

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

Zofia Woźniak

**Ocena rozpowszechnienia wybranych czynników ryzyka  
chorób układu sercowo-naczyniowego u młodzieży z TSH  
w górnym i dolnym zakresie normy.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

była rezydent  
Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych  
UCK w Gdańsku

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski, prof. nadzw.  
Zakład Prewencji i Dydaktyki GUMed

Gdańsk 2017

<b>Spis treści:</b>	<i>str.</i>
Wykaz używanych skrótów	3
Streszczenie. Summary	5
<b>1. WSTĘP</b>	11
1.1 Wprowadzenie	11
1.2 Wpływ czynności tarczycy na homeostazę ustroju	12
1.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i ich znaczenie	22
1.4 Problematyka wyznaczenia zakresu wartości prawidłowych dla TSH	26
<b>1.5 Podsumowanie</b>	32
<b>2. CEL PRACY</b>	34
<b>3. MATERIAŁ I METODY</b>	34
3.1 Badana populacja	34
3.2 Plan badania	35
3.3 Badane zmienne	36
3.4 Metody statystyczne	40
<b>4. WYNIKI</b>	43
4.1 Charakterystyka badanej populacji	43
4.2 Analiza korelacji między TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi	45
4.3 Analiza korelacji między TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą regresji liniowej	68
4.4 Podsumowanie wyników	69
<b>4. DYSKUSJA</b>	72
<b>5. WNIOSKI</b>	95
<b>6. PIŚMIENNICTWO</b>	96
Podziękowania	110
Spis tabel	111
Spis rycin	113

## Wykaz używanych skrótów:

AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists*  
ACTH – hormon adrenokortykotropowy (*adrenocorticotropic hormone*)  
ADHD – zespół nadaktywności ruchowej z deficytem uwagi (*attention deficit disorder with hyperactivity*)  
ADP – difosforan adenozyiny (*adenosine diphosphate*)  
APOA5 – apolipoproteina A5  
ATA – *American Thyroid Association*  
ATP III – *Adult Treatment Panel III*  
BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*)  
BNP – peptyd natriuretyczny typu B (*B-type natriuretic peptide*)  
cAMP – cykliczny adenozyinomonofosforan (*cyclic adenosine monophosphate*)  
CMIA – chemiluminescencja immunologiczna (*chemiluminescence immunoassay*)  
CoA – koenzym A (*coenzyme A*)  
CRH – kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone*)  
CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*)  
DAP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (*diastolic arterial pressure*)  
DIT – diiodotyrozyna (*diiodothyrosine*)  
FFA - wolne kwasy tłuszczowe (*free fatty acids*)  
FHS - *Framingham Heart Study*  
F30YRS – poziom 30-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego według algorytmu *Framingham Heart Study*  
fT3 – wolna triiodotyronina (*free triiodothyronine*)  
GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*)  
GH – hormon wzrostu (*growth hormone*)  
GLUT- transportery glukozy (*glucose transporters*)  
HAA - ludzkie przeciwciała przeciwzwierzęce (*human anti-animal antibodies*)  
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*)  
HMG-CoA – 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzym A (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*)  
HT - hormony tarczycy (*thyroid hormones*)  
IDF – *International Diabetes Federation*  
FGFR1 - receptor dla czynników wzrostu fibroblastów -1 (*fibroblast growth factor receptor 1*)  
FGFR3 - receptor dla czynników wzrostu dla fibroblastów - 3 (*fibroblast growth factor receptor-3*)  
IQ – iloraz inteligencji (*intelligence quotient*)  
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein*)  
MHC – łańcuch ciężki miozyny (*myosin heavy chain*)  
MIT – monoiodotyrozyna (*monoiodothyronine*)  
NHANES III – *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*  
RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*)

RCS – funkcja sześcienna sklejana (*restricted cubic spline*)  
RR – receptor retinoidowy (*retinoid receptor*)  
SAP - skurczowe ciśnienie tętnicze (*systolic arterial pressure*)  
SAS – *Statistical Analysis Software*  
SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)  
sdLDL – małe gęste cząsteczki lipoprotein o niskiej gęstości (*small dense low-density lipoprotein*)  
SE – błąd standardowy (*standard error*)  
E - wartość szacowana przez model funkcji sześcienną sklejanej (*estimated value*)  
Pr.  $> \chi^2$  (Pr.  $>$ Chi-sq) - Wartość testu  $\chi^2$  Walda  
SERCA2 – aktywowana wapniem ATPaza retikulum sarkoplazmatycznego (*sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase*)  
T3 – trijodotyronina (*triiodothyronine*)  
rT3 - odwrócona T3 (*reversed T3*)  
T4 – tyroksyna (*thyroxine*)  
TAG – triglicerydy (*triglycerides*)  
Tg - tyreoglobulina (*thyroglobuline*)  
THR – receptor dla hormonów tarczycy (*thyroid hormone receptor*)  
THR- $\alpha_1$  – receptor dla hormonów tarczycy- $\alpha_1$  (*thyroid hormone receptor alpha<sub>1</sub>*)  
THR- $\beta_1$  – receptor dla hormonów tarczycy- $\beta_1$  (*thyroid hormone receptor beta<sub>1</sub>*)  
THR- $\beta_2$  – receptor dla hormonów tarczycy- $\beta_2$  (*thyroid hormone receptor beta<sub>2</sub>*)  
THR- $\beta_3$  – receptor dla hormonów tarczycy  $\beta_3$  (*thyroid hormone receptor beta<sub>3</sub>*)  
TIA – przemijający epizod niedokrwienności (*transient ischaemic attack*)  
TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*)  
TPO – tyreoperoksydaza (*thyroperoxidase*)  
TRE – czynnik odpowiadający na hormony tarczycy (*thyroid-responsive element*)  
TRH – hormon stymulujący wydzielanie tyreotropiny (*thyrotropin-releasing hormone*)  
TSH – hormon tyreotropowy (*thyrotropin-secreting hormone*)  
TSHR – receptory dla hormonu tyreotropowego (*thyrotropin-secreting hormone receptors*)  
UCK – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku  
UCP – mitochondrialne białka rozprzegające (*mitochondrial-uncoupling protein*)  
VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (*very low-density lipoprotein*)  
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)

## Streszczenie

Wstęp.

Prawidłowa funkcja tarczycy jest niezbędna dla właściwego rozwoju somatycznego i psychicznego dzieci i młodzieży. Hormony tarczycy wpływają na utrzymanie homeostazy organizmu poprzez regulację funkcjonowania całego układu hormonalnego, poszczególnych elementów układu sercowo-naczyniowego, oraz przemiany materii. Pomiar poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy jest podstawowym testem przesiewowym stosowanym do wstępnej oceny funkcji tarczycy oraz do jej monitorowania.

W piśmiennictwie toczy się dyskusja na temat rozpiętości zakresu normalnych wartości TSH. Największe kontrowersje budzą zalecenia dla populacji dziecięcych i młodzieżowych, które są szczególnie wrażliwe na niedobory hormonów tarczycy. Niektórzy badacze sugerują, że stosowany obecnie zakres normy TSH jest zbyt szeroki. Ustalenie punktu odcięcia, powyżej którego funkcja tarczycy może zostać uznana za nieprawidłową, oraz punktu, powyżej którego należy wdrożyć leczenie substytucyjne jest trudne.

W populacjach osób dorosłych potwierdzono zależność rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego od funkcji tarczycy mierzonej stężeniem TSH. Wyższe wartości TSH korelowały z większym rozpowszechnieniem czynników ryzyka, takich jak otyłość, zaburzenia lipidowe oraz nadciśnienie tętnicze. Nieliczne prace w populacjach dziecięcych również wskazują na istnienie podobnych zależności, choć trendy te są mniej spójne niż w populacjach osób dorosłych. Od kilkunastu lat dostępne są narzędzia służące do oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób dorosłych. Pojawiły się również obserwacje sugerujące, że funkcja tarczycy może wpływać na wartości globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacjach osób dorosłych. U dzieci i młodzieży takie zależności nie były dotąd badane ze względu na brak narzędzi prognozujących ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie.

Cel.

Z wymienionych wyżej powodów celem niniejszej pracy była analiza zależności rozpowszechnienia i poziomu wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz ryzyka 30-letniego wg. algorytmu Framingham Heart Study (FHS) od funkcji tarczycy mierzonej stężeniem TSH w populacji nastolatków z TSH w zakresie obecnie obowiązującej normy (0.34-4.94 uU/ml). Przebieg badanych

zależności badano przy pomocy funkcji sześcienniej sklejaney (*restricted cubic spline* –RCS) z trzema punktami węzłowymi, aby odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje próg wyrażony poziomem TSH, powyżej którego globalne ryzyko sercowo-naczyniowe lub rozpowszechnienie oraz wartości poszczególnych czynników ryzyka w badanej populacji wyraźnie wzrastają.

#### Materiał i metody.

Badania przeprowadzono w ramach programu SOPKARD 15. Przebadano łącznie 817 uczniów. Wśród nich u 143 osób nie udało się zebrać wszystkich danych, 19 osób nie spełniło kryterium wieku (<14 i >16 lat), natomiast 21 osób miało TSH poza zakresem wartości referencyjnych (tj. stężenie TSH <0.34  $\mu$ U/ml lub TSH >4.94  $\mu$ U/ml). Grupę, w której wykonano analizy stanowiły 633 osoby, w tym 314 dziewcząt oraz 319 chłopców w wieku 14.1 $\pm$  0.1 lat. Wykonano u nich następujące badania: skurczowe (SAP) i rozkurczowe (DAP) ciśnienie tętnicze, masa ciała, wzrost, obwód talii, poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL, poziom trójglicerydów (TAG) i poziom glikemii. Dla każdego dziecka określono współczynnik masy ciała (BMI), globalne, 30-letnie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych według Framingham Heart Study (F30YRS) oraz oceniono je pod kątem występowania kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego wg. International Diabetes Federation (IDF) z 2007 roku. Przeanalizowano również zależność tych zmiennych od funkcji tarczycy. Zależność pomiędzy badanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a poziomem TSH, oraz jej przebieg, badano przy pomocy funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi. Zależności w przypadku, których potwierdzono istnienie istotności statystycznej o charakterze liniowym były dodatkowo badane przy pomocy regresji liniowej.

#### Wyniki.

Spośród włączonych do analiz dziewięciu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz dwóch ocenianych parametrów (F30YRS oraz ilość dodatknych kryteriów zespołu metabolicznego), w analizach metodą funkcji sześciennych sklejanych z trzema punktami węzłowymi (RCS), istnienie zależności typu liniowego od poziomu TSH potwierdzono dla: BMI, DAP, cholesterolu całkowitego, TAG, obwodu talii, F30YRS oraz ilości dodatknych kryteriów zespołu metabolicznego. Stały liniowy wzrost parametru wraz ze wzrostem poziomu TSH, w całym zakresie normalnych wartości TSH, obserwowano jedynie w przypadku DAP i TAG. Nie

stwierdzono uginania się analizowanych krzywych RCS z trzema punktami węzłowymi (np. większego wzrostu w górnym przedziale normy) dla żadnego z badanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zakresie normalnych wartości TSH (0.34 - 4.94 uU/ml).

Pewien trend, co do zależności pomiędzy poziomem TSH a wartościami F30YRS potwierdzono w analizie za pomocą funkcji RCS, natomiast siła tej zależności była niewielka i nie stwierdzono jej w analizach metodami klasycznymi (przy pomocy regresji liniowej). Podobnie, w przypadku zależności ilości dodatnich kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego od funkcji tarczycy mierzonej poziomem TSH, widoczna zależność w analizie przy pomocy funkcji RCS nie znalazła potwierdzenia w analizach metodami klasycznymi.

Wnioski.

W badanej kohorcie nastolatków wartości parametrów będących czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego dodatkowo korelują z czynnością tarczycy mierzoną stężeniem TSH. Na całym swoim przebiegu krzywe te mają jednak przebieg zbliżony do liniowego, co nie pozwala kwestionować obecnie obowiązującego zakresu normy dla TSH w tej grupie wiekowej.

Obserwowane różnice w wartościach poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od poziomu TSH są w badanej grupie młodzieży niewielkie. Zależność wartości F30YRS oraz ilości dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego od poziomu TSH została potwierdzona w analizach przy pomocy funkcji RCS, natomiast nie stwierdzono jej w analizach metodami klasycznymi. Niespójność ta wynika z większej czułości analizy metodą RCS w wykrywaniu trendów w zależnościach pomiędzy badanymi parametrami w porównaniu z metodami klasycznymi.

Podsumowując, funkcja tarczycy jest ważnym czynnikiem regulującym funkcję metaboliczną organizmu i wpływającym na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wpływ ten jest widoczny już w młodym wieku, co potwierdzają wyniki badań własnych podjętych w populacji nastolatków. Aby ostatecznie zweryfikować rolę funkcji tarczycy w kształtowaniu poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych ludzi oraz potwierdzić zasadność stosowanego zakresu norm dla TSH, należałoby przeprowadzić wieloletnie badania obserwacyjne, by przeanalizować, w jaki sposób poziom ryzyka zmienia się w czasie wraz ze zmianami funkcji tarczycy.

## **Summary**

### **Introduction.**

Correct thyroid function is crucial for normal somatic and psychological development of children and adolescents. Thyroid hormones help maintain body homeostasis by regulating the functioning of all hormonal axis as well as some elements of the cardiovascular system and metabolism. Thyroid stimulating hormone (TSH) level in serum is a basic test used for the evaluation and monitoring of thyroid function.

There is ongoing debate in the literature about the normal reference range of TSH. Recommendations for children and adolescents, who are most sensitive to thyroid hormone deficits, create most controversy. Determining the threshold over which thyroid function could be described as abnormal and one, over which substitution should be introduced, proves difficult.

The correlation between thyroid function described by TSH and cardiovascular risk has been confirmed in adults. Higher TSH correlates with higher incidence of cardiovascular risk factors like obesity, dyslipidemia and elevated blood pressure. There has been data suggesting the existence of similar correlations in children, but those trends are less clear than those seen in adults. For a couple of years now some tools allowing the determination of cardiovascular risk in shorter and longer time perspective have been available. There has been data in the literature suggesting that thyroid function could influence cardiovascular risk in adults. Similar associations have not been tested in children due to the lack of tools predicting cardiovascular risk in this group.

### **Aim.**

Due to the reasons mentioned above, the aim of this study was to analyze the correlation between the incidence of chosen cardiovascular risk factors and of the Framingham Heart Study (FHS) 30-year risk score and thyroid function described by the TSH level, in a population of adolescents with TSH within the normal reference range (0.34- 4.94 uU/ml). Correlations between investigated parameters have been visualized using RCS functions with three knots to determine whether they bend anywhere within the TSH reference interval suggesting a threshold over which global cardiovascular risk and/or the values of its components increase radically.



## Materials and methods.

All data analyzed in this study have been collected during the SOPKARD 15 study between 2006 and 2009. 817 students have been investigated, among which 143 lacked data, 19 did not fit the age criteria to be included in this study ( $<14$  or  $>16$  years) and 21 students had TSH level outside the reference range ( $TSH < 0.34 \mu\text{U/ml}$  or  $TSH > 4.94 \mu\text{U/ml}$ ). The resulting cohort consisted of 633 individuals, 314 girls and 319 boys, aged  $14.1 \pm 0.1$  years. All participants had the following tests: systolic (SAP) and diastolic (DAP) blood pressure, body mass, height, waist circumference, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides (TAG) and glucose. All participants also had their BMI and Framingham Heart Study risk score (F30YRS) calculated and have been assessed for the presence of diagnostic criteria for the metabolic syndrome, according to the International Diabetes Federation (IDF) 2007. The correlations between thyroid function, as measured by TSH level, and the parameters listed above have been studied. The correlations between the chosen cardiovascular risk factors and TSH have been investigated using RCS functions with three knots. Those correlations for which a linear, statistically significant association has been confirmed, were further investigated using linear regression.

## Results.

Among nine risk factors and two parameters (F30YRS and the number of positive criteria for the diagnosis of metabolic syndrome) investigated using restricted cubic splines (RCS) with three knots, the following were found to have a linear association with TSH level: BMI, DAP, total cholesterol, TAG, waist circumference, F30YRS and the number of positive criteria for the diagnosis of metabolic syndrome. A constant linear increase of a parameter with the increase of TSH throughout TSH normal range was found only for DAP and TAG. There was a trend visible for F30YRS to be correlated with TSH level, which was confirmed in the analyses with RCS but this relationship was a weak one and was not confirmed during analysis with classic statistical methods. A similar trend was observed for the association between the number of positive criteria for the diagnosis of the metabolic syndrome and TSH level, where the statistically significant association found with RCS was not confirmed during analysis with classical methods. To verify the role of thyroid function in influencing cardiovascular risk in young people there needs to be prospective long term follow up in young adults in their second and third decade of

life and analyze how their cardiovascular risk changes in time with changes of their thyroid function.

#### Conclusions.

In the analyzed cohort of adolescents, some cardiovascular risk factors correlate with thyroid function, as measured by TSH level. No significant bending of the RCS functions with three knots have been found for the correlations between the investigated cardiovascular risk factors and TSH within the reference range of TSH (0.34 - 4.94 uU/ml). The RCS functions tend to be close to linear, which does not allow to question the existing reference range for TSH in this group. The observed differences in values of the investigated cardiovascular risk factors depending on the TSH level are very small for this young analyzed cohort. The correlation between F30YRS and the number of positive criteria of metabolic syndrome and TSH level was found significant during the analysis with RCS functions with three knots but not using classical statistical methods. This is due to a greater sensitivity of the RCS analysis in detecting associations between parameters, as compared to the more classical statistical methods.

