM, po dwóch tygodniach stosowania zmniejszonej dawki, w porównaniu ze SPM mierzoną przy zastosowaniu pełnej zalecanej dawki T<sub>4</sub>. W powyższych pracach wyraźnie rysuje się zależność SPM od stężenia T<sub>4</sub> we krwi. Byłoby jednak nadużyciem stwierdzenie, że tempo przemiany materii u pacjentów biorących udział w przytoczonych badaniach (przyjmujących T<sub>4</sub>) nie odbiega od tempa przemiany materii osób klinicznie zdrowych. Warto zaznaczyć, że już we wczesnych badaniach zaobserwowano również niekorzystne efekty uboczne stosowanych terapii. U leczonych pacjentów występowały objawy nadczynności tarczycy (Frawley *i wsp.* 1956; McGavack i Reckendorf 1956; Smith *i wsp.* 1970). Jednak niekorzystne efekty ustępowały zazwyczaj po redukcji zastosowanej dawki hormonów (Werner 1971).

Brak istotnego wzrostu tempa przemiany materii mimo stosowania terapii T<sub>4</sub>, stwierdzony w obecnej pracy, również znajduje potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie. Podobnych obserwacji dokonali Kodama *i wsp.* (1989) u pacjentów z niedoczynnością tarczycy po krótkiej (miesięcznej) suplementacji tyroksyną. Chociaż stężenie T<sub>4</sub> i fT<sub>4</sub> we krwi wzrosło, nie wzrosła SPM. Także w badaniach van Santen *i wsp.* (2015) podawanie T<sub>3</sub> dzieciom cierpiącym na otyłość podwzgórzową nie spowodowało wzrostu SPM, pomimo wzrostu stężenia T<sub>3</sub> w osoczu. Martucci *i wsp.* (2013) w badaniach kobiet z nadwagą i niedoczynnością tarczycy stwierdzili, że mimo wyrównania poziomu hormonów we krwi za pomocą terapii T<sub>4</sub>,

SPM pozostaje istotnie obniżona - zarówno względem SPM obserwowanej w grupie kontrolnej kobiet zdrowych, jak i SPM obliczonej według wzoru Harrisa-Benedicta (Harris i Benedict 1918). Jedną z przyczyn braku wzrostu tempa metabolizmu, pomimo wzrostu stężenia hormonów tarczycy w krwioobiegu, może być przysadkowa i/lub obwodowa oporność na hormony tarczycy (Kaplan *i wsp.* 1981; Refetoff *i wsp.* 1983). Trudno jednak podejrzewać, że wszystkie biorące udział w niniejszym badaniu kobiety leczone (NL) charakteryzują się tą rzadko spotykaną przypadłością.

Aktualnie autorzy w piśmiennictwie dotyczącym dysfunkcji tarczycy, mówią o ścisłej zależności SPM od poziomu TSH, powołują się na pracę Al-Adsani *i wsp.* (1997) (opisaną na str. 70 niniejszej rozprawy). Wnioski z tej pracy przywołują również wytyczne i zalecenia dotyczące leczenia niedoczynności tarczycy z 2012 roku, opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (American Association of Clinical Endocrinologists - AACE) we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Tyreologicznym (American Thyroid Association - ATA) (Garber *i wsp.* 2012) oraz z 2014 roku przygotowane przez ATA (Jonklaas *i wsp.* 2014). Obecnie uważa się, że TSH jest najbardziej wiarygodnym markerem adekwatności zastosowanej suplementacji i głównym celem terapeutycznym powinno być utrzymanie wartości TSH w zakresie 0,4-4,0 mIU/l (Jonklaas *i wsp.* 2014). Al-Adsani *i wsp.* w swojej pracy konkludują, że SPM wykazuje porównywalną wrażliwość do TSH jako wskaźnik działania hormonów tarczycy w tkankach docelowych. Przy wzroście TSH pomiędzy 0,1 i 10 mU/L następuje redukcja SPM aż o 17%. Można by w związku z tym założyć, że u osób leczonych z powodu dysfunkcji tarczycy, u których poziom TSH zawiera się w granicach normy, SPM powinna odpowiadać wartościom SPM osób klinicznie zdrowych. Wyniki badań niniejszej pracy nie potwierdzają tej zależności.

Warto jednak podkreślić, że w badaniach przeprowadzonych przez Al-Adsani *i wsp.* brak jest kontrolnej klinicznie zdrowej grupy osób. Mierzone wskaźniki porównywano bowiem u tych samych pacjentek podczas terapii różnymi dawkami T<sub>4</sub>. Zatem obserwowane zmiany w SPM i ich zależność od TSH nie oznaczają wcale, że tempo przemiany materii jest takie samo jak u osób zdrowych. Wskazują jedynie, że zmienia się ono wraz ze zmianami stężenia hormonów tarczycy we krwi. Jak już wspomniano, zmiany te dotyczą w przeważającej większości niewielkich zakresów wartości mierzonych hormonów TSH, T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>. Uważna analiza prezentowanych w pracy Al-Adsani *i wsp.* wyników wskazuje, że znaczące zmiany SPM, wynikające ze zmian stosowanej w terapii dziennej dawki tyroksyny, obserwowano tylko u jednej z dziewięciu pacjentek. W badaniach niniejszej pracy brały udział kobiety z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL). Podobnie pacjentki biorące udział w badaniach Al-Adsani

*i wsp.* w momencie przystąpienia do projektu badawczego, cechowały się wyrównaną niedoczynnością tarczycy. W związku z tym, porównano SPM kobiet biorących udział w obu badaniach. Pacjentki biorące udział w badaniach Al-Adsani *i wsp.* miały znacznie ( $P < 0,0001$ ) niższą SPM (w przeliczeniu na kg masy ciała) w porównaniu z kobietami leczonymi (NL) objętymi badaniami obecnej pracy. Także istotnie niższe ( $P < 0,0001$ ) są wartości SPM pacjentek badanych przez Al-Adsani *i wsp.* w porównaniu z wartościami SPM obliczonymi według wzoru Harrisa-Benedicta. Zatem można domniemywać, że gdyby w badaniach Al-Adsani *i wsp.* grupę kontrolną stanowiły kobiety klinicznie zdrowe, SPM pacjentek z wyrównaną niedoczynnością byłaby znacznie niższa niż SPM kobiet zdrowych. Podsumowując powyższe rozważania dotyczące szeroko cytowanej pracy Al-Adsani *i wsp.* (1997), uzyskane wyniki wskazują zależność pomiędzy wielkością SPM i stężeniem TSH. Jednocześnie wielkość SPM pacjentek z wyrównaną niedoczynnością tarczycy, biorących udział w tych badaniach, wskazuje na tkankową hypotyreozę.

Aby rozważyć możliwe przyczyny rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krążącej krwi a hypotyreozą tkanek, należy mieć na uwadze skomplikowany system regulacji gruczołu tarczowego (opisany w Rozdziale 1 i 2 Wstępu niniejszej pracy). Około 10-15% pacjentów słabo reaguje na suplementację L-tyroksyną, wykazując resztkowe objawy niedoczynności tarczycy (Jonklaas *i wsp.* 2014; Wiersinga *i wsp.* 2012).

Gullo *i wsp.* (2011) w badaniach retrospektywnych 3 473 pacjentów po tyreoidektomii stwierdzili, że pacjenci mają bardzo niejednorodną zdolność konwersji suplementowanej L-tyroksyny do  $T_3$ . Ponad 20% pacjentów, pomimo utrzymywania TSH w zakresie referencyjnym, nie jest w stanie utrzymać wartości  $T_3$  i  $T_4$  w granicach normy. Stężenie  $fT_4$  w surowicy jest znacznie wyższe, natomiast  $fT_3$  znacznie niższe, niż w dobranej grupie kontrolnej osób zdrowych. Stanowi to odzwierciedlenie nieadekwatnej obwodowej dejodynacji w celu skompensowania brakującej  $T_3$ . Nie są znane długoterminowe skutki chronicznej ekspozycji tkanek na nietypowy stosunek  $T_3/T_4$ . Jednak analiza zależności pomiędzy TSH i hormonami tarczycy wykazała, że odpowiedź przysadki na spadek stężenia  $T_3$  w surowicy jest znacznie słabsza u dużej części osób po tyreoidektomii w porównaniu z osobami zdrowymi. W konsekwencji, normalizacja TSH w surowicy nie zawsze może być uznana za właściwy marker eutyreozy u leczonych L-tyroksyną pacjentów. Autorzy wyrazili przekonanie, że pewne grupy pacjentów z niedoczynnością tarczycy mogą wymagać bardziej fizjologicznego sposobu leczenia, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań. Aktywność dejodynaz stanowi jeden z elementów regulacyjnych funkcjonowania gruczołu tarczowego.

Obserwowana w opisanych badaniach zmniejszona aktywność dejodynaz w niedoczynności tarczycy stanowi przykład zaburzenia mechanizmów regulacyjnych. Zaburzenie tego rodzaju może stanowić jedną z przyczyn obserwowanej w niniejszej pracy rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krwioobiegu a hypotyreozą tkanek.

W kontekście przedstawionych powyżej problemów z konwersją  $T_4$  dotyczącą części pacjentów, alternatywę może stanowić monoterapia L-trójjodotyroniną. Ze względu na krótszy okres półtrwania w organizmie proponuje się stosowanie suplementacji w dawkach trzy razy dziennie. Celi *i wsp.* (2011) stwierdzili w randomizowanych podwójnie ślepych badaniach krzyżowych, że monoterapia L-trójjodotyroniną w porównaniu z L-tyroksyną skutkuje znaczną redukcją masy ciała i zwiększonym oddziaływaniem hormonów tarczycy na metabolizm lipidów. Nie stwierdzili natomiast różnic w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego ani wrażliwości na insulinę. Terapia L-trójjodotyroniną może stanowić alternatywę dla pacjentów z niedoczynnością tarczycy wynikającą z zaburzonej obwodowej konwersji  $T_4$  do  $T_3$ , tj. z dysfunkcjami na poziomie dejodynaz. Z drugiej strony, jeżeli niedoczynność wynika nie tylko z dysfunkcji mechanizmów obwodowych, ale także zaburzenia funkcjonowania samego gruczołu tarczowego, pozostaje problem niedoboru innych związków pochodzenia tarczycowego, przede wszystkim tyroksyny. Należy pamiętać, że tyroksyna wykazuje biologiczną aktywność, a jej właściwy poziom jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Aktualnie, ze względu na niewystarczające dowody na bezpieczeństwo i efektywność, terapia ta nie jest rekomendowana przez ATA. Wraz z pojawieniem się nowych, długoterminowych badań randomizowanych, a także nowych stabilniejszych formułacji samego syntetycznego hormonu  $T_3$ , rekomendacja może ulec zmianie (Jonklaas *i wsp.* 2014).

Zaburzenia mechanizmów regulacyjnych mogą stanowić nie tylko przyczynę (Lewiński *i wsp.* 2002) niedoczynności tarczycy, mogą również być jej następstwem. Aktywność D2 jest wzmożona w niedoczynności a zmniejszona w nadczynności tarczycy (Gereben *i wsp.* 2008). Podobnie ekspresja transportera hormonów tarczycy OATP1C1 w mózgu szczurzym jest zwiększona w niedoczynności a zmniejszona w nadczynności tarczycy (Sugiyama *i wsp.* 2003).

Rozpatrując zaburzenia mechanizmów regulacyjnych gruczołu tarczowego jako jednej z możliwych przyczyn obserwowanej rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krwioobiegu a hypotyreozą tkanek obwodowych, warto zwrócić uwagę na skutki terapii łączonej L-trójjodotyronina plus L-tyroksyna. Jest to forma terapii proponowana pacjentom słabo reagującym na standardowe leczenie L-tyroksyną. Porównanie efektów leczenia pacjentów mieszaniną L-trójjodotyroniny i L-tyroksyny ze standardową terapią L-tyroksyną nie dało

jednoznacznych rezultatów. Siegmund *i wsp.* (2004) w randomizowanych badaniach nie stwierdzili poprawy nastroju i funkcji poznawczych przy zastosowaniu terapii L-trójjodotyronina plus L-tyroksyna w porównaniu ze standardową terapią L-tyroksyną. Zwrócili również uwagę na podwyższone ryzyko wystąpienia subklinicznej nadczynności tarczycy i związanego z tym pogorszenia nastroju pacjentów spowodowanego znacznymi wahaniami stężenia T<sub>3</sub> w osoczu. Podobnie Nygaard *i wsp.* (2009) w randomizowanych badaniach krzyżowych nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu TSH pomiędzy grupami w trakcie terapii kombinowanej (L-trójjodotyronina plus L-tyroksyna) i monoterapii L-tyroksyną. Jednak pozytywne skutki terapii kombinowanej ujawniają się w testach jakości życia oraz testach oceny depresji i lęku. Terapia kombinowana była również preferowana przez 49% pacjentów biorących udział w badaniach Nygaard *i wsp.* Także w randomizowanych badaniach Appelhof *i wsp.* (2005) porównywano monoterapię L-tyroksyną z terapią kombinowaną w dwóch wariantach L-tyroksyny/L-trójjodotyroniny - 10:1 oraz 5:1. Zaobserwowano preferencję terapii kombinowanej, tym większą im większy był proporcjonalny udział L-trójjodotyroniny w stosowanym preparacie. W obu grupach stosujących terapię kombinowaną zaobserwowano spadek masy ciała, również większy w przypadku terapii kombinowanej z większym udziałem L-trójjodotyroniny. Analizy dostępnych opublikowanych wyników badań porównujących terapię kombinowaną ze standardową monoterapią L-tyroksyną nie dały jednoznacznych odpowiedzi (Biondi i Wartofsky 2012; Kansagra *i wsp.* 2010; Wiersinga 2014). Jednak z powyższych przykładów wynika, że pewna grupa pacjentów zdecydowanie preferuje terapię kombinowaną ponad standardową suplementację L-tyroksyną. Można zatem domniemywać, że terapia kombinowana wpływa pozytywnie na proporcje krążących we krwi hormonów tarczycy. Proporcje te zaburzane są na skutek zmian w mechanizmach regulacyjnych funkcjonowania gruczołu tarczowego towarzyszących niedoczynności tarczycy. Ostatecznie, ATA nie zaleca rutynowego stosowania leczenia skojarzonego L-trójjodotyronina plus L-tyroksyna jako formy zastępczej terapii tarczycy u pacjentów z pierwotną niedoczynnością tarczycy (Jonklaas *i wsp.* 2014). Podobnie Europejskie Stowarzyszenie Tarczycy (European Thyroid Association – ETA) nie zaleca rutynowego stosowania kombinowanej terapii, a raczej traktowanie jej jako terapię eksperymentalną (Wiersinga *i wsp.* 2012).

Obie przedstawione powyżej terapie nie mają przewagi nad standardowym sposobem postępowania i nie są rekomendowane do rutynowego stosowania. Jednak przynoszą pewne korzyści pacjentom, niekiedy są przez nich preferowane. Mogą być potwierdzeniem rozpatrywanej istotnej roli zaburzeń mechanizmów regulacyjnych gruczołu tarczowego

w rozwoju i przebiegu niedoczynności tarczycy. To z kolei, jak już wspomniano, może stanowić jedną z przyczyn rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krążącej krwi a hypotyreozą tkanek.

Kolejnym elementem, który należy wziąć pod uwagę przy rozważaniu możliwych przyczyn rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krwioobiegu a hypotyreozą tkanek, jest fakt, że prawidłowo funkcjonujący gruczoł tarczowy wydziela nie tylko  $T_3$  i  $T_4$ . W krwioobiegu w niewielkich ilościach znajdują się także monojodotyroniny i diiodotyroniny, kalcytonina oraz powstające w wyniku dekarboksylacji pochodne  $T_3$  i  $T_4$  - tyronaminy (Popławski 2011; Jonklaas *i wsp.* 2014). Nie można również wykluczyć istnienia innych produkowanych przez gruczoł tarczowy drobnocząsteczkowych aktywnych związków, które mogą wpływać na metabolizm organizmu. W wyniku prowadzonych badań odkrywane są wciąż nowe szlaki metaboliczne, wyjaśniane różne mechanizmy i procesy, opisywane są nowe aktywne związki, a wielu znanym już wcześniej przypisywane są nowe funkcje. Przykładowo wspomniane wyżej tyronaminy działają jako cząsteczki sygnałowe, powodując m.in. hipotermię, ujemny efekt chronotropowy i inotropowy, hiperglikemię oraz obniżenie współczynnika oddechowego (Popławski 2011). Tyronaminy są również inhibitorami niektórych transporterów hormonów tarczycy (Ianculescu *i wsp.* 2010). Tyronamina  $T_1AM$  hamuje wychwyt zwrotny neurotransmiterów noradrenaliny i dopaminy w neuronach presynaptycznych oraz ich transport do pęcherzyków wydzielniczych (Snead *i wsp.* 2007; Weatherman 2007). Pomimo wciąż niejasnej fizjologicznej roli tyronamin uważa się, że mogą znaleźć zastosowanie terapeutyczne (Popławski 2011). W modelu mysim Doyle *i wsp.* (2007) wykazali działanie neuroprotektcyjne tyronamin  $T_1AM$  i  $T_0AM$ , które podane bezpośrednio po udarze zapewniają ochronę przed niedokrwiennym uszkodzeniem mózgu. U podstaw ich neuroprotektyjnego działania może leżeć hipotermia wywołana przez tyronaminy. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że tyronaminy jako endogenne metabolity tyroksyny mogą być lepiej tolerowane i wywoływać mniejsze skutki uboczne niż sztucznie wytworzone związki. Weatherman (2007) stwierdził, że skutki oddziaływania  $T_1AM$  na częstość akcji serca i temperaturę ciała są zasadniczo przeciwstawne do skutków  $T_3$ . Wskazuje to na współdziałanie  $T_3$  i jego metabolitu tyronaminy w utrzymaniu homeostazy. W celu uzyskania stopniowych wzrostów częstości akcji serca i temperatury ciała w efekcie oddziaływania  $T_3$ ,  $T_1AM$  może pełnić rolę hamującą w stosunku do gwałtownego oddziaływania  $T_3$ .

W świetle przedstawionych powyżej informacji, słabsza reakcja pacjentów na standardową terapię L-tyroksyną może wynikać również z braku innych aktywnych substancji wydzielanych przez hormon tarczowy. W przypadku, gdy hypotyreozą jest wynikiem niedoczynności gruczołu tarczowego albo konsekwencją jego częściowego lub całkowitego

usunięcia, pacjent odczuwa nie tylko skutki niedoboru  $T_3$  i  $T_4$ , ale także wszystkich pozostałych (znanych i nieznanymi) substancji wydzielanych przez tarczycę.

Częściowym rozwiązaniem tych niedoborów jest terapia ekstraktem z tarczycy. Leczenie naturalnymi preparatami z tarczycy stosowano rutynowo w latach 50-tych. Od wczesnych lat 60-tych stopniowo zmniejszał się udział terapii ekstraktem z tarczycy na rzecz stosowania suplementacji L-trójjodotyroniną oraz L-tyroksyną. Jednakże nawet obecnie wiele osób cierpiących z powodu niedoboru hormonów tarczycy wybiera terapię ekstraktem z tarczycy. Dostępne ekstrakty pochodzą z odwodnionej świńskiej tarczycy, która zawiera wszystkie formy jodotyronin ( $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_2$ ,  $T_1$ ), tyronaminy, RNA, DNA i kofaktory a także inne biologicznie czynne związki jak kalcytonina. Ponieważ niektórzy pacjenci z niedoczynnością tarczycy po zmianie terapii z suplementacji ekstraktem z tarczycy na monoterapię L-tyroksyną zgłaszali pogorszenie samopoczucia, Hoang *i wsp.* (2013) przeprowadzili randomizowane, podwójnie ślepe badania krzyżowe. Porównano objawy, funkcje poznawcze oraz ocenę ogólnego samopoczucia pacjentów po zastosowaniu obu rodzajów terapii. Zaobserwowano spadek masy ciała u pacjentów leczonych ekstraktem z tarczycy w porównaniu z terapią L-tyroksyną a także pewną tendencję poprawy w testach: oceny jakości życia, objawów chorobowych oraz pamięci słuchowej. Stwierdzono także nieznacznie wyższe wartości TSH po terapii ekstraktem z tarczycy. Jednak terapia ta preferowana była przez 48,6% pacjentów, podczas gdy tylko 18,6% pacjentów preferowała suplementację L-tyroksyną. ATA w zaleceniach dotyczących terapii (Jonklaas *i wsp.* 2014) stwierdza, iż istnieje potencjalne ryzyko związane z suprafizjologicznymi stężeniami  $T_3$  w surowicy. Wynika to ze znacznie wyższego stosunku  $T_3/T_4$  w suszonym ekstrakcie z tarczycy w porównaniu ze stosunkiem  $T_3/T_4$  wydzielanymi przez gruczoł tarczowy człowieka. Brak również długookresowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ekstraktu z tarczycy. Dlatego aktualnie rekomendowanym sposobem leczenia pacjentów z niedoczynnością tarczycy jest suplementacja L-tyroksyną.

Pomimo iż terapia ekstraktem z tarczycy nie jest rekomendowana, przynosi pewne korzyści (Hoang *i wsp.* 2013). Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż ekstrakt z tarczycy dostarcza przynajmniej niektóre z brakujących w organizmie w stanie niedoczynności tarczycy substancji aktywnych pochodzących z gruczołu tarczowego.

Może to stanowić potwierdzenie istotnej roli niedoboru substancji aktywnych pochodzenia tarczycowego w kształtowaniu obserwowanej w obecnej pracy rozbieżności pomiędzy eutyreozą w krwioobiegu a hypotyreozą tkanek obwodowych. Nie można oczekiwać, że suszony ekstrakt z tarczycy zawiera wszystkie związki wydzielane przez gruczoł tarczowy z zachowaniem ich właściwej aktywności biologicznej. Biologicznie aktywne

niskocząsteczkowe związki pochodzące z gruczołu tarczowego mogą odgrywać istotną rolę w kształtowaniu homeostazy organizmu jak np. T<sub>1</sub>AM (Weatherman 2007). Związki takie mogą mieć potencjalne znaczenie terapeutyczne (Doyle i wsp. 2007), co może stanowić przedmiot przyszłych badań.

Kolejnym elementem, który należy rozważyć w kontekście zaobserwowanej rozbieżności pomiędzy eutyreozą we krwi i hypotyreozą tkanek, jest poziom aktywacji właściwych szlaków metabolicznych reagujących na pobudzenie przez hormony tarczycy. Objawy towarzyszące dysfunkcjom tarczycy nie są wynikiem nadmiaru lub niedoboru hormonów krążących we krwi, ale nadmiernej lub niewystarczającej aktywności mechanizmów regulowanych przez te hormony. Aby hormony tarczycy mogły działać, muszą dostać się do wnętrza komórek, co wymaga właściwego poziomu aktywności transporterów hormonów tarczycy. Istotny jest także właściwy poziom wrażliwości receptorów hormonów tarczycy. Dotyczy to zarówno elementów jądrowych, jak i pozajądrowych, które po związaniu się z hormonami tarczycy inicjują zmiany metaboliczne w komórce, określonych wcześniej (str. 71) mianem *receptorów* hormonów tarczycy. Można przypuszczać, że wrażliwość *receptorów* hormonów tarczycy w komórkach tkanek docelowych zmienia się w zależności od poziomu hormonów tarczycy we krwi, podobnie jak ma to miejsce w przypadku receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w komórkach tkanki tłuszczowej.

Liczba i wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w komórkach tkanki tłuszczowej zwiększa się przy nadmiarze hormonów tarczycy (Wahrenberg *i wsp.* 1994). Poziom postreceptorowy również ulega modyfikacji w stanie nadczynności tarczycy (Hellström *i wsp.* 1997). Analogicznie, nadmiar hormonów tarczycy mógłby zatem powodować zwiększoną ekspresję i/lub zwiększenie wrażliwości *receptorów* hormonów tarczycy oraz nasilenie reakcji na postreceptorowych ścieżkach (zmiany na dalszych etapach tych metabolicznych szlaków komórkowych). Odpowiedź receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u osób z niedoczynnością tarczycy jest słabsza (Nedvidkova *i wsp.* 2004; Wahrenberg *i wsp.* 1994). Także wątrobowy i pozawątrobowy wychwyty tyroksyny jest zmniejszony i zmniejszone jest tempo jej dejodynacji u osób z niedoczynnością tarczycy (Nicoloff i Dowling 1968). Zatem podobnie niedoczynność tarczycy skutkować mogłaby słabszą odpowiedzią na hormony tarczycy, zarówno na poziomie *receptorowym* jak i postreceptorowym właściwych tkanek obwodowych.

Rozważana możliwość zmian wrażliwości na hormony tarczycy na poziomie *receptorowym* i postreceptorowym mogłaby stanowić wyjaśnienie rozbieżności pomiędzy skutecznością terapii hipertyreozы (Randin *i wsp.* 1986; Møller *i wsp.* 1996; Jacobsen *i wsp.* 2006) i niejednoznacznymi wynikami terapii hypotyreozy w normalizacji tempa metabolizmu.



W terapii nadczynności eliminacja nadmiaru dostępnych dla tkanek hormonów przynosi znaczącą poprawę. Wynika to z faktu, że rzeczywisty brak docierających do tkanek hormonów oznacza brak aktywacji szlaków metabolicznych. Skutkuje to zahamowaniem/spowolnieniem reakcji metabolicznej komórki nawet w sytuacji, gdy wszystkie mechanizmy regulowane przez hormony tarczycy reagują silniej niż u osób zdrowych. W przypadku niedoczynności tarczycy *receptory* mogą charakteryzować się obniżoną wrażliwością, a mechanizmy regulowane przez hormony tarczycy mogą działać słabiej niż u osób zdrowych. Wówczas ten sam poziom hormonów tarczycy we krwi u osób z hypotyreozą skutkować będzie wolniejszym tempem metabolizmu niż u osób zdrowych. Eutyreoza we krwi obwodowej skutkowałaby tkankową hypotyreozą u osób z niedoczynnością tarczycy. Rozumując w ten sposób, należałoby podać większą dawkę hormonów tarczycy dla uzyskania efektu metabolicznej eutyreozy. Często spotykana jest sytuacja, że pacjenci leczeni L-tyroksyną skarżą się na dolegliwości, pomimo iż wyniki badań wskazują wartości hormonów w zakresie referencyjnym (Samuels *i wsp.* 2007; Jonklaas *i wsp.* 2014; Wiersinga *i wsp.* 2012; McAninch i Bianco 2016). Jednak ze względu na ryzyko przedawkowania i wystąpienia jatrogennej tyreotoksykozy nie stosuje się celowo dawek zawyżonych (Marcinkowska *i wsp.* 2008).

Podsumowując, w niniejszych badaniach zaobserwowano spowolnione tempo metabolizmu u kobiet z niedoczynnością tarczycy wyrównaną (NL), pomimo że stężenia hormonów tarczycy we krwi tej grupy kobiet nie różniły się od wartości we krwi kobiet zdrowych (KNL). Uzyskana za pomocą terapii L-tyroksyną eutyreoza we krwi obwodowej nie przywróciła eutyreozy tkankowej – tempo metabolizmu pozostało na niskim poziomie. Rozbieżność ta może wynikać: z zaburzonych mechanizmów regulacyjnych, braku aktywnych substancji pochodzących z gruczołu tarczowego innych niż hormony tarczycy lub też z powodu słabszej odpowiedzi na poziomie *receptorowym* i *postreceptorowym* mechanizmów regulowanych przez hormony tarczycy. Nie można również wykluczyć innych, nieznanymi jeszcze mechanizmów.

---

W obecnych badaniach nie stwierdzono również istotnej poprawy termogennej reakcji na spożycie glukozy (TEG) po uzyskaniu stanu eutyreozy rozumianego jako stężenia hormonów T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> oraz TSH we krwi w zakresie wartości referencyjnych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień opisujących termogenezę poposiłkową u osób ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy, leczonych i pozostających w długim okresie w stanie eutyreozy. Podobny brak istotnych zmian w wielkości TEG przy przejściu z hypotyreozy na hypertyreozę oraz eutyreozę zaobserwowali w opisanych na str. 70 oraz 73 niniejszej rozprawy badaniach Al-

Adsani *i wsp.* (1997). Co więcej, jak zauważają sami autorzy, uzyskane wartości TEG, u pacjentek z niedoczynnością tarczycy wyrównaną były niskie, w porównaniu z wynikami osób zdrowych obserwowanymi w innych badaniach (Visser *i wsp.* 1995; Dabbech *i wsp.* 1994).

