

Artykuł oryginalny

Czy nadwaga lub niedowaga młodych zdrowych kobiet w okresie prekoncepcyjnym może prognozować zaburzoną homeostazę hormonów tarczycy oraz składu białek w surowicy?

Agnieszka Strawa^{1*}, Ewa Skarżyńska¹, Barbara Lisowska-Myjak¹

¹ Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

* autor korespondencyjny: agnieszka.strawa@yahoo.com, tel.: 505-669-420

Streszczenie:

Celem pracy było ustalenie wzajemnych powiązań między ciężarem ciała a poziomem hormonów tarczycy oraz stężeniem zarówno białka całkowitego, jak i jego frakcji po rozdziale elektroforetycznym w wybranej grupie wiekowej młodych, zdrowych kobiet, nie będących w ciąży. Oznaczono stężenia hormonów tarczycy (TSH, fT3, fT4), białka całkowitego oraz białek w 6 frakcjach elektroforetycznych. Nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$) w stężeniu TSH między wzrastającymi zakresami BMI u badanych kobiet. Istotne ($p < 0,05$) powiązania pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy i stężeniem białek we frakcjach elektroforetycznych wykazano w grupach kobiet z nadwagą i niedowagą. Uzyskane wyniki wskazują, że pomiar BMI u młodych zdrowych kobiet nie jest przydatnym parametrem antropometrycznym dla wstępnego rozpoznania chorób tarczycy. Różnice w powiązaniach między hormonami tarczycy a frakcjami białkowymi w surowicy po rozdziale elektroforetycznym między kobietami z niedowagą i nadwagą mogą sugerować różne ich mechanizmy.

Słowa kluczowe: ciężar ciała, hormony tarczycy, młode kobiety, wiek prekoncepcyjny, elektroforeza białek surowicy

Artykuł jest publikowany na prawach licencji CC BY.

1. Wstęp

Poszukiwanie związku między łatwo dostępnymi parametrami antropometrycznymi oceniającymi skład ciała pacjenta a specyficznymi klinicznymi i epidemiologicznymi wskaźnikami stanów patologicznych jest chętnie stawianym przez klinicystów zadaniem do rozwiązania. Uzyskanie wiedzy o mechanizmach wzajemnego powiązania ciężaru ciała, procentowej zawartości tłuszczu, szerokości bioder i pasa z wielokierunkowymi efektami metabolicznymi oraz zrozumienie wpływu takich relacji na ryzyko powstawania chorób przewlekłych może dostarczyć użytecznych narzędzi skринingowych dla wczesnego prognozowania problemów zdrowia już na najwcześniejszym etapie ich rozwoju [1]. Zarówno otyłość, której etiologię połączono z licznymi czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i patologicznymi [2, 3], jak niedowaga określana jako zaburzenie równowagi między uzupełnieniem składników odżywczych i energii w stosunku do zapotrzebowania organizmu [4], są łączone ze wzrostem zachorowalności i śmiertelności różnych grup pacjentów oraz rozwojem chorób ostrych i przewlekłych. Dla klinicystów oraz dla podejmowania przez nich właściwych decyzji strategicznych w procesie leczenia ważna jest odpowiedź na pytanie, czy źródłem niekorzystnych objawów klinicznych jest nadwaga lub niedowaga, czy raczej zmiany chorobowe spowodowane indywidualnymi mechanizmami metabolicznymi generują nieprawidłowe wartości ciężaru ciała.

Rozwiązanie tych niejasności wymaga zrozumienia przyczyn zmian ciężaru ciała, zarówno w przebiegu fizjologicznych etapów rozwoju człowieka w różnych grupach wiekowych jak w różnych rozpoznaniach klinicznych. Zdrowie młodych kobiet oraz stopień ich odżywienia w okresie poprzedzającym ciążę jest według współczesnej literatury przedmiotem szczególnej troski, której celem jest zapewnienie prawidłowego przebiegu ciąży oraz długotrwałych efektów zdrowia zarówno dla matki jak jej dziecka [5].

Przedstawiona w tej pracy analiza wzajemnego powiązania ciężaru ciała młodych zdrowych kobiet w okresie prekonceptyjnym ze statusem hormonów tarczycy i składem białek w surowicy opiera się na dotychczasowej wiedzy literaturowej, dostarczającej odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jakie zagrożenia dla stanu zdrowia młodych zdrowych kobiet w okresie prekonceptyjnym wynikają z ich nadwagi i niedowagi?

