



Insulinooporność a choroby tarczycy

Insulin resistance and thyroid disorders

Marcin Gierach, Joanna Gierach, Roman Junik

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2014; 65 (1): 70–76

Streszczenie

Insulinooporność definiuje się jako zaburzenie homeostazy glukozy polegające na zmniejszonej wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek na insulinę pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia we krwi.

Insulinooporność może przebiegać bezobjawowo lub towarzyszyć różnorodnym chorobom i zaburzeniom, takim jak upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Insulina działa za pośrednictwem swoistych receptorów obecnych na powierzchni większości komórek organizmu. Najwięcej tych receptorów stwierdza się na komórkach tłuszczowych, hepatocytach i komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych. Wyróżnia się trzy rodzaje insulinooporności: przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Metody rozpoznawania insulinooporności oparte są na jednoczesnym oznaczaniu stężenia glukozy i insuliny w surowicy krwi. Pomiar stężenia glukozy i insuliny wykonywane są albo w warunkach podstawowych, albo po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy lub insuliny. Metody oceny insulinooporności można podzielić na bezpośrednie i pośrednie. Obecnie za „złoty standard” w ocenie insulinooporności uważa się pomiar zużycia glukozy przez tkanki metodą euglikemicznej klamry metabolicznej. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wykazano w chorobach tarczycy przebiegających z jawną nadczynnością lub jawną niedoczynnością. Nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest proporcjonalne do nasilenia zaburzeń czynności tarczycy. Nadal toczą się dyskusje na temat ewentualnego wpływu podklinicznych postaci nadczynności i niedoczynności tarczycy na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Hormony tarczycy wywierają istotny wpływ na metabolizm glukozy i rozwój insulinooporności. W nadczynności tarczycy upośledzona tolerancja glukozy może być konsekwencją przede wszystkim insulinooporności wątrobowej, natomiast w przypadku niedoczynności tarczycy z dostępnych danych wynika, że dominującą komponentą insulinooporności jest insulinooporność tkanek obwodowych. (Endokrymol Pol 2014; 65 (1): 70–76)

Słowa kluczowe: insulinooporność; choroby tarczycy; nadczynność tarczycy; niedoczynność tarczycy

Abstract

Insulin resistance is defined as a glucose homeostasis disorder involving a decreased sensitivity of muscles, adipose tissue, liver and other body tissues to insulin, despite its normal or increased concentration in blood. Insulin resistance may be asymptomatic or occur presenting a variety of disorders, such as: glucose tolerance impairment, type 2 diabetes, as well as hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, obesity, and arterial hypertension. Insulin acts via specific receptors present on the surface of most cells of the body. The greatest number of these receptors is found on adipocytes, hepatocytes and striated muscle cells. There are three mechanisms of insulin resistance: pre-receptor, receptor and post-receptor. Multiple methods of assessing insulin resistance are based on the concurrent measurements of glucose and insulin levels in blood serum. The glucose and insulin measurements are conducted in baseline conditions or after intravenous administration of a specific quantity of glucose or insulin. The methods of assessing insulin resistance are divided into direct and indirect. The current 'gold standard' in the assessment of insulin sensitivity is the determination of tissue glucose utilisation using the metabolic clamp technique. The presence of disorders of carbohydrate metabolism has been demonstrated in thyroid disease involving either overt hyperthyroidism or overt hypothyroidism. The severity of the disease is proportional to the severity of these disorders. The possible influence of subclinical forms of both hyperthyroidism and hypothyroidism on carbohydrate disorders is still under discussion. Thyroid hormones have a significant effect on glucose metabolism and the development of insulin resistance. In hyperthyroidism, impaired glucose tolerance may be the result of mainly hepatic insulin resistance, whereas in hypothyroidism the available data suggests that the insulin resistance of peripheral tissues prevails. (Endokrymol Pol 2014; 65 (1): 70–76)

Key words: insulin resistance; thyroid disorders; hyperthyroidism; hypothyroidism

Skróty:

VLDL (*very low density lipoprotein*) — cząsteczki cholesterolu o średniej gęstości
GLUT (*very low density lipoprotein*) — transporter glukozy na błonie plazmatycznej
HO (*hypothyroidism*) — niedoczynność tarczycy

SHO (*subclinical hyperthyroidism*) — subkliniczna niedoczynność tarczycy
HR (*hyperthyroidism*) — nadczynność tarczycy
SHR (*subclinical hyperthyroidism*) — subkliniczna nadczynność tarczycy
fT₃ (*free triiodothyronine*) — trijodotyronina
fT₄ (*free tetraiodothyronine*) — tetrajodotyronina (tyroksyna)
TSH (*thyreotropin*) — tyreotropina



dr n. med. Marcin Gierach, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel./faks: +48 52 585 42 40, e-mail: marcin_gierach@wp.pl

BMI (*body mass index*)— wskaźnik masy ciała
 HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Index*) — matematyczny model oceny insulinooporności
 OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą
 IgG (*immunoglobulin G*) — immunoglobulina G
 PEPCK (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*) — karboksykinaza fosfoenolo-pirogronianowa
 TNF (*tumour necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów

Wstęp

Insulinooporność definiowana jest jako zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek organizmu na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia we krwi [1, 2].

