

Adam Stangierski

**Związek między funkcją tarczycy, składem ciała,  
poziomem ghreliny i łaknieniem**



Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. Marek Ruchała

Katedra i Klinika Endokrynologii,  
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2013



*Składam wyrazy wdzięczności i podziękowania*

*Moim rodzicom*

*Izabeli i Ryszardowi Stangierskim  
za wiarę, wsparcie, inspirację i pozytywne myślenie*

*Mojemu Nauczycielowi i Promotorowi*

*Kierownikowi Katedry i Kliniki Endokrynologii,  
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych - Prof. dr hab. Markowi Ruchale,  
za pomoc w wyborze tematu rozprawy doktorskiej,  
nieustanną i cenną pomoc w prowadzeniu badań  
oraz cierpliwość i aktywne kształtowanie mojej postawy naukowej*

*Prof. dr hab. Henrykowi Wysockiemu oraz Dr hab. Przemysławowi Guzikowi  
za życzliwość i umożliwienie realizacji badań*

*Prof. dr hab. Jerzemu Kosowiczowi*

*za poświęcony czas, serdeczną uwagę i cenne dyskusje*

*Pracownikom Katedry i Kliniki Endokrynologii,*

*Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych oraz  
Zespołowi Katedry i Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych  
za pomoc w prowadzeniu badań i gromadzeniu materiałów naukowych*



## Spis treści

Wykaz skrótów .....	9
I.Wstęp .....	13
Ia. Regulacja składu tkankowego ciała.....	13
Ib. Wpływ hormonów tarczycy na poszczególne tkanki.....	17
Ic. Rola ghreliny w regulacji metabolicznej ustroju .....	18
Id. Ewolucja metod badania składu ciała .....	21
Ie. Skład tkankowy organizmu .....	22
Tkanka tłuszczowa.....	22
Budowa i funkcja tkanki tłuszczowej .....	23
Fizjologia tkanki tłuszczowej .....	24
Tkanka tłuszczowa a tarczyca .....	25
Ghrelina a tkanka tłuszczowa .....	27
Metody pomiaru tkanki tłuszczowej.....	28
Tkanka mięśniowa szkieletowa .....	30
Fizjologia tkanki mięśniowej.....	31
Tkanka mięśniowa a tarczyca .....	32
Metody pomiaru tkanki mięśniowej .....	34
Ghrelina a masa mięśniowa .....	35
Tkanka kostna.....	36
Rodzaje tkanki kostnej.....	37
Funkcja tkanki kostnej.....	37
Fizjologia przebudowy tkanki kostnej.....	38

Hormony tarczycy a tkanka kostna .....	39
Metody pomiaru tkanki kostnej.....	40
Tkanka kostna a ghrelina.....	42
Dystrybucja płynów w organizmie.....	44
Równowaga wodno-elektrolitowa ustroju .....	44
Hormony tarczycy a uwodnienie ustroju.....	46
Metody pomiaru uwodnienia organizmu .....	48
Uwodnienie organizmu a ghrelina.....	49
II. Założenia i cel pracy.....	50
III. Materiał i metody .....	52
III.1. Grupa z nadczynnością tarczycy .....	52
III.2. Grupa z niedoczynnością tarczycy.....	53
III.3. Metodyka badań .....	54
III.4. Protokół postępowania w trakcie wizyty.....	54
IV. Wyniki.....	60
IV.1. Wyniki w grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy .....	60
IV.2. Wyniki w grupie z niedoczynnością tarczycy .....	74
V. Dyskusja .....	85
V.1. Zaburzenia metaboliczne w nadczynności tarczycy.....	85
Zaburzenia całkowitej masy ciała .....	85
Zmiany w składzie tkankowym ciała w nadczynności tarczycy .....	89
Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej w nadczynności tarczycy .....	90
Zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane w nadczynności tarczycy.....	92
Zaburzenia metabolizmu tkanki mięśniowej w nadczynności tarczycy .....	93

Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej trzewnej w nadczynności tarczycy .....	95
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w nadczynności tarczycy .....	97
Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej w nadczynności tarczycy .....	98
Zmiany stężenia ghreliny w nadczynności tarczycy .....	100
Ghrelina a metabolizm tkanki tłuszczowej w nadczynności tarczycy.....	104
Ghrelina a metabolizm tkanki mięśniowej w nadczynności tarczycy .....	106
Ghrelina a metabolizm tkanki kostnej w nadczynności tarczycy .....	107
Ghrelina a gospodarka wodno-elektrolitowa w nadczynności tarczycy.....	108
Ghrelina a metabolizm lipidów w nadczynności tarczycy.....	109
V.2.Zaburzenia metaboliczne w niedoczynności tarczycy.....	110
Zaburzenia całkowitej masy ciała w przebiegu niedoczynności tarczycy.....	110
Zaburzenia metabolizmu tkanki mięśniowej w niedoczynności tarczycy .....	112
Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej w niedoczynności tarczycy.....	113
Zaburzenia gospodarki lipidowej w przebiegu niedoczynności tarczycy .....	115
Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej trzewnej w niedoczynności tarczycy .....	117
Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w niedoczynności tarczycy .....	118
Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej w niedoczynności tarczycy .....	119
Zmiany poziomu ghreliny w niedoczynności tarczycy .....	121
Ghrelina a metabolizm tkanki tłuszczowej w niedoczynności tarczycy.....	123
Ghrelina a metabolizm tkanki mięśniowej w niedoczynności tarczycy .....	124
Ghrelina a metabolizm tkanki kostnej w niedoczynności tarczycy.....	125
Ghrelina a zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w niedoczynności tarczycy .....	125
Ghrelina a zaburzenia gospodarki lipidowej w niedoczynności tarczycy .....	126
VI.Podsumowanie i wnioski.....	128
VIII. Streszczenie .....	167

IX.Summary.....	169
X.Spis rycin.....	172
XI.Spis tabel.....	174
XII.Załączniki.....	175



## Wykaz skrótów

ADH – hormon antydiuretyczny, wazopresyna (ang. *antidiuretic hormone*)

ANF – przedsionkowy czynnik natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic factor*)

aTG – przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

ATP – adenzynotrójfosforan

aTPO – przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie

BC – skład ciała (ang. *body composition*)

BCM – masa komórkowa (ang. *body cell mass*)

BF – masa tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*)

BIA – bioimpedancja elektryczna (ang. *bioimедance analysis*)

BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

BMR – podstawowe tempo metabolizmu (ang. *basic metabolic rate*)

CART- transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą

CETP – białko transportujące estry cholesterolu (ang. *cholesteryl transporting protein*)

CRP – białko C-reaktywne

CT – tomografia komputerowa (ang. *computerised tomography*)

D I – dejodynaza I

DII - dejodynaza II

DIII – dejodynaza III

DXA – densytometria (ang. *dual-X-ray absorptiometry*)

ECF – woda pozakomórkowa (ang. *extracellular fluid*)

ECW – masa wody pozakomórkowej (ang. *extracellular water*)

EDTA – kwas etylenodiaminotetraoctowy

ER – retikulum endoplazmatyczne

FA-MS – spektrofotometria masowa (ang. *flowing afterglow-mass spectrometry*)

FC % - procentowa zawartość tłuszczu (ang. *fat content*)

FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fat acids*)

FFECS – beztłuszczowe molekuly pozakomórkowe (ang. *free-fat extracellular solids*)

FFM- beztłuszczowa masa ciała (ang. *free fat mass*)

FGF-23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblasts' growth factor 23*)

FM – masa tkanki tłuszczowej (ang. *fat mass*)

FT3 – wolna trójiodotyronina

FT4 – wolna tyroksyna

GAG – glikozaminoglikany

GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*)

GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*)

GHS-R1 – receptor dla sekretagogu hormonu wzrostu typu pierwszego (ang. *growth hormone secretagogue-receptor 1*)

GLUT 4 – transporter glukozy typu 4

HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *high density lipoproteins*)

HDL-2 – lipoproteiny wysokiej gęstości typu drugiego (ang. *high density lipoproteins 2*)

HDL-3 – lipoproteiny wysokiej gęstości typu trzeciego (ang. *high density lipoproteins 3*)

HL – hormonozależna lipaza

HOMA- IR – współczynnik insulinooporności (ang. *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance*)

I131 – izotop jodu promieniotwórczego<sup>131</sup>, radiojod

ICF – woda wewnątrzkomórkowa (ang. *intracellular fluid*)

IDL – lipoproteiny pośredniej gęstości (ang. *intermediate density lipoproteins*)

IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*)

LBM – beztłuszczowa masa ciała (ang. *lean body mass*)

LDL – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low density lipoproteins*)

LT4 – lewotyroksyna

MCT 8 – transporter hormonów tarczycy (ang. *monocarboxylate transporter 8*)

MM – masa mięśniowa

MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

NPY – neuropeptyd Y

OATP1C1 – polipeptydowy transporter anionów organicznych 1C1 (ang. *organic anion transporter peptide 1C1*)

OGTT – doustny test obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test*)

POMC – proopiomelanokortyna

PRL – prolaktyna, hormon laktotropowy

RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

T3 – trójiodotyronina

TAG – triacyloglicerole

TBM – całkowita masa kości (ang. *total bone mass*)

TBW – uwodnienie całkowite (ang. *total body water*)

TR – receptor hormonów tarczycy

TRab – przeciwciała przeciw receptorowi dla tyreotropiny

TSH – hormon tyreotropowy (ang. *thyroid stimulating hormone*)

UCP – białko uwalniające (ang. *uncoupling protein*)

UM – Uniwersytet Medyczny

USG - ultrasonografia

VFI – współczynnik tłuszczu trzewnego (ang. *visceral fat index*)

VLDL – lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

WHR – współczynnik obwodu pasa do obwodu bioder (ang. *waist-to-hip ratio*)

## **I.Wstęp**

Prawidłowe funkcjonowanie organizmu uzależnione jest nie tylko od wydolności i sprawności poszczególnych komórek, ale także od funkcji i wzajemnych proporcji tkanek ustroju. Jednym z największych wyzwań dla współczesnej medycyny jest walka z epidemią otyłości i towarzyszącymi jej powikłaniami (1). W poprzednich stuleciach wysoka masa ciała postrzegana była jako symbol dostatku i dobrobytu (2), dziś wiemy jednak, że nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do licznych, poważnych powikłań, co skutkuje znacznym pogorszeniem jakości i długości życia (2). Szacuje się, że ludzie otyli żyją średnio 6-7 lat w porównaniu z osobami szczupłymi (3). Średnia zawartość tkanki tłuszczowej w populacji europejskiej wynosi od 15% do 18% u mężczyzn i 22-25% u kobiet, podczas gdy optymalne wartości, nie niosące ryzyka powikłań, mieszczą się w granicach odpowiednio do 5% i 12% (4). Z drugiej jednak strony, w związku ze współczesnymi kanonami piękna i powszechną tendencją do odchudzania, zwłaszcza w populacji młodych kobiet, zwraca uwagę coraz częściej obserwowany problem jadłowstrętu psychicznego (5). Jak się okazuje, nie tylko nadmiar, ale również niedobór tkanki tłuszczowej prowadzić może do znacznych komplikacji zdrowotnych (6). Powyższe przykłady dobitnie pokazują, że stan zdrowia organizmu w znacznym stopniu uzależniony jest od prawidłowych proporcji tkankowych.

### **Ia. Regulacja składu tkankowego ciała**

Skład ciała i jego proporcje uzależnione są m.in. od: podstawowego tempa metabolizmu, aktualnego wydatku energetycznego, ilości kalorii dostarczanych z pokarmem, czynników zewnętrznych (stany chorobowe hiper- i hipometaboliczne) oraz indywidualnych, niemodyfikowalnych czynników genetycznych (7). Podstawowe tempo

metabolizmu (BMR, *basal metabolic rate*) - to minimalny, spoczynkowy wydatek energetyczny, pozwalający na podtrzymanie termogenezy oraz funkcji życiowych organizmu. BMR wykazuje zmienność osobniczą i koreluje dodatnio z tak zwaną beztłuszczową masą ciała (FFM, *free fat mass*; LBM, *lean body mass*) (8), co wiąże się z wysoką aktywnością metaboliczną mięśni szkieletowych. W warunkach stresu, wysiłku fizycznego, bądź choroby, tempo metabolizmu znacznie wzrasta, co podlega regulacji ośrodkowego układu nerwowego. Jak wykazano, BMR spada wraz z wiekiem (8).

Skład tkankowy organizmu jest uzależniony od szeregu skomplikowanych układów regulacyjnych, których aktywność niezależnie od warunków zewnętrznych, ma za zadanie utrzymać homeostazę ustroju. Równowaga między nasileniem procesów anabolicznych i katabolicznych wydaje się decydować o aktualnych proporcjach w zakresie poszczególnych elementów składu ciała. Procesy endoenergetyczne, warunkujące przyrost masy i objętości poszczególnych tkanek, uzależnione są od prawidłowej stymulacji ośrodków łaknienia i dostarczania odpowiedniej ilości substratów energetycznych. Uwalnianie energii w procesie katabolicznym związane jest natomiast z degradacją produktów złożonych, także tych uwalnianych z depozytów tkankowych, co skutkuje produkcją znacznej ilości ciepła.

Zmiany w proporcjach składu ciała obserwujemy więc w przypadku niemal każdej choroby przewlekłej, w której dochodzi do zaburzenia wzajemnej równowagi między dostarczaniem substratów energetycznych a degradacją zapasów tkankowych. Ze względu na bardzo istotną rolę układów hormonalnych w regulacji metabolicznej ustroju, wydaje się, że choroby endokrynologiczne, zwłaszcza te przewlekłe, mogą w istotny sposób zaburzać proporcje tkankowe składu ciała.

Głównym centrum sterującym poziomem metabolizmu ustroju jest podwzgórze. Znajdują się tu ośrodki regulujące funkcje układu autonomicznego, odpowiedzialnego za kontrolę działania organów wewnętrznych, częstości rytmu serca i perystaltyki jelit.

W podwzgórzach lokalizują się również ośrodki termoregulacji oraz łaknienia, sytości i pragnienia, których aktywność jest modyfikowana m.in. przez aktywność hormonów tarczycy, jak również przez dużą grupę neuropeptydów o działaniu lokalnym lub ogólnoustrojowym. W okresach sytości, wysoki poziom pochodzącej z tkanki tłuszczowej leptyny hamuje podwzgórzowy ośrodek łaknienia. Przeciwnie, w okresach głodu dochodzi do jego pobudzenia przez produkowaną w żołądku ghrelinę. Hormon ten wydzielany jest jednak nie do światła przewodu pokarmowego, jak enzymy, lecz do krwioobiegu, skąd działa na liczne komórki efektorowe. Poza jądrem łukowatym podwzgórzach (9), receptory dla ghreliny znajdują się także w wielu innych narządach, na przykład w mięśniu sercowym (10).

Do głównych regulatorów podstawowego tempa metabolizmu zalicza się hormon tarczycy - trójiodotyroninę (T3) (11). Jej działanie opiera się na bezpośredniej stymulacji receptorów komórkowych zlokalizowanych w tkankach obwodowych. Działa także przez pobudzenie podwzgórzowych ośrodków aktywujących układ adrenergiczny. Wzrost poziomu katecholamin prowadzi do nasilenia aktywności enzymu dejodynazy II zlokalizowanej w komórkach efektorowych, która odpowiada za konwersję prohormonu tyroksyny do aktywnej formy - trójiodotyroniny. Skutkiem powyższego zjawiska jest lokalny wzrost stężenia postaci aktywnej hormonu, w bliskim sąsiedztwie receptorów jądrowych, zlokalizowanych w komórkach tkanek efektorowych.

Do głównych efektów działania hormonów tarczycy należy nasilenie przemian katabolicznych, czego następstwem jest zwiększone uwalnianie energii

wykorzystywanej głównie w procesie termogenezy ustroju. Narządem docelowym, stanowiącym główny generator energii są mięśnie szkieletowe, wykazujące znaczną ekspresję dejdynazy II.

Jednym z najważniejszych skutków działania hormonów tarczycy jest także stymulacja przyjmowania pokarmu. W podwzgórzu, T3 działa jako aktywator neuronów zawierających neuropeptyd Y, uczestniczący w pobudzaniu ośrodka łaknienia, który hamuje także działanie anoreksogennych neuronów zawierających proopiomelanokortynę (POMC) oraz aktywność transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (CART) (12, 13). Do prometabolicznych efektów działania hormonów tarczycy zalicza się również pobudzanie ustroju do uwalniania znacznych ilości substratów energetycznych, jakimi są glukoza i wolne kwasy tłuszczowe. Pod wpływem trójiodotyroniny dochodzi zatem do nasilenia glukoneogenezy, glikogenolizy i zwiększenia ekspresji transportera glukozy GLUT4, którego aktywność decyduje o ilości dostarczanej do mięśni glukozy (14). W tkance tłuszczowej dochodzi do uaktywnienia procesu lipolizy i uwolnienia wolnych kwasów tłuszczowych. Hormony tarczycy stymulują dodatkowo perystaltykę przewodu pokarmowego, co wraz ze zwiększonym łaknieniem wpływa na tempo dostarczania pokarmu (15).

Zaobserwowano, że zarówno nadmiar jak i niedobór hormonów tarczycy w krótkim czasie prowadzi do istotnej zmiany masy ciała. W niedoczynności tarczycy całkowita masa ciała wzrasta nawet o jedną trzecią, w nadczynności tarczycy spada o około 15% (16). Oba stany charakteryzują ponadto znaczne zaburzenia przyjmowania pokarmu, wynikające z nieprawidłowej stymulacji podwzgórzowych ośrodków łaknienia. Odkrycie ghreliny i badania pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy ujawniły, że jej stężenie nie koresponduje jednak z uczuciem głodu i sytości. W



nadczynności tarczycy - stanie hipermetabolicznym, w którym obserwuje się szybką utratę masy ciała, poziom ghreliny jest niski, a mimo to pacjenci odczuwają zwiększony apetyt (17-21). W niedoczynności tarczycy, gdy u pacjentów notuje się przyrost masy ciała (22), stwierdzono podwyższony poziom tego peptydu (20, 21, 23). Powyższe obserwacje sugerują istnienie silnych zależności między aktualnym stanem funkcjonalnym tarczycy, składem tkankowym ciała i stężeniem ghreliny - jednego z głównych peptydów oreksogennych ustroju.

### **Ib. Wpływ hormonów tarczycy na poszczególne tkanki**

Hormony tarczycy działają na komórki budujące poszczególne tkanki organizmu za pośrednictwem swoistego receptora jądrowego (TR). Głównym hormonem produkowanym przez tarczycę, a tym samym pozostającym w największym stężeniu w osoczu jest tyroksyna (T4). To jednak inny hormon - trójjodotyronina (T3) pozostaje najważniejszym aktywatorem TR, wykazując do niego aż 10-krotnie większe powinowactwo niż T4. Niezbędnym elementem warunkującym działanie tkankowe hormonów tarczycy jest układ monodejodynaz, odpowiedzialnych za obwodową konwersję T4 do T3.

Dejodynaza typu I (D1) - wykazuje ekspresję w wielu narządach m.in. wątrobie, nerkach, mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych. Efektem jej aktywności jest powstanie trójjodotyroniny oraz nieaktywnej 3,3'-5' - trójjodotyroniny (*rewers T3, rT3*).

Dejodynaza typu II (DII) - wykazuje ekspresję w większości tkanek obwodowych - mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej, ośrodkowym układzie nerwowym. Zlokalizowana wewnątrzkomórkowo w strukturach retikulum endoplazmatycznego (ER), odpowiada za konwersję T4 do T3.

W ośrodkowym układzie nerwowym, skórze i łożysku lokalizuje się dejodynaza typu III (DIII) – katalizująca przemianę T4 do nieaktywnej rT3.

Transport T3 i T4 do wnętrza komórki odbywa się głównie za pośrednictwem jednego z transporterów - OATP1C1 (*organic acid transporter protein 1c1*) lub MCT8 (*monocarboxylate transporter-8*). Na poziomie jądra komórkowego, T3 wiąże się z jedną z czterech podstawowych izoform receptora TR - alfa lub z jedną z trzech izoform receptora TR - beta. Określone izoformy receptora dla hormonów tarczycy wykazują zróżnicowaną ekspresję w różnych tkankach. Konsekwencją powyższych zjawisk jest specyficzne i ukierunkowane działanie T3 i T4, głównie za pośrednictwem aktywacji odmiennych szlaków ekspresji genów. Określono również pozagenomowe formy aktywności hormonów tarczycy (24, 408). Dowodem aktywności T3 bez udziału receptora jądrowego TR jest choćby opisany wpływ na komórki pozbawione jądra komórkowego. Davis i wsp. udowodnili, że trójiodotyronina jest jednym ze stymulatorów aktywności pompy wapniowej erytrocyta (25).

### **Ic. Rola ghreliny w regulacji metabolicznej ustroju**

Ghrelina, niedawno odkryty peptyd wydzielany przez komórki okładzinowe żołądka, należy do rodziny sekretagogów hormonu wzrostu - substancji współdziałających w aktywacji jego receptora w tkankach obwodowych (9, 10). W badaniach Frada i wsp. oraz Caminosa i wsp., stężenie tego peptydu nie koreluje jednak ze stężeniem hormonu wzrostu w organizmie, co sugerować może jej aktywność także poza komórkami somatotropowymi (26, 27).

Jak wykazano, zmiany stężenia ghreliny powodowane są przyjmowaniem pokarmu, a to wskazuje na istotną rolę tego peptydu w regulacji gospodarki

energetycznej ustroju. Wren i wsp. zaobserwowali nasilenie przyjmowania pokarmu po podaniu egzogennej ghreliny szczurom (28, 29). W warunkach głodu ujawniono wysokie stężenia tego peptydu w osoczu, podczas gdy po przyjęciu pokarmu odnotowano jego gwałtowne obniżenie (30), przy czym zjawisko to dotyczyło zarówno ghreliny acylowanej jak i nieacylowanej, uważanej za formę o mniejszej aktywności (31). Jak wykazali Callahan i wsp., poziom i czas nasilenia poposiłkowego obniżenia stężenia ghreliny zależy od ilości i rodzaju przyjętego pokarmu (32). Znaczną redukcję jej stężenia obserwuje się po spożyciu pokarmów węglowodanowych, nieco mniejszą natomiast po spożyciu białka (33, 34). Najbardziej prawdopodobnym poposiłkowym sygnałem hamującym wydzielanie ghreliny jest zmiana osmolalności treści jelitowej, której wartość przekazywana jest następnie za pośrednictwem impulsu nerwowego do żołądka (35-37).

Głównym zadaniem ghreliny jest przekazywanie sygnału pobudzającego w obrębie jąder łukowatego i okołokomorowego, stanowiących podwzgórzowy ośrodek łaknienia (38, 39). Proces ten zachodzi głównie drogą aferentnych włókien nerwu błędnego (40). Efektem wyżej wymienionych zjawisk jest wydzielanie neuropeptydu Y, białka Agouti i inhibicja działania anoreksogennych neuronów zawierających proopiomelanokortynę (POMC) oraz transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (CART) (41), co prowadzi do nasilenia łaknienia.

W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że nasilenie łaknienia uzależnione jest od aktualnego stężenia ghreliny we krwi (42). Zmiany w wydzielaniu tego peptydu są również widoczne u chorych z przewlekłymi zaburzeniami bilansu energetycznego, co sugerować może jego rolę w regulacji metabolizmu ustroju.

W chorobach z dodatnim bilansem energetycznym, na przykład w otyłości, obserwuje się znamienne niższe stężenia ghreliny, rytm dobowy jej wydzielania zostaje jednak zachowany (43, 44).

Choroby z ujemnym bilansem energetycznym np. jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) cechują się natomiast wysokimi wartościami stężenia ghreliny i ujemną korelacją z BMI, zaś jej fizjologiczny poziom zostaje przywrócony po odzyskaniu prawidłowej masy ciała (45-47).

Podwyższone stężenia tego peptydu zaobserwowano ponadto u pacjentów z ciężkimi chorobami przewlekłymi, takimi jak kacheksja nowotworowa, przewlekła niewydolność wątroby i nerek, którym towarzyszą znaczne niedobory energetyczne, wynikające z ich przebiegu i wyniszczającego wpływu na organizm (48-50).

Wciąż nie udało się ostatecznie wyjaśnić przyczyn istotnych wahań stężenia ghreliny w zaburzeniach funkcjonalnych tarczycy. W warunkach nadmiaru trójiodotyroniny stężenie ghreliny jest niskie, mimo to pacjenci odczuwają zwiększony apetyt (17-21). W hipotyreozy natomiast, mimo osłabienia łaknienia, w większości przypadków zaobserwowano podwyższony poziom tego peptydu (20, 21, 23). Niewykluczone, że powyższe zjawiska wynikać mogą z zaburzeń metabolicznych obserwowanych w chorobach tarczycy. Wahania stężenia ghreliny mogą również stanowić jeden z mechanizmów kompensacyjnych zaburzenia składu tkankowego ciała obserwowanych w dysfunkcji gruczołu tarczowego.

## Id. Ewolucja metod badania składu ciała

Badania nad pośrednim oszacowaniem proporcji tkankowych ludzkiego organizmu sięgają początku lat czterdziestych XX wieku (51). Benhke jako pierwszy postulował wówczas różnice gęstości tkanki tłuszczowej i pozostałych tkanek (52). Spostrzeżenie to stało się podstawą badania składu ciała (BC, *Body Composition*) w oparciu o tak zwany model dwóch kompartmentów. Całkowita masa ciała podzielona została na dwie składowe: tłuszcz (FM, *fat mass*) i beztłuszczową masę ciała (FFM, *free fat mass*). Wykazano, że tłuszcz w przeważającej części składa się z triacelogliceroli (TAG) i lipidów, a jego gęstość wynosi ok. 0,9 g/ml. Pozostałe tkanki zawierają głównie wodę (72-74%) oraz znaczną ilość potasu, a ich średnia gęstość to 1,1 g/ml. Do badań wykorzystywano wówczas metodę hydrodensytometrii – tzw. podwodnego ważenia, które pozwalało na ocenę objętości i gęstości ciała pacjenta, co przez odpowiednie kalkulacje umożliwiało obliczanie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie (53, 418). Model dwukompartamentowy dał podstawy do współczesnych badań nad składem ciała (54, 418).

Najdokładniej różnice w proporcjach tłuszczu i masy beztłuszczowej opisywało badanie z wykorzystaniem izotopu potasu K-40 i wody (55, 418). Jego podstawą było założenie, że potas nie występuje w znaczącym stężeniu w obrębie adipocytów, stanowi za to istotny składnik pozostałych komórek (56, 418). Także kolejny model składu ciała: czterekompartamentowy, oparty był na pomiarach całkowitej ilości potasu w organizmie. Keys i Brozek podzielili ciało na: wodę, białko, tłuszcz oraz pył i składniki mineralne (57). Następne badania wykreowały inny model czterekompartamentowy, gdzie organizm podzielono na tłuszcz całkowity (BF, *body fat*), wodę pozakomórkową (ECW,

*extracellular water*), masę komórkową (BCM, *body cell mass*) oraz inne pozakomórkowe beztłuszczowe substancje stałe (FFECS, *fat free extracellular solids*) (58, 418).

Niemal wszystkie współczesne narzędzia badania składu ciała czerpią z powyższych schematów, a ich ewolucja metodologiczna pozwala coraz dokładniej określić tempo obserwowanych zmian proporcji tkankowych. W ostatnich latach pojawiła się wielce obiecująca, nieinwazyjna i tania metoda bioimpedancji elektrycznej (BIA, *bioimpedance analysis*), która ma szansę stać się jednym z narzędzi określających zaawansowanie odchyleń tkankowych obserwowanych w zaburzeniach metabolizmu towarzyszących chorobom tarczycy. Monitorowanie składu ciała w toku terapii pozwolić może na ocenę skuteczności leczenia, uzupełniając rutynowo stosowane badania biochemiczne i stan kliniczny chorego. Dokładna analiza dynamicznych zmian ilościowych poszczególnych tkanek, w korelacji z poziomem hormonów tarczycy i osoczowej ghreliny, może zaowocować nową wiedzą na temat regulacji metabolicznej ustroju.

## **Ie. Skład tkankowy organizmu**

### **Tkanka tłuszczowa**

W chorobach tarczycy zaobserwowano znaczne wahania masy ciała, powiązane ze zmianami uwodnienia całkowitego, masy mięśniowej czy kostnej organizmu. Istotnie zmienia się także zawartość tkanki tłuszczowej, głównie w efekcie modyfikacji tempa metabolizmu całego ustroju.

## **Budowa i funkcja tkanki tłuszczowej**

Pod względem budowy histologicznej tkanka tłuszczowa stanowi typ tkanki łącznej zbudowanej z komórek zwanych adipocytami, które wywodzą się w prostej linii od lipoblastów. Jej główną rolą jest magazynowanie energii w formie lipidów, zaś jako tkanka podskórna stanowi istotny izolator chroniący przed utratą ciepła z organizmu (59). Wykazano też, że tkanka tłuszczowa stanowi jeden z elementów układu endokrynnego (60, 61), wydziela bowiem adipokiny - substancje wpływające na regulację metabolizmu ustroju. Jedną z nich jest leptyna - obrazująca całkowitą zawartość masy tłuszczowej oraz wraz z podwórzowymi ośrodkami sytości regulująca ilość pobieranego pokarmu. Jej antagonistą jest żołądkowa ghrelina. Adiponektyna i rezystyna odpowiadają z kolei za insulinowrażliwość w różnych tkankach. Ostatnio opisano funkcje kolejnych adipokin - wisfatyny i apeliny, biorących udział w wydzielaniu insuliny (62).

Pod względem funkcjonalnym, tkankę tłuszczową dzieli się na żółtą - stanowiącą materiał energetyczny, oraz brunatną - regulującą termogenezę organizmu. Tkanka tłuszczowa brunatna odgrywa istotną rolę u noworodków. Ulokowana na plecach, w górnej części tułowia, przykręgosłupowo, stanowi nawet do 5% całkowitej masy tłuszczowej ustroju. Do tej pory sądzono, iż jej największa aktywność przypada na okres wczesnego dzieciństwa, dziś postuluje się jej rolę także u dorosłych, głównie w kontekście utylizacji nadmiaru krążących wolnych kwasów tłuszczowych (64, 65). Dzięki pomiarom PET wykazano jej obecność u dorosłych głównie w okolicy szyi oraz wokół dużych naczyń tułowia. Pojedyncza komórka tkanki brunatnej zawiera znacznie więcej mitochondriów niż tkanka podskórna (żółta) oraz bardziej rozbudowany system naczyń włosowatych, co umożliwia wysoce efektywną produkcję ciepła (63). Działanie

jej opiera się na bezpośrednim uwalnianiu energii generowanej w łańcuchu fosforylacji oksydacyjnej (64).

Topograficznie, tkankę tłuszczową dzieli się na podskórną, trzewną oraz nasierdziową.

a). Tkanka tłuszczowa podskórna u kobiet rozlokowana jest głównie wokół bioder, ud i pośladków; u mężczyzn w okolicy brzucha. Stanowi około 80% całkowitej masy tkanki tłuszczowej organizmu (65). Tkanka podskórna odgrywa również istotną rolę w termoregulacji oraz protekcji tkanek położonych bezpośrednio pod nią (66). Uważa się, że nadmiar tkanki podskórnej, która jest największą komponentą całkowitej masy ciała u osób otyłych, stanowi znacznie mniejsze zagrożenie zdrowotne niż wysokie wartości współczynnika tkanki tłuszczowej trzewnej (65).

b). Tkanka tłuszczowa trzewna (wisceralna) - zlokalizowana jest w jamie brzusznej pod postacią tkanki mesenterialnej oraz okołonerkowej. Wykazano jej istotny wpływ na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego (67), insulinooporności (68), oraz cukrzycy typu II (69).

c). Tkanka tłuszczowa nasierdziowa - uważana za istotny czynnik ryzyka w patogenezie choroby niedokrwiennej serca, znajduje się na powierzchni mięśnia sercowego (70).

### **Fizjologia tkanki tłuszczowej**

Komórki tłuszczowe za sprawą grupy enzymów lipolizy – lipaz (m.in. lipazy lipoproteinowej – LPL, hormonozależnej- HL) odgrywają podstawową rolę w regulacji stężenia osoczowych substratów energetycznych oraz odpowiadają za poziom insulinooporności (23). Enzymy te w zależności od potrzeb organizmu uwalniają z



zapasów tkanki tłuszczowej triacyloglicerole (TAG), które są bezpośrednim źródłem glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych (71-72). Uwalnianie ich z adipocytów związane jest z odpowiednio niskim stężeniem glukozy we krwi, a w konsekwencji także niskim stężeniem insuliny, uważanej za główny regulator aktywności lipazy. Poziom insuliny znacząco wzrasta po spożyciu węglowodanów, co hamuje aktywność lipaz w tkance mięśniowej, oraz w obrębie komórek tłuszczowych, a to sprzyja powstawaniu otyłości (73). Poza insuliną na aktywność enzymów związanych z degradacją, bądź gromadzeniem tkanki tłuszczowej wpływają również inne hormony; adrenalina, noradrenalina, glukagon oraz kortykosteroidy. Ich poziom istotnie wzrasta w okresie pracy mięśniowej oraz w trakcie głodzenia. W przeciwieństwie do insuliny mają one zdolność pobudzania lipaz.

### **Tkanka tłuszczowa a tarczyca**

W tkance tłuszczowej wykazano ekspresję receptorów dla T3 (74, 75) jak i dla hormonu tyreotropowego (TSH) (76). Niedobór hormonów tarczycy powoduje spowolnienie BMR, a w konsekwencji przyrost masy ciała. Dla niedoczynności tarczycy charakterystyczne są także zaburzenia profilu lipidowego we krwi, do których zalicza się wzrost stężeń cholesterolu frakcji LDL (*lipoprotein niskiej gęstości*), apolipoproteiny i TAG oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*lipoprotein o wysokiej gęstości*) (61).

Nadczynność tarczycy wiąże się z przyspieszeniem metabolizmu, czego konsekwencją jest obniżenie masy ciała i degradacja tkanki tłuszczowej podskórnej. Hipertyreoza skutkuje nasileniem lipogenezy, głównie w obrębie lipidów błon komórkowych. Przeważa jednak nasilenie lipolizy, czego efektem jest utrata masy tkanki

tłuszczowej, wraz ze wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fat acids*) i glicerolu oraz obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego i LDL we krwi (77). Udowodniono, że w tych warunkach nawet 60% wytwarzanej energii pochodzi z metabolizmu tkanki tłuszczowej (78). Dochodzi wówczas do znacznego nasilenia glukoneogenezy i glikogenolizy oraz rozwoju insulinooporności, a to prowadzi do wzrostu stężenia glukozy i insuliny. Wykazano, że w niedoczynności tarczycy wzrost ilości receptorów dla insuliny dochodzi do 70%. W hipertyreozie notuje się obniżenie ich zawartości nawet o 40% (79).

Nie udało się jednak ostatecznie wyjaśnić mechanizmu aktywacji lipolizy przez hormony tarczycy. Część autorów postuluje bezpośrednie pobudzenie aktywności lipazy, inni zaś uważają, że T3 zwiększa jedynie wrażliwość tkanki tłuszczowej na działanie innych hormonów (hormonu wzrostu (GH), adrenaliny, kortyzolu) (80, 81).

Do tej pory także pozostaje niewyjaśniona kwestia wpływu nadmiaru bądź niedoboru hormonów tarczycy na stężenie leptyny - jednego z hormonów produkowanych przez tkankę tłuszczową. Część autorów wykazała ujemną korelację stężenia leptyny z poziomem krążących hormonów tarczycy, inni zaobserwowali natomiast, iż hipoleptynemia charakteryzuje wszystkie stany dysfunkcji gruczołu tarczowego. Istnieją również dane wskazujące na brak wpływu funkcji tarczycy na sekrecję tego hormonu (82, 83). Opisano natomiast wpływ samej leptyny na funkcję 5'-dejdynazy typu 1 (D1) występującej w adipocytach. Jak się okazuje, w warunkach diety wysokokalorycznej, u pacjentów otyłych dochodzi do wzrostu aktywności tego enzymu pod wpływem wysokich stężeń hormonu. Funkcja enzymu D1 pozostaje więc w sprzężeniu zwrotnym ze stanem energetycznym ustroju (84).

## Ghrelina a tkanka tłuszczowa

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, jednym z efektów metabolicznych ghreliny jest zwiększenie masy tłuszczowej organizmu (85), niezależnie od ilości spożytego pokarmu (42). Udowodniono, w warunkach *in vitro*, iż ghrelina pobudza odkładanie tkanki tłuszczowej (87), natomiast *in vivo* wykazano jej hamujący wpływ na lipolizę (42, 44, 86, 88, 89). Jak zaobserwowano, za pośrednictwem NPY ghrelina stymuluje lipogenezę (90). Tsubone i wsp. wykazali ponadto, że ghrelina reguluje ekspresję białka UCP (*Uncoupling Protein*) kontrolującego funkcję mitochondriów zlokalizowanych w adipocytach tkanki podskórnej (91).

Gormsen i wsp. stwierdzili z kolei, iż wzmożona lipoliza i wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych (*FFA, free fat acids*) jako niezależne czynniki obniżają stężenie osoczowej ghreliny (92). Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż u osobników otyłych, ze znaczną ilością tkanki tłuszczowej, wyjściowo notuje się istotnie niższe poziomy ghreliny niż u osobników szczupłych. Wydaje się, że powyższe zależności nie są efektem istnienia bezpośredniego sprzężenia zwrotnego między masą tkanki tłuszczowej a stężeniem ghreliny. Wynika to prawdopodobnie z hiperinsulinemii towarzyszącej otyłości, oraz odwrotnej korelacji między stężeniami ghreliny i insuliny (93-95). Dowód na to stanowić może wysokie stężenie ghreliny opisywane w chorobach charakteryzujących się znaczną zawartością tkanki tłuszczowej - niedoczynności tarczycy i zespole Willi-Pradera, którym to towarzyszy względnie niski poziom insuliny.

W badaniach prowadzonych na myszach wykazano natomiast, iż zwierzęta pozbawione receptorów dla ghreliny nie rozwijają otyłości mimo diety wysokowęglowodanowej i wysokotłuszczowej (96, 97).

## Metody pomiaru tkanki tłuszczowej

Znanych jest wiele metod pomiaru ilości tkanki tłuszczowej organizmu, różniących się stopniem dokładności, techniką, oraz kosztami procedury. Metodą pośrednią a zarazem podstawową, dającą orientacyjną wiedzę na temat ilości tkanki podskórnej organizmu jest pomiar współczynnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*). Wylicza się go dzieląc masę ciała określaną w kilogramach przez kwadrat wysokości ciała opisywany w metrach (98). Wartość BMI osób o optymalnych proporcjach ciała waha się w granicach 18,5-25,0. Na skrajne wychudzenie wskazuje wartość BMI poniżej 16,0; na otyłość wartość powyżej 30,0 (99). Indeks masy ciała jest prosty do oszacowania, nie zawsze jednak można go traktować jako obiektywny wskaźnik nadwagi czy też ryzyka chorób z nią związanych. U osób bardzo intensywnie ćwiczących BMI wskazywać może na skrajną otyłość, okazuje się jednak, że to mięśnie, a nie tkanka tłuszczowa stanowią główną komponentę determinującą całkowitą masę ciała.

Inną prostą metodą pośredniego pomiaru ilości tkanki tłuszczowej jest klasyczny pomiar obwodu ciała pacjenta mierzonego w pasie. Pierwszy stopień otyłości brzusznej rozpoznaje się gdy obwód pasa wynosi co najmniej 94 cm u mężczyzny i 80 cm u kobiety, a drugi stopień otyłości od 102 cm u mężczyzny i 88 u kobiety (99).

Do oszacowania rozmieszczenia tkanki tłuszczowej wykorzystuje się również wskaźnik WHR (*waist-to-hip ratio*; stosunek obwodu talii do obwodu bioder). Wartość tego wskaźnika większa niż 0,9 u mężczyzn i 0,8 u kobiet świadczy o otyłości brzusznej (99).

Inną, dostępną i popularną metodą jest pomiar grubości fałdu tłuszczowego za pomocą fałdomierza. Badanie wykonuje się w różnych miejscach; w okolicy kości biodrowej, okolicy kręgosłupa lędźwiowego, na ramieniu, na udzie i pod łopatką.