Zgodnie z klasyfikacją WHO [6] różnice ciężaru ciała oceniane wartością BMI (Body Mass Index obliczany przez podzielenie ciężaru ciała (kg) przez kwadrat wysokości (m^2)) grupują osoby z niedowagą (BMI<18,5), prawidłowym ciężarem ciała (BMI=18,5-24,9), nadwagą (BMI=25,0-29,9), otyłością typu I (BMI=30,0-34,5), oraz otyłością typu II (BMI= 35,0 – 39,9). W doniesieniach literaturowych autorzy analizują liczne mechanizmy niekorzystnego wpływu otyłości na rozwój przewlekłych chorób metabolicznych, w tym dyslipidemii, zespołu metabolicznego, miażdżycy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń sercowo-naczyniowych i zmian funkcji układu rozrodczego [7, 8]. Potwierdzeniem przyczynowego wpływu otyłości i wzrostu ciężaru ciała kobiet w wieku reprodukcyjnym na zmiany patologiczne w tej grupie jest rozwój zespołu jajników policystycznych, powszechnej endokrynopatii. Długotrwałe obserwacje kliniczne otyłych kobiet z tym rozpoznaniem wykazały korzystne efekty obniżenia ciężaru ciała dla poprawy parametrów oceniających funkcję jajników policystycznych [9]. W odróżnieniu od otyłości, niedowaga nie ma jednoznacznej definicji zagrożenia. Niejasne jest, czy nieprawidłowy spadek ciężaru ciała u młodych zdrowych kobiet może być wiązany z niedożywieniem, czy raczej z niedoborami białkowymi lub niewłaściwym uzupełnianiem dietetycznym witamin i mikroelementów [10]. U młodych kobiet z zaburzeniami jedzenia, jak *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*, występuje charakterystyczna triada objawów: utrata ciężaru ciała, brak menstruacji i zaburzenia psychiczne [11, 12]. Młode kobiety w okresie reprodukcyjnym są także szczególnie narażone na niedobór żelaza, ze względu na utratę tego pierwiastka z krwią menstruacyjną [13, 14]. Wzrost zainteresowania wpływem nadwagi i niedowagi na stan zdrowia młodych kobiet wynika nie tylko z potrzeby rozpoznawania wczesnych zmian chorobowych już w okresie poprzedzającym ciążę, ale także wykazania wpływu zmian metabolicznych u matki na warunki rozwoju ich dzieci w okresie płodowym oraz długotrwałe efekty pourodzeniowe stanu zdrowia. Zgodnie z teorią Barkera [15] na wzrost i rozwój dzieci w kolejnych pourodzeniowych etapach ich życia mają wpływ czynniki powiązane z utrzymaniem homeostazy środowiska wewnątrzmacicznego rozwijającego się płodu [16]. Potwierdzają się dowody udziału zaburzenia ciężaru ciała u młodych kobiet w okresie prekonceptyjnym oraz u kobiet ciężarnych w regulacji środowiska wewnątrzmacicznego rozwijającego się płodu. Obok krótkotrwałych komplikacji w okresie ciąży, otyłość oraz niedowaga i deficyty odżywcze u matek w okresie poprzedzającym ciążę mogą mieć poważne niekorzystne długotrwałe konsekwencje dla zdrowia ich dzieci w późniejszym okresie życia, włączając otyłość, słabsze zdolności poznawcze i socjalne, wzrost ryzyka zaburzeń psychiatrycznych oraz zaburzeń sercowo-naczyniowych [3]. Wzrost BMI w okresie poprzedzającym ciążę może także wskazywać na ryzyko rozwoju cukrzycy ciężarnych, zwracając uwagę na możliwość nieprawidłowej tolerancji glukozy u tych kobiet w okresie maksymalnego stresu metabolicznego w przebiegu ciąży. U kobiet z cukrzycą ciężarnych potwierdzono wzrost zagrożenia zaburzeniami tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 zarówno w okresie prenatalnym, jak też kontynuacji rozwoju tych zaburzeń w kolejnych latach po zakończeniu ciąży [17]. Badanie przeprowadzone parami matka – dziecko wskazały na istotny związek wzrostu BMI u matki w okresie poprzedzającym ciążę z wynikami sercowo-naczyniowymi, niekorzystnymi wynikami metabolicznymi,

oddechowymi i poznawczymi oraz wzrostem śmiertelności i zachorowalności ich dzieci w wieku 4-6 lat [18]. Uważa się, że za potencjalne mechanizmy biologiczne wpływające na powiązanie BMI u matki przed ciążą ze wzrostem płodu i rozwojem jego mózgu odpowiadają czynniki immunologiczne i/lub zmiany hormonalne [3]. Zgodna jest opinia autorów, że niedowaga oraz niedobory białek oraz mikroelementów i witamin w okresie poprzedzającym ciążę mogą być źródłem nieprawidłowego rozwoju płodu, w tym niskiego ciężaru urodzeniowego oraz niskiego ciężaru płodu odpowiedniego do etapu rozwoju ciąży [5].

2. Czy niedowagę lub nadwagę u młodych zdrowych kobiet można wiązać ze statusem hormonów tarczycy oraz zmienionym składem białek w surowicy?