Insulinooporność może przebiegać w sposób utajony lub ujawnić się w postaci różnych zaburzeń, jak na przykład: nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, a także hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze.

Mechanizmy insulinooporności

Insulina oddziałuje poprzez specyficzne receptory insulinowe obecne na powierzchni większości komórek organizmu (ryc. 1). Największa liczba receptorów znajduje się na adipocytach, hepatocytach oraz komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych.

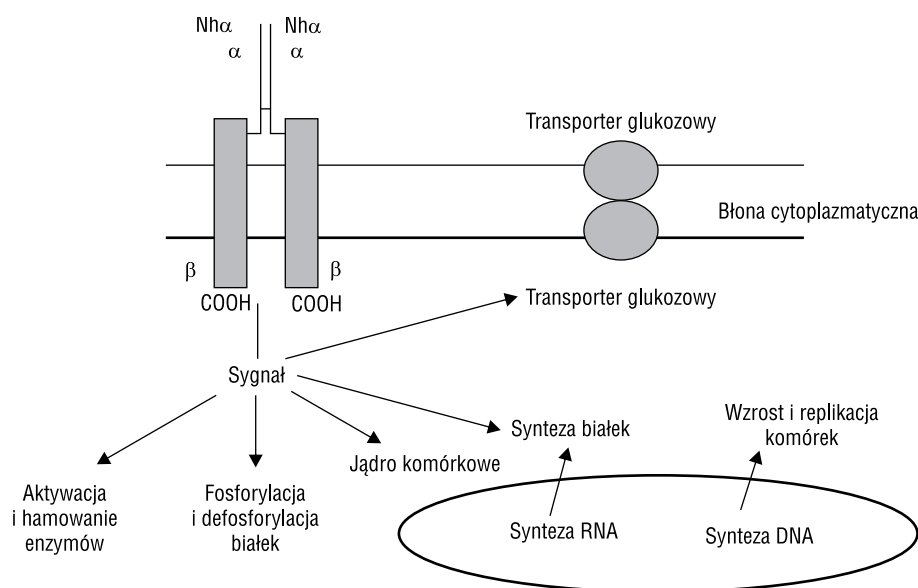
Receptor insulinowy jest heterodimerem zbudowanym z 2 podjednostek alfa, zlokalizowanych pozakomórkowo, oraz 2 podjednostek beta, które są białkami przez błonowymi. Część cytoplazmatyczna podjednostek beta posiada aktywność kinazy tyrozynowej oraz obszar o właściwościach autofosforylujących. Po przyłączeniu insuliny do podjednostek alfa dochodzi do autofosforylacji podjednostek beta i wyzwolenia jednego lub kilku sygnałów dających początek szlaku przemian — odpowiedzi komórki na działanie hormonu oraz internalizacja receptora, czyli zagłębienie do wnętrza komórki.

Wyróżnia się trzy mechanizmy insulinooporności: przedreceptorowy, receptorowy i postreceptorowy, które przedstawiono w tabeli I [1, 2].

Wyróżniamy postać obwodową i wątrobową insulinooporności. Insulinooporność obwodowa rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej i objawia się zaburzeniem wychwytu i utylizacji glukozy przez tkankę mięśniową oraz zwiększeniem lipolizy w tkance tłuszczowej z następczym zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych. Insulinooporność wątrobowa polega na nasileniu glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzaniu frakcji VLDL cholesterolu i triglicerydów przez hepatocyty.

Mechanizm insulinooporności w chorobach tarczycy

Prawidłowy metabolizm glukozy może zostać zachwiany zarówno przez deficyt, jak i nadmiar hormonów tarczycy, prowadząc do zaburzeń gospodarki węglowodanowej.