Summing up, thyroid function is an important regulator of metabolism, and as such influences the values of a lot of risk factors of cardiovascular diseases. This influence can be seen from a very young age, which was confirmed in the analysis conducted during this study on our adolescent population. A potential influence of thyroid function during childhood on cardiovascular risk in adulthood has to be further investigated in longterm follow up of young adults.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Wprowadzenie

Tarczycza jest gruczołem wydzielania wewnętrznego, od którego prawidłowej czynności zależy stan metaboliczny organizmu. Zmiany w jej czynności wpływają na homeostazę całego układu hormonalnego, czynność układu sercowo-naczyniowego oraz przemianę materii. Grupami szczególnie wrażliwymi na zmiany czynności tarczycy są dzieci i młodzież oraz kobiety w ciąży, ponieważ prawidłowe stężenia hormonów tarczycy są niezbędnym warunkiem prawidłowego rozwoju.

Pomiar stężenia TSH w surowicy jest podstawowym testem przesiewowym stosowanym do wstępnej oceny czynności tarczycy oraz jej monitorowania. Pomimo przeprowadzenia wielu badań populacyjnych zakres wartości referencyjnych TSH pozostaje przedmiotem dyskusji. Ustalenie punktu odcięcia, powyżej którego czynność tarczycy może zostać uznana za nieprawidłową, oraz punktu, powyżej którego należy wdrożyć leczenie substytucyjne, pozostaje problematyczne. Wynika to m.in. z dużej liczby czynników wpływających na wartość stężenia TSH, co utrudnia w pełni obiektywne wyselekcjonowanie populacji do badań wyznaczających zakres wartości prawidłowych. Brakuje również wieloletnich badań obserwacyjnych potwierdzających długofalowy wpływ zmian stężenia TSH na czynność organizmu, w tym na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Przedstawiona rozprawa wpisuje się w nurt analiz nad zakresem prawidłowych wartości TSH oraz wpływem czynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy. Zbadano nastolatków z czynnością tarczycy w zakresie obecnie obowiązującej normy dla TSH i oceniono wpływ stężenia TSH na wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz na poziom globalnego, 30-letniego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych według Framingham Heart Study (F30YRS). Jako narzędzie do analizy badanych zależności wybrano metodę analizy funkcji sześciennych sklepanych (RCS, *restricted cubic splines*). Ta nowoczesna metoda pozwala na prześledzenie z dużą czułością przebiegu badanej funkcji pod kątem charakteru badanych zależności na poszczególnych odcinkach jej przebiegu. Odpowiada, zatem nie tylko na pytanie czy dana zależność ma charakter liniowy czy nieliniowy, ale również, jaki charakter mają poszczególne jej odcinki zawarte pomiędzy wybranymi punktami węzłowymi. Zastosowanie tej metody pozwoliło na ocenę czy istnieje poziom TSH, powyżej którego rozpowszechnienie i wartości ryzyka sercowo-naczyniowego wyraźnie wzrastają.

## 1.2. Wpływ czynności tarczycy na homeostazę ustroju

### Synteza hormonów tarczycy

Hormony tarczycy (HT, *thyroid hormones*) odgrywają kluczową rolę w regulacji metabolizmu. Regulują poziom zużycia tlenu i wskaźnik przemiany materii oraz są niezbędne do prawidłowej czynności większości tkanek. HT są syntetyzowane w pęcherzykach tarczycowych. Proces ich produkcji rozpoczyna się od syntezy tyreoglobuliny (Tg, *thyreoglobuline*) w komórkach pęcherzykowych tarczycy. Następnie Tg jest wydzielana do przestrzeni koloidowej pęcherzyków tarczycowych, gdzie do jej reszt tyrozynowych dołączany jest jod, wcześniej utleniony przez peroksydazę tarczycową (TPO, *thyroid peroxidase*). W ten sposób tworzone są monojodotyrozyna (MIT, *monoiodothyronine*) i dwujodotyrozyna (DIT, *diiodothyronine*), które są następnie łączone ze sobą i tworzą HT – trójiodotyroninę (T3, *triiodothyronine*) i tyroksynę (T4, *thyroxine*). MIT i DIT związane z Tg są przechowywane w przestrzeni koloidowej pęcherzyków tarczycowych do czasu, gdy zaistnieje potrzeba ich uruchomienia do puli ogólnoustrojowej. Wówczas Tg zawierająca MIT i DIT zostaje ponownie przetransportowana do środka komórki pęcherzykowej w procesie endocytozy. Następnie MIT i DIT są łączone ze sobą i powstałe w ten sposób T3 i T4 są w następnej kolejności wydzielane z komórek pęcherzykowych do krwiobiegu. Większość HT jest wydzielana w postaci T4, a jedynie 1/5 syntetyzowanych przez komórki pęcherzykowe HT to T3. Tkanki obwodowe wykazują zdolność konwersji T4 do T3 za pomocą specyficznych dejodynaz. T3 może być przetwarzana przez dejodynazę I oraz III do nieaktywnej postaci odwróconej T3 (rT3, *reversed T3*), a ta z kolei może być poddana dalszej dejodynacji w wątrobie, w której nieaktywne metabolity HT są wydzielane z żółcią po złączeniu z resztami sulfo- i glukuronidowymi [1].

### Regulacja wydzielania hormonów tarczycy

Stężenie HT w surowicy jest regulowane poprzez pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy HT a TSH i hormonem stymulującym wydzielanie TSH (TRH, *thyreotropin-releasing hormone*). Ten ostatni jest produkowany przez podwzgórze i stymuluje wydzielanie TSH przez komórki tyreotropowe przedniego płata przysadki. Z kolei TSH stymuluje komórki pęcherzykowe tarczycy do wzrostu oraz produkcji i wydzielania HT (T3 i T4). Wzrost stężeń T3 i T4 w surowicy prowadzi do

hamowania wydzielania TRH i TSH, natomiast jego obniżenie stymuluje ich wydzielanie. Dzięki istnieniu tej pętli zwrotnej stężenia HT są utrzymywane w zakresie wartości referencyjnych [2].

### **Mechanizm działania hormonów tarczycy**

Podstawowym mechanizmem działania HT jest regulacja ekspresji wybranych genów. Podobnie jak hormony steroidowe, HT łączą się ze swoimi jądrowymi receptorami (THR, *thyroid hormone receptor*), które są ściśle związane z chromatyną. Z kolei THR są wstępnie związane z czynnikami odpowiadającymi na HT (TRE, *thyroid responsive element*) zlokalizowanymi w regionach promotorowych genów regulowanych przez HT. Połączenie HT z jego jądrowym receptorem i następująca na skutek tego aktywacja TRE powoduje regulację (w dół bądź w górę) ekspresji genów, a w rezultacie – regulację tempa syntezy białek [3].

Receptory dla HT można znaleźć właściwie we wszystkich komórkach, natomiast ich ekspresja różni się zależnie od typu tkanki. Największą ekspresję THR- $\beta_1$  (THR- $\beta_1$ , *thyroid hormone receptor beta<sub>1</sub>*) stwierdza się w nerce, wątrobie, mózgu i sercu, choć jego obecność można stwierdzić we wszystkich tkankach, podobnie jak THR- $\alpha_1$  (THR- $\alpha_1$ , *thyroid hormone receptor alpha<sub>1</sub>*). Z kolei ekspresja THR- $\beta_2$  (THR- $\beta_2$ , *thyroid hormone receptor beta<sub>2</sub>*) jest największa w komórkach przedniego płata przysadki a THR- $\beta_3$  (THR- $\beta_3$ , *thyroid hormone receptor beta<sub>3</sub>*) w komórkach wątroby, nerek i płuc [4].

HT mają również możliwość działania w inny sposób niż regulacja ekspresji genów docelowych. Tak zwane niegenomowe efekty działania HT mogą być wynikiem zmian zapoczątkowanych w cytoplazmie lub błonach komórkowych komórek pozostających pod wpływem działania HT. Obecność HT, a głównie T3, w cytoplazmie reguluje transport THR z cytoplazmy do jądra komórkowego [5], wpływa na układ cytoszkieletu aktynowego [6], promuje proces przemieszczenia Na/K<sup>+</sup>-ATPazy do ściany komórkowej oraz reguluje jej działanie [7,8]. Innym bardzo interesującym efektem działania HT jest regulacja procesów metabolizmu substancji odżywczych oraz zużycia energii i tlenu przez komórki poprzez regulację działania mitochondriów [9]. HT mają również możliwość regulacji prądu Ca<sup>2+</sup> za pomocą regulacji aktywności Ca<sup>2+</sup>-ATPazy, co odgrywa kluczową rolę w procesie egzocytozy [10]. Z kolei w badaniach *in vitro* wykazano wpływ zarówno T3, jak i T4 na proces angiogenezy [11] oraz proliferacji komórek nowotworowych [12, 13].

### **Efekt działania hormonów tarczycy na kość**

HT są konieczne do prawidłowego wzrastania dzieci oraz osiągnięcia przez nie prawidłowej masy kostnej. Niedobór HT prowadzi do opóźnienia wzrastania, opóźnienia wieku kostnego oraz deformacji płytek wzrostowych kości długich [14]. Nadmiar HT w okresie wzrostu prowadzi do przyspieszenia wzrastania i wieku kostnego oraz przedwczesnego zamknięcia płytek wzrostowych, czego rezultatem jest niskorosłość oraz w rzadkich przypadkach kranioostenoz [15]. Z kolei u dorosłych HT pełnią rolę regulacyjną w procesach formowania i resorpcji kości, a co za tym idzie – utrzymywania prawidłowej masy kostnej. Zarówno niedobór, jak i nadmiar HT u dorosłych zaburza proces mineralizacji kości, powodując zmniejszenie gęstości masy kostnej, a więc, jest czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy oraz złamań [16]. Wpływ HT na tkankę kostną odbywa się głównie poprzez THR  $\alpha$  i  $\beta$  znajdujących się na chondrocytach tworzących płytkę wzrostu kości długich, w szpiku, w osteoblastach i osteoklastach [17]. Proces regulacji różnicowania chondrocytów odbywa się głównie poprzez działanie wolnej T3 (fT3, *free T3*) na THR- $\alpha$ , którego aktywacja reguluje działanie wielu szlaków molekularnych [18-20].

Również receptory dla TSH (TSHR, *thyreotropin-secreting hormone receptors*) znajdują się na powierzchni osteoblastów i osteoklastów [21], jednak ich wpływ na procesy kościotworzenia i kościogubienia pozostaje dyskusyjny. W literaturze pojawiły się doniesienia o hamującym wpływie TSH na aktywność osteoklastów i osteoblastów poprzez szlaki molekularne niezależne od cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) [21]. Równocześnie stwierdzono, że ekspresja poszczególnych izoform THR w osteoblastach i osteoklastach jest bardzo niska [22]. W badaniach na myszach również nie potwierdzono bezpośredniego wpływu TSH na obrót kostny [23]. Z uwagi na te niejednoznaczne dane nie wiadomo, czy ekspresja TSHR w kości jest wystarczająca, by mieć fizjologiczne znaczenie.

### **Efekt działania hormonów tarczycy na tkankę tłuszczową**

HT pełnią ważną rolę w różnicowaniu i regulacji działania białej i brązowej tkanki tłuszczowej. T3 pobudza proces różnicowania komórek białej tkanki tłuszczowej z preadipocytów i ich proliferację oraz stymuluje aktywność tych komórek w zakresie magazynowania wewnątrzkomórkowego tłuszczów oraz aktywności specyficznych dla nich markerów enzymatycznych [24–27]. Zatem T3

wykazuje zdolność nie tylko wpływania na zmiany strukturalne i rozwój białej tkanki tłuszczowej, ale też regulacji procesów lipolizy i lipogenezy oraz podstawowego zużycia tlenu [28].

U organizmów stałocieplnych hormony tarczycy regulują procesy termogenezy poprzez swój wpływ na czynność brązowej tkanki tłuszczowej. W odpowiedzi na zimno lub przegrzanie T3 działa przez znajdujące się w brązowej tkance tłuszczowej THR- $\alpha$  i THR- $\beta$ 1, pobudzając bądź zmniejszając syntezę mitochondrialnych białek rozprzegających (UCP, *mitochondrial-uncoupling protein*) [29,30]. Stymulacja UCP pobudza termogenezę poprzez rozprzeganie fosforylacji oksydacyjnej, co z kolei prowadzi do uwalniania energii zmagazynowanej w tkance tłuszczowej w postaci ciepła. Dodatkowo tkanka tłuszczowa może wpływać na ilość dostępnej w jej obrębie T3 poprzez obecność dejodynazy typu II. Aktywność tego enzymu zwiększa się również w odpowiedzi na zimno, co powoduje zwiększenie dostępności tkankowej T3 w tkance tłuszczowej i termogenezę [31].

### **Efekt działania hormonów tarczycy na serce**

HT działają w sposób bezpośredni i pośredni na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszają opór naczyniowy, zwiększają objętość krwi krążącej oraz działają bezpośrednio na serce jako pompę poprzez działanie inotropowe, chronotropowe i lusitropowe dodatnie [32]. W efekcie, zwiększenie stężenia HT w surowicy powoduje zwiększenie rzutu serca.

HT działają głównie poprzez THR wewnątrz kardiomiocytów, regulując poziom ekspresji wybranych genów. Poza tym bezpośrednim efektem, działają one również pośrednio na kurczliwość serca, poprzez regulację wewnątrzkomórkowego przepływu jonów oraz poprzez wpływ na całkowitą objętość krwi krążącej, a co za tym idzie – na obciążenie wstępne. HT działają również synergistycznie z układem współczulnym. Regulacja w górę liczby receptorów adrenergicznych  $\beta$  w sercu, w której pośredniczą HT, skutkuje zwiększeniem wrażliwości serca na działanie katecholamin, a to z kolei powoduje wzrost częstości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego [33].

HT wykazują zdolność wiązania się ze specyficznymi jądrowymi receptorami wewnątrz kardiomiocytów. Kompleksy receptor–hormon wiążą się bezpośrednio z niemi DNA w miejscach regulatorowych dla specyficznych genów, których ekspresję regulują HT [34-36].

T3 reguluje zarówno funkcję skurczową, jak i rozkurczową serca. HT zwiększają ekspresję izoformy  $\alpha$  MHC i zmniejszają ekspresję izoformy  $\beta$  MHC, co powoduje zwiększenie aktywności  $\text{Ca}^{2+}$ -trifosfatazy adenozyliny w kardiomiocytach, a co za tym idzie, zwiększenie ich kurczliwości [37,38]. Ponadto T3 przyspiesza proces relaksacji kardiomiocytów poprzez regulację przepływu jonów wewnątrz komórek. Wywołane przez HT zmniejszenie stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  w cytozolu powoduje zmniejszenie jego dostępności dla troponiny C oraz SERCA2, a co za tym idzie, prowadzi do relaksacji kardiomiocytów [39].

HT wpływają również na czynność serca poprzez swoje działania pozasercowe, takie jak zwiększanie objętości krwi krążącej. Zmniejszają one przepływ przez naczynia tętnicze nerek, co powoduje aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) [40]. Poprzez bezpośrednie działanie na naczynia tętnicze T3 powoduje rozkurcz ich mięśni gładkich, co z kolei zmniejsza obwodowy opór naczyniowy [41,42].

### **Efekt działania hormonów tarczycy na wątrobę**

Niedobór lub nadmiar HT może upośledzać czynność wątroby. Może też zaburzać metabolizm bilirubiny i proces wydzielania żółci, prowadząc do wystąpienia żółtaczkę cholestatycznej. Niedobór HT zmniejsza aktywność UDP-glukuronylotransferazy, a co za tym idzie, upośledzone jest sprzęganie bilirubiny z kwasem glukuronowym i jej wydzielanie [43]. Z kolei zaburzone wydzielanie bilirubiny, hipercholesterolemia i hipotonia pęcherzyka żółciowego, stwierdzane przy niedoborze HT, może prowadzić do częstszego powstawania kamieni żółciowych [44].

Nadmiar HT może prowadzić do zaburzeń czynności wątroby pod postacią zwiększenia aktywności aminotransferaz u prawie 1/3 chorych [45] oraz rzadziej fosfatazy alkalicznej oraz gammaglutamylotransferazy [47]. Stopień uszkodzenia komórek wątrobowych bywa bardzo różny – od łagodnych do ciężkich zmian o charakterze martwicy i włóknienia oraz rzadko, piorunującej postaci ostrej niewydolności wątroby [46].

### **Efekt działania hormonów tarczycy na nerkę**

HT wywierają bezpośredni i pośredni wpływ na czynność i na strukturę nerek. Poprzez swój wpływ na układ sercowo-naczyniowy modyfikują przepływ nerkowy.



Wpływają również na wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), czynność wymienników jonowych wewnątrz nefronów oraz homeostazę sodu i potasu. HT działają na komórki nerek poprzez T3 [48].

HT są niezbędne do prawidłowego rozwoju komórek nerek. Niedobór HT powoduje zmniejszenie wielkości i ciężaru nerek oraz długości nefronów, natomiast ich nadmiar wywołuje efekt odwrotny [49,50].

Dwie ważne drogi oddziaływania HT na komórki nerek to aktywacja układu RAA [51, 52] oraz regulacja działania licznych pomp jonowych wewnątrz kanalików nerkowych [53, 54], co ma wpływ na gospodarkę elektrolitową organizmu.

### **Efekt działania hormonów tarczycy na przysadkę**

HT wywierają hamujący wpływ na wydzielanie TSH przez przysadkę, tworząc w ten sposób pętlę zwrotną przysadka–tarczyca. Hormony te zmniejszają wydzielanie TRH poprzez hamowanie transkrypcji genu dla TRH, co z kolei zmniejsza transkrypcję genu dla TSH w komórkach tyreotropowych przysadki. T4 i T3 pośredniczą w regulacji pętli zwrotnej tarczyca–przysadka–podwzgórze [55].