Na choroby tarczycy częściej zapadają kobiety. Schorzenia tarczycy u kobiet są główną przyczyną cykli bezowulacyjnych, niepłodności, a u ciężarnych zagrożenia poronieniem i przedwczesnymi porodami. Pacjenci z dysfunkcją tarczycy wykazują wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy, nadwagi, celiakii, cukrzycy, zmian psychicznych [2, 19, 20, 21]. Niejednoznaczne objawy kliniczne oraz późna diagnostyka chorób tarczycy powodują długotrwałe uszkadzające efekty tych zaburzeń. Zarówno niedobór, jak i nadmiar stężenia hormonów tarczycy może ujawnić lub zaostrzyć objawy kliniczne powiązane z funkcją innych narządów lub utrzymaniem homeostazy organizmu. Mechanizm tych powiązań tłumaczy się nadmiarem hormonów tarczycy w nadczynności tego gruczołu, wywołującym stan hipermetaboliczny, charakteryzujący się wzrostem wydatkowania energii, obniżeniem stężenia cholesterolu, wzrostem lipolizy i glukoneogenezy, lub obniżeniem poziomu hormonów tarczycy w niedoczynności, ze stanem hipometabolicznym przebiegającym z obniżeniem wydatkowania energii, wzrostem stężenia cholesterolu, obniżeniem lipolizy i glukoneogenezy [22]. Przyczyną zaburzenia funkcji tarczycy może także być niedożywienie (w tym niedożywienie białkowe, wpływające na regulację stężenia białek transportujących hormony tarczycy w łożysku naczyniowym) lub brak właściwego dostarczania mikroelementów w diecie (np. jod, żelazo, selen, cynk) niezbędnych dla prawidłowej syntezy i funkcjonowania hormonów tarczycy [2, 20]. Powszechnie obserwowana jest utrata ciężaru ciała przy zdiagnozowanej nadczynności tarczycy oraz wzrost wagi przy jej niedoczynności, zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych. Parametry oceniające funkcję tarczycy powiązano nie tylko z gromadzeniem tkanki tłuszczowej, ale także z jej rozmieszczeniem na ciele [2, 22, 23, 24].

3. Jakie parametry laboratoryjne mogą być wykorzystywane dla oceny wzajemnego powiązania nadwagi i niedowagi z profilem hormonów tarczycy oraz składem białek w surowicy młodych, zdrowych kobiet?

Klasyczna regulacja gruczołu tarczowego związana jest z osią podwzgórze-przysadka-tarczyca, w której niskie stężenia hormonów tarczycy T4 (tetrajodotyronina – tyroksyna) i T3 – (trójjodotyronina) wywołują wzrost uwalniania TRH (*Thyroid Releasing Hormone* – tyreoliberyna) w podwzgórzcu oraz TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) z przysadki [23]. W praktyce laboratoryjnej panel parametrów oceniających funkcję tarczycy obejmuje: TSH, fT3 (wolna trójjodotyronina), fT4 (wolna tyroksyna), których stężenia i wzajemne proporcje wykorzystywane są w diagnostyce i różnicowaniu przyczyn zaburzeń tarczycy. TSH jest najbardziej powszechnym, czułym i specyficznym markerem pierwotnych chorób tarczycy. fT4 natomiast jest prohormonem, który ulega konwersji do aktywnej biologicznie fT3 z udziałem narządowo swoistych seleno-zależnych enzymów – dejodynaz. W praktyce laboratoryjnej aktywność tego procesu ilościowo określa współczynnik fT3/fT4. Procesy biologiczne kontrolowane aktywnością hormonów tarczycy są efektem ich transportu do tkanek docelowych, w których są kluczowymi determinantami metabolizmu komórkowego [5, 6, 20, 23]. Niejasne są mechanizmy powiązania hormonów tarczycy ze zmianami ciężaru ciała. Według opinii jednych autorów zmiany ciężaru ciała korelują ze wzrostem stężenia TSH w surowicy (nawet w zakresie wartości prawidłowych stężenia tego hormonu), sugerując, że u otyłych pacjentów wzrost BMI może być markerem