Rycina 1. Struktura i funkcja receptora insuliny (wg [1])

Figure 1. Structure and function of insulin receptor (following [1])

Tabela I. Mechanizmy oporności na insulinę**Table I. Insulin resistance mechanisms**

Przedreceptorowa	Receptorowa	Postreceptorowa
Genetycznie uwarunkowana nieprawidłowa budowa cząsteczek insuliny (tzw. zespół zmutowanej insuliny)	Zmniejszenie liczby receptorów insulinowych	Zaburzenia w procesach sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego (zaburzenia w wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału)
Zwiększona degradacja insuliny	Zmniejszenie powinowactwa receptorów insulinowych do insuliny (mutacje)	Nieprawidłowości w budowie i działaniu transporterów glukozy do wnętrza komórki
Obecność we krwi przeciwciał wiążących cząsteczki prawidłowej insuliny (IgG)		Nasilona lipoliza – zwiększa się liczba wolnych kwasów tłuszczowych, a ich nadmierna oksydacja odpowiedzialna jest za hamowanie glikolizy
Obecność we krwi substancji lub hormonów o działaniu antagonistycznym wobec insuliny: kortyzol, glukagon, hormon wzrostu, hormony tarczycy, androgeny		

Tabela II. Metody oceny insulinooporności**Table II. Methods of assessing insulin resistance**

Metody bezpośrednie	Metody pośrednie
1. Metoda klamry metabolicznej — „złoty standard”	1. Współczynnik insulinemia/glikemia
2. Test tolerancji insuliny	2. Wskaźnik HOMA-IR
3. Test supresji insuliny endogennej	3. Wskaźnik QUICKI
	4. Wskaźnik Matsudy
	5. Dożylny test tolerancji glukozy
	6. Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą
	7. Metoda Bergmana

Na monocytach znajdują się receptory dla insuliny, które szybko odpowiadają na zmiany stężenia insuliny w surowicy krwi i przy obecności insuliny gwałtownie zwiększają prędkość usuwania glukozy [3–5], dlatego komórki te mogą stanowić łatwo dostępny i wiarygodny model do badań metabolicznych.

Co więcej, na monocytach stwierdza się ekspresję wszystkich izoform transportera glukozy na błonie plazmatycznej (GLUT), który znajduje się zarówno w tkance mięśniowej, jak i tłuszczowej; zwiększenie transportu glukozy w odpowiedzi na wzrost stężenia insuliny w tych komórkach dobrze koresponduje z tym obserwowanym w tkankach ilościowo ważnych dla usunięcia glukozy [3, 4].

W badaniu Maratou i wsp. u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy (HO) oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy (SHO) transport glukozy, stymulowany insuliną w obrębie monocytów był zmniejszony z powodu uszkodzonej translokacji GLUT4 — transportera glukozy na błonie plazmatycznej [6].

Również u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy (HR) oraz subkliniczną nadczynnością tarczycy (SHR) Maratou i wsp. [4] obserwowali zwiększoną podstawową gęstość receptorów GLUT4 i GLUT3. Jest to zgodne z wcześniejszymi badaniami chorych (pacjen-

tów) z HR [5, 7]. Zwiększenie ekspresji transporterów glukozy GLUT3 i GLUT4 na podstawowym poziomie insuliny odzwierciedla adaptację monocytów do „radzenia sobie” ze zwiększonym tempem metabolizmu związanym z tym stanem [4].

Inny możliwy patogenetyczny mechanizm rozwoju insulinooporności w przebiegu niedoczynności tarczycy wiąże się ze zmniejszonym przepływem krwi w tkankach obwodowych [8].

Ocena insulinooporności

Istnieje wiele sposobów badania insulinooporności (tab. II), które polegają na równoczesnych pomiarach glukozy i insuliny w surowicy krwi [1]. Pomiar stężeń glukozy i insuliny przeprowadza się w warunkach podstawowych lub po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy lub insuliny. Metody oceny insulinooporności dzielą się na bezpośrednie i pośrednie.

Obecnie „złotym standardem” oceny wrażliwości na insulinę jest obliczanie zużycia tkankowego glukozy metodą klamry metabolicznej. Jej zasadą jest oznaczenie ilości glukozy, jaka musi być podana pacjentowi, aby utrzymać stałą wartość glikemii w trakcie 120-minutowego wlewu insuliny. Podana ilość glukozy

odzwierciedla jej tkankowe zużycie, czyli pośrednio, wrażliwość tkanek na insulinę. Im mniejsza dawka glukozy jest potrzebna do utrzymania euglikemii, tym większa jest insulinooporność. Niestety, ze względu na skomplikowaną i czasochłonną procedurę oraz wysokie koszty, metoda ta jest raczej stosowana w badaniach klinicznych aniżeli w populacyjnych.

Do metod bezpośrednich należy również test tolerancji insuliny. Jednorazowo podaje się dożylnie insulinę w dawce 0,1 j./kg mc., a następnie dokonuje się pomiarów stężeń glukozy w surowicy krwi. U osób z insulinoopornością spadek stężenia glukozy we krwi jest nieznaczny, w przeciwieństwie do osób insulinoopornych, u których stężenie glukozy spada do wartości 50% glikemii wyjściowej.

Test supresji endogennej insuliny polega na blokowaniu wydzielania insuliny endogennej przez podawanie adrenaliny i propranololu. U osób insulinoopornych uzyskane w czasie testu stężenie glukozy mieści się w granicach normy, natomiast u osób z insulinoopornością stwierdza się wyższą glikemię.