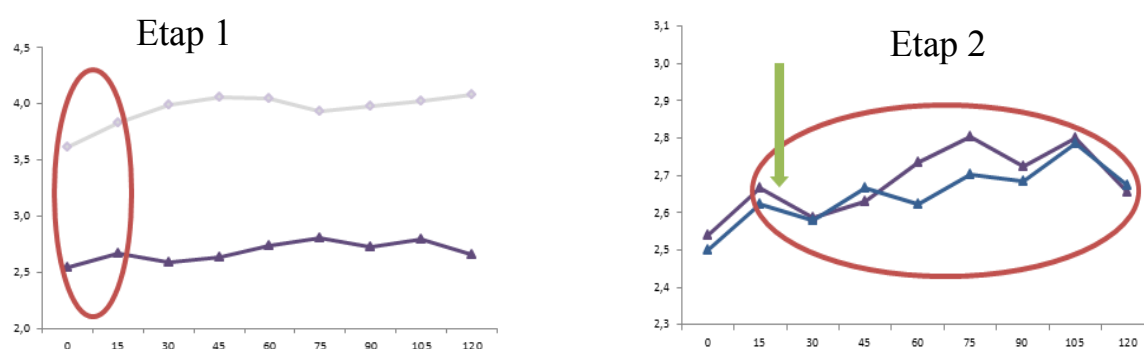
Spostrzeżenie to zgodne jest z obserwacjami obecnej pracy. Brak poprawy w reakcji termicznej na spożycie glukozy u kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy doskonale uzupełnia obraz spowolnionego metabolizmu, jaki zaobserwowano w warunkach spoczynkowych (SPM). Zarówno SPM jak i TEG odzwierciedlają tkankową hypotyreozę pomimo wyrównania poziomu hormonów we krwi. To bardzo ważna informacja, stawiająca pod znakiem zapytania właściwość projektowania badań dotyczących roli hormonów tarczycy w modelach doświadczalnych, opartych na okresowym, farmakologicznym wprowadzeniu osób/zwierząt badanych w stany hypo-, hiper-, i eutyreozy. W niniejszych badaniach bardzo wyraźnie rysują się różnice w reakcjach termicznych i adrenergicznych na obciążenie glukozą, pomiędzy grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL) a grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) - co zostanie szerzej omówione w dalszej części niniejszej dyskusji. Natomiast porównanie obu grup kobiet z niedoczynnością (NR i NL) pomiędzy sobą wskazuje jedynie niewielkie różnice.

W obecnych badaniach nie zaobserwowano reakcji termicznej na spożycie glukozy u kobiet leczonych przez okres powyżej 3 lat i będących w stanie eutyreozy w rozumieniu stężenia hormonów T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> oraz TSH mierzonych we krwi. Całkowity brak wzrostu tempa przemiany materii w grupie leczonej (NL) wskazuje na pogorszenie reakcji termicznej na spożycie glukozy w stosunku do słabej i późnej reakcji w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR). Przyczyną pogorszenia reakcji termicznej w grupie kobiet leczonych (NL) może być zaburzenie różnych (znanych i nieznanymi) mechanizmów, wynikające z długotrwałej choroby, gdyż suplementacja L-tyroksyną nie przywróciła pełnej homeostazy organizmu. Należy jednak zauważyć, że porównanie zmian wydatku energetycznego nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet z nowo rozpoznaną (NR) a wyrównaną farmakologicznie (NL) niedoczynnością tarczycy. Pomimo niewielkich różnic wydatku energetycznego mierzonego w poszczególnych punktach czasowych pomiędzy grupami, tylko w grupie z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) wystąpiła reakcja termiczna w postaci istotnego wzrostu wydatku energetycznego w ciągu 120 min po spożyciu glukozy. Może to wynikać z nieco wyższej SPM w grupie leczonej (NL). Dodatkowo w tej grupie zaobserwowano nieco większe rozrzuty wartości wydatku energetycznego - zwłaszcza w przypadku wysokich wartości. Natomiast średnie wartości maksymalne obu porównywanych grup (NR i NL) były podobne. Większe rozrzuty wartości w grupie kobiet leczonych (NL) są

najprawdopodobniej konsekwencją jej mniejszej liczebności. Ponadto zastosowanie w tym przypadku innego testu post hoc (test Newman-Keuls) wykazało istotny statystycznie wzrost wydatku energetycznego w grupie z wyrównaną niedoczynnością tarczycy (NL) czyli reakcją termiczną. Należy zatem, traktować osłabienie reakcji termogennej z dużą dozą ostrożności.

Analizując przebiegi krzywych wydatku energetycznego podczas testu obciążenia glukozą zaobserwowano, że w ciągu pierwszych 15 min po spożyciu glukozy nastąpił wzrost wydatku energetycznego we wszystkich czterech grupach biorących udział w badaniu. W przypadku kobiet zdrowych (KNR i KNL) wzrost ten jest istotny, natomiast u badanych z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w tym przedziale czasowym wystąpiła wyraźnie zaznaczona tendencja wzrostowa. Następnie, podczas gdy w grupach kobiet zdrowych (KNR i KNL) tempo przemiany materii dalej bardzo wyraźnie wzrastało, w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) zaobserwowano jego spadek – wydatek energetyczny obniżył się (tendencja ta jest wyraźna, choć nieistotna).

Wydaje się zatem, że spożycie glukozy wywołuje reakcję dwufazową. Jej pierwszy etap przebiega w krótkim czasie po spożyciu glukozy, z różnym nasileniem występuje zarówno u kobiet zdrowych (KNR i KNL) jak i u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL). Natomiast drugi etap reakcji na spożycie glukozy następuje nieco później i jest on upośledzony. Reakcja jest wyraźnie opóźniona i dużo słabsza w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL), co obrazuje Ryc. 25.



Ryc. 25. Dwa etapy reakcji termogennej na spożycie glukozy. ↓ wskazuje moment obniżenia się wydatku energetycznego.

Prawdopodobnie pierwszy etap reakcji termicznej jest odzwierciedleniem obligatoryjnej termogenezy poposiłkowej, czyli termogenezy związanej z metabolizowaniem dostarczonych substancji odżywczych. W obecnych badaniach modelem posiłku jest glukoza, która metabolizowana jest szybko, a wywołany efekt termiczny nie jest duży. Ogólne spowolnienie metabolizmu związane z niedoczynnością tarczycy może stanowić wyjaśnienie mniejszego

efektu termicznego w pierwszej fazie reakcji na spożycie glukozy, w grupach kobiet (NR i NL). Z pewnością jednak zmniejszenie obligatoryjnej części termogenezy, przynajmniej częściowo, jest wynikiem spowolnionego wychwytu glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) (co zostało opisane w Rozdziale 2 Dyskusji niniejszej pracy). Badania Ravussin *i wsp.* (1985) przy zastosowaniu klamry euglikemicznej hyperinsulinemicznej wskazały, że insulinooporność powoduje zmniejszenie termogenego efektu glukozy poprzez spowolnienie jej wychwytu. Zwiększony poziom wychwytu glukozy faworyzuje jej magazynowanie w postaci glikogenu, natomiast niski poziom wychwytu glukozy pozwala na jej szybkie utlenianie. Jak wiadomo synteza glikogenu wywołuje większy efekt termiczny, niż bezpośrednie utlenianie glukozy (Ravussin *i wsp.* 1985). Obserwowany w obecnej pracy, spowolniony wychwyt glukozy w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL), nie wynika z różnic we wrażliwości tkanek na insulinę, gdyż grupy nie różniły się pod tym względem. Jednak skutki metaboliczne spowolnionego wychwytu glukozy powinny być podobne.

Tempo wchłaniania glukozy wynosi 1g/kg/godz. Maksymalne stężenia glukozy we krwi we wszystkich badanych grupach osiągnęte były po 60 minutach testu. Jednak obserwowany wzrost stężenia glukozy pomiędzy 30. a 60. minutą testu był nieznaczny. Można zatem przypuszczać, że znaczna część spożytej glukozy została wchłonięta w ciągu pierwszych 30 minut testu. W grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) już po 30 min zaobserwowano niewielki spadek tempa przemiany materii. Prawdopodobnie oznacza to zakończenie pierwszej fazy obserwowanej w niniejszych badaniach termogenezy - termogenezy obligatoryjnej.

Pomiędzy 15. a 30. min następuje zakończenie pierwszego etapu i rozpoczęcie drugiego. W przypadku kobiet zdrowych (KNR i KNL) zaobserwowano dalszy wzrost wydatku energetycznego aktywowany przez mechanizmy kształtujące termogenezę fakultatywną. Natomiast w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) obserwuje się spadek tempa przemiany materii. Może to oznaczać zakończenie termogenezy obligatoryjnej, przy jednoczesnej bardzo słabej stymulacji wydatku energetycznego przez mechanizmy kształtujące termogenezę fakultatywną.

Drugi etap reakcji termicznej na spożycie glukozy zdaje się odzwierciedlać część fakultatywną termogenezy poposiłkowej. Jest to zjawisko wciąż słabo poznane, wynikające ze złożonych reakcji neurohormonalnych. Jedynym istotnie różnicującym grupy kryterium w niniejszych badaniach był stan funkcjonalny tarczycy. Bardzo słaba i późna fakultatywna termogeneza poposiłkowa obserwowana w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL), wskazuje na istotną rolę gruczołu tarczowego w jej kształtowaniu.

Rozważając przyczyny zmniejszonej fakultatywnej termogenezy w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w oparciu o mechanizm regulacji fakultatywnej części termogenezy poposiłkowej (przedstawiony na Ryc. 3 w Rozdziale 3.4. Wstępu niniejszej rozprawy), należy rozpatrzeć trzy czynniki. Wpływ oporności na insulinę, słabszej aktywacji układu współczulnego oraz słabszej odpowiedzi receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na pobudzenie. Zmniejszenie fakultatywnej termogenezy poposiłkowej związane z insulinoopornością nie może stanowić wyjaśnienia różnic obserwowanych w obecnej pracy, ponieważ jak wspomniano powyżej grupy nie różniły się pomiędzy sobą wrażliwością na insulinę.

W niniejszych badaniach nie tylko nie zaobserwowano osłabionej aktywności układu współczulnego, ale wręcz przeciwnie. W grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) nastąpiła znacznie silniejsza aktywacja układu współczulnego, niż w grupach kontrolnych (KNR i KNL). W związku z tym, także niska aktywność współczulna nie może stanowić wyjaśnienia znaczącego zmniejszenia poposiłkowej termogenezy.

Jedynym czynnikiem uwzględnionym w rozpatrywanym mechanizmie regulacji fakultatywnej termogenezy, który mógłby być odpowiedzialny za zmniejszenie termogenezy poposiłkowej w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL), jest zmniejszona wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i/lub zmiany na poziomie postreceptorowym. Zredukowaną reakcję lipolityczną na pobudzenie katecholaminami u osób z niedoczynnością tarczycy obserwowali w swoich badaniach Nedvidkova *i wsp.* (2004) oraz Wahrenberg *i wsp.* (1994). Aktywacja układu współczulnego w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) była bardzo silna. W związku z tym, aby całkowicie wyjaśnić bardzo słabą reakcję termogenną na spożycie glukozy, upośledzenie wrażliwości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i ewentualnie osłabienie mechanizmów postreceptorowych musiałyby być znaczne.

Nie można zatem wykluczyć, że regulacja termogenezy poposiłkowej przez gruczoł tarczowy przynajmniej częściowo zachodzi za pośrednictwem innych mechanizmów, wykorzystując inne ścieżki metaboliczne, nie związane z aktywnością insuliny oraz pobudzeniem układu współczulnego. Być może hormony tarczycy w odpowiedzi na spożycie posiłku są niezbędne do aktywacji mechanizmów termogennych w określonych tkankach. Mogą być koniecznym przekaźnikiem sygnału zwiększającego termogenezę. Być może pełnią rolę kofaktora w szlaku sygnałowym. Możliwe jest, że  $T_3$  jest głównym i właściwym aktywatorem mechanizmów wytwarzania ciepła w komórkach tkanek docelowych. Mechanizmy te zostały opisane szerzej w Rozdziale 3.4. Wstępu niniejszej rozprawy. W literaturze przedmiotu na chwilę obecną nie ma takich danych. Wyjaśnienie mechanizmu odpowiadającego za zmniejszenie fakultatywnej termogenezy poposiłkowej w przypadku niedoczynności tarczycy wymaga dalszych badań.

Należy dodać, że TEG w grupach badanych z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) częściej przyjmował wartości ujemne niż w populacji osób zdrowych. W żadnej z grup kontrolnych (KNR i KNL) w niniejszych badaniach taka sytuacja nie wystąpiła. Wartości ujemne TEG są sytuacją rzadką, ale prawidłową, występującą u osób zdrowych i obserwowaną wielokrotnie w czasie innych badań prowadzonych w Zakładzie Fizjologii Stosowanej (Ziemia 2005). Zjawisko to można przypisywać odprężeniu fizycznemu i psychicznemu podczas OGTT prowadzonego w pozycji leżącej. Ponieważ jednak wszyscy badani poddawani byli identycznej procedurze badawczej w takich samych warunkach eksperymentalnych, nie może to stanowić wyjaśnienia tego zjawiska. Istotną rolę w wyjaśnieniu zagadnienia występowania ujemnych wartości TEG u osób zdrowych mogą odgrywać różnice w genotypie osób badanych. Bouchard *i wsp.* (1989) w badaniach bliźniąt wskazują na 40% do 50% efektu genów w wyjaśnieniu zmienności w termogennej reakcji na posiłek węglowodanowy. Rolę czynników genetycznych w kształtowaniu tempa spoczynkowej przemiany materii wskazali również Bogardus *i wsp.* (1986). Zmniejszoną ekspresję genów związanych z termogenezą (geny kodujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, receptory hormonów tarczycy, dejodynazy, termogeniny) w tkance tłuszczowej osób otyłych zaobserwowali Kuryłowicz *i wsp.* (2015). Nie można zatem wykluczyć analogicznej sytuacji u osób z niedoczynnością tarczycy.

## 2. Tolerancja glukozy

### *Glikemia*

Podstawowe wartości glikemii oraz insulinemii zaobserwowane w obecnej pracy nie różnią się pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) i grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL). W stanie niedoczynności tarczycy następuje ogólne spowolnienie metabolizmu. W spoczynku spowolnione są glukoneogeneza i glikoliza, ale także wydzielanie insuliny, w wyniku czego poziom glukozy i insuliny utrzymuje się w normie.

Obserwacja ta jest zgodna z wynikami uzyskanymi przez innych autorów (Dimitriadis *i wsp.* 2006b; Nada 2013; Rochon *i wsp.* 2003). Należy jednak zaznaczyć, że niektórzy autorzy obserwowali u osób z niedoczynnością tarczycy niższe spoczynkowe wartości glikemii, choć zawierające się w granicach normy (Owecki *i wsp.* 2006; Stanická *i wsp.* 2005). Natomiast (B *i wsp.* 2015) stwierdzili wyższe wartości zarówno glikemii jak i insulinemii w grupach z niedoczynnością tarczycy, aczkolwiek wartości glikemii zawierały się w granicach normy, w przeciwieństwie do znacznie wyższej insulinemii. W badaniach tych grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, dobrane pod względem płci. Jednak średnia wieku osób z niedoczynnością tarczycy była istotnie wyższa, choć nie stanowi to wyjaśnienia

zaobserwowanych różnic glikemii i insulinemii. Warto zwrócić uwagę, że autorzy nie zamieścili w pracy charakterystyki antropometrycznej grup. Nie można wykluczyć zatem, że różnice w wartościach glikemii oraz insulinemii pomiędzy grupami wynikają także z różnicy wartości średnich wskaźnika masy ciała (BMI).

Porównanie krzywych glikemicznych kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) i kobiet zdrowych (KNR i KNL) wskazuje na spowolniony tkankowy wychwyty glukozy. Glikemia po 30 min trwania testu była znacznie większa w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) niż w grupach kontrolnych (KNR i KNL). Wynika to z opóźnienia i zmniejszenia obwodowego wychwyty glukozy i jest obrazem typowym dla tej jednostki chorobowej (Duntas *i wsp.* 2011). Potwierdzeniem tego spostrzeżenia są istotnie niższe w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) wskaźniki wczesnej fazy (0-30 min) odpowiedzi insulinowej (wskaźnik insulinogeny IGI oraz wskaźnik odkładania oDI) opisane w dalszej części rozdziału. Kolejnym odzwierciedleniem spowolnionego wychwyty glukozy w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) są istotnie większe w tych grupach średnie wartości pól pod krzywymi glikemii ( $Glu_{auc}$ ), obrazujące sumaryczną ilość glukozy we krwi w badanym czasie. Obserwacje te pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez Dimitriadis *i wsp.* (2006b), którzy po posiłku mieszanym stwierdzili istotnie większe średnie pola pod krzywą glikemii ( $Glu_{auc}$ ) osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z wartościami uzyskanymi przez osoby zdrowe.

Dalsza analiza krzywych glikemicznych ukazuje istotną różnicę w reakcji na obciążenie glukozą pomiędzy grupą kobiet z nowo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) a grupą kobiet leczonych (NL). W grupie kobiet nowo zdiagnozowanych (NR) proces wychwyty glukozy był opóźniony, ale bardzo efektywny. W chwili zakończenia badania (120. min) glikemia obniżyła się do wartości podstawowych i nie różniła od glikemii kobiet zdrowych (KNR). Natomiast w grupie kobiet leczonych (NL) wychwyty glukozy był nie tylko opóźniony ale również mniej skuteczny. Po 120 minutach testu glukoza w tej grupie (NL) pozostawała na istotnie wyższym poziomie, zarówno w stosunku do kobiet zdrowych (KNL) jak i nowo zdiagnozowanych (NR). Wskazuje to na pogorszenie tolerancji glukozy postępujące wraz z rozwojem choroby, pomimo leczenia substytucyjnego L-tyroksyną przez minimum 3 lata. Jest to obserwacja sprzeczna z oczekiwaną zdecydowaną poprawą metabolizmu w wyniku stosowanej terapii, zarówno w odniesieniu do termogenezy jak i metabolizmu węglowodanów. Prawdopodobnie jest to wynikiem niedoskonałości samego leczenia, które ma na celu wyrównanie poziomu hormonów we krwi, co nie oznacza tkankowej eutyreozy.

**Insulinemia**

Krzywe insulinemii kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) nie różniły się istotnie w swoim przebiegu od krzywych u kobiet zdrowych (KNR i KNL). Jednakże wartości insulinemii po spożyciu glukozy u kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) wykazywały wyraźną tendencję do wyższych wartości niż u kobiet zdrowych (KNR). U kobiet z rozpoznaną (NR) niedoczynnością tarczycy, w konsekwencji przebiegu krzywej na nieco wyższym poziomie, średnia wartość pól pod krzywymi insulinemii ( $Ins_{auc}$ ), czyli całkowita ilość insuliny wydzielona w czasie trwania testu była istotnie większa w porównaniu z grupą kobiet zdrowych (KNR). W grupie kobiet leczonych (NL) nie stwierdzono tendencji do wyższych wartości insulinemii w odpowiedzi na obciążenie glukozą. Przeciwnie, średnie wartości insulinemii w tej grupie były nieistotnie niższe w porównaniu z grupą kobiet zdrowych (KNL). Średnie wartości całkowitej insuliny wydzielonej w teście ( $Ins_{auc}$ ) nie różniły się istotnie pomiędzy grupą kobiet leczonych (NL) a grupą kobiet zdrowych (KNL).

Także pomiędzy grupą z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy nie obserwowano istotnych różnic w przebiegu krzywych insulinemii. Jednak krzywa insulinemiczna u kobiet z niedoczynnością nowo zdiagnozowaną (NR) przebiegała na nieco wyższym poziomie niż krzywa grupy leczonej (NL). W związku z tym, nieco większa była także sumaryczna insulinemia ( $Ins_{auc}$ ) w grupie z rozpoznaną niedoczynnością (NR) w porównaniu z grupą leczoną (NL). Różnica ta była jednak nie istotna statystycznie.

U kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) stwierdzono większe stężenie glukozy we krwi w początkowej fazie testu (0-30 min) oraz większą sumaryczną ilość glukozy ( $Glu_{auc}$ ). Zatem w obu tych grupach należałoby się spodziewać większego stężenia insuliny w porównaniu z grupami kontrolnymi (KNR i KNL). W obecnych badaniach oczekiwana zależność - w postaci zwiększonej sumarycznej ilości insuliny we krwi w badanym czasie ( $Ins_{auc}$ ) - wystąpiła wyłącznie w grupie z rozpoznaną niedoczynnością (NR). Obserwacja ta pozostaje w zgodzie ze wspomnianymi powyżej wynikami badań Dimitriadis *i wsp.* (2006b). Autorzy zaobserwowali istotnie większą sumaryczną insulinemię ( $Ins_{auc}$ ) w okresie 360 min po spożyciu posiłku mieszanego, w grupie osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych. Ocena wielkości pól pod krzywymi insulinemii ( $Ins_{auc}$ ) wskazuje pogorszenie tolerancji glukozy u kobiet leczonych (NL) w porównaniu z grupą kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR). Widoczna zmniejszona sekrecja insuliny skutkuje zmniejszonym tempem wychwytu glukozy, poprzez insulinozależny wychwyt glukozy – GLUT4. Zjawisko upośledzenia sekrecji insuliny związane jest ze stanem niedoczynności tarczycy (Peppia *i wsp.* 2010). Także Oda *i wsp.* (2015) wskazują na zależność pomiędzy  $fT_3$



a sekrecją insuliny w grupie osób z eutyreozą, w stanie przedcukrzycowym. Zaobserwowane w obecnej pracy zmniejszenie sekrecji insuliny w grupie kobiet leczonych (NL) w porównaniu z grupą kobiet z rozpoznaną niedoczynnością (NR) sugeruje nasilenie tego zjawiska po kilku latach trwania choroby. Ponieważ kobiety w tej grupie leczone były L-tyroksyną przez co najmniej 3 lata. Brak tkankowej eutyreozy skutkuje pogarszającą się tolerancją glukozy, pomimo prowadzonej terapii.

### **Inne wskaźniki**

Pogorszenie zdolności sekrecyjnych trzustki u kobiet z niedoczynnością tarczycy zaobserwowane w obecnej pracy, zostało potwierdzone za pomocą obliczonych wskaźników stanu funkcjonalnego komórek  $\beta$  trzustki. Zarówno wskaźnik insulinogeny (IGI) jak i wskaźnik odkładania (oDI) były istotnie niższe w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy zarówno rozpoznaną jak i leczoną (NR i NL) w porównaniu z grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL). Znacząco niższe wartości wskaźnika insulinogenego (IGI) wskazują na pogorszone zdolności sekrecyjne komórek  $\beta$  trzustki w czasie szybkiej reakcji na wzrost stężenia glukozy. Natomiast niższy wskaźnik odkładania (oDI) odzwierciedla pogorszenie zdolności komórek  $\beta$  trzustki do kompensacji zmniejszonej insulinowrażliwości tkanek, co w warunkach prawidłowych odbywa się przez zwiększone wydzielanie insuliny. Normoglikemia może być utrzymywana nawet w stanie insulinooporności dzięki dostosowaniu tempa wydzielania insuliny do wrażliwości tkanek na insulinę (Diamond *i wsp.* 1995). W sytuacji zmniejszenia wrażliwości na insulinę o 80% spowodowanej jedną z wielu możliwych przyczyn jak dojrzewanie, ciąża, infekcja czy przyrost tkanki tłuszczowej, konieczna jest 5-krotnie większa reakcja insulinowa dla utrzymania normoglikemii (Bergman *i wsp.* 2002). Także obserwacje Galgani i Ravussin (2012) potwierdzają działanie tego mechanizmu kompensacyjnego. Wykorzystując glukozę znakowaną deuterem, autorzy Ci określili w doustnym teście obciążenia glukozą całkowite poposiłkowe tempo utylizacji glukozy. W badaniach wzięły udział osoby zdrowe, nie cierpiące na cukrzycę, które podzielone zostały na dwie grupy pod względem wrażliwości na insulinę (insulino-wrażliwych oraz insulino-opornych). Zaobserwowana zwiększona poposiłkowa insulinemia i glikemia u osób z insulinoopornością kompensuje osłabioną odpowiedź tkanek na insulinę. W wyniku tego całkowita glikolityczna i oksydacyjna utylizacja glukozy osób z insulinoopornością jest podobna jak u osób insulinowrażliwych. Zaobserwowano w badaniach niniejszej pracy istotnie niższy wskaźnik odkładania (oDI) w obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL). Świadczy to o znacznie zmniejszonej zdolności kompensacji insulinooporności tkankowej poprzez wzmożone wydzielanie insuliny.

Warto również zwrócić uwagę, że w obecnej pracy zarówno wskaźnik insulinogeny (IGI) jak i wskaźnik odkładania (oDI) w grupie leczonej (NL) są niższe niż w grupie nowo rozpoznanej (NR), aczkolwiek nieistotnie. Prawdopodobnie jest to kolejny przejaw pogorszenia tolerancji glukozy poprzez pogorszenie stanu funkcjonalnego trzustki, postępującego wraz z przedłużającym się okresem stanu chorobowego. W grupie kobiet leczonych (NL) okres choroby był znacznie dłuższy niż w grupie kobiet z niedoczynnością nowo zdiagnozowaną (NR).

Zarówno wskaźnik insulinogeny (IGI) jak i wskaźnik odkładania (oDI) opisują wczesną (0-30 min) fazę odpowiedzi insuliny. Natomiast pole pod krzywą insuliny ( $Ins_{auc}$ ) i stosunek średnich pól pod krzywymi insulinemii do średnich pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) są wyrazem nasilenia reakcji całkowitej (0-120 min). W trakcie rozwoju nietolerancji glukozy, najczęściej w pierwszym okresie, występuje pogorszenie wczesnej odpowiedzi insulinowej - wskaźnik insulinogeny (IGI) oraz wskaźnik odkładania (oDI). W tym czasie reakcja całkowita w postaci sumarycznej insulinemii ( $Ins_{auc}$ ) oraz stosunku sumarycznej insulinemii do glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) pozostaje bez zmian lub zwiększa się. W dalszej kolejności, wraz z pogarszającą się tolerancją glukozy następuje zmniejszenie insulinemii, maleje całkowita ilość wydzielanej insuliny. Manifestuje się to zmniejszeniem wskaźników ( $Ins_{auc}$ ) oraz ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) (Gastaldelli *i wsp.* 2004; Defronzo 2009). W obecnych badaniach, obie grupy kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) wykazują upośledzoną wczesną fazę odpowiedzi insulinowej. Widoczne jest również osłabienie reakcji całkowitej w grupie kobiet leczonych (NL) w porównaniu z grupą kobiet nowo zdiagnozowanych (NR).

W grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością (NR) całkowita insulinemia ( $Ins_{auc}$ ) jest istotnie większa. Nie stwierdzono natomiast różnicy w reakcji całkowitej wyrażonej w postaci stosunku insulinemii do glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) w porównaniu z grupą kontrolną (KNR). Jednak wraz z przedłużającym się okresem choroby (kobiety z grupy leczonej (NL)), następuje pogorszenie całkowitej odpowiedzi insulinowej. W grupie leczonej (NL) zaobserwowano nieistotnie niższe pole pod krzywą insulinemii ( $Ins_{auc}$ ), zarówno w porównaniu z grupą kontrolną (KNL) jak i z grupą z niedoczynnością nowo rozpoznaną (NR). Natomiast reakcja całkowita wyrażona stosunkiem sumarycznej insulinemii do glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) była istotnie niższa w grupie leczonej (NL) niż w grupie kobiet zdrowych (KNL). Średnia wartość tego wskaźnika reakcji całkowitej ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ) jest nieistotnie niższa w grupie leczonej (NL) w porównaniu z grupą rozpoznaną (NR).

Porównanie opisanych wskaźników oDI, IGI,  $Ins_{auc}$  oraz  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$  pomiędzy grupami z niedoczynnością tarczycy NR i NL wykazało zmiany nieistotne statystycznie. Mimo to

tendencja sugeruje pogorszenie stanu funkcjonalnego trzustki wraz z postępem choroby. Wraz ze spowolnionym wychwytem glukozy oraz zmniejszoną sekrecją insuliny w grupie leczonej (NL) tworzy spójny obraz pogarszającej się tolerancji glukozy. Należy również przypomnieć, że obserwowana pogorszona tolerancja glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) nie jest związana z wiekiem osób badanych, gdyż grupy biorące udział w badaniach pod tym względem nie różniły się pomiędzy sobą.

Główną rolę w stopniowym pogarszaniu tolerancji glukozy od prawidłowej poprzez jej upośledzenie, aż do wystąpienia cukrzycy typu 2, odgrywają insulinooporność mięśni szkieletowych i wątroby oraz niewydolność komórek  $\beta$  trzustki (DeFronzo 2009; Gastaldelli *i wsp.* 2004). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami kobiet zdrowych (KNR i KNL) a grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w żadnym z obliczanych wskaźników insulinooporności. Zarówno insulina na czczo, matematyczny model oceny insulinooporności HOMA, wskaźnik insulinooporności QUICKI jak i indeks kompozytowy ( $ISI_{comp}$ ) wskazywały insulinooporność lub granicę insulinooporności dla wszystkich grup (KNR i KNL oraz NR i NL). Najprawdopodobniej wynika to z dużej masy ciała badanych. Obie grupy kobiet zdrowych (KNR i KNL) ze względu na dopasowanie pod względem wieku i BMI charakteryzowały się podobnie jak kobiety z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) dużą masą ciała. Ponieważ średnia wieku kobiet biorących udział w badaniach wynosiła około 38-40 lat, nie może stanowić wyjaśnienia uzyskanych wartości obliczonych wskaźników insulinooporności. Z wysokimi wartościami BMI związana jest insulinooporność i wydaje się, że właśnie tę zależność wyrażają wskaźniki insulinooporności.