Pomiary są wprowadzane w odpowiednie algorytmy matematyczne, w których odniesione zostają do wartości stałych, takich jak wiek, płeć. Wykorzystanie stałych wzorców obliczeń masy tłuszczowej powoduje, iż pomiar ten nie jest dokładny u sportowców wyczynowych, u których obserwuje się inny rozkład tkanki tłuszczowej. Metoda ta nie jest dokładna także u osób bardzo szczupłych i bardzo otyłych (99). Dokładność badania zależy zawsze także w znacznym stopniu od umiejętności i doświadczenia badacza. Błąd pomiaru to 3-4%.

Inną, popularną metodą stosowaną do pomiaru tkanki tłuszczowej jest metoda DXA (*Dual Energy X-ray absorptiometry*) (100). Wykorzystuje się tu dwa strumienie promieniowania X o różnej energii, a gęstość tkanki szacowana jest na podstawie różnicy w ich pochłanianiu. Uważa się, że DXA jest bardziej przydatną i precyzyjną metodą do oceny ilości tkanki kostnej, obarczoną wówczas błędem mniejszym niż 2%. W mniejszym zakresie stosuje się ją do szacowania ilości tkanki tłuszczowej. Do wad metody DXA zalicza się wysoki koszt i czas trwania pomiaru (znacznie dłuższy niż np. w metodach opartych na bioimpedancji elektrycznej).

Za najszybszą i najtańszą metodę pomiaru ilości tkanki tłuszczowej uważa się spektrofotometrię w bliskiej podczerwieni. Wykorzystuje ona wykorzystuje światło podczerwone, które po odbiciu od badanej części ciała wpada do analizatora, a ilość promieni odbitych uzależniona jest od grubości warstwy tłuszczowej. Pomiar uwzględnia wtedy parametry stałe: wagę, wiek, wzrost, płeć i poziom aktywności fizycznej. Wykazano jednak, że metoda obarczona jest 5-10% błędem.

Coraz większą popularność zyskują ostatnio analizatory oparte na metodzie bioimpedancji elektrycznej (BIA), gwarantujące szybki, tani i bezstresowy przebieg. Wykazano jednak pewne jej wady dotyczące pomiaru tkanki tłuszczowej. U osób

szczupłych i muskularnych BIA może zawyżać jej całkowitą ilość o dwa do 5%, natomiast u osobników z nadwagą możliwe jest zaniżenie wyniku o podobną wartość (101). Ponadto, o dokładności pomiaru decyduje dobre nawodnienie organizmu. Średni stopień niedokładności metody to 2-4% .

W dużych ośrodkach doświadczalnych stosuje się metodę hydrostatyczną. W oparciu o wiedzę, że tłuszcz waży mniej niż woda, osoba z jego wyższą zawartością, po wypchnięciu powietrza z płuc w wodzie będzie ważyć mniej. Masa badanego jest następnie rejestrowana i porównywana z wartością zmierzoną na lądzie. Zawartość tkanki tłuszczowej oblicza się przy pomocy standardowych równań. Wadą tej metody jest wysoki koszt urządzeń koniecznych do przeprowadzenia testu, a błąd pomiaru to 2-5% (102).

### **Tkanka mięśniowa szkieletowa**

Zmiany tkankowe towarzyszące otyłości dotyczą zarówno tkanki tłuszczowej jak i mięśniowej. Wielu autorów opisało jednoczesny wzrost ich masy u osób otyłych (103), inni uważają jednak, że w związku ze zwiększoną produkcją cytokin zapalnych w otyłości dochodzi do spadku masy mięśniowej prowadząc do tzw. otyłości sarkopenicznej - typowej zwłaszcza dla osobników starszych (104). W chorobach tarczycy kwestia ta jest mniej sporna, gdyż zmiany ilościowe tkanki mięśniowej szkieletowej oraz zaburzenie jej funkcji stanowią stały i niepodważalny element obrazu klinicznego.

## **Fizjologia tkanki mięśniowej**

Tkanka mięśniowa szkieletowa pochodzi z mezodermy przyosiowej, pierwotnymi komórkami progenitorowymi są mioblasty. W procesie embriogenezy migrują one do określonych miejsc docelowych, gdzie ostatecznie dojrzewają i formując się w grupy nadają kształt poszczególnym mięśniom szkieletowym (105).

Mięśnie szkieletowe pełnią przede wszystkim funkcję motoryczną, zapewniają też odpowiednią postawę ciała. Szacuje się, że w warunkach zdrowia stanowią do 40% masy całkowitej u dorosłych mężczyzn i do 35% u kobiet (106).

Pojedyncza komórka mięśniowa zbudowana jest z tubularnych miofibryli, te natomiast utworzone są z powtarzających się układów sarkomerowych zawierających długie łańcuchy białek aktyny i miozyny. Białka te, dzięki energii czerpanej z ATP, odpowiedzialne są za skurcz sarkomeru i w konsekwencji również całego miocyta (106). Szacuje się, że jedna komórka mięśnia dwugłowego ramienia zawiera nawet 100000 sarkomerów. Skurcz mięśnia szkieletowego następuje w wyniku stymulacji połączenia nerwowo-mięśniowego acetylocholiną - neurotransmiterem wysyłanym przez neuron ruchowy będący pod kontrolą kory mózgu. Proces ten wymaga znacznych nakładów energetycznych, tkanka mięśniowa zaopatrzona jest więc w znaczne zapasy łatwo dostępnej energii pod postacią fosfokreatyny oraz glikogenu. Między fibrylami znajdują się również pojedyncze komórki tłuszczowe, które służyć mogą jako dodatkowe paliwo energetyczne, aczkolwiek wolne kwasy tłuszczowe zużywane są jedynie w warunkach znacznego deficytu glukozy. Skurcz odbywa się dzięki ATP uzyskiwanemu zarówno w procesach aerobowych jak i w beztlenowej glikolizie zachodzącej w warunkach dużego zmęczenia mięśnia. Szacuje się, że ludzkie ciało zawiera w sumie około 639 mięśni

szkieletowych (występowanie części z nich jak na przykład m. długiego ręki cechuje zmienność osobnicza) (106).

### **Tkanka mięśniowa a tarczyca**

Hormony tarczycy wywierają bezpośredni wpływ na metabolizm i funkcję komórek mięśniowych, odpowiadają bowiem za regulację przemian metabolicznych tej tkanki. Wykazano, że zarówno ich nadmiar, jak i niedobór wpływają niekorzystnie na funkcję tkanki mięśniowej (107). Visser i wsp. udowodnili, że T3 za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych w komórkach mięśniowych reguluje ekspresję kilkuset genów sterujących metabolizmem mięśnia (108). Fizjologiczny poziom T3 odgrywa istotną rolę w regulacji tempa metabolizmu we wszystkich tkankach i narządach, także w tkance mięśniowej (109). Należy przy tym pamiętać, że aktywność hormonów tarczycy w tej tkance opiera się na współdziałaniu z innymi substancjami, takimi jak: insulina, glukagon, glikokortykosterydy, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF) i aminy katecholowe, co determinuje równowagę metaboliczną (110). Roli hormonów tarczycy w metabolizmie białek nie można więc rozpatrywać bez uwzględnienia ich współdziałania z innymi układami hormonalnymi. Trójiodotyronina w fizjologicznych stężeniach reguluje metabolizm białka w mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym (111, 112). Zaś jej wyższy poziom zwiększa rozpad białek w obrębie tej tkanki nawet o około 20-30%, co w perspektywie wiąże się z obniżeniem całkowitej zawartości protein w ustroju (113, 114). W stężeniach ponadfizjologicznych hormony tarczycy nasilają katabolizm, degradację tkanki mięśniowej i w konsekwencji zmniejszenie rezerw białka w organizmie. Podanie T3 głodującym zwierzętom zwiększa wydalanie związków azotowych będących produktem powyższych procesów. Już w



pierwszych fazach nadczynności tarczycy dochodzi do gwałtownego przyspieszenia uwalniania protein z mięśni (116, 117). Nieliczne dane z literatury wskazują na wzrost aktywności szlaku lizosomalnego degradacji białek w mięśniach w stanie hipertyreozy (118). Dla nadczynności tarczycy charakterystyczne jest również nasilenie ekspresji kanałów jonowych ( $\text{Ca}^{2+}$  ATP-aza oraz  $\text{Na}^{+}$   $\text{K}^{+}$  ATP-aza), czego konsekwencją jest przyspieszenie przemian energetycznych i efekt szybkiego zmęczenia. Udowodniono także, że leczenie nadczynności tarczycy bardzo szybko poprawia masę i funkcję mięśni szkieletowych (119).

Objawy mięśniowe stanowią jeden z klasycznych elementów niedoczynności tarczycy. Należą do nich osłabienie siły skurczu, osłabienie odruchów ścięgnistych, bóle mięśni (120). Jest to konsekwencją spadku aktywności enzymów mitochondrialnych odpowiedzialnych za produkcję energii w cyklu tlenowym (121-123). Efekt ten opisano jako dominujący głównie w pierwszym typie włókien mięśniowych - włóknach wolnokurczliwych, których metabolizm zależny jest tylko od przemian tlenowych (124). Powyższe zmiany wynikają z deficytu w zakresie bezpośredniego działania hormonów tarczycy na komórki mięśniowe, za pośrednictwem receptorów T3 zlokalizowanych na mitochondriach (125). Objawy miopatii wynikają także z osłabienia ekspresji genów izoform miozyny (126) oraz pompy sodowo - potasowej i wapniowej (127). Konsekwencją jest zmniejszenie metabolizmu mięśnia oraz znaczne zaburzenie jego funkcji, czego długofalowym efektem może być obniżenie siły skurczu (119). Wykazano natomiast, że leczenie niedoczynności tarczycy doprowadza do bardzo szybkiej poprawy funkcji i masy tej tkanki (119, 128).

Wpływ zaburzeń funkcji tarczycy na mięśnie niekoniecznie wynikać musi z działania samych hormonów. Udowodniono, że w przewlekłych autoimmunologicznych

chorobach tarczycy dochodzi również do produkcji przeciwciał skierowanych przeciw strukturom morfologicznym tej tkanki - miozynie, troponinie, mioglobinie (129).

### **Metody pomiaru tkanki mięśniowej**

Opracowano wiele metod pomiaru tkanki mięśniowej. Jedną z nich jest metoda antropometryczna - oparta na wyliczeniu powierzchni mięśniowej w oparciu o grubość fałdu skórniego i całkowitego obwodu ramienia. Na podstawie weryfikacji badania w tomografii komputerowej, szacuje się, że błąd wyliczenia może wynosić nawet 20-25%, jest to więc metoda orientacyjna (130). Mimo prób doskonalenia techniki badania, nie udało się jednak uzyskać zadowalającej dokładności pomiaru (131).

Inną stosowaną metodą było oznaczanie poziomu markerów metabolicznych mięśni; oparte na domniemaniu, że pewne substancje występują tylko w obrębie tej tkanki, ich poziom jest zawsze wprost proporcjonalny do masy mięśniowej oraz że markery te po uwolnieniu z tkanki nie ulegają przemianom metabolicznym. Pomiaru ilości tkanki mięśniowej dokonywano głównie w oparciu o poziom fosfokreatyny (132) oraz 3-metyl-histydyny (133) w dobowych zbiórkach moczu pacjentów. Okazało się jednak, że na dobowe wahania tych substancji, poza zmiennością osobniczą w zakresie ich metabolizmu, wpływają także m.in. dieta, jakość prowadzonych zbiórek, czy też czynność nerek.

Tomografia komputerowa – (CT, *computerised tomography*) oparta na pomiarze różnic w gęstości tkankowej wyrażonej w jednostkach Hounsfielda. Cechuje się ona znaczną dokładnością w miejscowym pomiarze, stosunku ilości mięśni do masy tkanki. Problematyczne okazuje się natomiast obliczenie całkowitej masy mięśniowej (134), wysoki koszt, czasochłonność oraz skutki zdrowotne dla chorego.

Bardzo precyzyjną metodą okazał się natomiast rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*). Badanie to bowiem opiera się zarówno na pomiarze różnic tkankowych od strony morfologicznej jak i funkcjonalnej. Ross i wsp. wykazali jego wysoką przydatność w monitorowaniu zmian masy mięśniowej obserwowanych w trakcie diety i intensywnego, regularnego wysiłku fizycznego (135). Badanie ilościowe i topograficzne tkanki mięśniowej za pomocą MRI nie nadaje się jednak do powszechnego, rutynowego użytku. Niewątpliwymi wadami są wysoki koszt, niska dostępność aparatury i znaczny czas trwania pomiaru.

Metoda densytometryczna (DXA) - wykorzystywana do skutecznego pomiaru gęstości tkanki kostnej, badana była także pod kątem przydatności w określaniu masy mięśni. Wykazano jej wysoką czułość w związku ze znaczną komponentą płynową tkanki mięśniowej (136).

Metodą szybką i tanią, o potencjale badania przesiewowego w zakresie analizy ilości tkanki mięśniowej, wydaje się być analiza oparta na bioimpedancji elektrycznej. Choć jej dokładność jest porównywalna z metodami obrazowymi (137), konieczne są dalsze badania nad jej przydatnością w monitorowaniu zmian masy tej tkanki w różnych stanach chorobowych (138).

### **Ghrelina a masa mięśniowa**

Tai i wsp. udokumentowali, że poziom ghreliny na czczo u zdrowych osobników nie koreluje z podstawową przemianą materii, lecz z masą mięśniową, co wydaje się sugerować związek hormonu z regulacją przemian białkowych w organizmie (139). Bertoli wykazał jednak, że u starszych zdrowych ludzi podstawowy poziom ghreliny na czczo jest wyższy u osobników z niższą masą beztłuszczową (FFM, *free fat mass*), której

główną komponentę stanowią mięśnie (140), co oznaczać może większą zależność hormonu od metabolizmu tkanki tłuszczowej. Lucidi ujawnił natomiast bezsprzeczną ujemną korelację hiperinsulinemii ze stężeniem ghreliny, potwierdza to niejako tezę o zmniejszeniu jej aktywności w stanie anabolicznym (141). Ghrelina jest ponadto sekretagogiem dla hormonu wzrostu (GH) - związku typowo anabolicznego. W warunkach głodzenia wzrost jej stężenia jest więc istotnym bodźcem do wyrzutu GH, co w konsekwencji nasilenia przyjmowania pokarmu powodować może budowanie masy tkankowej.

### **Tkanka kostna**

Zmiany metaboliczne notowane w chorobach tarczycy dotyczą również tkanki kostnej, charakteryzującej się bardzo intensywnym tempem przemian. Tkanka kostna to zmineralizowana tkanka łączna, której głównymi składnikami komórkowymi są osteoblasty pochodzące z komórek osteoprogenitorowych, odpowiedzialne za produkcję i przebudowę macierzy kostnej - osteoidu. Głównymi składnikami osteoidu są włókna kolagenowe oraz składniki mineralne: jony wapnia, magnezu i fosforany. Dojrzałe formy osteoblastów, nie produkujące już macierzy, to osteocyty. Innymi komórkami związanymi z przebudową kości są osteoklasty, wywodzące się z tej samej linii komórkowej co makrofagi. Odpowiadają one za resorpcję tkanki kostnej, którą wytworzą na nowo osteoblasty. Proces przebudowy kostnej trwa przez całe życie i oparty jest na wzajemnej współpracy osteoblastów i osteoklastów, zaś celem jest naprawa mikrouszkodzeń kości, a także utrzymanie prawidłowego bilansu gospodarki wapniowo-fosforanowej (144).

## **Rodzaje tkanki kostnej**

Wyróżnia się tkankę kostną gąbczastą - wypełniającą wnętrze większości kości długich kończyn w rejonach przynasad oraz kręgi, a także tkankę kostną zbitą - stanowiącą zewnętrzny, twarde pancerz zwiększający wytrzymałość mechaniczną tkanki. Kość gąbczasta zbudowana jest z układów beleczek, w przestrzeniach między nimi znajduje się natomiast szpik kostny oraz naczynia. Tkanka kostna zbita składa się z blaszek układających się wokół tzw. kanału Haversa, zawierającego naczynia i nerwy, formując osteon. Uważa się, że tkanka gąbczasta stanowi ok. 20% całkowitej masy kostnej, aczkolwiek jej objętość całkowita niemal dziesięciokrotnie przekracza objętość czterokrotnie cięższej tkanki kostnej zbitej (142-144).

## **Funkcja tkanki kostnej**

Najistotniejszym zadaniem kości jest formowanie rusztowania dla mięśni, narządów i tkanek miękkich. Wraz z mięśniami i aparatem więzadłowym stanowi także istotny element układu ruchu, a ze względu na swoją wytrzymałość stanowi aparat ochronny dla narządów wewnętrznych. Tkanka kostna uczestniczy aktywnie w regulowaniu gospodarki mineralnej, będąc głównym magazynem jonów wapniowych i fosforanowych. Ponadto ze względu na obecność szpiku kostnego czerwonego w obrębie kości gąbczastej, jest środowiskiem hemopoezy - uczestnicząc w procesie produkcji komórek układów biało- i czerwono-krwinkowego. Żółty szpik kostny jest natomiast źródłem wolnych kwasów tłuszczowych, uwalnianych w okresach deficytów energetycznych. Tkankę kostną traktować można również jako istotny element układu endokrynnego: kości produkują czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23), zmniejszający retencję fosforanów w nerkach. W kościach produkowana jest

osteokalcyna, traktowana jako marker obrotu kostnego, której działanie polega głównie na zwiększaniu resorpcji kostnej. Bierze ona również udział w regulowaniu gospodarki glukozowej - podnosi poziom insuliny we krwi, oraz zwiększa insulinowrażliwość (145).

### **Fizjologia przebudowy tkanki kostnej**

Pobudzanie osteoblastów do produkcji osteoidu zachodzi m.in. za pośrednictwem hormonów: wzrostu (GH), tarczycy (T3, T4) oraz płciowych (androgeny, estrogeny)(144). Substancje te stymulują osteoblast do zwiększonego wydzielanie osteoprotegryny, której fizjologiczną rolą jest inhibicja dojrzewania osteoklastów (146), co prawdopodobnie przeciwdziała osteoporozie. Do tej pory badano skuteczność syntetycznej osteoprotegryny w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz terapii zmian przerzutowych w kościach. Badano również jej potencjalne zastosowanie w przeciwdziałaniu utracie masy kostnej w wyniku braku obciążania kośćca, w trakcie lotów kosmicznych (147).

Proces budowy tkanki kostnej pozostaje w układzie wzajemnej równowagi z resorpcją tkanki, indukowaną przez osteoklasty. Do głównych czynników pobudzających ich aktywność i różnicowanie z komórek osteoprogenitorowych zalicza się witaminę D oraz parathormon, stymulujące osteoblast do produkcji ligandów dla osteoklastów oraz interleukiny 6. Te same hormony, które pobudzają produkcję osteoklastów, obniżają natomiast ilość osteoprotegryny. Niezwykle istotnym inhibitorem działania parathormonu jest kalcytonina wydzielana przez komórki C tarczycy i zmniejszająca aktywność osteoklastów w warunkach zwiększonej resorpcji kostnej.

## Hormony tarczycy a tkanka kostna

Działanie hormonów tarczycy na tkankę kostną jest niezwykle istotne zwłaszcza w procesie rozwoju, gdy dominuje efekt anaboliczny, prowadzący do wzrostu kośćca i uzyskania szczytowej masy kostnej. U dzieci, w stanach niedoczynności tarczycy dochodzi do opóźnienia rozwoju kości, tym samym do niedoboru wzrostu (149, 150), w nadczynności tarczycy notuje się natomiast przyspieszenie dojrzewania szkieletu (151). U dorosłych, prawidłowe poziomy T3 i T4 są niezbędne do odpowiedniej regulacji tempa obrotu kostnego, resorpcji tkanki i utrzymania jej prawidłowej gęstości (152).

Wyniki wielu badań wykazały, że zarówno stan nadczynności (153) jak i niedoczynności tarczycy (154) prowadzić mogą do zwiększenia ryzyka złamań. W hipertyreozie dochodzi do przyspieszenia obrotu kostnego z dysproporcją w zakresie resorpcji i odbudowy tkanki. Szacuje się, że na jeden cykl przebudowy kostnej przypada utrata nawet 10% masy tkanki (155). W niedoczynności tarczycy następuje znaczne wydłużenie faz przemian metabolicznych kości, co również wpływa niekorzystnie na jakość tkanki (152, 153).

Mechanizm działania T3 na kości nie jest jednak jeszcze do końca poznany. Wiadomo, że działanie trójjodotyroniny odbywa się za pomocą swoistego receptora alfa-TR, który w różnej ilości występuje na osteoblastach oraz komórkach zrębowych szpiku. Nie wykazano jednak jego obecności w osteoklastach (156), których działanie determinuje poziom obrotu kostnego. Istnieje szereg doniesień postulujących bezpośredni wpływ TSH na kości (157, 158), wciąż jednak brak ostatecznego wyjaśnienia istoty tej zależności (149). Dotąd, w warunkach *in vivo*, nie udało się udokumentować, czy zmiany kośćca wynikają z bezpośredniego działania na receptory

alfa- i beta-TR, oraz na receptor dla TSH, czy też z lokalnego współdziałania z innymi hormonami m.in. GH i IGF1 (156).

### **Metody pomiaru tkanki kostnej**

Głównym zaburzeniem obserwowanym u dorosłych cierpiących na choroby tarczycy jest osteoporoza, którą cechuje zarówno zmniejszenie masy i gęstości kości jak i zmiana jej mikroarchitektury. Ilościowy pomiar tkanki kostnej jest istotny tylko wtedy, jeśli oparty jest na oszacowaniu nie tyle masy, co gęstości tkanki kostnej, w miejscach typowych dla choroby. Tylko odpowiednia struktura daje kości pożądaną wytrzymałość i pozwala na pracę w znacznym obciążeniu. Powszechnie stosowane dziś metody bazują więc na pomiarze gęstości mineralnej kości (BMD; *bone mineral density*).

Densytometria (DXA) – jest najpopularniejszą metodą wykrywania osteoporozy i jej wczesnej postaci - osteopenii. Uznano ją za „złoty standard” w diagnostyce zaburzeń gęstości kości (148). Metoda ta nie naraża pacjenta na nadmierne promieniowanie gdyż aplikuje się badanemu dawkę promieniowania 10 razy mniejszą niż podczas rutynowego badania przeglądowego klatki piersiowej (159). Badanie jest szybkie i tanie, pozwala też na określenie dwóch podstawowych parametrów świadczących o gęstości kości: T-Score, który oznacza stosunek gęstości kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej; Z-Score, który jest stosunkiem gęstości mineralnej kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby w tym samym wieku. Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*), T-Score traktujemy jako realny wskaźnik zaawansowania osteoporozy u dorosłych kobiet, nie ma natomiast rekomendacji w badaniach mężczyzn i dzieci. Osteopenię rozpoznaje się, gdy jego wartość mieści się w granicach między -1.0 a -2.5, osteoporozę gdy T-Score wynosi



mniej niż -2.5 lub gdy u pacjentki wystąpiło tzw. złamanie patologiczne w miejscu typowym (160). W związku z innymi wartościami referencyjnymi gęstości kości u kobiet poniżej 50. roku życia i u mężczyzn, celem określenia zaawansowania zmian gęstości tkanki kostnej w tej grupie kierujemy się wskaźnikiem Z-Score i występowaniem innych czynników ryzyka (161).

Tomografia komputerowa – stosowana jest eksperymentalnie do pomiaru ilościowego i jakościowego tkanki kostnej. Wykazano liczne jej zalety w porównaniu do badania DXA. Pozwala na przykład na osobne oszacowanie gęstości kości zbitej i beleczkowej, w badaniu uzyskuje się dokładną wartość gęstości kości wyrażoną w mg/cm<sup>3</sup>; pomiaru można dokonać zarówno w kościach szkieletu osiowego jak i miejscach obwodowych, bez względu na kształt i wielkość kości; tkanki otaczające nie wpływają na jakość badania. Pomiar jest poza tym niezależny od wieku i płci pacjenta, diagnostyka nie opiera się więc na analizie wskaźników pośrednich jakimi są T-Score i Z-Score. Do głównych wad badania CT zaliczyć natomiast należy wysoką dawkę promieniowania, znaczny koszt sprzętu jak i pojedynczego pomiaru oraz brak standaryzacji metody (162).

Coraz większą popularność zyskuje badanie ultrasonograficzne kości piętowej. Do jego niewątpliwych zalet zaliczyć należy niski koszt, krótki czas wykonania, brak ograniczeń wiekowych dla pacjentów, brak obciążania promieniowaniem jonizującym. Jako, że kość piętowa zbudowana jest głównie z kości beleczkowatej, ilościowy pomiar gęstości kostnej precyzyjnie oddaje zmiany metaboliczne w kościach. Metoda ta wymaga jednak dalszych badań (162).

Istotną rolę przypisuje się też badaniom biochemicznym. Wykazano przydatność badania poziomu markerów degradacji kostnej; m.in. fragmentów łańcucha białkowego

kolagenu i substancji powstałych w wyniku działania katepsyn - enzymów aktywnych w procesie degradacji kostnej (163, 164).

Zgodnie z wytycznymi WHO do badań przesiewowych osteoporozy wykorzystuje się metodę DXA, które zaleca się kobietom po 65. roku życia oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka osteoporozy.

### **Tkanka kostna a ghrelina**

W wielu pracach wykazano pośredni wpływ ghreliny na konstrukcję tkanki kostnej, poprzez stymulację wydzielania hormonu wzrostu i somatomedyn (165-167). Fukushima i wsp. udowodnili, że ghrelina wpływa bezpośrednio na tkankę kostną, stymulując kościotworzenie i zwiększając gęstość mineralną kości. Odbywa się to za pośrednictwem receptora GHS-R1 występującego na osteoblastach (168). Poziom ghreliny koreluje więc z gęstością mineralną kości. Wyjątkiem są jednak pacjentki z anoreksją, u których notuje się skrajnie wysokie stężenia ghreliny, przy znacznie obniżonej masie kostnej (169). Wynika to najpewniej z braku suplementacji odpowiednich składników regulujących metabolizm kostny, w tym witaminy D i wapnia. Costa i wsp. udowodnili jednak, że także na osteoklastach dochodzi do ekspresji receptorów dla ghreliny. Prawdopodobnie istnieje więc bezpośrednia ścieżka stymulacji obrotu kostnego przez ghrelinę (170). Peptyd ten, jako sekretagog hormonu wzrostu, stymuluje także osteoklasty pośrednio, za pośrednictwem receptorów dla GH i IGF1 (171). W dużym, kohortowym badaniu Napoli i wsp. wykazali ponadto, że stężenie tego peptydu koreluje pozytywnie z masą kostną mierzoną przy użyciu bioimpedancji elektrycznej, tylko u zdrowych osobników, zwłaszcza kobiet. Wpływ ten dotyczy

głównie tkanki kostnej bełczkowej, charakteryzującej się wysokim poziomem przemian metabolicznych (172).

## Uwodnienie organizmu

Szacuje się, że średnia ilość płynów w organizmie dorosłego człowieka stanowi 55-60% całkowitej masy ciała. U noworodków wartość ta wynosić może nawet 75%, a największa fizjologiczna redukcja uwodnienia organizmu następuje do około 10. roku życia. Dla osób otyłych charakterystyczne jest niskie uwodnienie organizmu, nawet do 45% całkowitej masy ciała (173-175), wynikające z niskiej zawartości wody w tkance tłuszczowej (jeden procent jej ogólnej masy). Całkowitą ilość płynów (TBW, *Total Body Water*) w organizmie dzieli się, w zależności od ich rozkładu, na płyn wewnątrzkomórkowy (ICF, *Intracellular Fluid*) oraz pozakomórkowy (ECF, *Extracellular Fluid*).

ICF to całkowite uwodnienie wszystkich komórek organizmu. Stanowi od około 60% (176) do około 70% TBW (175). Płyn pozakomórkowy, którego ilość szacuje się na ok. 35% TBW, dzieli się na:

- A. Osocze, stanowiące ok. 1/5 objętości ECF. Szacuje się, że ciało przeciętnego, zdrowego człowieka o masie 70 kg zawiera około 3 litry osocza (176).
- B. Płyn tkankowy - stanowiący ok. 80% objętości ECF. Wypełnia on przestrzenie między komórkami i innymi strukturami budującymi tkanki. Zalicza się tu także płyny jelitowe, płyn mózgowo-rdzeniowy, otrzewnowy oraz wypełniający gałki oczne.

ECF zawiera znacznie więcej jonów sodu niż płyn wewnątrzkomórkowy i znacznie mniej jonów potasu. Szacuje się, że prawie cała pula jonów potasu ustroju

znajduje się wewnątrz komórek. Objętość ECF to ok. 15 litrów, w tym trzy litry osocza i 12 litrów płynów tkankowych (177).

### **Dystrybucja płynów w organizmie**

Jak opisano powyżej, skład jonowy ECF i ICF istotnie się różni. Płyn wypełniający przestrzeń wewnątrz komórek zawiera również znaczną ilość makromolekuł takich jak proteiny oraz kwasy nukleinowe (178). Znaczne różnice w osmolalności oraz dysproporcja jonowa obu przestrzeni, w kooperacji z pompą sodowo-potasową, pozwalają na prawidłowe funkcjonowanie komórek i organelli w nich zawartych (178). Obok aktywności pompy sodowo-potasowej, umożliwiającej aktywne przesunięcie jonów sodu i chloranów poza komórkę, kosztem jonów potasowych wnikających do jej wnętrza, w osmoregulacji uczestniczą też inne układy sterujące, jak np. układ kanałów wapniowych (179). Po pobudzeniu przez odpowiedni bodziec, np. hormon, jony wapnia wnikają zgodnie z gradientem stężeń do komórki, co umożliwia uruchomienie innych protein sygnałowych np. kinazy białkowej C, która poprzez inicjację ekspresji genów steruje określonymi funkcjami komórki (180). Odpowiedni układ jonowy po obu stronach błony cytoplazmatycznej umożliwia więc nie tylko zachowanie prawidłowego rozkładu płynów, ale odpowiada także za regulację funkcji poszczególnych komórek.

### **Równowaga wodno-elektrolitowa ustroju**

Do prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczna jest odpowiednia ilość wody całkowitej. Jak wiadomo, deficyt pobierania płynów prowadzi do zgonu już po kilku dniach, a nawet utrata jednego do dwóch procent wody może doprowadzić do zauważalnych, negatywnych zmian funkcji organizmu. Zapotrzebowanie na wodę wynosi od 4% masy ciała/24h u dorosłych, do aż 10%/24h u niemowląt (181).

Gospodarka wodna ustroju musi pozostać zbilansowana. Objętości wydalonego moczu odpowiada ilość wcześniej wypitych płynów, co regulowane jest przez odpowiednie układy hormonalne. Za wydalanie wody odpowiadają układy: moczowy, pokarmowy i oddechowy. Przez oddychanie i pocenie się tracimy około jeden do półtora litra płynów, przez przewód pokarmowy natomiast około 0,1-0,2 litra (181). Wartości te nie podlegają bezpośredniej regulacji. Funkcja układu moczowego i objętość wydalanego moczu zależne są natomiast od wielu mechanizmów. Dostarczanie wody do organizmu również podlega modyfikacji. Główny ośrodek sterujący uczuciem pragnienia znajduje się w podwzgórzu (182). Bodźcem pobudzającym pragnienie jest stymulacja osmoreceptorów ośrodkowych przez wzrost ciśnienia osmotycznego osocza (183). Ocenia się, że tylko 50% TBW pochodzi z przyjętych płynów, reszta dostarczana jest z pożywieniem oraz powstaje w wyniku przemian biochemicznych organizmu. Wydalanie wody regulowane jest natomiast przez modulowaną aktywność dwóch głównych układów hormonalnych – wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone*) oraz aldosteronu. ADH za pośrednictwem akwaporyn wbudowywanych w kanaliki nerkowe oraz dzięki stymulacji resorpcji zwrotnej mocznika, powoduje zwiększenie osmolalności przestrzeni śródmiąższowej nerki i uaktywnia resorpcję zwrotną wody w kanalikach nerkowych. Poza nerką ADH pobudza ośrodek pragnienia i działa stymulująco na drugi z hormonów regulujących gospodarkę wodną – aldosteron (184). Niedobór wazopresyny prowadzi do moczówki prostej centralnej, objawiającej się nadmiernym wydalaniem rozcieńczonego moczu (185). Konsekwencją może być znaczne odwodnienie organizmu. Aldosteron natomiast, przy ścisłej współpracy z reniną i angiotensyną (układ RAA), uaktywnia się w stanie niskiej zawartości substancji osmotycznie czynnych w osoczu, powoduje resorpcję zwrotną sodu i wydalanie potasu w kanalikach nerkowych,

przywracając odpowiednią różnicę osmolalności między komórkami a przestrzenią pozakomórkową. Angiotensyna II stanowi natomiast jeden z głównych stymulatorów ośrodka pragnienia. W regulacji poziomu sodu w osoczu bierze także udział produkowany w sercu przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANF, *atrial natriuretic factor*), zwiększający wydalanie sodu w nerkach w warunkach przewodnienia i przeciążenia układu krążenia (186).

### **Hormony tarczycy a uwodnienie ustroju**

Konsekwencją niedoboru bądź nadmiaru hormonów tarczycy są także liczne zaburzenia regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej. Fakt ten jest pochodną wielu zmian rejestrowanych w funkcji układu krążenia, filtracji kłębuszkowej czy resorpcji zwrotnej elektrolitów i wody w kanalikach nerkowych (187). Niedoczynność tarczycy charakteryzuje wzrost retencji płynów, czego skutkiem jest między innymi uogólniony obrzęk tkanek, dawniej opisywany jako obrzęk śluzowaty (188). Przyczyny tego zjawiska upatruje się m.in. w podwyższonym poziomie ADH, obniżonym ANF i osłabieniu funkcji układu RAA (189), czego konsekwencją jest hiponatremia (190). Przewodnienie ustroju wynika także ze zmniejszenia rzutu minutowego serca oraz zwiększenia oporu obwodowego, co skutkuje redukcją filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) i retencją płynów (191). W niedoczynności tarczycy stwierdza się również zmniejszenie resorpcji zwrotnej jonów sodu w kanalikach nerkowych bliższych (192), co prowadzi do wzrostu ich wydalania z moczem i nasila hiponatremię, której efektem jest uogólniony obrzęk tkankowy. W hipotyreozy wykazano również istotny przyrost poziomu osoczowej kreatyniny, zarówno u dorosłych (193), jak i u dzieci (194), wynikający najprawdopodobniej ze zmniejszenia filtracji kłębuszkowej.

Retencja płynów i nadmierne ich gromadzenie poza światłem naczyń krwionośnych wynikają również ze zwiększonej produkcji hydrofilnych glikozaminoglikanów (GAG) oraz ich dystrybucji w różnych tkankach (195). Powoduje to klasyczne objawy obrzęków zlokalizowanych szczególnie na twarzy, policzkach, powiekach, grzbietowej powierzchni rąk i stóp oraz na brzuchu. W odróżnieniu od obrzęków towarzyszących innym chorobom, jak na przykład niewydolność krążenia, marskość wątroby, zespół nerczycowy czy stany zapalne, w niedoczynności tarczycy po ucisku nie występuje dółek typowy dla wyżej wymienionych schorzeń. Nie udało się dotąd ostatecznie wyjaśnić bezpośrednich przyczyn opisanych zjawisk, wiadomo jednak, że leczenie niedoczynności tarczycy w krótkim czasie niweluje wymienione odchylenia (196).

W nadczynności tarczycy obserwuje się natomiast wzrost GFR, czego konsekwencją jest zmniejszenie poziomu osoczowej kreatyniny (197). Opisuje się także istotne zmiany hemodynamiczne: zwiększenie minutowego rzutu serca i zmniejszenie oporu obwodowego, co wydaje się być skutkiem wzrostu ogólnego metabolizmu ustroju oraz próbą pozbycia się przez organizm nadmiaru generowanego ciepła (198). Również gospodarka jonowa ustroju zostaje zaburzona w hipertyreozie. Obserwuje się nieznaczne zwiększenie ilości jonów sodu, przy jednoczesnym zmniejszeniu poziomu potasu w osoczu (199). Udowodniono ponadto, że dochodzi również do wzrostu uwodnienia przestrzeni pozakomórkowych, kosztem słabiej uwodnionych komórek (200). Powyższe zaburzenia zostają jednak szybko zneutralizowane w wyniku leczenia preparatami lewotyroksyny (201).

## Metody pomiaru uwodnienia organizmu

Obecnie najdokładniejszymi sposobami pomiaru TBW są metody oparte o analizę spektrometrii FA-MS (*flowing afterglow – mass spectrometry*) z wykorzystaniem deuteru (tzw. „ciężkiej wody”), tlenku deuteru, lub trytu (jednego z izotopów wodoru). Substancje te zostają przyjęte przez pacjenta w formie doustnej. W oparciu o zmianę stosunku zawartości deuteru w wydychanym powietrzu lub stopień jego rozcieńczenia w osoczu, przy udziale analizatora FA-MS można określić ilość TBW z dokładnością do 0,9-1,0 litra (202).

Przy użyciu innych substancji (m.in. izotopów sodu i chloru), a w ostatnich latach także bromu, istnieje możliwość oszacowania ECW (203-205). ICW oblicza się natomiast w oparciu o różnice w zmierzonych TBW i ECW. Opisane powyżej metody nie mogą jednak służyć jako badania przesiewowe, gdyż są czasochłonne, nieekonomiczne, a odpowiednia aparatura dostępna jest tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach naukowych.

Podstawową metodą wykorzystywaną do monitorowania zmian w uwodnieniu organizmu jest pomiar masy ciała w odpowiednich odstępach czasowych (206). Metoda ta służyć może jednak jedynie jako pośrednie narzędzie monitorujące zmiany w uwodnieniu.

Bardziej przydatna wydaje się bioimpedancja elektryczna - metoda szybka, tania i nieinwazyjna, która z powodzeniem służyć może do określenia podstawowych poziomów TBW, ECW, ICF oraz pozwala na monitorowanie zmian powyższych parametrów w określonych odstępach czasu, w różnych okresach leczenia. Wykazano jej wysoką użyteczność w pomiarze uwodnienia ustroju zarówno u dorosłych (207), jak i u dzieci (208), a także w różnych jednostkach chorobowych (209).



## **Uwodnienie organizmu a ghrelina**

Jak dotąd nie opisano jednoznacznego wpływu ghreliny na gospodarkę wodno-elektrolitową oraz bilans wodny organizmu. W jednym z badań, w grupie osób przyjmujących syntetyczną ghrelinę doustnie, wykazano wzrost stosunku ICW/ECW, co wynikało najprawdopodobniej z przyrostu uwodnionej tkanki mięśniowej (210). W badaniach eksperymentalnych na szczurach zarejestrowano wpływ ghreliny na ośrodek pragnienia w centralnym układzie nerwowym. Dożylne jej podanie w warunkach odwodnienia obniżało pragnienie, prawdopodobnie przez zmniejszenie wrażliwości na angiotensynę II – będącej jednym z głównych aktywatorów ośrodka pragnienia (211, 212). Najnowsze badania ujawniły ponadto, że wpływ ghreliny na regulację aktywności ośrodka pragnienia związany jest także z natremią osocza. Dokładny mechanizm powyższych zjawisk nie został jednak ostatecznie poznany (213).

## **II. Założenia i cel pracy**

Jedną z najważniejszych funkcji fizjologicznych gruczołu tarczowego jest regulacja przemian metabolicznych organizmu. Jako, że receptory jądrowe dla T3 znajdują się we wszystkich tkankach, zmiany tempa metabolizmu charakterystyczne dla zaburzeń funkcji tarczycy znajdują swoje odzwierciedlenie w składzie ciała.

Polipeptyd ghrelina, poprzez swoje działanie stymulujące łaknienie, reguluje dowóz substratów energetycznych potrzebnych do prawidłowego funkcjonowania i budowy poszczególnych tkanek. Jak się okazuje, w stanie hipermetabolicznym jakim jest nadczynność tarczycy, stężenia oreksogennej ghreliny są niskie, zaś masa poszczególnych tkanek maleje, mimo nasilonego łaknienia. W niedoczynności tarczycy obserwuje się zależności przeciwne.

Zrozumienie powiązań między dynamicznymi zmianami stężenia hormonów tarczycy, ghreliny oraz ilości poszczególnych składników tkankowych wnieść może nową wiedzę dotyczącą etiologii zaburzeń metabolicznych typowych dla chorób tarczycy. Poprzez ilościową analizę składu ciała możliwe będzie określenie zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, monitorowanie skuteczności terapii oraz stanu poprawy zdrowia (osiągnięcia prawidłowych proporcji tkankowych). Korelacja stężenia ghreliny z masą poszczególnych tkanek, na kolejne etapach leczenia umożliwić może wyjaśnienie jej roli w procesach metabolicznych.