W badaniach epidemiologicznych insulinooporność szacuje się za pomocą przybliżonych wskaźników obliczonych z wartości glikemii i insulinemii na czczo lub w teście doustnego obciążenia glukozą [9].

Najprostszą metodą jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi. Wartość wyższa niż 0,3 przemawia za insulinoopornością.

Obecnie szerokie zastosowanie znajduje matematyczny model oceny insulinooporności HOMA (*Homeostatic Model Assessment*). Współczynnik insulinooporności oblicza się na podstawie stężeń glukozy i insuliny we krwi w warunkach podstawowych, według wzoru:

HOMA-IR ($\text{mmol/l} \times \mu\text{U/ml}$) = stężenie glukozy na czczo \times stężenie insuliny na czczo/22,5. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Za insulinoopornością przemawiają wyższe wartości.

Wskaźnik QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) oblicza się według wzoru $1/(\log \text{insulinemii na czczo} (\mu\text{U/ml}) + \log \text{glikemii na czczo} (\text{mmol/l}))$. Wartość $< 0,34$ świadczy o insulinooporności.

Wskaźnik Matsudy wyraża się wzorem: $100\ 000/(\text{insulinemii na czczo} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia na czczo} (\text{mg/dl}) \times \text{średnia wartość glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT)} \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT})$. Wskaźnik $< 7,3$ świadczy o insulinooporności [2, 9].

Dożylny test tolerancji glukozy polega na podaniu glukozy w dawce 0,33 g/kg masy ciała w szybkim wlewie dożylnym, wykonując jednocześnie pomiary stężenia glukozy w surowicy krwi (bezpośrednio przed rozpoczęciem testu oraz co 10 minut w pierwszej godzinie testu). W ten sposób można wyznaczyć współczynnik tkankowej asymilacji glukozy K, który

określa odsetek glukozy, która w ciągu 1 minuty zniknie z przestrzeni pozakomórkowej. Prawidłowe wartości wskaźnika K wynoszą 1,5–2,5. Wartości $< 1,5$ przy jednoczesnym podwyższonym lub prawidłowym stężeniu insuliny w osoczu świadczą o insulinooporności.

Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą polega na podawaniu dożylnym glukozy w dawce 0,33 g/kg mc. w szybkim wlewie dożylnym, wykonując jednocześnie pomiary stężenia glukozy w surowicy krwi (bezpośrednio przed rozpoczęciem testu oraz co 10 min w pierwszej godzinie testu), a następnie powtórzeniu tej czynności z dołączeniem wlewu insuliny w dawce 0,1 j./kg mc. Różnica między współczynnikami asymilacji tkankowej glukozy K1 i K2 dostarczy informacji na temat działania insuliny endogennej.

Metoda Bergmana polega na podaniu dożylnym glukozy w dawce 0,3 g/kg mc., a następnie po 20 min podaniu również dożylnie tolbutamidu (dawka uzależniona od masy ciała), który pobudza wydzielanie endogennej insuliny [2, 10]. Test trwa 3 godziny. W trakcie testu oznacza się 26-krotnie stężenie insuliny i glikemia we krwi żyłnej. Na podstawie otrzymanych wyników oraz modelu matematycznego zaproponowanego przez Bergmana wyznacza się współczynnik wrażliwości tkanek na insulinę.

Szurkowska i wsp., porównując wskaźniki: HOMA-IR, Quicki, Matsudy ustalili, że mają one podobną wartość predykcyjną w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego w grupie osób z prawidłową tolerancją glukozy. Natomiast w grupie osób z nieprawidłową tolerancją glukozy największą wartość ma wskaźnik Matsudy [9].

Do następstw klinicznych insulinooporności należą przede wszystkim: zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, obturacyjny bezdech senny, zespół policystycznych jajników.

Insulinooporność a zaburzenia hormonalne

Większość hormonów zmniejsza działanie insuliny w organizmie na poziomie wątroby (wzrost produkcji glukozy) lub tkanek obwodowych (zmniejszenie wykorzystania glukozy) [11]. Do hormonów, których nadmiar najczęściej powoduje zaburzenia gospodarki węglowodanowej należą: hormon wzrostu, glikokortykosteroidy, tyroksyna, katecholaminy, parathormon, aldosteron oraz glukagon i somatostatyna. Skutkiem ich działania jest hiperinsulinemia będąca wynikiem kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny w odpowiedzi na narastającą insulinooporność, jak również bezpośredniej stymulacji komórek beta trzustki przez antagonistyczne hormony [2, 11] (tab. III).