HT wywierają również wpływ na wydzielanie i produkcję hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), choć dokładny mechanizm tego działania nie jest znany. Na modelach zwierzęcych stwierdzano wzrost transkrypcji GH mRNA i wydzielania GH pod wpływem T3 [56]. Z kolei, w warunkach laboratoryjnych, ludzkie komórki somatotropowe przysadki odpowiadały na T3, zwiększając wydzielanie GH, ale nie obserwowano wzrostu produkcji GH mRNA [57]. Ta informacja jest zgodna z obserwacjami klinicznymi, ponieważ dzieci z niedoczynnością tarczycy, u których dochodzi do upośledzenia wzrastania, nie wykazują zwiększonego stężenia GH [58]. Podobnie jak w przypadku GH również transkrypcja genu prolaktyny jest stymulowana przez T3 w modelach zwierzęcych [59]. Potwierdza się to w obserwacji klinicznej; wykazano zwiększoną częstość hiperprolaktynemii u kobiet z niedoczynnością tarczycy leczonych z powodu niepłodności [60]. W przypadku osi korykotropowej w badaniu *in vivo* u szczurów, u których farmakologicznie wywołano pierwotną niedoczynność tarczycy, stwierdzono zmniejszenie wydzielania kortyzolu oraz zmniejszenie masy kory nadnerczy i kompensacyjne zwiększenie wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) oraz kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) [61]. Z kolei w zakresie osi gonadotropowej obserwowano upośledzenie dojrzewania pęcherzyków

jajnikowych, zmniejszenie wydzielania estradiolu oraz wzrost stężeń progesteronu i prolaktyny [61].

### **Wpływ funkcji tarczycy na rozwój**

HT są niezbędne do prawidłowego rozwoju i różnicowania wszystkich narządów wewnętrznych, a w szczególności mózgu, zarówno w życiu płodowym, jak i później, w okresie dziecięcym i młodzieńczym. Optymalne stężenie HT płodu w pierwszym trymestrze ciąży jest uzyskiwane poprzez ich transfer przez łożysko od matki. Począwszy od drugiego trymestru stężenie HT we krwi płodu zależy również od aktywności jego tarczycy, która od tego momentu zaczyna już produkować własne HT [62]. Ich niedobór w okresie płodowym może być zatem konsekwencją zarówno niedoczynności tarczycy u matki czy niedoczynności tarczycy płodu, jak i współwystępowania tych dwóch nieprawidłowości.

Skutki niedoborów HT zależą od czasu życia płodowego, w którym one nastąpiły. Może to prowadzić między innymi do zaburzeń w zakresie uwagi wzrokowej, upośledzenia zdolności przetwarzania bodźców wzrokowych, deficytów w zakresie motoryki małej i dużej, umiejętności wzrokowo-przestrzennych, obniżenia poziomu inteligencji mierzonej jako poziom IQ, zaburzenia umiejętności uczenia się oraz rozwoju mowy i umiejętności werbalnych [63,65,66,67,68,69]. Najcięższe nieprawidłowości, pod postacią tak zwanego kretynizmu endemicznego, dotyczą dzieci, u których występuje nieskorygowana koincydencja zaburzeń czynności tarczycy matczynej i płodowej. Dzięki prowadzonemu monitoringowi kobiet ciężarnych oraz zalecanej suplementacji 250 µg jodu dziennie w tej populacji obecnie jest to powikłanie bardzo rzadkie [64].

Nawet subkliniczna, nieleczona niedoczynność tarczycy u matki może upośledzać rozwój neuropsychologiczny płodu, szczególnie, jeżeli się ujawni lub nie zostanie skorygowana w pierwszej połowie ciąży. Ponadto, prawidłowa czynność tarczycy matki w trakcie ciąży chroni płód z wrodzoną niedoczynnością tarczycy przed rozwojem ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych [70,71]. Niedobory HT wpływają na rozwój płodu, ale mają również niebagatelne znaczenie dla przebiegu ciąży. Kobiety z niedoczynnością tarczycy są obciążone 2-krotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego porodu, 3-krotnie wyższym ryzykiem przedwczesnego odklejenia się łożyska [72] oraz wyższym ryzykiem urodzenia martwego dziecka [73]. Również w tej grupie kobiet znacznie częściej stwierdza się inne powikłania ciąży, takie jak:

niedokrwistość, stan przedrzucawkowy, krwotok poporodowy oraz niewydolność serca [74,75]. Suplementacja HT minimalizuje to ryzyko oraz pozwala na pozytywne zakończenie ciąży [76,77].

Niedobory HT ujawniające się we wczesnym okresie życia pozapłodowego występują z częstością 1/3000–1/4000 żywo urodzonych noworodków. Objawy niedoczynności tarczycy u noworodków są subtelne i mogą obejmować przedłużającą się żółtaczkę fizjologiczną, problemy z przybieraniem masy ciała, problemy z karmieniem, zaparcia, ospałość i obniżenie napięcia mięśniowego, suchość, łuszczenie się skóry, przepuklinę pępkową, hipotermię, bradykardię, obrzęk twarzy oraz chrypkę. Od drugiego półrocza dodatkowo może się ujawniać opóźnienie wzrastania, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego i intelektualnego oraz sztywność mięśniowa w obrębie kończyn. Mogą także występować głuchota, ataksja, zez, drżenia włókienkowe, afazja oraz napady padaczkowe [78,79,80,81]. Najpoważniejszą konsekwencją nieleczonej niedoczynności tarczycy u dzieci jest opóźnienie umysłowe. Jeżeli niedoczynność tarczycy jest rozpoznana po trzecim roku życia, to nie powoduje już upośledzenia umysłowego, natomiast nadal obserwuje się u tych dzieci opóźnienie wzrastania oraz – rzadziej – inne zaburzenia, takie jak problemy ze słuchem [82], problemy z nauką [83], zaburzona umiejętność orientacji wzrokowo-przestrzennej, oraz dyskretne cechy upośledzenia pamięci selektywnej i uwagi [84]. Ponadto prawidłowa czynność tarczycy wpływa na proces dojrzewania płciowego, który może być opóźniony lub – rzadko – przedwczesny u dzieci z nieleczoną jej niedoczynnością [85]. Reasumując, prawidłowa czynność tarczycy jest niezbędnym warunkiem prawidłowego rozwoju, zarówno w życiu płodowym, jak i w dzieciństwie oraz wieku młodzieńczym.

### **Wpływ tarczycy na czynność metaboliczną organizmu**

HT są ważnym elementem regulującym czynność organizmu pod względem metabolicznym. Wpływają na prawidłowe funkcjonowanie procesów termogenezy oraz metabolizmu glukozy i kwasów tłuszczowych.

HT regulują gospodarkę węglowodanową poprzez wpływ na insulinooporność na poziomie wątroby oraz tkanek obwodowych [86], na procesy tkankowego transportu i metabolizmu glukozy [86, 87], wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym [88], na podstawową przemianę materii oraz na procesy glukoneogenezy oraz glikogenezolizy [89–92] w wątrobie. Metabolizm węglowodanów

zaburza zarówno nadmiar, jak i niedobór HT i nasilenie tych zmian jest wprost proporcjonalne do upośledzenia funkcji tarczycy.

Wzrost stężenia glukozy we krwi skutkuje zwiększeniem transportu dokomórkowego przez transportery glukozy z rodziny GLUT (transportery glukozy, *glucose transporters*), prawdopodobnie w mechanizmie zależnego od glukozy wzrostu liczby receptorów GLUT na powierzchni komórek w tkankach obwodowych [87].

Nadmiar HT prowadzi do szeregu zaburzeń metabolizmu glukozy. W przypadku nadmiaru HT obserwuje się zwiększone wchłanianie glukozy w przewodzie pokarmowym, które prowadzi do poposiłkowej hiperglikemii, a co za tym idzie, zwiększa zapotrzebowanie na insulinę oraz poposiłkowe stężenia insuliny i proinsuliny w surowicy krwi. Powoduje to również poposiłkowe zwiększenie poziomu wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) w surowicy. Wszystkie te czynniki prowadzą do bardzo dużego obciążenia tkanek obwodowych glukozą, co z kolei zwiększa produkcję kwasu mlekowego metabolizowanego następnie w wątrobie w procesie glukoneogenezy [88].

Metabolizm wątrobowy glukozy również podlega zarówno bezpośredniemu, jak i pośredniemu wpływowi HT. Hormony te zwiększają transkrypcję i translację genów zaangażowanych w procesy glukoneogenezy oraz glikogenolizy, powodując zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy [90, 91]. Jednym z kluczowych enzymów zaangażowanych w ten proces, zależnych od HT, jest fosfataza glukozy-6-fosforanowa. HT zwiększają ekspresję jej genu, prowadząc do zwiększonej produkcji glukozy [92]. Synteza glikogenu jest z kolei obniżona dzięki działaniu HT poprzez zmniejszenie ekspresji białkowej kinazy B (AKT2) [92]. Ponadto zwiększa się dowątrobowy transport glukozy poprzez transporter glukozy GLUT 2 [93]. HT wpływają również na aktywność przywspółczulnego układu nerwowego, a więc także w ten pośredni sposób, poprzez podwzgórze, wpływają na czynność wątroby, zwiększając w niej produkcję glukozy [89]. Opisane powyżej działania HT w wątrobie są antagonistyczne do działania insuliny.

Z kolei w tkankach obwodowych HT wykazują działanie zarówno antagonistyczne, jak i synergistyczne z insuliną. Jednym z takich synergistycznych działań jest wyżej opisane zwiększenie aktywności GLUT4, która zwiększa zarówno podstawowy, jak i zależny od insuliny dokomórkowy transport glukozy. Insulinooporność wywołana przez nadmiar HT jest głównie tłumaczona opisywaną

wyżej insulinoopornością na poziomie wątroby oraz zwiększeniem wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym z następczą hiperglikemią poposiłkową. Alternatywnym wytłumaczeniem insulinooporności obserwowanej na poziomie tkankowym jest wzrost wydzielania adiponektyn, takich jak interleukina 6 oraz czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) przez adipocyty. Substancje te wykazują działanie prozapalne oraz zwiększające oporność na insulinę, a ich nadmiar stwierdzano u kobiet z nadczynnością tarczycy [94].

HT regulują również metabolizm lipidów w organizmie, wpływając na procesy lipolizy, lipogenezy, zużycia FFA przez tkanki obwodowe oraz, w rezultacie, na stężenie lipidów w surowicy krwi [28, 95]. U zwierząt stałocieplnych zwiększona produkcja lipidów w wątrobie oraz mobilizacja lipidów z tkanki tłuszczowej pod wpływem HT jest ewolucyjnym przystosowaniem organizmu do wywoływanego przez nie stanu hipermetabolicznego. Dodatkowa energia generowana przez procesy lipolizy i lipogenezy pokrywa dług energetyczny wywołany przez przyspieszony metabolizm i przeciwdziała wyczerpaniu zapasów energetycznych organizmu, jednocześnie pozwalając utrzymać stałą temperaturę ciała [96].

Z badań *in vivo* na modelach zwierzęcych wiadomo, że nadmiar HT stymuluje lipolizę i lipogenezę [28]. Również *in vitro* adipocyty odpowiadały na obecność HT zwiększeniem wydzielania FFA [97, 98]. W efekcie zwiększenia aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej pod wpływem HT w surowicy krwi zwiększa się ilość FFA oraz glicerolu. Patomechanizm tego procesu pozostaje niejasny [98].

HT są również czynnikiem pobudzającym proces lipogenezy w wątrobie [28]. Synteza wątrobowa oraz wydzielanie triglicerydów zmniejszają się, natomiast synteza lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) zwiększa się pod wpływem HT. Znanych jest kilka genów zaangażowanych w proces lipogenezy wątrobowej, których ekspresję regulują HT, między innymi *spot 14* oraz genu acetylotransferazy Cyp4A10 [99].

Dodatkowo HT zwiększają zużycie FFA przez tkanki obwodowe oraz klirens triglicerydów z surowicy krwi poprzez wpływ na aktywność lipazy lipoproteinowej [94]. Synteza i metabolizm FFA są kontrolowane przez dwa jeszcze inne enzymy, oba regulowane przez HT. Syntaza kwasów tłuszczowych, zespół enzymów katalizujących proces syntezy kwasów tłuszczowych, są regulowane bezpośrednio, na poziomie transkrypcji, przez hormony tarczycy. Nadmiar HT powoduje wzrost tempa syntezy FFA [100]. Drugi enzym – palmitylotransferaza karnitynowa  $1\alpha$  – jest

kluczowym enzymem regulującym proces oksydacji kwasów tłuszczowych. HT zwiększają ekspresję genu dla tego białka, co powoduje przyspieszenie tempa oksydacji kwasów tłuszczowych [101].

W konsekwencji wyżej wymienionych procesów oraz z uwagi na wpływ HT na ekspresję genów zaangażowanych w syntezę oraz metabolizm lipoprotein ich niedobór powoduje wzrost stężeń triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego w surowicy krwi, natomiast nadmiar HT powoduje obniżenie osoczowych stężeń lipidów. Zmiany te są obserwowane zarówno w przypadku jawnych, jak i subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy [93]. Niektóre z mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za obserwowane zmiany są znane. HT zwiększają ekspresję reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (reduktaza HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) – enzymu kluczowego w procesie syntezy cholesterolu [102]. Regulują również wątrobowy wychwyt lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) poprzez regulację genu *SREBP-2* [103]. Z kolei poprzez wpływ na wzrost ekspresji genu białka transferowego esterazy cholesterylowej HT wpływają na obniżenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) w surowicy krwi [104]. HT zwiększają również ekspresję genu dla apolipoproteiny AV (APOA5), białka wątrobowego, które hamuje produkcję w wątrobie VLDL obciążonych triglicerydami (VLDL-TG) oraz pobudza ich hydrolizę. Nadmiar HT zwiększa zatem stężenie APOA5, a w konsekwencji – zmniejsza stężenie VLDL w surowicy [105].

### **1.3. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i ich znaczenie**

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) choroby sercowo-naczyniowe są obecnie przyczyną 17.5 miliona zgonów rocznie, co stanowi 31% wszystkich zgonów. Tendencja wzrostowa udziału chorób układu sercowo-naczyniowego oraz innych niezakaźnych chorób przewlekłych w patogenezie zgonów zarówno w krajach wysokorozwiniętych, jak i rozwijających się jest wyraźnie widoczna i szacuje się, że w 2030 roku choroby niezakaźne będą przyczyną ponad 75% zgonów na świecie. Biorąc pod uwagę trendy dotyczące umieralności na świecie, można przewidywać, że choroby układu sercowo-naczyniowego będą najważniejszym pojedynczym czynnikiem wzrostu śmiertelności w nadchodzących latach [106]. Z tego względu badanie rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz modyfikowanie tych

spośród nich, na które można wpływać, jest bardzo ważnym zadaniem w praktyce klinicznej oraz działaniach populacyjnych.

Wśród czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wyróżnia się czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Duże znaczenie w ich patogenezie mają te pierwsze, a więc podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu, otyłość, palenie tytoniu, brak wysiłku fizycznego oraz nieprawidłowa glikemia i cukrzyca [107].

Nadciśnienie tętnicze jest odpowiedzialne za 13% zgonów rocznie na całym świecie i jest najważniejszą przyczyną zgonów przedwczesnych. Szacuje się, że w 2025 roku problem nadciśnienia będzie dotyczył 1,56 miliarda dorosłych osób. Poza tym, że nieprawidłowe ciśnienie tętnicze jest podstawowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, jest ono również nazywane „cichym zabójcą”, ponieważ w wielu przypadkach choroba przebiega bezobjawowo i pierwszą jej manifestacją jest incydent sercowo-naczyniowy [107].

Palenie tytoniu jest drugim najważniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i w większym stopniu wpływa na ich rozwój u kobiet, młodych mężczyzn oraz osób palących duże ilości tytoniu. Wyraźne zmniejszenie ryzyka zachorowania następuje już w ciągu kilku lat od zaprzestania palenia, natomiast do takiego poziomu, jak u osób niepalących, powraca dopiero po 15 latach od przerwania palenia [107].

Kolejnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego są zaburzenia węglowodanowe. Wśród osób cierpiących na cukrzycę wiodącą przyczyną zgonu są choroby układu sercowo-naczyniowego (60% zgonów). Wyjściowo, ryzyko tych powikłań jest podwyższone u chorych na cukrzycę 2–3-krotnie w stosunku do populacji osób zdrowych oraz zwiększa się wraz ze wzrostem glikemii we krwi. Kontrolowanie glikemii we krwi jest więc jednym z podstawowych zadań profilaktyki, nie tylko cukrzycy i jej powikłań, ale również chorób układu sercowo-naczyniowego [107].

Podobnie jak nieprawidłowa glikemia, również niewystarczająca aktywność fizyczna jest ważnym czynnikiem sprzyjającym patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Ocenia się, że jest ona czwartym pod względem ważności czynnikiem ryzyka. Za niewystarczającą określa się aktywność fizyczną trwającą krócej niż 30 minut wysiłku o średnim natężeniu 5 razy w tygodniu lub trwającą krócej niż 20 minut 3 razy w tygodniu wysiłku o znacznym natężeniu. Około 30% populacji osób

dorosłych na świecie nie utrzymuje wystarczającej aktywności fizycznej. Odsetek społeczeństwa nieuprawiającego wystarczającej aktywności fizycznej jest 2-krotnie wyższy w krajach wysokorozwiniętych w stosunku do krajów rozwijających się ze względu na znacznie większą automatyzację życia [107].