Celem pracy była analiza składu ciała za pomocą metody bioimpedancji elektrycznej, a także korelacja uzyskanych wyników ze stężeniem ghreliny oraz poziomem hormonów tarczycy i poszczególnych frakcji lipidowych w wyselekcjonowanych grupach chorych:

- 1) Z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa lub wola guzkowego nadczynnego
  - a) W momencie rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia tyreostatykami
  - b) W trakcie terapii tyreostatykami i po leczeniu radiojodem ( $^{131}\text{I}$ )
  - c) W stadium eutyreozy
- 2) Z niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto lub u chorych po terapii jodem promieniotwórczym
  - a) W momencie rozpoznania choroby i rozpoczęcia terapii lewotyroksyną
  - b) W trakcie terapii
  - c) W stadium eutyreozy

### **III. Materiał i metody**

Grupa badana obejmowała 70 pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (42 z hipotyreozą, 28 z hipertyreozą) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz leczonych w przyklinicznej Poradni Endokrynologii w okresie między początkiem 2011 roku a połową 2012 roku. (tabela 1).

#### **III.1. Grupa z nadczynnością tarczycy**

Do grupy tej włączono 28 chorych z pełnoobjawową nadczynnością tarczycy w przebiegu wola guzkowego nadczynnego i choroby Gravesa-Basedowa. Po wstępnej kwalifikacji do badania na podstawie objawów klinicznych typowych dla hipertyreozy, przeprowadzano pełną diagnostykę biochemiczną oraz ultrasonograficzną, a następnie włączono leczenie. Po krótkotrwałej terapii lekami przeciwtarczycowymi (Thiamazole Merck/Thyrozol w odpowiedniej dawce) i uzyskaniu normalizacji stężenia hormonów tarczycy, pacjenci kierowani byli na dalsze leczenie jodem promieniotwórczym lub na zabieg tyreoidektomii (w zależności od wskazań). Ostatecznej analizie, będącej przedmiotem prezentowanej pracy, poddano 18 chorych, u których w toku ostatniej, trzeciej wizyty kontrolnej stwierdzono eutyreozę. Dane uzyskane z analizy pozostałych 10 pacjentów włączonych do badania nie zostały wykorzystane w dalszych obliczeniach. Na skutek radykalnej terapii u 8 z 18 ostatecznie analizowanych pacjentów nastąpiła niedoczynność tarczycy, wobec czego w toku kolejnych wizyt konieczne było rozpoczęcie leczenia substytucyjnego preparatem lewotyroksyny.

### III.2. Grupa z niedoczynnością tarczycy

W grupie tej zgromadzono 42 pacjentów z jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto oraz hipotyreozą stwierdzaną u pacjentów przyjętych do Poradni na badania kontrolne po leczeniu ablacyjną dawką jodu promieniotwórczego. Zarówno w jednej jak i drugiej podgrupie chorych przeprowadzono pełną diagnostykę biochemiczną, ultrasonograficzną oraz rozpoczęto leczenie preparatem lewotyroksyny w dawce wstępnej, oszacowanej na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Stosowana dawka leku była następnie modyfikowana w trakcie kolejnych wizyt monitorujących, zależnie od stanu klinicznego pacjenta oraz aktualnego stężenia TSH, fT3, fT4. Ostatecznie, w trakcie ostatniej wizyty kontrolnej, eutyreozę wykazano u 27 chorych i ta grupa poddana została ostatecznej analizie będącej przedmiotem niniejszej rozprawy. W tabeli nr 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną i biochemiczną badanych grup pacjentów z nadczynnością tarczycy i niedoczynnością tarczycy, opracowaną w momencie rozpoznania choroby i włączenia do badania (wizyta nr I).

**Tab.1 Charakterystyka badanych grup pacjentów. (średnia  $\pm$  SD).**

	Nadczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
<b>Liczebność (n)</b>	18	27
<b>Wiek (lata)</b>	38,3 $\pm$ 12,7	46,1 $\pm$ 16,4
<b>Płeć (k/m)</b>	14/4	19/8
<b>TSH (uIU/ml)</b>	0,011 $\pm$ 0,005	86,991 $\pm$ 28,933
<b>fT3 (pmol/l)</b>	27,12 $\pm$ 12,83	2,42 $\pm$ 0,99
<b>fT4 (pmol/l)</b>	60,05 $\pm$ 26,33	4,32 $\pm$ 2,23

Wzór informacji dla osób biorących udział w badaniu oraz wzór zgody na uczestnictwo zostały zamieszczone na stronie 175.

### **III.3. Metodyka badań**

Procedura badawcza składała się z wizyty wstępnej oraz wizyt kontrolnych powtarzanych co 12-16 tygodni, w trakcie których monitorowano towarzyszące terapii dynamiczne zmiany składu ciała, oraz odpowiednie parametry biochemiczne. Podczas pierwszej wizyty przeprowadzono pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, na podstawie których analizowano stan kliniczny pacjenta oraz weryfikowano decyzję o włączeniu do badania. Dalszej analizie nie podlegali chorzy z rozpoznaniem niewydolności nerek, wątroby, niewydolności krążenia, cukrzycy, ostrego i przewlekłego procesu zapalnego, czy innych ciężkich stanów, które w istotny sposób mogłyby wpływać na łaknienie, stan metaboliczny organizmu i skład tkankowy ciała. Po wstępnej kwalifikacji, przeprowadzono pełen proces diagnostyczny (badania biochemiczne, badanie USG, badanie składu ciała metoda BIA) oraz rozpoczęto leczenie. Kolejne wizyty monitorujące prowadzono co 12-16 tygodni, w zależności od tolerancji leczenia oraz obecności zdarzeń niepożądanych.

### **III.4. Protokół postępowania w trakcie wizyty**

- A. Pełne badanie przedmiotowe i podmiotowe
- B. Badania biochemiczne wykonywane celem określania aktualnego stanu czynnościowego tarczycy obejmowały pomiar stężeń tyreotropiny (TSH), wolnej trójjodotyroniny (fT3) i wolnej tyroksyny (fT4) metodą elektrochemiluminescencyjną przy użyciu aparatu Hitachi COBAS e 601. Nadczynność tarczycy definiowano na

podstawie podwyższonego stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT3 > 6,80 pmol/l; fT4 > 21,5 pmol/l) przy obniżonym stężeniu TSH (< 0,27 uU/ml). Niedoczynność tarczycy rozpoznawano w przypadku obniżonego stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT3 < 3,95 pmol/l; fT4 < 11 pmol/l) i podwyższonego stężenia TSH (> 4,5 uU/ml).

Ponadto, jako badanie uzupełniające, metodą radioimmunologiczną oznaczano miana przeciwciał przeciwtarczycowych - przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb); przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO); przeciwko tyreoglobulinie (aTG). Do badania użyto zestawu komercyjnego Brahms Diagnostica, Berlin, Germany. Powyższych parametrów nie analizowano natomiast w ramach prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Oznaczanie stężenia ghreliny wymagało spełnienia ściśle określonych warunków. Krew pobierano rano, na czczo, w ilości 10 ml z żyły łokciowej do probówki zawierającej inhibitory proteaz osoczowych (aprotyninę i kwas etylenodiaminotetraoctowy - EDTA). Materiał umieszczany w naczyniu z łożnią lodową poddany został następnie odwirowaniu w chłodzonej wirówce. Tak przygotowane próbki przechowywano w temperaturze - 70 °C do - 80 °C do czasu przeprowadzenia oznaczeń radioimmunologicznych. Ostateczne badanie wykonano przy użyciu komercyjnego zestawu zawierającego przeciwciała poliklonalne przeznaczonego do oznaczania stężenia ghreliny całkowitej (Range 10 - 1280 pg/ml; Phoenix Pharmaceuticals Inc., nr katalogowy RK-031-30).

Dodatkowo, u każdego chorego oznaczano stężenie białka C-reaktywnego celem wykluczenia stanu zapalnego, mogącego wpływać na skład ciała. Badano również stężenia cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej gęstości, lipoprotein wysokiej gęstości oraz triacylogliceroli. Krew do analizy powyższych parametrów pobierano z żyły łokciowej (10ml) do probówki zawierającej EDTA. Ostateczne badanie stężenia CRP

wykonywano przy użyciu zestawu zawierającego przeciwciała monoklonalne przeciw ludzkiemu CRP (metoda immunoturbidometryczna ze wzmocnień cząsteczkami lateksu). Do oznaczenia poziomu poszczególnych frakcji lipidowych zastosowano natomiast metodę enzymo-kalorymetryczną. Powyższe oznaczenia przeprowadzono przy użyciu odczynników firmy Roche.

C. Badania obrazowe tarczycy wykonywano przy użyciu nowoczesnego aparatu Aixplorer Supersonic Imagine z głowicą o częstotliwości 7,5 Mhz. Standardowe badanie obejmowało pomiar objętości tarczycy, oraz uzupełniająco obrazowanie naczyniowe metoda Doppler'a, a w przypadku stwierdzenia obecności zmian ogniskowych elastografię i biopsję cienkoigłową (badania te nie podlegały analizie w mojej rozprawie doktorskiej).

D. Analiza składu ciała metodą bioimpedacji elektrycznej (BIA) prowadzono przy użyciu aparatu Tanita MC 180-MA II dzięki uprzejmości zespołu Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej UM w Poznaniu (Kierownik: Prof. dr hab. Henryk Wysocki).

Działanie aparatu polega na zliczaniu całkowitej rezystancji (oporu elektrycznego) tkanek, przez które przepuszczany jest prąd elektryczny o niewielkim natężeniu ( $<0,1$  mA). Na całkowity, mierzony opór tkankowy składają się rezystancja, czyli opór czynny, właściwy poszczególnych tkanek i reaktancja, czyli opór pojemnościowy (bierny), wynikający z budowy i funkcji błon komórkowych. Poszczególne tkanki, w związku z odmienną budową tworzących je komórek, prezentują przewagę rezystancji lub reaktancji. I tak, tkanka tłuszczowa posiada niskie uwodnienie, wykazuje więc znaczny opór czynny, podobnie jak posiadające dużą objętość płyny pozakomórkowe. Pozostałe tkanki zawierają natomiast wysoce uwodnione komórki, które zachowują się jak kondensatory, prezentują więc wysokie wartości reaktancji na



swoich błonach komórkowych. Impedancja elektryczna to wektorowa suma rezystancji i prostopadłej do niej reaktancji, wyliczana na podstawie wzoru. Wartości oporu całkowitego organizmu oraz jego pojemność elektryczna oszacowane zostały na podstawie danych statystycznych dla płci, wieku, rasy, stanu zdrowia (214).

Badanie BIA polega na przesłaniu prądu o niewielkim natężeniu pomiędzy elektrodami przyłożonymi do określonych części ciała. Na podstawie zmierzonych wartości rezystancji i reaktancji analizator oblicza wartości bioimpedancji i odnosi je do znanych wartości empirycznych. Dla potrzeb metody przyjmuje się, że ciało składa się z pięciu walców: czterech kończyn i tułowia, elektrody przykładają się z reguły w czterech przeciwnych lokalizacjach (system tetrapolarny) (53). Rzadziej stosuje się metodę dwu- lub dokładniejszą ośmioelektrodową – użytą w niniejszym badaniu.

W metodzie BIA wykorzystuje się prąd elektryczny o określonej częstotliwości. Odpowiednio niskie jej wartości uniemożliwiają przenikanie prądu przez barierę błon komórkowych działających jak izolator, podczas gdy zwiększenie częstotliwości powoduje, że komórki zachowują się jak kondensator – zjawisko to wykorzystuje się do obliczenia masy całkowitej wody poza- oraz wewnątrzkomórkowej. Przy częstotliwości 50 kHz, która jest najczęściej stosowana, prąd przenika przez obie składowe.

Analizator składu ciała Tanita MC 180 MA II w pierwszym etapie badania ustala całkowitą masę pacjenta, a następnie na podstawie wprowadzonej wartości wzrostu oblicza wskaźnik BMI. Dzięki zastosowaniu 8 elektrod w systemie tetrapolarnym i prądu o różnych częstotliwościach od 5 do 500 kHz możliwe jest obliczenie masy wody pozakomórkowej oraz jej stosunku do masy wody całkowitej. Odpowiednie przekształcenie matematyczne umożliwia ponadto obliczenie masy wody wewnątrzkomórkowej, która decyduje o całkowitej masie komórkowej organizmu (BCM

- *body cell mass*). Masa tkanki tłuszczowej obliczana jest w przybliżeniu przez odjęcie od masy ciała tak zwanej masy beztłuszczowej (FFM- *free fat mass*) czyli sumy BCM, TBW i niewielkiej masy kostnej (TBM, *total bone mass*).

Analizator składu ciała Tanita MC 180-MA II umożliwia odczyt następujących parametrów:

1. Całkowita masa ciała (TBM, *total body mass*)
2. Indeks masy ciała (BMI, *body mass index*)
3. Masa tkanki mięśniowej w kg (MM, *muscle mass*)
4. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w % (% FC, *% fat content* )
5. Masa tkanki tłuszczowej w kg (FM, *fat mass*)
6. Procentowa zawartość wody w organizmie w % (% TBW, *% total body water*)
7. Masa wody zewnątrzkomórkowej w kg (ECW, *extracellular fluid*)
8. Masa wody wewnątrzkomórkowej w kg (ICW, *intracellular fluid*)
9. Masa kości w kg (BM, *bone mass*)
10. Wskaźnik trzewnej tkanki tłuszczowej (VFI, *visceral fat index*)
11. Wskaźnik podstawowej przemiany materii w kcal (BMR, *basal metabolic rate*)

Każde badanie zawiera także segmentowy odczyt z każdej kończyny, którego analiza nie jest związana z treścią niniejszego doktoratu.

Zastosowanie czterech częstotliwości zmieniających się podczas badania umożliwia:

1. Znaczną powtarzalność i dokładność pomiarów
2. Obiektywny pomiar bezpośrednio po intensywnym wysiłku fizycznym
3. Wysoką dokładność analizy składu ciała dla każdej kończyny oraz tułowia
4. Diagnostykę zmian w stanie nawodnienia i masie komórkowej badanej osoby

1. Oszacowanie, czy przyrost całkowitej masy ciała wynika głównie z przyrostu beztłuszczowej masy ciała, czy z zatrzymania płynów w organizmie

D. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica 10.0. Do oceny rozkładu badanych zmiennych stosowano test Shapiro-Wilka. W celu oszacowania różnic analizowanych danych między kolejnymi trzema wizytami kontrolnymi, wykorzystano test ANOVA Friedmanna, z analizą post-hoc testem Dunna do wielokrotnych porównań. Do oceny korelacji użyto testu korelacji rang Spearmana. Za poziom istotności przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

E. Wszystkie powyższe metody jak i protokół postępowania w trakcie badania, uzyskały akceptację Lokalnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 161/11 z dnia 17.02.2011r).

## **IV.Wyniki**

W obu grupach pacjentów przeprowadzono analizę parametrów biochemicznych oraz badanie składu ciała metodą BIA na każdej z trzech wizyt kontrolnych.

### **IV.1.Wyniki w grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy**

#### **a). Zmiany parametrów biochemicznych.**

W grupie chorych z nadmiarem hormonów tarczycy, po nie krótszym niż trzy miesiące okresie terapii lekami przeciwtarczycowymi, odnotowano statystycznie istotne różnice w zakresie stężeń TSH, fT3, fT4, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL (tabela 2), ghreliny (tabela 2, rycina 1)( $p < 0,05$ ). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie powyższych parametrów, w okresie między trzecim a szóstym miesiącem terapii. ( $p > 0,05$ )(tabela 2).

#### **b). Zmiany składu ciała.**

Po co najmniej trzech miesiącach terapii, podczas drugiej wizyty kontrolnej, wykazano statystycznie wyższe wartości masy ciała i BMI ( $67,3 \pm 13,9$  kg vs.  $64,16 \pm 13,16$  kg;  $23,8 \pm 5,1$  kg vs.  $22,97 \pm 4,79$  kg) ( $p < 0,0001$ ) (tabela 3, ryciny 2 i 3), jednak żaden z parametrów składu ciała rozpatrywany osobno nie różnił się statystycznie istotnie od pomiaru z początku terapii. Ponadto odnotowano dalszy wzrost powyższych parametrów w trakcie trzeciej wizyty, po co najmniej 6 miesiącach leczenia, w okresie

eutyreozy. Nie były to jednak wartości statystycznie istotne. Należy ponadto zaznaczyć, że test nieparametrycznej wariancji Friedmanna wskazał na istnienie statystycznie istotnych różnic w zakresie wartości współczynnika tłuszczu trzewnego między wizytami kontrolnymi ( $4,22 \pm 3,7$  vs.  $4,67 \pm 3,88$  vs.  $4,89 \pm 4,22$ ,  $p=0,03$ ) (rycina 4). Dokładna lokalizacja różnic między średnimi rang mierzonego parametru okazała się jednak niemożliwa, z uwagi na niewystarczającą moc testu wielokrotnych porównań typu post-hoc wg Dunna. Ostateczne rozstrzygnięcie problemu będzie możliwe po zebraniu większej ilości materiału badawczego.

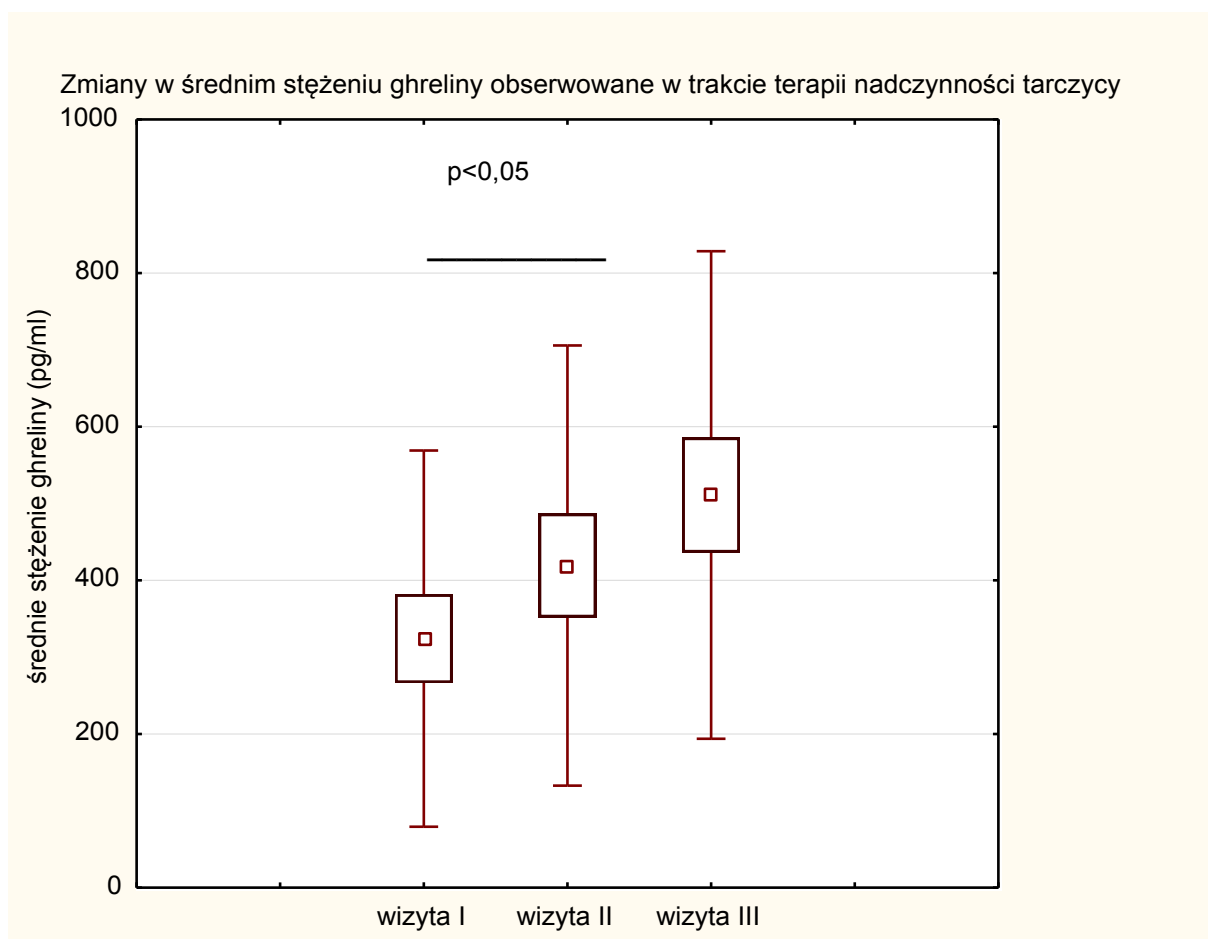
Po około 6 miesiącach terapii, wykazano statystycznie istotne wyższe wartości następujących parametrów: beztłuszczowej masy ciała ( $51,19 \pm 9,76$  kg vs.  $49,2 \pm 9,64$  kg;  $p<0,05$ ) (tabela 3, rycina 5), masy mięśniowej ( $48,7 \pm 9,35$  kg vs.  $46,7 \pm 9,18$  kg;  $p<0,05$ ) (tabela 3, rycina 6), wody pozakomórkowej ( $15,48 \pm 2,75$  kg vs.  $14,92 \pm 2,66$  kg;  $p<0,05$ ), masy kostnej ( $2,59 \pm 0,45$  kg vs.  $2,48 \pm 0,45$  kg;  $p<0,05$ ) (tabela 3, rycina 7), procentowej zawartości tkanki tłuszczowej ( $25,02 \pm 9,18$  % vs.  $22,45 \pm 9,78$  %;  $p<0,05$ ) (tabela 3, rycina 8). W okresie tym zaobserwowano natomiast niższe wartości procentowej zawartości wody ( $53,22 \pm 7,12$  % vs.  $54,39 \pm 7,13$  %;  $p<0,05$ ).

W trakcie kolejnych wizyt nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie masy wody wewnątrzkomórkowej ( $p>0,05$ ).

**Tab.2. Wartości parametrów biochemicznych chorych z nadczynnością tarczycy w okresie rozpoznania choroby (wizyta I), w trakcie leczenia (wizyta II), oraz po osiągnięciu eutyreozy (wizyta III)(średnia ± SD). Pogrubioną czcionką zaznaczono średnie wartości parametrów różniących się statystycznie istotnie (p<0,05).**

	<b>Wizyta I</b>	<b>Wizyta II</b>	<b>Wizyta III</b>
<b>TSH (uIU/ml)</b>	<b>0,011 ± 0,005</b>	<b>9,773 ± 18,234</b> (p<0,05)	2,433 ± 3,844
<b>fT3 (pmol/l)</b>	<b>27,1 ± 12,8</b>	<b>8,5 ± 9,4</b> (p<0,05)	5,1 ± 1,3
<b>fT4 (pmol/l)</b>	<b>60,0 ± 26,3</b>	<b>14,4 ± 11,5</b> (p<0,05)	16,1 ± 3,5
<b>Cholesterol (mg/dl)</b>	<b>156,5 ± 39,6</b>	<b>216,0 ± 58,2</b> (p<0,05)	213,0 ± 47,4
<b>HDL(mg/dl)</b>	<b>54,1 ± 13,7</b>	<b>69,1 ± 21,5</b> (p<0,05)	69,5 ± 17,0
<b>LDL(mg/dl)</b>	<b>85,4 ± 28,7</b>	<b>128,8 ± 49,0</b> (p<0,05)	123,9 ± 39,9
<b>Ghrelina (pg/ml)</b>	<b>324,2 ± 244,8</b>	<b>419,3 ± 286,5</b> (p<0,05)	511,2 ± 317,3

**Rycina 1. Zmiany w stężeniu ghreliny obserwowane w trakcie wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych z powodu nadczynności tarczycy (średnia  $\pm$  SD). Istotnie wyższe stężenie ghreliny wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**

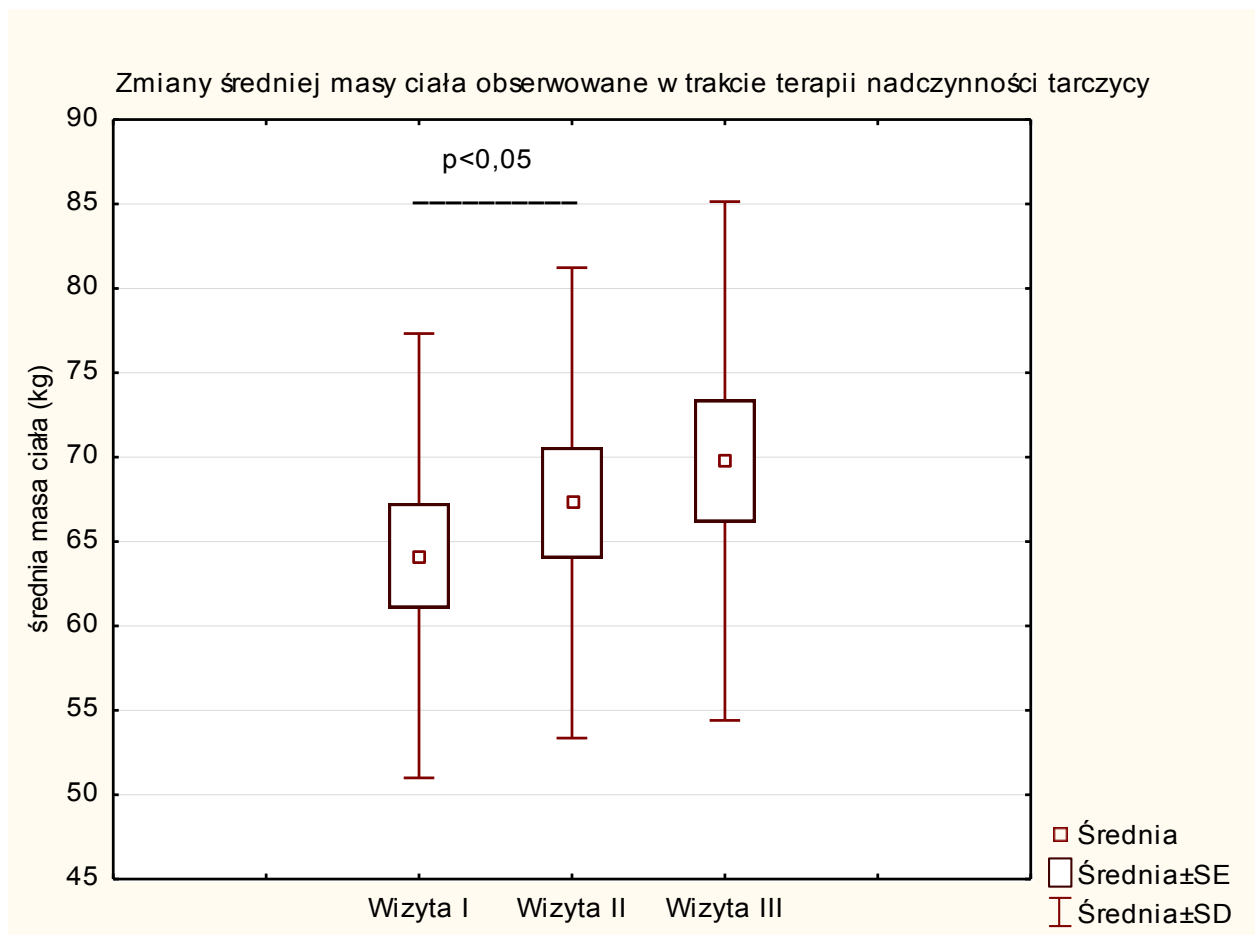


**Tab.3. Wartości parametrów składu tkankowego ciała, w okresie rozpoczęcia leczenia (wizyta I), po co najmniej trzech i sześciu miesiącach terapii (wizyta II, wizyta III)(średnia ± SD). Pogrubioną czcionką zaznaczono średnie wartości parametrów różniących się statystycznie istotnie (p<0,05).**

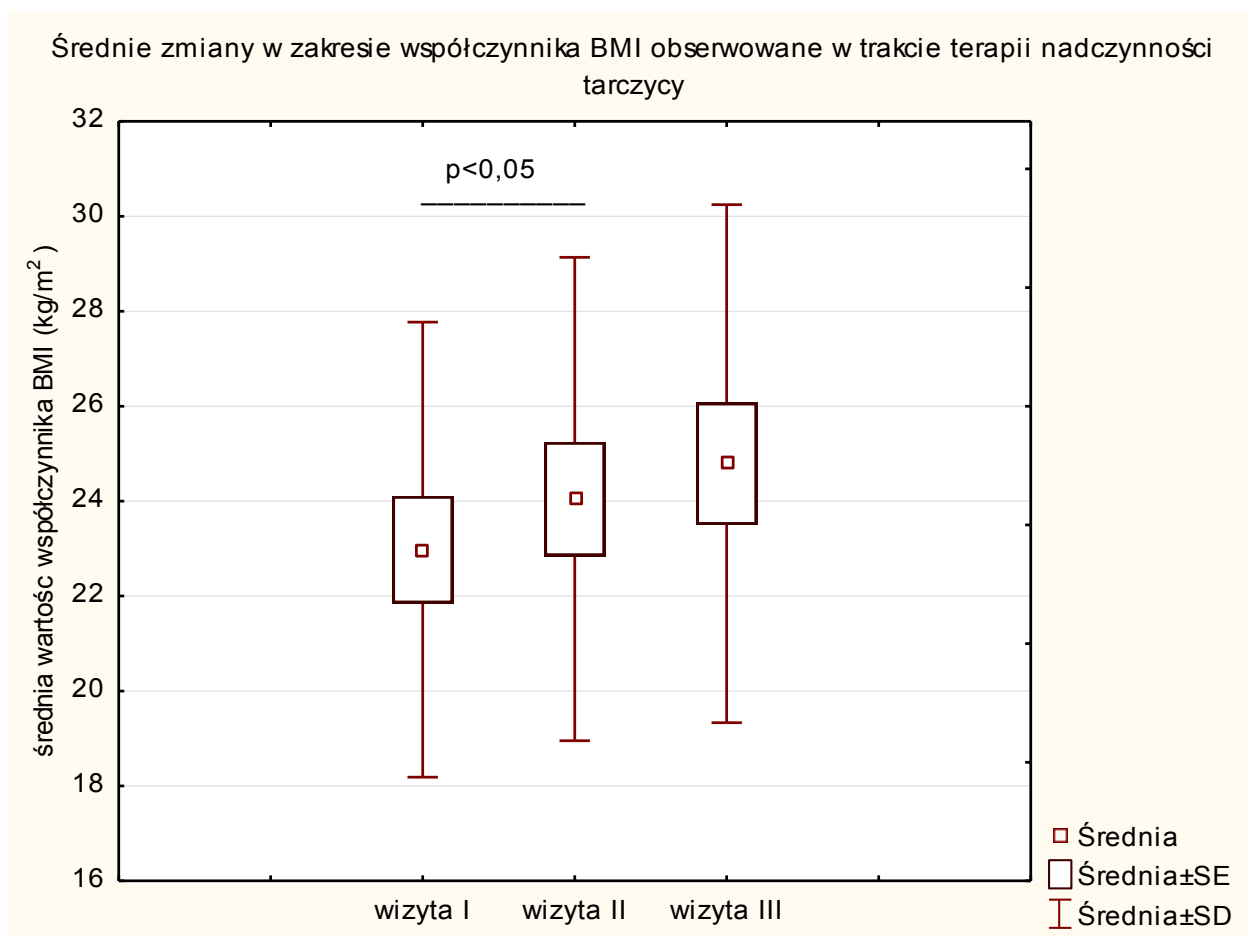
	Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>64,16 ± 13,16</b>	<b>67,3 ± 13,9 (p&lt;0,05)</b>	69,77 ± 15,36
<b>BMI</b>	<b>22,97 ± 4,79</b>	<b>23,8 ± 5,1 (p&lt;0,05)</b>	24,8 ± 5,45
<b>Zawartość tkanki tłuszczowej (%)</b>	<b>22,45 ± 9,78</b>	24,27 ± 9,84	<b>25,02 ± 9,18 (p&lt;0,05)</b>
<b>Masa mięśni (kg)</b>	<b>46,7 ± 9,18</b>	47,8 ± 8,96	<b>48,7 ± 9,35 (p&lt;0,05)</b>
<b>Beztłuszczowa masa ciała (LBM) (kg)</b>	<b>49,2 ± 9,64</b>	50,35 ± 9,43	<b>51,19 ± 9,76 (p&lt;0,05)</b>
<b>Uwodnienie całkowite (%)</b>	<b>54,39 ± 7,13</b>	54,1 ± 7,64	<b>53,22 ± 7,12 (p&lt;0,05)</b>
<b>Płyn pozakomórkowy (kg)</b>	<b>14,92 ± 2,66</b>	15,21 ± 2,62	<b>15,48 ± 2,75 (p&lt;0,05)</b>
<b>Płyn wewnątrzkomórkowy (kg)</b>	20,24 ± 4,38	20,55 ± 3,97	20,83 ± 4,28
<b>Współczynnik tłuszczu trzewnego</b>	4,22 ± 3,7	4,67 ± 3,88	4,89 ± 4,22
<b>Masa tkanki kostnej (kg)</b>	<b>2,48 ± 0,45</b>	2,54 ± 0,45	<b>2,59 ± 0,45 (p&lt;0,05)</b>



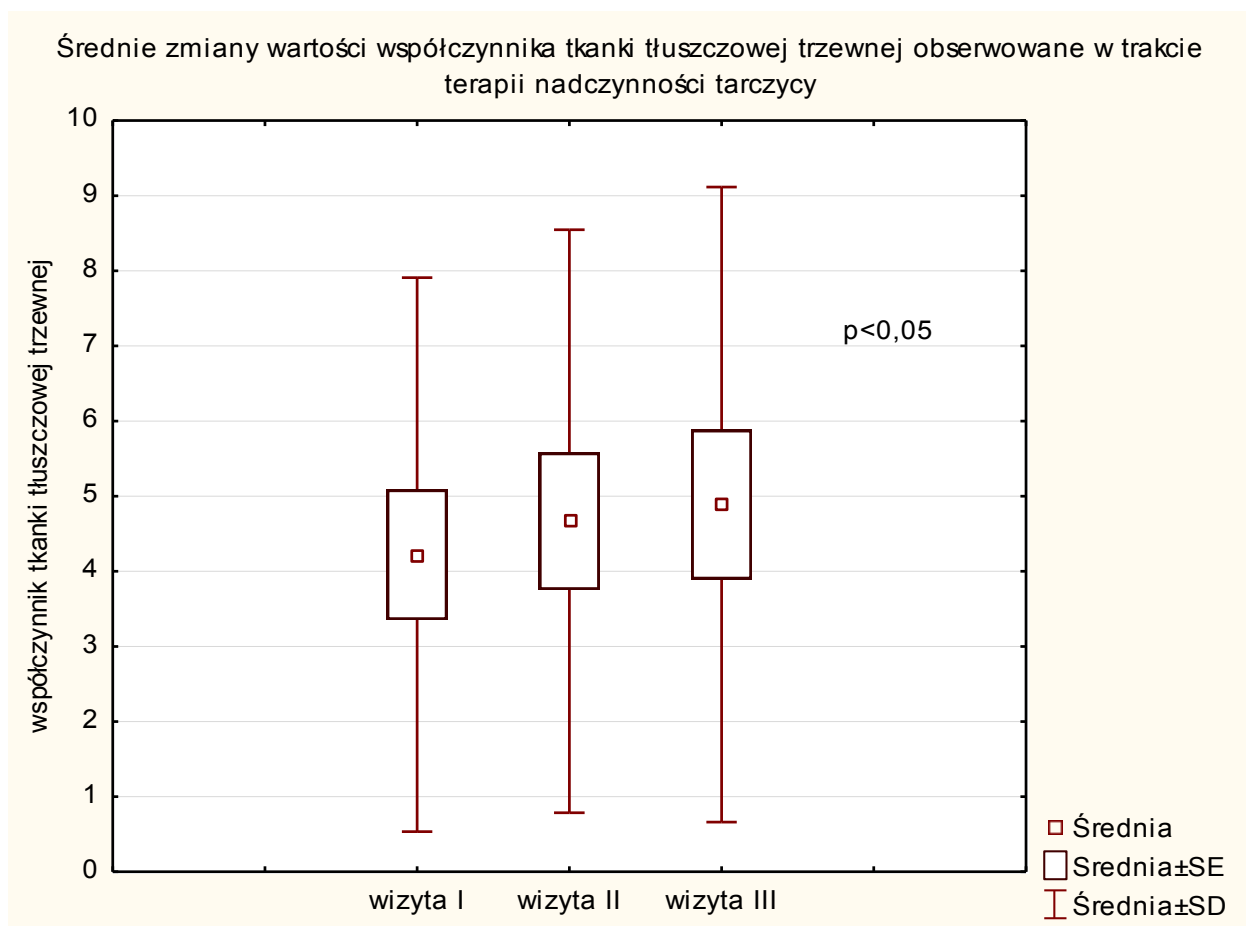
**Rycina 2. Porównanie średniej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy (średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**



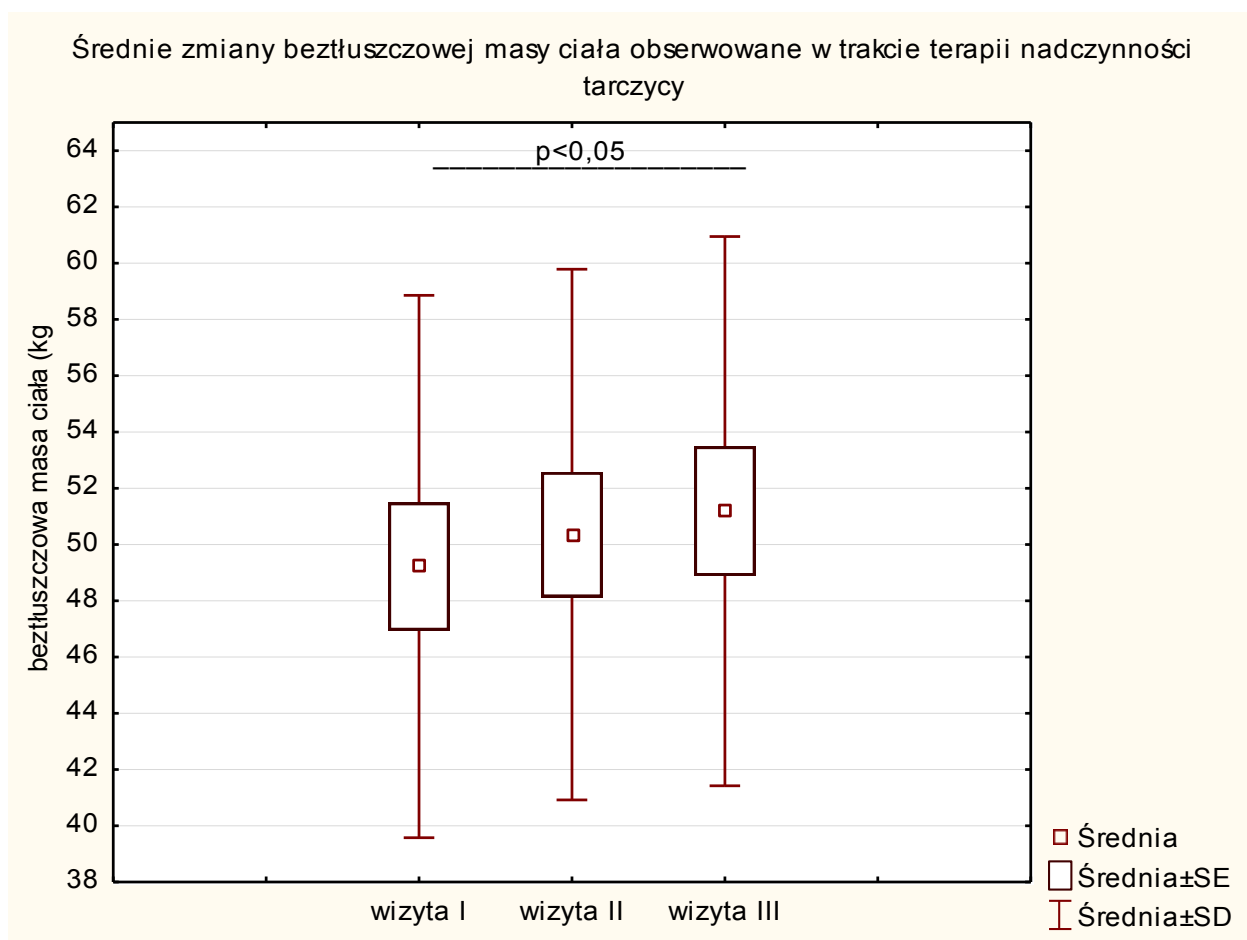
**Rycina 3. Porównanie średnich wartości BMI pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.(średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**