aktywności TSH. Mimo powszechnego założenia, że wzrost stężenia TSH jest wynikiem obniżonej aktywności gruczołu tarczowego sprzężonego z podwyższeniem ciężaru ciała, inni autorzy nie wykazują bezpośredniej zależności między tymi wskaźnikami, wnioskując, że wzrost aktywności TSH i spadek T4 może klasyfikować niedoczynność tarczycy pacjentów z otyłością [22, 24]. Zgodna jest natomiast opinia, że wzrost aktywności T3 w otyłości świadczy o bezpośrednim udziale tego hormonu w kontroli równowagi metabolicznej. Obserwacje kliniczne potwierdzają efekty wzrostu aktywności T3 wywołane zwiększeniem podaży energii z diety, bez istotnych zmian w aktywności tyroksyny [11]. Brakuje jednoznacznego przekonania o mechanizmach powiązania niedowagi i jej przyczyn z hormonami tarczycy. Pacjenci z niedożywieniem białkowym wykazują wyższe stężenie TSH w porównaniu z prawidłowo odżywionymi. Prawdopodobnym wytłumaczeniem takiej obserwacji jest niezależny od prawidłowego stężenia T3 i T4 wzrost wydzielania TSH w przysadce, wywołany przez aktywność TRH (tyreoliberyna) [2]. Typowe zmiany profilu hormonów tarczycy w anoreksji dotyczą niskiego poziomu T3, u niektórych obniżonego T4, natomiast TSH pozostaje niezmienny lub prawidłowy, co zdaniem autorów potwierdza, że źródłem zmian stężenia hormonów tarczycy u tych pacjentów jest funkcja podwzgórza [11]. Obecnie brakuje efektywnych wskaźników laboratoryjnych identyfikujących niedożywienie. Szeroko stosowanymi parametrami dla rozpoznania statusu odżywienia są białka surowicy, głównie albumina, prealbumina, transferyna, białko wiążące retinol [10, 12]. Hormony tarczycy są potencjalnymi stymulatorami procesów metabolicznych, grają rolę w wydatkowaniu energii oraz biorą udział w kluczowych mechanizmach fizjologicznych związanych ze wzrostem i rozwojem. Badania proteomiczne wykazały różnicę składu białek w osoczu między pacjentami z niedoczynnością tarczycy i eutyreozą, wnioskując o możliwej roli biologicznej indywidualnych białek wynikającej z ich charakterystycznych właściwości [25, 26, 27]. Uzyskanie wiedzy o mechanizmach regulacji tych białek przez hormony tarczycy może dostarczyć nowych metod dla diagnozowania i leczenia zaburzeń metabolicznych.

2. Materiały i Metody

Głównym celem pracy było poszukiwanie wzajemnych powiązań pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy i składem białka całkowitego, uwidocznionym w rozdziale elektroforetycznym, a ciężarem ciała w grupie młodych kobiet w okresie prekonceptyjnym z niedowagą, prawidłowym ciężarem ciała i nadwagą. Oceniono również różnice stężeń ww. parametrów między grupami skategoryzowanymi wg BMI.

Przebadano 109 zdrowych studentek w wieku 19-25 lat (średni wiek \pm SD: $22,1 \pm 1,13$) uczestniczących w programie „Alert Cholesterolowy” przeprowadzonym w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w latach 2013-2015. Informacje o stanie zdrowia uczestniczek zebrano na podstawie wywiadu medycznego, w którym wykluczono: choroby sercowo-naczyniowe, stany zapalne, cukrzycę, nowotwory złośliwe, choroby autoimmunologiczne, choroby tarczycy, suplementację/leczenie przeciwtarczycowe oraz ciążę. Badane kobiety sklasyfikowano zgodnie z kryteriami WHO [6] na: grupę z niedowagą ($n=17$, BMI<18,5), prawidłowym ciężarem ciała ($n=82$, BMI 18,5 – 24,99), i nadwagą ($n=10$, BMI>25). Badania laboratoryjne przeprowadzono w surowicy uzyskanej po pobraniu krwi pełnej oraz jej odwirowaniu po skrzepnięciu przy 3000 g przez 10 min. Próbkę surowicy przechowywano w -80°C do czasu wykonania oznaczeń: stężenia hormonów tarczycy (TSH, fT3, fT4) metodą chemiluminescencji na analizatorze COBAS 8000 (Roche Diagnostics, Bazylea, Szwajcaria), stężenia białka całkowitego metodą biuretową oraz rozdziału białek surowicy na 6 frakcji (albumina, alfa-1 globuliny, alfa-2 globuliny, beta-1 globuliny, beta-2 globuliny i gamma-globuliny) metodą elektroforezy żelowej (analizator Interlab G26 Sebia, Rzym, Włochy). Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA [StatSoft Inc. (2014) wersja 13]. Porównanie stężeń hormonów tarczycy

między grupami BMI przeprowadzono testem Tukeya-Kramera (RIR) oraz testem t-studenta. Współczynniki korelacji między parametrami tarczycowymi i stężeniami białka we frakcjach elektroforetycznych oceniono używając współczynnika korelacji Spearmana, wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

3. Wyniki

Uzyskane wyniki wykazały zróżnicowany wpływ niedowagi, prawidłowego ciężaru ciała i nadwagi na wyposażenie i wzajemne relacje między stężeniami hormonów tarczycy oraz stężeniem białek we frakcjach elektroforetycznych surowicy młodych kobiet w okresie prekonceptyjnym.

Tabela 1. Wpływ BMI młodych zdrowych kobiet na parametry tarczycowe i skład elektroforetycznych frakcji białkowych.