Dieta, zależnie od jakości, jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka bądź czynników ochronnych wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego. Dowiedziono, że zwiększenie spożycia wielonasyconych kwasów tłuszczowych, tłuszczów trans i soli oraz niskie spożycie owoców, warzyw i ryb istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Około 1,7 miliona zgonów rocznie przypisuje się niewystarczającemu spożyciu owoców i warzyw. Z kolei spożycie soli poniżej 5 g dziennie jest czynnikiem ochronnym, zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez pozytywny wpływ na wartość ciśnienia tętniczego. W prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego rekomenduje się stosowanie diety z niską zawartością żywności wysokokalorycznej i wysokoprzetworzonej. Pozytywny wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego mają również, eliminacja kwasów trans oraz ich zamiana na wielonienasycone kwasy tłuszczowe z olejów roślinnych [107].

Stosowana dieta wpływa na szereg bezpośrednich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak stężenie lipidów we krwi oraz otyłość. Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego we krwi odpowiada za około 30% przypadków choroby niedokrwiennej serca oraz jest przyczyną 2,6 miliona zgonów rocznie. Według WHO w 2008 roku u 39% osób dorosłych stężenie cholesterolu we krwi było nieprawidłowe (37% mężczyzn i 40% kobiet). Podobnie jak w przypadku aktywności fizycznej, w krajach wysokorozwiniętych odsetek populacji, u którego stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu we krwi, jest 2-krotnie wyższy niż w krajach rozwijających się (odpowiednio 50% w krajach wysokorozwiniętych i 25% w krajach rozwijających się) [107].

Z kolei, otyłość w istotny sposób wpływa na częstość występowania najważniejszych bezpośrednich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak podwyższone RR, nietolerancja glukozy, cukrzyca typu 2 oraz dyslipidemia. Według WHO 2,8 milionów ludzi umiera rocznie wskutek nadwagi lub otyłości. Częstość występowania nadwagi i otyłości jest ogromna – w 2008 roku 34% osób dorosłych powyżej 20 roku życia miała nadwagę, a 9,8% była otyłych. Optymalny dla utrzymania zdrowia wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powinien wynosić 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>. Podobnie jak w przypadku diety oraz aktywności fizycznej częstość



występowania nadwagi i otyłości jest 2-krotnie wyższa w krajach o wysokim i średnim dochodzie niż w krajach o niskim dochodzie.

Niepodlegające modyfikacji czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego to wiek, płeć oraz obciążenie rodzinne. Choroby układu sercowo-naczyniowego występują z częstością rosnącą z wiekiem, co jest związane z obecnością wyżej wymienionych czynników ryzyka i ich działaniem na starzejący się mięsień serca i naczyń. Jeśli chodzi o płeć, to globalne ryzyko sercowo-naczyniowe jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą. Ryzyko to u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn jest porównywalne. Historia rodzinna chorób układu sercowo-naczyniowego (choroby wieńcowej lub udaru mózgu) u krewnych pierwszego stopnia przed 55. rokiem życia w przypadku krewnych mężczyzn i 65. roku życia w przypadku krewnych kobiet, jest również uważana za czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [107].

Z uwagi na wiodące znaczenie chorób sercowo-naczyniowych dla śmiertelności ogólnej kluczowym staje się przewidywanie ryzyka związanego z tymi chorobami w różnej perspektywie czasowej. Identyfikowanie osób obciążonych wysokim ryzykiem ma na celu wczesną interwencję leczniczą ukierunkowaną na skorygowanie tych zaburzeń, które najbardziej wpływają na globalne ryzyko. Obecnie stosuje się co najmniej kilka systemów stratyfikacji ryzyka, m.in: Framingham, SCORE, ASSIGN-SCORE, QRISK 1 i 2, PROCAM, CUORE, Globorisk [108]. Wszystkie oceniają 10-letnie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, różniąc się pomiędzy sobą grupą wiekową oraz pochodzeniem populacji, dla której zostały zweryfikowane, oraz tym, które ze znanych czynników ryzyka są brane pod uwagę przez dany model. W Europie rekomendowany jest system SCORE, ponieważ opiera się on na danych z dużej europejskiej populacji [108]. Problematyczna jest długofalowa ocena ryzyka u młodych ludzi, ponieważ u nich 10-letnie prognozowanie ryzyka nie identyfikuje obciążonych osób nawet w przypadku tych, u których poszczególne czynniki ryzyka są nieprawidłowe. Dlatego też na podstawie danych z najdłużej obserwowanej populacji na świecie - Framingham Heart Study - powstało w 2009 jedyne dostępne obecnie narzędzie do predykcji długofalowej ryzyka sercowo-naczyniowego: F30YRS (30-letnie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego według algorytmu *Framingham Heart Study*) [109].

W związku z tym, że schorzenia układu sercowo-naczyniowego są obecnie wiodącą przyczyną zgonów, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, w rozprawie

podjęto problem potencjalnego wpływu czynności tarczycy na modyfikację czynników ryzyka tych chorób. Populacja starszych nastolatków oraz młodych dorosłych jest optymalną grupą wiekową dla ewentualnych interwencji w ramach profilaktyki pierwotnej, ponieważ jest to grupa dopiero tworząca swoje nawyki związane ze stylem życia. Jest również tą grupą, w której negatywne skutki nieprawidłowych nawyków związanych ze stylem życia nie miały się jeszcze czasu rozwinąć. Modyfikacja wszystkich tych czynników, które dają się zmieniać, a które wpływają na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe jest ważnym zadaniem, które w przyszłości może doprowadzić do zmniejszenia umieralności z ich powodu. HT są jednym z podstawowych regulatorów metabolizmu w organizmie i wpływają na większość wymienionych czynników ryzyka. Identyfikacja zakresu wartości HT zapewniającego optymalne warunki dla utrzymania zdrowia, w tym dla prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji nastolatków jest zadaniem szczególnie ważnym z punktu widzenia ich przyszłego zdrowia i życia. Dlatego w rozprawie przeanalizowano wpływ czynności tarczycy na wartości wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe.

#### **1.4 Problematyka wyznaczenia zakresu wartości prawidłowych dla TSH**

##### **Sposoby wyznaczania norm laboratoryjnych**

Zakres normy to inaczej zbiór wartości danego parametru, na przykład zmiennej biologicznej, określający zmienność wartości danego parametru u osób zdrowych. Umownie zmienność ta jest określana, jako zbiór wartości zawartych w przedziale wyznaczonym przez średnią wartość danej zmiennej i zakres dwóch odchyłeń standardowych wokół średniej. Oczywiście na wartość danej zmiennej biologicznej wpływa szereg czynników, takich jak między innymi: wiek, płeć, czas od ostatniego posiłku, wysiłek fizyczny, ciąża, sposób pobierania próbki krwi i sposób jej przetwarzania [110]. Dlatego też, normę wyznacza się dla danej, ściśle określonej względem tych cech populacji i jest ona miarodajna jedynie dla populacji, dla której została wyznaczona. Dla niektórych zmiennych, których krzywa rozkładu częstości występowania poszczególnych wartości danej zmiennej nie daje się opisać symetryczną krzywą Gaussa, przeprowadza się symetryzację rozkładu poprzez transformację matematyczną, czyli wyraża się wartości zmiennej w postaci logarytmów.

Czym innym jest natomiast próba wyznaczenia wartości referencyjnych badanej zmiennej biologicznej dla danej populacji. Zakres normy opisuje jedynie zakres wartości normalnie występujących w danej populacji, natomiast nie określa stanu zdrowia lub choroby. Ta nieścisłość wynika z faktu, że często dokładne określenie stanu zdrowia i choroby następuje z trudnością. Ponadto uzyskanie jednorodności grupy do wyznaczenia norm w praktyce okazuje się trudne. Dodatkowo również u osób z zaburzonym zdrowiem mogą występować wartości danej zmiennej pozostające w zakresie normy. Wyznaczając zakres referencyjny dla danego parametru, najpierw należy dobrać grupę odpowiednich „osób referencyjnych”, czyli reprezentatywnych. Zbiór osób referencyjnych tworzy populację referencyjną, dla której są wyznaczane wartości referencyjne.

Wyznaczenie wartości referencyjnej danej zmiennej biologicznej jest zazwyczaj przeprowadzane metodą nieparametryczną. Metoda ta polega na uszeregowaniu uzyskanych wyników wartości badanej zmiennej od najmniejszej do największej. Do wyznaczenia zakresu normy konieczne jest badanie grupy co najmniej 120 osób spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z badanej populacji, co pozwala na określenie środkowych 95% rozkładu zmiennej oraz 90% przedziałów ufności dla tej zmiennej [110].

Innym terminem stosowanym w powiązaniu z pojęciami wartości normalnych oraz referencyjnych jest termin wartości granicznych. Wartości graniczne (dolna i górna) to takie wartości, które uznaje się za próg wartości normalnych danej zmiennej biologicznej u osób zdrowych. Innymi słowy, właśnie ten parametr jest najtrudniejszy do wyznaczenia i jednocześnie najbardziej przydatny klinicznie, ponieważ dzieli populację na grupy osób zdrowych i chorych.

### **Aktualne zakresy norm dla TSH**

Podstawowym testem używanym w badaniach przesiewowych w diagnostyce chorób tarczycy jest TSH. Mierzone wartości TSH są najniższe we wczesnych godzinach popołudniowych, a najwyższe w godzinach wieczornych, tuż przed snem. Pomiar TSH wykonany kilkakrotnie w ciągu doby u jednej osoby mogą się różnić nawet o 40–50% [111]. W populacji zdrowych dorosłych (za zdrowych uznano osoby, które negują jakąkolwiek chorobę tarczycy oraz nie przyjmują leków związanych z czynnością tarczycy) górną granicą wartości referencyjnych było 4,5 mIU/l (NHANES III, *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*).

Z kolei w tym samym badaniu, dla populacji referencyjnej złożonej z populacji osób zdrowych po wykluczeniu ciężarnych, osób z laboratoryjnym cechami nadczynności i niedoczynności tarczycy, z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał przeciw-tarczycowych, przyjmujących estrogeny, androgeny lub lit, górnym zakresem wartości referencyjnych było stężenie TSH równe 4,12 mIU/l [112]. Jednocześnie stwierdzono, że u 95% zdrowych dorosłych bez cech choroby tarczycy stężenie TSH wynosi poniżej 2,5 mIU/l [113]. Granice górnego zakresu stężenia TSH wyznaczonego w różnych badaniach populacyjnych przedstawiono w tabeli 1

**Tabela 1.** Górny zakres normy dla stężenia TSH w badaniach populacyjnych [114].

<b>Badanie, grupa, stowarzyszenie</b>	<b>Górny zakres normy TSH [mIU/l]</b>	<b>Komentarz</b>
NACB [113]	2,5	u osób, u których brak dowodów na istnienie choroby tarczycy
NHANES III, populacja osób zdrowych [112]	4,5	u osób, które: -negują chorobę tarczycy - nie przyjmują leków na tarczycę
NHANES III, populacja referencyjna [112]	4,12	u osób, które: - negują chorobę tarczycy - nie przyjmują leków na tarczycę -posiadają ujemny wynik oznaczenia miana przeciwciał przeciw-tarczycowych - kobiet niebędących w ciąży -nieprzyjmujących estrogenów, androgenów ani litu
<i>Hanford Thyroid Disease Study</i> [115]	4,1	u osób, u których: - brak dowodów na istnienie choroby tarczycy - które posiadają ujemny wynik oznaczenia miana przeciwciał przeciw-tarczycowych - nie przyjmują leków na tarczycę - obraz USG tarczycy jest prawidłowy (brak wola guzowatego, brak cech zapalenia tarczycy)
Ciąża, I trymestr [116]	2,0–2,5	-
Ciąża, II trymestr [116]	3,0	-
Ciąża, III trymestr [116]	3,5	-

USG – badanie ultrasonograficzne

Nie ma wartości referencyjnych opracowanych specyficznie dla populacji polskiej. Najczęściej wykorzystywanymi w praktyce klinicznej zakresami referencyjnymi, poza tymi zawartymi w aktualnych wytycznych, są zakresy referencyjne wyznaczone przez producentów odczynników do oznaczania stężenia TSH, które w sposób znaczący się od siebie różnią. Przykładowe zakresy wartości referencyjnych, w zależności od producenta pakietu analitycznego przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Zakresy wartości referencyjnych dla stężenia TSH (mIU/l) w zależności od producenta pakietu analitycznego [117].

<b>Producent, rodzaj pakietu analitycznego dla TSH</b>	<b>Zakres wartości referencyjnych TSH [mIU/l]</b>
Roche Elecsys	0,27–4,2
Immulite 2000	0,4–4,0
Tosoh AIA	0,34–3,8
Bayer Centaur	0,35–5,5
Beckmann Access	0,35–3,5
Abbott AxSym	0,49–4,7
Abbott Architect	0,35–4,9
Ortho Eci	0,3–3,1

W badaniach własnych przyjąłem wartości referencyjne sugerowane przez producenta zestawu Abbott Architect, stosowanego w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (UCK–GUMed), na którym opracowywano próbki.

### **Czynniki wpływające na wartość TSH**

Podobnie jak inne zmienne biologiczne wartość TSH mierzona w surowicy krwi zależy od wielu czynników, które mogą wpływać na jego wynik. Pierwszym podstawowym czynnikiem mogącym zmieniać wartość TSH jest wiek. Wartości referencyjne TSH u dzieci powinny być wyznaczane w zależności od ich wieku, natomiast niewiele jest badań, w których podjęto ten problem. W najnowszych wytycznych *European Thyroid Association* z 2014 roku, dotyczących leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet ciężarnych i dzieci, przedstawiono problem braku jasności, co do górnej granicy wartości referencyjnych TSH u dzieci. Powyżej pierwszego miesiąca życia za nieprawidłowe uznaje się wartości  $> 5$  mIU/l. Wraz z rosnącym wiekiem u dzieci TSH oraz T4 i T3 zbliżają się stopniowo do wartości uznanych za referencyjne dla osób dorosłych. W dotychczasowych pracach przeprowadzonych na populacjach dziecięcych przyjmowano różne wartości TSH (przy prawidłowych wartościach T3 i T4), powyżej których rozpoznawano subkliniczną niedoczynność tarczycy (5 do 10 mIU/l). Optymalnym wyjściem byłoby używanie wartości referencyjnych zależnych od wieku, opracowanych lokalnie dla danej populacji. Niestety, w większości przypadków takie wartości referencyjne nie są dostępne [118]. U dorosłych, zakresy wartości referencyjnych są stałe, niezależnie od wieku, chociaż pojawiły się prace potwierdzające, że stężenie TSH zwiększa się

wraz z wiekiem i na każde 10 lat powyżej 39 roku życia przypada wzrost wartości 97,5 centyla TSH o średnio 0,3 mIU/l [112].

Innymi czynnikami wpływającymi na wartość TSH są współistniejące poważne schorzenia zagrażające życiu, szczególnie te o ostrym przebiegu, jak i okres zdrowienia. W przypadku ostrych, ciężkich stanów TSH może być wyhamowane poniżej 0,1 mIU/l przy jednocześnie niskich stężeniach T3 i T4. Jest to szczególnie typowe u pacjentów w stanie ciężkim, zwłaszcza tych, u których krążenie jest stabilizowane wlewami dopaminy [119]. Podobną konstelację HT obserwuje się u chorych cierpiących na zaburzenia łaknienia o typie *anorexia nervosa* [120]. Natomiast w okresie zdrowienia TSH może być przejściowo podwyższone, bardzo rzadko nawet powyżej 20 mIU/l [121].

Kolejnym ważnym parametrem wpływającym na wartość TSH jest ciąża. Tak jak opisywano w poprzednich podrozdziałach, pod wpływem wytwarzanej przez łożysko ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej wykazującej działanie stymulujące tarczycę stężenie TSH obniża się w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie powraca do wartości wyjściowych w drugim trymestrze. Z tego też powodu zakresy wartości referencyjnych dla TSH u ciężarnych są inne niż u pozostałej populacji dorosłych [116].

Inne choroby endokrynologiczne mogą również wpływać na stężenie TSH. Wartość TSH może być nieadekwatnie podwyższona pomimo prawidłowych lub podwyższonych stężeń T4 i T3 u chorych z opornością na HT, u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi TSH, defektem transportera komórkowego HT i/lub defektem ich metabolizmu [117]. Także niedoczynność kory nadnerczy może czasami współistnieć z niedoczynnością tarczycy, która ustępuje po wyrównaniu czynności nadnerczy suplementacją glukokortykosteroidów [122].

Poza wpływem innych schorzeń, zarówno endokrynnych, jak i pozaendokrynologicznych, na stężenie TSH mogą wpływać również krążące w surowicy krwi przeciwciała. Między innymi ludzkie przeciwciała przeciwzwierzęce (HAA, *human anti-animal antibodies*), czynnik reumatoidalny oraz przeciwciała przeciw TSHR mogą powodować fałszywie podwyższone wyniki oznaczenia TSH w surowicy krwi [123].