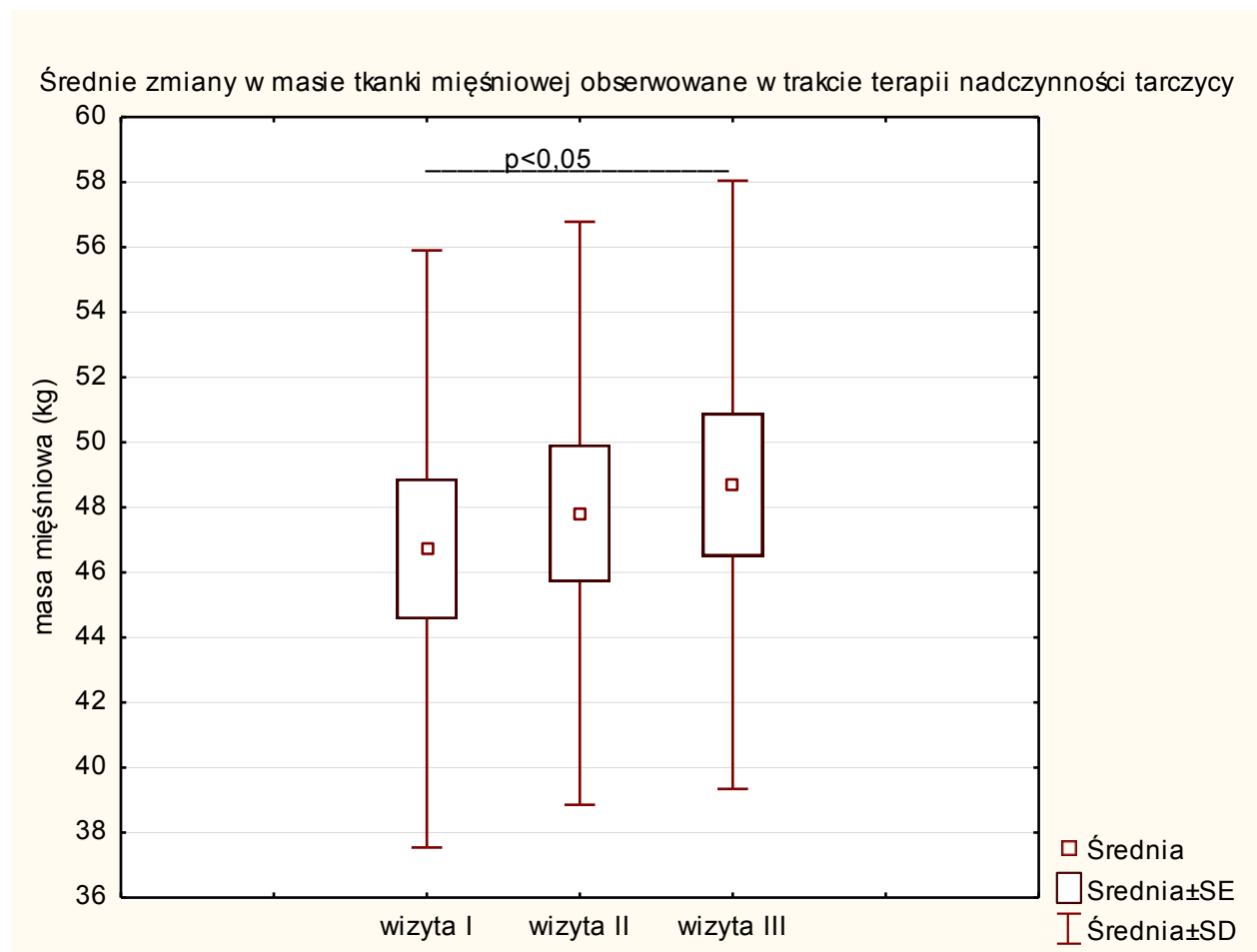
**Rycina 4. Porównanie średnich wartości współczynnika tłuszczu trzewnego pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy. Dokładna lokalizacja istotnych statystycznie różnic między średnimi rang mierzonego parametru jest niemożliwa z uwagi na niewystarczającą moc testu wielokrotnych porównań typu post-hoc wg Dunna. (średnia  $\pm$  SD).**



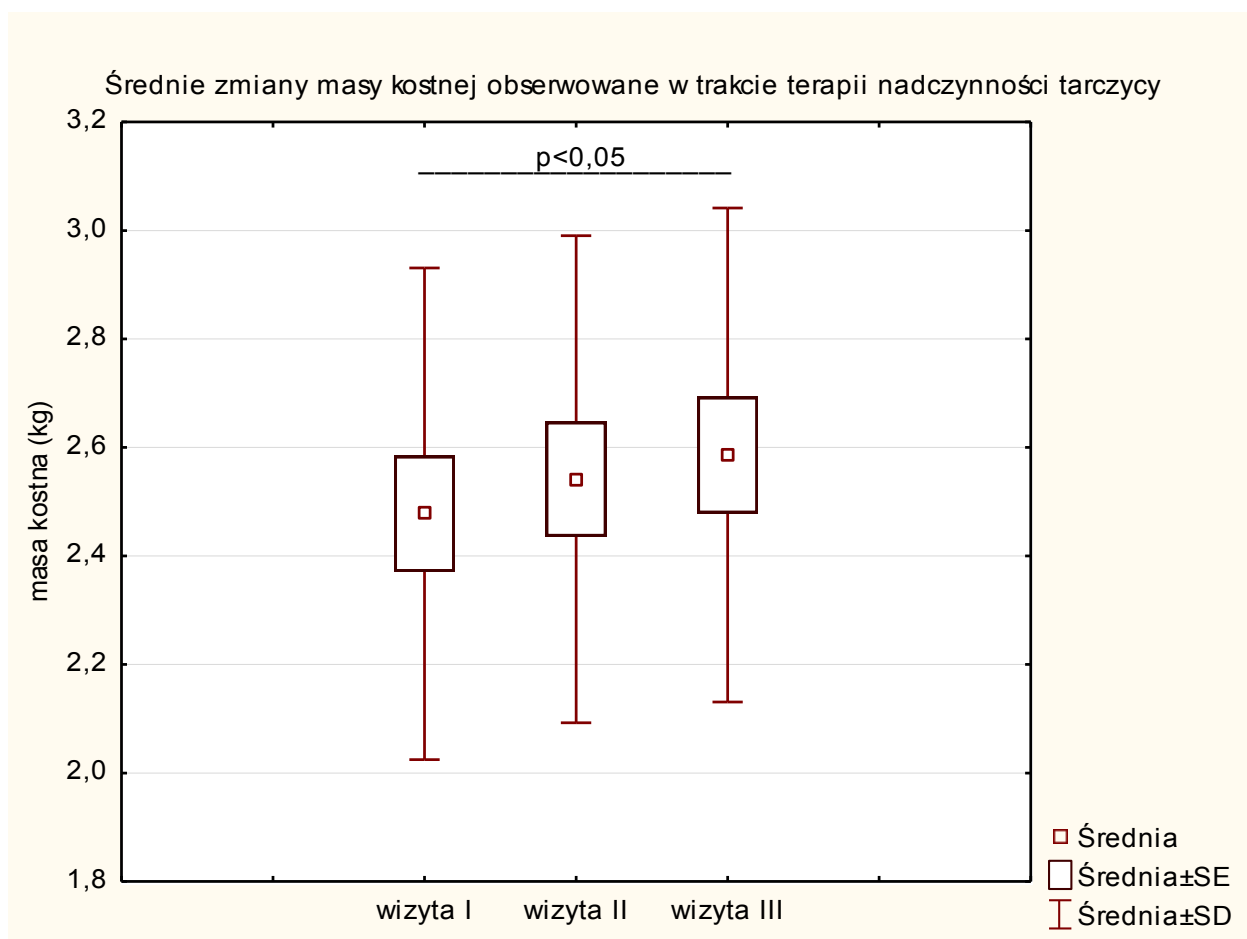
Rycina 5. Porównanie średnich wartości beztłuszczowej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy. (średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty III ( $p < 0,05$ ).



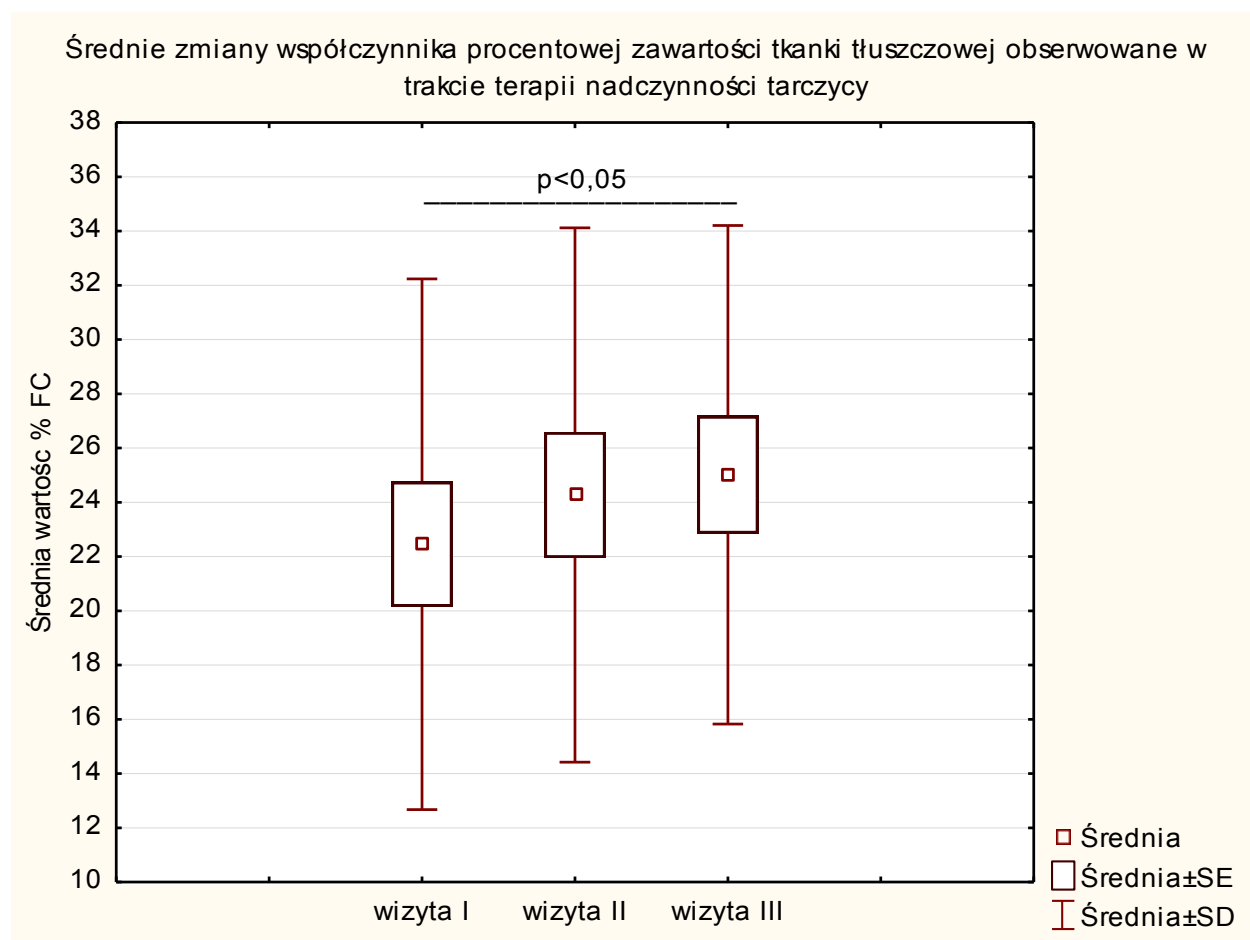
Rycina 6. Porównanie średnich wartości masy mięśniowej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy. (średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty III ( $p < 0,05$ ).



Rycina 7. Porównanie średnich wartości masy kostnej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.(średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty III ( $p < 0,05$ ).



**Rycina 8. Porównanie średnich wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej całkowitej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy. (średnia  $\pm$  SD). Istotny przyrost wykazano podczas wizyty III ( $p < 0,05$ ).**



### **c). Analiza korelacji**

Analiza korelacji ujawniła, iż u pacjentów z pełnoobjawową nadczynnością tarczycy (wizyta I), poziom ghreliny koreluje dodatnio ze stężeniami HDL ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ), stężeniem cholesterolu całkowitego ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ) oraz ujemnie ze stężeniem fT4 ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ). W tym samym okresie przeprowadzono również analizę korelacji TSH, fT3, fT4 z parametrami składu ciała i stężeniem poszczególnych frakcji lipidowych. Wykazano jedynie ujemną zależność fT4 od poziomu cholesterolu całkowitego ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ) oraz fT4 i LDL ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ).

Po co najmniej trzech miesiącach terapii nadczynności tarczycy, nie wykazano korelacji poziomu ghreliny z żadnym z badanych parametrów. Zaobserwowano natomiast, że TSH korelowało dodatnio z całkowitą masą ciała ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), BMI ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), procentową zawartością tkanki tłuszczowej ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ), współczynnikiem tłuszczu trzewnego ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) oraz ujemnie z procentowym uwodnieniem całkowitym ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ). W tym samym okresie fT3 korelowało ujemnie ze współczynnikiem tłuszczu trzewnego ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), stężeniami cholesterolu całkowitego ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ) i LDL ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ) oraz dodatnio ze współczynnikiem procentowego uwodnienia całkowitego ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ). fT4 korelowało natomiast ujemnie ze stężeniami cholesterolu całkowitego ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ), LDL ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) i HDL ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), a także wartością procentowej zawartości tkanki tłuszczowej ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ). Wykazano również dodatnią zależność fT4 z wartością procentowego uwodnienia całkowitego organizmu ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ).

Analiza przeprowadzona podczas ostatniej wizyty kontrolnej, po co najmniej 6 miesiącach leczenia, wykazała natomiast ujemną zależność stężenia ghreliny i fT4



( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ). Stężenie fT3 korelowało natomiast ujemnie z procentową zawartością tkanki tłuszczowej ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) oraz stężeniem HDL ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ). Stężenie TSH wykazało natomiast dodatnie korelacje z: masą całkowitą ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ), procentową zawartością tkanki tłuszczowej ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ) i stężeniem HDL ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ) oraz ujemną z procentowym uwodnieniem całkowitym organizmu ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ).

## IV.2. Wyniki w grupie z niedoczynnością tarczycy

### a). Zmiany parametrów biochemicznych.

W grupie chorych z niedoborem hormonów tarczycy, po co najmniej trzech miesiącach terapii substytucyjnej preparatem L-tyroksyny, odnotowano statystycznie istotne różnice w zakresie stężeń TSH, fT3, fT4, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL (tabela 4) i ghreliny (tabela 4, rycina 9) ( $p < 0,05$ ). Pomiary wykonane w trakcie kolejnej wizyty, w okresie eutyreozy (po co najmniej 6 miesiącach terapii), wykazały ponowny wzrost stężenia ghreliny do wartości nie różniącej się statystycznie od pomiarów z poprzednich wizyt ( $579 \pm 289,7$  pg/ml vs.  $636,7 \pm 362,4$  pg/ml vs.  $574 \pm 337,9$  pg/ml) ( $p > 0,05$ ). Podobne zjawisko zaobserwowano w zakresie zmian stężenia HDL ( $67,4 \pm 22,4$  mg/dl vs.  $72,5 \pm 22,6$  mg/dl vs.  $65,7 \pm 21,7$  mg/dl) ( $p > 0,05$ ).

W okresie między drugą a trzecią wizytą kontrolną nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie stężeń TSH, fT3, fT4, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i ghreliny (tabela 4).

### b). Zmiany w składzie ciała.

Po trzech miesiącach terapii preparatem lewotyroksyny, wykazano statystycznie niższe średnie wartości masy ciała ( $73,3 \pm 16,4$  kg vs.  $74,95 \pm 16,88$  kg;  $p < 0,05$ ) (tabela 5, rycina 10), BMI ( $25,8 \pm 4,73$  vs.  $26,5 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) (tabela 5, rycina 11), zawartości tkanki tłuszczowej ( $26 \pm 7,3\%$  vs.  $26,9 \pm 6,8\%$ ;  $p < 0,05$ ) (tabela 5, rycina 12) oraz masy

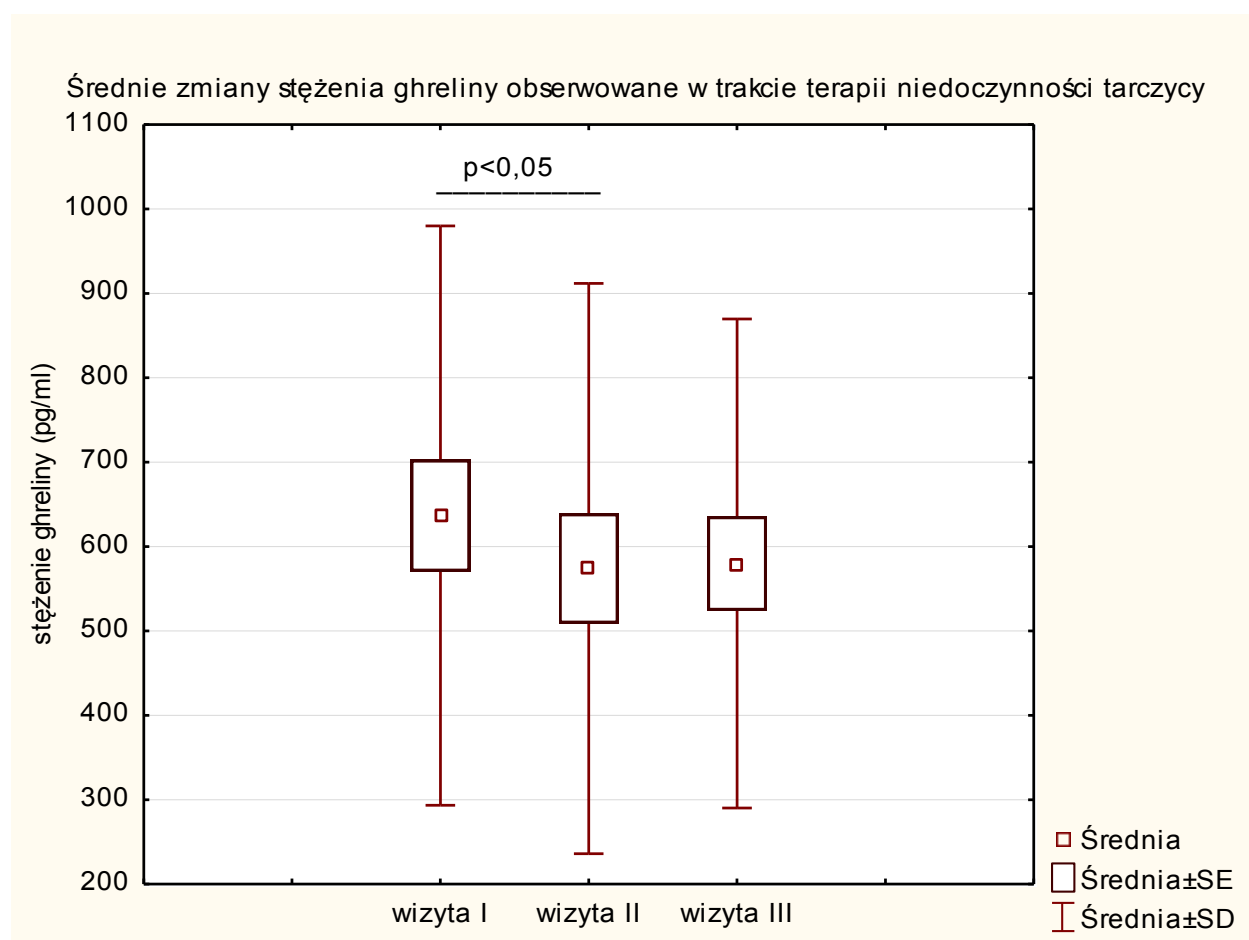
tkanki kostnej ( $2,65 \pm 0,52$  kg vs.  $2,71 \pm 0,5$  kg;  $p < 0,01$ ) (tabela 5, rycina 13). Ponadto wykazano statystycznie nieistotne obniżenie masy mięśniowej i FFM ( $p > 0,05$ ).

Dalsza analiza, po co najmniej 6 miesiącach leczenia, w okresie eutyreozy, wykazała natomiast ponowny wzrost procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, masy tkanki kostnej, współczynnika tłuszczu trzewnego. Nie odnotowano jednak istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ). W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych, nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie masy mięśniowej, beztłuszczowej masy ciała, współczynnika tłuszczu trzewnego, procentowej zawartości wody, masy wody pozakomórkowej, masy wody wewnątrzkomórkowej.

**Tab.4. Analiza parametrów biochemicznych chorych z niedoczynnością tarczycy w okresie rozpoznania choroby (wizyta I) oraz po co najmniej trzecim (wizyta II) i po co najmniej szóstym miesiącu terapii (wizyta III)(średnia± SD). Pogrubioną czcionką zaznaczono średnie wartości parametrów różniących się statystycznie istotnie (p<0,05).**

	<b>Wizyta I</b>	<b>Wizyta II</b>	<b>Wizyta III</b>
<b>TSH (uIU/ml)</b>	<b>86,9 ± 28,9</b>	<b>12,9 ± 13,7</b> (p<0,05)	2,0 ± 1,4
<b>fT3 (pmol/l)</b>	<b>2,42 ± 0,99</b>	<b>4,68 ± 1,28</b> (p<0,05)	4,94 ± 1,12
<b>fT4 (pmol/l)</b>	<b>4,3 ± 2,2</b>	<b>16,4 ± 5,2</b> (p<0,05)	19,3 ± 3,3
<b>Cholesterol (mg/dl)</b>	<b>268,5 ± 67,7</b>	<b>215,0 ± 63,7</b> (p<0,05)	202,4 ± 45,3
<b>HDL(mg/dl)</b>	<b>72,5 ± 22,6</b>	<b>65,7 ± 21,7</b> (p<0,05)	72,5 ± 22,6
<b>LDL(mg/dl)</b>	<b>169,2 ± 61,3</b>	<b>126,4 ± 5</b> (p<0,05)	117,2 ± 43,1
<b>Ghrelina (pg/ml)</b>	<b>636,7 ± 362,4</b>	<b>574,0 ± 337,9</b> (p<0,05)	579,0 ± 289,7

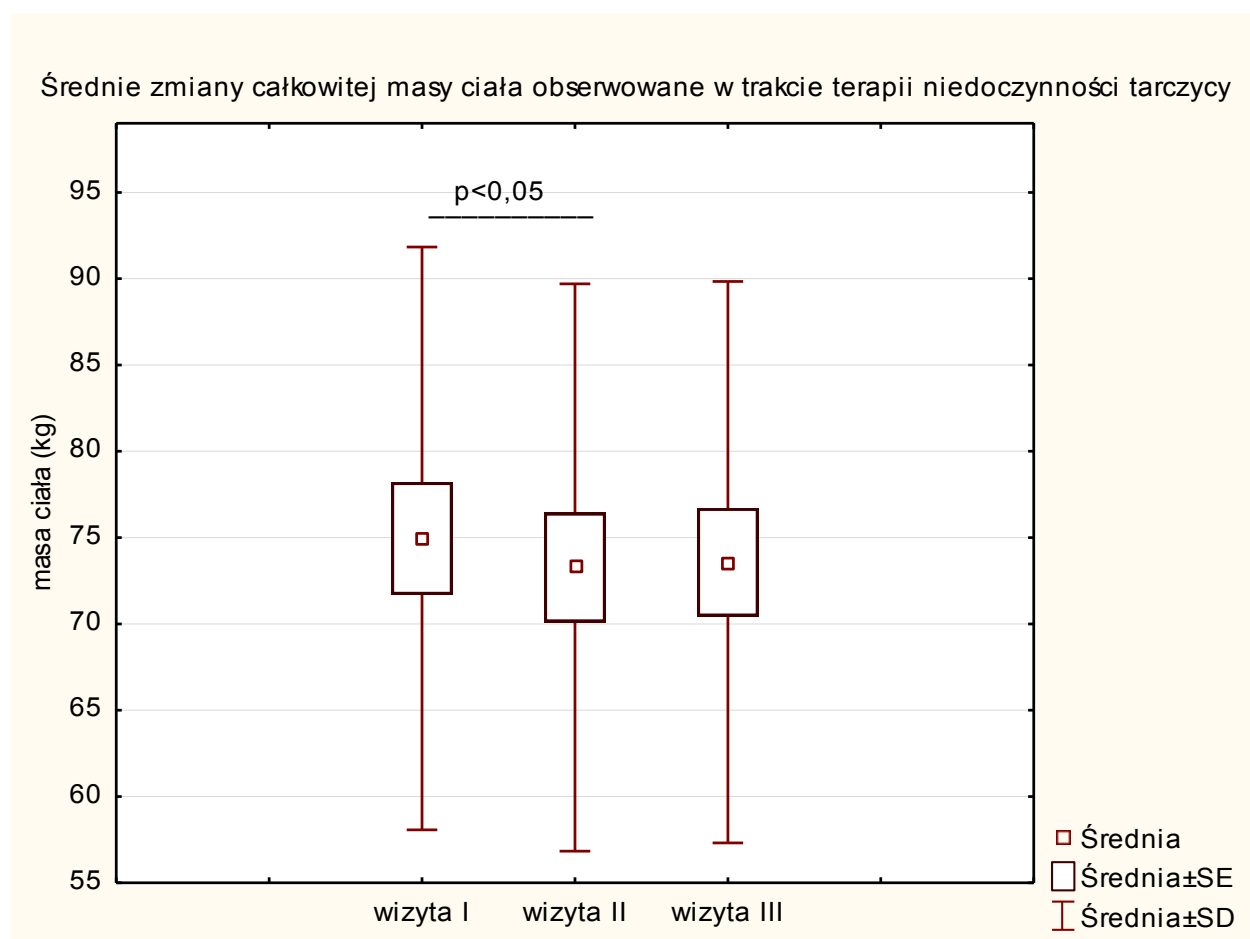
**Rycina 9. Zmiany stężenia ghreliny obserwowane w przebiegu kolejnych wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy. (Średnia  $\pm$  SD). Istotnie niższe wartości wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**



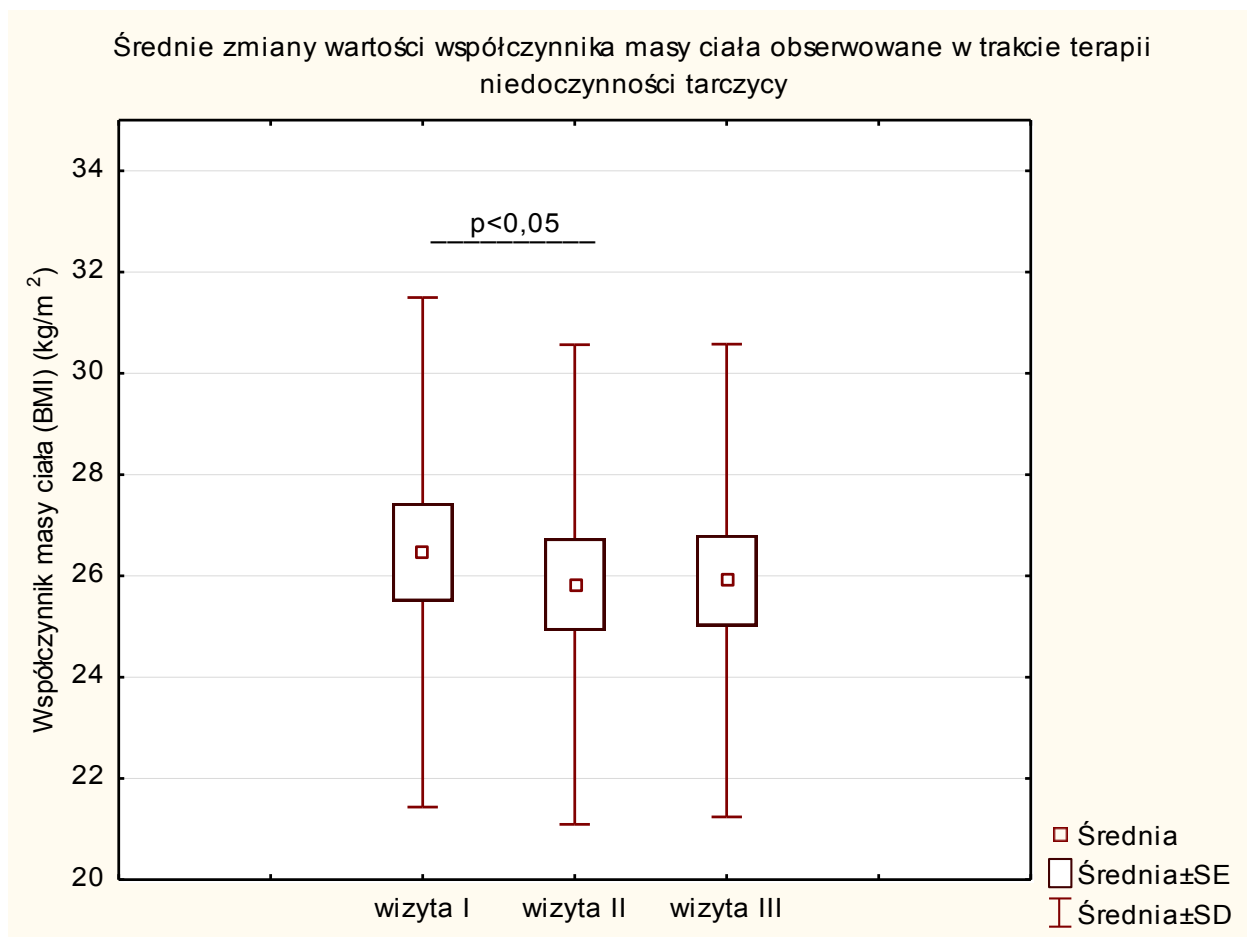
**Tab.5. Wartości parametrów składu tkankowego ciała w badaniu BIA, w okresie rozpoczęcia leczenia (wizyta I), a także po co najmniej trzech (wizyta II) i sześciu miesiącach terapii (wizyta III), w badanej grupie chorych z niedoczynnością tarczycy (średnia ± SD). Pogrubioną czcionką zaznaczono średnie wartości parametrów różniących się statystycznie istotnie ( $p < 0,05$ ).**

	<b>Wizyta I</b>	<b>Wizyta II</b>	<b>Wizyta III</b>
<b>Masa ciała (kg)</b>	74,9 ± 16,8	<b>73,3 ± 16,4</b> ( $p < 0,05$ )	73,6 ± 16,3
<b>BMI</b>	26,5 ± 3,5	<b>25,8 ± 4,7</b> ( $p < 0,05$ )	25,9 ± 4,7
<b>Zawartość tkanki tłuszczowej (%)</b>	26,9 ± 6,8	<b>26 ± 7,3</b> ( $p < 0,05$ )	26,6 ± 6,5
<b>Masa mięśni (kg)</b>	51,1 ± 10,6	50,3 ± 10,5	50,3 ± 10,4
<b>Beztłuszczowa masa ciała (LBM) (kg)</b>	53,7 ± 11,1	52,9 ± 11	52,9 ± 9,9
<b>Zawartość wody (%)</b>	51,2 ± 5,1	51,5 ± 5,1	51,5 ± 4,7
<b>Płyn pozakomórkowy (kg)</b>	16,4 ± 3,1	16,2 ± 3	16,3 ± 3,0
<b>Płyn wewnątrzkomórkowy (kg)</b>	21,9 ± 5,3	21,5 ± 5,1	21,5 ± 5,1
<b>Współczynnik tłuszczu trzewnego</b>	7,2 ± 4,3	7,1 ± 4,1	7,1 ± 4,1
<b>Masa tkanki kostnej (kg)</b>	2,71 ± 0,51	<b>2,65 ± 0,48</b> ( $p < 0,05$ )	2,67 ± 0,47

**Rycina 10. Porównanie średnich wartości całkowitej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy. (średnia  $\pm$  SD). Istotnie niższe wartości wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**

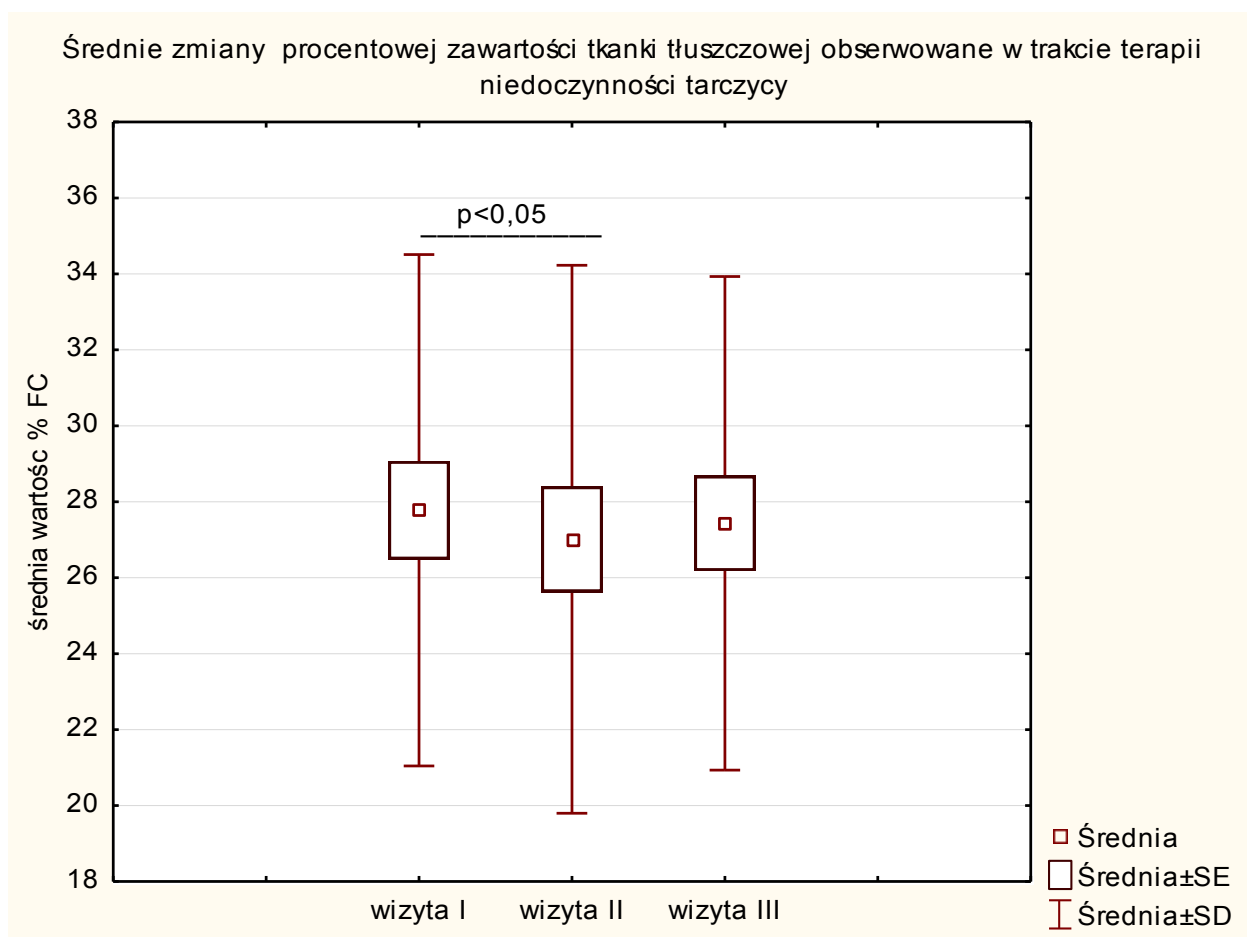


**Rycina 11. Porównanie średnich wartości współczynnika BMI pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy. (średnia  $\pm$  SD). Istotnie niższe wartości wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**

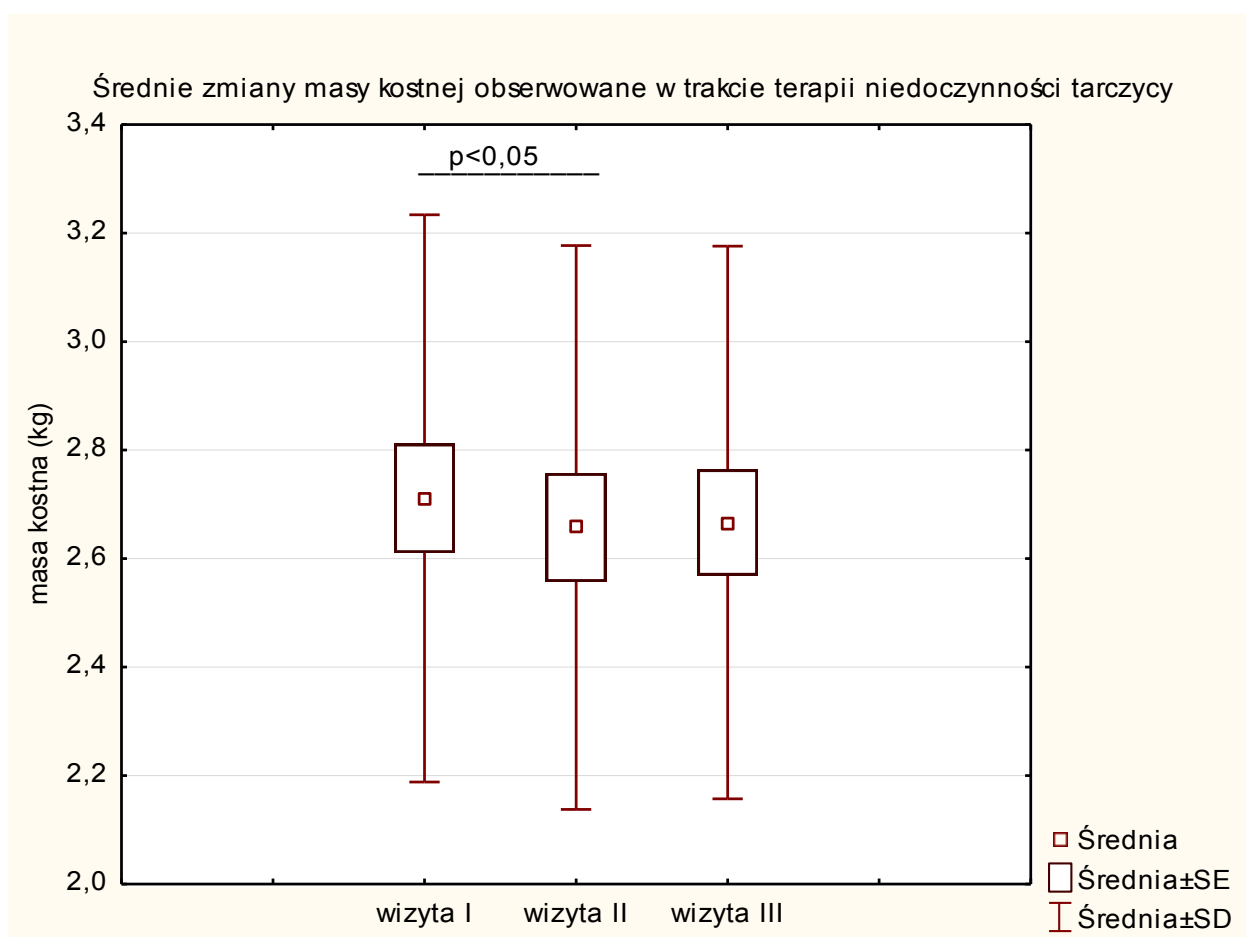




**Rycina 12. Porównanie średnich wartości współczynnika procentowej zawartości tkanki tłuszczowej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy.(średnia  $\pm$ SD). Istotnie niższe wartości wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).**



Rycina 13. Porównanie średnich wartości masy kostnej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy. (średnia  $\pm$ SD). Istotnie niższe wartości wykazano podczas wizyty II ( $p < 0,05$ ).



### **c). Analiza korelacji**

Analiza korelacji przeprowadzona podczas pierwszej wizyty pacjenta, a więc w pełnoobjawowej hipotyreozy, wykazała ujemną zależność poziomu ghreliny i stężenia fT3 ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ). Nie stwierdzono natomiast żadnych zależności między stężeniem TSH, fT3, fT4 a parametrami składu ciała i gospodarki lipidowej.