Parametr	Niedowaga BMI < 18,5, n=17	Prawidłowy ciężar BMI = 18,5-24,99; n=82	Nadwaga BMI ≥ 25; n=10	ANOVA
	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	
Parametry tarczycowe				
TSH [IU/ml]	2,19 ± 0,99, 1,95 (0,44–4,49); 45,23	2,98 ± 2,61, 2,46 (0,30–22,7); 87,44	2,28 ± 1,31, 2,04 (1,3–5,58); 57,16	p = 0,40
ftT4 [pmol/L]	17,04 ± 2,72, 17,3 (13,30-22,5); 15,98	17,27 ± 2,89, 17,2 (11,7–31,8); 16,75	15,84 ± 1,59, 16,1 (13,3–18,2); 10,01	p = 0,49
ftT3 [pmol/L]	4,73 ± 0,69, 4,67 (2,82–6,15); 14,67	5,03 ± 0,65, 5,00 (3,41–7,88); 12,88	5,15 ± 0,45, 5,15 (4,53–5,92); 8,72	p = 0,12
ft3/ft4	0,28 ± 0,05, 0,27 (0,20–0,36); 19,12	0,30 ± 0,05, 0,30 (0,16–0,43); 15,58	0,33 ± 0,05, 0,32* (0,25–0,39); 15,07	p = 0,06
Stężenie i procentowy udział białek w elektroforetycznych frakcjach surowicy				
TP [g/l]	7,39 ± 0,52, 7,6 (6,40–8,2); 7,10	7,43 ± 0,69, 7,6 (5,6–8,8); 9,31	7,48 ± 0,68, 7,4 (6,5–8,6); 9,14	p = 0,94
Albumina %	54,9 ± 3,66 , 54,4* (47,6–64,3); 6,68	53 ± 3,01, 53,2 (44,7–65,1); 5,67	53,5 ± 4,71, 52,5 (49,7–65); 8,80	p = 0,13
Albumina [g/l]	40,52 ± 3,95, 39,41 (34,38–48,8); 9,75	39,27 ± 3,91, 39,90 (28,9–46,4); 9,95	39,92 ± 4,55, 39,40 (34,1–48,1); 11,39	p = 0,50
alfa1 %	2,9 ± 0,49, 2,90 (1,9–3,8); 16,99	3 ± 0,55, 2,90 (1,7–4,6); 18,66	3 ± 0,72, 3,0 (1,8–4,2); 24,15	p = 0,86
alfa1 [g/l]	2,13 ± 0,37, 2,08 (1,50–2,85); 17,61	2,19 ± 0,42, 2,10 (1,3–3,22); 19,32	2,22 ± 0,53, 2,30 (1,3–2,9); 23,82	p = 0,80
alfa2 %	12,7 ± 1,31, 12,40 (9,6–14,7); 10,34	12,6 ± 1,30, 12,60 (8,6–15,7); 10,30	12,5 ± 1,87, 12,80 (8,6–14,9); 14,96	p = 0,90
alfa2 [g/l]	9,36 ± 0,91, 9,50 (7,30–10,86); 9,74	9,34 ± 1,28, 9,44 (6–12,24); 13,68	9,3 ± 1,36, 9,70 (6,4–11,07); 14,57	p = 0,92
beta1 %	10,3 ± 1,00, 10,40 (8,5–12); 9,68	10,8 ± 1,37, 10,70 (7,4–15,1); 12,77	11,1 ± 2,01, 11,2 (7,4–14,8); 18,05	p = 0,28

Parametr	Niedowaga BMI < 18,5, n=17	Prawidłowy ciężar BMI = 18,5-24,99; n=82	Nadwaga BMI ≥ 25; n=10	ANOVA
	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	średnia ± SD, mediana (zakres); CV	
beta 1 [g/l]	7,59 ± 0,88, 7,70 (6,16–9,24); 11,61	7,95 ± 1,18, 7,85 (5,2–11,12); 14,80	8,31 ± 1,50, 8,45 (5,48–10,4); 18,01	p = 0,29
beta2 %	3,6 ± 1,06, 3,4 (2,0 – 5,6); 29,92	3,3 ± 1,12, 2,9 (1,9–8,1); 33,68	3,5 ± 0,98, 3,7 (2,0 – 4,8); 27,54	p = 0,75
beta2 [g/l]	2,61 ± 0,73, 2,6 (1,47–3,9); 28,05	2,46 ± 0,84, 2,21 (1,4–5,67); 34,03	2,67 ± 0,87, 2,57 (1,4–4,13); 32,42	p = 0,76
gamma %	15,7 ± 2,52, 16,5* (11,9 – 19,4); 16,04	17,3 ± 2,82, 17,1 (11,1–25,5); 16,29	16,4 ± 2,14, 15,6 (13,3–19,6); 13,03	p = 0,077
gamma [g/l]	11,67 ± 2,37, 12,38 (7,60 – 15,91); 20,34	12,88 ± 2,65, 12,90 (7,66 – 2,68); 20,58	12,57 ± 3,05, 12,28 (8,6 – 18,86); 24,29	p = 0,24