Tabela III. Wpływ na wydzielanie insuliny, hormonów i metabolizmu węglowodanów**Table III. Effect of hormones on insulin secretion and carbohydrate metabolism**

Hormon	Sekrecja insuliny	Wątrobowa produkcja glukozy
Hormon wzrostu	+	+
Kortyzol	+	+
Tyrosyna	?	+
Katecholaminy	-	+
Aldosteron	-	+
Glukagon	+	+
Somatostatyna	-	?
Parathormon	-	+
Prolaktyna	+	?

+ pobudzanie, - hamowanie, ? wpływ niepotwierdzony

Insulinooporność a choroby tarczycy

Występowanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów wykazano w chorobach tarczycy przebiegających zarówno z jawną nadczynnością, jak i jawną niedoczynnością [9]. Nasilenie zmian jest proporcjonalne do stopnia tych zaburzeń. W dalszym ciągu dyskusyjną jest sprawa wpływu subklinicznych postaci zarówno nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy na zaburzenia gospodarki węglowodanowej [9, 10, 12].

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy to stan, w którym dochodzi do zwiększenia stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi i ekspresji ich działania w tkankach [9]. W nadczynności tarczycy znacząco zwiększa się metabolizm tkankowy. Aby zaadaptować się do zwiększonej utraty energii, zarówno podstawowa, jak i stymulowana insuliną szybkość komórkowej utraty glukozy jest przyspieszona w wyniku zwiększenia utleniania glukozy oraz zwiększeniu tempa powstawania kwasu mlekowego, który jest potem używany przez wątrobę do zwiększenia szybkości glukoneogenezy i produkcji endogennej glukozy [4, 13].

Klinicznej nadczynności tarczycy często towarzyszy nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz insulinooporność [4, 13–15]. U około 50% pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdza się zaburzenia tolerancji glukozy, a cukrzycę u 2–3%, natomiast u osób bez cukrzycy obserwuje się prawidłowe lub zwiększone stężenie insuliny, peptydu C i proinsuliny na czczo, co sugeruje umiarkowaną obwodową insulinooporność [9]. Wiąże się to ze zwiększoną opornością na insulinę w wątrobie,

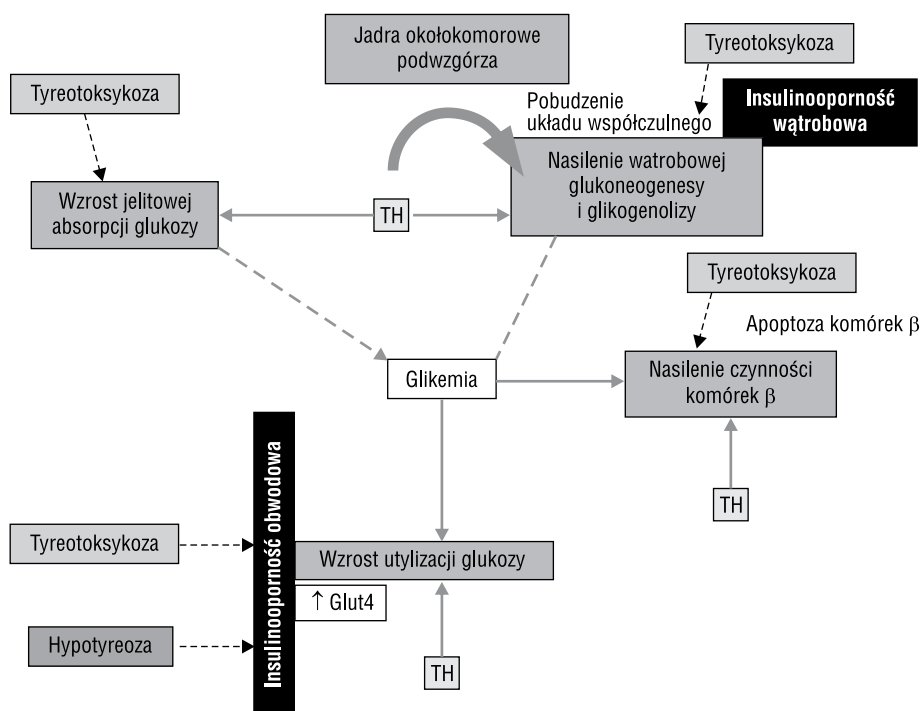
nasileniem ogólnej obwodowej insulinooporności oraz zwiększeniem wychwytu glukozy w mięśniach.

Jawną nadczynność tarczycy zwiększa zapotrzebowanie na insulinę, co wiąże się z przyspieszeniem przemian metabolicznych, tkankowej oporności na insulinę oraz zwiększonej degradacji insuliny. W tyreotoksykozie dochodzi do zwiększonego wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym dzięki szybszemu opróżnianiu żołądka, wzmożonej perystaltyce jelit i nasilonemu przepływowi krwi w żyłę wrotnej, co prowadzi do charakterystycznej dla nadczynności tarczycy hiperglikemii poposiłkowej [16].