Podczas drugiej wizyty kontrolnej, po co najmniej trzech miesiącach terapii, stwierdzono jedynie ujemną zależność stężeń ghreliny i triacylogliceroli ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ). Poza tym nie wykazano statystycznie istotnych korelacji między stężeniami TSH, fT3, fT4 a pozostałymi mierzonymi parametrami.

Analiza przeprowadzona w toku trzeciej wizyty kontrolnej, po normalizacji stężeń poziomu hormonów tarczycy, wykazała ujemne zależności stężenia ghreliny z poziomem triacylogliceroli ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ), całkowitą masą ciała ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ), BMI ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), procentową zawartością tkanki tłuszczowej ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ), masą mięśniową ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), beztłuszczową masą ciała ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ) oraz masą wody pozakomórkowej ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ). Nie wykazano natomiast istotnych korelacji między stężeniami TSH, fT3, fT4 a pozostałymi mierzonymi parametrami (tabela 6).

**Tab. 6. Analiza korelacji średnich wartości badanych parametrów hormonalnych i średnich wartości parametrów składu ciała zmierzonych po wygenerowaniu eutyreozy (wizyta III). Pogrubioną czcionką zaznaczono korelacje istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).**

	<b>ghrelina</b>	<b>TSH</b>	<b>fT3</b>	<b>fT4</b>
<b>Masa ciała</b>	<b><math>r = -0,51</math></b> $p < 0,05$	$r = 0,04$	$r = 0,16$	$r = -0,11$
<b>BMI</b>	<b><math>r = -0,48</math></b> $p < 0,05$	$r = -0,04$	$r = 0,13$	$r = -0,06$
<b>Zawartość tkanki tłuszczowej %</b>	<b><math>r = -0,41</math></b> $p < 0,05$	$r = -0,01$	$r = -0,15$	$r = -0,23$
<b>Beztłuszczowa masa ciała</b>	<b><math>r = -0,39</math></b> $p < 0,05$	$r = -0,04$	$r = 0,28$	$r = 0,03$
<b>Masa mięśniowa</b>	<b><math>r = -0,40</math></b> $p < 0,05$	$r = -0,04$	$r = 0,30$	$r = 0,02$
<b>Zawartość wody %</b>	$r = 0,30$	$r = 0,04$	$r = 0,16$	$r = 0,17$
<b>Woda pozakomórkowa</b>	<b><math>r = -0,41</math></b> $p < 0,05$	$r = -0,03$	$r = 0,28$	$r = 0,05$
<b>Woda wewnątrzkomórkowa</b>	$r = -0,32$	$r = 0,02$	$r = 0,28$	$r = -0,04$
<b>Współczynnik tłuszczu trzewnego</b>	$r = -0,34$	$r = -0,02$	$r = 0,28$	$r = 0,30$
<b>Masa kostna</b>	$r = -0,36$	$r = -0,02$	$r = 0,28$	$r = 0,28$

## **V.Dyskusja**

### **V.1.Zaburzenia metaboliczne w nadczynności tarczycy**

Wielu autorów badań dotyczących metabolizmu ustroju, udokumentowało wzrost przemiany materii w nadczynności tarczycy, któremu towarzyszy nasilenie katabolizmu tkankowego. Pierwsze doniesienia w tym temacie pochodzą z końca XIX wieku (215). Za efekt powyższych zjawisk uznano zmniejszenie masy ciała, mimo towarzyszącego wzrostu łaknienia (216-219). W pracy Kileverika i wsp., w warunkach *in vivo*, oszacowano przyrost podstawowej przemiany materii na 61% ( $p=0,002$ ), całkowitej przemiany materii na 38% ( $p=0,02$ ) oraz zwiększenie ilości przyjmowanego pokarmu o 18% ( $p=0,004$ ). W powyższej pracy wysunięto hipotezę, że obniżenie masy ciała towarzyszący hipertyreozie jest konsekwencją wzrostu podstawowej przemiany materii, nasilenia fosforylacji oksydatywnej w komórkach mięśniowych, oraz zwiększonej termogenezy przy niewspółmiernie niższym przyroście łaknienia (22). W wielu innych badaniach opisano kataboliczny wpływ nadczynności tarczycy na niemal wszystkie tkanki organizmu.

#### **Zaburzenia całkowitej masy ciała**

Jak zaznaczono we wstępie, hipertyreozą powoduje zmniejszenie całkowitej masy ciała za pośrednictwem różnych mechanizmów. W piśmiennictwie nie brakuje dowodów na skuteczność terapii nadczynności tarczycy zakresie skuteczności w odbudowie pierwotnej masy ciała. W badaniu Pears i wsp. wykazano wzrost masy ciała po 12 miesiącach terapii hipertyreozy: - w grupie 21 pacjentów leczonych karbimazolem

o średnio 5,4 kg, - w grupie 20 pacjentów po tyreoidektomii o średnio 6,3 kg i w grupie 20 pacjentów po terapii I131 o średnio 7,4 kg (220). Dale i wsp. wykazali średni przyrost masy ciała o 5,7 kg i BMI o ok. 8,5% po 24 miesiącach terapii nadczynności tarczycy (221). Z kolei Loon i wsp. oszacowali średni przyrost tego parametru na odpowiednio: 2,7 kg (+-3.1 kg, P=0.06) po trzech miesiącach i 8,7 kg (+-1.8 kg, P<0.001) po 12 miesiącach terapii hipertyreozy (219). Zaś w badaniu Dutta i wsp. wykazano wzrost masy ciała o ok. 3,9 kg (P<0.001) po trzymiesięcznym leczeniu karbimazolem (222). Brunova i wsp. zaobserwowali natomiast przyrost całkowitej masy ciała o około 5 kg, po 6 miesiącach leczenia (223). Wyniki prezentowanej pracy doktorskiej wskazują na sukcesywny przyrost tego parametru z istotnością statystyczną widoczną już po co najmniej trzech miesiącach terapii (ok. 3,1 kg; p<0,05), co wyraźnie koresponduje z wynikami powyższych prac. Średni przyrost masy ciała po około 6 miesiącach leczenia wyniósł około 5,5 kg.

Do tej pory nie udało się jednak ustalić, w jakim czasie dochodzi do przywrócenia pierwotnej masy ciała, sprzed rozwoju choroby. Wyniki dotychczasowych opracowań w tym zakresie pokazują, że tempo odbudowy tkankowej w trakcie terapii nadczynności tarczycy jest bardzo zróżnicowane. Abid i wsp., w swoich badaniach na 10 pacjentach leczonych radiojodem, już po 12 miesiącach od inicjacji leczenia wykazali średnią wartość masy ciała na poziomie nie różniącym się statystycznie od tej sprzed rozwinięcia hipertyreozy (77,4 vs 77,1 kg, p>0,05) (225). Hoogwerf i wsp. zaobserwowali, iż po 8 latach od wyrównania nadczynności tarczycy, masa ciała nieznacznie przekracza poziom sprzed rozwinięcia choroby (102% pierwotnej masy całkowitej). Należy jednak pamiętać, że analizowani pacjenci po uzyskaniu eutyreozy, poddani zostali radykalnej terapii radiojodem lub tyreoidektomii, co skutkowało

koniecznością wdrożenia dożywotniej suplementacji hormonalnej (224). W ostatnich latach, na większych grupach pacjentów z hipertyreozą poddanych terapii radykalnej udowodniono, iż długofalowym skutkiem terapii nadczynności tarczycy może być nadmierny przyrost masy całkowitej. Brunova i wsp. na grupie 160 pacjentów z pierwotnie rozpoznaną hipertyreozą wykazali średni przyrost tego parametru w trakcie leczenia o 5 kg po 6 miesiącach, 9 kg po 12 miesiącach i 12 kg po 24 miesiącach terapii, a następnie stabilizację masy całkowitej. W badaniu tym opisano ponadto znaczny wzrost przypadków rozwinięcia otyłości wśród leczonych pacjentów - z 19% w momencie rozpoznania, do 51% po dwóch latach leczenia. Przyczyn nadmiernego wzrostu masy ciała u pacjentów z pierwotnie diagnozowaną nadczynnością tarczycy można więc dopatrywać się w błędnie prowadzonej terapii substytucyjnej, braku dyscypliny pacjenta w zakresie przyjmowania leku lub zmiennym zapotrzebowaniem energetycznym ustroju na lek niemożliwym do zrównoważenia stałymi dawkami lewotyroksyny (223). W mojej pracy doktorskiej 8 pacjentów poddano leczeniu radykalnemu, co skutkowało koniecznością suplementacji hormonalnej w późniejszych etapach terapii. Biorąc pod uwagę doświadczenia innych badaczy wydaje się więc, że obiektywna analiza zmian masy ciała w tej grupie wymaga wieloletniej obserwacji.

Wyniki mojej pracy wykazały także istotny statystycznie wzrost BMI o ok. 10% (z 23 do 24,8,  $p < 0,05$ ) po co najmniej 6 miesiącach leczenia. Podobne tempo przyrostu tego parametru wykazali także inni badacze. de La Rosa i wsp. wykazali wzrost BMI o około 20%, po około jednym roku od podania radiojodu osobnikom z pierwotnie zdiagnozowaną nadczynnością tarczycy (226). Moretto i wsp. zaobserwowali natomiast wzrost BMI z 23,1 do 27 po roku terapii hipertyreozы lekami przeciwtarczycowymi (227).

Wyniki uzyskane w ramach opisywanej rozprawy doktorskiej wykazują ponadto, iż po co najmniej trzech miesiącach leczenia, a więc w okresie stopniowej stabilizacji metabolicznej ustroju, wartości BMI i masy ciała korelowały silnie dodatnio ze stężeniem TSH ( $r=0,58$ ;  $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ). Dodatnią zależność masy ciała i stężenia TSH zaobserwowano również w okresie eutyreozy ( $r=0,53$ ). W literaturze dostępne są prace oceniające korelacje stężeń TSH, fT3, fT4 z BMI i masą ciała, ale tylko u pacjentów w eutyreozie, przy czym wyniki różnych badań często są sprzeczne. Manji i wsp. (228), Michalaki i wsp. (229), czy Naslunda i wsp. (230) nie stwierdzili żadnych zależności BMI i masy całkowitej z TSH, fT3, fT4 w badanych przez siebie dużych grupach pacjentów, podczas gdy Knudsen i wsp., Nyrnes i wsp. czy Makepeace i wsp. wykazali silną dodatnią zależność BMI i masy ciała z TSH i ujemną z fT4 (231-233). Również Iacobellis i wsp. oraz Rotondis i wsp. zaobserwowali, że poziom TSH w eutyreozie jest liniowo zależny od masy całkowitej (234, 235). W mojej pracy nie wykazałem natomiast korelacji stężeń fT3, fT4 z wartościami masy całkowitej i BMI. W literaturze opisano zarówno dodatnie jak i ujemne ich zależności. De Pergola i wsp. wykazali dodatnią korelację masy ciała i fT3 u osobników otyłych (369), tłumacząc powyższe zjawisko większym wydatkiem energetycznym koniecznym do utrzymania odpowiedniego poziomu termogenezy w warunkach większej masy całkowitej, lub też rozwojem oporności na działanie hormonów tarczycy. Wydaje się również, że wystąpił tu efekt zwiększenia aktywności dejodynazy-2 towarzyszący otyłości (236). Powyższe zależności nie dotyczą jednak osobników szczupłych. W dużym opracowaniu OPUS, wykazano, że w warunkach eutyreozy, w grupie 1072 szczupłych kobiet z 5 różnych krajów, zarówno fT3 jak i fT4 korelują ujemnie z całkowitą masą ciała (237). Dowodzi to teorii, iż wartości masy ciała i BMI mogą wpływać na kierunek korelacji z fT3.



## **Zmiany w składzie tkankowym ciała w nadczynności tarczycy**

Wyniki moich badań wskazują również na istotne różnice ilościowe w składzie tkankowym ciała w czasie pełnoobjawowej hipertyreozy i w okresie stabilizacji metabolicznej ustroju, po co najmniej 6 miesiącach terapii. Powyższe zjawiska wynikają najpewniej z zaburzeń metabolicznych, charakteryzujących nadczynność tarczycy. Wzrost przemiany materii skutkuje wzrostem zapotrzebowania na łatwo dostępne substraty energetyczne, które wykorzystywane zostają głównie przez tkankę mięśniową w procesie termogenezy. Zgodnie z tym, co opisano we wstępie, w hipertyreozie notuje się istotne zmniejszenie ilości receptorów dla insuliny (insulinooporność), stąd konieczność zwiększenia ilości podstawowego substratu energetycznego - glukozy we krwi oraz tempa jej dostaw do mięśni. Dimitriadis i wsp. w swoich pracach zarejestrowali, że w warunkach nadmiaru T<sub>3</sub>, dochodzi do kompensacyjnego nasilenia glukoneogenezy oraz istotnego wzrostu ukrwienia tkanki mięśniowej (238, 239). Powyższe zjawiska wspomagają zużywanie glukozy przez miocyty i zwiększają zapotrzebowanie organizmu w łatwo dostępne substraty energetyczne. Konsekwencją jest nasilenie glukoneogenezy w okresie głodzenia oraz wzrost aktywności tzw. cyklu Coriego po posiłku, gdy produkt glikolizy beztlenowej – kwas mlekowy jest transportowany z mięśni do wątroby i podlega ponownemu przekształceniu w glukozę (238). Opisane zjawiska stanowią podstawę wyraźnych zmian ilościowych w składzie ciała, obejmujących niemal wszystkie tkanki.

## **Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej w nadczynności tarczycy**

W mojej pracy doktorskiej udokumentowano wzrost współczynnika procentowej zawartości tkanki podskórnej o wartość nieznacznie przekraczającą próg istotności statystycznej, dopiero po 6 miesiącach leczenia. Potwierdzono tym samym dotychczasowe badania w tym zakresie. W pracy Lonn'a i wsp. nie stwierdzono istotnego przyrostu masy tłuszczowej po trzech miesiącach eutyreozy. Dopiero po 12 miesiącach od normalizacji poziomu hormonów tarczycy wykazano różnicę istotną statystycznie (przyrost o 5,7 kg, czyli ok. 7,5%) (219). Acotto i wsp. nie stwierdzili natomiast istotnego przyrostu masy tłuszczowej nawet po 2. latach eutyreozy, u pacjentów leczonych tyreostatykami lub/i radiojodem (19,9 vs 21,2 kg) (245). Ponadto, nie stwierdzono korelacji FC% ze stężeniami TSH i hormonów tarczycy w okresie pełnoobjawowej hipertyreozy. Zależności powyższych parametrów wykazano dopiero po trzech miesiącach leczenia oraz po uzyskaniu eutyreozy. Powyższe fakty oznaczać mogą, iż w nadczynności tarczycy tkanka tłuszczowa nie jest preferencyjnym źródłem oraz odbiorcą energii i niewielkie jej straty są równie wolno odbudowywane w trakcie terapii.

W literaturze dostępne są liczne badania, w których podjęto tematykę degradacji tkanki tłuszczowej podskórnej w przebiegu nadczynności tarczycy. Rozen i wsp. zaobserwowali, że mimo nie przekroczenia wartości referencyjnych stężenia tego hormonu we krwi, podawanie pacjentom niewielkich dawek T3 powodowało gwałtowny wzrost lipolizy w warunkach diety niskokalorycznej (240). Produkty lipolizy – wolne kwasy tłuszczowe, mogą zostać następnie wykorzystane jako paliwo energetyczne. Mechanizmy stymulujące aktywację lipolizy w nadczynności tarczycy nie zostały jednak w pełni wyjaśnione. Beylot i wsp. sugerują, że dzieje się tak dzięki

bezpośredniemu zwiększeniu aktywności hormonozależnej lipazy (HL) przez wysokie stężenie trójjodotyroniny (80). Nie jest jednak jasne, czy hormony tarczycy bezpośrednio stymulują aktywność lipazy lipoproteinowej. W pracach Hallstrom i wsp. oraz Viguerie i wsp. wykazano, że w hipertyreozie dochodzi do wzrostu wrażliwości tkanki tłuszczowej na działanie innych hormonów (katecholamin, hormonu wzrostu), które wykazują efekt bezpośredniego pobudzenia aktywności HL (64, 81). Pastell i wsp. opisali również zmniejszenie wrażliwości tkanki tłuszczowej na antylipolityczny efekt hiperinsulinemii towarzyszący nadczynności tarczycy, co ułatwia degradację depozytów tłuszczowych mimo wysokich wartości stężenia insuliny po posiłku (241). Idąc dalej tym tropem, Moller i wsp. udowodnili, że lipoliza zachodzi w hipertyreozie w sposób ciągły, także po posiłku, jednak w mniejszym tempie niż na czczo (78). Riis i wsp. zaobserwowali ponadto, że nasilenie aktywności tego procesu dotyczy głównie tkanki tłuszczowej tułowia (242). Wynika to najpewniej ze zjawiska opisanego przez Meek i wsp., który wykazał, że tkanka podskórna peryferyjnych części ciała jest bardziej insulinowrażliwa niż ta z tułowia, czego efektem jest jej mniejsza podatność na kataboliczny efekt nadczynności tarczycy (243). Wydaje się więc, że degradacja zapasów tłuszczowych towarzysząca hipertyreozie, zachodzi w różnym tempie, wzrasta zwłaszcza w okresie głodzenia, dotyczy głównie tkanki podskórnej zlokalizowanej w centralnych częściach ciała, a produkty jej rozpadu – glicerol i wolne kwasy tłuszczowe są trudniej dostępnym substratem energetycznym niż glukoza uwalniana z glikogenu i tworzona w trakcie glukoneogenezy. Dimitiadis i wsp. w 2006 roku wysunęli natomiast hipotezę, że zjawisko upośledzenia procesu lipolizy i degradacji tkanki tłuszczowej w nadczynności tarczycy traktować można jako próbę oszczędzenia jej zapasów, z preferencją glukoneogenezy i glikogenolizy jako źródła substratów energetycznych

(244). Głównym odbiorcą glukozy w hipertyreozie jest tkanka mięśniowa, w której pod wpływem wysokich wartości insuliny dochodzi do zwiększenia ukrwienia, transportu glukozy do wnętrza miocyta, nasilenia fosforylacji oksydatywnej, syntezy glikogenu oraz glikolizy (244).

### **Zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane w nadczynności tarczycy**

Zaburzenia metaboliczne w obrębie tkanki tłuszczowej w hipertyreozie znajdują również odbicie w zmianach poziomu poszczególnych frakcji lipidowych, co potwierdzają wyniki mojej pracy doktorskiej. Wykazano gwałtowny wzrost stężeń wszystkich trzech frakcji cholesterolu już po co najmniej trzech miesiącach terapii, w późniejszym okresie nie zaobserwowano dalszego, istotnego statystycznie ich przyrostu. Obniżenie stężenia poszczególnych frakcji lipidowych w nadczynności tarczycy wynika najpewniej z: (a) wzrostu klirensu cholesterolu, (b) wzrostu jego konwersji do kwasów żółciowych w wątrobie, (c) wzrostu usuwania LDL z osocza na skutek zwiększenia ilości receptorów dla LDL w tkankach, (d) wzrostu zapotrzebowania na substraty konieczne do syntezy hormonów steroidowych (246-248). Uzyskane wyniki potwierdzają silną zależność metabolizmu frakcji lipidowych oraz stężeń hormonów tarczycy i TSH. Po trzech miesiącach terapii stwierdzono silne ujemne zależności stężeń fT3 i cholesterolu całkowitego ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ), fT3 i LDL ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ), a także fT4 i cholesterolu całkowitego ( $r=-0,56$ ,  $p<0,05$ ), fT4 i HDL ( $r=-0,48$   $p<0,05$ ) oraz fT4 i LDL ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ). W okresie normalizacji stężeń hormonów tarczycy, po co najmniej 6 miesiącach leczenia, stwierdzono natomiast jedynie dodatnią zależność stężeń TSH i HDL ( $r=0,54$   $p<0,05$ ) oraz ujemną w zakresie stężeń fT3 i HDL ( $r=-0,54$   $p<0,05$ ). Zaobserwowano również, że nadczynność tarczycy w małym stopniu zaburza metabolizm

triacylogliceroli, nie odnotowano bowiem różnic istotnych statystycznie w ich stężeniu, na żadnym z etapów leczenia. Wydaje się, że u pacjentów z hipertyreozą, jedynie wyższa aktywności lipazy lipoproteinowej jest odpowiedzialna za nieznacznie niższy poziom triacylogliceroli (249).

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki mięśniowej w nadczynności tarczycy**

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, iż utrata masy mięśniowej stanowi istotny element obrazu klinicznego hipertyreozy. Po co najmniej trzech miesiącach leczenia odnotowano przyrost masy mięśniowej o około jeden kg czyli dwa procent masy całkowitej. Po co najmniej 6 miesiącach terapii wykazano natomiast przyrost masy mięśniowej około dwa kilogramy, czyli 4% masy ciała, co było wynikiem istotnym statystycznie. Nadczynność tarczycy powoduje bowiem nie tylko zwiększone zużycie glukozy przez miocyty (244), ale również przyspieszenie degradacji białek zawartych w tkance mięśniowej. Pierwsze badania potwierdzające zmniejszenie siły mięśniowej w tej grupie chorych pochodzą z lat dwudziestych ubiegłego wieku (250). Przyczynę powyższych zjawisk wyjaśnił następnie Ramsay w 1966 roku, udowadniając, iż uwalniane z miocytów aminokwasy stanowią ważne źródło substratu dla wątrobowej glukoneogenezy (114). Powyższą tezę potwierdzano następnie w wielu opracowaniach, w których badano poszczególne mechanizmy odpowiedzialne za degradację tkanki mięśniowej w hipertyreozie. Wahren i wsp. wykazali, że trójiodotyronina bezpośrednio wpływa na uwalnianie alaniny z łańcuchów polipeptydowych budujących białka tkanki mięśniowej (251). Brennan i wsp. postulowali, że T3 powoduje obniżenie ekspresji łańcuchów ciężkich miozyny (127). W badaniu Ramos-Dias i wsp. wykazano natomiast zmniejszone stężenie IGF1 we krwi pacjentów z nadczynnością tarczycy, co z uwagi na

brak stymulacyjnego wpływu hormonu wzrostu, może ułatwiać degradację tkanki mięśniowej (252). Liczne badania składu ciała, prowadzone u pacjentów z eksperymentalnie wywołaną nadczynnością tarczycy, potwierdziły istotne zmniejszenie masy mięśniowej. Tauveron i wsp. wykazali, że krótkotrwałe podawanie lewotyroksyny, powoduje mieralne zmiany w zakresie ilości tej tkanki już po 6 tygodniach terapii (253). W podobnym badaniu, Martin i wsp. wykazali wzrost degradacji tkanki mięśniowej już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia 100ug LT4 (254). Riis i wsp., w warunkach eksperymentalnych, już po 6 dniach terapii zaobserwowali wzrost stężenia biochemicznych wykładników degradacji białek mimo, że zmiany w składzie ciała nie były jeszcze widoczne (116). W badaniu tym wysunięto hipotezę, że zjawisko to wyprzedza wzrost podstawowej przemiany materii, co sugerować może bezpośredni wpływ hormonów tarczycy na proces degradacji tkanki mięśniowej. Lovejoy i wsp. wykazali natomiast, że podawanie niewielkich dawek trójiodotyroniny zdrowym ochotnikom, faktycznie powoduje wzrost degradacji tkanki mięśniowej z ujemnym bilansem azotowym, ale po 8-9 tygodniach leczenia efekt ten zostaje w niewyjaśniony sposób zrównoważony i następuje jego zahamowanie (255). Podobnych obserwacji dokonali w 1981 roku Wilson, Lamberts i wsp., wywołując niewielką nadczynność tarczycy u pacjentów otyłych (256). Z drugiej jednak strony, w badaniach Burman'a i wsp., wykazano, że podaż niewielkich ilości T3 w warunkach niskokalorycznej diety, powoduje zminimalizowanie utraty masy mięśniowej i zwiększenie degradacji podskórnej tkanki tłuszczowej (257). Praca Riss i wsp. z 2005 roku potwierdziła natomiast, że źródłem aminokwasów stanowiących substrat dla glukoneogenezy są zarówno białka tkanki mięśniowej, jak i te dostarczane z pokarmem (118). W prezentowanej pracy doktorskiej potwierdzono odbudowę masy mięśniowej u

pacjentów leczonych z powodu ciężkiej nadczynności tarczycy, co może stanowić dowód na równie szybką jej degradację w okresie rozwoju choroby. Podobnych odkryć dokonali wcześniej inni badacze. Bailey i wsp. zbadali pacjentów po 50 tygodniach terapii i udokumentowali wzrost całkowitej masy ciała i masy mięśniowej w trakcie leczenia (258). W badaniu Nørrelund i wsp. wykazano wzrost masy mięśniowej o 20% już po 5 miesiącach terapii oraz siły mięśniowej o 40% po 9 miesiącach terapii (259). Acotto i wsp. w badaniu 11 kobiet leczonych z powodu hipertyreozы wykazali, że wzrost masy ciała po 6, 12 i 24 miesiącach terapii wynika głównie z odbudowy FFM na kończynach i tułowiu (245). Warto przypomnieć, że główną komponentą FFM jest masa mięśniowa (260). De Nobrega i wsp. zbadali siłę i jakość skurczu mięśni przed i po leczeniu nadczynności tarczycy. Badacze wykazali, że leczenie poprawia zarówno masę mięśniową jak i ich funkcję (261). W innym badaniu zaobserwowano ponadto, że trening siłowy stosowany w trakcie terapii nadczynności tarczycy poprawia szybkość odbudowy tej tkanki i powoduje znaczną poprawę siły mięśniowej (262). W pracy Lonn'a i wsp. wykazano, że leczenie nadczynności tarczycy powoduje dynamiczną i preferencyjną odbudowę tkanki mięśniowej, w znacznie mniejszym stopniu następuje natomiast odbudowa tkanki tłuszczowej podskórnej (219). W mojej pracy doktorskiej nie stwierdziłem jednak korelacji stężeń fT3, fT4 i TSH z masą mięśniową na żadnym z etapów leczenia, co wskazywać może na niezwykle złożone zaburzenia metabolizmu tej tkanki towarzyszące nadczynności tarczycy.

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej trzewnej w nadczynności tarczycy**

W trakcie trzymiesięcznej terapii odnotowano średni wzrost współczynnika tłuszczu trzewnego o około 9%, po co najmniej 6 miesiącach natomiast o około 13%.

Zastosowany test wielokrotnych porównań Friedmanna wykazał statystycznie istotne różnice w zakresie VFI między trzema pomiarami wykonanymi w trakcie kolejnych wizyt. Analiza post-hoc testem Dunna nie wskazała jednak między którymi wizytami istnieją powyższe różnice. Przyrost wartości VFI w trakcie terapii hipertyreozы opisano w wielu wcześniejszych badaniach. W opracowaniu Lonn'a i wsp. wykazano wzrost wartości VFI tuż poniżej progu istotności statystycznej po trzech miesiącach (28%,  $p=0,08$ ) i aż o 40% ( $p=0,015$ ) po 12 miesiącach eutyreozы. Należy jednak pamiętać, że w pracy Lonn'a eutyreozа trwała co najmniej trzy miesiące (219), w moim badaniu był to okres zdecydowanie krótszy. Nie można również pominąć faktu, iż wyniki uzyskane w analizowanej pracy doktorskiej wskazują na dodatnią korelację VFI ze stężeniem TSH ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), oraz ujemną VFI ze stężeniem fT4 ( $r=-0,48$   $p<0,05$ ), po co najmniej trzech miesiącach leczenia. Powyższych relacji nie zaobserwowano jednak w trakcie trzeciej wizyty kontrolnej. Dodatnia zależność stężenia TSH i zawartości tłuszczu trzewnego została opisana również m.in. przez Westerlink'a i wsp. (263). Jak wykazali Obregon i wsp. oraz Liguierie i wsp. (74, 264) tkanka tłuszczowa wisceralna, podobnie jak tkanka podskórna, wykazuje ekspresję receptorów dla T3 i TSH, co tłumaczy powyższe wyniki. W innym badaniu, Ortega i wsp. zaobserwowali wyższą ekspresję receptorów typu TR-alfa w tkance tłuszczowej podskórnej brzucha. Nie można jednak pominąć faktu, że istotne działanie hormonów tarczycy na tkankę tłuszczową wisceralną wynika ze znacznie lepszego jej ukrwienia, co opisali w swoim badaniu Engfeldt i wsp. (265, 266). Poza tym, należy pamiętać, że tkanka tłuszczowa trzewna prezentuje znacznie wyższą ekspresję dla receptorów steroidowych (267). W hipertyreozie dochodzi do przyspieszenia metabolizmu hormonów steroidowych, a więc również zwiększonej ich degradacji czego skutkiem jest ich względny niedobór. Zjawisko to



tłumaczyć może dynamiczna utratę VF w nadczynności tarczycy, a także jej szybką odbudowę w trakcie leczenia, co zostało opisane m.in. w badaniu Sjostrom'a i wsp. (268).

### **Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w nadczynności tarczycy**

W niniejszej pracy wykazano proporcjonalny wzrost ICW i masy mięśniowej o odpowiednio 0,7 kg oraz dwa kilogramy po co najmniej 6 miesiącach terapii, jako że tkanka mięśniowa stanowi główny rezerwuar wody organizmu poza łożyskiem naczyniowym. Już w 1978 roku Schober i wsp. wykazali, że w nadczynności tarczycy spada ilość płynów wewnątrzkomórkowych, co korespondować może z utratą beztłuszczowej masy ciała (269). W pracach z lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku, w których do analizy składu ciała stosowano metodę BIA, potwierdzono powyższą hipotezę. W badaniu Hu i wsp. wykazano wzrost ICW z towarzyszącym spadkiem ECW w trakcie terapii 11 kobiet z chorobą Graves-Basedow'a (270). W badaniu Seppel'a i wsp. wysunięto nawet hipotezę, że wzrost współczynnika ECW/ICW można traktować jako czuły marker nadczynności tarczycy. W powyższym badaniu u 26 pacjentów z ciężką hipertyreozą wykazano niskie wartości ICW oraz masy mięśniowej, przy podwyższonej wartości ECW, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej (271). Teoria ta znalazła potwierdzenie w pracy Miyakawa i wsp., w której uzyskano podobne wyniki (272). Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż w przeciwieństwie do badań Seppela i Hu., którzy również stosowali metodę BIA, w moim badaniu stwierdzono jednoczesny wzrost ECW, średnio o ok. 0,6 kg, co jest wynikiem istotnym statystycznie. Ponadto, po co najmniej trzech miesiącach leczenia, zaobserwowano dodatnie zależności TBW% z wartościami stężeń fT3 ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) i fT4 ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ) oraz ujemną ze

stężeniem TSH ( $r=-0,67$   $p<0,05$ ). Po osiągnięciu eutyreozy, TBW% również ujemnie korelowało ze stężeniem TSH ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ). Na uwagę zasługuje również fakt, iż w mojej pracy wykazano stopniowe obniżenie współczynnika procentowej zawartości wody w organizmie, co wynikać może z jednoczesnej odbudowy słabo uwodnionej tkanki tłuszczowej.

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej w nadczynności tarczycy**

Jak opisano we wstępie, jednym z udokumentowanych objawów nadczynności tarczycy jest zwiększenie tzw. „obrotu kostnego”, co skutkuje zmniejszeniem gęstości kości i utratą masy szkieletu. Zgodnie z obserwacjami Eriksen’a i wsp., w hipertyreozie następuje przewaga resorpcji nad odbudową, w efekcie skrócenia cyklu remodellingu z 200 do 100 dni, podczas gdy na każdy cykl przypada utrata około 9-10% masy kostnej (152). Większość badań podnoszących zmniejszenie gęstości kości u pacjentów ze świeżo rozpoznaną nadczynnością tarczycy, szacuje redukcję gęstości tej tkanki średnio na 10-20% (273). W badaniu opartym na absorpcjometrii pojedynczego fotonu wykazano obniżenie wartości tego parametru o 12%. Linde i wsp. zaobserwowali natomiast redukcję gęstości kości aż o 28% (274, 275). Powyższe zjawiska znajdują uzasadnienie w bezpośrednim działaniu T3 i TSH na receptory zlokalizowane na osteoblastach i osteoklastach (276). Jak wykazał Basset i wsp., obniżenie gęstości kości jest uzależnione głównie od nadmiaru krążącego T3, nie jest raczej konsekwencją zmniejszenia stężenia TSH, obserwowanego w hipertyreozie (277). Skutkiem powyższego zjawiska jest również wzrost podatności kości na uszkodzenia mechaniczne. Van de ven i wsp. wykazali zwiększone ryzyko złamań u pacjentów cierpiących z powodu hipertyreozy (278). Vesteergard i wsp. w swojej metaanalizie,

udokumentowali utratę masy kostnej we wszystkich częściach szkieletu (279), co wcześniej opisane zostało w badaniach Marcocci i wsp. (280). Część badaczy wykazała ponadto większą utratę masy kostnej w obrębie kości szkieletu obwodowego (udowej i przedramienia) niż w kręgosłupie (281). Greenspan i wsp. zalecają nawet screening densytometryczny szyjki kości biodrowej lub przedramienia u wszystkich kobiet leczonych z powodu nadczynności tarczycy lub podlegających leczeniu substytucyjnemu z supresją TSH z powodu wywiadu raka tarczycy (282). Jak zaobserwowali Jodar (1997) i Belaya (2007), zmniejszenie masy kostnej jest typowe dla nadczynności tarczycy bez względu na etiologię (283, 284).

Wyniki mojej pracy wskazują istotny wzrost masy kostnej w przebiegu skutecznej terapii hipertyreozy, co pozostaje w zgodności z doniesieniami innych badaczy (285, 286). Diamond i wsp. w swoim badaniu wykazali wzrost gęstości kości po skutecznej terapii lekami przeciwtarczycowymi (287). Podobne wyniki zaprezentował zespół Greenlund i wsp., gdzie stwierdzono wzrost gęstości mineralnej kości po 6 miesiącach terapii pacjentek zarówno z pełnoobjawową jak i subkliniczną nadczynnością tarczycy (288). Badanie Lonn'a i wsp. z użyciem metody DXA nie wykazało jednak różnic istotnych statystycznie w gęstości kości w grupie pacjentów z hipertyreozą, przed leczeniem oraz po 6 i 12 miesiącach eutyreozy (119). Sprzeczne wyniki wielu analiz w tym zakresie, mogą sugerować różnice populacyjne, wynikające ze zmienności w zakresie suplementacji witaminy D3 i wapnia. Większość badaczy sugeruje, że nawet długotrwała eutyreoza w efekcie skutecznej terapii nadczynności tarczycy nie wiąże się z całkowitą odbudową masy kostnej (289, 290). Istnieją również nieliczne doniesienia o całkowitej poprawie w zakresie gęstości kości po leczeniu (286). W związku z powyższymi wynikami, część badaczy postuluje wspomaganie terapii

preparatami poprawiającymi gęstość kości. Lupoli i wsp. wykazali poprawę w zakresie odbudowy tkanki kostnej w trakcie leczenia nadczynności tarczycy, w efekcie jednoczesnego stosowania tyreostatyku i preparatów witaminy D3 (291). W innych badaniach podobne wyniki uzyskano wzbogacając terapię preparatem 1000 mg wapnia stosowanego doustnie (292), lub doustnym bisfosfonianem (293). W badaniu z 2012 roku Jyotsna i wsp. nie wykazali całkowitej poprawy w zakresie gęstości kostnej u 80 pacjentek, po przynajmniej dwuletniej terapii nadczynności tarczycy, sugerując dołączenie witaminy D3 jako istotnego elementu uzupełniającego leczenie w populacji narażonej na deficyty tej substancji (294). W niniejszej pracy doktorskiej wykazano istotny statystycznie wzrost masy tkanki kostnej o około 5% po co najmniej 6 miesiącach terapii nadczynności tarczycy, już po normalizacji zarówno wartości fT3, fT4 jak i TSH. Warto zauważyć, że nie stwierdzono korelacji masy kostnej ze stężeniem hormonów tarczycy i TSH na żadnym etapie leczenia. Badanie to potwierdza wyniki El Hadidy i wsp., w którym również nie wykazano istotnych zależności między gęstością kości a parametrami hormonalnymi (295). Sugerować to może osobniczą różnorodność w zakresie zmian tempa przemian metabolicznych kości, różnego czasu trwania choroby, oraz różnic w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej i witaminy D3. Metodyka prezentowanej pracy doktorskiej nie pozwala ponadto na ocenę stopnia odbudowy masy kostnej po skutecznej terapii, w odniesieniu do stanu sprzed choroby.

### **Zmiany stężenia ghreliny w nadczynności tarczycy**

Wszyscy pacjenci z nadczynnością tarczycy objęci badaniem podawali znaczny wzrost łaknienia i gwałtowne obniżenie masy ciała jako główne objawy choroby. Mechanizmy odpowiedzialne za pobudzenie łaknienia w nadczynności tarczycy nie

zostały w pełni wyjaśnione (22, 296). Przypuszcza się, że za regulację apetytu odpowiadają skomplikowane mechanizmy sprzężeń zwrotnych, w których udział biorą neuropeptydy wpływające na aktywność ośrodka łaknienia, postuluje się również bezpośrednie działanie T3 na ośrodek w podwzgórzu (222). Zgodnie z dotychczasową wiedzą, za hiperfagię odpowiadać może też zjawisko redukcji stężenia leptyny i adiponektyny, odpowiedzialnych odpowiednio za napędzanie termogenezy i blokowanie ośrodka łaknienia, a także pobudzanie wrażliwości tkanek na insulinę (298, 299). W mojej pracy zbadałem stężenie ghreliny, która w warunkach fizjologicznych działa oreksogennie. W nadczynności tarczycy mimo prawidłowych lub niskich wartości tego peptydu, pacjenci odczuwają jednak silne łaknienie (300, 301). W prezentowanym badaniu, potwierdzono liczne doniesienia o statystycznie niższych wartościach ghreliny w hipertyreozie (13-17). Wykazano sukcesywny wzrost poziomu peptydu w trakcie terapii tyreostatykami, widoczny już po co najmniej trzech miesiącach leczenia. Po kolejnych trzech miesiącach, w okresie normalizacji stężeń fT3 i fT4, poziom osoczowej ghreliny osiągnął wartości porównywalne z notowanymi u pacjentów w eutyreozie. Uzyskane wyniki pozostają w zgodności z doniesieniami innych badaczy (17, 20, 302). Dokładny mechanizm obniżonego stężenia ghreliny w hipertyreozie nie został ostatecznie wyjaśniony. Jedną z hipotez, mówi o inhibicyjnym wpływie hiperinsulinemii obserwowanej w tym zaburzeniu. Większość badań wskazuje na odwrotną zależność między stężeniem insuliny, a poziomem ghreliny (95, 303-305). Wzrost wartości ghreliny w trakcie terapii może więc łączyć się ze spadkiem stężenia insuliny w osoczu. Zjawisko to może być efektem większej wrażliwości tkanek na insulinę, mniejszego zapotrzebowania na glukozę i tym samym mniejszego nasilenia glukoneogenezy. Najpewniej poprawa insulinowrażliwości i zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę w

trakcie terapii, wynika ze stopniowego ograniczania wysokiej aktywności fosforylacji oksydatywnej odpowiedzialnej za napędzanie wydatku kalorymetrycznego. Już na początku XXI wieku pojawiły się pierwsze prace opisujące rolę insuliny jako czynnika modulującego poziom ghreliny. Saad i wsp. wykazali wyższe wartości ghreliny przy niskich wartościach insuliny na czczo, zaobserwowali również osłabienie tych relacji po posiłku (305). W kolejnych badaniach opisano zależność poziomu ghreliny od stopnia nasilenia insulinooporności (306). Misra i wsp. stwierdzili nawet, że poziom insuliny we krwi traktować można jako predyktor poziomu ghreliny (307). W badaniu Riis i wsp. w oparciu o stosowanie euglikemicznej klamry metabolicznej, wykazano niskie wartości stężenia tego peptydu, przy wysokich poziomach insuliny. Gimenez-Palop i wsp. zaobserwowali wysokie wartości insuliny na czczo, wysoki wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, którym towarzyszył niski poziom ghreliny. Na podstawie wyników stwierdzono, że to hiperinsulinemia, a nie wysoki poziom hormonów tarczycy, zaburzony bilans energetyczny czy wzmożone łaknienie powodują inhibicję wydzielania ghreliny (299). Inna grupa badaczy oceniała stężenie ghreliny w teście doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) na czczo i dwie godziny po podaniu glukozy, u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz po skutecznej terapii lekami przeciwtarczycowymi. W obu przypadkach, wykazano zmniejszenie ghrelinemii w drugiej godzinie badania, co potwierdza przypuszczenia o ścisłej zależności stężeń ghreliny i insuliny. Nie zaobserwowano ponadto korelacji poziomu peptydu ze stężeniem hormonów tarczycy, stwierdzono natomiast silną ujemną relację z BMI oraz stężeniem insuliny (308). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, analizującym trzy grupy pacjentek różniące się pod względem BMI, za pomocą metody euglikemicznej klamry metabolicznej, polegającej na ciągłym wlewie 5% glukozy i analogu insuliny

krótkodziałającej, stymulując tym samym hiperinsulinemię. U wszystkich chorych wykazano obniżenie stężenia ghreliny, dominujące w grupie z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego, a więc stanu charakteryzującego się znaczną hiperghrelinemią (309). W innym badaniu Altinova i wsp. zaobserwowali obniżone wartości ghreliny u pacjentów w hipertyreozie, jednak bez istotnej korelacji z poziomem insuliny, wykazując jedynie silną odwrotną zależność od poziomu glukozy. Może to oznaczać, że niskie poziomy ghreliny związane są raczej z hiperglikemią niż z hiperinsulinemią (310).

