

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

## 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 ( $\text{Ins}_{\text{auc}}/\text{Glu}_{\text{auc}}$ ). 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 kwadransa 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.