Hormony tarczycy wywierają antagonistyczny do insuliny wpływ na komórki wątroby przez zwiększenie produkcji glukozy w wątrobie (nasilenie glukoneogenezy i glikogenolizy). W przeprowadzonych badaniach wykazano, że tyreotoksykoza powoduje nasilenie endogennej produkcji glukozy w wątrobie w stanie podstawowym (na czczo) oraz zmniejszenie wątrobowej wrażliwości na insulinę. Przeprowadzone obserwacje wskazują, że hormony tarczycy mogą wywierać wpływ na komórki wątrobowe w sposób zarówno bezpośredni, jak i pośredni. Efekt bezpośredni polega na wpływie hormonów tarczycy na transkrypcję i translację genów odpowiedzialnych za proces glukoneogenezy czy metabolizmu glikogenu. Inny mechanizm, za pomocą którego hormony tarczycy zwiększają wątrobowy wyrzut glukozy, polega na nasileniu ekspresji transportera glukozy GLUT 2 na błonach komórkowych hepatocytów. Mechanizm pośredni polega na zwiększeniu aktywności układu sympatycznego, modulowanej przez podwzgórze, i jego wpływie na komórki wątroby [17].

Ponadto hormony tarczycy działają lipolitycznie, zwiększając stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi i przyspieszają degradację insuliny. W tyreotoksykozie podwyższone stężenie trijodotyroniny (fT_3) stymuluje bezpośrednio neogenezę glukozy wskutek zwiększenia aktywności PEPCK (karboksykinaza fosfoenolo-pirogronianowa).

U osób z nadczynnością tarczycy za zaburzenia metabolizmu glukozy są odpowiedzialne zarówno obniżenie obwodowej wrażliwości tkanek na insulinę, jak i zaburzone wydzielanie insuliny. Wyjaśnienie wpływu nadczynności tarczycy na wykorzystywanie glukozy przez tkanki obwodowe jest trudne, ponieważ jest to bardzo złożona kwestia. Z jednej strony zaobserwowano, że tempo wychwytu glukozy w tkankach obwodowych zwiększa się przez hormony tarczycy, co sugeruje, że wykorzystywanie glukozy jest znacznie nasilone, zwłaszcza w mięśniach szkieletowych. Ta zwiększona utylizacja glukozy jest spowodowana głównie przez nasilenie oksydacji glukozy stymulowanej przez insulinę. Jednakże obserwuje się także zmniejszenie beztlenowej przemiany glukozy stymulowanej przez



Rycina 2. Wpływ hormonów tarczycy na metabolizm glukozy u pacjentów z eutyreozą, nadczynnością tarczycy i niedoczynnością tarczycy
Figure 2. Effect of thyroid hormones on glucose metabolism in patients with euthyroidism, hyperthyroidism and hypothyroidism

insulinę, poprzez obniżenie glikogenogenezy wskutek „przekierowania” wewnątrzkomórkowej glukozy do procesu glikolizy i produkcji kwasu mlekowego. Uwolniony z komórek obwodowych kwas mlekowy wraca do wątroby, gdzie jest substratem do zwiększonej wątrobowej produkcji glukozy. Nietolerancję glukozy związaną z nadczynnością tarczycy można wytłumaczyć w prosty sposób przez wątrobowy typ insulinooporności. Niemniej w niektórych badaniach udowodniono upośledzony obwodowy, stymulowany przez insulinę, wychwyty glukozy.

Alternatywnym wytłumaczeniem dla obwodowej insulinooporności w nadczynności tarczycy może być zwiększona sekrecja mediatorów bioaktywnych (adiponektyn), takich jak interleukina 6 i TNF-alfa przez komórki tkanki tłuszczowej. Zaobserwowano zwiększone stężenie tych adiponektyn u kobiet z nadczynnością tarczycy [18].

W nadczynności tarczycy obserwuje się, że poziom insuliny we krwi może być zmniejszony, prawidłowy lub nawet zwiększony. Jednak dość zgodne wyniki różnych badań wskazują na zwiększoną degradację insuliny w nadczynności tarczycy. Postuluje się także, że w długotrwałej, ciężkiej tyreotoksykozie może dochodzić do nieodwracalnego uszkodzenia trzustki.

Subkliniczna nadczynność tarczycy jest definiowana jako obniżone stężenie TSH z towarzyszącymi prawidłowymi stężeniami fT_3 i fT_4 . Przeprowadzone

dotychczas badania dotyczące insulinooporności w SHR są nieliczne, a ich wyniki kontrowersyjne. Adamczyk i wsp. obserwowali jedynie mierne upośledzenie wrażliwości na insulinę, związane ze zmniejszoną aktywnością paroksonazy osoczowej [9, 19]. Inni badacze w swoich pracach dotyczących pacjentów z jatrogenną SHR opisują obniżoną lub niezmienną wrażliwość na insulinę. Endogenna subkliniczna nadczynność tarczycy, w porównaniu z egzogenną, może mieć większy wpływ na metabolizm glukozy wynikający z przewlekłego charakteru choroby i obserwowanego wyższego stężenia fT_3 [20].