Istnieje również teoria postulująca hormon wzrostu i IGF1 jako ogniwa łączące ghrelinę i hormony tarczycy. W pracach Arvat wsp., czy Date i wsp. wykazano, że ghrelina jest silnym stymulatorem wydzielania hormonu wzrostu (311, 312). Inni autorzy zaobserwowali jednak, że do prawidłowego wydzielania GH konieczny jest fizjologiczny poziom hormonów tarczycy, w hipertyreozie natomiast, dochodzi do nawet czterokrotnego wzrostu poziomu GH i IGF1 (313, 314). Nascif i wsp. wykazali ponadto, że w grupie pacjentów z hipertyreozą, wyrzut GH po podaniu egzogennej ghreliny był niższy niż u zdrowych osobników (315). Na podstawie powyższych doniesień należy więc rozważyć istnienie ujemnego sprzężenia zwrotnego, powodującego redukcję poziomu ghreliny przy wzroście poziomu GH i IGF1, u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Wydaje się, że powyższa zależność nie jest bezpośrednia (316, 317), a wynika bardziej z aktualnego stanu energetycznego i poziomu odżywienia organizmu. Najbardziej prawdopodobną teorią spadku wartości ghreliny w hipertyreozie wydaje się być próba kompensacji zaburzeń metabolicznych typowych dla tej choroby. Ruchała i wsp. w badaniu na szczurach wykazali, że w warunkach głodzenia dochodzi do wzrostu ghrelinemii i jednoczesnego spadku poziomu hormonów tarczycy, co świadczy o

prometabolicznym działaniu peptydu (20). W badaniu Kluge i wsp. z 2010 roku stwierdzono, że podawanie egzogennej ghreliny powoduje wzrost stężenia fT4 i obniżenie stężenia TSH, bez zmian w poziomie fT3 (317), co dowodzić może, że zmiany stężenia ghreliny w chorobach tarczycy mają charakter kompensacyjny, a zaburzenia łaknienia wynikają przede wszystkim ze zmienionej stymulacji podwzgórzowego ośrodka łaknienia ponadfizjologicznymi poziomami trójiodotyroniny.

### **Ghrelina a metabolizm tkanki tłuszczowej w nadczynności tarczycy**

W moich badaniach zaobserwowałem, że normalizacji poziomu hormonów tarczycy, w trakcie leczenia, towarzyszy stopniowy wzrost stężenia ghreliny oraz nieznaczny przyrost procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Powyższe zjawisko może wynikać z opisanych przez innych autorów efektów działania ghreliny na metabolizm tkanki tłuszczowej. Warto jednak zaznaczyć, że wszystkie dotychczasowe badania w tym temacie dotyczą pacjentów w eutyreozy. Wyższe stężenie ghreliny nasila odkładanie tkanki tłuszczowej (58), ponadto hamuje lipolizę (59), mimo lipolitycznego efektu działania hormonu wzrostu. Vettor i wsp. wykazali, że ghrelina stymuluje lipogenezę także za pośrednictwem NPY, który prezentuje również działanie lipogenetyczne (90). Ponadto Tschop i wsp. udokumentowali, że ghrelina inicjuje przyrost masy ciała, głównie w efekcie wzrostu masy tłuszczowej, bez istotnych zmian w zakresie masy tkanki mięśniowej lub nawet z jej zmniejszeniem (86). Odmienny wynik uzyskali natomiast Nass i wsp., którzy po dwóch latach podawania syntetycznej ghreliny 65 zdrowym ochotnikom, odnotowali istotny przyrost masy tkanki mięśniowej, czego nie zaobserwowano jednak w zakresie tkanki tłuszczowej (210). W badaniu Fagerberga i wsp. wykazano, że w warunkach eutyreozy stężenie ghreliny wykazuje silną zależność



od masy tkanki tłuszczowej (badanie metodą DXA), jest natomiast niezależne od stopnia insulinooporności (318). Korelację stężenia ghreliny i masy tłuszczowej zaobserwowali również Makovey i wsp. (319). W pracy Dornoville de la Cour podawano syntetyczną ghrelinę myszom po gastrektomii i wykazano przyrost tkanki tłuszczowej, bez towarzyszącego wzrostu łaknienia (320), co potwierdzać może tezę Tchop'a i wsp. (86), że w hiperghrelinemii dochodzi do preferencyjnego zużywania glukozy, a nie kwasów tłuszczowych jako głównego źródła energii. Potwierdził to Wortley i wsp., postulując, że długotrwałą hiperghrelinemię charakteryzuje zmiana głównego źródła energii, a nie sam wzrost apetytu (321). W nadczynności tarczycy, podobnie jak w hiperghrelinemii, obserwuje się preferencyjne zużywanie glukozy, co oznaczać może potencjalną, kompensacyjną rolę spadku poziomu ghreliny w tym stanie. Za wolniejszą degradację tkanki tłuszczowej odpowiadać mogą natomiast inne mechanizmy np. wysoka insulinooporność. Dotąd w niewielu pracach opisano zależność poziomu ghreliny od elementów tkankowych składu ciała u ludzi zdrowych. Tchop i wsp. wykazali odwrotną zależność niskiego poziomu ghreliny od masy tkanki tłuszczowej u osób otyłych (322). Również w anoreksji i bulimii, podwyższony poziom ghreliny jest skorelowany ujemnie z BMI pacjentów (45). Ayala i wsp. wykazali natomiast, że poziom ghreliny koreluje dodatnio jedynie z masą tkanki tłuszczowej tułowia (323). W niniejszej pracy doktorskiej nie zaobserwowano korelacji poziomu ghreliny i masy tkanki tłuszczowej, co dowodzić może braku bezpośredniej zależności obu parametrów w warunkach nadmiaru hormonów tarczycy.

## **Ghrelina a metabolizm tkanki mięśniowej w nadczynności tarczycy**

Zgodnie z wynikami Moran'a i wsp., poziom ghreliny w osoczu jest odwrotnie proporcjonalny do masy ciała, i wprost proporcjonalny do FFM (324). Ponadto, jak wykazał Gnanapavan i wsp., ekspresję receptorów dla tego peptydu stwierdza się zarówno w miocytach jak i adipocytach (39). Wpływ ghreliny na metabolizm tkanki mięśniowej opisano w licznych badaniach, nie dotyczyły one jednak osobników z chorobami tarczycy. Nagaya i wsp. udowodnili, że ghrelina zwiększa masę mięśniową (325). W pracy Frydberga i wsp. wykazano natomiast, iż GH jest silnym stymulatorem przyrostu masy mięśniowej, co tłumaczyć może podobny efekt ghreliny w tym zakresie (326). W badaniu Bartoli i wsp. opisano wzrost stężenia tego peptydu w odpowiedzi na obniżenie beztłuszczowej masy ciała, co dowodzić może ścisłej zależności jej wydzielania od metabolizmu tkanki mięśniowej (140). Tai i wsp. wykazali, że ghrelina na czczo jest silnie ujemnie skorelowana z masą mięśniową (139). W innym badaniu zaobserwowano, że u kachektycznych myszy podawanie ghreliny powoduje przyrost masy mięśniowej, prawdopodobnie w efekcie stymulacji wydzielania IGF1, wzrostu ekspresji białek mięśniowych i wzrostu łąknienia (327). Mitsuishi i wsp. wykazali natomiast, że podawanie ghreliny myszom, pobudza także aktywność mitochondriów komórek mięśniowych. W badaniach Filigheddu i wsp. i Zhang i wsp. udowodniono, że ghrelina indukuje różnicowanie i dojrzewanie mioblastów, co może wyjaśniać pozytywny wpływ na odbudowę masy mięśniowej w warunkach niedożywienia (329, 330). Szybka degradacja tkanki mięśniowej w warunkach hipertyreozy wynikać może więc również z niższych poziomów ghreliny. W prezentowanej pracy doktorskiej nie wykazano jednak zależności poziomu peptydu od masy mięśniowej i FFM na żadnym z etapów normalizacji poziomu hormonów tarczycy. Wydaje się więc, że jednoczesny

przyrost obydwu parametrów obserwowany w trakcie terapii wynika raczej ze zmian stanu energetycznego ustroju, wahań stężeń hormonów tarczycy i insuliny.

### **Ghrelina a metabolizm tkanki kostnej w nadczynności tarczycy**

Jak opisano we wstępie, ghrelina bezpośrednio (168) i pośrednio (165-167) reguluje metabolizm tkanki kostnej przyczyniając się do stymulacji kościotworzenia i poprawy gęstości kostnej (172). W badaniach myszy nie zaobserwowano jednak zmian w masie kośćca w warunkach hipoghrelinemii (331), oraz w warunkach dezaktywacji receptora dla tego peptydu (332). W literaturze dostępnych jest wiele badań prezentujących sprzeczne obserwacje, brakuje ponadto analiz dotyczących osobników z zaburzeniami stanu funkcjonalnego tarczycy. Część badaczy wykazała stymulację dojrzewania osteoblastów przez ghrelinę (333), część nasilenie apoptozy tych komórek (334). Deng i wsp. zaobserwowali, że podawanie ghreliny szczurom z obniżoną masą kostną, poprawia jakość, gęstość i masę tej tkanki (335). W jednym z badań, opisano pozytywny wpływ ghreliny na kości w populacji kobiet po menopauzie (336). W innej pracy, w grupie młodych dziewcząt, wykazano pozytywną korelację stężenia ghreliny i gęstości mineralnej kości, niezależną od innych parametrów składu ciała, stężeń GH, IGF1 czy estrogenów (169). Pomerants i wsp. zaobserwowali natomiast, iż w populacji chłopców, to odpowiednie stężenia GH, IGF1 oraz testosteronu stanowią główne determinanty zmian masy kostnej. Badacze stwierdzili również ujemną korelację stężenia ghreliny z gęstością kości w trzech badanych fragmentach szkieletu. Powyższe obserwacje sugerują, że pozytywny wpływ ghreliny na kościotworzenie jest widoczny jedynie w warunkach prawidłowej równowagi hormonalnej (337). Jurimae i wsp. wykazali silnie ujemne zależności ghreliny z gęstością kości mierzoną metodą DXA,

miejscowo w szyjce kości udowej, odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i w całym szkielecie (338). Z drugiej jednak strony Oh i wsp. nie zaobserwowali korelacji poziomu ghreliny z gęstością kości mierzoną tą samą metodą (339). Poza tym, w badaniu Nass i wsp. wykazano, że podawanie syntetycznej ghreliny może spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej w szyjce kości udowej, jednak bez istotnego wpływu na pozostałe badane części szkieletu. Metaanaliza Bivera i wsp. poddaje w wątpliwość realny wpływ ghreliny i innych neuropeptydów na gęstość tkanki kostnej, sugerując, iż wpływają na nią raczej inne czynniki, jak choćby masa tkanki tłuszczowej i stymulacja kościotworzenia wynikająca z obciążania szkieletu (340). Wydaje się, że obniżenie masy kostnej opisywane w nadczynności tarczycy wiązać się może głównie ze zwiększeniem tempa obrotu kostnego wynikającego z pobudzającego wpływu hormonów tarczycy. W pewnym stopniu może również być efektem braku potencjalnie stymulującego wpływu ghreliny.

### **Ghrelina a gospodarka wodno-elektrolitowa w nadczynności tarczycy**

Wyniki mojej pracy doktorskiej wskazują, że nadczynności tarczycy towarzyszy utrata masy wody wewnątrzkomórkowej, jak i pozakomórkowej, którym towarzyszy obniżenie stężenia ghreliny. Mechanizmy wpływu tego peptydu na gospodarkę wodno-elektrolitową ustroju nie zostały dotąd dokładnie poznane, trudno więc dowieść, iż zmiany jego stężenia w chorobach tarczycy mogą mieć wpływ na rozkład płynów ustroju. Jakkolwiek, w licznych badaniach na zwierzętach z prawidłową funkcją tarczycy wykazano, że ghrelina obniża pragnienie (341). Mietlicki i wsp. stwierdzili, że ghrelina hamuje przyjmowanie płynów po dożylnym podaniu angiotensyny II oraz po 24 h bez podania płynów (212). Tachibana i wsp. wykazali, że ghrelina hamuje pragnienie na

poziomie ośrodkowym, w efekcie bezpośredniej stymulacji receptora GHS w pniu mózgu (342). Nobata i wsp. oraz Hashimoto i wsp. zaobserwowali ponadto, że odbywa się to najprawdopodobniej za pośrednictwem stymulacji pola najdalszego (area postrema) w rdzeniu przedłużonym (211, 343). Trzy lata później ci sami badacze stwierdzili, że antydypsogenne działanie ghreliny wynika najprawdopodobniej z hamowania prodypsogennych efektów angiotensyny II (344). W kilku badaniach składu ciała przeprowadzono natomiast korelacje poziomu tego peptydu z parametrami gospodarki płynowej ustroju, uzyskując niespodziewane efekty. W badaniu Marzullo i wsp. wykazano dodatnią zależność acylowanej i deacylowanej ghreliny od masy wody całkowitej (TBW) (345). Naas i wsp. stwierdzili wzrost zarówno ICW, ECW jak i TBW po dwóch latach terapii syntetyczną ghreliną (210). W mojej rozprawie doktorskiej, w grupie leczonych pacjentów z hipertyreozą, nie wykazano natomiast korelacji ghreliny z żadnym z parametrów gospodarki płynowej.

### **Ghrelina a metabolizm lipidów w nadczynności tarczycy**

W prezentowanej pracy potwierdziłem za to silne korelacje poziomu ghreliny ze stężeniem poszczególnych frakcji lipidowych. Wykazałem, że w okresie pełnoobjawowej nadczynności tarczycy, ghrelina silnie dodatnio koreluje ze stężeniami HDL ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ) i cholesterolu całkowitego ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ). Powyższych relacji nie zaobserwowałem jednak w późniejszych etapach badania, również po wyrównaniu parametrów hormonalnych. Silną zależność stężeń ghreliny i HDL, u pacjentów w eutyreozie opisali natomiast inni badacze (318, 346). W analizie Beaumont i wsp. postawiono hipotezę, że HDL może odgrywać rolę w procesie dezacylacji ghreliny (347). De Vriese i wsp. wykazali natomiast, że HDL stanowi cząstkę nośnikową dla acylowanej

jak i nieacylowanej ghreliny (348). Holmes i wsp. stwierdzili, że ghrelina łączy się ze wszystkimi lipoproteinami, najsilniej jednak z HDL, co może stanowić potwierdzenie wyników tej pracy doktorskiej (349). Choi i wsp. nie wykazali natomiast zależności ghreliny i stężenia jakiegokolwiek frakcji lipoprotein czy cholesterolu całkowitego u osobników z prawidłową czynnością tarczycy (350), co pozostaje w zgodności z wynikami mojej pracy.

## **V.2.Zaburzenia metaboliczne w niedoczynności tarczycy**

Niedoczynność tarczycy skutkuje spadkiem podstawowej przemiany materii, wydatku energetycznego, łaknienia oraz licznymi zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej, lipidowej i wodno-elektrolitowej ustroju. Konsekwencją powyższych zjawisk są zmiany w składzie tkankowym ciała oraz fluktuacje aktywności i stężeń substancji związanych z metabolizmem ustroju, w tym zmiany poziomu ghreliny.

### **Zaburzenia całkowitej masy ciała w przebiegu niedoczynności tarczycy**

Wzrost masy ciała jest typowym objawem długotrwałej, nieleczonej niedoczynności tarczycy (224). W prezentowanej pracy doktorskiej zmniejszenie masy ciała okazało się istotny statystycznie już po co najmniej trzech miesiącach leczenia substytucyjnego i wyniosło średnio 1,6 kg. Wiele badań potwierdziło obniżenie masy ciała i BMI w wyniku skutecznej terapii hormonalnej pacjentów z hipotyreozą. Plummer i wsp. około 70 lat temu wykazali istotne statystyczne obniżenie masy całkowitej, średnio o około 6,5 kg, u 200 pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy (417). W innym badaniu stwierdzono natomiast zmniejszenie wartości tego parametru, średnio o 4,8 kg, już po jednym roku terapii LT4. Zaobserwowano ponadto silną ujemną zależność stężenia fT4 i całkowitej masy ciała, już po wyrównaniu stężeń fT4 i fT3 u

leczonych pacjentów (351). Sanchez i wsp. badali skład ciała metodą DXA u 18 pacjentów z niedoczynnością tarczycy w momencie rozpoznania choroby i tuż po osiągnięciu eutyreozy (czas normalizacji parametrów hormonalnych wyniósł 4-10 miesięcy). Stwierdzono obniżenie masy ciała średnio o około 2,8 kg. Nie wykazano ponadto korelacji stężeń hormonów tarczycy i TSH z masą poszczególnych tkanek (352). Wyniki badań dotyczących wahań masy ciała u leczonych pacjentów z hipotyreozą są jednak sprzeczne. W analizie Pears i wsp. wykazano nieistotnie statystycznie zmniejszenie masy całkowitej po 12 miesiącach od inicjacji terapii (-0,6 kg) (220). W opracowaniu Brunova i wsp. również nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w masie pacjentów z niedoczynnością tarczycy, przed leczeniem oraz po osiągnięciu eutyreozy (353). W obu powyższych analizach nie przeprowadzono badania zależności hormonalnych od parametrów składu ciała. Warto przypomnieć, że część autorów wykazała jednak dodatnie korelacje stężenia TSH z BMI i masą całkowitą u otyłych osobników z prawidłową funkcją tarczycy (367, 231, 368). Inni udowodnili, że pozytywna zależność fT3 i masy tkanki tłuszczowej dotyczy jedynie pacjentów z nadmiarem tkanki adipocytarnej (369). Istnieją również doniesienia, w których nie wykazano korelacji stężeń hormonów tarczycy i TSH z masą ciała i BMI, co wskazuje na rozbieżność wyników dotychczasowych badań. Do tej pory nie stwierdzono również istotnych zależności powyższych parametrów w stanach dysfunkcji gruczołu tarczowego (370). Uzyskane przeze mnie wyniki nie wskazują natomiast na istnienie zależności stężeń TSH, fT3, i fT4 oraz masy całkowitej i BMI w analizowanej grupie chorych z niedoczynnością tarczycy, na żadnym z etapów leczenia.

## **Zaburzenia metabolizmu tkanki mięśniowej w niedoczynności tarczycy**

Przyrost całkowitej masy ciała towarzyszący hipotyreozy wynika m.in. ze wzrostu beztłuszczowej masy ciała, której główną komponentą jest tkanka mięśniowa. Wzrost objętości i masy tej tkanki, wynikać może z większego uwodnienia, co wiąże się z kumulacją glikozaminoglikanów w jej obrębie. Jest to również związane ze wzrostem objętości i ilości włókien typu I (119), mimo iż aktywność mitochondriów w miocytach obniża się. We włóknach typu I dochodzi do kumulacji glikogenu (385) oraz depozytów lipidowych (386), co również prowadzi do zwiększenia masy mięśni. Z drugiej jednak strony, w hipotyreozy następuje atrofia włókien typu II. Poza tym obserwuje się osłabienie ekspresji genów izoform miozyny (126) oraz aktywności pompy sodowo-potasowej (127), co skutkuje osłabieniem siły skurczu mięśnia. Powyższe zjawiska tłumaczyć więc mogą wyższe wartości masy mięśniowej i FFM w grupie pacjentów ze świeżo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy, obserwowane w prezentowanym badaniu. Nie były to jednak wartości istotne statystycznie. Warto również zauważyć brak korelacji masy mięśniowej i stężeń TSH, FT3, FT4, obserwowane na wszystkich trzech etapach leczenia. W literaturze dostępnych jest kilka analiz potwierdzających skuteczność terapii hipotyreozy w poprawie funkcji tkanki mięśniowej szkieletowej (127, 387). Istnieją też liczne doniesienia, w których zgodnie z wynikami mojej pracy doktorskiej, opisano obniżenie masy mięśniowej w toku skutecznej terapii. Już w 1966r. Kyle i wsp. opisali dwa przypadki pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy, u których po osiągnięciu eutyreozy stwierdzono również niższe wartości FFM, nie wykazano natomiast zmian w masie tkanki tłuszczowej (355). Kilka lat później zaobserwowano, że masa ciała pacjentów w hipotyreozy jest odwrotnie proporcjonalna do nasilenia obrzęku śluzowatego, stwierdzono również jej obniżenie w wyniku



skutecznej terapii substytucyjnej (356). Cohn i wsp. zaobserwowali natomiast jednoczesne obniżenie masy ciała jak i zawartości potasu w ustroju, co również sugerowało utratę głównie masy beztłuszczowej (357). Późniejsze badania przy użyciu metody DXA potwierdziły powyższe obserwacje. W opisanym badaniu Sancheza i wsp., wykazano znaczne zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała u pacjentów leczonych substytucyjnymi dawkami lewotyroksyny (-3.9 kg) (352). W badaniu Karmisholt'a i wsp. stwierdzono obniżenie FFM o 3,8 kg w porównaniu z okresem sprzed rozpoczęcia terapii, sugerując, że zmniejszenie masy całkowitej, obserwowane w trakcie leczenia, wynika głównie z wydalenia nadmiaru wody (351) gromadzonej w obrębie tkanki mięśniowej oraz w hydrofilnych glikozaminoglikanach (354).

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej w niedoczynności tarczycy**

W ostatnich badaniach pacjentów z hipotyreozą, w których zastosowano metodę BIA, wykazano jednak, że przyrost masy ciała obserwowany w tym stanie wynika głównie ze wzrostu masy tkanki tłuszczowej, co potwierdzają również wyniki mojej pracy doktorskiej. W warunkach niedoboru hormonów tarczycy dochodzi bowiem do istotnych zjawisk patofizjologicznych wpływających na metabolizm tej tkanki. Mimo, iż obserwuje się obniżenie aktywności szlaków lipogenezy, następuje też silna inhibicja lipolizy, stąd prawdopodobnie efekt kumulacji tkanki tłuszczowej (360). Mariash i wsp. wykazali natomiast, że w warunkach niedoboru T3 następuje zmniejszenie aktywności enzymów szlaku wątrobowej lipogenezy, jako że trójiodotyronina stanowi jeden z jej głównych koenzymów (361). Z drugiej jednak strony, Ben Cheikh i wsp. udowodnili, że w hipotyreozie dochodzi do równoczesnego spadku podatności adipocytów na działanie katecholamin, stąd silna inhibicja lipolizy. W powyższym badaniu stwierdzono również,

że zahamowanie degradacji tkanki podskórnej w niedoczynności tarczycy wynikać może także ze wzrostu wrażliwości komórek tłuszczowych na działanie antylipolitycznej insuliny (362).

Opisywane badania składu ciała prowadzone przy użyciu metody BIA, przeprowadzone na osobnikach z niedoczynnością tarczycy, prezentują wyniki zgodne z opisanymi w mojej pracy doktorskiej. Wolf i wsp. zaobserwowali wyższą masę tkanki tłuszczowej w grupie chorych po tyreoidektomii, badanych w trakcie krótkotrwałej niedoczynności tarczycy (358). Seppel i wsp. wykazali natomiast, że w grupie osób z długotrwałą hipotyreozą, najważniejszą determinantą wyższej masy ciała jest przyrost tkanki tłuszczowej (271). Wcześniej, na modelu zwierzęcym, wykazano wzrost masy tłuszczowej w trakcie eksperymentalnie wywołanej hipotyreozy (359).

Jak się zatem okazuje, w literaturze dostępne są opracowania często prezentujące sprzeczne obserwacje dotyczące metabolizmu tkanki tłuszczowej w chorobach tarczycy (363, 364). Badania składu ciała prowadzone metodą DXA wskazują raczej, iż w hipotyreozie wzrost masy ciała wynika głównie z przyrostu FFM i uwodnienia całkowitego. Powyższa obserwacja wynika najpewniej z techniki metody densytometrycznej. Badanie wiąże się bowiem z założeniem stałego średniego uwodnienia poszczególnych tkanek, stąd w warunkach przewodnienia może dochodzić do przeszacowania tych wartości (365, 366). Analizy prowadzone metodą BIA wskazują raczej na przyrost zarówno FFM jak i masy tkanki tłuszczowej, co w obliczu przytoczonych powyżej przykładów wydaje się bardziej wiarygodne.

Co ciekawe, w moim badaniu zaobserwowano ponadto, iż po początkowym spadku procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, w okresie co najmniej trzech miesięcy od inicjacji leczenia, nastąpił ponowny wzrost wartości tego parametru.

Potwierdza to opisane wcześniej doniesienia, postulujące, że konsekwencją wielomiesięcznej terapii lewotyroksyną może być nieznaczny przyrost masy ciała (223, 221, 224). Powyższe obserwacje sugerować mogą, iż jednoczesny wzrost przyjmowania pokarmów jak i większy wydatek kalorymetryczny nie równoważą się wzajemnie w efekcie leczenia stałymi dawkami L-tyroksyny. Skutkiem tego może być stan dodatniego bilansu energetycznego, z ponownym przyrostem masy tkanki tłuszczowej. W mojej pracy doktorskiej nie wykazałem natomiast żadnych korelacji w zakresie stężeń TSH i hormonów tarczycy z procentową zawartością tłuszczu na żadnym z etapów terapii hipotyreozy.

### **Zaburzenia gospodarki lipidowej w przebiegu niedoczynności tarczycy**

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej wskazują również na szybką poprawę niekorzystnych parametrów gospodarki lipidowej, które charakteryzują niedoczynność tarczycy. Hipotyreozie towarzyszy bowiem wzrost stężeń cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, głównie za sprawą spadku ich klirensu nerkowego oraz w wyniku redukcji ilości receptorów wątrobowych dla LDL (37, 372). Z drugiej jednak strony, obserwuje się prawidłowy poziom lub wzrost frakcji HDL, głównie w efekcie inhibicji aktywności lipazy wątrobowej oraz stężenia białka CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) (373). Substancje te, w warunkach fizjologicznych, pobudzają degradację lipoprotein bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*). W warunkach niedoboru hormonów tarczycy dochodzi do ograniczenia ich aktywności, co skutkuje osłabieniem transportu estrów cholesterolu z HDL-2 do VLDL oraz lipoprotein pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoproteins*), a także spadkiem konwersji HDL-3 do HDL-2 (374).

W literaturze dostępne są badania potwierdzające niekorzystne zmiany w zakresie frakcji lipidowych w przebiegu hipotyreozy. W badaniu Pearce i wsp. wykazano wyższe wartości stężeń wszystkich frakcji lipidowych we krwi u 28 pacjentów po tyreoidektomii całkowitej, przygotowywanych do terapii ablacyjnej radiojodem z powodu raka tarczycy. W badaniu zaobserwowano wzrost stężenia LDL już dwa tygodnie po wstrzymaniu terapii LT4 (373). Również subkliniczna niedoczynność tarczycy powoduje zaburzenia w zakresie gospodarki lipidowej, skutkiem czego jest wzrost stężenia LDL, przy prawidłowych wartościach stężenia cholesterolu całkowitego i obniżeniu stężenia HDL (375). W jednej z ostatnich prac wykazano ponadto, że w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy, wyższe stężenia LDL i niższe HDL notuje się zwłaszcza w grupie starszych mężczyzn (376). Terapia hipotyreozy substytucyjnymi dawkami L-tyroksyny szybko niweluje powyższe zjawiska (377). W pracy Wismana i wsp. zaobserwowano, że powyższy efekt następuje już po 4-6 tygodniach terapii LT4 (378). W analizowanej pracy doktorskiej wykazano statystycznie niższe wartości stężenia HDL już po pierwszych trzech miesiącach terapii, czym potwierdzono wyniki innych badań postulujących zmniejszenie wartości tego parametru po inicjacji terapii substytucyjnej (379, 380). Co ciekawe, po co najmniej 6 miesiącach zaobserwowano ponowny wzrost stężenia frakcji HDL. W tym samym okresie wzrosła również procentowa zawartość tkanki tłuszczowej organizmu, co wiązać się może z równoczesnym wzrostem insulinooporności. Efektem powyższego zjawiska jest zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL), która w warunkach fizjologicznych obniża poziom HDL. Z drugiej strony, wzrost stężenia trójiodotyroniny powoduje przywrócenie prawidłowej wrażliwości tkanek na insulinę, co prowadzić może do osłabienia powyższego efektu (381, 382). Wydaje się więc, że zjawisko

ponownego wzrostu stężenia HDL obserwowane w niniejszym badaniu, wynikać może ze wzrostu insulinowrażliwości, będącego efektem działania fT3 i poprawy ukrwienia tkanki tłuszczowej. Warto wspomnieć, że w grupie pacjentów z hipotyreozą, w przeciwieństwie do grupy osobników z hipertyreozą, na żadnym etapie leczenia nie wykazano zależności stężeń hormonów tarczycy i TSH od stężeń poszczególnych frakcji lipidowych.

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej trzewnej w niedoczynności tarczycy**

Badania składu ciała wykonane podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii niedoczynności tarczycy nie wykazały istotnego obniżenia wartości współczynnika tkanki tłuszczowej trzewnej. Zaobserwowano jednak istotną statystycznie redukcję współczynnika procentowej zawartości tkanki tłuszczowej podskórnej. Jak wspomniano wcześniej, tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje jednak mniejszą ekspresję receptorów dla T3, co z dużym prawdopodobieństwem może tłumaczyć powyższe zjawisko (265). Ponadto, w wielu opracowaniach stwierdzono dodatnią korelację wartości VFI ze stężeniem trójiodotyroniny, ale tylko w warunkach eutyreozy (383). W badaniu Prats-Puig i wsp. wykazano natomiast, że w analizowanej grupie dojrzewających dziewcząt, nieznaczne niedobory hormonów tarczycy w powiązaniu z hipoadiponektynią, skutkować mogą wyższymi wartościami VFI (384). W jednym z nielicznych badań zależności tkanki tłuszczowej trzewnej od stanu funkcjonalnego tarczycy, Westerlink wykazał silnie dodatnią relację VFI ze stężeniem TSH, u starszych pacjentów cierpiących z powodu niedoczynności tarczycy (263). W niniejszej pracy doktorskiej, w grupie chorych z hipotyreozą, nie wykazano powyższych zależności na żadnym etapie leczenia. Warto przypomnieć, że dodatnią korelację VFI od

TSH stwierdzono w grupie chorych z nadczynnością tarczycy. Świadczyć to może o zdecydowanie mniejszym wpływie niedoboru hormonów tarczycy na zaburzenie metabolizmu tkanki tłuszczowej trzewnej (219).

### **Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w niedoczynności tarczycy**

Leczenie niedoczynności tarczycy powoduje wzrost filtracji kłębuszkowej (388), obniżenie poziomu hormonu antydiuretycznego (189), oraz wzrost aktywności układu RAA (155). W trakcie terapii dochodzi również do degradacji wysoce uwodnionych glikozaminoglikanów (389), wzrasta także drenaż limfatyczny (390). Następuje poprawa w zakresie nerkowej regulacji wodno-elektrolitowej, czego efektem jest wzrost natremii osocza (391). Konsekwencją powyższych procesów jest zatem większa kumulacja płynów w łożysku naczyniowym i zwiększona utrata wody przez nerki. Zjawiska te znalazły potwierdzenie w niektórych badaniach zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej u pacjentów z niedoborem T3. W pracy Schobera z 1978 roku u pacjentów z hipotyreozą, opisano większe uwodnienie komórek niż przestrzeni pozakomórkowych. De Lorenzo i wsp. nie wykazali różnic w uwodnieniu całkowitym ustroju między grupą pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy oraz grupą kontrolną (392). Co ciekawe, w badaniu Miyakawa i wsp. stwierdzono niższe wartości TBW w podobnej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną (272). W mojej pracy nie zaobserwowałem jednak zmian w procentowej zawartości wody ustroju w trakcie terapii niedoczynności tarczycy. Nie wykazałem różnic istotnych statystycznie również w zakresie wartości ICW i ECW. Redukcja masy mięśniowej obserwowana w trakcie terapii substytucyjnej, nie wynika więc raczej ze spadku jej uwodnienia, lecz

zmniejszenia objętości włókien mięśniowych typu I, zawartości depozytów lipidowych oraz glikogenu.

### **Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej w niedoczynności tarczycy**

Wyniki mojej pracy doktorskiej wykazały istotne zmiany masy kostnej, obserwowane w trakcie terapii hipotyreozy. Wzrost masy kostnej w hipotyreozie jest zjawiskiem charakterystycznym i wiąże się z zaburzeniem mikroarchitektury tej tkanki, czego efektem jest obniżenie jej gęstości i zwiększenie ryzyka złamań (393). W jednym z największych dotąd opracowań, Vestegaard i wsp., na grupie 4473 pacjentów z niedoczynnością tarczycy, wykazali istotnie podwyższone ryzyko złamań, przewyższające nawet wartości zbadane u chorych z hipertyreozą (154). W dużym badaniu „Trosmo”, Grimnes i wsp. oszacowali, że w populacji pacjentek z podwyższonym TSH, gęstość kości jest istotnie wyższa niż w populacji zdrowych kobiet (394), przy jednoczesnym wyższym ogólnym ryzyku złamań. Co ciekawe, także terapia hipotyreozy może nieść wyższe ryzyko złamań, w porównaniu do zdrowej populacji. W badaniu Ribot i wsp. wykazano, że po roku terapii substytucyjnej lewotyroksyną, gęstość kości w szyjce kości udowej pacjentów jest mniejsza o 5,7%, a w odcinku lędźwiowym kręgosłupa nawet o 7% (395). W innej, dużej analizie stwierdzono wyższe ryzyko złamań u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, leczonych z powodu pierwotnej niedoczynności tarczycy. W kolejnym badaniu zaobserwowano wzrost ryzyka złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, leczonych wyższymi, supresyjnymi dawkami lewotyroksyny, z powodu raka tarczycy (396). Powyższe zjawiska mogą wynikać z obserwacji, iż wahania TSH indukowane terapią mogą zaburzać gęstość tkanki kostnej. Udowodniono bowiem, że TSH wpływa bezpośrednio na funkcje osteoklastów i osteoblastów, za pośrednictwem swoistego receptora zlokalizowanego na ich

powierzchni (157). W badaniu Meier'a i wsp. wykazano ponadto, że leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy również powoduje zmniejszenie gęstości kości. Efekt ten wynikać może ze wzrostu obrotu kostnego w pierwszych fazach terapii, gdy nie uzyskano jeszcze stabilizacji metabolicznej ustroju i prawdopodobnie jest on klinicznie nieistotny (397). W części badań nie wykazano jednak różnic w zakresie gęstości tkanki kostnej, u pacjentów ze świeżo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy oraz w grupie podlegającej długotrwałej terapii LT4 (398, 399). Powyższe obserwacje potwierdzono również w badaniach opartych na monitorowaniu zmian całkowitej masy tkanki kostnej. W badaniu Sanchez'a i wsp. wykazano nieznacznie niższą średnią masę szkieletu, zarówno u szczupłych jak i otyłych pacjentów z niedoczynnością tarczycy, w porównaniu z grupą kontrolną (352). W tym samym opracowaniu nie stwierdzono wzrostu masy kostnej po uzyskaniu eutyreozy. W badaniu Langdahl'a i wsp. również nie zaobserwowano różnic w zakresie masy kostnej przed i po długotrwałym leczeniu niedoczynności tarczycy (285). W analizie Karmisholt i wsp. nie wykazano istotnych statystycznie zmian w masie tej tkanki po roku terapii substytucyjnej (351). Wyniki mojej pracy korespondują natomiast z badaniem Tremoillerres i wsp., w którym stwierdzono przejściowe obniżenie masy kostnej w okresie pierwszych miesięcy leczenia, po którym nastąpił jej ponowny wzrost. Autorzy wysunęli teorię, iż zjawisko to wynikać może ze zwiększonej wrażliwości tkanki kostnej na aktywność hormonów tarczycy, w okresie stabilizacji metabolicznej ustroju (400). Warto zauważyć, że w moim badaniu nie wykazano korelacji stężeń hormonów tarczycy i TSH z masą tkanki kostnej, na żadnym z etapów leczenia pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną hipotyreozą.



## Zmiany poziomu ghreliny w niedoczynności tarczycy

Wszyscy chorzy z niedoczynnością tarczycy włączeni do badania, podawali istotny spadek apetytu jako jeden z głównych symptomów choroby. W badaniu wykazałem, że poziom ghreliny jest istotnie wyższy w stanie deficytu hormonów tarczycy, niż w eutyreozie. Podobne wyniki zaobserwowano w większości dotychczasowych badań zależności poziomu ghreliny od stanu funkcjonalnego gruczołu tarczowego. Wykazano ponadto istotne obniżenie stężenia tego peptydu w trakcie terapii L-tyroksyną (20, 21, 23, 401). Niektórzy badacze zauważyli jednak odmienne zjawiska. W badaniu Altinova i wsp., na grupie 47 pacjentów z niedoczynnością tarczycy, w przebiegu choroby Hashimoto, stwierdzono nawet istotnie niższy poziom peptydu niż w grupie kontrolnej. Co więcej, nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia ghreliny po leczeniu (310). Powyższe rozbieżności tłumaczyć może prawdopodobnie niższe nasilenie dysfunkcji tarczycy niż w badanej przez mnie grupie pacjentów (TSH  $73.3 \pm 6.8$  vs.  $86,9 \pm 28,9$  mU/litr). Niższe stężenie ghreliny w hipotyreozie wykazał również Sadegholvad i wsp., wynik ten nie był jednak istotny statystycznie. W badaniu tym nie stwierdzono również zmian w stężeniu tego peptydu po leczeniu (402). W badaniu Gimenez-Palop, w grupie pacjentów z niedoczynnością tarczycy o różnej etiologii stwierdzono podobne stężenie ghreliny zarówno w momencie rozpoznania choroby jak i po uzyskaniu eutyreozy (299). Nie wykazano korelacji z wartościami stężeń hormonów tarczycy ani masą poszczególnych elementów składu ciała. Podobny wynik uzyskali Tanda i wsp., którzy nie stwierdzili zmian w stężeniu ghreliny w pełnoobjawowej i subklinicznej niedoczynności tarczycy (302). Przyczyn powyższych zjawisk opisanych w części badań dopatrywać się można w zmianie metabolizmu tego związku, obserwowanej w hipotyreozie. Jak wykazał zespół Gimenez-Palop, stężenia ghreliny

zmieniają się w zależności od poziomu insulino-wrażliwości (299). W warunkach deficytu hormonów tarczycy dochodzi m.in. do obniżenia tempa degradacji insuliny, z drugiej jednak strony zmniejsza się zapotrzebowanie na ten hormon, stąd mniejsza jej produkcja. Podwyższony lub normalny poziom ghreliny, może więc wynikać z wahań poziomu insuliny, obserwowanych w hipotyreozie. Poza tym, dochodzi do obniżenia aktywności wielu enzymów uczestniczących w przemianach metabolicznych ghreliny, np. esterazy butyrylocholinowej, katalizującej degradację tego peptydu (403). W eksperymentalnym badaniu na szczurach, wykazano zmniejszenie aktywności tego enzymu w warunkach niedoboru hormonów tarczycy (404). Wzrost stężenia ghreliny może wynikać także z mechanizmu kompensującego niedobory hormonu wzrostu, gdyż jak zaobserwowano, w niedoczynności tarczycy dochodzi również do obniżenia stężeń GH i IGF-1 (405). Potwierdził to zespół Lee, który wykazał, że w warunkach deficytu trój-jodotyroniny dochodzi do zwiększenia wydzielania GH pod wpływem ghreliny (406). Wyższe wartości tego peptydu w hipotyreozie wynikać mogą również z zaburzeń wydalania tej substancji z krwioobiegu. Zjawisko to może być efektem osłabienia filtracji kłębuszkowej, co skutkuje m.in. wzrostem stężenia kreatyniny oraz niektórych hormonów w osoczu (GH i PRL) (407). Niewykluczone zatem, że dochodzi także do zaburzenia eliminacji ghreliny przez nerki. Wzrost poziomu tego peptydu wynikać może również z próby stymulacji metabolizmu węglowodanów, który jest istotnie zaburzony w warunkach niedoboru trój-jodotyroniny odpowiedzialnej za pobudzenie ich przemian. Zgodnie z badaniami Wortley'a i Tchop'a, wysoki poziom tego peptydu promuje zużywanie glukozy, a nie kwasów tłuszczowych jako głównego źródła energii (321, 86). Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem wzrostu poziomu ghreliny w hipotyreozie jest jednak próba kompensacji zaburzeń metabolicznych wynikających z niedoboru

hormonów tarczycy. Obniżenie stężenia fT3 może wiązać się bowiem z niewystarczającym metabolizmem zasobów energii ustroju. Podobne zjawisko zachodzi podczas głodzenia, w warunkach rzeczywistego niedoboru substratów energetycznych (408), lub też w przebiegu chorób z ujemnym bilansem energetycznym jak anoreksja czy kacheksja nowotworowa (45, 409, 410). W powyższych stanach wykazano bowiem wzrost stężenia ghreliny. Jednocześnie udokumentowano obniżenie stężenia fT3 („zespół niskiej T3”), co również sugerować może jakoby hiperghrelinemia wynikała z próby kompensacji niedoboru stymulujących metabolizm hormonów tarczycy (411). Powyższa teoria znalazła potwierdzenie w badaniach Tschop i wsp. prowadzonych na modelu zwierzęcym, gdzie pod wpływem podawanej ghreliny, wykazano wzrost metabolizmu węglowodanów i tłuszczów, przy braku wzrostu aktywności fizycznej i wydatku energetycznego (86). Działanie prometaboliczne ghreliny wiąże się z aktywacją receptorów podwzgórzowych; bezpośrednio lub za pośrednictwem stymulacji nerwu błędnego (412, 413). Konsekwencją jest więc uwolnienie peptydów oreksogennych, m.in. neuropeptydu Y i białka Aguti oraz zahamowanie anoreksogennych neuronów wydzielających proopiomelanokortynę (POMC) (41). Należy jednak pamiętać, że powyższe zjawiska zachodzić mogą również na skutek bezpośredniego działania trójiodotyroniny na receptory podwzgórzowe (12, 13). W warunkach niedoboru hormonów tarczycy prawdopodobnie dochodzi więc do kompensacyjnego pobudzenia powyższych mechanizmów przez zwiększoną produkcję ghreliny (408).