Żaden z zastosowanych w obecnych badaniach wskaźników insulinooporności: insulina na czczo, HOMA, QUICKI oraz  $ISI_{comp}$  nie okazał się wystarczająco wrażliwy, aby wykazać opisane powyżej, pogorszenie tolerancji glukozy związane z dysfunkcją tarczycy. Wskazuje to na ich niską czułość w ocenie tolerancji glukozy. Konieczne było zatem rozszerzenie analizy o wskaźniki opisujące poziom insulinosekrecji: IGI, oDI,  $Ins_{auc}$  oraz  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ , co zastosowano w obecnej pracy. Otrzymane w niniejszej pracy wyniki potwierdzają mechanizm zaproponowany przez Diamond *i wsp.* (1995). Autorzy Ci twierdzą, że insulinooporność u kobiet klinicznie zdrowych jest kompensowana przez zdolności wydzielnicze komórek  $\beta$  trzustki. Mechanizm ten jest na tyle wydolny, że zachowana zostaje prawidłowa tolerancja glukozy. Natomiast w przypadku niedoczynności tarczycy wraz z insulinoopornością, współwystępuje uszkodzenie komórek wydzielniczych trzustki, co skutkuje rozwojem upośledzenia tolerancji glukozy.

Powyższa analiza glikemii i insulinemii w teście OGTT wskazuje wyraźnie na pogorszoną tolerancję glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy, zarówno wyrównaną (NL) jak i niewyrównaną (NR). Ponadto przedstawia stopniowe pogarszanie tolerancji glukozy wraz z przedłużającym się okresem choroby - pomimo stosowania substytucyjnego leczenia. Podsumowując, niedoczynność tarczycy wyraża się między innymi pogorszeniem tolerancji glukozy, które nie ulega poprawie pomimo farmakologicznego przywrócenia i utrzymywania eutyreozy - w rozumieniu utrzymania stężenia hormonów T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> oraz TSH we krwi, w zakresie referencyjnym. Wniosek ten jest zgodny z obserwacjami Nada (2013) dotyczącymi przywrócenia stanu eutyreozy w grupie badanych z niedoczynnością tarczycy. Autor nie zaobserwował zmian w poziomie glikemii na czczo, insulinooporności, ani w poziomie trójglicerydów we krwi. Stwierdził natomiast wzrost insulinemii na czczo. W zgodzie z powyższymi obserwacjami pozostają także wyniki Amati *i wsp.* (2009). Autorzy tej pracy stwierdzili znaczącą poprawę insulinowrażliwości w grupie osób w stanie eutyreozy, powstałą w wyniku zastosowania odpowiedniej diety oraz ćwiczeń fizycznych. Natomiast w grupie osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy zaobserwowana poprawa była znacznie mniejsza.

Ogólne pogorszenie tolerancji glukozy - pomimo leczenia - wskazuje na niedoskonałość rekomendowanego postępowania z chorymi z niedoczynnością tarczycy. Nie zaleca się okresowej kontroli metabolizmu węglowodanów w trakcie leczenia, według wytycznych ATA i AACE z 2012 roku (Garber *i wsp.* 2012), europejskich wytycznych ETA (Wiersinga *i wsp.* 2012), jak również wytycznych ATA z 2014 roku (Jonklaas *i wsp.* 2014). Odpowiednio wcześniej rozpoznane pogorszenie tolerancji glukozy pozwala włączyć działania mające na celu poprawę lub przynajmniej spowolnienie jej pogorszenia. Na wczesnym etapie są to działania mało kosztowne, bazujące na doborze odpowiedniej diety i zwiększeniu aktywności ruchowej o niskiej intensywności. Niedoczynność tarczycy jest obecnie schorzeniem, które przy stosowaniu terapii w postaci suplementacji hormonów tarczycy nie musi skracać życia chorego. Ponieważ pacjenci mają przed sobą wiele lat życia, istotna jest jego jakość. Rekomendowane leczenie w postaci monoterapii L-tyroksyną jak wskazują niniejsze badania nie przywraca tkankowej eutyreozy. Zapewne jest to przyczyną stopniowego pogarszania się tolerancji glukozy wraz z przedłużającym się okresem choroby. Wcześniej wychwycona pogorszona tolerancja glukozy, pozwoli odsunąć w czasie, a być może uniknąć zagrożenia cukrzycą typu 2. Warto byłoby zatem włączyć do wytycznych prowadzenia terapii niedoczynności tarczycy okresową kontrolę tolerancji glukozy. Powinna ona polegać na wykonaniu pełnego doustnego testu obciążenia glukozą a nie wyłącznie ocenie glikemii na czczo.

### 3. Reakcja adrenergiczna na obciążenie glukozą

#### *Noradrenalina*

Spoczynkowe wartości noradrenaliny podobnie jak stwierdzono wcześniej (Nedvidkova *i wsp.* 2004; Polikar *i wsp.* 1990) były znacznie wyższe w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w porównaniu z kobietami zdrowymi (KNR i KNL). U osób zdrowych po spożyciu glukozy następuje wzrost stężenia noradrenaliny we krwi, co odzwierciedla aktywację układu współczulnego. Układ współczulny za pośrednictwem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych bierze udział w kształtowaniu poposiłkowej termogenezy, a proces ten przynajmniej częściowo odbywa się w mięśniach szkieletowych (Astrup *i wsp.* 1987; Berne *i wsp.* 1989).

Wyraźny wzrost stężenia noradrenaliny w odpowiedzi na spożycie glukozy, zaobserwowano we wszystkich grupach biorących udział w badaniu (NR, NL, KNR oraz KNL). W grupie kontrolnej KNL nastąpił bardzo podobny wzrost jak w grupie kontrolnej KNR i stężenia noradrenaliny nie różniły się istotnie w żadnym momencie trwania testu. W grupie kontrolnej KNR wzrost ten był istotny statystycznie. Natomiast w grupie kontrolnej KNL w konsekwencji nieznacznie wyższych wartości spoczynkowych oraz na skutek rozrzutu wartości, wzrost noradrenaliny we krwi był nieistotny, jednak tendencja wzrostowa pozostała zachowana.

Rozważając przyczyny słabszej reakcji współczulnej u osób zdrowych (KNL), należałoby wziąć pod uwagę wysokie wartości BMI. Upośledzona reakcja układu współczulnego na spożycie glukozy u osób otyłych jest zjawiskiem znanym i opisanym (Spraul *i wsp.* 1994; Straznický *i wsp.* 2009). Należy zwrócić uwagę na fakt, że również osoby szczupłe cechujące się opornością na insulinę, wykazują pogorszoną reakcję współczulnego układu nerwowego na obciążenie glukozą w porównaniu z osobami o prawidłowej wrażliwości na insulinę (Straznický *i wsp.* 2009; Watanabe *i wsp.* 2006). Nie wyjaśnia to jednak słabszej reakcji noradrenergicznej na obciążenie glukozą w grupie kobiet zdrowych (KNL), ponieważ nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami ani pod względem BMI, ani też stopnia wrażliwości na insulinę.

Zaobserwowany w niniejszej pracy wzrost stężenia noradrenaliny we krwi, w reakcji na spożycie glukozy był znacznie większy u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w porównaniu z kobietami zdrowymi (KNR i KNL). Sugeruje to, że wrażliwość na pobudzenie układu współczulnego jest znacznie większa w niedoczynności tarczycy (NR i NL). Mogłoby to również stanowić wyjaśnienie wcześniej opisanych, wysokich wartości spoczynkowych noradrenaliny u osób z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) zaobserwowanych w obecnych badaniach. W tych samych warunkach badawczych następowała silniejsza odpowiedź w postaci silniejszej reakcji współczulnej u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) na bodziec, czyli

badanie - w tym założenie cewnika do żyły, jak również oddychanie przez ustnik. Z drugiej strony w trakcie badania (120 min) kobiety z niedoczynnością tarczycy, tak samo jak kobiety zdrowe wyciszały się i relaksowały, często przysypiały pomiędzy kolejnymi pomiarami. Mimo to wartości noradrenaliny uzyskiwane w tym czasie były wysokie. Możliwym wyjaśnieniem tych obserwacji jest zwiększona wrażliwość układu współczulnego na bodźce, przy jednoczesnej oporności tkanek na wysokie stężenia amin katecholowych. Takie rozumowanie mogłoby wyjaśniać również słabą termogenezę fakultatywną pomimo silnej aktywności układu współczulnego.

Interesujący jest fakt, że w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) stężenie noradrenaliny pod koniec trwania testu powraca do wartości spoczynkowych, podczas gdy w grupie leczonej (NL) pozostaje na wyższym poziomie. Mogłoby to wskazywać na zmniejszony klirens noradrenaliny - jednak dostępne obserwacje temu przeczą. Polikar *i wsp.* (1990) stwierdzili niezmienny okres półtrwania noradrenaliny u osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych. Autorzy wnioskują, że wyższe stężenie tego hormonu u pacjentów z niedoczynnością tarczycy nie wynika ze zmian w jego klirensie, ale jest wynikiem wzrostu uwalniania noradrenaliny. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy cytowanej pracy prowadzili pomiary w warunkach spoczynkowych. Metabolizm w warunkach podstawowych może kompensować drobne zaburzenia i utrzymywać homeostazę. Zatem zaburzenia homeostazy można zaobserwować dopiero po dodatkowym obciążeniu organizmu (w reakcji na silniejszy bodziec). To mogłoby stanowić wyjaśnienie braku zmian klirensu noradrenaliny w badaniach Polikar *i wsp.*, podczas gdy w obecnych badaniach spowolniona eliminacja noradrenaliny może sugerować właśnie jego zmniejszenie.

### ***Adrenalina***

Spoczynkowe wartości adrenaliny obserwowane w obecnych badaniach były istotnie wyższe u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) w porównaniu z osobami zdrowymi (KNR i KNL), co jest zgodne z wcześniejszą obserwacją (Stanická *i wsp.* 2005). Znacznie podwyższone stężenia adrenaliny w spoczynku pozostawały w zgodzie z wnioskowaną powyżej podwyższoną wrażliwością na pobudzenie układu współczulnego, przy współistniejącej oporności tkanek na wysokie stężenia amin katecholowych. Wysoka aktywność współczulna obserwowana w warunkach spoczynkowych w niedoczynności tarczycy najprawdopodobniej jest mechanizmem kompensacyjnym spowolnione tempo przemiany materii. Utrzymywane w warunkach spoczynku podwyższone stężenie adrenaliny, hormonu wywierającego silne działanie termogenne ma na celu przyspieszenie obniżonej w niedoczynności tarczycy SPM.

Adrenalina, jako hormon antagonistyczny w stosunku do insuliny, powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi (Penev *i wsp.* 2005; Oomen *i wsp.* 2005). U osób zdrowych w reakcji na spożycie glukozy stężenie adrenaliny we krwi obniża się wraz ze wzrastającą glikemią. Następnie wraz ze spadkiem glikemii wzrasta poziom adrenaliny we krwi. Taki przebieg zmian stężeń adrenaliny we krwi stwierdzono w obecnych badaniach u kobiet zdrowych (KNR i KNL). Wyraźny spadek stężenia adrenaliny we krwi zaobserwowano w 90. min testu, a w 120. min stwierdzono wyraźną tendencję wzrostową.

W niniejszych badaniach po raz pierwszy zaobserwowano, że reakcja adrenergiczna na spożycie glukozy kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) ma odmienny przebieg. W odpowiedzi na spożycie glukozy, zamiast oczekiwanego spadku poziomu adrenaliny, w 90. min testu zaobserwowano jej istotny wzrost. W 120. min zamiast oczekiwanej tendencji wzrostowej u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) wystąpiła tendencja malejąca. Biorąc pod uwagę fakt, że adrenalina przyspiesza tempo metabolizmu oraz wywiera silne działanie termogenne, możliwym wyjaśnieniem zwiększonego uwalniania adrenaliny po spożyciu glukozy u osób z niedoczynnością tarczycy jest działanie kompensacyjne. Wysoki poziom adrenaliny zwiększa termogenezę, która z powodu obniżonej aktywności hormonów tarczycy jest bardzo słaba.

Wyniki obecnej pracy wskazują jednak, że wysokie stężenie adrenaliny zarówno na czczo jak i po obciążeniu glukozą nie przekłada się na efekt termogeny. Zjawisko to może wynikać z wielu przyczyn. Być może wynika ze wspomnianej już, związanej z niedoborem hormonów tarczycy, oporności tkanek na pobudzenie adrenergiczne (zmniejszona wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenergicznych „desensetyzacja” i/lub zmiany na poziomie postreceptorowym). W wyniku tego mechanizmy termogenne nie są wystarczająco silnie stymulowane. Zredukowaną odpowiedź lipolityczną na pobudzenie katecholaminami u osób z niedoczynnością tarczycy obserwowali już cytowani wyżej Nedvidkova *i wsp.* (2004) oraz Wahrenberg *i wsp.* (1994). Możliwe jest również, że w niedoczynności tarczycy dochodzi do upośledzenia samych mechanizmów termogennych (opisanych w Rozdziale 3.4. Wstępu niniejszej rozprawy). Nie można również wykluczyć, że hormon tarczycy jest niezbędny dla aktywacji mechanizmów termogenezy poposiłkowej fakultatywnej. Natomiast w innych sytuacjach kompensacyjne działanie adrenaliny byłoby wysoce skuteczne. Wyjaśnienie przyczyny zwiększonej aktywności adrenergicznej w odpowiedzi na spożycie glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy wymaga przede wszystkim dobrego poznania i zrozumienia mechanizmów działania poposiłkowej termogenezy.

Podobnie jak w przypadku noradrenaliny, także w odniesieniu do adrenaliny zaobserwowano, że w grupie kobiet leczonych (NL) stężenie adrenaliny pod koniec trwania testu tolerancji glukozy pozostaje na podwyższonym poziomie, podczas gdy w grupie kobiet z rozpozną (NR) niedoczynnością powraca do wartości spoczynkowych. Widoczna jest spowolniona eliminacja adrenaliny z krwi w grupie leczonej (NL). W dostępnym piśmiennictwie jeszcze nie opisano tego zjawiska. Coulombe *i wsp.* (1976) w badaniach po dożylniej infuzji adrenaliny nie stwierdzili istotnych różnic ani w tempie pojawiania się adrenaliny w osoczu, ani w tempie jej utylizacji z moczem, pomiędzy grupą osób z niedoczynnością tarczycy a grupą osób zdrowych. Wynika z tego, że klirens adrenaliny nie różni się pomiędzy porównywanymi grupami. Należy jednak zaznaczyć, że grupy osób biorących udział w badaniach Coulombe *i wsp.* były nieliczne (6 osób z niedoczynnością tarczycy i 6 osób zdrowych).

W obecnych badaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy kobietami z rozpozną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy zarówno w wartościach spoczynkowych, jak i w kierunkach zmian stężeń adrenaliny i noradrenaliny. Przyczyną może być obserwowana w grupie z niedoczynnością leczoną (NL) tkankowa hypotyreoza, zachowana pomimo wyrównania poziomu hormonów tarczycy we krwi. Z drugiej strony możliwe jest, że zredukowana odpowiedź na pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych obserwowana u osób z niedoczynnością tarczycy (Wahrenberg, Wennlund, i Arner 1994; Nedvidkova *i wsp.* 2004) również nie uległa normalizacji pomimo farmakologicznego wyrównania niedoczynności tarczycy. Oba proponowane wyjaśnienia tego podobieństwa grup z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) opierają się na zachowaniu w grupie leczonej (NL) metabolizmu komórek charakterystycznego dla stanu niedoboru hormonów tarczycy, czyli takiego jak w grupie (NR).

Pomiędzy grupami kobiet z niedoczynnością tarczycy rozpozną (NR) a leczoną (NL) można zaobserwować pewną różnicę w tempie wychwytu uwolnionych amin katecholowych. U kobiet leczonych (NL) spowolniona jest eliminacja z krwi, zarówno adrenaliny jak i noradrenaliny, które pozostają na podwyższonym poziomie w chwili zakończenia testu tolerancji glukozy. Podczas gdy u kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) ich poziom powraca do wartości spoczynkowych. W przytoczonych wcześniej doniesieniach (Coulombe *i wsp.* 1976; Polikar *i wsp.* 1990) nie wykazano istotnie pogorszonego klirensu adrenaliny ani noradrenaliny. Niemniej jednak, na podstawie podwyższonego poziomu amin katecholowych w chwili zakończenia testu tolerancji glukozy można przypuszczać, że w obecnych badaniach eliminacja amin katecholowych z krwi żyłnej była opóźniona. Może to wynikać z obserwowanego u kobiet z niedoczynnością nieleczoną (NR) ogólnego spowolnienia



tempa metabolizmu związanego z niedoczynnością tarczycy. Spowolnienie to nie ustępuje pomimo wyrównania niedoczynności (leczenie tarczycy nie przywraca tkankowej eutyreozy), a wręcz postępuje dalej wraz z przedłużającym się okresem jej trwania. To obrazuje dalsze spowolnienie metabolizmu u kobiet z niedoczynnością wyrównaną (NL).

Hypotyroidyzm jest wiązany z wysoką aktywnością współczulnego układu nerwowego i obniżeniem wrażliwości receptorów adrenergicznych (Hellström *i wsp.* 1997; Martin *i wsp.* 1992; Rubio *i wsp.* 1995; Rubio *i wsp.* 1995; Wahrenberg *i wsp.* 1994). Wyniki niniejszej pracy potwierdzają te obserwacje. Wysokie stężenia amin katecholowych nie przekładają się na wzrost termogenezy.

Analizując uzyskane w obecnej pracy wyniki wrażliwości na insulinę i aktywności współczulnego układu nerwowego u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL), należy rozpatrzyć jeszcze jedno zagadnienie. Uważa się, że insulina pełni ważną rolę przekaźnika, pomiędzy spożyciem posiłku a aktywacją współczulnego układu nerwowego, oddziałując bezpośrednio na neurony ośrodkowego układu nerwowego w podwzgórzu (Landsberg 1990; Sauter *i wsp.* 1983). Zaobserwowano również, że osoby cechujące się insulinoopornością wykazują pogorszoną reakcję współczulnego układu nerwowego na spożycie glukozy w porównaniu z osobami insulino-wrażliwymi (Straznicky, Lambert, Masuo *i wsp.* 2009; Straznicky, Lambert, Mcgrane *i wsp.* 2009; Watanabe *i wsp.* 2006). Wyniki obecnej pracy tej zależności nie potwierdziły. Należy jednak zauważyć, że badania prowadzone były z udziałem osób cierpiących na złożone zaburzenie endokrynologiczne, nie zaś cechujących się jedynie insulinoopornością. Można zatem stwierdzić, że związana z niedoczynnością tarczycy wysoka aktywność współczulna występuje pomimo insulinooporności, jak również pomimo zmniejszonej sekrecji insuliny.

Na koniec należy przypomnieć, że badane grupy były niejednorodne. W obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy zarówno w grupie kobiet z rozpozną (NR) jak i leczoną (NL) niedoczynnością znajdowały się osoby o różnej etiologii choroby (np. o podłożu autoimmunologicznym lub zapalnym) oraz o zróżnicowanym stężeniu hormonów T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> i TSH. Jednak dokładna analiza wartości mierzonych wskaźników, nie wykazała występowania wyraźnych podgrup. Wynika z tego, że oceniane przez nas zmiany są wynikiem niedoboru hormonu tarczycy, niezależnie od etiologii choroby.

#### 4. Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że **zgodnie z aktualnym stanem wiedzy:** SPM w grupie kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) jest znacznie niższa niż w grupie kobiet zdrowych (KNR i KNL). Wartości na czczo glikemii i insulinemii kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) nie różnią się od wartości spoczynkowych kobiet zdrowych (KNR i KNL). Tolerancja glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) jest pogorszona. Wartości spoczynkowe amin katecholowych, to jest adrenaliny i noradrenaliny, u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) są znacznie wyższe niż w grupie kobiet zdrowych (KNR i KNL).

Z badań wynika także **wiele nowych informacji:** pomimo uzyskania u osób leczonych stanu eutyreozy (we krwi) w grupie leczonej (NL) nie uległo przyspieszeniu tempo przemiany materii. Co oznacza, że farmakologiczne wyrównanie niedoczynności tarczycy nie przywraca tkankowej eutyreozy. Z tego też powodu żaden z analizowanych w niniejszej pracy wskaźników nie uległ całkowitej poprawie po leczeniu farmakologicznym. Nie poprawiła się w tej grupie tolerancja glukozy. Nie zmniejszyła się również wysoka aktywność układu współczulnego. W istocie wyniki wskazują raczej na pogorszenie reakcji neurohormonalnych na spożycie glukozy w tej grupie. Przejawem wspomnianego pogorszenia jest zmniejszenie reakcji termicznej na spożycie glukozy w porównaniu z grupą z rozpozną niedoczynnością (NR). Pogorszeniu uległa także tolerancja glukozy w grupie leczonej (NL), zarówno wczesna faza odpowiedzi insuliny, jak i całkowita reakcja insulinowa są słabsze niż w grupie z niedoczynnością rozpozną (NR). Następuje pogarszanie stanu funkcjonalnego komórek  $\beta$  trzustki – a zatem słabsza sekrecja insuliny. Spowolnione jest również tempo usuwania amin katecholowych z krwioobiegu w porównaniu z grupą kobiet nowo zdiagnozowanych (NR).

**Najważniejsze informacje**, jakie wnoszą niniejsze badania do aktualnego stanu wiedzy to:

1. termogenna odpowiedź na spożycie glukozy jest ponad 2-krotnie słabsza u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) niż u kobiet zdrowych (KNR i KNL),
2. reakcja adrenergiczna na spożycie glukozy u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) ma odmienny przebieg niż u kobiet zdrowych (KNR i KNL),
3. reakcja noradrenaliny na obciążenie glukozą u kobiet z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) ma przebieg taki sam jak w przypadku kobiet zdrowych (KNR i KNL), ale jest znacznie silniejsza.

Leczenie nie przynosi widocznych zmian w żadnym z wymienionych mechanizmów.

W odniesieniu do **założeń** niniejszej pracy należy stwierdzić, że wyniki badań:

1. potwierdziły założoną rolę hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów,
2. potwierdziły założone zmniejszenie termogenezy poposiłkowej na skutek niedoboru hormonów tarczycy,
3. nie potwierdziły założonego przywrócenia prawidłowej termogenezy poprzez przywrócenie eutyreozy za pomocą terapii L-tyroksyną.

Wyniki niniejszej pracy stoją w sprzeczności z zaproponowanym we wstępie mechanizmem kształtowania poposiłkowej termogenezy. Mechanizm zakładał, że insulinooporność powoduje zmniejszenie poposiłkowej termogenezy poprzez słabszą aktywację nerwowego układu współczulnego. W obecnej pracy w grupach z niedoczynnością tarczycy (NR i NL) zaobserwowano: insulinooporność lub inaczej zmniejszone i spowolnione działanie insuliny. Nie spowodowało to osłabienia aktywności układu współczulnego, a wręcz przeciwnie. Zaobserwowano nie tylko jego wysoką aktywność w spoczynku, ale również znacznie silniejszą reakcję na bodziec fizjologiczny w postaci obciążenia glukozą. Jednak tak silna reakcja współczulna nie doprowadziła do wzrostu wydatku energetycznego i termogeneza poposiłkowa była w tej grupie badanych na niskim poziomie.

Warto również zwrócić uwagę, że wyniki niniejszej pracy wskazują na udział zarówno hormonów tarczycy, jak i amin katecholowych w kształtowaniu reakcji termogennej po spożyciu węglowodanów. Zatem termogeneza poposiłkowa może stanowić obszar badań wzajemnych zależności pomiędzy aminami katecholowymi a hormonami tarczycy.

Niniejsza praca dotyczyła metabolizmu węglowodanów, jednak nie można wykluczyć roli w kształtowaniu termogenezy metabolizmu lipidów i ich powiązań z aktywnością adrenergiczną. Także inne czynniki: glukagon, glukokortykoidy, leptyna (Silva 2006), grelina czy obestatyna (Gurgul *i wsp.* 2012) mogące wpływać na termogenezę, mogą także być modulowane przez hormony tarczycy. Warto wspomnieć w tym miejscu, że Stanická *i wsp.* (2005) obserwowali w warunkach spoczynkowych u osób z niedoczynnością tarczycy istotnie wyższe wartości glukagonu, adrenaliny, kortyzolu i hormonu wzrostu, a więc hormonów działających antagonistycznie w stosunku do insuliny. W celu pełnego wyjaśnienia mechanizmów zaangażowanych w poposiłkową termogenezę potrzebne są dalsze badania. Pomocne w ocenie roli, jaką odgrywają hormony tarczycy w regulacji termogenezy poposiłkowej, byłyby analogiczne badania w warunkach nadmiaru hormonów tarczycy, to jest w grupie osób z nadczynnością tarczycy. Ze względu na wzmożoną aktywność współczulną w grupie osób z niedoczynnością tarczycy, kolejnym ciekawym zagadnieniem, wartym podjęcia

badania, jest kwestia reakcji współczulnej na inne fizjologiczne bodźce, np. wysiłek w warunkach kontrolowanych, w odniesieniu do dobranej grupy kontrolnej osób zdrowych.

Zupełnie odrębną kwestię stanowi zagadnienie skuteczności leczenia niedoczynności tarczycy. Uzyskane w niniejszej pracy obserwacje sugerują potrzebę wieloletnich, monitorujących badań populacyjnych. Badania takie pozwoliłyby wychwycić najczęstsze metaboliczne zmiany a także określić przybliżone ramy czasowe ich występowania w kontekście rozwoju choroby. Ze względu na ewentualne konsekwencje w postaci rozwoju stanów przedcukrzycowych szczególną uwagę należałoby poświęcić metabolizmie węglowodanów, a także zagadnieniom kardiologicznym oraz metabolizmie lipidów, które nie były poruszane w niniejszej rozprawie.

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że warto powrócić do pomiarów tempa przemiany materii w diagnostyce i leczeniu niedoczynności tarczycy. Pomiary te mogą wносить wiele ważnych informacji o stanie metabolizmu leczonych pacjentów, co wpłynęłoby na poprawę skuteczności stosowanych terapii.

W trakcie dyskusji wielokrotnie przywoływano wielość i poziom skomplikowania mechanizmów regulujących aktywność hormonów tarczycy. Wskazywano możliwości zmian wrażliwości i poziomów ekspresji szeroko pojętych *receptorów* hormonów tarczycy w rozumieniu miejsca wiązania hormonów. Dotyczy to nie tylko receptorów jądrowych, ale też błonowych transporterów i elementów w cytoplazmie komórek zaangażowanych w niegenomowe oddziaływanie hormonów tarczycy. Zwracano uwagę na specyficzne tkankowo zmiany metabolizmu wewnątrzkomórkowego związane z niedoczynnością tarczycy, a także możliwość mutacji w genach elementów regulacyjnych. Należy zwrócić uwagę, że obraz zmian metabolicznych obserwowanych w niniejszych badaniach jest dość spójny, choć kobiety z grup NR i NL biorące w nich udział charakteryzowały się niedoczynnością tarczycy o różnej etiologii. Można przypuszczać, że zarówno zmniejszenie termogenezy, jak również pogorszenie tolerancji glukozy przebiegają według takiego samego mechanizmu u wszystkich lub przynajmniej większości kobiet z niedoczynnością tarczycy biorących udział w niniejszych badaniach. Na chwilę obecną mechanizm ten nie został opisany.

Na koniec warto zaznaczyć, że badania zaburzeń funkcji tarczycy, począwszy od pomiarów zaburzeń tempa przemiany materii, aż po rolę hormonów tarczycy w regulacji transkrypcji poszczególnych genów, trwają ponad 100 lat. Mimo to niektóre aspekty oddziaływania hormonów tarczycy nadal pozostają słabo poznane. Zjawisko termogenego efektu posiłku jest wciąż intensywnie badane. Aktualnie istnieje niewielka liczba niejednoznacznych doniesień, dotyczących roli hormonów tarczycy w kształtowaniu

termogenezy poposiłkowej u ludzi. Uwzględnienie roli nowo poznawanych składowych jest konieczne dla pełnego zrozumienia mechanizmów kształtujących poposiłkową termogenezę. Wiedza ta może w istotny sposób przyczynić się do wyjaśnienia patogenezy wielu chorób. Dotyczy to nie tylko chorób związanych z dysfunkcją tarczycy i patogenezy otyłości, ale także chorób związanych z metabolizmem węglowodanów lub zaburzoną aktywnością współczulnego układu nerwowego. Wykazanie znaczenia hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej wytycza nowy obszar badań nad ich rolą i powiązaniem z innymi czynnikami kształtującymi homeostazę organizmu. Należy podkreślić konieczność i ogromną wagę prowadzenia badań u osób z dysfunkcjami tarczycy. Wnioskowanie na podstawie badań na modelach zwierzęcych powinno być ostrożne, szczególnie w przypadku niektórych aspektów regulacji metabolizmu, o których wiadomo, że istotnie różnią się od analogicznych mechanizmów w organizmie człowieka. U gryzoni dużą rolę w regulacji tempa metabolizmu pełni brązowa tkanka tłuszczowa, co w zasadzie uniemożliwia prostą ekstrapolację wyników badań na organizm człowieka.

## Wnioski

- Stosowanie rutynowej monoterapii lewotyroksyną w celu wyrównania poziomu hormonów we krwi nie prowadzi do uzyskania tkankowej eutyreozy.
- Hormony tarczycy pełnią istotną rolę w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów
- Niedobór hormonów tarczycy skutkuje znacznie zmniejszoną termogenezą poposiłkową.
- Wyrównanie niedoczynności tarczycy za pomocą hormonoterapii nie odwraca zmian w termogenezie poposiłkowej.
- Z niedoczynnością tarczycy wiąże się zwiększona aktywność współczulna, zarówno w spoczynku jak i w odpowiedzi na bodziec fizjologiczny w postaci posiłku węglowodanowego.
- Reakcja adrenergiczna na spożycie glukozy ma zupełnie odmienny przebieg u osób z niedoczynnością tarczycy niż u osób zdrowych.
- Wzmoczona aktywność współczulna, jako mechanizm kompensacyjny termogenezy nie jest w stanie wyrównać obniżonego tempa metabolizmu w niedoczynności tarczycy.
- Zarówno obniżona tolerancja glukozy, jak i zwiększona aktywność współczulna związane z niedoczynnością tarczycy nie ulegają normalizacji po farmakologicznym wyrównaniu niedoczynności tarczycy.
- Wyniki pracy sugerują, że niedoczynność tarczycy, pomimo stosowania terapii hormonalnej, z biegiem czasu może prowadzić do pogłębiających się zmian metabolizmu.