### **Historia debaty o zakresie prawidłowych wartości TSH**

Pomimo istnienia określonych, opisanych wyżej protokołów pozwalających na wyznaczenie zakresu wartości referencyjnych dla danej zmiennej biologicznej,

wyznaczenie wartości granicznych dla niej może nastęrczać wiele trudności i tak się dzieje w przypadku TSH. Od wielu lat prowadzona jest dyskusja o zakresie wartości referencyjnych dla TSH, oraz czynników, które mogą wpływać na jego szerokość i o konsekwencjach tych zmian, zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. W 2003 roku *American Association of Clinical Chemistry* w swoich rekomendacjach dotyczących rozpoznawania i monitorowania chorób tarczycy [113] podaje, że średnia wartość TSH u zdrowych osób bez schorzeń gruczołu tarczowego wynosi pomiędzy 1.18 a 1.4 mIU/l oraz, że u 95% osób w populacji zdrowych dorosłych (bez patologii tarczycy) stężenie TSH będzie niższe niż 2.5 mIU/l. Jednocześnie zasugerowano by ustalić górną granicę zakresu wartości referencyjnych dla TSH na poziomie 2,5 mIU/l. Inne towarzystwa naukowe również zajęły stanowisko w tej sprawie, zmieniając zakres wartości referencyjnych dla TSH. W 2002 roku *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) w swoich rekomendacjach zaleciło stosowanie wartości referencyjnych dla TSH 0,3–3,0 mIU/l [124]. Podobnie *Endocrine Society* w swoich wytycznych z 2007 roku, dotyczących rozpoznawania i leczenia chorób tarczycy u kobiet w ciąży i po porodzie, ustaliło nowe, niższe górne normy TSH, zależnie od trymestru. Górna granica wartości referencyjnych w 1. trymestrze ciąży została ustalona na poziomie 2.5 mIU/l, w 2. trymestrze – na poziomie 3.0 mIU/L, natomiast w 3. – na poziomie 3.5 mIU/l [116]. Wytyczne dotyczące leczenia niedoczynności tarczycy wydane wspólnie przez AACE oraz *American Thyroid Association* (ATA) w 2012 roku nie odnosiły się bezpośrednio do zakresu wartości referencyjnych dla TSH osób innych niż ciężarne, choć oczywiście przytaczały poprzednie rekomendacje. Jest to motywowane brakiem dowodów w badaniach prospektywnych, oceniających globalny wpływ na zdrowie u osób z TSH w tak zwanych górnych granicach normy, czyli pomiędzy 2.5 mIU/l a górnym zakresem normy stosowanym w danym laboratorium i leczonych substytucyjnie lewotyroksyną. Podobnie, przedstawia się problem z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, czyli gdy TSH mieści się pomiędzy górną granicą normy dla danego laboratorium a 10 mIU/l. Również w tych przypadkach eksperci proponowali ocenę kliniczną i ewentualnie (w szczególnych sytuacjach oraz u chorych z objawami klinicznymi) próbne, kilkumiesięczne leczenie lewotyroksyną. Zatem, poza podtrzymaniem poprzednich rekomendacji dotyczących ciężarnych i starających się o zajście w ciążę, dla których już wcześniej ustalono zależne od trymestru, niższe górne granice wartości referencyjnych TSH, eksperci zwracali

uwagę na konieczność szczególnego monitorowania osób, u których TSH znajduje się w wyższych zakresach normy. Natomiast nie obniżyli arbitralnie górnej normy dla TSH, a decyzje terapeutyczne uzależniali od oceny klinicznej chorego [114].

W najnowszych rekomendacjach dotyczących leczenia niedoczynności tarczycy opracowanych przez ATA w 2014 roku [125] odniesiono się do możliwości ustalenia celów terapeutycznych leczenia lewotyroksyną zależnych od wieku pacjentów. Zaproponowany przez ekspertów docelowy poziom TSH różni się w poszczególnych grupach wiekowych i tak poza specjalnymi zaleceniami dla kobiet ciężarnych, u których poziom TSH zależy od trymestru (0.1-2.5 mIU/l dla 1. trymestru, 0.2-3.0 mIU/l dla 2. trymestru oraz 0.3-3.0 mIU/l dla 3. trymestru), szczególna uwaga została poświęcona osobom starszym, powyżej 80. roku życia. W tej grupie, ze względu na niekorzystny wpływ nadmiaru hormonów tarczycy na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego oraz naturalny wzrost TSH z wiekiem zaproponowano docelowy przedział wartości TSH u osób leczonych lewotyroksyną 4.0-6.0 mIU/ml, a więc powyżej zakresu dotąd normalnych wartości TSH.

Ważnym jest fakt, że w przypadku utrzymania obecnie istniejącego górnego zakresu wartości referencyjnych dla TSH  $\geq 4,5$  mIU/l, u około 5% populacji można rozpoznać subkliniczną niedoczynność tarczycy. Natomiast w przypadku hipotetycznego obniżenia górnej granicy normy dla TSH do 3,0 mIU/l rozpoznaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy można byłoby objąć aż 20% populacji. Kluczowym jest uzyskanie danych klinicznych z dużych prospektywnych badań interwencyjnych w grupie chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy oraz ze stężeniami TSH w górnym zakresie normy. Będzie to miało znaczenie również dla systemu opieki zdrowotnej. Jedynie ocena globalnych korzyści prozdrowotnych z suplementacji lewotyroksyną w tych grupach chorych może pomóc odpowiedzieć na pytanie, czy obniżenie zakresu normy rzeczywiście jest uzasadnione z punktu widzenia zdrowia populacji. Jednocześnie, badania populacyjne w różnych grupach pacjentów pomogą zrozumieć, jakie konsekwencje niesie ze sobą zmiana stężeń HT oraz jakie szczególne parametry, głównie metaboliczne, wiążą się ze zmianą szerokości zakresu wartości referencyjnych dla TSH.

## **1.5 Podsumowanie**

HT są niezbędne w okresie wzrastania i dojrzewania. Wpływają na czynność większości komórek, regulując szereg procesów metabolicznych, pomagając w



procesie termoregulacji, oraz wpływając na pracę podstawowych układów, takich jak sercowo-naczyniowy czy nerwowy. Najczulszym parametrem pozwalającym ocenić status tyreometaboliczny organizmu jest stężenie TSH. Pomimo istnienia jasnych procedur wyznaczania zakresu wartości referencyjnych dla zmiennych biologicznych zakres wartości referencyjnych dla TSH pozostaje przedmiotem dyskusji i kontrowersji. W ostatnich latach towarzystwa naukowe zajmujące się problemami endokrynologii oraz diagnostyki laboratoryjnej obniżyły w dół górną normę dla TSH w przypadku niektórych grup pacjentów, takich jak kobiety ciężarne. Jeśli chodzi o wartości referencyjne TSH u osób dorosłych, to w najnowszych rekomendacjach utrzymano dotychczas istniejący zakres wartości referencyjnych z powodu braku prospektywnych badań obserwacyjnych dokumentujących pozytywny wpływ TSH w niższych zakresach normy na globalną zdrowotność populacji, a w szczególności – na ryzyko sercowo-naczyniowe. U dzieci, problem jest jeszcze bardziej skomplikowany w związku z tym, że w ich przypadku, optymalnie, zakresy wartości referencyjnych powinny być wyznaczone w zależności od przedziałów wiekowych. Jednak w odniesieniu do większości populacji dzieci i młodzieży brakuje takich danych, dlatego stosowane są dla nich te same zakresy wartości referencyjnych, jak u dorosłych. Istnieje zatem pilna potrzeba analizy wpływu czynności tarczycy wyrażonej stężeniem TSH na różne aspekty zdrowia, a w szczególności parametry metaboliczne oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Niniejsze badanie stanowi próbę odpowiedzi na tę potrzebę, ponieważ jest poświęcone analizie rozpowszechnienia wybranych parametrów metabolicznych będących czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u młodzieży ze stężeniem TSH w górnym i dolnym zakresie normy.

## 2. CEL PRACY

Celem badań będących przedmiotem rozprawy była:

1. ocena zależności wartości wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego od czynności tarczycy mierzonej stężeniem TSH w populacji nastolatków z wartościami TSH w zakresie obecnie obowiązującej normy (0.34–4.94  $\mu\text{U/ml}$ ).
2. analiza zależności poziomu 30-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego według algorytmu *Framingham Heart Study* od czynności tarczycy mierzonej stężeniem TSH.

## 3. MATERIAŁ I METODY

### 3.1 Badana populacja

Badania przeprowadzono u młodzieży gimnazjalnej w ramach programu SOPKARD 15 w latach 2006-2009. W programie tym prowadzona jest kompleksowa ocena stanu zdrowia sopockiej młodzieży, m.in. badania antropometryczne, ciśnienia i tętna, echokardiograficzne, stomatologiczne, ortopedyczne, funkcji nerek i tarczycy, psychologiczne oraz zachowań zdrowotnych. Co roku do badania są zapraszani wszyscy uczniowie klas drugich sopockich gimnazjów. Uczestnictwo w badaniu jest dobrowolne. Każdą edycję badań poprzedza spotkanie lekarzy Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, którzy koordynują program, z rodzicami i młodzieżą. Na spotkaniach tych uzyskują oni kompleksowe informacje na temat protokołu badania. Warunkiem udziału w badaniu jest równoczesna zgoda rodziców i dzieci.

Badania objęte niniejszą rozprawą zostały zgłoszone i uzyskały zgodę na realizację, wydaną przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, nr NKEBN/510/2006.

#### **Kryteria włączenia** do badania:

- 1) uczęszczanie do drugiej klasy sopockich gimnazjów.
- 2) pisemna zgoda na udział w badaniu podpisana przez rodziców i przez uczniów.

### **Kryteria wyłączenia z analiz:**

- 1) wiek  $< 14$  i  $> 16$  lat;
- 2) stężenie TSH poza zakresem obecnie obowiązującej normy, tj.  $< 0,34 \mu\text{U/ml}$  lub  $> 4,94 \mu\text{U/ml}$ .

Badania wykonano łącznie u 817 uczniów. W kolejnych latach odsetek gimnazjalistów, którzy wzięli udział w badaniach wynosił: 66% w roku 2006, 79% w roku 2007, 86% w roku 2008 oraz 87% w roku 2009. Danych 143 osób nie wykorzystano w badaniu z powodu braków w oznaczeniach. Do analiz nie włączono również wyników młodzieży niespełniającej kryterium wieku ( $< 14$  i  $> 16$  lat) – łącznie 19 osób oraz osób, u których stężenie TSH pozostawało poza zakresem wartości referencyjnych (tj. stężenie TSH  $< 0.34 \mu\text{U/ml}$  – 1 osoba lub TSH  $> 4.94 \mu\text{U/ml}$  – 21 osób). Najwyższe oznaczone stężenie TSH wynosiło  $9.49 \mu\text{U/ml}$ .

Ostatecznie w grupie poddanej analizom były 633 osoby, w tym 314 dziewcząt oraz 319 chłopców w średnim wieku  $14 \pm 0.1$  lat.

### **3. 2. Plan badania**

Do udziału w programie zapraszano wszystkich uczniów II klas sopockich gimnazjów. Przystąpienie młodzieży do badania było dobrowolne i poprzedzało je spotkanie informacyjne z dyrektorami szkół, rodzicami i młodzieżą szkolną, na którym rodzice otrzymywali dokładne informacje na temat celów oraz schematu badań. Mieli również możliwość zadawania pytań lekarzom prowadzącym program. Rodzice wyrażali akceptację, by ich dziecko wzięło udział w badaniu SOPKARD 15, poprzez pisemną zgodę.

Materiał do badań laboratoryjnych (krew, moczu) pobierały pielęgniarki, w gabinetach medycyny szkolnej. Krew do badań laboratoryjnych była pobierana na czczo, po 8-12 godzinach od ostatniego posiłku, i odwirowywana w ciągu 30 minut. Uzyskaną w ten sposób surowicę transportowano w przeciągu maksymalnie 2 godzin do Centralnego Laboratorium Klinicznego UCK (obecnie Uniwersyteckie Centrum Medycyny Laboratoryjnej w Gdańsku) w celu wykonania oznaczeń laboratoryjnych.

Następnie wykonywano pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder oraz wyliczano BMI), pomiary ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna. Przeprowadzano również ankiety oraz badania będące częścią innych modułów programu SOPKARD 15.

Każdy uczeń dostawał kartę wypisową zawierającą jego wyniki wraz z komentarzem i zaleceniami. Dzieci, u których wykryto nieprawidłowości w badaniach, kierowane były na dalszą diagnostykę do dziecięcych poradni: diabetologicznej, nefrologicznej i endokrynologicznej UCK - GUMed.

### 3. 3. Badane zmienne

**Zmienna niezależna:** stężenie TSH w surowicy w  $\mu\text{U/ml}$ .

**Zmienne zależne:**

- 1) zmienne biologiczne:
  - a) skurczowe ciśnienie tętnicze,
  - b) rozkurczowe ciśnienie tętnicze,
- 2) zmienne antropometryczne:
  - a) masa ciała,
  - b) wzrost,
  - c) BMI,
  - d) obwód talii i bioder,
- 3) zmienne laboratoryjne:
  - a) stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy,
  - b) stężenie triglicerydów w surowicy,
  - c) stężenie cholesterolu LDL w surowicy,
  - d) stężenie cholesterolu HDL w surowicy,
  - e) glikemia,
- 4) zmienne wyliczone na podstawie danych podstawowych:
  - a) 30-letnie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego według algorytmu *Framingham Heart Study*,
  - b) liczba składowych zespołu metabolicznego według *International Diabetes Federation (IDF)* z 2007 roku.

### Metody badawcze

#### Zmienne biologiczne.

U badanej młodzieży wykonywano 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego i tętna. Pomiaru te odbywały się po 5-minutowym odpoczynku, w pozycji leżącej, na prawym ramieniu, za pomocą automatycznego ciśnieniomierza Omron M5-I. Szerokość mankietu ciśnieniomierza była dobierana odpowiednio do obwodu

ramienia. Pomiary powtarzano 3-krotnie, w 2-minutowych odstępach. Średnie ciśnienie tętnicze było definiowane jako średnia z drugiego i trzeciego pomiaru. Średnia częstość tętna była definiowana jako średnia z drugiego i trzeciego pomiaru.

### **Zmienne antropometryczne**

Pomiary antropometryczne obejmowały pomiar masy ciała, wzrostu, obwodu talii i bioder. Masę ciała mierzono za pomocą atestowanej wagi TEFAL typu 79442, z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost mierzono z użyciem wzrostomierza z dokładnością do 0,1 cm. Wartość BMI obliczano według wzoru [masa ciała w kilogramach/(wzrost w metrach)<sup>2</sup>]. Obwód talii i bioder mierzono za pomocą miary krawieckiej, z dokładnością do 0,1 cm. Wskaźnik talia/biodra obliczono według wzoru [obwód talii w cm/obwód bioder w cm].

### **Zmienne laboratoryjne**

Materiał biologiczny do badań laboratoryjnych (krew, mocza) był pobierany przez wykwalifikowane pielęgniarki w gabinecie medycyny szkolnej. W czasie nie dłuższym niż 30 minut po pobraniu próbkę krwi odwirowywano (3000 obrotów/min). Wszystkie oznaczenia laboratoryjne przeprowadzono za pomocą analizatora Architect ci8200 firmy Abbott w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK.

Pomiar stężenia cholesterolu całkowitego wykonywano metodą immunoenzymatyczną, HDL-cholesterolu metodą bezpośrednią, natomiast pomiar stężenia triglicerydów – metodą enzymatyczną z zastosowaniem oksydazy fosforanowej glicerolu. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczano ze wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL [mg/dl]} = \text{TChol [mg/dl]} - \text{TAG [mg/dl]}/5 - \text{HDL [mg/dl]}$$

gdzie: LDL oznacza stężenie LDL, TChol – stężenie cholesterolu całkowitego, TAG – stężenie trójglicerydów, a HDL – stężenie HDL. Przy stężeniu TAG > 400 mg/dl wzoru Friedewalda nie używano.

Stężenie TSH oznaczano metodą immunochemiczną z zastosowaniem mikrocząsteczek i markera chemiluminescencyjnego (CMIA, *chemiluminescence immunoassay*). Z kolei stężenie glukozy w surowicy oznaczano metodą heksokinazową.

Wartości referencyjne oznaczeń wykonanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK w latach 2006-2009 podano w tabeli 3.

**Tabela 3.** Wartości referencyjne obserwowanych parametrów według oznaczeń wykonanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK w latach 2006-2009.

Parametr	Zakres wartości referencyjnych
Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy [mg/dl]	120–200
Stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy [mg/dl]	> 40
Stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy [mg/dl]	60–135
Stężenie triglicerydów w surowicy [mg/dl]	< 150
Glikemia w surowicy [mg/dl]	60–99

HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

## Zmienne wyliczone za pomocą danych podstawowych

### F30YRS

Algorytm F30YRS powstał na podstawie analizy bazy danych badania Framingham Offspring Cohort. Badanie *Framingham Heart Study* (FHS) rozpoczęło się w 1948 roku poprzez rekrutację 5209 mieszkańców miasteczka Framingham niedaleko Bostonu. W roku 1971 do badania Framingham Offspring Cohort włączono 5124 osoby będące dziećmi lub małżonkami dzieci uczestników wyjściowego badania FHS. Spośród tej grupy wybrano osoby pomiędzy 20 a 60 rokiem życia, nie chorujące na choroby sercowo-naczyniowe oraz nowotwory w momencie włączenia do badania, oraz takie, które uczestniczyły w programie przez cały czas jego trwania. W wyniku zastosowania tych kryteriów uzyskano grupę 4506 osób, w tym 2333 kobiet, w średnim wieku 37 lat, które obserwowano prospektywnie przez ponad 30 lat (do roku 2007) pod kątem występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. Na podstawie tych danych Pencina i wsp. opracowali algorytm F30YRS.

Poziom 30-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego według FHS w niniejszym badaniu obliczono za pomocą nakładki do programu SAS CVD30yLipidRisk.sas [109]. Przy obliczaniu poziomu ryzyka brano pod uwagę następujące parametry: wiek, płeć, wartość ciśnienia skurczowego, leczone nadciśnienie tętnicze, rozpoznaną cukrzycę, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy oraz stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy. Schemat kalkulatora podano w tabeli 4.