### **Ghrelina a metabolizm tkanki tłuszczowej w niedoczynności tarczycy**

Badania pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy wykazały, że hiperghrelinemia promuje proliferację i dojrzewanie preadipocytów (414, 415), nasila lipogenezę (87) i

hamuje lipolizę (89, 90), co skutkować może zwiększeniem ilości depozytów tkanki tłuszczowej i masy ciała (86). Powyższe zależności stężenia ghreliny i masy tkanki adipocytarnej zostały wykazane w wielu badaniach pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy (318-320). Hiperghrelinemia powodować może więc przyrost masy tkanki podskórnej, bez istotnego wzrostu łaknienia (320). Podobne zjawisko zaobserwowano w badanej grupie pacjentów włączonych do badania w niniejszej pracy doktorskiej. Ponadto, po wyrównaniu poziomu hormonów tarczycy, w okresie eutyreozy, wykazano ujemne zależności stężenia peptydu i masy ciała ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ), BMI ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) oraz procentowej zawartości tłuszczu ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ). Powyższe korelacje nie dotyczą jednak pełnoobjawowej niedoczynności tarczycy, co sugerować może, iż obniżenie stężenia ghreliny nie wynika bezpośrednio z zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej.

### **Ghrelina a metabolizm tkanki mięśniowej w niedoczynności tarczycy**

Zgodnie z licznymi doniesieniami, ghrelina może bezpośrednio (39, 325), lub pośrednio (326, 327) stymulować przyrost masy mięśniowej. Hiperghrelinemia zaobserwowana w ramach mojej pracy, może zatem potęgować efekt wzrostu objętości i masy tej tkanki, charakteryzujący niedoczynność tarczycy. Warto jednak zauważyć, że dopiero po osiągnięciu eutyreozy w badanej grupie pacjentów, wykazałem istnienie ujemnych korelacji między stężeniem ghreliny i masą mięśniową ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), a także beztłuszczową masą ciała ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ). Wydaje się więc, że realny wpływ tego peptydu na funkcję miocytów i masę tkanki mięśniowej jest istotny tylko w stanie prawidłowej funkcji tarczycy.

## **Ghrelina a metabolizm tkanki kostnej w niedoczynności tarczycy**

W niniejszym badaniu wykazałem wyższą masę kostną w stanie ciężkiego niedoboru tyroksyny, której towarzyszy podwyższone stężenie osoczowej ghreliny. Nie stwierdziłem jednak korelacji powyższych parametrów na żadnym etapie leczenia, również po wyrównaniu stężeń hormonów tarczycy. Dowodzić to może, iż ghrelina nie wpływa na kościotworzenie nie tylko w warunkach deficytów hormonalnych, jak udowodniono w wielu wcześniejszych pracach (337, 169), ale również u zdrowych osobników. Warto pamiętać jednak, że w warunkach *in vitro* zaobserwowano, że peptyd ten wpływa na stymulację kościotworzenia i wzrost gęstości tkanki kostnej (172, 335). Zgodnie z wynikami mojej pracy, rzeczywistą rolę ghreliny w metabolizmie tkanki kostnej *in vivo*, poddaje w wątpliwość również wielu innych badaczy postulując, że na jakość obrotu kostnego wpływają raczej inne czynniki, jak choćby wartości masy ciała czy tkanki tłuszczowej organizmu (339, 340). Do tej pory nie badano jednak jednoczesnego wpływu różnych stężeń hormonów tarczycy i ghreliny na metabolizm kości.

## **Ghrelina a zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w niedoczynności tarczycy**

Badania na zwierzętach z prawidłową funkcją tarczycy wykazały, że ghrelina bezpośrednio (342, 343, 21), lub pośrednio hamuje pragnienie (341, 212, 344), jednak tylko w ściśle określonych warunkach (213). Hiperghrelinemia zaobserwowana u chorych w hipotyreozie, może być więc traktowana jako próba kompensacji przewodnienia ustroju, doprowadzając do zahamowania pragnienia z ograniczeniem przyjmowania płynów. Nieliczne dostępne badania zależności stężenia ghreliny i parametrów gospodarki wodno-elektrolitowej, prowadzone na osobnikach z

prawidłową funkcją tarczycy, prezentują jednak odmienne wnioski. W analizie Nass i wsp. podawanie syntetycznej ghreliny spowodowało przyrost całkowitego uwodnienia ustroju. Marzullo i wsp. zaobserwowali natomiast pozytywną korelację stężenia peptydu z wartością całkowitego uwodnienia organizmu (345). W prezentowanej pracy doktorskiej nie stwierdzono istotnych różnic w procentowej zawartości wody jak i w dystrybucji płynów, na żadnym etapie leczenia chorych z niedoczynnością tarczycy. Nie zaobserwowano również korelacji stężenia ghreliny z wartościami %TBW, ICW i ECW. Trudno jest więc rozstrzygnąć, czy hiperghrelinemia w warunkach niedoboru T3 wiąże się z regulacją równowagi wodno-elektrolitowej organizmu.

### **Ghrelina a zaburzenia gospodarki lipidowej w niedoczynności tarczycy**

Wyniki mojej pracy doktorskiej wskazują na związek stężenia ghreliny oraz frakcji triacylogliceroli w warunkach normalizacji stężeń hormonów tarczycy i TSH, obserwowanych w toku terapii. Po co najmniej trzech miesiącach leczenia LT4, zaobserwowano ujemną korelację stężeń TAG i ghreliny ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ). Zjawisko to wykazano również w okresie po uzyskaniu eutyreozy ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ). Warto przypomnieć, że w grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdzono silną zależność stężeń ghreliny i HDL. Powyższe wyniki potwierdziły częściowo obserwacje większości badaczy postulujące, że ghrelina krąży w osoczu w trwałym połączeniu z cząsteczkami LDL, HDL, VLDL i TAG (347, 348). Korelacje stężeń poszczególnych frakcji lipidowych ze stężeniem ghreliny wykazali natomiast Purnell i Fageberg (416, 318). Inni badacze nie zaobserwowali natomiast związku powyższych parametrów (350). W literaturze brakuje jednak analiz podnoszących związek powyższych parametrów w

warunkach ciężkiego niedoboru hormonów tarczycy, trudno więc jednoznacznie zinterpretować wyniki mojej pracy.

## **VI.Podsumowanie i wnioski**

1. W chorobach tarczycy obserwuje się zmiany ilościowe w zakresie proporcji tkankowych organizmu.

a.) W nadczynności tarczycy, w efekcie nasilenia wydatku energetycznego, dochodzi do przemian katabolicznych, skutkujących spadkiem całkowitej masy ciała, w wyniku jednoczesnej utraty masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej.

b.) W niedoczynności tarczycy dochodzi do spadku tempa metabolizmu, co skutkuje wzrostem masy całkowitej, głównie w efekcie przyrostu masy tkanki tłuszczowej.

2. Leczenie chorób tarczycy prowadzi do normalizacji tempa metabolizmu, oraz przywrócenia fizjologicznych proporcji tkankowych i prawidłowej masy ciała.

a.) Terapia hipertyreozy prowadzi do istotnego statystycznie przyrostu masy ciała już po trzech miesiącach leczenia. W trakcie 6 miesięcy leczenia, w okresie stabilizacji metabolicznej ustroju, następuje istotny przyrost współczynnika tłuszczu trzewnego, beztłuszczowej masy ciała (FFM), z wyraźnym wzrostem masy tkanki mięśniowej i kostnej oraz nieco mniejszym przyrostem masy tkanki tłuszczowej podskórnej.

b.) Terapia hipotyreozy powoduje statystycznie istotne obniżenie całkowitej masy ciała już po trzech miesiącach leczenia LT4. W tym okresie terapii obserwuje się wyraźne zmiany ilościowe w zakresie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, BMI i masy kostnej oraz istotnie mniejszy przyrost masy mięśniowej i beztłuszczowej masy ciała (FFM). Po 6 miesiącach leczenia, w okresie stabilizacji metabolicznej ustroju i



normalizacji parametrów biochemicznych, obserwuje się zahamowanie degradacji tkankowej.

3. Chorobom tarczycy towarzyszą zmiany w zakresie stężenia ghreliny.

a.) W nadczynności tarczycy obserwuje się jej niskie stężenie.

b.) W niedoczynności tarczycy obserwuje się jej podwyższony poziom.

4. Leczenie chorób tarczycy powoduje przywrócenie prawidłowego stężenia ghreliny.

5. Zmiany stężenia ghreliny w chorobach tarczycy mogą stanowić element kompensujący zaburzenia w zakresie gospodarki energetycznej ustroju.

6. Brak istotnych korelacji stężenia ghreliny z masą poszczególnych elementów tkankowych, obserwowane w pełnoobjawowej postaci chorób tarczycy dowodzą, iż wahania stężeń tego peptydu nie stanowią mechanizmu kompensującego zmian ilościowych w zakresie tych tkanek.

7. Badanie składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (BIA) stanowi skuteczne narzędzie w szacowaniu dynamicznych zmian w proporcjach tkankowych towarzyszących chorobom tarczycy. Jej zastosowanie w trakcie terapii pozwala na szybkie i nieinwazyjne monitorowanie wykładników zaburzeń metabolicznych, co stanowi uzupełnienie obserwacji parametrów biochemicznych i stanu klinicznego pacjenta.

## **VII.Piśmiennictwo:**

1. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am. J. Med. Genet.* 2007 143A (24):3016–3034.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005 366; (9492):1197–1209.
3. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis *Ann. Intern. Med.* 2003 138 (1):24–32.
4. Quinn E. The most common methods to measure body composition and body fat,. *About.com Guide Health Sports Medicine.* E-published: 2011.13.06.
5. Nogal P, Lewiński A. Anorexia Nervosa. *Endokrynologia Polska.* 2008 59 (2):148-155.
6. Støving RK, Hangaard J, Hagen C. Update on endocrine disturbances in anorexia nervosa. Body composition and percent body fat. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 2011 96(10): 2939–2949.
7. Owen JB. Genetic aspects of body composition. *Nutrition.* 1999 15(7-8):609-613.
8. Fukagawa NK, Bandini LG, Young JB. Effect of age on body composition and resting metabolic rate. *Am J Physiol.* 1990 259:E233–238.
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakasato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999 402:656-660.
10. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinol & Metabol.* 2001 12:118-126.
11. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid.* 2008 18(2):141-144.
12. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. *Neuroendocrinology.* 2003 78(6):321-330.
13. Kong WM, Martin NM, Smith KL, Gardiner JV, Connoley IP, Stephens DA, Dhillon WS, Ghatgei MA, Small CJ, Bloom SR. Triiodothyronine stimulates food intake via the hypothalamic ventromedial nucleus independent of changes in energy expenditure. *Endocrinology.* 2004 145(11):5252-5258.

14. Klieverik LP, Sauerwein HP, Ackermans MT, Boelen A, Kalsbeek A, Fliers E. Effects of thyrotoxicosis and selective hepatic autonomic denervation on hepatic glucose metabolism in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 294(3):E513-520.
15. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010 44(6):402-406.
16. Herwig A, Ross AW, Nilaweera KN, Morgan PJ, Barrett P. Hypothalamic thyroid hormone in energy balance regulation. *Obes Facts.* 2008 1(2):71-79.
17. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JE. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88:853-857.
18. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, Arroyo J, González-Clemente JM, Caixàs A. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol.* 2005 153(1):73-79.
19. Rojdmarm S, Calissendorff J, Danielsson O, Brismar K. Hunger-satiety signals in patients with Graves' thyrotoxicosis before, during, and after long-term pharmacological treatment. *Endocrine.* 2005 27:55-61.
20. Ruchała M. Ghrelina i somatostatyna jako modulatory sekrecji hormonów tarczycy: badania doświadczalne *in vivo* i *in vitro* oraz wynikające z nich implikacje kliniczne, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. K. Marcinkowskiego. Poznań 2007
21. Kosowicz J, Baumann-Antczak A, Ruchała M, Gryczyńska M, Gurgul E, Sowiński J. Thyroid hormones affect plasma ghrelin and obestatin levels. *Horm Metab Res.* 2011 43(2):121-125.
22. Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, Rensen PCN, Romijn JA, Kalsbeek A, Fliers E. Thyroid hormone effects on whole body energy homeostasis and tissue specific fatty acid uptake *in vivo*. *Thyroid.* 2009 150(12): 5639-5648.
23. Braclik M, Marcisz C, Giebel S, Orzeł A. Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008 18(5): 545-550.
24. Segal, J. A rapid, extranuclear effect of 3,5,3'-triiodothyronine on sugar uptake by several tissues in the rat *in vivo*. Evidence for a physiological role for the thyroid hormone action at the level of the plasma membrane. *Endocrinology.* 1989 124:2755-2764.

25. Davis FB, Davis PJ, Blas SD, Schoenl M. Action of long-chain fatty acids *in vitro* on Ca<sup>2+</sup>-stimulatable, Mg<sup>2+</sup>-dependent ATPase activity in human red cell membranes. *Biochemical Journal*. 1987 248:511-516.
26. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol*. 2002 147:159- 163.
27. Freda PU, Reyes CM, Conwell IM, Sundeen RE, Wardlaw SL. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 88:2037-2044.
28. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake In humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 86:5992-5995
29. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001 50:2540-2547.
30. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. Apreprandial rise in plasma ghrelin suggests a role in meal initiation in human. *Diabetes*. 2001 50:1714-1719.
31. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci M, Dore F, Fonda M, Ciochi B, Cattin L, Guarneri G. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 93:3935-3940.
32. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloricload but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 89(3):1319-1324.
33. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept*. 2003 116:101-107.
34. Erdmann J, Topsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 89:3048-3054.
35. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology*. 2003 144(7):2765-2767.
36. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*. 2005 146(2):845-850.

37. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 2006 89(1):71-84.
38. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Growth hormone secretagog binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 85(10):3803-3807.
39. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 87:2988-2991.
40. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology.* 2003 144(12):5184-5187.
41. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology.* 2004 145:2607-2612.
42. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.* 2001 120:337-345.
43. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alternations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 101:10434-10439.
44. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr.* 2005 135:1320-1325.
45. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol.* 2003 24:200-224.
46. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2001 145:669-673.
47. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2002 146:R1-R3.

48. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.* 1999 59:4493-4501.
49. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002 13(11):2748-2752.
50. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, Manns MP, Trautwein C. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2003 38:447-454.
51. Behnke AR. Physiologic studies pertaining to deep sea diving and aviation especially in relation to the fat content and composition of the body. *The Harvey Lectures.* 1941 37:198.
52. Behnke AR, Feen BG, Welham WC. Specific gravity of healthy men. *JAMA.* 1942 118:495-498.
53. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA) *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 2007 2(4):79-84.
54. Fulcher GR, Farrer M, Walker M, Rodham D, Clayton B, Alberti KGMM. A comparison of measurements of lean body mass derived by bioelectrical impedance, skinfold thickness and total body potassium. A study in obese and non-obese normal subjects. *Scand. J Clin Lab Invest.* 1991 51:245-253.
55. Anderson EC. Three component body composition analysis based on potassium and water determinations *Ann N Y Acad Sci.* 1963 26(110):189-212.
56. Forbes GB, Gallup J, Hursh JB. Estimation of total body fat from potassium-40 content. *Nutr Rev.* 1991 49(4):109-111.
57. Keys A, Brozek J. Body fat in adult man. *Physiol Rev.* 1953 33(3):245-325.
58. Bruce A, Andersson M, Arvidsson B, Isaksson B. Body composition of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body weight and age. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980 40:461-473.
59. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 27(8):875-888.
60. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89(6):2548-2556.

61. Skowrońska B, Fichna M, Fichna P. The role of adipose tissue in the endocrine system. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2005 1(3):21–29.
62. Himms-Hagen, J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *The FASEB Journal* (Federation of American Societies for Experimental Biology). 1990 4(11):2890-2898.
63. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 293:E444-E452.
64. Hellstrom L, Wahrenberg H, Reynisdottir S, Arner P. Catecholamine induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 82:159–166.
65. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 2003 1;289(1):76-79.
66. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009 32(6):1068-1075.
67. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 364(9438):937–952.
68. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 280:745-751.
69. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000 49:883-888.
70. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003 108 (20):2460-2466.
71. Leboeuf B. Regulation of fatty acid esterification in adipose tissue incubated in vitro. In: Renold AE, Cahill GF (eds). *Handbook of physiology Section 5: adipose tissue*. American Physiological Society: Washington DC. 1965 p.385–391.
72. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med*. 2002 80(12):753–769.

73. Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS Adipose triglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes*. 2006 55(1):148-157.
74. Obregon MJ. Thyroid hormone and adipocyte differentiation. *Thyroid* 2008 18:185–195.
75. Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, Taffarel C, Scanlan TS, Moriscot AS, Ribeiro MO, Bianco AC, Gouveia CH. Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats. *Journal of Endocrinology*. 2007 193:21–29.
76. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2006 290:E1140–E1144.
77. Hagenfeldt L, Wennlung A, Felig P, Wahren J. Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids in hyperthyroid patients. *J Clin Invest*. 1981 67:1672–1677.
78. Moller N, Nielsen S, Nyholm B, Porksen N, Alberti KG, Weeke J. Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 44:453–459.
79. P Arner, Bolinder J, Wennlund A, Ostman J. Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes*. 1984 33:369–375.
80. Beylot M, Martin C, Laville M, Riou JP, Cohen R, Mornex R. Lipolytic and ketogenic fluxes in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 73:42–49.
81. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 87:630–634.
82. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2003 59(5):621–629.
83. Santini F., Marsili A., Mammoli C. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest*. 2004 27(2):RC5–RC7.
84. Macek Jílková Z, Pavelka S, Flachs P, Hensler M, Kůs V, Kopecký J. Modulation of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin. *Physiol Res*. 2010 59(4):561-569.



85. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, and Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001 50:2438–2443.
86. Tschöp M, Smiley DL, and Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000 407:908–913.
87. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*. 2004 145:234–242.
88. Gottero C, Broglio F, Prodam F, Destefanis S, Bellone S, Benso A, Gauna C, Arvat E, van der Lely AJ, Ghigo E. Ghrelin: a link between eating disorders, obesity and reproduction. *Nutr Neurosci*. 2004 7:255-270.
89. Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology*. 2003 144:754–759.
90. Vettor R, Zarjevski N, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Induction and reversibility of an obesity syndrome by intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats. *Diabetologia*. 1994 37:1202–1208.
91. Tsubone T, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice. *Regul Pept*. 2005 15;130(1-2):97-103.
92. Gormsen LC, Gjedsted J, Gjedde S, Vestergaard ET, Christiansen JS, Jørgensen JO, Nielsen S, Møller N. Free fatty acids decrease circulating ghrelin concentrations in humans. *European Journal of Endocrinology*. 2006 154:667–673.
93. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*. 2002 51:3408–3411.
94. le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatti MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 90:1068–1071.

95. Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pfeiffer AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest.* 2002 25:RC36–RC38.
96. Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Iida K, Thorner MO, Sleeman MW. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest.* 2005 115:3573-3578.
97. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, Jones JE, Deysher AE, Waxman AR, White RD, Williams TD, Lachey JL, Seeley RJ, Lowell BB, Elmquist JK.. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J.Clin Invest.* 2005 115:3564-3572.
98. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002 14; 162(18):2074-2079.
99. Han T, Van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 1995 311 (7017):1401-1405.
100. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie Y, Mathews M, Barron JR, Fitzpatrick DG, Gulliver W, Zhang H. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population *American Journal of Clinical Nutrition.* 2005 81(1):74-78.
101. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C;Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 2004 23 (5):1226–1243.
102. Moon JR, Stout JR, Walter AA, Smith AE, Stock MS, Herda TJ, Sherk VD, Young KC, Lockwood CM, Kendall KL, Fukuda DH, Graef JL, Cramer JT, Beck TW, Esposito EN. Mechanical scale and load cell underwater weighing: a comparison of simultaneous measurements and the reliability of methods *J Strength Cond Res.* 2011 25(3):652-661.
103. Guillet C, Masgrau A, Boirie Y. Is protein metabolism changed with obesity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 14(1):89-92.
104. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, Ferrucci L. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol.* 2007 102(3):919–923.

105. Saxena AK, Marler J, Benvenuto M, Willital GH, Vacanti JP. Skeletal muscle tissue engineering using isolated myoblasts on synthetic biodegradable polymers: preliminary studies. *Tissue Eng.* 1999 5(6):525-532.
106. Cheek DB, Petrucco OM, Gillespie A, Ness D, Green RC. Muscle cell growth and the distribution of water and electrolyte in human pregnancy. *Early Hum Dev.* 1985 11(3-4):293-305.
107. Rooyackers OE, Sreekumaran Nair K. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annual Review of Nutrition.* 1997 17:457-485.
108. Visser E, Heemstra KA, Swagemakers SMA, Özgür Z, Corssmit EP, Burggraaf J, van Ijcken WFJ, van der Spek PJ, Smit JWA, Visser TJ. Physiological Thyroid Hormone Levels Regulate Numerous Skeletal Muscle Transcripts. *JCEM.* 1994 (9):3487.
109. Gołębiowska-Gagała B, Szewczyk L. Wpływ hormonów tarczycy na regulację przemiany białkowo-aminokwasowej. *Endokrynologia pediatriczna.* 2005 4(13):49-54.
110. Müller MJ, Seitz HJ. Starvation induced changes of hepatic glucose metabolism in hypo- and hyperthyroid rats in vivo. *J Nut.* 1981 111:1370-1379.
111. Müller MJ, Paschen U, Seitz HJ. Thyroid hormone regulation of glucose homeostasis in the miniature pig. *Endocrinology.* 1981 12:2025-2031.
112. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism; Part I-III. *Klin Wochenschr.* 1984 62:11-18, 49-55, 97-102.
113. Bottger I, Kriegel H, Wieland O. Fluctuation of hepatic enzymes important in glucose metabolism in relation to thyroid function. *Eur J Biochem.* 1970 13:253-256.
114. Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet.* 1966 2:931-934.
115. Brennan MD, Coenen-Schimke JM, Bigelow ML. Changes in skeletal muscle protein metabolism and myosin heavy chain isoform messenger ribonucleic acid abundance after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91(11):4650-4656.
116. Riis ALD, Jørgensen L, Ivarsen P, Frystyk J, Weeke J, Møller N. Increased Protein Turnover and Proteolysis Is an Early and Primary Feature of Short-Term Experimental Hyperthyroidism in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93:3999-4005.
117. Millward DJ, Bates PC, Brown JG. et al. Protein degradation and the regulation of protein balance in muscle. *Ciba Foundation Symp.* 1980 75:307-329.

118. Riis ALD, Jorgensen JOL, Gjedde S, Norrelund H, Jurik AG, Nair KS, Ivarsen P, Weeke J, Moller N. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005 288:E1067-E1073.
119. Khaleeli AA, Griffith DH, Edwards RHT. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 19:365-370.
120. Argov Z, Renshaw PF, Boden B, Winkokur A, Bank WJ. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. *J Clin Invest*. 1988 81:1695-1701.
121. Kaminsky P, Robin-Lherbier B, Brunotte F. et al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle, as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 74:124-129.
122. Baldwin, K. M., A. M. Hooker, R. E. Herrick, and L. F. Schrader. Respiratory capacity and glycogen depletion in thyroid-deficient muscle. *J Appl Physiol*. 1980 49:102-106.
123. Khaleeli AA, Gohil K, McPhail G, Round JM, Edwards RHT. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: effects of treatment *J Clin Pathol*. 1983 36:519-526.
124. Sterling K, Lazzarus JH, Milck PO, Sakurada T, Brenner MA. Mitochondrial thyroid hormone receptor: localization and physiological significance. *Science*. 1978 201:1126-1129.
125. Salviati G, Zeviani M, Betto R, Nacamuli D, Busnardo B. Effects of thyroid hormones on the biochemical specialization of human muscle fibers. *Muscle Nerve*. 1985 8:363-371.
126. Simonides WS, Van Der Linden GC, Van Hardeveld C. Thyroid hormone differentially affects mRNA levels of Ca-ATP-ase isoenzymes of sarcoplasmic reticulum in fast and slow skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1990 274:73-76.
127. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid*. 2006 16:375-380.
128. Jayantha UK. Serum creatine kinase activity in untreated primary hypothyroid children. *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2004 33:106-107.

129. Ruchała M, Kosowicz J, Baumann-Antczak A, Skiba A, Zamysłowska H, Sowinski J. The prevalence of autoantibodies to: myosin, troponin, tropomyosin and myoglobin in patients with circulating triiodothyronine and thyroxine autoantibodies (THAA). *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 3:259-266.
130. Heymsfield SB, McMannus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurements of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 1982 36:680-690.
131. Martin AD, Spent LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass. *Med Sci Sports Exerc.* 1990 22:729-733.
132. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr.* 1976 29:1359-1366.
133. Millward DJ, Bates P. C. 3-Methylhistidine turnover in the whole-body and the contribution of skeletal muscle and intestine to urinary 3-methylhistidine excretion in the adult rat. *Biochem J.* 1984 214:607-615.
134. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *J Am Med Assoc.* 1990 263:3029-3034.
135. Ross R, Pedwell H, Rissanen J. Effects of energy restriction and exercise on skeletal muscle and adipose tissue in women as measured by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr.* 1995 61:1179-1185.
136. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN Jr. Appendicular skeletal muscle mass: measured by dual photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990 52:214-218.
137. Brown BH, Karatzas T, Nakielny R, Clark RG. Determination of upper arm muscle and fat areas using electrical impedance measurements. *Clin Phys Physiol Meas.* 1988 9:47-55.
138. Lukaski HJ. Sarcopenia: assessment of muscle mass. *Nutr.* 1997 127(5 Suppl):994S-997S.
139. Tai K, Visvanathan R, Hammond AJ, Wishart JM, Horowitz M, Chapman IM. Fasting ghrelin is related to skeletal muscle mass in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2009 48(3):176-183.
140. Bertoli S, Magni P, Krogh V, Ruscica M, Dozio E, Testolin G, Battezzati A. Is ghrelin a signal of decreased fat-free mass in elderly subjects? *Eur J Endocrinol.* 2006 155(2):321-330.

141. Lucidi P, Murdolo G, Di Loreto C, De Cicco A, Parlanti N, Fanelli C, Santeusanio F, Bolli GB, De Feo P. Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counter regulation of insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2002 51:2911–2914.
142. Steele DG, Bramblett CA. *The Anatomy and Biology of the Human Skeleton*. Texas A&M University Press. 1988 p. 4.
143. Bertazzo S, Bertran C A. Morphological and dimensional characteristics of bone mineral crystals. *Bioceramics*. 2006 p. 309–311 .
144. Hall S. *Basic Biomechanics 2007 Fifth Edition*. p. 88
145. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*. 2007 130(3):456–469.
146. Boulpaep EL, Boron WF. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. Philadelphia: Saunders. 2005 pp. 1089–1091.
147. Bateman TA, Countryman S. Osteoprotegerin and bone loss associated with spaceflight. *Drug Discov. Today* 2002 7(8):456–457.
148. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organization technical report series*. 1994 843:1–129.
149. Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*. 2008 43:418–426.
150. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*. 1988 318:599–602.
151. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*. 1999 9:871–877.
152. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle. *Bone*. 1986 7:101–108.
153. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 61:285–298.
154. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002 12:411–419.

155. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 19:35–63.
156. Siddiqi A, Parsons MP, Lewis JL et al. TR expression and function in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 87:906-910.
157. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M.. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003 115:151–162.
158. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol.* 2009 60(5):380-388.
159. Wren TA, Kim PS, Janicka A, Sanchez M, Gilsanz V. Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92(3):938-941.
160. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. 2000: Geneva, Switzerland
161. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. Quoted in: Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom.* 2004 7(1):1799.
162. Guglielmi G, Scalzo G. Imaging tools transform diagnosis of osteoporosis. *Diagnostic Imaging Europe.* 2010 26:7-11.
163. Yasuda Y, Kaleta K, Brömme D. The role of cathepsins in osteoporosis and arthritis: Rationale for the design of new therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2005 57(7):973–993.
164. Lang TH, Willinger U, Holzer G. Soluble cathepsin-L: a marker of bone resorption and bone density? *J Lab Clin Med.* 2004 144(3):163-166.
165. Olney RC. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol.* 2003 41:228–234.
166. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998 19:55–79.
167. Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnao J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. *Horm Res.* 2002 58:52–56.
168. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda H, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin Directly Regulates Bone Formation. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005 20(5):790-798.

169. Misra M, Miller K, Stewart V, Hunter E, Kuo K, Herzog D, Klibanski A. Ghrelin and Bone Metabolism in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Healthy Adolescents. *JCEM*. 2005 90(9):5082.
170. Costa J, Naot D, Lin JM, Watson M, Callon K, Reid I, Grey A, Cornish J. Ghrelin is an Osteoblast Mitogen and Increases Osteoclastic Bone Resorption In Vitro. *International Journal of Peptides*. 2011 2011:193.
171. Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatani M, Kobayashi T, Chihara K. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. *Endocrinology* 1996 137(1):35-41.
172. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, Incalzi RA. Effect of ghrelin on bone mass density: the InChianti study. *Bone* 2011 49(2):257-263.
173. Sartorio A, Malavolti M, Agosti F, Marinone PG, Caiti O, Battistini N, Bedogni G. Body water distribution in severe obesity and its assessment from eight-polar bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2005 59(2):155-160.
174. Battistini N, Brambilla P, Virgili F, Simone P, Bedogni G, Morini P, Chiumello G. The prediction of total body water from body impedance in young obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 16(3):207-212.
175. Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer *Pediatr Nephrol*. 2010 25(5):843-846.
176. Guyton, AC. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1991 p. 275
177. Lieberman M, Marks A, Smith C, Marks DB. *Marks' Essential Medical Biochemistry*. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2007 p.26
178. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation. *J Am Coll Nutr*. 2007 26(5):613S-623S.
179. Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signalling *J. Physiol. (Lond.)* 1997 499(2):291-306.
180. Kikkawa U, Kishimoto A, Nishizuka Y. The protein kinase C family: heterogeneity and its implications. *Annu Rev Biochem*. 1989 58:31-44.
181. Żak I. Równowaga wodno-elektrolitowa ustroju. *Chemia medyczna*. Katowice: Śląska Akademia Medyczna. 2001 p. 80-95
182. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems* Brooks/Cole Centage Learning. 2010 , 7<sup>th</sup> edition p. 567



183. McKinley MJ, Johnson AK. The Physiological Regulation of Thirst and Fluid Intake. *News in Physiological Sciences*. 2004 19(1):1–6.
184. Hensen J, Bähr V, Oelkers W. Severe hypernatremia in acquired disorder of thirst and vasopressin regulation. *Klin Wochenschr*. 1988 1;66(11):498-501.
185. Bugajski A, Markiewicz A. Choroby układu dokrewnego. Piotr Thor: Podstawy patofizjologii człowieka. Kraków: VESALIUS. 2009 p. 99-100.
186. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications *Handb Exp Pharmacol. Handbook of Experimental Pharmacology* 2009 191:341-366.
187. Bradley SE, Stephan F, Coelho JB, Reville P. The thyroid and the kidney. *Kidney Int*. 1974 6:346–365.
188. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema--increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med*. 1979 30;301(9):460-465.
189. Park CW, Shin YS, Ahn SJ, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 16(9):1799-1806.
190. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H, Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1990 70:534–539.
191. Emmnoul DS, Lindheimer MD, Karz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest*. 1974 54:926–934.
192. Vaamonde CA, Sebastianelli MJ, Vaamonde LS, Pellegrini EL, Watts RS, Klingler EL Jr, Papper S. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man. *J Lab Clin Med*. 1975 85:451-466.
193. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 1999 159:79–82.
194. Al-Fifi S, Girardin C, Sharma A, Rodd C. Moderate renal failure in association with prolonged acquired hypothyroidism in children. *Acta Paediatrica*. 1999 88:715–718.

195. Drobnik J, Ciosek J, Slotwinska D, Stempniak B, Zukowska D, Marczyński A, et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart. *J Physiol Pharmacol.* 2009 60(3):57-62.
196. Marchant C, Brown L, Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993 22:449-455.
197. Syme HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.* 2007 37:723-743.
198. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *New England Journal of Medicine.* 1992 327:94-98.
199. Iglesias J, Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009 160:503-515.
200. Hu HY, Kato Y. Body composition assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) in patients with Graves' disease before and after treatment. *Endocr J.* 1995 42(4):545-550.
201. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clinical Endocrinology.* 2005 62:423-427.
202. Schoeller DA, Kushner RF, Taylor P, et al. Measurement of total body water: isotope dilution techniques. In: Roche AF, ed. *Body Composition Assessment in Youth and Adults.* Columbus, OH: Ross Laboratories; 1985.
203. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987 46:536-556.
204. Miller ME, Cosgriff JM, Forbes GB. Bromide space determination using anion-exchange chromatography for measurement of bromide. *Am J Clin Nutr.* 1989 50:168-171.
205. Vaisman N, Pencharz PB, Koren G, Johnson JK. Comparison of oral and intravenous administration of sodium bromide for extracellular water measurements. *Am J Clin Nutr.* 1987 46:1-4.
206. Kavouras S. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002 5:519-524.
207. Bussolotto M, Ceccon A, Sergi G, Giantin V, Beninca P, Enzi G. Assessment of body composition in elderly: accuracy of bioelectrical impedance analysis. *Gerontology.* 1999 45:39-43.
208. Suprasongsin C, Kalhan S, Arslanian S. Determination of body composition in children and adolescents: validation of bioelectrical impedance with isotope dilution technique. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995 8:103-109.

209. Ritz P. Bioelectrical impedance analysis estimation of water compartments in elderly diseased patients: the source study. *J Gerontol.* 2001 56:M344–M348.
210. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell FE Jr, Clasey JL, Heymsfield SB, Bach MA, Vance ML, Thorner MO. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 149(9):601-611.
211. Hashimoto H, Fujihara H, Kawasaki M, Saito T, Shibata M, Otsubo H, Takei Y, Ueta Y. Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats. *Endocrinology.* 2007 148:1638–1647.
212. Mietlicki EG, Nowak EL, Daniels D. The effect of ghrelin on water intake during dipsogenic conditions. *Physiol Behav.* 2009 96:37–43.
213. Mietlicki EG, Daniels D. Ghrelin reduces hypertonic saline intake in a variety of natriorexigenic conditions. *Exp Physiol.* 2011 96(10):1072-1083.
214. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004 23(6):1430-1453.
215. Magnus-Levy A. U ber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyroidea so wie unter verschiedenen pathologischen Zustanden. *Berl Klin Wochenschr.* 1895 32:650.
216. Bland WH, Hays MT. Graves' disease in the male. *Arch Intern Med.* 1972 129:33-40.
217. William RH. Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol.* 1946 6:122.
218. Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW. *Text book of endocrinology.* Philadelphia: Saunders; 1985. p. 975-1170.
219. Lonn L, Stenlof K, Ottosson M, Lindroos AK, Nystrom E, Sjostrom L. Body weight and body composition changes after treatment with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 83:4269-4273.
220. Pears J, Jung RT, Gunn A. Long-term weight changes in treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Scott Med J.* 1990 35:180-182.
221. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 55(2):233-239.

222. Dutta P, Bhansali A, Walia R, Khandelwal N, Das S, Masoodi SR. Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. *Indian J Med Res.* 2012 136(2):242-248.
223. Brunova J, Bruna J, Joubert G, Koning M. Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. *S Afr Med J.* 2003 93(7):529-531.
224. Hoogwerf BJ, Nuttal FQ. Long term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Am J Med.* 1984 76:963-970.
225. Abid M, Billington CJ, Nuttal FQ. Thyroid function and energy intake during weight gain following treatment of hyperthyroidism. *J Am Coll Nutr.* 1999 18:189-193.
226. De la Rosa RE, Hennessey JV, Tucci JR. A longitudinal study of changes in body mass index and total body composition after radioiodine treatment for thyrotoxicosis *Thyroid.* 1997 7(3):401-405.
227. Moretto RL, Pedro AB, Leite AC, Romaldini JH. Evaluation of body weight in patients with Graves' disease during the treatment with methimazole. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 56(6):364-9.
228. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T<sub>4</sub> and body mass index in euthyroid subjects. *Clinical Endocrinology.* 2006 64:125-128.
229. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006 16:73-78.
230. Näslund E, Andersson I, Degerblad M, Kogner P, Kral JG, Rössner S, Hellström PM. Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. *J Intern Med.* 2000 248:299-308.
231. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005 90:4019-4024.
232. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal of Obesity.* 2006 30:100-105.

233. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V, Walsh JP. Significant inverse relationship between serum free T<sub>4</sub> concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. *Clinical Endocrinology*. 2008 69:648–652.
234. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 62(4):487-491.
235. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology*. 2009 160: 403–408.
236. Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, Folli F, Pontiroli AE. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity*. 2010 18: 854–857.
237. Rao P, Williams W, Murphy E, Reid D, Roux C, Felsenberg D, Gluer C, Eastell R, Razvi S. Thyroid hormones in the euthyroid range predict subsequent body mass composition in women: the OPUS study. *Endocrine Abstracts*. 2011 25;OC1.1
238. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, Tegos K, Challiss RA, Wegener G, Newsholme EA. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest*. 1997 27:475–483.
239. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, Panagiotakos D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA. . Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93:2413–2415.
240. Rozen R, Abraham G, Falcou R, Apfelbaum M. Effects of a “physiological” dose of triiodothyronine on obese subjects during a protein-sparing diet. *Int J Obesity*. 1986 10:303–312.
241. Pestell R, Alford F, Ramos R, Sawyer S, Best J, Ward G. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 33:481–493.
242. Riis ALD, Gravholt CH, Djurhuus CB, Nørrelund H, Jørgensen JOL, Weeke J, Møller N. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 87:4747– 4753.