## Streszczenie

Wielokierunkowe działania hormonów tarczycy są następstwem przyśpieszenia tempa metabolizmu, z którym nierozzerwalnie wiąże się wytwarzanie ciepła. Widocznym efektem działania hormonów tarczycy jest podwyższenie tempa podstawowej przemiany materii. Stężenie hormonów tarczycy jest w przeciwieństwie do innych hormonów stabilne. Aby tę stabilność osiągnąć, fizjologia tarczycy regulowana jest na wielu poziomach. Niedobór hormonów tarczycy skutkuje zmniejszeniem zużycia tlenu, uogólnionym spowolnieniem procesów metabolicznych ze zwolnieniem czynności serca, osłabieniem odpowiedzi na pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych oraz zmianami wytwarzania i obrotu metabolicznego wielu hormonów włącznie. Wytworzenie ciepła (efekt termogeny) wynikające ze spożycia posiłku stanowi istotny czynnik w kształtowaniu równowagi energetycznej organizmu (10% wartości dziennego spożycia posiłków). Termogeneza poposiłkowa jest intensywnie badana ze względu na ewentualną rolę w patogenezie otyłości. **W dostępnym piśmiennictwie nie wyjaśniono roli hormonu tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej.** Węglowodany stanowią podstawowy składnik diety, dlatego wiele badań poświęcono termogenezie wywołanej ich spożyciem. Powszechnie stosowanym modelem posiłku węglowodanowego w badaniach termogenezy poposiłkowej, jak również metabolizmu węglowodanów, jest spożycie glukozy (termogeny efekt glukozy – TEG). Wielkość TEG zmniejsza się w insulinooporności i przy blokadzie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych.

Hormony tarczycy są niezbędne dla właściwej odpowiedzi na aktywację receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Wiadomo, że u osób z niedoczynnością tarczycy stężenie amin katecholowych jest podwyższone w porównaniu z osobami zdrowymi. **Jednak dotychczas nie badano reakcji adrenergicznej na spożycie glukozy u osób z dysfunkcją tarczycy.**

Hormony tarczycy biorą udział w utrzymaniu homeostazy glukozy. W jawnych postaciach dysfunkcji tarczycy obserwuje się zaburzenia metabolizmu węglowodanów. Jedną z głównych przyczyn tych zaburzeń glikemii, występujących zarówno w niedoczynności jak i w nadczynności tarczycy, jest insulinooporność. **Nie wiadomo natomiast, czy zaburzenia te wpływają istotnie na wielkość termogenezy wywołanej glukozą u osób niedoczynnością tarczycy.**

Hormony tarczycy odgrywają istotną rolę w kształtowaniu właściwej reakcji na pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i wrażliwości tkanek na insulinę. Odgrywają również kluczową rolę w regulacji tempa przemiany materii w organizmie. W związku z tym założono, że:

1. hormony tarczycy mają wpływ na kształtowanie termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów;
2. niedobór hormonów tarczycy będzie skutkował zmniejszoną termogenezą poposiłkową (co mogłoby wynikać z insulinooporności oraz osłabionej reakcji na pobudzenie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych);
3. przywrócenie eutyreozy poprzez leczenie substytucyjne L-tyroksyną osób z niedoczynnością tarczycy przyniesie znaczącą poprawę mechanizmów termogennych i w konsekwencji przywróci prawidłową termogenezę poposiłkową.

W celu weryfikacji założeń, sformułowano trzy cele główne pracy:

1. Porównanie wielkości termogenezy poposiłkowej w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.
2. Porównanie tolerancji glukozy w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.
3. Porównanie reakcji adrenergicznej na spożycie glukozy w warunkach eutyreozy oraz w sytuacji niedoboru hormonów tarczycy.

W celu określenia roli hormonów tarczycy w kształtowaniu TEG, porównano jej wielkość w tych samych warunkach eksperymentalnych u osób zdrowych, osób z nowo zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy oraz osób długotrwale leczonych hormonalną terapią zastępczą. W badaniach wzięły udział 32 nowo zdiagnozowane kobiety z niedoczynnością tarczycy, przed podjęciem leczenia farmakologicznego. Grupę kontrolną stanowiły 32 zdrowe kobiety dobrane pod względem wieku i wskaźnika masy ciała [Body Mass Index – BMI]. Przebadano również 18 kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy i 18 dobranych pod względem wieku i BMI kobiet zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Z udziału w badaniach wykluczono osoby z poważnymi schorzeniami metabolicznymi i dysfunkcjami, które mogłyby wpłynąć na wyniki testu. Wszyscy badani zostali szczegółowo poinformowani o przebiegu i celu badania, oraz świadomie wyrazili na nie zgodę. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego NR KB/178/2008. Badania prowadzono w pracowni Zakładu Fizjologii Stosowanej. Badane zgłaszały się na czczo. Po pobraniu spoczynkowej próbki krwi spożywały roztwór 75g glukozy i przeprowadzano standardowy doustny test tolerancji glukozy (OGTT) w pozycji leżącej. W 30, 60, 90 i 120 minucie testu pobierano próbki krwi w celu pomiaru stężenia glukozy oraz insuliny. Stężenie amin katecholowych oznaczano w próbkach z 90 i 120 minuty trwania testu. Na podstawie oznaczeń badanym wykonano krzywą glikemiczną i insulinemiczną. Obliczono



również wskaźniki stanu funkcjonalnego trzustki: wskaźnik insulinogenny IGI, wskaźnik depozycji glukozy oDI oraz stosunek pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii ( $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ). Określono także stopień insulinooporności za pomocą czterech wskaźników insulinooporności: 1) insulinemia na czczo; 2) wskaźnika insulinooporności HOMA-IR; 3) wskaźnika insulinooporności QUICKI; 4) indeksu Matsudy. W celu oznaczenia tempa przemiany materii za pomocą kalorymetrii pośredniej, badanie prowadzono w sposób ciągły przez 20 min przed podaniem glukozy - dla określenia spoczynkowej przemiany materii oraz przez ostatnie 5 minut każdego kwadransu trwania testu - w celu obliczenia tempa przemiany materii (wydatkowania energii). Na podstawie uzyskanych wyników obliczano wielkość TEG, jako pole pod krzywą wydatku energii podczas trwania testu.

Spoczynkowa przemiana materii, a także wydatek energetyczny po spożyciu glukozy były istotnie niższe u kobiet z niedoczynnością tarczycy (zarówno nowo rozpoznaną jak i wyrównaną). Kobiety z niedoczynnością tarczycy nowo rozpoznaną wykazywały opóźnioną i znacznie słabszą reakcję na podanie glukozy w postaci zwiększenia wydatku energetycznego. Natomiast kobiety z niedoczynnością tarczycy leczoną reagowały na spożycie glukozy tylko nieistotnym wzrostem wydatku energetycznego. Obliczony TEG był ponad 2-krotnie mniejszy w tych grupach niż w grupach kobiet zdrowych. Nie stwierdzono różnic w tempie przemiany materii jak również w wielkości TEG, pomiędzy grupą z niedoczynnością tarczycy nowo rozpoznaną a leczoną.

Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach glikemii i insulinemii na czczo w żadnej z czterech badanych grup kobiet. Krzywa glikemii w obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy jest podobna jak w grupach kobiet zdrowych, ale przebiega na wyższym poziomie. Zaobserwowano spowolnienie wychwytu glukozy w grupie kobiet leczonych, zarówno w stosunku do kontrolnej grupy kobiet zdrowych jak i nowo zdiagnozowanych. Zaobserwowano istotnie większe pola pod krzywymi glikemii w obu grupach kobiet z hypotyreozą w porównaniu z grupami kobiet zdrowych. Przebieg krzywych insulinemii obu grup kobiet z niedoczynnością tarczycy również jest podobny do przebiegu krzywych kobiet zdrowych. Utrzymuje się na nieznacznie podwyższonym poziomie w grupie kobiet z nowo rozpoznaną niedoczynnością w porównaniu z grupą kontrolną, a także z przebiegiem krzywych insulinemii kobiet leczonych. Maksymalne stężenie insuliny we krwi nie różniło się istotnie pomiędzy grupami. Osiągnięte zostało jednak szybciej u kobiet zdrowych (w 60. min testu) niż u kobiet z nowo rozpoznaną hypotyreozą (w 90. min testu). Nie zaobserwowano żadnych różnic w przebiegu krzywej insulinemii pomiędzy grupą kobiet z leczoną i nieleczoną niedoczynnością tarczycy. Obliczone wskaźniki insulinooporności nie różniły się istotnie pomiędzy grupami

i były bliskie wartości wskazującej insulinooporność lub też na nią wskazywały. Wskaźniki stanu funkcjonalnego trzustki zarówno, opisujące wczesną fazę reakcji insuliny IGI i oDI, jak również opisujące całkowitą reakcję insulinową na obciążenie glukozą  $Ins_{auc}$  oraz  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$  wskazują pogorszenie stanu funkcjonalnego trzustki w niedoczynności tarczycy. Zarówno IGI jak i oDI były istotnie niższe w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy niż kobiet zdrowych. U kobiet nowo zdiagnozowanych  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$  nie różnił się od wartości u kobiet zdrowych, ale już w grupie kobiet leczonych był istotnie niższy. Pole pod krzywą insulinemii było nieco wyższe w grupie kobiet nowo zdiagnozowanych niż kobiet zdrowych. Natomiast w grupie kobiet leczonych pole pod krzywą insulinemii nie było większe niż w grupie kobiet zdrowych, było także nieco niższe niż w grupie kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy. Sekrecja insuliny wydawała się być zmniejszona w grupie kobiet leczonych; wskazują na to również nieistotnie mniejsze wartości wszystkich wskaźników insulinosekrecji (IGI, oDI,  $Ins_{auc}$ ,  $Ins_{auc}/Glu_{auc}$ ).

Zarówno spoczynkowe stężenie we krwi amin katecholowych, jak i stężenie po spożyciu glukozy było istotnie wyższe w obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy niż w grupach kobiet zdrowych. Spożycie glukozy wywołało istotne zmiany w stężeniach A i NA we wszystkich badanych grupach. W grupach kobiet zdrowych spożycie glukozy wywołało istotny spadek stężenia A we krwi w 90. min testu, w porównaniu z wartościami na czczo. Natomiast w grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy reakcja na spożycie glukozy była przeciwna – nastąpił istotny wzrost stężenia A we krwi w porównaniu z wartościami na czczo. Obciążenie glukozą spowodowało duży wzrost stężenia NA w obu grupach kobiet z niedoczynnością tarczycy, a mniejszy w grupach kobiet zdrowych. Zaobserwowano dodatkowo, że w grupie z leczoną niedoczynnością tarczycy poziom amin katecholowych nieco wolniej powraca do stanu sprzed pobudzenia glukozą w porównaniu z grupą kobiet nowo zdiagnozowanych. Spowolnione jest tempo usuwania A i NA z krwiobiegu w tej grupie badanych.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Stosowanie rutynowej monoterapii L-tyroksyną w celu wyrównania poziomu hormonów we krwi nie prowadzi do uzyskania tkankowej eutyreozy.
2. Hormony tarczycy pełnią istotną rolę w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej wywołanej spożyciem węglowodanów.
3. Niedobór hormonów tarczycy skutkuje znacznie zmniejszoną termogenezą poposiłkową.

4. Wyrównanie niedoczynności tarczycy za pomocą hormonoterapii nie odwraca zmian w termogenezie poposiłkowej.
5. Z niedoczynnością tarczycy wiąże się zwiększona aktywność współczulna, zarówno w spoczynku, jak i w odpowiedzi na bodziec fizjologiczny w postaci posiłku węglowodanowego.
6. Reakcja adrenergiczna na spożycie glukozy ma zupełnie odmienny przebieg u osób z niedoczynnością tarczycy niż u osób zdrowych.
7. Wzmoczona aktywność współczulna, jako mechanizm kompensacyjny termogenezy, nie jest w stanie wyrównać obniżonego tempa metabolizmu w niedoczynności tarczycy.
8. Zarówno obniżona tolerancja glukozy, jak i zwiększona aktywność współczulna związane z niedoczynnością tarczycy, nie ulegają normalizacji po farmakologicznym wyrównaniu niedoczynności tarczycy.
9. Niedoczynność tarczycy pomimo stosowania terapii hormonalnej z biegiem czasu może prowadzić do pogłębiających się zmian metabolizmu.

## Abstract

Multidirectional effects of thyroid hormones are the result of the acceleration of the metabolic rate. The generation of heat (calorigenic effect) is inseparably linked to all energetic transformations inherent to life. Thyroid hormones activity is connected with an increase in the basal metabolic rate. In contrast to other hormones, the concentration of thyroid hormones is stable and to achieve this stability the thyroid physiology is regulated at many levels. Thyroid hormone deficiency causes a reduction in oxygen consumption, generalized slowdown of metabolic processes, with a heart rate decrease, weaker response to stimulation of  $\beta$ -adrenergic receptors and changes in production and metabolic turnover of many hormones. Heat generation (thermogenic effect) resulting from food consumption is a significant factor (10% of daily energy intake) in energetic balance whose disturbance is considered to be one of the underlying causes of obesity. **The available literature has not clarified the role of thyroid hormones in postprandial thermogenesis.** Since carbohydrates are the main components of a diet, a large body of research was conducted on carbohydrate-induced thermogenesis. Glucose intake (thermogenic effect of glucose - TEG) is a common model of the carbohydrate meal applied in the research on postprandial thermogenesis as well as on the metabolism of carbohydrates. TEG decreases in the context of insulin resistance and after blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors.

Thyroid hormones are crucial for the appropriate response to the activation of  $\beta$ -adrenergic receptors. Catecholamines blood concentrations in hypothyroid subjects is known to be higher in comparison with healthy subjects. **However, so far the adrenergic response to glucose intake in thyroid dysfunction has not been investigated.**

Thyroid hormones are involved in the maintenance of glucose homeostasis and disturbances in carbohydrate metabolism are observed in overt forms of thyroid dysfunction. Insulin resistance is one of the major causes of these glycemic disorders which are found both in hypo- and hyperthyroidism. **However, whether the disorders have a significant impact on thermogenesis in hypothyroid subjects is yet to be defined.**

Taking into account the role of thyroid hormones in the appropriate response to  $\beta$ -adrenergic receptors stimulation, in tissues sensitivity to insulin and their key role in metabolic rate regulation, the following assumptions of this paper were formulated:

1. thyroid hormones affect the carbohydrate-induced postprandial thermogenesis;
2. the postprandial thermogenesis is significantly reduced in the case of thyroid hormone deficiency;

3. the above changes can be reversed (at least partly) due to hormone therapy with levothyroxine.

In order to verify the above assumptions the following three major aims of the study were formulated:

- 1. Comparison of postprandial thermogenesis in euthyroid conditions and in thyroid hormone deficiency.**
- 2. Comparison of glucose tolerance in euthyroid conditions and in thyroid hormone deficiency.**
- 3. Comparison of the adrenergic response to glucose intake in euthyroid conditions and in thyroid hormone deficiency.**

Therefore, the thermogenic effect of glucose, glucose tolerance, and adrenergic response to glucose intake, in females diagnosed with hypothyroidism and females with pharmacologically-compensated hypothyroidism had been estimated.

The measurement of energy expenditure during oral glucose tolerance test is a proven model of research on postprandial thermogenesis induced by carbohydrates intake. In order to assess the role of  $T_3$  in TEG, comparisons of TEG values were made in the same experimental conditions in healthy subjects, patients with newly diagnosed hypothyroidism and those in long-term hormone replacement therapy. The study involved 32 females with newly-diagnosed hypothyroidism prior to pharmacological treatment initiation, the control group included 32 age- and BMI-matched [BMI – Body Mass Index] healthy female. 18 females with compensated hypothyroidism and 18 age- and BMI- matched healthy female controls were also examined. Subjects with severe metabolic diseases and dysfunctions were excluded from the study. All the study subjects were informed of the course and aim of the research and their informed consent was obtained. The protocol of the project has been approved by Warsaw Medical University Ethics Committee NR KB / 178/2008.

The research was conducted in the morning, in the subjects after overnight fast, at thermal comfort temperature in the air-conditioned room in The Department of Applied Physiology. After their resting blood samples were taken, the subjects consumed 75g of glucose solution and then in supine position they underwent a standard oral glucose tolerance test. Blood samples were taken in 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minute of the test to measure glucose and insulin concentrations. Blood samples taken in 90<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes of the test were used for catecholamine concentration measurement. The collected measurements were used to compute glycemic and insulinemic curves. Also the indices of  $\beta$ -cell function were calculated:

insulinogenic index IGI, oral disposition index oDI, area under the curve of insulin and ratio of area under the curve of insulin to area under the curve of glucose. The degree of insulin resistance was defined by means of the following indices: 1) fasting Insulinemia; 2) HOMA-IR insulin resistance index; 3) QUICKI insulin sensitivity index; 4) Matsuda index.

Indirect calorimetry was used to measure the metabolic rate: the measurement was taken in a continuous manner for 20 minutes prior to glucose intake to measure resting metabolic rate and for the last 5 minutes of each quarter of the test to measure the metabolic rate (energy expenditure). The obtained data was used to calculate TEG as the area under the curve of energy expenditure during the test.

The values of resting metabolic rate and energy expenditure after glucose intake were significantly lower in hypothyroid subjects (both in newly-diagnosed and compensated hypothyroidism). Both groups of hypothyroid females (treated and untreated) responded to glucose intake but the response was significantly weaker: the calculated TEG proved to be twice as low as in healthy controls. No differences in the metabolic rate, either in resting metabolic rate or in TEG, were found between the newly-diagnosed hypothyroid group and the treated one.

There were no significant differences either in fasting blood glucose concentration or insulin fasting concentration between the groups of diagnosed and treated hypothyroid subjects and the healthy controls. The glycemic curve in both hypothyroid groups was similar to the curve in healthy females, but it proved to run at an elevated level. Slower glucose uptake was observed in the treated females in comparison to both healthy controls and newly-diagnosed hypothyroid subjects. The curves of insulinemia in both of the hypothyroid groups were also comparable to the curve of healthy controls. The curve of the newly-diagnosed hypothyroid females ran at an insignificantly higher level compared to control group as well as to the treated hypothyroid subjects. Maximal blood insulin concentration did not differ significantly between the groups, however, it was achieved more quickly by healthy females (60<sup>th</sup> min of the test) than by newly-diagnosed hypothyroid subjects (90<sup>th</sup> minutes of the test). The curve of insulinemia demonstrated no differences between the treated and the untreated hypothyroidism. The calculated insulin resistance indices did not differ significantly between groups and their values indicate insulin resistance. Significantly larger areas under the curves of glycemia were found in both hypothyroid groups as compared to the healthy females. In newly-diagnosed hypothyroid subjects their areas under the curve of Insulinemia were also slightly higher than in the healthy group. In the group of treated subjects, however, the amount of insulin secreted during the test was not greater than in healthy controls; it was also slightly smaller than in diagnosed

hypothyroid subjects. In the group of treated subjects insulin secretion appeared to be reduced, which is also indicated by all of the calculated indices of pancreatic  $\beta$ -cell insulin secretion. Both IGI and oDI were significantly smaller in hypothyroid females, areas under the curve of insulin to glucose ratio were smaller in treated group than in healthy females and all of them were smaller (but insignificantly) in treated group than in diagnosed group.

Resting blood catecholamines concentration as well as their concentration after glucose intake were significantly elevated in both hypothyroid groups compared to the healthy controls. Glucose consumption induced significant alterations of adrenaline and noradrenaline concentration in all the study groups. In the group of healthy females glucose intake caused a significant fall of blood adrenaline concentration in the 90<sup>th</sup> minute of the test in comparison with the fasting values whereas hypothyroid females responded to glucose intake in an opposite way: blood adrenaline concentration increased significantly in comparison to the fasting values. Glucose load led to a substantial rise in blood noradrenaline concentration in all the study groups with the increase being slighter in healthy subjects. Moreover, in the subjects with controlled hypothyroidism catecholamines level was found to return to the values recorded before glucose intake slightly more slowly than in newly-diagnosed hypothyroid females. The group demonstrated a slower pace of adrenaline and noradrenaline removal from the circulation.

The obtained findings provided the ground for the following conclusions:

1. The routine treatment of levothyroxine alone in order to compensate for the level of hormones in the blood does not result in tissue euthyrosis.
2. Thyroid hormones play an important role in carbohydrates-induced postprandial thermogenesis.
3. Deficiency of thyroid hormones result in significantly reduced postprandial thermogenesis.
4. Hormonal therapy of hypothyroidism does not reverse the changes to postprandial thermogenesis.
5. Hypothyroidism is connected with increased sympathetic activity both at rest and as a response to physiological stimulus of a carbohydrate meal.
6. Adrenergic response to glucose consumption is entirely different in hypothyroid subjects than in healthy subjects.

7. Increased sympathetic activity as a compensatory mechanism of thermogenesis is unable to stabilize the reduced metabolic rate in hypothyroidism.
8. Neither reduced glucose tolerance nor increased sympathetic activity connected with hypothyroidism are normalized after pharmacological compensation of the thyroid dysfunction.
9. Despite hormonal therapy, in the course of time hypothyroidism leads to increasingly profound metabolic changes.



## Spis rycin

RYC. 1 WYKRES PPM U OSÓB Z NADCZYNNOSCIĄ TARCZYCY, ORAZ POMIAR SPM. ....	18
RYC. 2. MECHANIZM REGULACJI FAKULTATYWNEJ CZĘŚCI TERMOGENEZY POPOSIŁKOWEJ. ....	29
RYC. 3. SCHEMAT BADANIA – TEST TOLERANCJI GLUKOZY Z JEDNOCZESNYM POMIAREM WYDATKU ENERGETYCZNEGO. ....	41
RYC. 4. SPOCZYNKOWA PRZEMIANA MATERII (SPM) ORAZ ZMIANY WYDATKU ENERGETYCZNEGO (WE) PO SPOŻYCIU GLUKOZY, W CZASIE 2 GODZ. OGTT W GRUPIE KOBIET Z NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY ROZPOZNANĄ (NR) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNR). ....	48
RYC. 5. TERMOGENNY EFEKT GLUKOZY (TEG) U KOBIET ZDROWYCH (KNR) I KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR). ....	49
RYC. 6. SPOCZYNKOWA PRZEMIANA MATERII (SPM) ORAZ ZMIANY WYDATKU ENERGETYCZNEGO (WE) PO SPOŻYCIU GLUKOZY, W CZASIE 2 GODZ. OGTT W GRUPIE KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNL). ....	50
RYC. 7. TERMOGENNY EFEKT GLUKOZY (TEG) U KOBIET ZDROWYCH (KNL) I KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL). ....	50
RYC. 8. SPOCZYNKOWA PRZEMIANA MATERII (SPM) ORAZ ZMIANY WYDATKU ENERGETYCZNEGO (WE) PO SPOŻYCIU GLUKOZY, W CZASIE 2 GODZ. OGTT W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	51
RYC. 9. TERMOGENNY EFEKT GLUKOZY (TEG) U KOBIET ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	52
RYC. 10. GLIKEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNR). ....	53
RYC. 11. INSULINEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNR). ....	54
RYC. 12. GLIKEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNL). ....	55
RYC. 13. INSULINEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNL). ....	56
RYC. 14. GLIKEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	57
RYC. 15. INSULINEMIA NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	57
RYC. 16. POŁA POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $GLU_{AUC}$ ) I INSULINEMII ( $INS_{AUC}$ ) PODCZAS 2 GODZ. OGTT U KOBIET ZDROWYCH (KNR) I KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR). ....	59
RYC. 17. POŁA POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $GLU_{AUC}$ ) I INSULINEMII ( $INS_{AUC}$ ) PODCZAS 2 GODZ. OGTT U KOBIET ZDROWYCH (KNL) I KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL). ....	60
RYC. 18. POŁA POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $GLU_{AUC}$ ) I INSULINEMII ( $INS_{AUC}$ ) PODCZAS 2 GODZ. OGTT U KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	61
RYC. 19. STĘŻENIA NORADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNR). ....	64
RYC. 20. STĘŻENIE ADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNR). ....	65
RYC. 21. STĘŻENIE NORADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNL). ....	65
RYC. 22. STĘŻENIE ADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL) ORAZ KOBIET ZDROWYCH (KNL). ....	66
RYC. 23. WARTOŚCI ŚREDNIE $\pm$ SE STĘŻEŃ NORADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	67
RYC. 24. STĘŻENIE ADRENALINY WE KRWI NA CZCZO ORAZ JEJ ZMIANY PO SPOŻYCIU GLUKOZY W GRUPIE KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	67
RYC. 25. DWIA ETAPY REAKCJI TERMOGENNEJ NA SPOŻYCIU GLUKOZY. $\downarrow$ WSKAZUJE MOMENT OBNIŻENIA SIĘ WYDATKU ENERGETYCZNEGO. ....	83

## Spis tabel

TABELA I. TEORETYCZNE WARTOŚCI TERMOGENEZY INDUKOWANEJ SUBSTANCJAMI ODŻYWCZYMI. ....	27
TABELA II. PODSTAWOWE OBJAWY KLINICZNE NIEDOCZYNNOSCI TARCZYCY. ....	33
TABELA III. CHARAKTERYSTYKA KOBIET ZDROWYCH (KNR) ORAZ KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR). ....	38
TABELA IV. CHARAKTERYSTYKA KOBIET ZDROWYCH (KNL) ORAZ KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL).....	39
TABELA V. ISTOTNOŚĆ RÓŻNIC POMIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI WSKAŹNIKAMI CHARAKTERYZUJĄCYMI GRUPY KOBIET Z NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY ROZPOZNANĄ (NR) ORAZ LECZONĄ (NL). ....	39
TABELA VI. SYMBOLE STOSOWANE W PRACY W CELU OZNACZENIA POZIOMU ISTOTNOŚCI.....	47
TABELA VII. PORÓWNANIE WSKAŹNIKA INSULINOGENNEGO (IGI), WSKAŹNIKA ODKŁADANIA (ODI) ORAZ STOSUNKÓW PÓL POD KRZYWYMI INSULINEMI DO PÓL POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $INS_{AUC}/GLU_{AUC}$ ) W GRUPIE KOBIET ZDROWYCH (KNR) I KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR).....	60
TABELA VIII. PORÓWNANIE WSKAŹNIKA INSULINOGENNEGO (IGI), WSKAŹNIKA ODKŁADANIA (ODI) ORAZ STOSUNKÓW PÓL POD KRZYWYMI INSULINEMI DO PÓL POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $INS_{AUC}/GLU_{AUC}$ ) POMIĘDZY GRUPĄ KOBIET ZDROWYCH (KNL) I GRUPĄ KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL)....	60
TABELA IX. PORÓWNANIE WSKAŹNIKA INSULINOGENNEGO (IGI), WSKAŹNIKA ODKŁADANIA (ODI) ORAZ STOSUNKÓW PÓL POD KRZYWYMI INSULINEMI DO PÓL POD KRZYWYMI GLIKEMII ( $INS_{AUC}/GLU_{AUC}$ ) POMIĘDZY GRUPĄ KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL) NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY. ....	61
TABELA X. PORÓWNANIE WSKAŹNIKÓW INSULINOOPORNOŚCI U KOBIET ZDROWYCH (KNR) ORAZ U KOBIET Z ROZPOZNANĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NR).....	62
TABELA XI. PORÓWNANIE WSKAŹNIKÓW INSULINOOPORNOŚCI U KOBIET ZDROWYCH (KNL) ORAZ U KOBIET Z LECZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (NL).....	63
TABELA XII. PORÓWNANIE WSKAŹNIKÓW INSULINOOPORNOŚCI U KOBIET Z ROZPOZNANĄ (NR) I LECZONĄ (NL)NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY.. ....	63

## Aneks

	KNR			NR			KNL			NL		
	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE
WE <sup>0</sup>	32	3,17	0,17	32	2,50	0,07	16	3,61	0,17	16	2,54	0,08
WE <sup>15</sup>	32	3,51	0,19	32	2,62	0,07	16	3,83	0,19	16	2,67	0,08
WE <sup>30</sup>	32	3,68	0,20	32	2,58	0,07	16	3,99	0,17	16	2,58	0,09
WE <sup>45</sup>	32	3,70	0,19	32	2,67	0,08	16	4,06	0,17	16	2,63	0,12
WE <sup>60</sup>	32	3,73	0,19	32	2,62	0,07	16	4,05	0,18	16	2,73	0,11
WE <sup>75</sup>	32	3,64	0,19	32	2,70	0,07	16	3,94	0,16	16	2,80	0,11
WE <sup>90</sup>	32	3,72	0,18	32	2,69	0,08	16	3,98	0,23	16	2,73	0,11
WE <sup>105</sup>	32	3,67	0,18	32	2,79	0,08	16	4,03	0,22	16	2,80	0,10
WE <sup>120</sup>	32	3,70	0,17	32	2,67	0,07	16	4,08	0,22	16	2,66	0,09
Glu <sup>0</sup>	32	4,60	0,10	32	4,74	0,09	17	4,76	0,12	17	5,04	0,20
Glu <sup>30</sup>	32	6,72	0,20	32	8,21	0,20	17	6,88	0,36	17	8,52	0,31
Glu <sup>60</sup>	32	6,96	0,22	32	8,23	0,35	17	7,76	0,32	17	8,60	0,45
Glu <sup>90</sup>	32	6,16	0,23	32	6,58	0,28	17	6,86	0,41	17	7,46	0,40
Glu <sup>120</sup>	32	5,12	0,18	32	5,31	0,28	17	5,53	0,21	17	6,90	0,47
Ins <sup>0</sup>	20	9,34	0,59	26	10,54	1,05	13	11,84	1,18	13	10,36	0,88
Ins <sup>30</sup>	20	54,12	5,88	26	67,86	6,99	13	63,85	7,24	13	55,22	11,05
Ins <sup>60</sup>	20	63,28	7,18	26	88,36	9,41	13	74,18	8,81	13	68,30	10,79
Ins <sup>90</sup>	20	57,02	7,00	26	90,42	13,04	13	74,71	8,41	13	72,42	14,92
Ins <sup>120</sup>	20	49,05	6,10	26	84,72	13,37	13	71,71	7,13	13	63,26	12,46
A <sup>0</sup>	15	0,23	0,04	15	0,49	0,04	13	0,30	0,06	9	0,51	0,07
A <sup>90</sup>	15	0,09	0,01	15	0,66	0,08	13	0,15	0,03	9	0,62	0,06
A <sup>120</sup>	15	0,16	0,03	15	0,53	0,04	13	0,21	0,06	9	0,59	0,06
NA <sup>0</sup>	15	1,51	0,18	14	4,19	0,50	13	1,60	0,22	9	4,74	0,34
NA <sup>90</sup>	15	1,96	0,24	14	6,13	0,88	13	1,87	0,25	9	6,08	0,52
NA <sup>120</sup>	15	2,20	0,34	14	5,03	0,42	13	2,00	0,32	9	6,25	0,59
TEG	32	55,40	7,32	32	18,71	3,90	16	47,29	9,36	16	16,98	6,29
Glu <sub>AUC</sub>	32	189,25	15,06	32	272,36	19,99	17	228,45	22,49	17	311,74	31,56
Ins <sub>AUC</sub>	20	4987,72	583,88	26	7563,27	863,65	13	6215,21	599,00	13	5738,79	1084,83
Ins <sub>AUC</sub> /Glu <sub>AUC</sub>	20	32,84	4,15	26	32,92	5,67	13	31,50	4,35	13	17,53	2,99
IGI	19	1,41	0,20	26	0,93	0,11	13	2,21	0,64	13	0,79	0,21
oDI	19	0,16	0,03	26	0,10	0,01	13	0,22	0,06	13	0,08	0,02
HOMA	20	1,93	0,14	26	2,20	0,22	13	2,52	0,30	13	2,16	0,17
ISI <sub>comp</sub>	20	5,79	0,44	26	4,83	0,48	13	4,32	0,42	13	4,95	0,65
QUICKI	20	0,35	0,00	26	0,35	0,00	13	0,34	0,01	13	0,34	0,00

Zestawienie 1. Sumaryczne zestawienie wartości średnich mierzonych wskaźników dla wszystkich czterech grup biorących udział w badaniach.