**Tabela 4.** F30YRS – schemat kalkulatora [109]\*. W tabeli podano przykładowe wartości dla modelowego pacjenta.

Czynnik ryzyka	Jednostki	Wartości
Płeć	kobieta/mężczyzna	mężczyzna
Wiek	lata	50
Skurczowe ciśnienie tętnicze	mm Hg	240
Stężenie cholesterolu całkowitego	mg/dl	160
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	mg/dl	60
Palenie tytoniu (tak/nie)	Tak/nie	Nie
Leczenie nadciśnienia tętniczego (tak/nie)	Tak/nie	Tak
Leczenie cukrzycy (tak/nie)	Tak/nie	Nie
Całkowite CVD**	Twoje ryzyko	65%
	Optymalne	18%
	Prawidłowe	31%
Ciężkie CVD***	Twoje ryzyko	44%
	Optymalne	10%
	Prawidłowe	18%

\*Kalkulator przygotowany przez Pencina M.J. i D'Agostino R.B. na podstawie publikacji Pencina M.J. i wsp. w: *Circulation* [1]

\*\*Całkowite CVD: ciężka CVD lub niewydolność wieńcowa, dławica piersiowa, przemijający epizod niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*), chromanie przestankowe lub zastoinowa niewydolność serca

\*\*\*Ciężkie CVD: nagła śmierć sercowa, zawał serca, udar mózgu  
CVD (*cardiovascular disease*) – choroba układu sercowo-naczyniowego

Poziom F30YRS otrzymany za pomocą kalkulatora jest wyrażany w postaci odsetka ryzyka wystąpienia w obserwacji 30-letniej ciężkich powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego (nagła śmierć sercowa, zawał serca, udar mózgu) i/lub szerokiego spektrum powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego (ciężkie powikłania choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub choroba wieńcowa, chromanie przestankowe lub zastoinowa niewydolność serca). Za niskie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-letniej przyjmuje się wartość < 10%, za ryzyko średnie – 10–20%, a za ryzyko wysokie > 20%.

Algorytm F30YRS oraz nakładka CVD30yLipidRisk.sas. do jego obliczania zostały wykorzystane w niniejszej pracy za wiedzą i zgodą oraz przy współpracy ich autora, Prof. M.Penciny z Uniwersytetu Duke, USA.

### Liczba kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego

W pracy wykorzystano kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży według IDF 2007 (tab.5). W skład kryteriów rozpoznania tego zespołu wchodzi: obwód talii, stężenie triglicerydów w surowicy, stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy, wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężenie glukozy

w surowicy. Do rozpoznania zespołu metabolicznego według IDF 2007 konieczne jest potwierdzenie obecności otyłości brzusznej, na podstawie obwodu talii oraz co najmniej dwóch innych czynników ryzyka.

Ponieważ badana populacja składała się z młodzieży w wieku  $14 \pm 0,1$  roku, to korzystano z kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego dla dzieci w wieku 10–16 lat. Za 90. centyl obwodu talii przyjęto, odpowiednio, 81 cm w przypadku chłopców i 77,9 cm w przypadku dziewcząt, opierając się na siatkach centylowych dla polskich dzieci opublikowanych w 2010 roku [126]. U każdego dziecka ustalono liczbę dodatnich kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego.

**Tabela 5.** Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży według *International Diabetes Federation (IDF)\* 2007* [127].

Grupa wiekowa od 10 do < 16 lat	Otyłość (wartość WC)	Stężenie triglicerydów	Stężenie cholesterolu frakcji HDL	Wartość ciśnienia tętniczego	Stężenie glukozy (w mmol/l) lub leczenie cukrzycy
Zespół metaboliczny	$\geq 90.$ centyla	$\geq 1,7$ mmol/l ( $\geq 150$ mg/dl)	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)	$\geq 130/85$ mmHg lub terapia hipotensyjna	$\geq 5,6$ mmol/dl (100 mg/dl) lub terapia hipoglikemizująca

\* IDF zaznacza, że istnieją różnice etniczne oraz związane z wiekiem i płcią, ale konieczne są badania prospektywne służące ocenie ryzyka w różnych grupach  
WC (*waist circumference*) – obwód talii; HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości

### 3.4 Metody statystyczne

Wszystkie zebrane w trakcie badania dane archiwizowano w formie papierowej oraz w specjalnie przygotowanej do tego celu bazie danych. Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą programu SAS. Zależności pomiędzy czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego a TSH badano za pomocą krzywych dawka–odpowiedź [128]. Krzywe takie obrazują zależność pomiędzy wielkością zmiennej ciągłej opisującej narażenie (*continuous exposure*), to znaczy wielkością, intensywnością lub czasem trwania badanej zmiennej niezależnej, a prawdopodobieństwem wystąpienia określonego efektu zdrowotnego (*health-related outcome*). W tym przypadku za wartość zmiennej ciągłej opisującej narażenie przyjęto stężenie TSH w surowicy ( $\mu\text{U/ml}$ ), a jako prawdopodobieństwo wystąpienia określonego efektu zdrowotnego – prawdopodobieństwo wystąpienia określonej wartości badanej zmiennej zależnej.

Do wykreślenia krzywej dawka–odpowiedź, testowania liniowości badanej zależności oraz analizy wpływu czynników zakłócających na tę zależność



wykorzystano makro do programu SAS %RCS\_Reg [128]. Program ten pozwala na utworzenie funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) dla zmiennej ciągłej opisującej narażenie oraz wykreślenie krzywych dawka–odpowiedź pomiędzy tą zmienną a prawdopodobieństwem wystąpienia określonego efektu zdrowotnego. Ogólny wzór funkcji sklejaney podano poniżej:

$$Y(v) = \alpha + \sum_{i=0}^N \delta_i S_i(v)$$

We wzorze tym  $v$  jest wartością zmiennej ciągłej opisującej narażenie  $V$ ,  $\alpha$  jest wartością stałej punktu przecięcia,  $S_i$  to  $i$ -ta ( $n$ -ta) część funkcji sklejaney,  $\delta_i$  to wartość badanej zmiennej zależnej estymowana przez model odnosząca się do  $i$ -tej ( $n$ -tej) części funkcji sklejaney, natomiast stała  $N$  to taka wartość, dla której  $N + 1$  to liczba części funkcji sklejaney uwzględnionych w modelu. Makro %RCS\_Reg wykreśla krzywe dawka–odpowiedź dla RCS, którą można określić jako sumę wielomianów trzeciego stopnia, następujących po sobie, tworzących jedną krzywą charakteryzującą się zmianą kąta nachylenia w każdym punkcie węzłowym.

Makro %RCS\_Reg pozwala na jednoczesne stosowanie zarówno modeli regresji liniowej, logistycznej, jak i modelu Coxa z 95% przedziałami ufności. Zawiera również odpowiednie testy statystyczne do testowania obecności zależności całkowitej oraz nieliniowej pomiędzy badanymi zmiennymi. Do testowania obecności zależności całkowitej oraz nieliniowej pomiędzy ryzykiem wystąpienia określonego efektu zdrowotnego a wartością predyktora ciągłego używano testu  $\chi^2$  Walda z odpowiednio  $k-1$  i  $k-2$  stopniami swobody, gdzie  $k$  to liczba punktów węzłowych. Za istotne statystycznie uznawano zależności, dla których wartość  $p < 0,05$ .

Dla wszystkich analizowanych zależności wykreślano krzywe dawka–odpowiedź z trzema punktami węzłowymi (określonymi jako 5. 50. i 95. centyl rozkładu TSH). Czynniki zakłócającymi włączonymi do modelu były: wiek, płeć, palenie tytoniu. Jako prawdopodobieństwo wystąpienia określonego efektu zdrowotnego (*outcome*) przyjęto różnicę pomiędzy jakąkolwiek wartością badanej zmiennej zależnej a wartością zmiennej zależnej występującej dla wartości zmiennej ciągłej opisującej narażenie jej rozkładu równego medianie w badanej populacji. W wykonanych analizach wartości zmiennej ciągłej opisującej narażenie (*continuous exposure*) przedstawiono na osi X, natomiast wartość prawdopodobieństwa

wystąpienia określonego efektu zdrowotnego (*health-related outcome*) przedstawiono na osi Y. Na każdym wykresie przedstawiono krzywą funkcji RCS dla badanej zależności (linia ciągła) oraz krzywe 95% przedziałów ufności (linie przerywane). Linia przerywana w kolorze zielonym obrazuje hipotezę zero, to znaczy wskazuje, że wartość estymowana przez model dla wielomianu Si równa się zero. Kropki na wykresie krzywej funkcji RCS obrazują położenie punktów węzłowych.

W przypadku, gdy analiza zależności metodą RCS pomiędzy zmiennymi potwierdziła obecność zależności liniowej, przeprowadzano dodatkowo analizę za pomocą regresji liniowej. Za istotne statystycznie uznawano zależności, dla których wartości testu Walda  $p > t$  były mniejsze niż 0,05 [128, 129].

## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka badanej populacji

Analizą objęto 633 osoby, w tym 314 dziewcząt oraz 319 chłopców, z wartościami TSH w zakresie obecnie obowiązującej normy (0.34–4.94  $\mu\text{U/ml}$ ), w wieku 14-16 lat. Ich średni wiek wynosił  $14,1 \pm 0,12$  roku. Wartości średnie obserwowanych zmiennych oraz odchylenia standardowe ( $\pm\text{SD}$  [*standard deviation*]) podano w tabeli 6.

**Tabela 6.** Charakterystyka badanej populacji. Wartości średnie obserwowanych zmiennych zależnych.

Parametr	Średnia (SD)		p
	Dziewczęta	Chłopcy	
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	20,91 (3.32)	20,34 (3.11)	0,03
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	111,29 (9.37)	115,43 (9.8)	<0,01
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	67,29 (7.6)	66,29 (7.5)	0,12
Glikemia na czczo [mg/dl]	88,60 (6.52)	90,71 (8.01)	0,01
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	164,22 (29.00)	154,43 (25.89)	<0,01
Stężenie HDL [mg/dl]	49,51 (10.02)	47,96 (10.20)	0,07
Stężenie LDL [mg/dl]	97,43 (23.56)	91,83 (22.30)	0,01
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	84,27 (40.49)	81,71 (40.17)	0,42
Wzrost [cm]	164,09 (6.13)	170,52 (8.59)	<0,01
Masa ciała [kg]	56,41 (10.09)	59,46 (11.72)	0,01
Obwód pasa [cm]	71,74 (8.89)	74,08 (8.63)	0,01
30-letnie ryzyko wg <i>Framingham Heart Study</i>	0,021 (0.007) (2,1%) (0.7%)	0,032 (0.012) (3,2%) (1.2%)	<0,01
Liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego*	0,41 (0.6)	0,50 (0.7)	NZ*

\* Liczba kryteriów zespołu metabolicznego nie ma rozkładu normalnego w naszej populacji. Mediana wartości dla tego parametru wynosiła 0. Dlatego wykonano test Mann-Whitney, którego  $\text{Prob} > |z| = 0.1292$ . NZ – nieznamienne statystycznie.

BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości, SD- odchylenie standardowe.

Istotne statystycznie różnice między dziewczętami i chłopcami stwierdzono w przypadku BMI, ciśnienia skurczowego, glikemii, cholesterolu całkowitego i LDL, wzrostu, masy ciała, obwodu pasa i F30YRS. Rozpowszechnienie i kontrola czynników ryzyka z uwagi na różne stosowane w piśmiennictwie i praktyce klinicznej kryteria zostaną szczegółowo opisane w oddzielnych publikacjach.

Wśród badanych dzieci u 2 rozpoznano cukrzycę. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego IDF 2007 spełniło 8 dzieci, w tym 6 chłopców i 2 dziewczynki. W badanej grupie 68,9% nie spełniło żadnego kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego, 25% spełniło jedno, 5% – dwa, 1% – trzy, a 0,1% – cztery. U wszystkich uczniów 30-letnie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, oszacowane za pomocą kalkulatora F30YRS, określono jako niskie (<10%). W kwestionariuszu dotyczącym stylu życia 38 badanych potwierdziło regularne palenie (6%) od 1-20 papierosów, średnio 12 dziennie. Aż 347 uczniów (55%) potwierdziło narażenie na bierne palenie w domu.

Jak napisano wyżej, do badania włączone zostały jedynie osoby z prawidłową czynnością tarczycy, wyrażoną poziomem TSH mieszczącym się w zakresie wartości referencyjnych (0,34–4,94  $\mu\text{U/ml}$ ). Poniżej podane zostały szczegóły rozkładu TSH w badanej kohorcie. Dla wszystkich analizowanych funkcji sześciennych sklepanych poniższe parametry były stałe. Lokalizacja punktów węzłowych również była stała i została przedstawiona w tabeli 7.

Rozkład TSH w badanej populacji był następujący:

wartość minimalna: 0,56  $\mu\text{U/ml}$ ,

wartość maksymalna: 4,91  $\mu\text{U/ml}$ ,

mediana: 1,98  $\mu\text{U/ml}$ ,

wartość średnia: 2,09  $\mu\text{U/ml}$ .

**Tabela 7.** Rozkład wartości stężenia TSH w badanej populacji ( $\mu\text{U/ml}$ ). Lokalizacja punktów węzłowych dla funkcji sześciennych sklepanych z trzema punktami węzłowymi.

Punkty węzłowe (k)	1	2	3
Centyl rozkładu TSH	5	50	95
Wartość TSH [ $\mu\text{U/ml}$ ]	0,95	2,09	3,62

W ocenie za pomocą regresji jednoczynnikowej nie stwierdzono zależności między płcią a TSH. Nie należy zatem oczekiwać modyfikacji związków między TSH a innymi zmiennymi zależnych od płci. Dlatego w analizach statystycznych w przedstawionej rozprawie analizowano zależność stężenia TSH i badanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz F30YRS i liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego łącznie dla dziewcząt i chłopców.

#### 4.2. Analiza korelacji między TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi

##### Korelacja między TSH a skurczowym ciśnieniem tętniczym. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab. 8)

**Tabela 8.** Wartości szacowane przez model (E, estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością ciśnienia skurczowego (mm Hg), z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ wg Walda	Pr. $> \chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	94,2381	17,1619	60,6014	127,8748	30,15	<0 ,0001
Wartości dla modelu liniowego	1	1,0737	1,2882	-1,4512	3,5986	0,69	0,4046
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-0,0830	0,2584	-0,5894	0,4234	0,10	0,7480
Płeć męska	1	4,0254	0,7677	2,5208	5,5300	27,50	<0,0001
Wiek	1	1,0585	1,2040	-1,3013	3,4184	0,77	0,3793
Palenie tytoniu	1	1,6752	1,4226	-1,1131	4,4635	1,39	0,2390

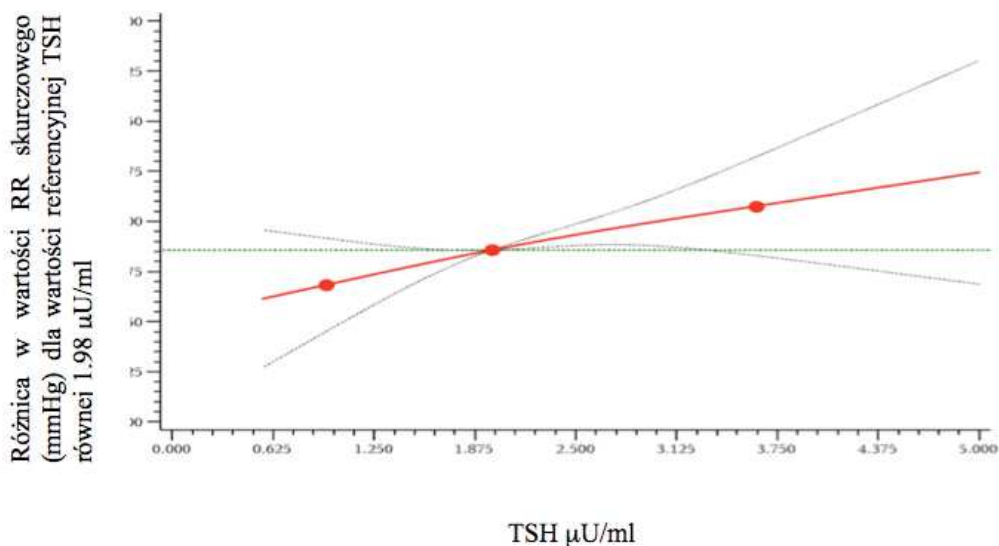
W tabeli 8 uwzględniono wartości szacowane przez model (E) zarówno dla modelu liniowego, jak i nieliniowego. W przypadku obu analiz nie wykazano istotności statystycznej zależności wartości ciśnienia skurczowego (mm Hg) od stężenia TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) ( $\text{Pr} > \chi^2 = 0,4046$  dla modelu liniowego oraz  $0,7480$  dla modelu nieliniowego). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miała płeć męska ( $\text{Pr} > \chi^2 \leq 0,001$ ). Pozostałe czynniki zakłócające, tj. wiek i palenie tytoniu, nie miały istotnego znaczenia w modelu ( $\text{Pr} > \chi^2$ , odpowiednio,  $0,3793$  dla wieku oraz  $0,2390$  dla palenia tytoniu). Jedyna wartość E, która może być interpretowana samodzielnie, to wartość dla modelu liniowego, w którym E to inaczej kąt nachylenia krzywej obrazującej zależność wartości ciśnienia skurczowego (w mm

Hg) względem  $\mu\text{U/ml}$  zmiany stężenia TSH dla wartości TSH poniżej pierwszego węzła ( $\text{TSH} = 0,95 \mu\text{U/ml}$ ). W tym przypadku ciśnienie skurczowe rośnie o 1,0737 mm Hg wraz ze wzrostem stężenia TSH o 1  $\mu\text{U/ml}$  dla wartości  $\text{TSH} < 0,95 \mu\text{U/ml}$ . Zależność ta nie wykazuje istotności statystycznej (tab. 9).