Maratou i wsp. [16] w swoim badaniu stwierdzili obecność insulinooporności zarówno w klinicznej, jak i subklinicznej nadczynności tarczycy. Zwiększony wskaźnik HOMA i zmniejszone wskaźniki Matsuda i Belfiore u pacjentów z HR i SHR, w porównaniu z pacjentami znajdującymi się w stadium eutyreozy, sugerują, że insulinooporność jest obecna w stanie na czczo, jak również po posiłkach. Podobne wyniki w swojej pracy przedstawili Yavuz i wsp. [19, 21], stwierdzając znacząco niższą czułość insuliny w grupie SHR. Interesujące wyniki swojej pracy przedstawił Roos i wsp. [22] stwierdzając, że również nieznacznie obniżone stężenie hormonów tarczycy w zakresie fizjologicznym ujemnie koreluje ze wskaźnikiem HOMA. Sugeruje to, że nawet niewielkie odchylenia od równowagi poziomów hormonów tarczycy mogą prowadzić do wystąpienia insulinooporności [4, 22].

Niedoczynność tarczycy

Kliniczną niedoczynność tarczycy zalicza się do czynników ryzyka rozwoju insulinoporności [6, 8, 23–26]. W niedoczynności tarczycy występuje spowolnienie jelitowej absorpcji glukozy, zmniejszenie aktywności adrenergicznej prowadzące do redukcji glikogenolizy w mięśniach i w wątrobie oraz zmniejszenie glukoneogenezy i spoczynkowego wydzielania insuliny [6, 9]. Natomiast obserwuje się poposiłkowy wzrost sekrecji insuliny w warunkach uogólnionej obwodowej insulinoporności, związanej ze zwiększeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz zmniejszeniem wychwyty glukozy i nasilenia jej oksydacji [9].

Badań dotyczących wpływu niedoczynności tarczycy na metabolizm glukozy jest mniej w porównaniu z badaniami oceniającymi insulinoporność u chorych z nadczynnością tego gruczołu.

Rochon i wsp. oceniali wrażliwość tkanek całego ciała na insulinę u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Do badania wykorzystywali technikę kłamry metabolicznej. Stwierdzili, że hypotyroidyzm powoduje zmniejszenie zużycia glukozy zależnego od insuliny, co jest procesem odwracalnym w czasie leczenia [23]. Podobne wyniki uzyskali Stanicka i wsp. [27]. Handisurya i wsp. również potwierdzili powyższe wyniki, oceniając insulinoporność wykorzystując technikę kłamry metabolicznej oraz oceniając tolerancję glukozy i aktywność komórek beta podczas doustnego testu obciążenia glukozą [10]. Dimitriadis i wsp. badali wychwyt glukozy przez tkankę mięśni szkieletowych i tłuszczową u osób z niedoczynnością tarczycy oraz w grupie kontrolnej. Zaobserwowali zmniejszoną zdolność insuliny do nasilenia przepływu krwi przez tkanki w niedoczynności tarczycy. Może to być inny, alternatywny mechanizm tłumaczący wpływ hypotyreozy na obniżenie utylizacji glukozy przez komórki obwodowe [8]. Brenta i wsp. wykazali, że pacjenci z niedoczynnością tarczycy, w porównaniu z osobami z eutyreozą, mieli znacznie zmniejszoną utylizację glukozy w trakcie krótkiego dożylnego testu tolerancji insuliny [28].

Istnieją jednak badania, które nie potwierdzają powyższych obserwacji. Owecki i wsp. nie wykazali związku między niedoczynnością tarczycy a insulinowrażliwością u chorych z jawną niedoczynnością tarczycy na podstawie oceny wskaźnika HOMA-IR [29].

Subkliniczną niedoczynność tarczycy definiuje się jako podwyższone stężenie TSH w surowicy krwi z obecnością prawidłowych wartości hormonów tarczycy (fT_3 , fT_4) w surowicy krwi [9]. Dane dotyczące wpływu insuliny na metabolizm glukozy w tej jednostce chorobowej nie są jednoznaczne.

Maratou i wsp. w swojej pracy sugerują, że insulinoporność nie dotyczy tylko grupy chorych HO, lecz również z SHO. W obu badanych grupach pacjentów

(HO i SHO) w średnim wieku 50 lat, ze stwierdzoną nadwagą (śr. BMI ok. 26 kg/m²) w porównaniu z pacjentami w stanie eutyreozy stwierdzają podwyższony indeks HOMA oraz obniżony indeks Matsudy [6]. Ich wnioski są zgodne z innymi pracami dotyczącymi pacjentów z niedoczynnością tarczycy [30–32]. Interesującą obserwacją jest obecność pozytywnej korelacji pomiędzy hormonami tarczycy a indeksem Matsudy, sugerującą, że im mniejszy jest poziom hormonów tarczycy, tym mniejsza jest wrażliwość tkanek na insulinę [6].