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	133,7755	62	4,931715	27,12555	0,000002	
2	8	0,919588	496	0,084975	10,82181	1E-07	
12	8	0,29952	496	0,084975	3,524779	0,000559	

Zestawienie 2. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

	1 – KNR									2 - NR								
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}	{16}	{17}	{18}
	3,17	3,51	3,68	3,70	3,73	3,64	3,72	3,67	3,70	2,50	2,62	2,58	2,67	2,62	2,70	2,69	2,79	2,67
1 1{1}	7E-04	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	5E-05	4E-05
1 2{2}	7E-04		0,651	0,457	0,160	0,919	0,253	0,721	0,391	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 3{3}	4E-05	0,651		1	0,999	1	1	1	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 4{4}	4E-05	0,457	1		1	0,999	1	1	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 5{5}	4E-05	0,160	0,999	1		0,999	1	0,999	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 6{6}	4E-05	0,919	1	0,999	0,999		0,999	1	0,999	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 7{7}	4E-05	0,253	1	1	1	0,999		0,999	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 8{8}	4E-05	0,721	1	1	0,999	1	0,999		1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 9{9}	4E-05	0,391	1	1	1	0,999	1	1		4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
2 1{10}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05		0,972	1,000	0,709	0,968	0,322	0,501	0,012	0,621
2 2{11}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,972		1	1	1	0,999	0,999	0,734	0,999
2 3{12}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	1,000	1		0,999	0,999	0,964	0,993	0,294	0,998
2 4{13}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,709	1	0,999		1	1	1	0,977	1
2 5{14}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,968	1	0,999	1		0,999	0,999	0,751	0,999
2 6{15}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,322	0,999	0,964	1	0,999		1	0,999	1
2 7{16}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,501	0,999	0,993	1	0,999	1		0,997	1
2 8{17}	5E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,012	0,734	0,294	0,977	0,751	0,999	0,997		0,990
2 9{18}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,621	0,999	0,998	1	0,999	1	1	0,990	

Zestawienie 3. Wyniki analizy post hoc (test Tukeya) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test U Manna-Whitneya	Względem ZM								Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		
	Suma ran	Suma ran		poziom	Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.		
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1	Grupa 2	dokł. p	
TEG <sub>AUC</sub>	1317	763	235	3,719	0,0002	3,719	0,0002	32	32	0,000133	

Zestawienie 4. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya średnich wartości termogenego efektu glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	117,5793	30	2,498398	47,06186	1,296E-07	
2	8	0,352788	240	0,096459	3,657395	0,000484	
12	8	0,153750	240	0,096459	1,593949	0,127199	

Zestawienie 5. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

	1 – KNL									2 - NL								
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}	{16}	{17}	{18}
	3,61	3,83	3,99	4,06	4,05	3,94	3,98	4,03	4,08	2,54	2,64	2,58	2,58	2,73	2,80	2,73	2,80	2,66
1 1{1}		0,049	0,005	0,001	0,001	0,008	0,004	0,002	7E-04	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 2{2}	0,049		0,990	0,814	0,849	0,999	0,994	0,937	0,676	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 3{3}	0,005	0,990		1	1	1	1	1	0,999	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 4{4}	0,001	0,814	1		1	0,999	0,999	1	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 5{5}	0,001	0,849	1	1		0,999	1	1	1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 6{6}	0,008	0,999	1	0,999	0,999		1	0,999	0,998	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 7{7}	0,004	0,994	1	0,999	1	1		1	0,999	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 8{8}	0,002	0,937	1	1	1	0,999	1		1	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
1 9{9}	7E-04	0,676	0,999	1	1	0,998	0,999	1		4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05
2 1{10}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05		0,999	1	1	0,955	0,611	0,971	0,650	0,999
2 2{11}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,999		1	1	0,999	0,988	0,999	0,991	1
2 3{12}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	1	1		1	0,997	0,870	0,999	0,893	0,999
2 4{13}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	1	1	1		0,996	0,849	0,998	0,874	0,999
2 5{14}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,955	0,999	0,997	0,996		0,999	1	1	0,999
2 6{15}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,611	0,988	0,870	0,849	0,999		0,999	1	0,997
2 7{16}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,971	0,999	0,999	0,998	1	0,999		0,999	0,999
2 8{17}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,650	0,991	0,893	0,874	1	1	0,999		0,998
2 9{18}	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	4E-05	0,999	1	0,999	0,999	0,999	0,997	0,999	0,998	

Zestawienie 6. Wyniki analizy post hoc (test Tukeya) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test U Manna-Whitneya	Względem ZM					Grupa 1: 1 Grupa 2: 2				
	Suma ran	Suma ran	U	Z	poziom p	Z	poziom p	N ważn.	N ważn.	2*1str.
	Grupa 1	Grupa 2				popraw.		Grupa 1	Grupa 2	dokł. p
TEG <sub>AUC</sub>	322	206	70	2,186	0,029	2,186	0,029	16	16	0,029

Zestawienie 7. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya średnich wartości termogennego efektu glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	0,106522	46	1,201259	0,088675	0,767209	
2	8	0,289187	368	0,036756	7,867721	8,89E-10	
12	8	0,025452	368	0,036756	0,692443	0,698279	

Zestawienie 8. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

	1 - NL									2 - NR								
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}	{16}	{17}	{18}
	2,54	2,67	2,58	2,63	2,73	2,80	2,73	2,80	2,66	2,50	2,62	2,58	2,67	2,62	2,70	2,69	2,79	2,67
1 1{1}		0,929	1	0,998	0,283	0,013	0,369	0,017	0,966	1	0,999	1	0,932	0,999	0,607	0,797	0,035	0,885
1 2{2}	0,929		0,999	1	0,999	0,855	0,999	0,894	1	0,571	1	0,998	1	1	1	1	0,958	1
1 3{3}	1	0,999		1	0,751	0,107	0,833	0,134	0,999	0,999	1	1	0,999	1	0,955	0,991	0,223	0,998
1 4{4}	0,998	1	1		0,988	0,476	0,996	0,540	1	0,910	1	0,999	1	1	0,999	0,999	0,693	1
1 5{5}	0,283	0,999	0,751	0,988		0,999	1	0,999	0,999	0,058	0,976	0,690	0,999	0,979	1	1	0,999	0,999
1 6{6}	0,013	0,855	0,107	0,476	0,999		0,999	1	0,769	0,001	0,394	0,083	0,849	0,414	0,992	0,957	1	0,907
1 7{7}	0,369	0,999	0,833	0,996	1	0,999		0,999	0,999	0,087	0,990	0,781	0,999	0,992	1	1	0,999	0,999
1 8{8}	0,017	0,894	0,134	0,540	0,999	1	0,999		0,820	0,002	0,455	0,106	0,889	0,476	0,996	0,973	1	0,935
1 9{9}	0,966	1	0,999	1	0,999	0,769	0,999	0,820		0,684	1	0,999	1	1	1	1	0,915	1
2 1{10}	1	0,571	0,999	0,910	0,058	0,001	0,087	0,002	0,684		0,500	0,978	0,058	0,471	0,003	0,014	4E-05	0,032
2 2{11}	0,999	1	1	1	0,976	0,394	0,990	0,455	1	0,500		0,999	0,999	1	0,968	0,998	0,068	0,999
2 3{12}	1	0,998	1	0,999	0,690	0,083	0,781	0,106	0,999	0,978	0,999		0,940	0,999	0,447	0,734	0,002	0,872
2 4{13}	0,932	1	0,999	1	0,999	0,849	0,999	0,889	1	0,058	0,999	0,940		0,999	0,999	1	0,541	1
2 5{14}	0,999	1	1	1	0,979	0,414	0,992	0,476	1	0,471	1	0,999	0,999		0,974	0,999	0,077	0,999
2 6{15}	0,607	1	0,955	0,999	1	0,992	1	0,996	1	0,003	0,968	0,447	0,999	0,974		1	0,968	1
2 7{16}	0,797	1	0,991	0,999	1	0,957	1	0,973	1	0,014	0,998	0,734	1	0,999	1		0,833	1
2 8{17}	0,035	0,958	0,223	0,693	0,999	1	0,999	1	0,915	4E-05	0,068	0,002	0,541	0,077	0,968	0,833		0,678
2 9{18}	0,885	1	0,998	1	0,999	0,907	0,999	0,935	1	0,032	0,999	0,872	1	0,999	1	1	0,678	

Zestawienie 9. Wyniki analizy post hoc testem Spjotvolla i Stolinea (test Tukeya dla nierównej liczebności próbek) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania wydatku energetycznego w teście obciążenia glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

TEGAUC	Test T dla prób niezależnych										Zaznaczone różnice są istotne z p < 0,05										
	Średnia	Średnia	t	df	p	t oddz.	est. war.	df	p	N	N	Odch. Std	Odch. Std	prop. F	p	Levene	df	p	Brn-Fors	df	p
	Gr. 1 (NL)	Gr. 2 (NR)								Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	warianc.	warianc.	F(1,df)	Levene	Levene	F(1,df)	Brn-Fors	Brn-Fors
TEGAUC	16,98	18,71	-0,24	46	0,808	-0,234	26,838	0,817	16	32	25,163	22,071	1,300	0,520	0,165	46	0,686	0,137	46	0,713	

Zestawienie 10. Wyniki porównania średnich wartości termogenego efektu glukozy pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	39,28342	62	3,60713	10,89047	0,0016053	
2	4	109,96289	248	1,12141	98,05700	0,0000001	
12	4	6,41491	248	1,12141	5,72036	0,0002028	

Zestawienie 11. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

	1 – KNR					2 - NR				
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}
	4,60	6,72	6,96	6,16	5,12	4,74	8,21	8,23	6,58	5,31
1 1{1}		1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,619	0,999	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,185
1 2{2}	1,2E-05		0,995	0,530	1,2E-05	1,2E-05	1,3E-05	1,3E-05	0,999	1,6E-05
1 3{3}	1,2E-05	0,995		0,073	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-04	8,6E-05	0,910	1,2E-05
1 4{4}	1,2E-05	0,530	0,073		3,4E-03	1,5E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,859	4,0E-02
1 5{5}	0,619	1,2E-05	1,2E-05	3,4E-03		0,917	1,2E-05	1,2E-05	1,4E-05	0,999
1 6{6}	0,999	1,2E-05	1,2E-05	1,5E-05	0,917		1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,504
1 7{7}	1,2E-05	1,3E-05	1,2E-04	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05		1	1,2E-05	1,2E-05
1 8{8}	1,2E-05	1,3E-05	8,6E-05	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	1		1,2E-05	1,2E-05
1 9{9}	1,2E-05	0,999	0,910	0,859	1,4E-05	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05		7,5E-05
2 1{10}	0,185	1,6E-05	1,2E-05	4,0E-02	0,999	0,504	1,2E-05	1,2E-05	7,5E-05	

Zestawienie 12. Wyniki analizy post hoc (test Tukeya) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą, dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test U Manna-Whitneya	KNR		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		2*1str. dokł. p	
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.		
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1		Grupa 2
Ins <sup>0</sup>	454	581	244	-0,137	0,891	-0,137	0,891	20	25	0,901
Ins <sup>30</sup>	418	617	208	-0,959	0,337	-0,959	0,337	20	25	0,347
Ins <sup>60</sup>	381	654	171	-1,804	0,071	-1,804	0,071	20	25	0,073
Ins <sup>90</sup>	395	640	185	-1,485	0,138	-1,485	0,138	20	25	0,142
Ins <sup>120</sup>	389	646	179	-1,622	0,105	-1,622	0,105	20	25	0,108

Zestawienie 13. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości insulinemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test kolejności par Wilcoxon KNR	N Ważnych	T	Z	poziom p
$Ins^0/Ins^0$				
$Ins^0/Ins^{30}$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^0/Ins^{60}$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^0/Ins^{90}$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^0/Ins^{120}$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^{30}/Ins^0$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^{30}/Ins^{30}$				
$Ins^{30}/Ins^{60}$	20	63	1,56797218	0,116897464
$Ins^{30}/Ins^{90}$	20	101	0,14933068	0,881293654
$Ins^{30}/Ins^{120}$	20	88	0,63465536	0,525657773
$Ins^{60}/Ins^0$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^{60}/Ins^{30}$	20	63	1,56797218	0,116897464
$Ins^{60}/Ins^{60}$				
$Ins^{60}/Ins^{90}$	20	69	1,34397614	0,178965598
$Ins^{60}/Ins^{120}$	20	54	1,90396619	0,056923538
$Ins^{90}/Ins^0$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^{90}/Ins^{30}$	20	101	0,14933068	0,881293654
$Ins^{90}/Ins^{60}$	20	69	1,34397614	0,178965598
$Ins^{90}/Ins^{90}$				
$Ins^{90}/Ins^{120}$	20	86	0,70932072	0,478130668
$Ins^{120}/Ins^0$	20	0	3,91993022	8,87589E-05
$Ins^{120}/Ins^{30}$	20	88	0,63465536	0,525657773
$Ins^{120}/Ins^{60}$	20	54	1,90396619	0,056923538
$Ins^{120}/Ins^{90}$	20	86	0,70932072	0,478130668
$Ins^{120}/Ins^{120}$				

Zestawienie 14. Wyniki analizy zmian insulinemii w reakcji na obciążenie glukozą testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNR).



Test kolejności par Wilcoxon NR	N Ważnych	T	Z	poziom p
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>0</sup>				
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>30</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>60</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>90</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>120</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>0</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>30</sup>				
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>60</sup>	26	77	2,501700878	0,012364781
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>90</sup>	26	101	1,892149329	0,058480095
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>120</sup>	26	132	1,104812026	0,26924935
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>0</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>30</sup>	26	77	2,501700878	0,012364781
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>60</sup>				
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>90</sup>	26	166	0,241280779	0,809339046
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>120</sup>	26	119	1,434985757	0,151300922
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>0</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>30</sup>	26	101	1,892149329	0,058480095
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>60</sup>	26	166	0,241280779	0,809339046
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>90</sup>				
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>120</sup>	26	152	0,282522559	0,777544677
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>0</sup>	26	0	4,457345009	8,32626E-06
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>30</sup>	26	132	1,104812026	0,26924935
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>60</sup>	26	119	1,434985757	0,151300922
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>90</sup>	26	152	0,282522559	0,777544677
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>120</sup>				

Zestawienie 15. Wyniki analizy zmian insulinemii w reakcji na obciążenie glukozą testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR).

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	38,033	32	5,07754	7,49044	0,01004	
2	4	57,8028	128	1,21621	47,5269	1,95E-24	
12	4	2,60791	128	1,21621	2,14429	0,07905	

Zestawienie 16. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie wartości glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

	1 – KNL					2 - NL				
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}
	4,8	6,9	7,8	6,9	5,5	5,0	8,5	8,6	7,5	6,9
1 1{1}		1,3E-05	1,2E-05	1,3E-05	0,571	0,999	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	1,3E-05
1 2{2}	1,3E-05		0,376	1	0,013	5,9E-05	6,6E-04	2,3E-04	0,879	1
1 3{3}	1,2E-05	0,376		0,346	1,2E-05	1,2E-05	0,595	0,433	0,999	0,405
1 4{4}	1,3E-05	1	0,346		0,015	7,2E-05	5,4E-04	1,9E-04	0,858	1
1 5{5}	0,571	0,013	1,2E-05	0,015		0,955	1,2E-05	1,2E-05	2,6E-05	0,011
1 6{6}	0,999	5,9E-05	1,2E-05	7,2E-05	0,955		1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	5,0E-05
1 7{7}	1,2E-05	6,6E-04	0,595	5,4E-04	1,2E-05	1,2E-05		1	0,139	8,0E-04
1 8{8}	1,2E-05	2,3E-04	0,433	1,9E-04	1,2E-05	1,2E-05	1		0,076	2,8E-04
1 9{9}	1,2E-05	0,879	0,999	0,858	2,6E-05	1,2E-05	0,139	0,076		0,897
2 1{10}	1,3E-05	1	0,405	1	0,011	5,0E-05	8,0E-04	2,8E-04	0,897	

Zestawienie 17. Wyniki analizy post hoc (test Tukeya) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania wartości glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą, dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test U Manna-Whitneya	Względem ZM					Grupa 1: 1 Grupa 2: 2				
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.	
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1		Grupa 2
Ins <sup>0</sup>	190	161	70	0,744	0,457	0,744	0,457	13	13	0,4793
Ins <sup>30</sup>	199	152	61	1,205	0,228	1,205	0,228	13	13	0,2428
Ins <sup>60</sup>	185	166	75	0,487	0,626	0,487	0,626	13	13	0,6498
Ins <sup>90</sup>	191	160	69	0,795	0,427	0,795	0,427	13	13	0,4483
Ins <sup>120</sup>	196	155	64	1,051	0,293	1,051	0,293	13	13	0,3107

Zestawienie 18. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości insulinemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon KNL	N Ważnych	T	Z	poziom p
$Ins^0/Ins^0$				
$Ins^0/Ins^{30}$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^0/Ins^{60}$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^0/Ins^{90}$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^0/Ins^{120}$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^{30}/Ins^0$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^{30}/Ins^{30}$				
$Ins^{30}/Ins^{60}$	16	34	1,758098	0,07874
$Ins^{30}/Ins^{90}$	16	26	2,171768	0,02988
$Ins^{30}/Ins^{120}$	16	27	2,120059	0,034009
$Ins^{60}/Ins^0$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^{60}/Ins^{30}$	16	34	1,758098	0,07874
$Ins^{60}/Ins^{60}$				
$Ins^{60}/Ins^{90}$	16	44	1,24101	0,214611
$Ins^{60}/Ins^{120}$	16	63	0,258544	0,795989
$Ins^{90}/Ins^0$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^{90}/Ins^{30}$	16	26	2,171768	0,02988
$Ins^{90}/Ins^{60}$	16	44	1,24101	0,214611
$Ins^{90}/Ins^{90}$				
$Ins^{90}/Ins^{120}$	16	67	0,051709	0,958761
$Ins^{120}/Ins^0$	16	0	3,516196	0,000438
$Ins^{120}/Ins^{30}$	16	27	2,120059	0,034009
$Ins^{120}/Ins^{60}$	16	63	0,258544	0,795989
$Ins^{120}/Ins^{90}$	16	67	0,051709	0,958761
$Ins^{120}/Ins^{120}$				

Zestawienie 19. Wyniki analizy zmian insulinemii w reakcji na obciążenie glukozą testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon NL	N Ważnych	T	Z	poziom p
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>0</sup>				
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>30</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>60</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>90</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>0</sup> /Ins <sup>120</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>0</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>30</sup>				
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>60</sup>	13	24	1,502542	0,132967
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>90</sup>	13	25	1,432656	0,151966
Ins <sup>30</sup> /Ins <sup>120</sup>	13	36	0,663914	0,50675
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>0</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>30</sup>	13	24	1,502542	0,132967
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>60</sup>				
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>90</sup>	13	40	0,384371	0,700706
Ins <sup>60</sup> /Ins <sup>120</sup>	13	34	0,803685	0,421585
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>0</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>30</sup>	13	25	1,432656	0,151966
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>60</sup>	13	40	0,384371	0,700706
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>90</sup>				
Ins <sup>90</sup> /Ins <sup>120</sup>	13	26	1,019804	0,307829
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>0</sup>	13	0	3,179797	0,001475
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>30</sup>	13	36	0,663914	0,50675
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>60</sup>	13	34	0,803685	0,421585
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>90</sup>	13	26	1,019804	0,307829
Ins <sup>120</sup> /Ins <sup>120</sup>				

Zestawienie 20. Wyniki analizy zmian insulinemii w reakcji na obciążenie glukozą testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL).

ANOVA	1- grupa				2- czas		
	df	MS	df	MS	F	poziom p	
	Efekt	Efekt	Błąd	Błąd			
1	1	26,47340393	47	4,636286259	5,710045338	0,020931657	
2	4	101,1969528	188	1,599558234	63,26556396	0,0000001	
12	4	3,46768117	188	1,599558234	2,16789937	0,074212484	

Zestawienie 21. Wyniki dwuczynnikowej ANOVA, porównanie wartości glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną niedoczynnością tarczycy (NL).

	1 – NR					2 - NL				
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}
	4,74	8,21	8,23	6,58	5,31	5,04	8,52	8,60	7,46	6,90
1 1{1}		1,2E-05	1,2E-05	1,3E-05	0,744	0,999	1,2E-05	1,2E-05	1,2E-05	4,0E-05
1 2{2}	1,2E-05		1	2,3E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,999	0,996	0,780	0,075
1 3{3}	1,2E-05	1		2,0E-05	1,2E-05	1,2E-05	0,999	0,997	0,753	0,066
1 4{4}	1,3E-05	2,3E-05	2,0E-05		0,002	0,014	3,5E-04	1,4E-04	0,577	0,999
1 5{5}	0,744	1,2E-05	1,2E-05	0,002		0,999	1,2E-05	1,2E-05	4,0E-05	0,009
1 6{6}	0,999	1,2E-05	1,2E-05	0,014	0,999		1,2E-05	1,2E-05	1,3E-05	8,0E-04
1 7{7}	1,2E-05	0,999	0,999	3,5E-04	1,2E-05	1,2E-05		1	0,305	0,007
1 8{8}	1,2E-05	0,996	0,997	1,4E-04	1,2E-05	1,2E-05	1		0,201	0,003
1 9{9}	1,2E-05	0,780	0,753	0,577	4,0E-05	1,3E-05	0,305	0,201		0,954
2 1{10}	4,0E-05	0,075	0,066	0,999	0,009	7,95E-04	0,007	0,003	0,954	

Zestawienie 22. Wyniki analizy post hoc testem Spjotvolla i Stolinea (test Tukeya dla nierównej liczebności próbek) – prawdopodobieństwa dla testów. Porównania wartości glikemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

Test U Manna-Whitneya	Suma ran		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2			
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
	Ins <sup>0</sup>	503,5	276,5	152,5	-0,492	0,623	-0,492	0,623	26	13
Ins <sup>30</sup>	557,5	222,5	131,5	1,117	0,264	1,118	0,264	26	13	0,268
Ins <sup>60</sup>	564,5	215,5	124,5	1,326	0,185	1,326	0,185	26	13	0,187
Ins <sup>90</sup>	543,5	236,5	145,5	0,700	0,484	0,700	0,484	26	13	0,489
Ins <sup>120</sup>	548,5	231,5	140,5	0,849	0,396	0,849	0,396	26	13	0,401

Zestawienie 23. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości insulinemii na czczo oraz po obciążeniu glukozą dla grupy kobiet z leczoną (NL) i rozpoznaną (NR) niedoczynnością tarczycy.

Test T dla prób niezależnych											Zaznaczone różnice są istotne z $p < 0,05$									
	Średnia Gr. 1 (KNR)	Średnia Gr. 2 (NR)	t	df	p	t oddz. est. war.	df	p	N	N	Odch. Std Gr. 1	Odch. Std Gr. 2	prop. F warianc.	p	Levene F(1,df)	df	p	Brn- Fors F(1,df)	df	p
<b>Glu<sub>auc</sub></b>	189,25	272,36	-3,321	62	0,002	-3,321	57,610	0,002	32	32	85,18	113,09	1,763	0,120	1,373	62	0,246	1,175	62	0,283
<b>Ins<sub>auc</sub></b>	4987,72	7563,27	-2,317	44	0,025	-2,471	41,632	0,018	20	26	2611,18	4403,78	2,844	0,023	4,006	44	0,052	2,900	44	0,096
<b>IGI</b>	1,408	0,931	2,217	43	0,032	2,069	28,228	0,048	19	26	0,88	0,56	2,524	0,033	4,475	43	0,040	2,929	43	0,094

Zestawienie 24. Wynik porównania wartości pól pod krzywymi glikemii (Glu<sub>auc</sub>) i insulinemii (Ins<sub>auc</sub>) oraz wskaźnika insulinogenego (IGI) pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i grupą kobiet zdrowych (KNR). Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test U Manna-Whitneya	KNR		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2			
	Suma ran Grupa 1	Suma ran Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
<b>oDI</b>	525	510	159	2,022	0,043	2,022	0,043	19	26	0,044
<b>Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub></b>	502	579	228	0,709	0,478	0,709	0,478	20	26	0,489

Zestawienie 25. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości wskaźnika odkładania (oDI) oraz wartości stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii (Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub>) pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i grupą kobiet zdrowych (KNR).

Test U Manna-Whitneya	KNR		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2			
	Suma ran Grupa 1	Suma ran Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
<b>Glu<sub>auc</sub></b>	238	357	85	-2,049	0,040	-2,049	0,040	17	17	0,041
<b>IGI</b>	223	128	37	2,436	0,015	2,436	0,015	13	13	0,014
<b>oDI</b>	217	134	43	2,128	0,033	2,128	0,033	13	13	0,034

Zestawienie 26. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości pól pod krzywymi glikemii (Glu<sub>auc</sub>), wskaźnika insulinogenego (IGI) oraz wartości wskaźnika odkładania (oDI) pomiędzy grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i grupą kobiet zdrowych (KNL).

Test T dla prób niezależnych											Zaznaczone różnice są istotne z $p < 0,05$									
	Średnia Gr. 1 (KNL)	Średnia Gr. 2 (NL)	t	df	p	t oddz. est. war.	df	p	N	N	Odch. Std Gr. 1	Odch. Std Gr. 2	prop. F warianc.	p	Levene F(1,df)	df	p	Brn- Fors F(1,df)	df	p
<b>Ins<sub>auc</sub></b>	6215,211	5738,789	0,384	24	0,704	0,384	18,695	0,705	13	13	2159,72	3911,40	3,280	0,050	1,239	24	0,277	1,044	24	0,317
<b>Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub></b>	31,50	17,53	2,646	24	0,014	2,646	21,284	0,015	13	13	15,68	10,79	2,112	0,210	1,271	24	0,271	1,034	24	0,319

Zestawienie 27. Wyniki porównania wartości pól pod krzywą insulinemii (Ins<sub>auc</sub>) oraz wartości stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii (Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub>) pomiędzy grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i grupą kobiet zdrowych (KNL). Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test U Manna-Whitneya		Względem ZM						Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.	
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1	Grupa 2	dokł. p
<b>Glu<sub>auc</sub></b>	755,5	469,5	227,5	-0,935	0,350	-0,935	0,350	32	17	0,354
<b>IGI</b>	221	559	130	-1,162	0,245	-1,162	0,245	13	26	0,255
<b>oDI</b>	203	577	112	-1,698	0,089	-1,698	0,089	13	26	0,093
<b>Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub></b>	577	203	112	1,698	0,089	1,698	0,089	26	13	0,093

Zestawienie 28. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości pól pod krzywymi glikemii (Glu<sub>auc</sub>), wskaźnika insulinogenego (IGI), wskaźnika odkładania (oDI) oraz wartości stosunków pól pod krzywymi insulinemii do pól pod krzywymi glikemii (Ins<sub>auc</sub>/Glu<sub>auc</sub>) pomiędzy grupą kobiet z leczoną (NL) i rozpozną (NR) niedoczynnością tarczycy.