* - istotna różnica między dwiema grupami oceniona testem T-studenta

Wyniki przedstawione w Tabeli 1 nie wykazały istotnych różnic w stężeniu TSH, fT4 i fT3 między kolejnymi zakresami ciężaru ciała (BMI) u badanych młodych kobiet ($p > 0.05$). Mimo braku istotności statystycznej, systematyczny spadek stężenia fT4 ze stopniowym wzrostem stężenia fT3 u kobiet z nadwagą potwierdza opisane przez innych autorów charakterystyczne zmiany tych parametrów w otyłości [10].

Istotny wzrost fT3/fT4 u badanych kobiet z nadwagą jest zgodny z opinią innych autorów o roli biologicznej T3 w otyłości oraz sugeruje zaangażowanie obwodowych dejodynaz dla utrzymania lokalnej homeostazy procesów metabolicznych [24].

U młodych kobiet z niedowagą nie wykazano zmian profilu hormonów tarczycy w porównaniu z kobietami z prawidłowym ciężarem ciała. Przedstawione w Tabeli 1 porównanie stężenia i procentowej zawartości białek we frakcjach elektroforetycznych między kolejnymi zakresami ciężaru ciała (BMI) u badanych młodych kobiet ujawniło natomiast istotne statystycznie różnice we frakcji albuminy i gamma-globulin w grupie kobiet z niedowagą. W poszukiwaniu związku między stężeniem hormonów tarczycy i białek w surowicy wykorzystano dane literaturowe, z których wiadomo, że stopień niedożywienia białkowego u dzieci jest powiązana ze wzrostem TSH, podczas gdy T3 i T4 są obniżone [4]. Autorzy sugerują, że przyczyną obniżenia stężenia hormonów tarczycy u niedożywionych dzieci jest prawdopodobnie spadek stężenia białek osocza w krążeniu.

Tabela 2. Istotne ($p < 0.05$) współczynniki korelacji między parametrami tarczycowymi i profilem białek w surowiczych frakcjach elektroforetycznych u młodych kobiet z niedowagą, prawidłowym ciężarem ciała i nadwagą.

Parametry	Istotne współczynniki korelacji między parametrami w zakresie badanych grup młodych kobiet			
	cała grupa (n=109)	niedowaga BMI <18,5; (n=17)	prawidłowy ciężar ciała BMI 18,5-24,99 (n=82)	nadwaga BMI ≥ 25; (n=10)
TSH vs alfa2 – glob [g/l] <i>TSH</i> vs <i>alfa2 – glob</i> [%]		-0,56 -0,50		
fT4 vs albumina [g/l] <i>fT4</i> vs <i>albumina</i> [%]	- 0,28 -0,26			
fT4 vs alfa1-globuliny [g/l] <i>fT4</i> vs <i>alfa1-globuliny</i> [%]	0,24 0,27		0,29 0,26	
fT4 vs alfa2-globuliny [g/l]			0,26	
fT4 vs beta1-globuliny [g/l] <i>fT4</i> vs <i>beta1-globuliny</i> [%]	0,19 0,27		0,36 0,33	
fT4 vs gamma-globuliny [g/l] <i>fT4</i> vs <i>gamma-globuliny</i> [%]	0,19	0,51 0,64		
fT3 vs albumina [%]	- 0,22		- 0,22	
fT3 vs alfa1-glob [g/l]			0,27	
fT3 vs alfa2-glob [g/l]			0,28	
fT3 vs beta1-glob [g/l] <i>fT3</i> vs <i>beta1-glob</i> [%]	0,19		0,31	
fT3 vs gamma-globuliny [%]		0,64		

W celu wykazania ilościowych i jakościowych powiązań profilu hormonów tarczycy ze składem białka we frakcjach elektroforetycznych u młodych kobiet z niedowagą, prawidłowym ciężarem ciała i nadwagą, w Tabeli 2 zaprezentowano istotne statystycznie współczynniki korelacji między tymi parametrami. U kobiet z nadwagą nie stwierdzono istotnych korelacji, w odróżnieniu od kobiet z prawidłowym ciężarem ciała i niedowagą. Ilość istotnych powiązań tych parametrów u kobiet z niedowagą jest mniejsza w porównaniu z kobietami z prawidłowym ciężarem ciała i różni się składem wzajemnie korelujących ze sobą wskaźników. Przedstawione wyniki nasuwają wyraźne przypuszczenie, że zmienione korelacje między hormonami tarczycy i białkami w surowicy kobiet z niedowagą, prawidłowym BMI i nadwagą mogą być efektem aktywnych procesów metabolicznych wywołanych ciężarem ich ciała. Tylko u kobiet z niedowagą występuje istotne powiązanie TSH ze stężeniami białek we frakcjach elektroforetycznych. Ujemne powiązanie TSH z frakcją alfa-2-globulin w tej grupie nasuwa dodatkowe pytanie, jakie swoiste dla tej frakcji białka surowicy mogą brać udział w regulacji funkcji tarczycy. We frakcji alfa-2-globulinowej ulokowane są białka transportowe, w tym haptoglobina, ceruloplazmina, transkobalamina, a także białko TBG (globulina wiążąca turoksynę). Niejasne jest, czy ujemna korelacja TSH z alfa-2-globulinami u kobiet z niedowagą może wynikać z niedoboru białka TBG zawartego w tej frakcji. Dalsze badania wyjaśniające wpływ niedowagi i nadwagi u młodych kobiet na wzajemne powiązania hormonów tarczycy z