**Tabela 9.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego i stężenia TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	2,25	0,3249	Brak zależności
Zależność nieliniowa	1	0,10	0,7480	Brak zależności

Nie potwierdzono zależności pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego a stężeniem TSH. Wartość testu  $\chi^2$  dla zależności nieliniowej w tabeli 9 jest taka sama jak wartość testu dla modelu nieliniowego S1 w tabeli 8 ( $\text{Pr} > \chi^2 = 0,7480$ ), ponieważ dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi testowanie zależności nieliniowej jest tożsame z testowaniem hipotezy zerowej, zgodnie z którą wartość estymowana przez model E dla wielomianu S1 równa się zero.



**Rycina 1.** Zależność pomiędzy ciśnieniem skurczowym a stężeniem TSH określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy ciśnieniem skurczowym (mm Hg) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centyli rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości ciśnienia (RR) skurczowego pomiędzy osobami o dowolnej wartości TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a skurczowym ciśnieniem tętniczym. Podsumowanie analiz.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego a poziomem TSH (wartości testu  $\chi^2$  Walda nie osiągnęły progu istotności statystycznej dla zależności całkowitej i nieliniowej). Krzywa dawka-odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje delikatny wzrost wartości RR skurczowego wraz ze wzrostem TSH, natomiast trend ten nie jest statystycznie istotny (ryc.1). Czynnikiem zakłócającym istotnym w modelu była płeć męska.

### Korelacja między TSH a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab. 10)

**Tabela 10.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością ciśnienia rozkurczowego (mm Hg), z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	33,847	13,4294	7,525 8	60,1681	6,35	0,0117
Wartości dla modelu liniowego	1	1,2341	1,0061	– 0,737 9	3,2060	1,5	0,2200
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	–0,0459	0,2023	– 0,442 3	0,35060	0,05	0,8206
Płeć męska	1	–0,9859	0,6013	– 2,164 5	0,1927	2,69	0,1011
Wiek	1	2,1896	0,9423	0,342 7	4,0364	5,40	0,0201
Palenie tytoniu	1	1,4435	1,1035	– 0,719	3,6062	1,71	0,1908

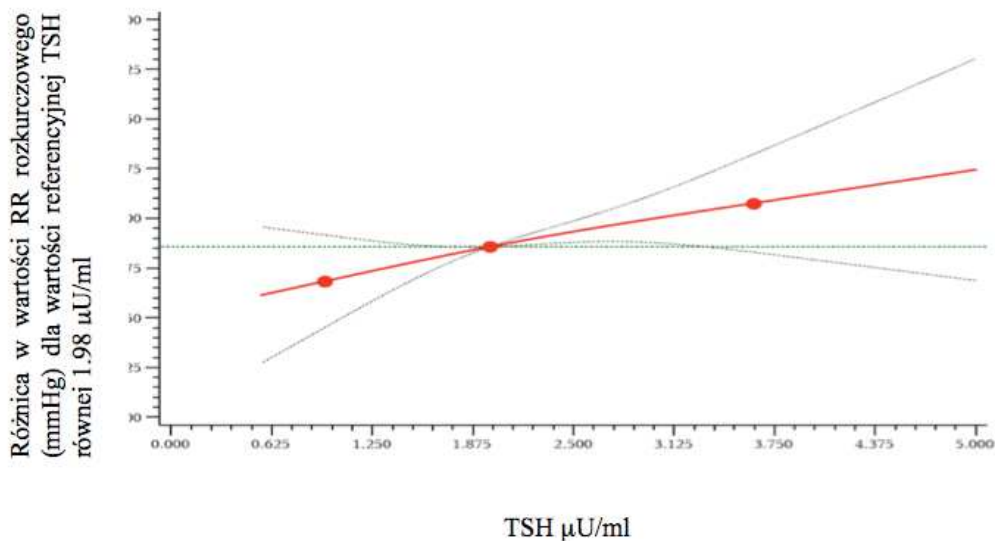
Wartości E, zarówno dla modelu liniowego, jak i nieliniowego, nie spełniają kryteriów istotności statystycznej ( $Pr > \chi^2 = 0,2200$  dla modelu liniowego oraz 0,8206 dla modelu nieliniowego). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miał wiek ( $Pr > \chi^2 = 0,0201$ ). Pozostałe czynniki zakłócające, tj. płeć i palenie tytoniu, nie miały istotnego znaczenia w modelu ( $Pr > \chi^2$ , odpowiednio, 0,1011 dla płci oraz 0,1908 dla palenia tytoniu). W przypadku tej zależności ciśnienie rozkurczowe rośnie o 1,2341 mm Hg wraz z wzrostem stężenia TSH o 1  $\mu\text{U/ml}$  dla wartości TSH  $<0,95 \mu\text{U/ml}$ . Zależność ta nie wykazuje istotności statystycznej.

**Tabela 11.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego i stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	7,75	0,020	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	0,05	0,8206	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem TSH. W przypadku zależności całkowitej pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną ( $Pr. > \chi^2 = 0,020$ ), natomiast nie potwierdzono istnienia zależności typu nieliniowego ( $Pr. > \chi^2 = 0,8206$ ). Taka sytuacja, w przypadku analizy funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi, potwierdza istnienie zależności liniowej (tab.11).





**Rycina 2.** Zależność pomiędzy wartością ciśnienia (RR) rozkurczowego (mm Hg) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklepanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy RR rozkurczowym a TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centyli rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości RR rozkurczowego pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### **Korelacja między TSH a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym. Podsumowanie analiz.**

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem TSH (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje niewielki, stały wzrost wartości ciśnienia rozkurczowego wraz ze wzrostem stężenia TSH dla wartości TSH mieszczącej się w zakresie normy (ryc.2). Czynnikiem zakłócającym istotnym w modelu był wiek.

## Korelacja między TSH a obwodem talii. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab. 12)

**Tabela 12.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a obwodem talii (cm) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

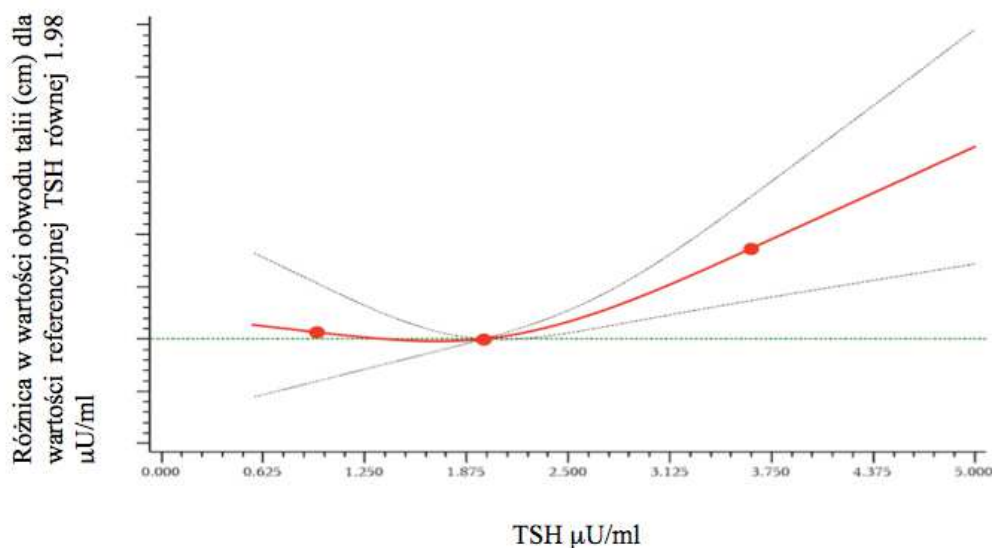
Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość Szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	35,8440	15,5886	5,2909	66,3972	5,29	0,0215
Wartości dla modelu liniowego	1	-0,7096	1,1597	-2,9826	1,5635	0,37	0,5407
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	0,4282	0,2328	-0,0282	0,8845	3,38	0,0659
Płeć męska	1	2,3944	0,6916	1,0388	3,7499	11,98	0,0005
Wiek	1	2,5659	1,0933	0,4230	4,7088	5,51	0,0189
Palenie tytoniu	1	0,4229	1,2718	-2,0697	2,9155	0,11	0,7395

Wartości E dla modelu liniowego oraz nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,5407$  dla modelu liniowego i 0,0659 dla modelu nieliniowego). Wśród czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miały wiek oraz płeć (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio, 0,0005 dla płci oraz 0,0189 dla wieku).

**Tabela 13.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy obwodem talii a stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. > $\chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	12,51	0,0019	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	3,38	0,0659	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy obwodem talii (cm) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej pomiędzy obwodem talii a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną (Pr. >  $\chi^2 = 0,0019$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego (Pr. >  $\chi^2 = 0,0659$ ) pomiędzy tymi zmiennymi. Taka konfiguracja wyników potwierdza istnienie zależności typu liniowego pomiędzy tymi zmiennymi, choć Pr. >  $\chi^2$  dla zależności nieliniowej jest bliski 0,05, a więc ta zależność również dąży do nieliniowości (tab. 13).



**Rycina 3.** Zależność pomiędzy obwodem talii (cm) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklepanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy obwodem talii a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w obwodzie talii pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a obwodem talii. Podsumowanie analiz

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy obwodem talii (cm) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost wartości obwodu talii wraz ze wzrostem stężenia TSH powyżej wartości około  $2 \mu\text{U/ml}$ . W zakresie wartości TSH poniżej tego progu obwód talii jest właściwie stały lub wykazuje niewielki spadek wraz z wzrostem stężenia TSH (ryc. 3). Spośród rozważanych czynników zakłócających istotne dla tego modelu znaczenie miały wiek oraz płeć.

**Korelacja między TSH a BMI. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab. 14)**

**Tabela 14.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością BMI (*wskaźnik masy ciała, body mass index*) ( $\text{kg/m}^2$ ) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
				–			
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	5,1124	5,8945	– 6,4406	16,6655	0,75	0,3858
Wartości dla modelu liniowego	1	–0,3065	0,4253	– 1,1401	0,5271	0,52	0,4721
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	0,1458	0,0854	– 0,0216	0,3131	2,92	0,0877
Płeć męska	1	–0,5792	0,2540	– 1,0769	–0,0814	5,2	0,0226
Wiek	1	1,1357	0,4138	0,3246	1,9467	7,53	0,0061
Palenie tytoniu	1	0,6399	0,4675	– 0,2764	1,5563	1,87	0,1711

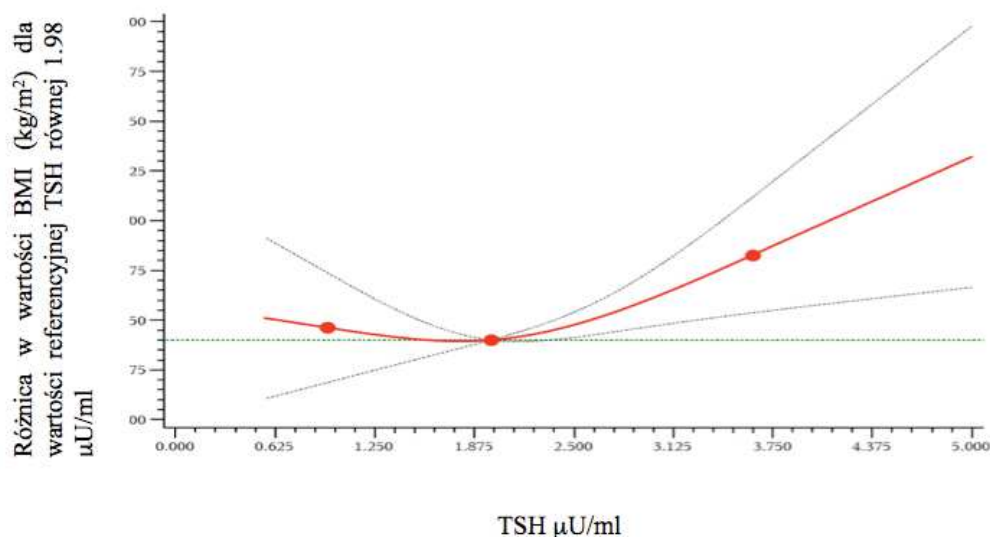
Wartości E dla modelu liniowego oraz nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,4721$  dla modelu liniowego i  $0,0877$  dla modelu nieliniowego). Wśród czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miały wiek oraz płeć (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio,  $0,0226$  dla płci oraz  $0,0061$  dla wieku). Wartość BMI maleje o  $0,3065 \text{ kg/m}^2$  wraz ze wzrostem stężenia TSH o  $1 \mu\text{U/ml}$  dla wartości TSH <  $0,95 \mu\text{U/ml}$ . Zależność ta jest istotna statystycznie (Pr. >  $\chi^2 = 0,0135$ ).

**Tabela 15.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy BMI a stężeniem hormonu TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. > $\chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	8,62	0,0135	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	2,92	0,0877	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy wartością BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej pomiędzy wartością BMI a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną (Pr. >  $\chi^2 = 0,0135$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego

(Pr.  $> \chi^2 = 0,0877$ ) pomiędzy tymi zmiennymi. Taka konfiguracja wyników potwierdza istnienie zależności typu liniowego pomiędzy tymi zmiennymi, choć Pr.  $> \chi^2$  dla zależności nieliniowej jest bliski 0,05, a więc ta zależność również dąży do nieliniowości (tab. 15).



**Rycina 4.** Zależność pomiędzy wartością BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklepanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy wartością BMI a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centyli rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości BMI pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a BMI. Podsumowanie analiz.

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy wartością BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost wartości BMI wraz ze wzrostem stężenia TSH powyżej wartości około  $2 \mu\text{U/ml}$ . W zakresie wartości TSH poniżej tego progu wartość BMI jest właściwie stała lub wykazuje niewielki spadek wraz z wzrostem stężenia TSH (ryc. 4). Spośród rozważanych czynników zakłócających istotne dla tego modelu znaczenie miały wiek oraz płeć.

**Korelacja między TSH a cholesterolem całkowitym. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab.16)**

**Tabela 16.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością cholesterolu całkowitego ( $\text{mg/dl}$ ) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

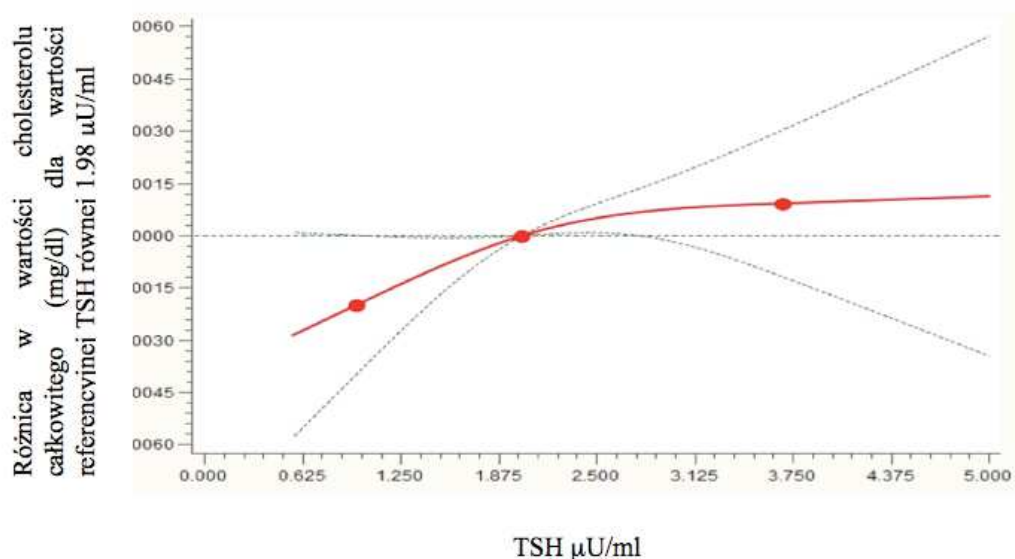
Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	198,1737	48,5107	103,0944	293,2529	16,69	<0,001
Wartości dla modelu liniowego	1	8,7543	3,6089	1,6810	15,8277	5,88	0,0153
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-1,1849	0,7316	-2,6187	0,2489	2,62	0,1053
Płeć męska	1	-9,4436	2,1543	-13,6659	-5,2213	19,22	<0,001
Wiek	1	-3,4718	3,4041	-10,1437	3,2001	1,04	0,3078
Palenie tytoniu	1	-4,5525	3,9844	-12,3618	3,2568	1,31	0,2532

Wartości E dla modelu liniowego spełniają kryteria istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,0153$ ). Wartości E dla modelu nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,1053$ ). W przypadku czynników zakłócających znaczenie istotne statystycznie miała płeć męska (Pr. >  $\chi^2 < 0,001$ ). Pozostałe czynniki zakłócające, tj. wiek i palenie tytoniu, nie miały istotnego znaczenia w modelu (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio, 0,3078 dla wieku oraz 0,2532 dla palenia tytoniu). Wartość cholesterolu całkowitego rośnie o 8,7543 mg/dl wraz z wzrostem stężenia TSH o 1  $\mu\text{U/ml}$  dla wartości TSH < 0,95  $\mu\text{U/ml}$ . Zależność ta jest istotna statystycznie (Pr. >  $\chi^2 0,0153$ ).

**Tabela 17.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego i TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	8,96	0,0113	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	2,62	0,1053	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną (Pr.  $> \chi^2 = 0,0113$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego (Pr.  $> \chi^2 = 0,1053$ ) pomiędzy tymi zmiennymi. Potwierdzono zatem istnienie zależności liniowej pomiędzy stężeniem TSH a wartością cholesterolu całkowitego (tab. 17)



**Rycina 5.** Zależność pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklepanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości cholesterolu całkowitego pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie (1,98  $\mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Waldy, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a cholesterolem całkowitym. Podsumowanie analiz.