Test T dla prób niezależnych											Zaznaczone różnice są istotne z p < 0,05									
	Średnia	Średnia				t oddz.		p	N	N	Odch. Std.	Odch. Std.	prop. F	p	Levene	df	p	Brn-Fors	df	p
	Gr. 1 (NL)	Gr. 2 (NR)	t	df	p	est. war.	df	2-stronn	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	warianc.	warianc.	F(1,df)	Levene	Levene	F(1,df)	Brn-Fors	Brn-Fors
<b>Ins<sub>auc</sub></b>	7563,27	5738,79	1,264	37	0,214	1,316	26,854	0,199	26	13	4403,78	3911,40	1,268	0,685	0,604	37	0,442	0,439	37	0,512

Zestawienie 29. Wyniki porównania wartości pól pod krzywymi insulinemii (Ins<sub>auc</sub>) pomiędzy grupą kobiet z leczoną (NL) i rozpozną (NR) niedoczynnością. Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test T dla prób niezależnych											Zaznaczone różnice są istotne z p < 0,05									
	Średnia	Średnia				t oddz.		p	N	N	Odch. Std.	Odch. Std.	prop. F	p	Levene	df	p	Brn-Fors	df	p
	Gr. 1 (KNR)	Gr. 2 (NR)	t	df	p	est. war.	df	2-stronn	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	warianc.	warianc.	F(1,df)	Levene	Levene	F(1,df)	Brn-Fors	Brn-Fors
<b>QUICKI</b>	0,35	0,35	-0,580	44	0,565	-0,601	43,992	0,551	26	20	0,02	0,02	1,756	0,211	0	44	1	0,496	44	0,485

Zestawienie 30. Wyniki porównania wartości wskaźnika insulinowrażliwości QUICKI pomiędzy grupą kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) i grupą kobiet zdrowych (KNR). Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test U Manna-Whitneya		Względem ZM						Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.	
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1	Grupa 2	dokł. p
<b>HOMA</b>	686	640	315	0,188	0,851	0,188	0,851	26	25	0,859
<b>ISI<sub>(comp)</sub></b>	593	733	242	-1,564	0,118	-1,564	0,118	26	25	0,121
<b>Ins<sup>0</sup></b>	454	581	244	-0,137	0,891	-0,137	0,891	20	25	0,901

Zestawienie 31. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości wskaźników insulinooporności/wrażliwości (HOMA, Ins na czczo, ISI<sub>(comp)</sub>) pomiędzy grupą kobiet z rozpozną niedoczynnością tarczycy (NR) i grupą kobiet zdrowych (KNR).

Test T dla prób niezależnych										Zaznaczone różnice są istotne z $p < 0,05$											
	Średnia	Średnia	t	df	p	t oddz.	est. war.	df	p	N	N	Odch. Std	Odch. Std	prop. F	p	Levene	df	p	Brn-Fors	df	p
	Gr. 1 (KNL)	Gr. 2 (NL)							2-stronn	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	warianc.	warianc.	F(1,df)	Levene	Levene	F(1,df)	Brn-Fors	Brn-Fors
HOMA	2,52	2,16	1,024	24	0,316	1,024	19,161	0,319	13	13	1,09	0,63	3,021	0,067	0	24	1	4,165	24	0,052	
ISI <sub>(comp)</sub>	4,32	4,95	-0,817	24	0,422	-0,817	20,519	0,423	13	13	1,50	2,33	2,400	0,143	0,877	24	0,358	0,456	24	0,506	
QUICKI	0,34	0,34	-0,534	24	0,598	-0,534	19,721	0,599	13	13	0,02	0,01	2,744	0,093	4,165	24	0,052	3,549	24	0,072	

Zestawienie 32. Wyniki porównania wartości wskaźników insulinooporności/wrażliwości (HOMA, QUICKI, ISI<sub>(comp)</sub>) pomiędzy grupą kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i grupą kobiet zdrowych (KNL). Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test T dla prób niezależnych										Zaznaczone różnice są istotne z $p < 0,05$											
	Średnia	Średnia	t	df	p	t oddz.	est. war.	df	p	N	N	Odch. Std	Odch. Std	prop. F	p	Levene	df	p	Brn-Fors	df	p
	Gr. 1 (NL)	Gr. 2 (NR)							2-stronn	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	warianc.	warianc.	F(1,df)	Levene	Levene	F(1,df)	Brn-Fors	Brn-Fors
QUICKI	0,35	0,34	0,478	37	0,636	0,554	34,729	0,583	26	13	0,02	0,01	2,504	0,099	1,614	37	0,212	1,703	37	0,200	

Zestawienie 33. Wyniki porównania wartości wskaźnika insulinooporności/wrażliwości QUICKI pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy. Test t-studenta dla prób niezależnych z jednoczesną oceną wariancji.

Test U Manna-Whitneya	Względem ZM										Grupa 1: 1		Grupa 2: 2	
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.					
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1	Grupa 2	dokł. p				
HOMA	505	275	154	-0,447	0,655	-0,447	0,655	26	13	0,670				
ISI <sub>(comp)</sub>	511	269	160	-0,268	0,789	-0,268	0,789	26	13	0,803				
Ins <sup>0</sup>	503,5	276,5	152,5	-0,492	0,623	-0,492	0,623	26	13	0,627				

Zestawienie 34. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości wskaźników insulinooporności/wrażliwości (HOMA, Ins na czczo, ISI<sub>(comp)</sub>) pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

Test U Manna-Whitneya	Względem ZM										Grupa 1: 1		Grupa 2: 2	
	Suma ran	Suma ran	poziom		Z	poziom	N ważn.	N ważn.	2*1str.					
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	p	popraw.	p	Grupa 1	Grupa 2	dokł. p				
NA <sup>0</sup>	131	304	11	-4,102	4,1E-05	-4,103	4,1E-05	15	14	5,0E-06				
NA <sup>90</sup>	128	307	8	-4,233	2,3E-05	-4,233	2,3E-05	15	14	1,7E-06				
NA <sup>120</sup>	138	297	18	-3,797	1,5E-04	-3,797	1,5E-04	15	14	4,1E-05				

Zestawienie 35. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości stężeń noradrenalin na czczo oraz w reakcji na obciążenie glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).



Test kolejności par Wilcoxon KNR	N Ważnych	T	Z	poziom p
NA <sup>0</sup> /NA <sup>0</sup>				
NA <sup>0</sup> /NA <sup>90</sup>	15	24	2,045	0,041
NA <sup>0</sup> /NA <sup>120</sup>	15	9	2,731	0,006
NA <sup>90</sup> /NA <sup>0</sup>	15	24	2,045	0,041
NA <sup>90</sup> /NA <sup>90</sup>				
NA <sup>90</sup> /NA <sup>120</sup>	15	59	0,057	0,955
NA <sup>120</sup> /NA <sup>0</sup>	15	9	2,731	0,006
NA <sup>120</sup> /NA <sup>90</sup>	15	59	0,057	0,955
NA <sup>120</sup> /NA <sup>120</sup>				

Zestawienie 36. Wyniki analizy zmian stężenia noradrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test kolejności par Wilcoxon NR	N Ważnych	T	Z	poziom p
NA <sup>0</sup> /NA <sup>0</sup>				
NA <sup>0</sup> /NA <sup>90</sup>	14	0	3,296	9,8E-04
NA <sup>0</sup> /NA <sup>120</sup>	14	22	1,915	0,056
NA <sup>90</sup> /NA <sup>0</sup>	14	0	3,296	9,8E-04
NA <sup>90</sup> /NA <sup>90</sup>				
NA <sup>90</sup> /NA <sup>120</sup>	14	46	0,408	0,683
NA <sup>120</sup> /NA <sup>0</sup>	14	22	1,915	0,056
NA <sup>120</sup> /NA <sup>90</sup>	14	46	0,408	0,683
NA <sup>120</sup> /NA <sup>120</sup>				

Zestawienie 37. Wyniki analizy zmian stężenia noradrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR).

Test U Manna-Whitney	Suma ran		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		2*1str. dokł. p	
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1		N ważn. Grupa 2
	A <sup>0</sup>	145	320	25	-3,629	2,8E-04	-3,630	2,8E-04		15
A <sup>90</sup>	120	345	0	-4,666	3,08E-06	-4,673	2,99E-06	15	15	1,3E-08
A <sup>120</sup>	125,5	339,5	5,5	-4,438	9,1E-06	-4,45603	8,38E-06	15	15	2,4E-07

Zestawienie 38. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości stężeń adrenaliny na czczo oraz w reakcji na obciążenie glukozą dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test kolejności par Wilcoxon KNR	N Ważnych	T	Z	poziom p
$A^0/A^0$				
$A^0/A^{90}$	15	0	3,408	0,001
$A^0/A^{120}$	15	26	1,931	0,053
$A^{90}/A^0$	15	0	3,408	0,001
$A^{90}/A^{90}$				
$A^{90}/A^{120}$	15	25,5	1,695	0,090
$A^{120}/A^0$	15	26	1,931	0,053
$A^{120}/A^{90}$	15	25,5	1,695	0,090
$A^{120}/A^{120}$				

Zestawienie 39. Wyniki analizy zmian stężenia adrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNR).

Test kolejności par Wilcoxon NR	N Ważnych	T	Z	poziom p
$A^0/A^0$				
$A^0/A^{90}$	15	0	3,408	6,6E-04
$A^0/A^{120}$	15	30	1,704	0,088
$A^{90}/A^0$	15	0	3,408	6,6E-04
$A^{90}/A^{90}$				
$A^{90}/A^{120}$	15	55	0,284	0,776
$A^{120}/A^0$	15	30	1,704	0,088
$A^{120}/A^{90}$	15	55	0,284	0,776
$A^{120}/A^{120}$				

Zestawienie 40. Wyniki analizy zmian stężenia adrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy (NR).

Test U Manna-Whitney	Suma ran		Względem ZM				Grupa 1: 1		Grupa 2: 2	
	Grupa 1	Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
	$NA^0$	91	162	0	-3,907	9,38E-05	-3,908	9,34E-05	13	9
$NA^{90}$	91	162	0	-3,907	9,38E-05	-3,909	9,3E-05	13	9	4,0E-06
$NA^{120}$	95	158	4	-3,639	2,7E-04	-3,640	2,7E-04	13	9	4,8E-05

Zestawienie 41. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości stężeń noradrenaliny na czczo oraz w reakcji na obciążenie glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon KNL	N Ważnych	T	Z	poziom p
NA <sup>0</sup> /NA <sup>0</sup>				
NA <sup>0</sup> /NA <sup>90</sup>	13	27,5	1,258	0,208
NA <sup>0</sup> /NA <sup>120</sup>	13	25	1,433	0,152
NA <sup>90</sup> /NA <sup>0</sup>	13	27,5	1,258	0,208
NA <sup>90</sup> /NA <sup>90</sup>				
NA <sup>90</sup> /NA <sup>120</sup>	13	42	0,245	0,807
NA <sup>120</sup> /NA <sup>0</sup>	13	25	1,433	0,152
NA <sup>120</sup> /NA <sup>90</sup>	13	42	0,245	0,807
NA <sup>120</sup> /NA <sup>120</sup>				

Zestawienie 42. Wyniki analizy zmian stężenia noradrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon NL	N Ważnych	T	Z	poziom p
NA <sup>0</sup> /NA <sup>0</sup>				
NA <sup>0</sup> /NA <sup>90</sup>	9	0	2,666	0,008
NA <sup>0</sup> /NA <sup>120</sup>	9	3	2,310	0,021
NA <sup>90</sup> /NA <sup>0</sup>	9	0	2,666	0,008
NA <sup>90</sup> /NA <sup>90</sup>				
NA <sup>90</sup> /NA <sup>120</sup>	9	19	0,415	0,678
NA <sup>120</sup> /NA <sup>0</sup>	9	3	2,310	0,021
NA <sup>120</sup> /NA <sup>90</sup>	9	19	0,415	0,678
NA <sup>120</sup> /NA <sup>120</sup>				

Zestawienie 43. Wyniki analizy zmian stężenia noradrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL).

Test U Manna-Whitney	Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2					
	Suma ran Grupa 1	Suma ran Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
A <sup>0</sup>	116	137	25	-2,237	0,025	-2,238	0,025	13	9	0,025
A <sup>90</sup>	91	162	0	-3,907	9,38E-05	-3,908	9,34E-05	13	9	4,02E-06
A <sup>120</sup>	102	151	11	-3,172	0,002	-3,175	0,002	13	9	7,7E-04

Zestawienie 44. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości stężeń adrenaliny na czczo oraz w reakcji na obciążenie glukozą dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL) i kontrolnej grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon KNL	N Ważnych	T	Z	poziom p
$A^0/A^0$				
$A^0/A^{90}$	13	6	2,589	0,010
$A^0/A^{120}$	13	16	2,062	0,039
$A^{90}/A^0$	13	6	2,589	0,010
$A^{90}/A^{90}$				
$A^{90}/A^{120}$	13	21	0,663	0,508
$A^{120}/A^0$	13	16	2,062	0,039
$A^{120}/A^{90}$	13	21	0,663	0,508
$A^{120}/A^{120}$				

Zestawienie 45. Wyniki analizy zmian stężenia adrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet zdrowych (KNL).

Test kolejności par Wilcoxon NL	N Ważnych	T	Z	poziom p
$A^0/A^0$				
$A^0/A^{90}$	9	4	2,192	0,028
$A^0/A^{120}$	9	5	2,073	0,038
$A^{90}/A^0$	9	4	2,192	0,028
$A^{90}/A^{90}$				
$A^{90}/A^{120}$	9	19	0,415	0,678
$A^{120}/A^0$	9	5	2,073	0,038
$A^{120}/A^{90}$	9	19	0,415	0,678
$A^{120}/A^{120}$				

Zestawienie 46. Wyniki analizy zmian stężenia adrenaliny w reakcji na obciążenie glukozą, testem kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Porównania dla grupy kobiet z leczoną niedoczynnością tarczycy (NL).

Test U Manna-Whitney	Suma ran		Względem ZM				Grupa 1: 1 Grupa 2: 2		2*1str. dokł. p	
	Suma ran Grupa 1	Suma ran Grupa 2	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Grupa 1		N ważn. Grupa 2
	$A^0$	184,5	115,5	64,5	-0,179	0,858	-0,179	0,858		15
$A^{90}$	185,5	114,5	65,5	-0,119	0,905	-0,119	0,905	15	9	0,907
$A^{120}$	177,5	122,5	57,5	-0,596	0,551	-0,597	0,550	15	9	0,558
$NA^0$	146	130	41	-1,386	0,166	-1,389	0,165	14	9	0,179
$NA^{90}$	152	124	47	-1,008	0,314	-1,010	0,313	14	9	0,336
$NA^{120}$	141	135	36	-1,701	0,089	-1,705	0,088	14	9	0,096

Zestawienie 47. Wyniki porównania testem U Manna-Whitneya wartości stężeń adrenaliny i noradrenaliny na czczo, oraz w reakcji na obciążenie glukozą dla grupy kobiet z rozpoznąną (NR) i leczoną (NL) niedoczynnością tarczycy.

## Piśmiennictwo

1. Abbott, M. E. 1918. "The Determination of Basal Metabolism by the 'Respiratory-Valve and Spirometer Method' of Indirect Calorimetry, with an Observation on a Case of Polycythemia with Splenomegaly." *Canadian Medical Association Journal* 8 (6): 491–509.
2. Abel, E. D., H. C. Kaulbach, A. Campos-Barros, R. S. Ahima, M. E. Boers, K. Hashimoto, D. Forrest, and F. E. Wondisford. 1999. "Novel Insight from Transgenic Mice into Thyroid Hormone Resistance and the Regulation of Thyrotropin." *The Journal of Clinical Investigation* 103 (2): 271–79. doi:10.1172/JCI5205.
3. Acheson, K., E. Jéquier, A. Burger, and E. Danforth. 1984. "Thyroid Hormones and Thermogenesis: The Metabolic Cost of Food and Exercise." *Metabolism: Clinical and Experimental* 33 (3): 262–65.
4. Acheson, K., E. Jéquier, and J. Wahren. 1983. "Influence of Beta-Adrenergic Blockade on Glucose-Induced Thermogenesis in Man." *The Journal of Clinical Investigation* 72 (3): 981–86. doi:10.1172/JCI111070.
5. Adamczyk, M., and J. Myśliwiec. 2009. "Zaburzenia Metabolizmu Węglowodanów W Chorobach Tarczycy." *Przegląd Kardiodiabetologiczny*, 48–51.
6. Al-Adsani, H., L. Hoffer, and J. E. Silva. 1997. "Resting Energy Expenditure Is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement 1." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (4): 1118–25. doi:10.1210/jc.82.4.1118.
7. Alkemade, A. 2010. "Central and Peripheral Effects of Thyroid Hormone Signalling in the Control of Energy Metabolism." *Journal of Neuroendocrinology* 22 (1): 56–63. doi:10.1111/j.1365-2826.2009.01932.x.
8. Álvarez, C., R. Ramírez-Campillo, C. Henríquez-Olguín, M. Castro-Sepúlveda, V. Carrasco, and C. Martínez. 2014. "[Eight Weeks of Combined High Intensity Intermittent Exercise Normalized Altered Metabolic Parameters in Women]." *Revista Médica de Chile* 142 (4): 458–66. doi:10.4067/S0034-98872014000400007.
9. Amati, F., J. J. Dubé, M. Stefanovic-Racic, F. G. Toledo, and B. H. Goodpaster. 2009. "Improvements in Insulin Sensitivity Are Blunted by Subclinical Hypothyroidism." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 41 (2): 265–69. doi:10.1249/MSS.0b013e318187c010.
10. Amma, L. L., A. Campos-Barros, Z. Wang, B. Vennström, and D. Forrest. 2001. "Distinct Tissue-Specific Roles for Thyroid Hormone Receptors Beta and alpha1 in Regulation of Type 1 Deiodinase Expression." *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 15 (3): 467–75. doi:10.1210/mend.15.3.0605.
11. Appelhof, B. C., E. Fliers, E. M. Wekking, A. H. Schene, J. Huyser, J. G. P. Tijssen, E. Endert, H. C. P. M. van Weert, and W. M. Wiersinga. 2005. "Combined Therapy with Levothyroxine and Liothyronine in Two Ratios, Compared with Levothyroxine Monotherapy in Primary Hypothyroidism: A Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (5): 2666–74. doi:10.1210/jc.2004-2111.
12. Aristizabal, J. C., D. J. Freidenreich, B. M. Volk, B. R. Kupchak, C. Saenz, C. M. Maresh, W. J. Kraemer, and J. S. Volek. 2014. "Effect of Resistance Training on Resting Metabolic Rate and Its Estimation by a Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Metabolic Map." *European Journal of Clinical Nutrition*, October. doi:10.1038/ejen.2014.216.
13. Arslanian, S., L. Pyle, M. Payan, Fi. Bacha, S. Caprio, M. W. Haymond, L. L. Levitsky, R. Goland, N. H. White, and S. M. Willi. 2013. "Effects of Metformin, Metformin plus Rosiglitazone, and Metformin plus Lifestyle on Insulin Sensitivity and -Bcell Function in TODAY." *Diabetes Care* 36 (6): 1749–57. doi:10.2337/dc12-2393.
14. Astrup, A., T. Andersen, O. Henriksen, N. J. Christensen, J. Bülow, J. Madsen, and F. Quaade. 1987. "Impaired Glucose-Induced Thermogenesis in Skeletal Muscle in Obesity. The Role of the Sympathoadrenal System." *International Journal of Obesity* 11 (1): 51–66.
15. Astrup, A., J. Bülow, N. J. Christensen, J. Madsen, and F. Quaade. 1986. "Facultative Thermogenesis Induced by Carbohydrate: A Skeletal Muscle Component Mediated by Epinephrine." *The American Journal of Physiology* 250 (2 Pt 1): E226–29.
16. Astrup, A., J. Madsen, J. J. Holst, and N. J. Christensen. 1986. "The Effect of Chronic Ephedrine Treatment on Substrate Utilization, the Sympathoadrenal Activity, and Energy Expenditure during Glucose-Induced Thermogenesis in Man." *Metabolism: Clinical and Experimental* 35 (3): 260–65.
17. B, U. U., S. Mn, S. Km, A. Prashant, P. Doddamani, and S Sv. 2015. "Effect of Insulin Resistance in Assessing the Clinical Outcome of Clinical and Subclinical Hypothyroid Patients." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 9 (2): OC01–04. doi:10.7860/JCDR/2015/9754.5513.

18. Baldini, M., A. Colasanti, A. Orsatti, L. Airaghi, M. C. Mauri, and M. D. Cappellini. 2009. "Neuropsychological Functions and Metabolic Aspects in Subclinical Hypothyroidism: The Effects of L-Thyroxine." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33 (5). Elsevier Inc.: 854–59. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.04.009.
19. Barker, J. M., J. Yu, L. Yu, J. Wang, D. Miao, F. Bao, E. Hoffenberg, et al. 2005. "Autoantibody 'subspecificity' in Type 1 Diabetes: Risk for Organ-Specific Autoimmunity Clusters in Distinct Groups." *Diabetes Care* 28 (4): 850–55.
20. Belowski, J. 2007. "Endokrynologia, Niedoczynność Tarczycy." *Endokrynologia.net*. <http://www.endokrynologia.net/tarczycy/niedoczynno%C5%9B%C4%87-tarczycy>.
21. Bennegård, K., L. Lindmark, I. Wickström, T. Scherstén, and K. Lundholm. 1984. "A Comparative Study of the Efficiency of Intra-gastric and Parenteral Nutrition in Man." *The American Journal of Clinical Nutrition* 40 (4): 752–57.
22. Bergman, R. N., M. Ader, K. Huecking, and G. Van Citters. 2002. "Accurate Assessment of Beta-Cell Function: The Hyperbolic Correction." *Diabetes* 51 Suppl 1 (February): S212–20.
23. Berke, E. M., A. W. Gardner, M. I. Goran, and E. T. Poehlman. 1992. "Resting Metabolic Rate and the Influence of the Pretesting Environment." *The American Journal of Clinical Nutrition* 55 (3): 626–29.
24. Berne, C., J. Fagius, and F. Niklasson. 1989. "Sympathetic Response to Oral Carbohydrate Administration. Evidence from Microelectrode Nerve Recordings." *The Journal of Clinical Investigation* 84 (5): 1403–9. doi:10.1172/JCI114313.
25. Bianco, A. C., A. L. Maia, W. S. da Silva, and M. A. Christoffolete. 2005. "Adaptive Activation of Thyroid Hormone and Energy Expenditure." *Bioscience Reports* 25 (3-4): 191–208. doi:10.1007/s10540-005-2885-6.
26. Bianco, A. C., D. Salvatore, B. Gereben, M. J. Berry, and P. R. Larsen. 2002. "Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases.pdf." *Endocrine Reviews* 23 (1): 38–89. doi:10.1210/edrv.23.1.0455.
27. Biondi, B., and L. Wartofsky. 2012. "Combination Treatment with T4 and T3: Toward Personalized Replacement Therapy in Hypothyroidism?" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (7): 2256–71. doi:10.1210/jc.2011-3399.
28. Bogardus, C., S. Lillioja, E. Ravussin, W. Abbott, J. K. Zawadzki, A. Young, W. C. Knowler, R. Jacobowitz, and P. P. Moll. 1986. "Familial Dependence of the Resting Metabolic Rate." *The New England Journal of Medicine* 315 (2): 96–100. doi:10.1056/NEJM198607103150205.
29. Bonora, E., G. Targher, M. Alberiche, R. C. Bonadonna, F. Saggiani, M. B. Zenere, T. Monauni, and M. Muggeo. 2000. "Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity: Studies in Subjects with Various Degrees of Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity." *Diabetes Care* 23 (1): 57–63.
30. Bouchard, C., A. Tremblay, A. Nadeau, J. P. Després, G. Thériault, M. R. Boulay, G. Lortie, C. Leblanc, and G. Fournier. 1989. "Genetic Effect in Resting and Exercise Metabolic Rates." *Metabolism: Clinical and Experimental* 38 (4): 364–70.
31. Braverman, L., S. H. Ingbar, and K. Sterling. 1970. "Conversion of Thyroxine (T4) to Triiodothyronine (T3) in Athyreotic Human Subjects." *The Journal of Clinical Investigation* 49 (5): 855–64. doi:10.1172/JCI106304.
32. Brenta, G., F. S. Celi, M. Pisarev, M. Schnitman, I. Sinay, and P. Arias. 2009. "Acute Thyroid Hormone Withdrawal in Athyreotic Patients Results in a State of Insulin Resistance." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 19 (6): 665–69. doi:10.1089/thy.2009.0108.
33. Brook, C. G. D., and N. J. Matshall. 2000. *Podstawy Endokrynologii*. Edited by Ewa Otto Buczkowska. Wyd. 1 pol. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner.
34. Burkhard-Jagodzinska, K., K. Nazar, M. Ladyga, J. Starczewska-Czapowska, and L. Borkowski. 1999. "Resting Metabolic Rate and Thermogenic Effect of Glucose in Trained and Untrained Girls Age 11-15 Years." *International Journal of Sport Nutrition* 9 (4): 378–90.
35. Bursuk, Evren. 2012. *Thyroid and Parathyroid Diseases - New Insights into Some Old and Some New Issues*. Edited by Laura Ward. InTech. doi:10.5772/1727.
36. Canani, L. H., C. Capp, J. M. Dora, E. L. Meyer, M. S. Wagner, J. W. Harney, P. R. Larsen, J. L. Gross, A. C. Bianco, and A. L. Maia. 2005. "The Type 2 Deiodinase A/G (Thr92Ala) Polymorphism Is Associated with Decreased Enzyme Velocity and Increased Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *The*

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (6): 3472–78. doi:10.1210/jc.2004-1977.
37. Casiraghi, F., R. Lertwattanakarak, L. Luzi, A. O. Chavez, A. M. Davalli, T. Naegelin, A. G. Comuzzie, P. Frost, N. Musi, and F. Folli. 2013. “Energy Expenditure Evaluation in Humans and Non-Human Primates by SenseWear Armband. Validation of Energy Expenditure Evaluation by SenseWear Armband by Direct Comparison with Indirect Calorimetry.” *PLoS One* 8 (9): e73651. doi:10.1371/journal.pone.0073651.
  38. Celi, F. S., M. Zemskova, J. D. Linderman, S. Smith, B. Drinkard, V. Sachdev, M. C. Skarulis, et al. 2011. “Metabolic Effects of Liothyronine Therapy in Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Liothyronine versus Levothyroxine.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (11): 3466–74. doi:10.1210/jc.2011-1329.
  39. Cheng, S. Y., J. L. Leonard, and P. J. Davis. 2010. “Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions.” *Endocrine Reviews* 31 (2): 139–70. doi:10.1210/er.2009-0007.
  40. Clausen, T., C. Van Hardeveld, and M. E. Everts. 1991. “Significance of Cation Transport in Control of Energy Metabolism and Thermogenesis.” *Physiol Rev.* 71 (0031-9333 (Print)): 733–74.
  41. Clevenger, H. C., J. L. Stevenson, and J. A. Cooper. 2015. “Metabolic Responses to Dietary Fatty Acids in Obese Women.” *Physiology & Behavior* 139 (February): 73–79. doi:10.1016/j.physbeh.2014.11.022.
  42. Coulombe, P., J. H. Dussault, J. Letarte, and S. J. Simard. 1976. “Catecholamines Metabolism in Thyroid Diseases. I. Epinephrine Secretion Rate in Hyperthyroidism and Hypothyroidism.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 42 (1): 125–31. doi:10.1210/jcem-42-1-125.
  43. Cowan, F. J., W. D. Evans, and J. W. Gregory. 1999. “Metabolic Effects of Discontinuing Growth Hormone Treatment.” *Archives of Disease in Childhood* 80 (6): 517–23.
  44. Cryer, P. E. 1993. “Adrenaline: A Physiological Metabolic Regulatory Hormone in Humans?” *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 17 Suppl 3 (December): S43–46; discussion S68.
  45. Dabbech, M., R. Aubert, M. Apfelbaum, and A. Boulier. 1994. “Reproducible Expenditure Measurement of Postprandial in Young Healthy males 13 and.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 60: 849–54.
  46. Dauncey, M. J. 1980. “Metabolic Effects of Altering the 24 H Energy Intake in Man, Using Direct and Indirect Calorimetry.” *The British Journal of Nutrition* 43 (2): 257–69.
  47. de Jonge, L., and G. A. Bray. 1997. “The Thermic Effect of Food and Obesity: A Critical Review.” *Obesity Research* 5 (6): 622–31.
  48. De Pergola, G. 2000. “The Adipose Tissue Metabolism: Role of Testosterone and Dehydroepiandrosterone.” *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 Suppl 2 (June): S59–63.
  49. DeFronzo, R. A. 2009. “Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.” *Diabetes* 58 (4): 773–95. doi:10.2337/db09-9028.
  50. DeFronzo, R. A., J. D. Tobin, and R. Andres. 1979. “Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance.” *The American Journal of Physiology* 237 (3): E214–23.
  51. Del Busto-Mesa, A., J. O. Cabrera-Rego, L. Carrero-Fernández, C. V. Hernández-Roca, J. L. González-Valdés, and J. E. de la Rosa-Pazos. 2015. “Changes in Arterial Stiffness, Carotid Intima-Media Thickness, and Epicardial Fat after L-Thyroxine Replacement Therapy in Hypothyroidism.” *Endocrinología Y Nutrición : Organo de La Sociedad Espanola de Endocrinología Y Nutrición*, April. doi:10.1016/j.endonu.2015.02.005.
  52. Diamond, M. P., K. Thornton, M. Connolly-Diamond, R. S. Sherwin, and R. A. DeFronzo. 1995. “Reciprocal Variations in Insulin-Stimulated Glucose Uptake and Pancreatic Insulin Secretion in Women with Normal Glucose Tolerance.” *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2 (5): 708–15.
  53. Diaz, G. B., A. A. Paladini, M. E. Garcia, and J. J. Gagliardino. 1993. “Changes Induced by Hypothyroidism in Insulin Secretion and in the Properties of Islet Plasma Membranes.” *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique* 101 (5): 263–69.
  54. Dimitriadis, G., E. Hatzigelaki, P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Maratou, A. E. Raptis, J. E. Gerich, and S. A. Raptis. 2011. “Effect of Hyperthyroidism on Clearance and Secretion of Glucagon in Man.” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 119 (4): 214–17. doi:10.1055/s-0030-1269880.
  55. Dimitriadis, G., P. Mitron, V. Lambadiari, E. Maratou, and S. A. Raptis. 2011. “Insulin Effects in Muscle and Adipose Tissue.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 93 (SUPPL. 1): 52–59. doi:10.1016/S0168-

8227(11)70014-6.