indywidualnymi białkami w surowicy mogą pomóc w zrozumieniu biologicznych i klinicznych efektów zmian ciężaru ciała oraz w ustaleniu priorytetów prawidłowego odżywiania młodych kobiet w okresie poprzedzającym ciążę.

4. Dyskusja

Pomimo jednoznacznych obserwacji klinicznych, wskazujących na charakterystyczną zdolność regulacji ciężaru ciała w granicach niskich i wysokich stężeń hormonów tarczycy, wysoka czułość ich wpływu na biologiczne funkcje organizmu, w tym na stężenia białek zawartych w surowicy, powoduje, że nawet niewielkie wahania ich stężenia mogą być skomplikowanym problemem medycznym, wymagającym ostrożnej analizy i zrozumienia roli hormonów tarczycy w regulacji procesów metabolicznych.

Przedstawione wyniki upoważniają do następujących wniosków:

1. Ciężar ciała (BMI) u młodych zdrowych kobiet nie jest bezpośrednim dowodem zmienionej funkcji tarczycy.
2. Hormony tarczycy wpływają na regulację homeostazy metabolicznej u kobiet z niedowagą i nadwagą z wykorzystaniem różnych mechanizmów.
3. U kobiet z nadwagą wzrost $fT3/fT4$ świadczy o wzmożonej aktywności dejodynaz obwodowych oraz o bezpośrednim zaangażowaniu T3 w procesy metaboliczne.
4. U kobiet z niedowagą prawdopodobną przyczyną zmienionej funkcji tarczycy jest niedożywienie białkowe.
5. U kobiet z niedowagą ujemna korelacja TSH z alfa-2-globulinami wymaga potwierdzenia wpływu stężenia TBG na taką zależność.
6. Młode kobiety z wysokim BMI (nadwaga) w okresie prekoncepcyjnym powinny być uświadomione nie tylko o ryzyku rozwoju przewlekłych chorób metabolicznych, ale także o zagrożeniu rozwojem cukrzycy ciężarnych w okresie ciąży oraz długotrwałych niekorzystnych konsekwencji stanu zdrowia ich dzieci w odległych okresach życia pourodzeniowego.
7. Młode kobiety z niskim BMI (niedowaga) stanowią grupę zagrożenia niedoborami białka i mikroelementów, dla której dla uzyskania właściwego stanu zdrowia przystosowanego do obciążeń metabolicznych w okresie ciąży priorytetem jest prawidłowy dobór składników odżywiania już w okresie prekoncepcyjnym.

Wkład autorski: Konceptualizacja, Barbara Lisowska-Myjak; metodologia, Barbara Lisowska-Myjak; walidacja, Barbara Lisowska-Myjak, Ewa Skarżyńska; przeprowadzenie badań, Agnieszka Strawa; źródła, Agnieszka Strawa, Barbara Lisowska-Myjak; zarządzanie danymi, Agnieszka Strawa; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu Barbara Lisowska-Myjak; edycja tekstu manuskryptu, Agnieszka Strawa; wizualizacja, Barbara Lisowska-Myjak; nadzór, Barbara Lisowska-Myjak; administrowanie projektem, Barbara Lisowska-Myjak; uzyskiwanie finansowania, Barbara Lisowska-Myjak. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Niniejsze badania było finansowane w ramach projektu Narodowego Centrum Nauki nr 2011/01/B/NZ7/00648.

Oświadczenie o świadomej zgodzie: Od wszystkich osób biorących udział w badaniu uzyskano świadomą zgodę.

Konflikt Interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Komisja Etyczna: Komisja Bioetyczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Numer KB/258/2012, 11 grudnia 2021 r.