243. Meek SE, Nair KS, Jensen MD. Insulin regulation of regional free fatty acid metabolism. *Diabetes*. 1999 48:10-14.
244. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 91(3):1112-1118.
245. Acotto CG, Niepomniszcze H, Mautalen CA. Estimating body fat and lean tissue distribution in hyperthyroidism by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2002 5(3):305-311.
246. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res*. 1980 22 (2): 323-338.
247. Raziell A, Rosenzweig B, Botvinnik V, Beigel I, Landau B, Blum I. The influence of thyroid function on serum lipid profile. *Atherosclerosis*. 1982 41(2-3):321-326.
248. Haba T. The effect of thyroid hormones on LDL receptors in cultured human skin fibroblasts. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1981 57(10):1540-1553.
249. Satish P, Dipankar, Babasaheb Y, Mali, Nirmala G, Borade, Milind H, Patwardhan. Estimation of Lipid Profile, Body Fat Percentage, Body Mass Index, Waist to Hip Ratio in Patients with Hypothyroidism and Hyperthyroidism. *J Phys Pharm Adv*. 2012 2(9):330-336.
250. Lahey FH. Quadriceps test for the myasthenia of thyroidism. *JAMA*. 1926 87:754.
251. Wahren J, Wennlund A, Nilsson LH, Felig P. Influence of hyperthyroidism on splanchnic exchange of glucose and gluconeogenic precursors. *J Clin Invest*. 1981 67:1056.
252. Ramos-Dias JC, Yateman M, Camacho-Hubner C, Grossman A, Lengyel AM. Low circulating IGF-I levels in hyperthyroidism are associated with decreased GH response to GH-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 43:583-589.
253. Tauveron I, Charrier S, Champredon C, Bonnet Y, Berry C, Bayle G, Prugnaud J, Obled C, Grizard J, Thiebaut P. Response of leucine metabolism to hyperinsulinemia under amino acid replacement in experimental hyperthyroidism. *Am J Physiol*. 1995 269(3 Pt 1):E499 -E507.
254. Martin WH 3rd, Spina RJ, Korte E, Yarasheski KE, Angelopoulos TJ, Nemeth PM, Saffitz JE. Mechanisms of impaired exercise capacity in short duration experimental hyperthyroidism. *J Clin Invest*. 1991 88:2047-2053.

255. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, DeLany JP, Rood JC, Gouvier D, Windhauser M, Ryan DH, Macchiavelli R, Tulley R. A Paradigm of Experimentally Induced Mild Hyperthyroidism: Effects on Nitrogen Balance, Body Composition, and Energy Expenditure in Healthy Young Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 82(3):765-770.
256. Wilson JH, Lamberts SW. The effect of triiodothyronine on weight loss and nitrogen balance of obese patients on a very-low-calorie liquid-formula diet. *Int J Obesity.* 1981 5:279 – 282.
257. Burman KD, Wartofsky L, Dinterman RE, Kesler P, Wannemacher Jr RW. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. *Metabolism.* 1979 28:805– 813.
258. Bayley TA, Harrison JE, McNeill KG, Mernagh JR. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 50:916–922.
259. Nørrelund H, Hove KY, Brems-Dalgaard E, Jurik AG, Nielsen LP, Nielsen S, Jørgensen JO, Weeke J, Møller N. Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 51(6):693.
260. Wang Z, St-Onge MP, Lecumberri B, Pi-Sunyer FX, Heshka S, Wang J, Kotler DP, Gallagher D, Wielopolski L, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 286:E123–E128.
261. Da Nóbrega AC, Vaisman M, De Araújo CG. Skeletal muscle function and body composition of patients with hyperthyroidism. *Med Sci Sports Exerc.* 1997 29(2):175-180.
262. Bousquet-Santos K, Vaisman M, Barreto ND, Cruz-Filho RA, Salvador BA, Frontera WR, Nobrega AC. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 87(8):1123-1130.
263. Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, Visseren FL, SMART study group. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2011 41(2):159-166.
264. Liguierie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002 87:630–634.
265. Ortega FJ, Moreno, Navarrete JM, Ribas V, Esteve E, Rodriguez, Hermosa JI, Ruiz B, Peral B, Ricart W,

- Zorzano A, Fernandez-Real JM. Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor-alpha1 gene expression than omental fat. *Obesity*. 2009 17(12):2134-2141.
266. Engfeldt P, Linde B. Subcutaneous adipose tissue blood flow in the abdominal and femoral regions in obese women: effect of fasting. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 16:875-879.
267. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000 21(6):697-738.
268. Sjostrom L. The metabolic syndrome of human obesity. In: Bouchard C, Bray GA eds. *Regulation of body weight: biological and behavioral mechanisms*. New York: Wiley and Sons. 1996 p. 61-83.
269. Schober O, Marib P, Koerber H, Hundeshagen H. Wasser- und kaliumhaushalt bei funktionsstoerungen der Schilddruese. *Nucl Med*. 1978 17:254-257.
270. Hu HY, Kato Y. Body composition assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) in patients with Graves' disease before and after treatment. *Endocr J*. 1995 42(4):545-50.
271. Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 1997 136(5):493-498.
272. Miyakawa M, Tsushima T, Murakami H, Isozaki O, Takano K. Serum leptin levels and bioelectrical impedance assessment of body composition in patients with Graves' disease and hypothyroidism. *Endocr J*. 1999 46(5):665-673.
273. Ross DS. *Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy*. UpToDate Wolters Kluwer Health.
274. Nielsen HE, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol*. 1979 18(2):122.
275. Linde J, Friis T. Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiometry. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979 91(3):437.
276. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*. 1997 21:137.
277. Bassett JH, O'Shea PJ, Srisankharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PG, Weiss RE, Roux JP, Malaval L, Clement-Lacroix P, Samarut J, Chassande O, Williams GR. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol*. 2007 21(5):1095.



278. Van de Ven AC, Erdtsieck RJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *The Netherlands J Medicine*. 2008 66(10):428-432.
279. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk-a meta-analysis. *Thyroid*. 2003 13(6):585-593.
280. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxin suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 78:818-823.
281. Campos-Pastor MM, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Ruiz de Almodóvar M, Jódar Gimeno E. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone and Mineral*. 1993 21:1-8.
282. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med*. 1999 130(9):750-758.
283. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadeev VV, Alekseeva TM, Dorofeeva OK, Sasonova NI, Kolesnikova GS. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones*. 2007 6(1):62-70.
284. Jódar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause. *J Clin Endocrinol*. 1997 47:279-285.
285. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid*. 1996 6(3):169.
286. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 61(4):466.
287. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women; a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med*. 1994 120:8-11.
288. Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2008 14(8):973-978.

289. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of Hyperthyroidism and Its Treatment on Bone Mineral Content Arch Intern Med. 1985 145(5):883-886.
290. Grant DJ, McMurdo MET, Mole PA, Paterson CR. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in postmenopausal women? Clin Endocrinol. 1995 43:339-345.
291. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, Affinito P, Vollery M, Vitale G, Cascone E, Arlotta F, Nappi C. Effects of alendronate on bone loss in pre- and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole. Gynecol Endocrinol. 1996 10(5):343.
292. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. J Clin Endocrinol Metab. 1996 81(3):1232.
293. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C, Kung VT, Seyedin SM, Chen T, Holick M, Greenspan SL. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1993 77(3):664.
294. Jyotsna VP, Sahoo A, Ksh SA, Sreenivas V, Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. Indian J Med Res. 2012 135:36-41.
295. El Hadidy M, Ghonaim M, El Gawad SSA, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. OpenAccess BMC Endocrine Disorders Published: 6.08.2011
296. Pijl H, de Meijer PH, Langius J, Coenegracht CI, van den Berk AH, Chandie Shaw PK, Boom H, Schoemaker RC, Cohen AF, Burggraaf J, Meinders AE. Food choice in hyperthyroidism: Potential influence of the autonomic nervous system and brain serotonin precursor availability. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86:5848-5853.
297. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: Leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. Curr Opin Lipidol. 2002 8:1288-1295.
298. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001 7:941-946.

299. Gimenez-Palop O, Gimenez Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol*. 2005 153:73-79.
300. Riis ALD, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JOL. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 88:853-857
301. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol*. 1997 137:659-663.
302. Tanda ML, Lombardi V, Genovesi M, Ultimieri F, Lai A, Gandolfo M, Dalle Mule I, Grasso L, Bogazzi F, Broglio F, Ghigo E, Martino E, Bartalena L. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2009 32(1):74-78.
303. McCowen KC, Maykel JA, Bistrrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinaemic euglycaemic conditions in rodents. *J Endocrinol*. 2002 175: R7-R11.
304. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca<sup>2+</sup> signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*. 2004 53:3142-3151.
305. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 87:3997-4000.
306. Po"ykk" SM, Kellokoski E, Ho"rkko" S, Kauma H, Kesa"niemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 52:2546-2553.
307. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, Herzog DB, Klibanski A. Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2005 289:E373-E381.
308. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest*. 2009 32(2):94-97.

309. Karczewska-Kupczewska M, Strączkowski M, Adamska A, Nikolajuk A, Otziomek E, Górská M, Kowalska I. Increased suppression of serum ghrelin concentration by hyperinsulinemia in women with anorexia nervosa *European Journal of Endocrinology*. 2010 162:235–239.
310. Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arnslan M. Serum ghrelin levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2006 16:1259 –1264.
311. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest*. 2000 23:493-495.
312. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 275:477-480.
313. Miell JP, Taylor AM, Zini M, Hiralal GM, Ross RJM, Valcavi R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 76:950-955.
314. Laron Z. Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis, *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003 1 Suppl, 2:244-250.
315. Nascif SO, Correa-Silva SR, Silva MR, Lengyel AMJ. Decreased ghrelin-induced GH release in thyrotoxicosis: comparison with GH-releasing peptide-6 (GHRP-6) and GHRH. *Pituitary*. 2007 10:27-33.
316. Morovat A and Dauncey MJ. Effects of thyroid status on insulin-like growth factor-I, growth hormone and insulin are modified by food intake. *Eur J Endocrinol*. 1998 138:95-103.
317. Kluge M, Riedl S, Uhr M, Schmidt D, Zhang X, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Eur J Endocrinol*. 2010 162(6):1059–1065.
318. Fagerberg B, Hultén LM, Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism*. 2003 52(11):1460-1463.

319. Makovey J, Naganathan V, Seibel M, Sambrook P. Gender differences in plasma ghrelin and its relations to body composition and bone - an opposite-sex twin study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 66(4):530-537.
320. Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Egecioglu E, Tung YCL, Surve V, Ohlsson C, Jansson JO, Erlanson-Albertsson C, Dickson SL, Håkanson R. Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastrectomised mice. *Gut*. 2005 54(7):907-913.
321. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 101:8227-8232.
322. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001 50(4):707-709.
323. Rodriguez Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 19(2):421-426
324. Moran LJ, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Clifton PM. The satiating effect of dietary protein is unrelated to postprandial ghrelin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 90:5205-5211.
325. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kanagawa K. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004 110:3674-3679.
326. Fryburg DA, Barrett EJ. Growth hormone acutely stimulates skeletal muscle but not whole-body protein synthesis in humans. *Metabolism*. 1993 42:1223-1227.
327. Sugiyama M, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K. Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice. *Regul Pept*. 2012 10;178(1-3):21-8.
328. Mitsuishi M, Miyashita K, Muraki A, Tamaki M, Tanaka K, Ito H. The effect of ghrelin on the mitochondrial dysfunction in muscle and physical disability associated with aging. *Endocrine Abstracts* 2010 29:990.
329. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, Traini S, Baldanzi G, Chianale F, Cutrupi S, Arnoletti E, Ghe C, Fubini A, Surico N, Sinigaglia F, Ponzetto C, Muccioli G, Crepaldi T,

- Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell*. 2007 18:986–994.
330. Zhang W, Zhao L, Mulholland MW. Ghrelin stimulates myocyte development. *Cell Physiol Biochem*. 2007 20:659–664.
331. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Molecular and Cellular Biology*. 2003 23(22):7973–7981.
332. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 101(13):4679–4684.
333. Maccarinelli G, Sibilio V, Torsello A, Raimondo F, Pitto M, Giustina A, Netti C, Cocchi D. Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *Journal of Endocrinology*. 2005 184(1):249–256.
334. Kim SW, Her SJ, Park SJ, Kim D, Park KS, Lee HK, Han BH, Kim MS, Shin CS, Kim SY. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone*. 2005 37(3):359–369.
335. Deng F, Ling J, Ma J, Liu C, Zhang W. Stimulation of intramembranous bone repair in rats by ghrelin. *Exp Physiol*. 2008 93(7):872-879.
336. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Sanz A, San Miguel A, Mazón MA, Abad L, Vega G, Dueñas A. Ghrelin and bone mass in postmenopausal hypertensive women. *Ann Nutr Metab*. 2007 51(3):223-227.
337. Pomerants T, Tillmann V, Jürimäe J, Jürimäe T. The influence of serum ghrelin, IGF axis and testosterone on bone mineral density in boys at different stages of sexual maturity. *J Bone Miner Metab*. 2007 25(3):193-197.
338. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2008 26(6):618-623.
339. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 63(2):131-138.

340. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 96(9):2703-2713.
341. Kozaka T, Fujii Y, Ando M. Central effects of various ligands on drinking behavior in eels acclimated to seawater. *J Exp Biol.* 2003 206:687-692.
342. Tachibana T, Kaiya H, Denbow DM, Kangawa K, Furuse M. Central ghrelin acts as an anti-dipsogenic peptide in chicks. *Neurosci Lett.* 2006 405:241-245.
343. Nobata S, Takei Y. The area postrema in hindbrain is a central player for regulation of drinking behavior in Japanese eels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 300:R1569-1577.
344. Hashimoto H, Otsubo H, Fujihara H, Suzuki H, Ohbuchi T, Yokoyama T, Takei Y, Ueta Y. Centrally administered ghrelin potently inhibits water intake induced by angiotensin II and hypovolemia in rats. *J Physiol Sci.* 2010 60:19-25.
345. Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, Di Blasio A, Liuzzi A. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89(2):936-939.
346. Ukkola O, Poykko SM, Antero KY. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006 38: 274-279.
347. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, Keen JN, Bouloux PM, Mikhailidis DP, Bruckdorfer KR, Vanderpump MP, Srani KS. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003 278(11):8877-8880.
348. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007 148(5):2355-2362.
349. Holmes E, Davies I, Lowe G, Ranganath LR. Circulating ghrelin exists in both lipoprotein bound and free forms. *Ann Clin Biochem.* 2009 46(Pt 6):514-516.
350. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. The associations between plasma adiponectin, ghrelin levels and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2004 150(5): 715-718.

351. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 96(1):E99-103.
352. Sánchez A, Carretto H, Ulla MR, Capozza R. Body composition of patients with primary hypothyroidism evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry and its changes after treatment with levo-thyroxine. *Endocrinologist.* 2004 14:321-328.
353. Brunová J, Kasalický P, Lánská V. The assessment of body composition using DEXA in patients with thyroid dysfunction *Cas Lek Cesk.* 2007 146(5):497-502.
354. Ord WM. Myxoedema: a term proposed to be applied to an essential condition in the "cretinoid" affection occasionally observed in middle-aged women. *Med Chir Trans.* 1878 61:57-74.
355. Kyle LH, Ball MF, Doolan PD. Effect of thyroid hormone on body composition in myxedema and obesity. *N Engl J Med.* 1966 275:12-17.
356. Kreisberg RA, Owen WC, Siegal AM. Nutrition and endocrine disease. *Med Clin North Am.* 1970 54(6):1473-1494.
357. Cohn SH, Roginsky MS, Aloia JF, Shukla KK. Alteration in elemental body composition in thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973 36:742-749.
358. Wolf M, Weigert A, Kreyman G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol.* 1996 134:168-173.
359. Ratzmann L, Hartmann K, Pflugradt K, Voss C, Hartmann N. Changed body composition by increased body fat content in experimentally hypothyroid rats. *Endokrinologie.* 1978 72:166-174.
360. Mariash CN. The thyroid and obesity revisited. *Thyroid Today.* 1998 19(3):1-9.
361. Mariash CN, Kaiser FE, Schwartz HL, Towle HC, Oppenheimer JH. Synergism of thyroid hormone and high carbohydrate diet in the induction of lipogenic enzymes in the rat: mechanisms and implications. *J Clin Invest.* 1980 65:1126-1134.
362. Ben Cheikh R, Chomard P, Dumas P, Autissier N: Influence of prolonged fasting on thyroid hormone modulation of lipolysis in isolated epididymal adipocytes of Wistar rats. *Eur J Endocrinol.* 1994 131:516-521.



363. Diamant S, Gorin E, Shafrir E. Enzyme activities related to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of rats treated with triiodothyronine. *Eur J Biochem.* 1972 26:553-559.
364. Roncari DAK, Murthy VK. Effects of thyroid hormones on enzymes involved in fatty acid and glycerolipid synthesis. *J Biol Chem.* 1975 250:4134-4138.
365. Going SB, Nassett MP, Hall MC, et al. Detection of small changes in body composition by dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1993 57:845-850.
366. Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM, et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy x-ray absorptiometry. *J Appl Physiol.* 1997 83:623-630.
367. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009 161(3):459-465.
368. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of Internal Medicine.* 2008 168 587-592.
369. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clinical Endocrinology.* 2007 67:265-269.
370. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine.* 2000 132:270-278.
371. Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, Davies JW. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of <sup>131</sup>I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin Sci.* 1965 29:217-238.
372. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981 78:2591- 2595.

373. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93:888-894.
374. Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest.* 1990 20:581-587.
375. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002 12(4):287-293.
376. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, Ursino S, Caraccio N, Ferdeghini M, Monzani F. Age and Gender Substantially Influence the Relationship Between Thyroid Status and the Lipoprotein Profile: Results from a Large Cross-Sectional Study. *Thyroid.* 2012 22(11):1096-1103.
377. Murase T, Arimoto S, Okubo M, Morinaga S. Significant reduction of elevated serum lipoprotein(a) concentrations during levo-thyroxine-replacement therapy in a hypothyroid patient. *Journal of Clinical Lipidology.* 2012 (6)4:388-391.
378. Wiseman SA, Powell JT, Humphries SE, Press M. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 77:108-112.
379. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid.* 1999 9:365-368.
380. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000 10:803-808.
381. Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 1993 13:1227-1235.
382. Panarotto D, Rémillard P, Bouffard L, Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur J Clin Invest.* 2002 32:84-92.

383. Nam JS, Cho M, Park JS, Ahn CW, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC. Triiodothyronine level predicts visceral obesity and atherosclerosis in euthyroid, overweight and obese subjects: T3 and visceral obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2010 4(4):315–323.
384. Prats-Puig A, Sitjar C, Ribot R, Calvo M, Clausell-Pomés N, Soler-Roca M, Soriano-Rodríguez P, Osiniri I, Ros-Miquel M, Bassols J, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. Relative hypoadiponectinemia, insulin resistance, and increased visceral fat in euthyroid prepubertal girls with low-normal serum free thyroxine. *Eur J Clin Invest*. 2011 41(2):159-66.
385. Astrom KE, Kugelberg E, Muller R. Hypothyroid myopathy. *Arch Neurol*. 1961 5:472.
386. Norris FH, Panner BJ. Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical and ultrastructural observations. *Arch Neurol*. 1966 14:574.
387. Khaleeli AA, Edwards RH. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clin Sci (Lond)*. 1984 66:63–68.
388. Sahún M, Villabona C, Rosel P, Navarro MA, Ramón JM, Gómez JM, Soler J. Water metabolism disturbances at different stages of primary thyroid failure. *J Endocrinol*. 2001 168:435–445.
389. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev*. 1989 10:366–391.
390. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema: increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med*. 1979 301:460–465.
391. Moses AM, Scheinman SJ. The kidneys and electrolyte metabolism in hypothyroidism. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Eds LE Braverman, RD Utiger. Philadelphia: Lippincott-Rave 1996, 7, p. 812–815.
392. De Lorenzo A, Andreoli A, Fusco A, Magnani A, D'Orazio N, Bertoli A. Effect of subclinical hypothyroidism on body fluid compartments. *Horm Metab Res*. 2000 32(9):359-63.
393. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 15(Suppl2):S107–S112.
394. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: The Tromsø study. *Thyroid*. 2008 18:1147–1155.

395. Ribot C, Tremollières F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 33:143–153.
396. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 81:4278-4289.
397. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M.. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004 15(3):209-216.
398. Toh SH, Brown PH. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: a 3-year study. *J Bone Miner Res*. 1990 5(5):463-467.
399. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*. 1992 4;340(8810):9-13.
400. Trémollières F, Pouillès JM, Louvet JP, Ribot C. Transitory bone loss during substitution treatment for hypothyroidism. Results of a two year prospective study]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991 58(12):869-870.
401. Gjedde S, Vestergaard E, Gormsen LC, Riis ALD, Rungby J, Møller N, Weeke J, Jørgensen JOL. Serum ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93(6):2277-2280.
402. Sadegholvad A, Afkhamizadeh M, Ranjbar-Omrani G, Serum ghrelin changes In thyroid dysfunction. *Arch Iran Med*. 2007 10(2):168-170.
403. De Vriese C, Gregorie F, Lema-Kisoka R, Waelbroeck M, Robberecht P, Delporte C. Ghrelin degradation by serum and tissue homogenates: identification of the cleavage sites. *Endocrinology* 2004 145:4997–5005.
404. Legrand C, GhandourMS, Clos J. Histochemical and biochemical studiem of butylcholinesterase activity in adult and developing cerebellum. Effects of abnormal thyroid state and undernutrition. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1983 9:433– 453.
405. Valcavi R, Dieguez C, Preece M, Taylor A, Portiolo I, Scanlon MF. Effect of thyroxine replacement therapy on plasma insulin-like growth factor 1 levels and on growth hormone responses to growth hormone releasing factor in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 27:85–90.

406. Lee WM, Diaz-Espineira M, Mol JA, Rijnberk A, Primary hypothyroidism in dogs is associated with elevated GH release. *J Endocrinol.* 2001 168:59-66.
407. Taylor AL, Finster JL, Mintz DH. Metabolic clearance and production rates of human growth hormone. *J Clin Invest.* 1969 48(12):2349-2358.
408. Gurgul E. Ekspresja ghreliny i obestatywny w różnych stanach funkcjonalnych tarczycy. Rozprawa doktorska. Promotor: dr hab. n. med. Marek Ruchała, Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2011
409. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 87:240-244.
410. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio In cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90:2920-2926.
411. Persson H, Bennegård K, Lundberg PA, Svaninger G, Lundholm K. Thyroid hormones in conditions of chronic malnutrition. A study with special reference to cancer cachexia. *Ann Surg.* 1985 201(1):45-52.
412. Hewson AK, Dickson SL, Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol.* 2000 12(11):1047-1049.
413. Couce ME, Cottam D, Esplen J, Teijeiro R, Schauer P, Burguera B. Potential role of hypothalamic ghrelin in the pathogenesis of human obesity. *J Endocrinol Invest.* 2006 29(7):599-605.
414. Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park HS, Ryu JW, Park YJ, Shin CS, Park JY, Lee KU, Kim YB, Kim SY, Lee HK, Park KS. The mitogenic and anti-apoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2004 18:2291-2301.
415. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol.* 2004 498:27-35.
416. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88(12):5747-5752.

417. Plummer WA. Body weight in spontaneous myxedema. Trans Am Assoc Study Goiter. 1940 88-98.

418. Bolanowski M, Zadrozna-Śliwka B, Zatońska K. Badanie składu ciała – metody i możliwości zastosowania w zaburzeniach hormonalnych, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005 1(1):20-25.

## **VIII. Streszczenie**

Skład tkankowy organizmu uzależniony jest od wzajemnej równowagi procesów katabolicznych i anabolicznych, która regulowana jest poprzez wiele mechanizmów, w tym aktywność hormonów tarczycy. Trójiodotyronina (T3) odpowiada za poziom podstawowego tempa metabolizmu (BMR) oraz nasilenie fosforylacji oksydacyjnej w większości komórek, reguluje termogenezę ustroju, wpływa na poziom łaknienia oraz mobilizację łatwo dostępnych substratów energetycznych z zapasów tkankowych. Ghrelina - niedawno opisany sekretagog hormonu wzrostu, podobnie jak T3, odpowiada za nasilenie łaknienia w warunkach deficytów energetycznych ustroju. Ponadto, w dotychczas opublikowanych opracowaniach, opisano jej prometaboliczny wpływ na organizm, którego efektem jest przewaga procesów anabolicznych w poszczególnych tkankach. Badania pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy ujawniły jednak, że jej stężenie nie koresponduje z uczuciem głodu i sytości. W nadczynności tarczycy - stanie hipermetabolicznym, w którym obserwuje się szybką utratę zarówno masy ciała jak i poszczególnych tkanek, poziom ghreliny jest niski, a mimo to, pacjenci odczuwają zwiększony apetyt. W niedoczynności tarczycy, gdy u pacjentów notuje się przyrost masy ciała nawet o 30%, stwierdzono podwyższony poziom tego peptydu. Powyższe obserwacje sugerują istnienie złożonych zależności pomiędzy aktualnym stanem funkcjonalnym tarczycy, składem tkankowym ciała i stężeniem ghreliny. Do tej pory nie udało się ostatecznie rozstrzygnąć, czy obserwowane zmiany stężenia tego peptydu mogą wynikać ze zmian metabolizmu poszczególnych tkanek.

Celem poniższej pracy była analiza składu ciała z zastosowaniem metody bioimpedancji elektrycznej, oraz odniesienie uzyskanych wyników do aktualnych stężeń ghreliny, hormonów tarczycy i poszczególnych frakcji lipidowych w

wyselekcjonowanych grupach chorych. Do badań włączono 70 pacjentów prezentujących nasilone zaburzenia czynności tarczycy (42 z hipotyreozą, 28 z hipertyreozą). Procedura badawcza obejmowała wizytę wstępną – rozpoczynającą leczenie, oraz wizyty kontrolne powtarzane co 12-16 tygodni, w trakcie których monitorowano towarzyszące terapii dynamiczne zmiany składu ciała oraz odpowiednie parametry biochemiczne. Ostatecznej analizie poddano dane uzyskane podczas badania 45 chorych, u których w trakcie trzeciej wizyty kontrolnej stwierdzono wyrównanie poziomu hormonów tarczycy i TSH. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że w pełnoobjawowej nadczynności tarczycy, w efekcie nasilenia wydatku energetycznego dochodzi do nasilonych przemian katabolicznych, skutkujących istotnym zmniejszeniem całkowitej masy ciała, spowodowanym jednoczesną utratą masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej. W niedoczynności tarczycy dochodzi natomiast do obniżenia tempa metabolizmu, co skutkuje wzrostem całkowitej masy ciała, głównie w efekcie przyrostu masy tkanki tłuszczowej. Wykazano również, że terapia chorób tarczycy prowadzi do normalizacji tempa metabolizmu, oraz przywrócenia fizjologicznych proporcji tkankowych i prawidłowej masy ciała. Jednocześnie zaobserwowano, że stężenie ghreliny w osoczu chorych z hipotyreozą jest znacząco podwyższone i ulega istotnemu obniżeniu już po trzech miesiącach terapii. U chorych z nadczynnością tarczycy zaobserwowane zależności były dokładnie odwrotne. W moich badaniach nie stwierdziłem również istotnych korelacji między stężeniem ghreliny a masą poszczególnych elementów tkankowych w pełnoobjawowej postaci obu chorób tarczycy. Powyższe obserwacje dowodzić mogą, iż zmiany stężenia tego peptydu w chorobach tarczycy nie wynikają z próby kompensacji zaburzeń ilościowych w zakresie poszczególnych elementów składu ciała.



## **IX.Summary**

Body composition depends on the mutual balance of catabolic and anabolic processes. These processes are regulated by multiple mechanisms, including the activity of thyroid hormones. Triiodothyronine (T3) is responsible for the level of the basic metabolic rate (BMR), increased oxidative phosphorylation in most cells, regulation of thermogenesis, severity of appetite, and levels of easily available energy substrate mobilization of tissue reserves. Ghrelin, a newly described growth hormone secretagogue, similarly to T3, is responsible for increased appetite in conditions of energy deficiency. Previous publications discuss the prometabolic effects of ghrelin. Thus, explaining the prevalence of different levels of anabolic processes in various tissues. However, studies assessing patients with thyroid dysfunction reveal that concentration of ghrelin does not correspond with the severity of feeling hunger or satiety. Hyperthyroidism is described to be a hypermetabolic state, where both rapid weight loss and decrease in individual tissues can be observed. Despite the patient's increase in appetite, low ghrelin levels are observed. In hypothyroidism, patients are recorded to have up to a 30% weight gain and elevated levels of ghrelin. These observations suggest the existence of complex interactions between the functional state of body tissue compositing due to thyroid hormones and concentration of ghrelin. As of now, conclusive determinations of these observed changes in ghrelin levels have yet to be established. Literature suggests that these changes in ghrelin levels may be a result of metabolic changes in individual tissues.

The aim of this study is to analyze body composition through the use of electrical bioimpedance methods and describe observed concentrations of ghrelin, thyroid

hormones and various lipid fractions in selected groups of patients. This study included a total of 70 patients presenting with severe thyroid dysfunction; 42 patients with diagnosed hypothyroidism and 28 patients with diagnosed hyperthyroidism. The study subjects were asked to come in for a total of three separate medical visits; initial visit, 12-16 week monitoring visit and 24-32 week monitoring visit. The initial visit comprised of patient baseline establishment and treatment initiation. Both visits, 12-16 week and 24-32 week, comprised of patient therapy monitoring where dynamic changes in patient body composition and biochemical parameters were assessed. The final provided analysis included data from 45 study participants who during the 24-32 week monitoring visit were deemed “euthyroid”; both thyroid hormones and TSH levels were within the patient’s physiological range.

Based on the results, it was found that in symptomatic hyperthyroidism, severe catabolic changes are resultant to the body’s abnormally high-energy expenditure. This leads to the observed significant decrease in total body mass where there is a simultaneous loss in muscle mass and body fat. A decrease in metabolic rate was observed in hypothyroidism. Thus, resulting in an increase in total body weight. This is mainly due to the increase in fat mass. Normalization of metabolic rate results when the thyroid disease is treated. Through appropriate therapy, the restoration of physiologic tissue ratios and body weight can be achieved. Concurrently, it was also observed that serum ghrelin concentration in hypothyroid patients was significantly higher during the initial visit, while it dramatically reduced three months post-therapy initiation. This was best observed during the 12-16 week monitoring visit. Serum ghrelin concentration levels in hyperthyroid patients were observed to be the reverse. In my research, I also did not find any significant correlation between ghrelin levels and individual tissue

component composition ratios in both forms of thyroid disease; hyperthyroidism and hypothyroidism. These observations may argue that in thyroid diseases, the changes in ghrelin concentration do not arise from the body's attempts to compensate for the pathologic quantitative changes of individual tissue component composition ratios.

## **X.Spis rycin**

Rycina 1. Zmiany w stężeniu ghreliny obserwowane w trakcie wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych z powodu nadczynności tarczycy.....	63
Rycina 2. Porównanie średniej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.....	65
Rycina 3. Porównanie średnich wartości BMI pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.....	66
Rycina 4. Porównanie średnich wartości współczynnika tłuszczu trzewnego pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy.....	67
Rycina 5. Porównanie średnich wartości beztłuszczowej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.....	68
Rycina 6. Porównanie średnich wartości masy mięśniowej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.....	69
Rycina 7. Porównanie średnich wartości masy kostnej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie terapii nadczynności tarczycy.....	70
Rycina 8. Porównanie średnich wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej całkowitej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy.....	71
Rycina 9. Zmiany stężenia ghreliny obserwowane w przebiegu kolejnych wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy.....	77
Rycina 10. Porównanie średnich wartości całkowitej masy ciała pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy.....	79
Rycina 11. Porównanie średnich wartości współczynnika BMI pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy.....	80

Rycina 12. Porównanie średnich wartości współczynnika procentowej zawartości tkanki tłuszczowej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy.....	81
Rycina 13. Porównanie średnich wartości masy kostnej pacjentów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie leczenia niedoczynności tarczycy.....	82

## **XI.Spis tabel**

Tab.1. Charakterystyka badanych grup pacjentów (średnia $\pm$ SD).....	53
Tab.2. Wartości parametrów biochemicznych chorych z nadczynnością tarczycy w okresie rozpoznania choroby (wizyta I), w trakcie leczenia (wizyta II), oraz po osiągnięciu eutyreozy (wizyta III)(średnia $\pm$ SD).....	62
Tab.3. Wartości parametrów składu tkankowego ciała, w okresie inicjacji leczenia (wizyta I), po co najmniej trzech i sześciu miesiącach terapii (wizyta II, wizyta III)(średnia $\pm$ SD).....	64
Tab.4. Analiza parametrów biochemicznych chorych z niedoczynnością tarczycy w okresie rozpoznania choroby (wizyta I) oraz po co najmniej trzecim (wizyta II) i po co najmniej szóstym miesiącu terapii (wizyta III) )(średnia $\pm$ SD).....	76
Tab.5. Wartości parametrów składu tkankowego ciała w badaniu BIA, w okresie inicjacji leczenia (wizyta I), a także po co najmniej trzech (wizyta II) i sześciu miesiącach terapii (wizyta III), w badanej grupie chorych z niedoczynnością tarczycy (średnia $\pm$ SD).....	78
Tab.6. Analiza korelacji średnich wartości badanych parametrów hormonalnych i średnich wartości parametrów składu ciała zmierzonych po uzyskaniu eutyreozy (wizyta III) .....	84

## **XII.Załączniki**

### **Załącznik 1**

#### **FORMULARZ INFORMACYJNY DLA PACJENTA**

W Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu prowadzone jest badanie mające na celu pogłębienie dotychczasowej wiedzy na temat zaburzeń łaknienia i wahań masy ciała u osób zdrowych oraz pacjentów z chorobami tarczycy.

Poniższy formularz dostarcza informacji na temat badania, jego celu, a także zagrożeniach i korzyściach związanych z udziałem.

#### ***Co powinna/powinien Pani/Pan wiedzieć o tym badaniu?***

Hormony tarczycy uznaje się za kluczowe elementy regulacji poziomu przemiany materii organizmu. Ich prawidłowy poziom zapewnia utrzymanie odpowiedniego tempa przemian metabolicznych, w tym odpowiednie proporcje tkanek ciała. W stanach niedoboru lub nadmiaru tych hormonów dochodzi do znacznego zachwiania tej równowagi. Niedoczynność tarczycy cechuje się spowolnieniem przemian metabolicznych, czego efektem jest przyrost masy ciała, zmiana proporcji tkankowych na korzyść tkanki tłuszczowej, zmiana stopnia uwodnienia organizmu. Zmiany te następują mimo zmniejszonego łaknienia, które należy do głównych elementów obrazu klinicznego tej choroby. Odwrotną sytuację przedstawia obraz kliniczny chorego z hipertyreozą. Pacjenci z różnymi typami nadczynności tarczycy tracą masę ciała, znaczny procent tkanki tłuszczowej i w mniejszym stopniu masę mięśniową, mimo zwiększonego łaknienia.

Jakościowa i ilościowa zmiana składu tkankowego organizmu obserwowana w zaburzeniach funkcji tarczycy wynika z ciągu skomplikowanych reakcji biochemicznych obserwowanych u tych pacjentów, gdzie poza zmianą stężenia samych hormonów tarczycy (fT3, fT4), obserwuje się zmienione w stosunku do wartości fizjologicznych stężenia innych białek, hormonów sterujących poziomem łaknienia i pośrednio zmianami masy ciała. Jednym z nich, niedawno odkrytym i opisanym jest ghrelina, białko którego stężenie jest proporcjonalne do poziomu łaknienia, zwiększa się więc podczas głodzenia, u szczupłych pacjentów, u ludzi otyłych notuje się jego niski poziom w osoczu. W przypadku chorych z zaburzeniami funkcji tarczycy następuje jednak sytuacja odwrotna, pacjenci szczupli z hipertyreozą prezentują niski poziom ghreliny mimo zwiększonego łaknienia, otyli z hipotyreozą mają znacznie podwyższony poziom tego białka. W ostatnich latach częściowo wyjaśniono to zjawisko, nie udokumentowano jednak korelacji poziomu ghreliny ze zmianami proporcji składu ciała w trakcie leczenia chorób tarczycy.

### ***1) Dlaczego to badanie jest prowadzone?***

Celem badania jest długofalowa, jakościowa i ilościowa analiza zmiany proporcji i rozmieszczenia składników tkankowych i ich korelacja z poziomem ghreliny osoczowej w trakcie terapii chorób tarczycy.

### ***2) Kto prowadzi te badania?***

Badanie prowadzi lek. Med. Adam Stangierski, doktorant Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, pod kierunkiem Prof. dr hab. med. Marka Ruchały, specjalisty w zakresie chorób



wewnętrznych i endokrynologii, Profesora i Kierownika Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

**3) *Kto uczestniczy w tych badaniach?***

Osoby włączane do badania to pacjenci Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej.

**4) *Z czym wiąże się udział w badaniu?***

Pacjenci biorący udział w badaniu nie są poddawani żadnym dodatkowym procedurom diagnostycznym poza wskazaniami medycznymi. U chorych przeprowadzane będzie rutynowe badanie przedmiotowe, poszerzone o pomiar składu ciała metodą impedancji a także diagnostyka laboratoryjna, która wiąże się z pobraniem krwi obwodowej oraz USG tarczycy.

**5) *Jakie możliwe zagrożenia wiążą się z udziałem w tym badaniu?***

Udział w badaniu nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi zagrożeniami i ryzykiem. Wszelkie badania wykonywane są w trakcie rutynowej diagnostyki chorób tarczycy w ramach poradni bądź oddziału, na którą składają się badanie przedmiotowe, badanie USG tarczycy oraz pobranie próbki krwi celem wykonania oznaczeń laboratoryjnych. Dodatkowa analiza składu ciała metodą impedancji jest całkowicie bezpieczna, szybka i nietraumatyzująca chorego.

**6) *Jakie możliwe korzyści wiążą się z udziałem w tym badaniu?***

Pacjenci biorący udział w badaniu mają zapewnioną pełną diagnostykę chorób tarczycy oraz dalszą opiekę w ramach poradni endokrynologicznej. Mamy nadzieję, że planowane badanie rzuci nowe światło na wiedzę dotyczącą zaburzeń łaknienia, zmian poziomu ghreliny i fluktuacji masy ciała obserwowanych w chorobach tarczycy, dodatkowo pozwoli wyjaśnić i udokumentować korzystny wpływ leczenia na stabilizację metaboliczną organizmu. Zastosowanie uzyskanych wyników będzie istotnym krokiem naprzód w badaniach nad otyłością i zaburzeniami łaknienia.

**7) *Do kogo może się Pani/Pan zwrócić w razie jakichkolwiek pytań lub problemów?***

Jeśli miał(a)by Pan(i) jakiegokolwiek pytania czy wątpliwości, wszelkich informacji udzielią osoby prowadzące badanie (kontakt: Pracownia Ultrasonografii Narządów Wydzielania Wewnętrznych, Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, tel. 0-61/869-15-93).

**8) *Jakie informacje traktujemy jako poufne?***

Wszelkie wiadomości na temat Pani/Pana wyników badań będą traktowane jako poufne. Jedynymi osobami, które będą miały wgląd do tych informacji, poza pacjentem, będą lekarze prowadzący to badanie. Wyniki opublikowane zostaną w czasopiśmie medycznym, dzięki czemu inni lekarze będą mogli korzystać z tej wiedzy, jednak Pani/Pana informacje osobiste nie będą tam umieszczone i nie będzie mogła/mógł być Pani/Pan zidentyfikowana/y w żaden sposób.

9) ***Czy można zrezygnować z możliwości udziału w badaniu?***

Osoba zakwalifikowana ma prawo nie zgodzić się na udział w badaniu jak i odstąpić od uczestnictwa w nim na każdym jego etapie, bez podania przyczyny, co należy zgłosić osobom prowadzącym badanie. Tym samym podkreślamy, że pozostanie to bez wpływu na dalszy przebieg leczenia.

**Jeśli godzi się Pani/Pan na udział w badaniu, prosimy o podpisanie oddzielnego formularza zgody pacjenta, którego kopię Pani/Pan otrzyma.**

## Załącznik 2

### OŚWIADCZENIE

Ja, (imię i nazwisko) .....

zamieszkała(y).....

.....

oświadczam, że otrzymałam (em) pisemną informację dotyczącą badań w ramach projektu pt. „Związek między funkcją tarczycy, składem ciała, poziomem ghreliny i łaknieniem” i wyrażam zgodę na udział w tych badaniach.

.....

/data i podpis/