56. Dimitriadis, G., P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Boutati, E. Maratou, E. Koukkou, M. Tzanela, N. Thalassinos, and S. A. Raptis. 2006. "Glucose and Lipid Fluxes in the Adipose Tissue after Meal Ingestion in Hyperthyroidism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (3): 1112–18. doi:10.1210/jc.2005-0960.
57. Dimitriadis, G., P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Boutati, E. Maratou, D. B. Panagiotakos, E. Koukkou, M. Tzanela, N. Thalassinos, and S. A. Raptis. 2006. "Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (12): 4930–37. doi:10.1210/jc.2006-0478.
58. Dora, J. M., W. E. Machado, J. Rheinheimer, D. Crispim, and A. L. Maia. 2010. "Association of the Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism with Type 2 Diabetes: Case-Control Study and Meta-Analysis." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 163 (3): 427–34. doi:10.1530/EJE-10-0419.
59. Doyle, K. P., K. L. Suchland, T. M. P. Ciesielski, N. S. Lessov, D. K. Grandy, T. S. Scanlan, and M. P. Stenzel-Poore. 2007. "Novel Thyroxine Derivatives, Thyronamine and 3-Iodothyronamine, Induce Transient Hypothermia and Marked Neuroprotection against Stroke Injury." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38 (9): 2569–76. doi:10.1161/STROKEAHA.106.480277.
60. Duggan, M. B., and R. D. Milner. 1986. "The Maintenance Energy Requirement for Children: An Estimate Based on a Study of Children with Infection Associated Underfeeding." *The American Journal of Clinical Nutrition* 43 (6): 870–78.
61. Duntas, L., J. Orgiazzi, and G. Brabant. 2011. "The Interface between Thyroid and Diabetes Mellitus." *Clinical Endocrinology* 75 (1): 1–9. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
62. Fernández-Real, J.-M., A. López-Bermejo, A. Castro, R. Casamitjana, and W. Ricart. 2006. "Thyroid Function Is Intrinsically Linked to Insulin Sensitivity and Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Euthyroid Subjects." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (9): 3337–43. doi:10.1210/jc.2006-0841.
63. Ferrannini, E., S. Vichi, H. Beck-Nielsen, M. Laakso, G. Paolisso, and U. Smith. 1996. "Insulin Action and Age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)." *Diabetes* 45 (7): 947–53.
64. Flatt, J. P. 1977. "The Biochemistry of Energy Expenditure." In *Recent Advances in Obesity Research*, edited by G A Bray, 211–28. Washington.
65. Flint, A., A. Raben, A. K. Ersbøll, J. J. Holst, and A. Astrup. 2001. "The Effect of Physiological Levels of Glucagon-like Peptide-1 on Appetite, Gastric Emptying, Energy and Substrate Metabolism in Obesity." *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 25 (6): 781–92. doi:10.1038/sj.ijo.0801627.
66. Frawley, T. F., J. C. McClintock, R. T. Beebe, and G. L. Marthy. 1956. "Metabolic and Therapeutic Effects of Triiodothyronine." *Journal of the American Medical Association* 160 (8): 646–52.
67. Galgani, J. E., and E. Ravussin. 2012. "Postprandial Whole-Body Glycolysis Is Similar in Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Non-Diabetic Humans." *Diabetologia* 55 (3): 737–42. doi:10.1007/s00125-011-2413-0.
68. Ganong, W. F., DL. Lange, and J. Lange. 2009. *Fizjologia*. Edited by Joanna Lewin - Kowalik. 22nd ed. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
69. Garber, J. R., R. H. Cobin, H. Gharib, J. V. Hennessey, I. Klein, J. I. Mechanick, R. Pessah-Pollack, P. A. Singer, and K. A. Woeber. 2012. "Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association." *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association* 22 (12): 1200–1235. doi:10.1089/thy.2012.0205.
70. Gardner, D. G., and D. Shoback. 2011. *Endokrynologia Ogólna I Kliniczna Greenspana*. Edited by Andrzej Lewiński. Wydanie II. Lublin: CZELEJ Sp. z o. o.
71. Gastaldelli, A., E. Ferrannini, Y. Miyazaki, M. Matsuda, and R. A. DeFronzo. 2004. "Beta-Cell Dysfunction and Glucose Intolerance: Results from the San Antonio Metabolism (SAM) Study." *Diabetologia* 47 (1): 31–39. doi:10.1007/s00125-003-1263-9.
72. Gawlik, A., K. Such, A. Dejner, A. Zachurzok, A. Antosz, and E. Malecka-Tendera. 2015. "Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: Is It Clinically Relevant?" *International Journal of Endocrinology* 2015 (January): 691071. doi:10.1155/2015/691071.
73. Gepner, Y., N. Bril, I. Shelef, D. Schwarzfuchs, D. Serfaty, M. Rein, N. Cohen, et al. 2015. "Higher Visceral



- Adiposity Is Associated with an Enhanced Early Thermogenic Response to Carbohydrate-Rich Food.” *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, March. doi:10.1016/j.clnu.2015.03.004.
74. Gereben, B., A. M. Zavacki, S. Ribich, B. W. Kim, S. A. Huang, W. S. Simonides, A. Zeöld, and A. C. Bianco. 2008. “Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling.” *Endocrine Reviews* 29 (7): 898–938. doi:10.1210/er.2008-0019.
  75. Gluvic, Z., E. Sudar, J. Tica, A. Jovanovic, S. Zafirovic, R. Tomasevic, and E. R. Isenovic. 2015. “Effects of Levothyroxine Replacement Therapy on Parameters of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in Hypothyroid Patients: A Prospective Pilot Study.” *International Journal of Endocrinology* 2015. Hindawi Publishing Corporation: 1–9. doi:10.1155/2015/147070.
  76. Golay, A., Y. Schutz, C. Broquet, R. Moeri, J. P. Felber, and E. Jéquier. 1983. “Decreased Thermogenic Response to an Oral Glucose Load in Older Subjects.” *Journal of the American Geriatrics Society*.
  77. Golay, A., Y. Schutz, H. U. Meyer, D. Thiébaud, B. Curchod, E. Maeder, J. P. Felber, and E. Jéquier. 1982. “Glucose-Induced Thermogenesis in Nondiabetic and Diabetic Obese Subjects.” *Diabetes*.
  78. Goulet, E. D. B., Z. Khursigara, R. Gougeon, and J. A. Morais. 2010. “Postprandial Insulin Sensitivity and Thermogenesis in Frail Elderly Women.” *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Metabolisme* 35 (4): 526–33. doi:10.1139/H10-041.
  79. Granata, G. P., and L. J. Brandon. 2002. “The Thermic Effect of Food and Obesity: Discrepant Results and Methodological Variations.” *Nutrition Reviews* 60 (8): 223–33. doi:10.1301/002966402320289359.
  80. Gullo, D., A. Latina, F. Frasca, R. Le Moli, G. Pellegriti, and R. Vigneri. 2011. “Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in All Athyreotic Patients.” *PLoS One* 6 (8): e22552. doi:10.1371/journal.pone.0022552.
  81. Gurgul, E., J. Kosowicz, and J. Moczko. 2012. “Ghrelin and Obestatin in Thyroid Dysfunction Ghrelina I Obestatina W Zaburzeniach Czynności Tarczycy.” *Endokrynologia Polska* 63 (6): 456–62.
  82. Harris, A. J., and F. G. Benedict. 1918. “A Biometric Study of Human Basal Metabolism,” 370–73.
  83. Hart, E. C., M. J. Joyner, B. G. Wallin, C. P. Johnson, T. B. Curry, J. H. Eisenach, and N. Charkoudian. 2009. “Age-Related Differences in the Sympathetic-Hemodynamic Balance in Men.” *Hypertension* 54 (1): 127–33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131417.
  84. Hartley, L. H., J. W. Mason, R. P. Hogan, L. G. Jones, T. A. Kotchen, E. H. Mougey, F. E. Wherry, L. L. Pennington, and P. T. Ricketts. 1972. “Multiple Hormonal Responses to Graded Exercise in Relation to Physical Training.” *Journal of Applied Physiology* 33 (5): 602–6.
  85. Heemstra, K. A., H. Hoftijzer, W. M. van der Deure, R. P. Peeters, N. A. Hamdy, A. Pereira, E. P. Corssmit, J. A. Romijn, T. J. Visser, and J. W. Smit. 2010. “The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Increased Bone Turnover and Decreased Femoral Neck Bone Mineral Density.” *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (6): 1385–91. doi:10.1002/jbmr.27.
  86. Hellström, L., H. Wahrenberg, S. Reynisdottir, and P. Arner. 1997. “Catecholamine-Induced Adipocyte Lipolysis in Human Hyperthyroidism.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (1): 159–66. doi:10.1210/jc.82.1.159.
  87. Hernandez, A., M. E. Martinez, X.-H. Liao, J. Van Sande, S. Refetoff, V. A. Galton, and D. L. St Germain. 2007. “Type 3 Deiodinase Deficiency Results in Functional Abnormalities at Multiple Levels of the Thyroid Axis.” *Endocrinology* 148 (12): 5680–87. doi:10.1210/en.2007-0652.
  88. Hernandez, A., L. Quignodon, M. E. Martinez, F. Flamant, and D. L. St Germain. 2010. “Type 3 Deiodinase Deficiency Causes Spatial and Temporal Alterations in Brain T3 Signaling That Are Dissociated from Serum Thyroid Hormone Levels.” *Endocrinology* 151 (11): 5550–58. doi:10.1210/en.2010-0450.
  89. Hoang, T. D., C. H. Olsen, V. Q. Mai, P. W. Clyde, and M. K. M. Shakir. 2013. “Desiccated Thyroid Extract Compared with Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (5): 1982–90. doi:10.1210/jc.2012-4107.
  90. Hong, S., S. Dimitrov, C. Pruitt, F. Shaikh, and N. Beg. 2014. “Benefit of Physical Fitness against Inflammation in Obesity: Role of Beta Adrenergic Receptors.” *Brain, Behavior, and Immunity* 39 (July): 113–20. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.009.
  91. Ianculescu, A. G., E. C. H. Friesema, T. J. Visser, K. M. Giacomini, and T. S. Scanlan. 2010. “Transport of Thyroid Hormones Is Selectively Inhibited by 3-Iodothyronamine.” *Molecular bioSystems* 6 (8): 1403–10.

doi:10.1039/b926588k.

92. Ikegami, H., T. Fujisawa, H. Rakugi, Y. Kumahara, and T. Ogihara. 1997. "[Glucose Tolerance and Insulin Resistance in the Elderly]." *Nihon Ronen Igakkai Zasshi. Japanese Journal of Geriatrics* 34 (5): 365–68.
93. Ishibashi, Y., T. Matsui, S. Maeda, Y. Higashimoto, and S.-i. Yamagishi. 2013. "Advanced Glycation End Products Evoke Endothelial Cell Damage by Stimulating Soluble Dipeptidyl Peptidase-4 Production and Its Interaction with Mannose 6-Phosphate/insulin-like Growth Factor II Receptor." *Cardiovascular Diabetology* 12 (January): 125. doi:10.1186/1475-2840-12-125.
94. Jacobsen, R., C. Lundsgaard, J. Lorenzen, S. Toubro, H. Perrild, I. Krog-Mikkelsen, and A. Astrup. 2006. "Subnormal Energy Expenditure: A Putative Causal Factor in the Weight Gain Induced by Treatment of Hyperthyroidism." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 8 (2): 220–27. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00486.x.
95. Jansen, J., E. C. H. Friesema, C. Milici, and T. J. Visser. 2005. "Thyroid Hormone Transporters in Health and Disease." *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association* 15 (8): 757–68. doi:10.1089/thy.2005.15.757.
96. Jarosz, M. 2012. *Normy Żywienia Dla Populacji Polskiej: Nowelizacja*. <http://mail.izz.waw.pl/~it/NORMY/NormyZywieniaNowelizacjaZZ2012.pdf>.
97. Johnson, A. B., J. Webber, P. Mansell, I. Gallen, S. P. Allison, and I. Macdonald. 1995. "Cardiovascular and Metabolic Responses to Adrenaline Infusion in Patients with Short-Term Hypothyroidism." *Clinical Endocrinology* 43 (6): 747–51.
98. Jonklaas, J., A. C. Bianco, A. J. Bauer, K. D. Burman, R. A. Cappola, F. S. Celi, D. S. Cooper, et al. 2014. "Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement." *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association* 24 (12): 1670–1751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
99. Jørgensen, J. O., N. Vahl, R. Dall, and J. S. Christiansen. 1998. "Resting Metabolic Rate in Healthy Adults: Relation to Growth Hormone Status and Leptin Levels." *Metabolism: Clinical and Experimental* 47 (9): 1134–39.
100. Kansagra, S. M., C. R. McCudden, and M. S. Willis. 2010. "The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement." *Laboratory Medicine* 41 (6): 338–48. doi:10.1309/LMB39TH2FZGNDGIM.
101. Kaplan, M. M., S. L. Swartz, and P. R. Larsen. 1981. "Partial Peripheral Resistance to Thyroid Hormone." *The American Journal of Medicine* 70 (5): 1115–21.
102. Kasturi, S., and F. Ismail-Beigi. 2008. "Effect of Thyroid Hormone on the Distribution and Activity of Na, K-ATPase in Ventricular Myocardium." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 475 (2): 121–27. doi:10.1016/j.abb.2008.04.019.
103. Katz, A., S. S. Nambi, K. Mather, A. D. Baron, D. A. Follmann, G. Sullivan, and M. J. Quon. 2000. "Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 (7): 2402–10. doi:10.1210/jcem.85.7.6661.
104. Kerckhoffs, D. A., E. E. Blaak, M. A. Van Baak, and W. H. Saris. 1998. "Effect of Aging on Beta-Adrenergically Mediated Thermogenesis in Men." *The American Journal of Physiology* 274 (6 Pt 1): E1075–79.
105. Khazan, M., A. Amouzegar, S. Gharibzadeh, L. Mehran, M. Tohidi, and F. Azizi. 2014. "Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Dyslipidemia: Tehran Thyroid Study (TTS)." *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Métabolisme* 46 (13): 980–84. doi:10.1055/s-0034-1389997.
106. Kim, B. 2008. "Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate." *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association* 18 (2): 141–44. doi:10.1089/thy.2007.0266.
107. Klausen, B., S. Toubro, and A. Astrup. 1997. "Age and Sex Effects on Energy Expenditure." *American Journal of Clinical Nutrition* 65 (4): 895–907.
108. Kodama, S., K. Tanaka, H. Konishi, K. Momota, H. Nakasako, S. Nakayama, J. Yagi, and K. Koderazawa. 1989. "Supplementary Thyroxine Therapy in Patients with Hypothyroidism Induced by Long-Term Anticonvulsant Therapy." *Acta Paediatrica Japonica; Overseas Edition* 31 (5): 555–62.
109. Kosaka, K., T. Kuzuya, R. Hagura, and H. Yoshinaga. 1996. "Insulin Response to Oral Glucose Load Is Consistently Decreased in Established Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The Usefulness of Decreased

- Early Insulin Response as a Predictor of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.” *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association* 13 (9 Suppl 6): S109–19.
- 110.Kota, S. K., L. K. Meher, S. Krishna, and K. Modi. 2012. “Hypothyroidism in Metabolic Syndrome.” *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16 (Suppl 2): S332–33. doi:10.4103/2230-8210.104079.
- 111.Kozłowski, S., K. Nazar, H. Kaciuba-Uściłko, J. E. Greenleaf, and J. Chwalbińska-Moneta. 1995. *Wprowadzenie Do Fizjologii Klinicznej*. Edited by Stanisław Kozłowski and Krystyna Nazar. II. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- 112.Kuryłowicz, A., M. Jonas, W. Lisik, M. Jonas, Z. A. Wicik, Z. Wierzbicki, A. Chmura, and M. Puzianowska-Kuznicka. 2015. “Obesity Is Associated with a Decrease in Expression but Not with the Hypermethylation of Thermogenesis-Related Genes in Adipose Tissues.” *Journal of Translational Medicine* 13 (1): 31. doi:10.1186/s12967-015-0395-2.
- 113.Ladenson, P. W., P. D. Goldenheim, D. S. Cooper, M. A. Miller, and E. C. Ridgway. 1982. “Early Peripheral Responses to Intravenous L-Thyroxine in Primary Hypothyroidism.” *The American Journal of Medicine* 73 (4): 467–74.
- 114.Lai, Y., J. Wang, F. Jiang, B. Wang, Y. Chen, M. Li, H. Liu, et al. 2011. “The Relationship between Serum Thyrotropin and Components of Metabolic Syndrome.” *Endocrine Journal* 58 (1): 23–30.
- 115.Lambadiari, V., P. Mitrou, E. Maratou, A. E. Raptis, N. Tountas, S. A. Raptis, and G. Dimitriadis. 2011. “Thyroid Hormones Are Positively Associated with Insulin Resistance Early in the Development of Type 2 Diabetes.” *Endocrine* 39 (1): 28–32. doi:10.1007/s12020-010-9408-3.
- 116.Landsberg, L. 1990. “Insulin Resistance, Energy Balance and Sympathetic Nervous System Activity.” *Clinical and Experimental Hypertension. Part A, Theory and Practice* 12 (5): 817–30.
- 117.Larsen, P. R. 1982. “Thyroid-Pituitary Interaction: Feedback Regulation of Thyrotropin Secretion by Thyroid Hormones.” *The New England Journal of Medicine* 306 (1): 23–32. doi:10.1056/NEJM198201073060107.
- 118.Lavoisier, A. L., and P. S. Laplace. 1784. “Memoire Sur La Chaleur.” In *Histoire et Memoires Academie Royale Scientifique*, 7–78. Paris.
- 119.Lebon, V., S. Dufour, K. F. Petersen, J. Ren, B. M. Jucker, L. A. Slezak, G. W. Cline, D. L. Rothman, and G. I. Shulman. 2001. “Effect of Triiodothyronine on Mitochondrial Energy Coupling in Human Skeletal Muscle.” *The Journal of Clinical Investigation* 108 (5): 733–37. doi:10.1172/JCI11775.
- 120.Lejeune, M. P. G. M., K. R. Westerterp, T. C. M. Adam, N. D. Luscombe-Marsh, and M. S. Westerterp-Plantenga. 2006. “Ghrelin and Glucagon-like Peptide 1 Concentrations, 24-H Satiety, and Energy and Substrate Metabolism during a High-Protein Diet and Measured in a Respiration Chamber.” *American Journal of Clinical Nutrition* 83 (1): 89–94.
- 121.Leosco, D., V. Parisi, G. D. Femminella, R. Formisano, L. Petraglia, E. Allocca, and D. Bonaduce. 2013. “Effects of Exercise Training on Cardiovascular Adrenergic System.” *Frontiers in Physiology* 4 (January): 348. doi:10.3389/fphys.2013.00348.
- 122.Lewiński, A., M. Hilczer, and J. Smyczyńska. 2002. “Nadczynność I Niedoczynność Tarczycy - Przyczyny, Rozpoznawanie I Leczenie.” *Przewodnik Lekarza* 5: 52–62.
- 123.Lindman, H. R. 1974. *Analysis of Variance in Complex Experimental Designs*. Edited by W. H. Freeman. San Francisco.
- 124.Liu, Y.-Y., J. J. Schultz, and G. A. Brent. 2003. “A Thyroid Hormone Receptor Alpha Gene Mutation (P398H) Is Associated with Visceral Adiposity and Impaired Catecholamine-Stimulated Lipolysis in Mice.” *The Journal of Biological Chemistry* 278 (40): 38913–20. doi:10.1074/jbc.M306120200.
- 125.Lomsadze, G., R. Khetsuriani, M. Arabuli, N. Intskirveli, and T. Sanikidze. 2011. “Age Related Alterations of Adrenoreceptor Activity in Erythrocyte Membrane.” *Georgian Medical News*, no. 195 (June): 58–61.
- 126.López, M., L. Varela, M. J. Vázquez, S. Rodríguez-Cuenca, C. R. González, V. R. Velagapudi, D. A. Morgan, et al. 2010. “Hypothalamic AMPK and Fatty Acid Metabolism Mediate Thyroid Regulation of Energy Balance.” *Nature Medicine* 16 (9): 1001–8. doi:10.1038/nm.2207.
- 127.Lu, L., B. Wang, Z. Shan, F. Jiang, X. Teng, Y. Chen, Y. Lai, et al. 2011. “The Correlation between Thyrotropin and Dyslipidemia in a Population-Based Study.” *Journal of Korean Medical Science* 26 (2): 243–49. doi:10.3346/jkms.2011.26.2.243.
- 128.Lundholm, K., G. Holm, L. Lindmark, B. Larsson, L. Sjöström, and P. Björntorp. 1986. “Thermogenic Effect of Food in Physically Well-Trained Elderly Men.” *European Journal of Applied Physiology and Occupational*

*Physiology* 55 (5): 486–92.

129. Ma, J., and G. W. Hart. 2013. "Protein O-GlcNAcylation in Diabetes and Diabetic Complications." *Expert Review of Proteomics* 10 (4): 365–80. doi:10.1586/14789450.2013.820536.
130. Maratou, E., D. J. Hadjidakis, A. Kollias, K. Tsegka, M. Peppas, M. Alevizaki, P. Mitrou, et al. 2009. "Studies of Insulin Resistance in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism." *European Journal of Endocrinology* 160 (5): 785–90. doi:10.1530/EJE-08-0797.
131. Maratou, E., D. J. Hadjidakis, M. Peppas, M. Alevizaki, K. Tsegka, V. Lambadiari, P. Mitrou, et al. 2010. "Studies of Insulin Resistance in Patients with Clinical and Subclinical Hyperthyroidism." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 163 (4): 625–30. doi:10.1530/EJE-10-0246.
132. Marcinkowska, M., A. Lewiński, U. Sanocka, and L. Królicki. 2008. "Przedawkowanie Hormonów Tarczycy." In *Choroby Tarczycy - Kompendium*, edited by L. Królicki, M. Karbownik-Lewińska, and A. Lewiński, 69–70. Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o.
133. Martin, W. H., E. Korte, T. K. Tolley, and J. E. Saffitz. 1992. "Skeletal Muscle Beta-Adrenoceptor Distribution and Responses to Isoproterenol in Hyperthyroidism." *The American Journal of Physiology* 262 (4 Pt 1): E504–10.
134. Martucci, F., G. Manzoni, G. Lattuada, and G. Perseghin. 2013. "Overweight/obese Women with Primary Acquired Hypothyroidism in Appropriate Levothyroxine Replacement Therapy Are Characterized by Impaired Whole Body Energy Metabolism." *Endocrine Abstracts*, April. BioScientifica. doi:10.1530/endoabs.32.P1004.
135. Mathias, C. J., D. F. da Costa, C. M. McIntosh, P. Fosbraey, R. Bannister, S. M. Wood, S. R. Bloom, and N. J. Christensen. 1989. "Differential Blood Pressure and Hormonal Effects after Glucose and Xylose Ingestion in Chronic Autonomic Failure." *Clinical Science (London, England : 1979)* 77 (1): 85–92.
136. Matsuda, M., and R. A. DeFronzo. 1999. "Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucose Tolerance Testing: Comparison with the Euglycemic Insulin Clamp." *Diabetes Care* 22 (9): 1462–70.
137. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner. 1985. "Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man." *Diabetologia* 28 (7): 412–19. doi:10.1007/BF00280883.
138. McAninch, E. A., and A. C. Bianco. 2016. "The History and Future of Treatment of Hypothyroidism." *Annals of Internal Medicine* 164 (1): 50–56. doi:10.7326/M15-1799.
139. McGavack, T. H., and H. K. Reckendorf. 1956. "Therapeutic Activity of Desiccated Thyroid Substance, Sodium L-Thyroxine and D, L-Triiodothyronine; a Comparative Study." *The American Journal of Medicine* 20 (5): 774–77.
140. Means, J. H., J. Lerman, and W. T. Salter. 1933. "The Role of Thyroxine Iodine and Total Organic Iodine in the Calorigenic Action of Whole Thyroid Gland." *The Journal of Clinical Investigation* 12 (4): 683–88. doi:10.1172/JCI100529.
141. Meier, C., J.-J. Staub, C.-B. Roth, M. Guglielmetti, M. Kunz, A. R. Miserez, J. Drewe, P. Huber, R. Herzog, and B. Müller. 2001. "TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study)." *J Clin Endocrinol Metab* 86 (10): 4860–66.
142. Melmed, S., K. S. Polonsky, P. R. Larsen, and H. M. Kronenberg. 2011. *Williams Textbook of Endocrinology*. Edited by Pamela Hetherington and Joan Ryan. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
143. Møller, N., S. Nielsen, B. Nyholm, N. Pørksen, K. G. Alberti, and J. Weeke. 1996. "Glucose Turnover, Fuel Oxidation and Forearm Substrate Exchange in Patients with Thyrotoxicosis before and after Medical Treatment." *Clinical Endocrinology* 44 (4): 453–59.
144. Molnár, D., and Y. Schutz. 1997. "The Effect of Obesity, Age, Puberty and Gender on Resting Metabolic Rate in Children and Adolescents." *European Journal of Pediatrics* 156 (5): 376–81.
145. Monroe, M. B., D. R. Seals, L. F. Shapiro, C. Bell, D. Johnson, and P. Parker Jones. 2001. "Direct Evidence for Tonic Sympathetic Support of Resting Metabolic Rate in Healthy Adult Humans." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 280 (5): E740–44.
146. Moon, J. S., and K. C. Won. 2015. "Pancreatic  $\alpha$ -Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes: Old Kids on the Block." *Diabetes & Metabolism Journal* 39 (1): 1–9. doi:10.4093/dmj.2015.39.1.1.
147. Morgan, J. B., D. A. York, and T. J. Wilkin. 1986. "Influence of Propranolol on the Acute Thermic Effect of Feeding in Man." *Annals of Nutrition & Metabolism* 30 (6): 386–92.