Odnośniki literaturowe

1. Do J.G., Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J.. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. *Sci Rep*, **2019**, 9, 14308
2. Kawicka A., Regulski-Iłow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Hig Med Dosw (online)*, **2015**, 69, 80-90
3. Spann M.N., Scheinost D., Feng T., Barbato K., Lee S., Monk C., Peterson B.S. Association of maternal prepregnancy body mass index with fetal growth and neonatal thalamic brain connectivity among adolescent and young women. *JAMA Network open*, **2020**, 3
4. Gamit A.M., Khubchandani A.S., Gamit M.R., Parmar U., Adarsh A., Gaadhe P. A study of serum total protein, serum albumin and thyroid hormones in protein-energy malnutrition in children. *In J Med Sci Public Health*, **2017**, 6, 409-412
5. Young M.F., Ramakrishnan U. Maternal undernutrition before and during pregnancy and offspring health and development. *Ann Nutr Metab*, **2020**, 76, 41-53
6. Weir C.B., Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, **2021**
7. Lisowska-Myjak B., Puchalska A., Hałas N., Płazińska M., Strawa A. The association between clinical and laboratory parameters in thyroid disease and nonthyroidal illness in young women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2019**, 23, 2950-2959
8. Kim O.Y., Shin M.J., Moon J., Chung J.H. Plasma ceruloplasmin as a biomarker for obesity: a proteomic approach. *Clinical Biochemistry*, **2011**, 44, 351-356
9. Teede H.J., Joham A.E., Paul E., Moran L.J., Loxton D., Jolley D., Lombard C. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity*, **2013**, 21
10. Bharadwaj S., Ginoya S., Tandon P., Gohel T.D., Guirguis J., Vallabh H., Jevann A., Hanouneh I. Manutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology Report*, **2016**, 4, 272-280
11. Warren M.P. Endocrine manifestations of eating disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, **2011**, 96, 333-343
12. Banh L. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? *Practical gastroenterology*, **2006**, 43, 47-64
13. Scott S.P., Murray-Kolb L.E. Iron status is associated with performance on executive functioning tasks in nonanemic young women. *J Nutr*, **2016**, 146, 30-37
14. Beck K.L., Conlon C.A., Kruger R., Coad J. Dietary determinants of and possible solutions to iron deficiency for young women living in industrialized countries: a review. *Nutrients*, **2014**, 6, 3747-3776
15. Calkins K., Devaskar S.U. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, **2011**, 41, 158-176
16. Gademan M.G.J., van Eijsden M., Roseboom T.J., van der Post J.A.M., Stronks K., Vrijkotte T.G.M. Maternal prepregnancy body mass index and their children's blood pressure and resting cardiac autonomic balance at age 5 to 6 years. *Hypertension*, **2013**, 62, 641-647
17. Torloni M.R., Betran A.P., Horta B.L., Nakamura M.U., Atallah A.N., Moron A.F., Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity reviews*, **2009**, 10, 194-203
18. Cox B., Luyten L.J., Dockx Y., Provost E., Madhloum N., De Boever P., Neven K.Y., Sassi F., Sleurs H., Vrijens K., Vineis P., Plusquin M., Nawrot T.S. Association between maternal prepregnancy body mass index and anthropometric parameters, blood pressure, and retinal microvasculature in children age 4 to 6 years. *JAMA Netw Open*, **2020**, 3: e204662
19. Ruiz-Núñez B., Tarasse R., Vogelaar E.F., Dijk-Brouwer D.A.J., Muskiet F.A.J. Higher Prevalence of "Low T3 Syndrome" in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study. *Front Endocrinol*, **2018**, 9, 97
20. Du X., Pan B., Li W., Zou Y., Hua X., Huang W., Wan X., Cao C. Albuminuria is a independent risk factor of T4 elevation in chronic kidney disease. *Sci Rep*, **2017**, 7, 41302
21. Ponichtera A., Borowiak E. Choroby tarczycy jako poważny problem medyczny w Polsce. *Problemy Pielęgniarstwa*, **2008**, 16, 192 – 198
22. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*, **2014**, 94, 355- 382
23. Ciciatiello A.G., Di Girolamo D., Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front Endocrinol*, **2018**, 9, 474

24. Krekora-Wollny K. Niedoczynność tarczycy a otyłość. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, **2010**, 1, 63-65
25. Alfadda A.A., Benabdelkamel H., Masood A., Jammah A.A., Ekhzaimy A.A. Differences in the plasma proteome of patients with hypothyroidism before and after thyroid hormone replacement: a proteomic analysis. *Int J Mol Sci*, **2018**, 19, E88
26. Dahiya K., Verma M., Dhakhar R., Ghalaut V.S., Ghalaut P.S., Sachdeva A., Malik I., Kumar R. Thyroid profile and iron metabolism: mutual relationship in hypothyroidism. *Biomedical Res*, **2016**, 27
27. Lin K.H., Lee H.Y., Shih C.H., Yen C.C., Chen S.L., Yang R.C., Wang C.S. Plasma protein regulation by thyroid hormone. *J Endocrinol*, **2003**, 179, 367-377