Zmniejszoną wrażliwość insuliny na czczo, mierzoną za pomocą wskaźnika HOMA, oceniono jako zmniejszoną także w kilku innych badaniach dotyczących pacjentów z SHO [4, 10, 33]. Jednak wyniki innych badań wskazują na prawidłową insulinowrażliwość w tej grupie chorych [34, 35]. Należy jednak zwrócić uwagę, że w niektórych z tych badań, w których nie stwierdzono insulinoporności u pacjentów z SHO, opisywano występowanie hiperinsulinemii na czczo [33, 36]. Obserwacje te mogą być interpretowane jako wczesny znak upośledzenia metabolizmu glukozy.

Wnioski

Hormony tarczycy mają duży wpływ na metabolizm glukozy i rozwój insulinoporności. W nadczynności tarczycy zaburzenie tolerancji glukozy może być wynikiem głównie insulinoporności wątrobowej, natomiast w niedoczynności tarczycy, dostępne dane sugerują, że dominuje głównie insulinoporność tkanek obwodowych.

Piśmiennictwo

1. Wesołowski P, Wańkiewicz Z. Insulinoporność — metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nephrol Dial Pol* 2011; 15: 243–246.
2. Grzesiuk W, Szydłarska D, Józwick K. Insulinoporność w endokrynopatach. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2008; 5: 38–44.
3. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E i wsp. Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry A* 2005; 64: 27–33.
4. Maratou E, Hadjidakis D, Peppas M i wsp. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 625–630.
5. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E i wsp. IGF-1 increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 361–366.
6. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A i wsp. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785–790.
7. Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M i wsp. Thyroid hormone excess increases basal and insulin-stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Horm Metab Res* 2005; 37: 15–20.
8. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V i wsp. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol and Metab* 2006; 91: 4930–4937.
9. Szurkowska M, Szafranec K, Gilis-Janiszewska A i wsp. Wskaźniki insulinoporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd Epidemiologiczny* 2005; 59: 743–751.
10. Handisurya A, Pacini G, Tura A i wsp. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol* 2008; 69: 963–969.

11. Krassowski J. Tolerancja glukozy w endokrynopatiach. *Diabetologia Praktyczna* 2004; 5: 51–55.
12. Chubb SA, Davis WA, Inman Z i wsp. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 480–486.
13. Dimitriadis G, Raptis S. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (supl. 2): S225–S239.
14. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V i wsp. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocr Metab* 2008; 93: 2413–2415.
15. Calxas A, Tirado R, Vendrell J i wsp. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 733–738.
16. Donckier JE: *Endocrine diseases and diabetes*. W: Pickup J.C., Williams G. (red.). *Textbook of diabetes*. Blackwell Publishing 2003: 27.1–27.15.
17. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res* 2011; 7: 1–9.
18. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V i wsp. Insulin resistance in hypothyroidism: the role of IL-6 and TNF alfa. *Eur J Endocrin* 2010; 162: 121–126.
19. Yavoz DG, Yuksel M, Deyneli O i wsp. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 515–521.
20. Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M i wsp. The association of insulin resistance with subclinical thyreotoxicosis. *Thyroid* 2011; 21: 945–949.
21. Yavuz DG, Yazici D, Toprak A i wsp. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patient. *Thyroid* 2008; 18: 395–400.
22. Roos A, Bakker SJ, Links TP i wsp. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocr Metab* 2007; 92: 491–496.
23. Rochon C, Tauveron I, Dejux C i wsp. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 2003; 104: 7–15.
24. Cettour-Rose P, Theander-Carillo C, Asencio C i wsp. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624–633.
25. Pujanek M, Bronisz A, Malecki P i wsp. Pathomechanisms of The development of obesity in some endocrinopathies — an overview. *Endokrynol Pol* 2013; 63: 150–155.
26. Tamer G, Mert M, Tamer I i wsp. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 421–428.
27. Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T i wsp. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 715–720.
28. Brenta G, Celi F, Pisarev M i wsp. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009; 19: 665–669.
29. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 69–73.
30. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24: 1–13.
31. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E i wsp. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 541–551.
32. Singh S, Duggal J, Molnar J i wsp. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Intern J Cardiol* 2008; 125: 41–48.
33. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14: 443–446.
34. Brenta G, Berg G, Arias P i wsp. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T4 treatment. *Thyroid* 2007; 17: 453–460.
35. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbasy i wsp. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine* 2006; 53: 653–657.
36. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D i wsp. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *J Endocrinol* 2005; 52: 89–94.