148. Mott, D. M., R. L. Clark, W. J. Andrews, and J. E. Foley. 1985. "Insulin-Resistant Na<sup>+</sup> Pump Activity in Adipocytes from Obese Humans." *The American Journal of Physiology* 249 (2 Pt 1): E160–64.
149. Nacht, C. A., L. Christin, E. Temler, R. Chioloro, E. Jéquier, and K. J. Acheson. 1987. "Thermic Effect of Food: Possible Implication of Parasympathetic Nervous System." *The American Journal of Physiology* 253 (5 Pt 1): E481–88.
150. Nada, A. M. 2013. "Effect of Treatment of Overt Hypothyroidism on Insulin Resistance." *World Journal of Diabetes* 4 (4): 157–61. doi:10.4239/wjd.v4.i4.157.
151. Nagai, N., N. Sakane, T. Hamada, T. Kimura, and T. Moritani. 2005. "The Effect of a High-Carbohydrate Meal on Postprandial Thermogenesis and Sympathetic Nervous System Activity in Boys with a Recent Onset of Obesity." *Metabolism: Clinical and Experimental* 54 (4): 430–38. doi:10.1016/j.metabol.2004.10.009.
152. Nair, K. S., D. Halliday, and J. S. Garrow. 1983. "Thermic Response to Isoenergetic Protein, Carbohydrate or Fat Meals in Lean and Obese Subjects." *Clinical Science (London, England : 1979)* 65 (3): 307–12.
153. Nedvickova, J., M. Haluzik, V. Bartak, I. Dostalova, P. Vlcek, P. Racek, M. Taus, et al. 2004. "Changes of Noradrenergic Activity and Lipolysis in the Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue of Hypo- and Hyperthyroid Patients: An in Vivo Microdialysis Study." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1018: 541–49. doi:10.1196/annals.1296.067.
154. Nicoloff, J. T., and J. T. Dowling. 1968. "Studies of Peripheral Thyroxine Distribution in Thyrotoxicosis and Hypothyroidism." *Journal of Clinical Investigation* 47 (9): 2000–2015.
155. Nunez, J., F. S. Celi, L. Ng, and D. Forrest. 2008. "Multigenic Control of Thyroid Hormone Functions in the Nervous System." *Molecular and Cellular Endocrinology* 287 (1-2): 1–12. doi:10.1016/j.mce.2008.03.006.
156. Nygaard, B., E. W. Jensen, J. Kvetny, A. Jarlov, and J. Faber. 2009. "Effect of Combination Therapy with Thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 Monotherapy in Patients with Hypothyroidism, a Double-Blind, Randomised Cross-over Study." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 161 (6): 895–902. doi:10.1530/EJE-09-0542.
157. O'Neill, H. M. 2013. "AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity." *Diabetes & Metabolism Journal* 37 (1): 1–21. doi:10.4093/dmj.2013.37.1.1.
158. Oda, T., H. Taneichi, K. Takahashi, H. Togashi, M. Hangai, R. Nakagawa, M. Ono, et al. 2015. "Positive Association of Free Triiodothyronine with Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in People with Prediabetes." *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association* 32 (2): 213–19. doi:10.1111/dme.12589.
159. Oomen, J. M., P. M. C. M. Waijers, C. van Rossum, B. Hoebee, W. H. Saris, and M. a. van Baak. 2005. "Influence of  $\beta$ 2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms on Diet-Induced Thermogenesis." *British Journal of Nutrition* 94 (05): 647. doi:10.1079/BJN20051516.
160. Otten, J., B. Ahrén, and T. Olsson. 2014. "Surrogate Measures of Insulin Sensitivity vs the Hyperinsulinaemic-Euglycaemic Clamp: A Meta-Analysis." *Diabetologia* 57 (9): 1781–88. doi:10.1007/s00125-014-3285-x.
161. Owecki, M., E. Nikisch, and J. Sowiński. 2006. "Hypothyroidism Has No Impact on Insulin Sensitivity Assessed with HOMA-IR in Totally Thyroidectomized Patients." *Acta Clinica Belgica* 61 (2): 69–73. doi:10.1179/acb.2006.076.
162. Penev, P., K. Spiegel, T. Marcinkowski, and E. Van Cauter. 2005. "Impact of Carbohydrate-Rich Meals on Plasma Epinephrine Levels: Dysregulation with Aging." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (11): 6198–6206. doi:10.1210/jc.2005-0415.
163. Peppas, M., C. Koliaki, P. Nikolopoulos, and S. A. Raptis. 2010. "Skeletal Muscle Insulin Resistance in Endocrine Disease." *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010. doi:10.1155/2010/527850.
164. Poehlman, E. T. 1989. "A Review: Exercise and Its Influence on Resting Energy Metabolism in Man." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 21 (5): 515–25.
165. Polak, J., C. Moro, E. Klimcakova, J. Hejnova, M. Majercik, N. Viguerie, D. Langin, M. Lafontan, V. Stich, and M. Berlan. 2005. "Dynamic Strength Training Improves Insulin Sensitivity and Functional Balance between Adrenergic Alpha 2A and Beta Pathways in Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Subjects." *Diabetologia* 48 (12): 2631–40. doi:10.1007/s00125-005-0003-8.
166. Polikar, R., B. Kennedy, M. Ziegler, D. T. O'Connor, J. Smith, and P. Nicod. 1990. "Plasma Norepinephrine Kinetics, Dopamine-Beta-Hydroxylase, and Chromogranin-A, in Hypothyroid Patients before and Following Replacement Therapy." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 70 (1): 277–81. doi:10.1210/jcem-70-1-277.

167. Ponichtera, A., and E. Borowiak. 2008. "Choroby Tarczycy Jako Poważny Problem Medyczny W Polsce." *Problemy Pielęgniarstwa* 16 (219 200): 192–98.
168. Popławski, P. 2011. "Tyronaminy – Dekarboksyloowane Pochodne Hormonów Tarczycy – Nowa Rodzina Cząsteczek Sygnałowych?" *Postępy Nauk Medycznych XXIV* (11): 957–62.
169. Pratley, R. E., and C. Weyer. 2001. "The Role of Impaired Early Insulin Secretion in the Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus. - PubMed - NCBI." *Diabetologia*.
170. Randin, P. J., Y. Schulz, B. Scazziga, T. Lemarchand-Beraud, J. P. Felber, and E. Jequier. 1986. "Unaltered Glucose-Induced Thermogenesis in Graves' Disease." *The American Journal of Clinical Nutrition* 43 (May): 738–44.
171. Ravussin, E., K. J. Acheson, O. Vernet, E. Danforth, and E. Jequier. 1985. "Evidence That Insulin Resistance Is Responsible for the Decreased Thermic Effect of Glucose in Human Obesity." *Journal of Clinical Investigation* 76 (3): 1268–73. doi:10.1172/JCI112083.
172. Ravussin, E., and C. Bogardus. 1982. "Thermogenic Response to Insulin and Glucose Infusions in Man: A Model to Evaluate the Different Components of the Thermic Effect of Carbohydrate." *Life Sciences* 31 (18): 2011–18.
173. Refetoff, S., A. Salazar, T. J. Smith, and N. H. Scherberg. 1983. "The Consequences of Inappropriate Treatment because of Failure to Recognize the Syndrome of Pituitary and Peripheral Tissue Resistance to Thyroid Hormone." *Metabolism: Clinical and Experimental* 32 (8): 822–34.
174. Riis, A. L. D., J. O. Jørgensen, N. Møller, J. Weeke, and T. Clausen. 2005. "Hyperthyroidism and Cation Pumps in Human Skeletal Muscle." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 288 (6): E1265–69. doi:10.1152/ajpendo.00533.2004.
175. Rochon, C., I. Tauveron, C. Dejax, P. Benoit, P. Capitan, A. Fabricio, C. Berry, C. Champredon, P. Thieblot, and J. Grizard. 2003. "Response of Glucose Disposal to Hyperinsulinaemia in Human Hypothyroidism and Hyperthyroidism." *Clinical Science (London, England : 1979)* 104 (1): 7–15. doi:10.1042/CS20020154.
176. Roos, A., S. J. L. Bakker, T. P. Links, R. O. B. Gans, and B. H. R. Wolffenbuttel. 2007. "Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92 (2): 491–96. doi:10.1210/jc.2006-1718.
177. Rossetti, L. 1995. "Glucose Toxicity: The Implications of Hyperglycemia in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus." *Clinical and Investigative Medicine. Médecine Clinique et Experimentale* 18 (4): 255–60.
178. Rowe, A. H. 1920. "Basalmetabolism in Thyroid Disease, as an Aid to Diagnosis and Treatment, with Notes on the Utility of Modified Tissot Apparatus." *California State Journal of Medicine XVIII* (9): 332–36.
179. Rubio, A., A. Raasmaja, A. L. Maia, K. R. Kim, and J. E. Silva. 1995. "Effects of Thyroid Hormone on Norepinephrine Signaling in Brown Adipose Tissue. I. Beta 1- and Beta 2-Adrenergic Receptors and Cyclic Adenosine 3',5'-monophosphate Generation." *Endocrinology* 136 (8): 3267–76. doi:10.1210/endo.136.8.7628360.
180. Rubio, A., A. Raasmaja, and J. E. Silva. 1995. "Thyroid Hormone and Norepinephrine Signaling in Brown Adipose Tissue. II: Differential Effects of Thyroid Hormone on Beta 3-Adrenergic Receptors in Brown and White Adipose Tissue." *Endocrinology* 136 (8): 3277–84. doi:10.1210/endo.136.8.7628361.
181. Rubner, M. 1902. *Die Gesetze Des Energieverbrauchs Bei Der Ernährung*. Leipzig und Wien.
182. Ruhla, S., M. O. Weickert, A. M. Arafat, M. Osterhoff, F. Isken, J. Spranger, C. Schöfl, A. F. H. Pfeiffer, and M. Möhlig. 2010. "A High Normal TSH Is Associated with the Metabolic Syndrome." *Clinical Endocrinology* 72 (5): 696–701. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03698.x.
183. Salter, W. T., J. Lerman, and J. H. Means. 1935. "The Calorigenic Action of D- and L-Thyroxin." *The Journal of Clinical Investigation* 14 (1): 37–39. doi:10.1172/JCI100655.
184. Samuels, M. H., K. G. Schuff, N. E. Carlson, P. Carello, and J. S. Janowsky. 2007. "Health Status, Psychological Symptoms, Mood, and Cognition in L-Thyroxine-Treated Hypothyroid Subjects." *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association* 17 (3): 249–58. doi:10.1089/thy.2006.0252.
185. Santos-Palacios, S., A. Brugos-Larumbe, F. Guillén-Grima, and Juan C. Galofré. 2013. "A Cross-Sectional Study of the Association between Circulating TSH Level and Lipid Profile in a Large Spanish Population." *Clinical Endocrinology* 79 (6): 874–81. doi:10.1111/cen.12216.
186. Saris, W. H. 1995. "Effects of Energy Restriction and Exercise on the Sympathetic Nervous System." *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association*

- for the Study of Obesity 19 Suppl 7 (December): S17–23.
187. Sauter, A., M. Goldstein, J. Engel, and K. Ueta. 1983. "Effect of Insulin on Central Catecholamines." *Brain Research* 260 (2): 330–33.
  188. Schneider, M. J., S. N. Fiering, B. Thai, S.-y. Wu, E. St Germain, A. F. Parlow, D. L. St Germain, and V. A. Galton. 2006. "Targeted Disruption of the Type 1 Selenodeiodinase Gene (Dio1) Results in Marked Changes in Thyroid Hormone Economy in Mice." *Endocrinology* 147 (1): 580–89. doi:10.1210/en.2005-0739.
  189. Schöfl, C., A. Schleth, D. Berger, C. Terkamp, A. von zur Mühlen, and G. Brabant. 2002. "Sympathoadrenal Counterregulation in Patients with Hypothalamic Craniopharyngioma." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2): 624–29. doi:10.1210/jcem.87.2.8193.
  190. Schwartz, M. W., R. J. Seeley, M. H. Tschöp, S. C. Woods, G. J. Morton, M. G. Myers, and D. D'Alessio. 2013. "Cooperation between Brain and Islet in Glucose Homeostasis and Diabetes." *Nature* 503 (7474): 59–66. doi:10.1038/nature12709.
  191. Schwartz, R. S., L. F. Jaeger, and R. C. Veith. 1988. "Effect of Clonidine on the Thermic Effect of Feeding in Humans." *The American Journal of Physiology* 254 (1 Pt 2): R90–94.
  192. Schwartz, R. S., L. F. Jaeger, and R. C. Veith. 1990. "The Thermic Effect of Feeding in Older Men: The Importance of the Sympathetic Nervous System." *Metabolism: Clinical and Experimental* 39 (7): 733–37.
  193. Seaton, T., S. Welle, S. Alex, U. Lilavivat, and R. Campbell. 1984. "The Effect of Adrenergic Blockade on Glucose-Induced Thermogenesis." *Metabolism: Clinical and Experimental* 33 (5): 415–19.
  194. Segal, K. R., J. Albu, A. Chun, A. Edano, B. Legaspi, and F. X. Pi-Sunyer. 1992. "Independent Effects of Obesity and Insulin Resistance on Postprandial Thermogenesis in Men." *The Journal of Clinical Investigation* 89 (3): 824–33. doi:10.1172/JCI115661.
  195. Sekhar, R. V., P. S. Shetty, and A. V. Kurpad. 1998. "Diet Induced Thermogenesis with Oral & Intravenous Feeding in Chronically Undernourished Human Subjects." *The Indian Journal of Medical Research* 108 (December): 265–71.
  196. Seltzer, H. S., E. W. Allen, A. L. Herron, and M. T. Brennan. 1967. "Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimulus: Relation of Delayed Initial Release to Carbohydrate Intolerance in Mild Diabetes Mellitus." *Journal of Clinical Investigation* 46 (3): 323–35.
  197. Serra, M. C., M. S. Treuth, and A. S. Ryan. 2014. "Dietary Prescription Adherence and Non-Structured Physical Activity Following Weight Loss with and without Aerobic Exercise." *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 18 (10): 888–93. doi:10.1007/s12603-014-0481-9.
  198. Sherwin, R. S., K. J. Kramer, J. D. Tobin, P. A. Insel, J. E. Liljenquist, M. Berman, and R. Andres. 1974. "A Model of the Kinetics of Insulin in Man." *The Journal of Clinical Investigation* 53 (5): 1481–92. doi:10.1172/JCI107697.
  199. Shook, R. P., G. A. Hand, A. E. Paluch, X. Wang, R. Moran, J. R. Hébert, C. J. Lavie, and S. N. Blair. 2014. "Moderate Cardiorespiratory Fitness Is Positively Associated with Resting Metabolic Rate in Young Adults." *Mayo Clinic Proceedings* 89 (6): 763–71. doi:10.1016/j.mayocp.2013.12.017.
  200. Siegmund, W., K. Spieker, A. I. Weike, T. Giessmann, C. Modess, T. Dabers, G. Kirsch, et al. 2004. "Replacement Therapy with Levothyroxine plus Triiodothyronine (Bioavailable Molar Ratio 14 : 1) Is Not Superior to Thyroxine Alone to Improve Well-Being and Cognitive Performance in Hypothyroidism." *Clinical Endocrinology* 60 (6): 750–57. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02050.x.
  201. Silva, J. E. 2003. "The Thermogenic Effect of Thyroid Hormone and Its Clinical Implications." *Annals of Internal Medicine*, 205–13.
  202. Silva, J. E. 2005. "Thyroid Hormone and the Energetic Cost of Keeping Body Temperature." *Bioscience Reports* 25 (3-4): 129–48. doi:10.1007/s10540-005-2882-9.
  203. Silva, J. E. 2006. "Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation." *Physiological Reviews* 86 (2): 435–64. doi:10.1152/physrev.00009.2005.
  204. Simonsen, L., C. Ryge, and J. Bülow. 1995. "Glucose-Induced Thermogenesis in Splanchnic and Leg Tissues in Man." *Clinical Science (London, England : 1979)* 88 (5): 543–50.
  205. Sittig, L. J., L. B. K. Herzing, P. K. Shukla, and E. E. Redei. 2011. "Parent-of-Origin Allelic Contributions to Deiodinase-3 Expression Elicit Localized Hyperthyroid Milieu in the Hippocampus." *Molecular Psychiatry* 16 (8): 786–87. doi:10.1038/mp.2011.19.

206. Sjaarda, L. G., F. Bacha, S. Lee, H. Tfayli, E. Andreatta, and S. Arslanian. 2012. "Oral Disposition Index in Obese Youth from Normal to Prediabetes to Diabetes: Relationship to Clamp Disposition Index." *The Journal of Pediatrics* 161 (1): 51–57. doi:10.1016/j.jpeds.2011.12.050.
207. Smith, R. N., S. A. Taylor, and J. C. Massey. 1970. "Controlled Clinical Trial of Combined Triiodothyronine and Thyroxine in the Treatment of Hypothyroidism." *British Medical Journal* 4 (5728): 145–48.
208. Smorawiński, J., H. Kaciuba-Uściłko, K. Nazar, P. Kubala, E. Kamińska, A. W. Ziemba, J. Adrian, and J. E. Greenleaf. 2000. "Effects of 3 Day Bed Rest on Metabolic, Hormonal and Circulatory Responses to an Oral Glucose Load in Endurance or Strength Trained Athletes and Untrained Subjects." *Journal of Physiology and Pharmacology* 51 (2): 279–89.
209. Snead, A. N., M. S. Santos, R. P. Seal, M. Miyakawa, R. H. Edwards, and T. S. Scanlan. 2007. "Thyronamines Inhibit Plasma Membrane and Vesicular Monoamine Transport." *ACS Chemical Biology* 2 (6): 390–98. doi:10.1021/cb700057b.
210. Solnica, B., J. W. Naskalski, and J. Sieradzki. 2003. "Analytical Performance of Glucometers Used for Routine Glucose Self-Monitoring of Diabetic Patients." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 331 (1-2): 29–35.
211. Speakman, J. R., and K. R. Westerterp. 2010. "Associations between Energy Demands, Physical Activity, and Body Composition in Adult Humans between 18 and 96 Y of Age." *American Journal of Clinical Nutrition* 92 (4): 826–34. doi:10.3945/ajcn.2009.28540.
212. Spraul, M., E. A. Anderson, C. Bogardus, and E. Ravussin. 1994. "Muscle Sympathetic Nerve Activity in Response to Glucose Ingestion. Impact of Plasma Insulin and Body Fat." *Diabetes* 43 (2): 191–96.
213. Stanická, S., K. Vondra, T. Pelikánová, P. Vlček, M. Hill, and V. Zamrazil. 2005. "Insulin Sensitivity and Counter-Regulatory Hormones in Hypothyroidism and during Thyroid Hormone Replacement Therapy." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43 (7): 715–20. doi:10.1515/CCLM.2005.121.
214. Stob, N. R., C. Bell, M. A. van Baak, and D. R. Seals. 2007. "Thermic Effect of Food and Beta-Adrenergic Thermogenic Responsiveness in Habitually Exercising and Sedentary Healthy Adult Humans." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 103 (2): 616–22. doi:10.1152/jappphysiol.01434.2006.
215. Stokes, M. A., and G. L. Hill. 1993. "Total Energy Expenditure in Patients with Crohn's Disease: Measurement by the Combined Body Scan Technique." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 17 (0148-6071 LA - eng PT - Journal Article RN - 10028-17-8 (Tritium) SB - IM): 3–7.
216. Stout, R. W. 1994. "Glucose Tolerance and Ageing." *Journal of the Royal Society of Medicine* 87 (10): 608–9.
217. Stratton, I. M., A. I. Adler, H. A. Neil, D. R. Matthews, S. E. Manley, C. A. Cull, D. Hadden, R. C. Turner, and R. R. Holman. 2000. "Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 321 (7258): 405–12.
218. Straznicki, N. E., G. W. Lambert, K. Masuo, T. Dawood, N. Eikelis, P. J. Nestel, M. T. Mcgrane, et al. 2009. "Blunted Sympathetic Neural Response to Oral Glucose in Obese Subjects with the Insulin-Resistant Metabolic Syndrome 1 – 3." *American Journal of Clinical Nutrition*, 27–36. doi:10.3945/ajcn.2008.26299.INTRODUCTION.
219. Straznicki, N. E., G. W. Lambert, M. T. Mcgrane, K. Masuo, T. Dawood, P. J. Nestel, N. Eikelis, et al. 2009. "Weight Loss May Reverse Blunted Sympathetic Neural Responsiveness to Glucose Ingestion in Obese Subjects With Metabolic Syndrome." *Diabetes* 58 (May). doi:10.2337/db08-1595.
220. Sugiyama, D., H. Kusuhara, H. Taniguchi, S. Ishikawa, Y. Nozaki, H. Aburatani, and Y. Sugiyama. 2003. "Functional Characterization of Rat Brain-Specific Organic Anion Transporter (Oatp14) at the Blood-Brain Barrier: High Affinity Transporter for Thyroxine." *The Journal of Biological Chemistry* 278 (44): 43489–95. doi:10.1074/jbc.M306933200.
221. Swaminathan, R., R. F. G. J. King, J. Holmfield, R. A. Siwek, M. Baker, and J. K. Wales. 1985. "Thermic Effect of Feeding Carbohydrate, fat, protein and Mixed Meal in Lean and Obese Subjects." *American Journal of Clinical Nutrition* 42: 177–81. doi:10.1177/0115426506021004351.
222. Szurkowska, M., K. Szafraniec, A. Gilis-Januszewska, Z. Szybiński, and B. Huszno. 2005. "Wkaźniki Insulinooporności W Badaniu Populacyjnym I Ich Wartość Predykcyjna W Określeniu Zespołu Metabolicznego." *Przegl Epidemiol* 59 (3): 743–51.
223. Tappy, L. 1996. "Thermic Effect of Food and Sympathetic Nervous System Activity in Humans." *Reproduction, Nutrition, Development* 36 (4): 391–97.



224. Tappy, L., and E. Jequier. 1993. "Fructose and Dietary Thermogenesis." *The American Journal of Clinical Nutrition* 58: 766–70.
225. Tataranni, P. A., D. E. Larson, S. Snitker, and E. Ravussin. 1995. "Thermic Effect of Food in Humans: Methods and Results from Use of a Respiratory Chamber." *The American Journal of Clinical Nutrition* 61 (5): 1013–19.
226. Teixeira, S. S., A. K. Tamrakar, F. Goulart-Silva, C. Serrano-Nascimento, A. Klip, and M. T. Nunes. 2012. "Triiodothyronine Acutely Stimulates Glucose Transport into L6 Muscle Cells without Increasing Surface GLUT4, GLUT1, or GLUT3." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 22 (7): 747–54. doi:10.1089/thy.2011.0422.
227. Tentolouris, N., C. Tsigos, D. Perea, E. Koukou, D. Kyriaki, E. Kitsou, S. Daskas, et al. 2003. "Differential Effects of High-Fat and High-Carbohydrate Isoenergetic Meals on Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Lean and Obese Women." *Metabolism: Clinical and Experimental* 52 (11): 1426–32. doi:10.1016/S0026-0495(03)00322-6.
228. Thiebaut, D., Y. Schutz, K. Acheson, E. Jacot, R. A. DeFronzo, J. P. Felber, and E. Jequier. 1983. "Energy Cost of Glucose Storage in Human Subjects during Glucose-Insulin Infusions." *The American Journal of Physiology* 244 (3): E216–21.
229. Thompson, W. O., L. L. McLellan, P. K. Thompson, and L. F. Dickie. 1933. "The Rates of Utilization of Thyroxine and of Desiccated Thyroid in Man: The Relation between the Iodine in Desiccated Thyroid and in Thyroxine." *The Journal of Clinical Investigation* 12 (1): 235–46. doi:10.1172/JCI100492.
230. Thörne, A., and J. Wahren. 1989. "Beta-Adrenergic Blockade Does Not Influence the Thermogenic Response to a Mixed Meal in Man." *Clinical Physiology (Oxford, England)* 9 (4): 321–32.
231. Thörne, A., and J. Wahren. 1990. "Diminished Meal-Induced Thermogenesis in Elderly Man." *Clinical Physiology (Oxford, England)* 10 (5): 427–37.
232. Tian, Y., Z. He, C. Xu, C. Huang, J.-H. Lee, R. Li, J. Zhou, et al. 2015. "Energy Expenditure and Fitness Response Following Once Weekly Hill Climbing at Low Altitude." *International Journal of Sports Medicine* 36 (5): 357–64. doi:10.1055/s-0034-1395520.
233. Utzschneider, K. M., R. L. Prigeon, M. V. Faulenbach, J. Tong, D. B. Carr, E. J. Boyko, D. L. Leonetti, M. J. McNeely, W. Y. Fujimoto, and S. E. Kahn. 2009. "Oral Disposition Index Predicts the." *Diabetes Care* 32 (2): 335–41. doi:10.2337/dc08-1478.
234. van der Deure, W. M., R. P. Peeters, and T. J. Visser. 2007. "Genetic Variation in Thyroid Hormone Transporters." *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 21 (2): 339–50. doi:10.1016/j.beem.2007.03.006.
235. van der Deure, W. M., R. P. Peeters, and T. J. Visser. 2010. "Molecular Aspects of Thyroid Hormone Transporters, Including MCT8, MCT10, and OATPs, and the Effects of Genetic Variation in These Transporters." *Journal of Molecular Endocrinology* 44 (1): 1–11. doi:10.1677/JME-09-0042.
236. Van Pelt, R. E., P. P. Jones, K. P. Davy, C. A. Desouza, H. Tanaka, B. M. Davy, and D. R. Seals. 1997. "Regular Exercise and the Age-Related Decline in Resting Metabolic Rate in Women." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (10): 3208–12. doi:10.1210/jcem.82.10.4268.
237. van Praag, H., M. Fleshner, M. W. Schwartz, and M. P. Mattson. 2014. "Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 34 (46): 15139–49. doi:10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014.
238. van Santen, H. M., A. Y. Schouten-Meeteren, M. Serlie, R. W. H. Meijneke, A. S. van Trotsenburg, H. Verberne, F. Holleman, and E. Fliers. 2015. "Effects of T3 Treatment on Brown Adipose Tissue and Energy Expenditure in a Patient with Craniopharyngioma and Hypothalamic Obesity." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 28 (1-2): 53–57. doi:10.1515/jpem-2014-0337.
239. Vansant, G., L. Van Gaal, K. Van Acker, and I. De Leeuw. 1991. "Importance of Glucagon as a Determinant of Resting Metabolic Rate and Glucose-Induced Thermogenesis in Obese Women." *Metabolism: Clinical and Experimental*.
240. Vernet, O., L. Christin, Y. Schutz, E. Danforth, and E. Jéquier. 1986. "Enteral versus Parenteral Nutrition: Comparison of Energy Metabolism in Lean and Moderately Obese Women." *The American Journal of Clinical Nutrition* 43 (2): 194–209.
241. Vernet, O., C. A. Nacht, L. Christin, Y. Schutz, E. Danforth, and E. Jequier. 1987. "Beta-Adrenergic Blockade and Intravenous Nutrient-Induced Thermogenesis in Lean and Obese Women." *The American Journal of*

- Physiology* 253 (1 Pt 1): E65–71.
242. Villano, M. J. B., A. K. Huber, D. A. Greenberg, B. K. Golden, E. Concepcion, and Y. Tomer. 2009. “Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility in a Large Cohort of Multiplex Families.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (4): 1458–66. doi:10.1210/jc.2008-2193.
243. Visser, M., P. Deurenberg, W. A. van Staveren, and J. G. Hautvast. 1995. “Resting Metabolic Rate and Diet-Induced Thermogenesis in Young and Elderly Subjects: Relationship with Body Composition, Fat Distribution, and Physical Activity Level.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 61 (4): 772–78.
244. Wahrenberg, H., A. Wennlund, and P. Arner. 1994. “Adrenergic Regulation of Lipolysis in Fat Cells from Hyperthyroid and Hypothyroid Patients.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.78.4.898.
245. Watanabe, T., M. Nomura, K. Nakayasu, T. Kawano, S. Ito, and Y. Nakaya. 2006. “Relationships between Thermic Effect of Food, Insulin Resistance and Autonomic Nervous Activity.” *The Journal of Medical Investigation : JMI* 53 (1-2): 153–58. doi:10.2152/jmi.53.153.
246. Weatherman, R. V. 2007. “A Triple Play for Thyroid Hormone.” *ACS Chemical Biology* 2 (6): 377–79. doi:10.1021/cb700104v.
247. Werner, S. C. 1971. “Treatment; Myxedema Coma; Nonspecific Uses of Thyroid Medication.” In *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Third Edition.*, edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar, 3rd ed., 832–38. New York: Harper & Row. doi:10.1002/bjs.1800590836.
248. Wiersinga, W. M. 2014. “Paradigm Shifts in Thyroid Hormone Replacement Therapies for Hypothyroidism.” *Nature Reviews. Endocrinology* 10 (3): 164–74. doi:10.1038/nrendo.2013.258.
249. Wiersinga, W. M., L. Duntas, V. Fadeyev, B. Nygaard, and M. P. J. Vanderpump. 2012. “2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism.” *European Thyroid Journal* 1 (2). Karger Publishers: 55–71. doi:10.1159/000339444.
250. Williams, R. H. 1948. “Relation of Obesity to the Function of the Thyroid Gland, Especially as Indicated by the Protein-Bound Iodine Concentration in the Plasma.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 8 (3): 257–61. doi:10.1210/jcem-8-3-257.
251. Wolf, M., A. Weigert, and G. Kreymann. 1996. “Body Composition and Energy Expenditure in Thyroidectomized Patients during Short-Term Hypothyroidism and Thyrotropin-Suppressive Thyroxine Therapy.” *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 134 (2): 168–73.
252. Woo, R., R. Daniels-Kush, and E. S. Horton. 1985. “Regulation of Energy Balance.” *Annual Review of Nutrition* 5 (January): 411–33. doi:10.1146/annurev.nu.05.070185.002211.
253. Yamauchi, M., F. Kambe, X. Cao, X. Lu, Y. Kozaki, Y. Oiso, and H. Seo. 2008. “Thyroid Hormone Activates Adenosine 5'-monophosphate-Activated Protein Kinase via Intracellular Calcium Mobilization and Activation of Calcium/calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase-Beta.” *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 22 (4): 893–903. doi:10.1210/me.2007-0249.
254. Yang, C. S., C. K. L. Lam, M. Chari, G. W. C. Cheung, A. Kokorovic, S. Gao, I. Leclerc, G. A. Rutter, and T. K. T. Lam. 2010. “Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase Regulates Glucose Production.” *Diabetes* 59 (10): 2435–43. doi:10.2337/db10-0221.
255. Yen, P. M. 2001. “Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action.” *Physiological Reviews* 81 (3): 1097–1142.
256. Yuasa, T., K. Amo, S. Ishikura, H. Nagaya, K. Uchiyama, S. Hashida, and Y. Ebina. 2014. “Development of in Vitro Model of Insulin Receptor Cleavage Induced by High Glucose in HepG2 Cells.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 445 (1): 236–43. doi:10.1016/j.bbrc.2014.01.187.
257. Ziemia, A. W. 2005. “Czynniki Kształujące Tolerancję Glukozy I Jej Ciepłotwórcze Działanie (Rozprawa Habilitacyjna).” Mossakowski Medical Research Centre Polish Academy of Sciences.