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Waldy osiągnęły

próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost wartości cholesterolu całkowitego wraz ze wzrostem TSH do stężenia około 2  $\mu\text{U/ml}$ . Powyżej tego progu wartości cholesterolu całkowitego wzrastają w nieznacznym stopniu wraz z wzrostem stężenia TSH, a nawet nieznacznie się obniżają dla wartości TSH powyżej około 3,2  $\mu\text{U/ml}$  (ryc. 5). Czynnikiem zakłócającym istotnym w modelu była płeć.

### Korelacja między TSH a triglicerydami. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab.18)

**Tabela 18.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a stężeniem triglicerydów (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. $> \chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	3,7378	0,7467	2,2742	5,2013	25,05	<0,0001
Wartości dla modelu liniowego	1	0,1378	0,0556	0,0289	0,2467	6,15	0,0131
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-0,0091	0,0113	-0,0311	0,0130	0,65	0,4215
Płeć męska	1	-0,0360	0,0332	-0,1010	0,0290	1,18	0,2777
Wiek	1	0,0242	0,0524	-0,0785	0,1269	0,21	0,6447
Palenie tytoniu	1	0,0275	0,0613	-0,0927	0,1477	0,20	0,6538

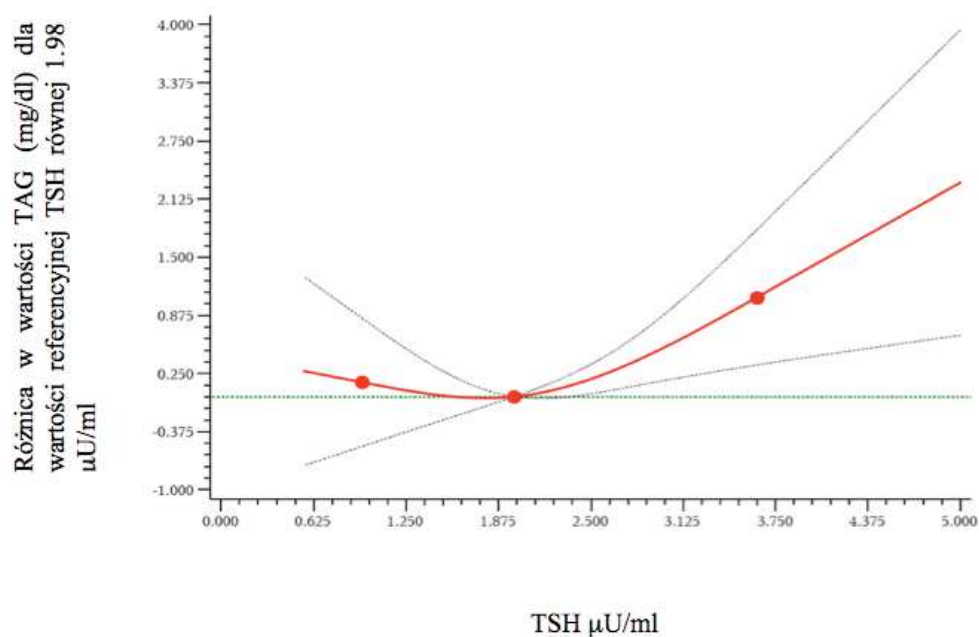
Wartości E dla modelu liniowego spełniają kryteria istotności statystycznej (Pr.  $> \chi^2 = 0,0131$ ). Wartości E dla modelu nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr.  $> \chi^2 = 0,4215$ ). Żaden z czynników zakłócających nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, a więc nie mają one znaczenia w modelu. Wartość triglicerydów rośnie o 0,1378 mg/dl wraz z wzrostem stężenia TSH o 1  $\mu\text{U/ml}$  dla wartości TSH  $< 0,95 \mu\text{U/ml}$ . Zależność ta jest istotna statystycznie (Pr.  $> \chi^2 = 0,0131$ ).



**Tabela 19.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy stężeniem triglicerydów a stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	23,22	$< 0,001$	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	0,65	0,4215	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy stężeniem triglicerydów w surowicy (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej pomiędzy wartością triglicerydów a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną ( $\text{Pr.} > \chi^2 < 0.001$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego ( $\text{Pr.} > \chi^2 = 0,4215$ ) pomiędzy tymi zmiennymi. Taka konfiguracja wyników potwierdza istnienie zależności typu liniowego pomiędzy tymi zmiennymi.  $\text{Pr.} > \chi^2$  dla zależności całkowitej jest znacznie niższy od wartości progowej istotności statystycznej, a więc zależność tę można uznać za silną (tab.19).



**Rycina 6.** Zależność pomiędzy wartością triglicerydów w surowicy (mg/dl) a stężeniem TSH określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy wartością trójacyloglicerydów (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości trójglicerydów pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a triglicerydami. Podsumowanie analiz.

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy stężeniem triglicerydów (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost wartości triglicerydów wraz ze wzrostem stężenia poziomu TSH w całym zakresie normy dla TSH (ryc.6). Żaden z badanych czynników zakłócających nie miał istotnego statystycznie znaczenia w badanym modelu.

### Korelacja między TSH a HDL. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi

(tab.20)

**Tabela 20.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością HDL (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	60,5173	19,0165	23,2456	97,7890	10,13	0,0015
Wartości dla modelu liniowego	1	1,2552	1,4122	-1,5126	4,0230	0,79	0,3741
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-0,1855	0,2769	-0,7283	0,3573	0,45	0,5030
Płeć męska	1	-1,4810	0,8637	-3,1739	0,2119	2,94	0,0864
Wiek	1	-0,9268	1,3334	-3,5402	1,6866	0,48	0,4870
Palenie tytoniu	1	-1,4928	1,5396	-4,5104	1,5248	0,94	0,3322

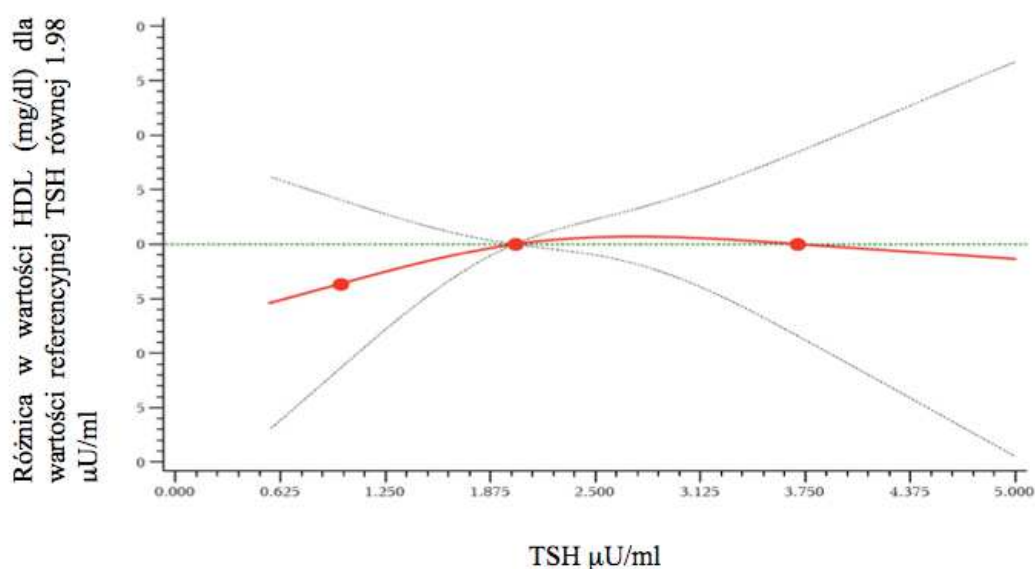
HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości

Wartości E zarówno dla modelu liniowego, jak i dla nieliniowego nie spełniają kryterium istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,3741$  dla modelu liniowego i Pr. >  $\chi^2 = 0,5030$  dla modelu nieliniowego). Również żaden z testowanych czynników zakłócających nie miał wpływu na model.

**Tabela 21.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością cholesterolu HDL i stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	0,96	0,6173	Brak zależności
Zależność nieliniowa	1	0,45	0,5030	Brak zależności

Zależność pomiędzy wartością HDL (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) nie spełnia kryteriów istotności statystycznej, zarówno dla zależności całkowitej, jak i dla nieliniowej (tab.21).



**Rycina 7.** Zależność pomiędzy wartością HDL (*high-density lipoprotein*) (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy wartością HDL a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości HDL pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie (1,98  $\mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a HDL. Podsumowanie analiz.

Nie potwierdzono istnienia zależności pomiędzy stężeniem HDL (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda nie osiągnęły progu istotności statystycznej dla zależności całkowitej i nieliniowej) (ryc.7). Żaden z badanych czynników zakłócających nie miał istotnego statystycznie znaczenia w badanym modelu.

## Korelacja między TSH a LDL. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi

(tab.22)

**Tabela 22.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością LDL ( $\text{mg/dl}$ ) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	140,7877	43,6036	55,3263	226,2491	10,43	0,0012
Wartości dla modelu liniowego	1	6,0515	3,2646	-0,3471	12,4501	3,44	0,0638
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-0,8340	0,6234	-2,0558	0,3878	1,79	0,1809
Płeć męska	1	-5,3880	1,9684	-9,2460	-1,5301	7,49	0,0062
Wiek	1	-3,7888	3,0558	-9,7781	2,2005	1,54	0,2150
Palenie tytoniu	1	-4,9429	3,4755	-	11,7547	1,8688	2,02

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

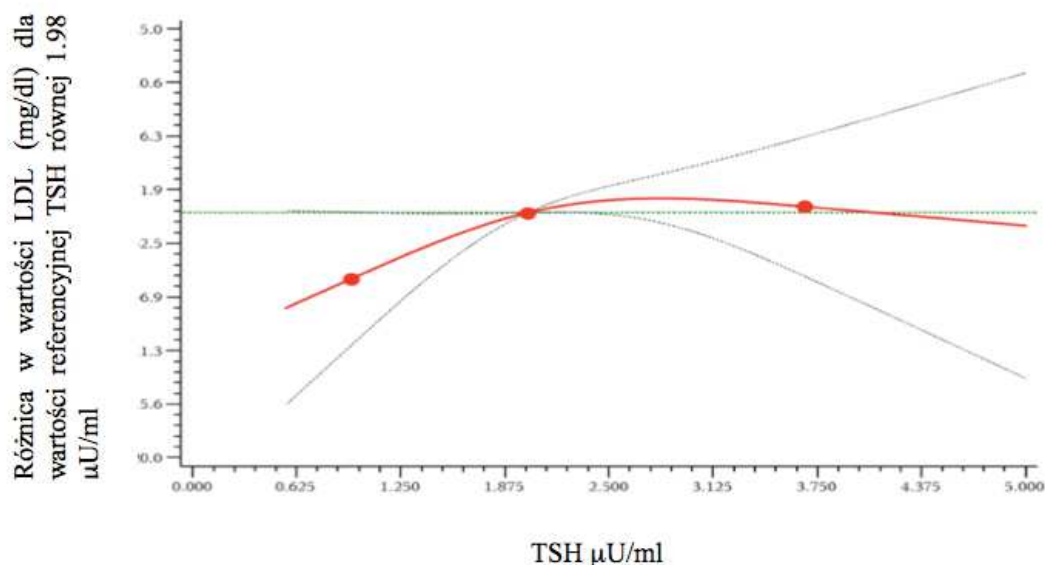
Wartości E nie spełniają kryterium istotności statystycznej zarówno dla modelu liniowego (Pr. >  $\chi^2 = 0,0638$ ), jak i dla modelu nieliniowego (Pr. >  $\chi^2 = 0,1809$ ). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miała płeć (Pr. >  $\chi^2 < 0,0062$ ). Pozostałe czynniki zakłócające, tj. wiek i palenie tytoniu, nie odgrywały istotnej roli w modelu (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio, 0,2150 dla wieku oraz 0,1550 dla palenia tytoniu).

**Tabela 23.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością LDL i stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. > $\chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	2,54	0,1035	Brak zależności
Zależność nieliniowa	1	1,79	0,1809	Brak zależności

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

Potwierdzono brak istnienia zależności pomiędzy wartością cholesterolu LDL ( $\text{mg/dl}$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). Wartości Pr. >  $\chi^2$  nie osiągały poziomu istotności statystycznej zarówno dla zależności całkowitej (Pr. >  $\chi^2 = 0,1035$ ), jak i dla zależności nieliniowej (Pr. >  $\chi^2 = 0,1809$ ) (tab.23).



**Rycina 8.** Zależność pomiędzy wartością LDL (mg/dl) a stężeniem TSH (µU/ml) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowieź pomiędzy wartością LDL a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości LDL pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie (1,98 µU/ml). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### **Korelacja między TSH a LDL. Podsumowanie analiz.**

Nie potwierdzono istnienia zależności pomiędzy stężeniem LDL (mg/dl) a stężeniem TSH (µU/ml) (wartości testu  $\chi^2$  Walda nie osiągnęły progu istotności statystycznej dla zależności całkowitej i nieliniowej) (ryc.8). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miała jedynie płeć, pozostałe czynniki zakłócające nie miały znaczenia w modelu.

## Korelacja między TSH a glukozą. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi

(tab.24)

**Tabela 24.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a stężeniem glukozy ( $\text{mg/dl}$ ) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

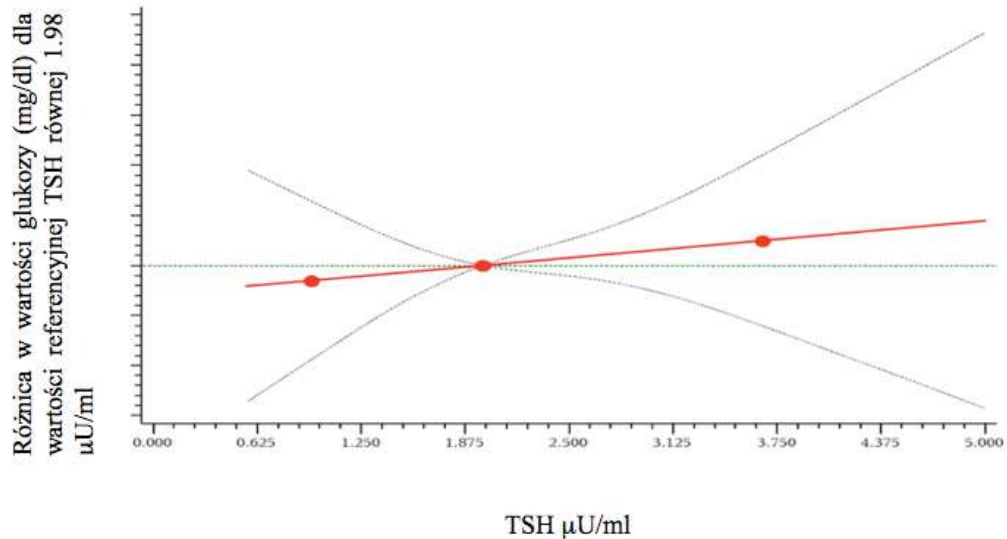
Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. $> \chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	111,5708	13,0438	86,0053	137,1363	73,16	$< 0,001$
Wartości dla modelu liniowego	1	0,2896	0,9713	-1,6141	2,1933	0,09	0,7656
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	0,0008	0,1930	-0,3774	0,3790	0,00	0,9967
Płeć męska	1	2,1939	0,5802	1,0567	3,3311	14,30	0,0002
Wiek	1	-1,6827	0,9153	-3,4767	0,1113	3,38	0,0660
Palenie tytoniu	1	1,0574	1,0715	-1,0428	3,1576	0,97	0,3237

Wartości E nie spełniają kryterium istotności statystycznej zarówno dla modelu liniowego (Pr.  $> \chi^2 = 0,7656$ ), jak i dla modelu nieliniowego (Pr.  $> \chi^2 = 0,9967$ ). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miała płeć (Pr.  $> \chi^2 < 0,0002$ ). Pozostałe czynniki zakłócające, tj. wiek i palenie tytoniu, nie odgrywały istotnej roli w modelu (Pr.  $> \chi^2$ , odpowiednio, 0,0660 dla wieku oraz 0,3237 dla palenia tytoniu).

**Tabela 25.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością glukozy i stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. $> \chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	0.69	0.7088	Brak zależności
Zależność nieliniowa	1	0.00	0.9967	Brak zależności

Nie potwierdzono istnienia zależności istotnej statystycznie pomiędzy wartością glukozy ( $\text{mg/dl}$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). Wartości Pr.  $> \chi^2$  nie osiągały poziomu istotności statystycznej zarówno dla zależności całkowitej (Pr.  $> \chi^2 = 0,7088$ ), jak i dla zależności nieliniowej (Pr.  $> \chi^2 = 0,9967$ ) (tab.25).



**Rycina 9.** Zależność pomiędzy wartością glukozy (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy wartością glukozy a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości glikemii pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie ( $1,98 \mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a glukozą. Podsumowanie analiz

Nie potwierdzono istnienia zależności pomiędzy glikemią (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda nie osiągnęły progu istotności statystycznej dla zależności całkowitej i nieliniowej) (ryc.9). W przypadku czynników zakłócających istotne statystycznie znaczenie miała jedynie płeć, pozostałe czynniki zakłócające nie miały znaczenia w modelu.

## Korelacja między TSH a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego. Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab. 26)

**Tabela 26.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	-0,9691	1,2235	-3,3671	1,4288	0,63	0,4283
Wartości dla modelu liniowego	1	-0,831	0,0908	-0,2611	0,0948	0,84	0,3597
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	0,0330	0,0184	-0,0031	0,0691	3,22	0,0728
Płeć męska	1	0,0990	0,0542	-0,0073	0,2053	3,33	0,0679
Wiek	1	0,1034	0,0859	-0,0649	0,2717	1,45	0,2285
Palenie tytoniu	1	0,0467	0,1005	-0,1502	0,2437	0,22	0,6419

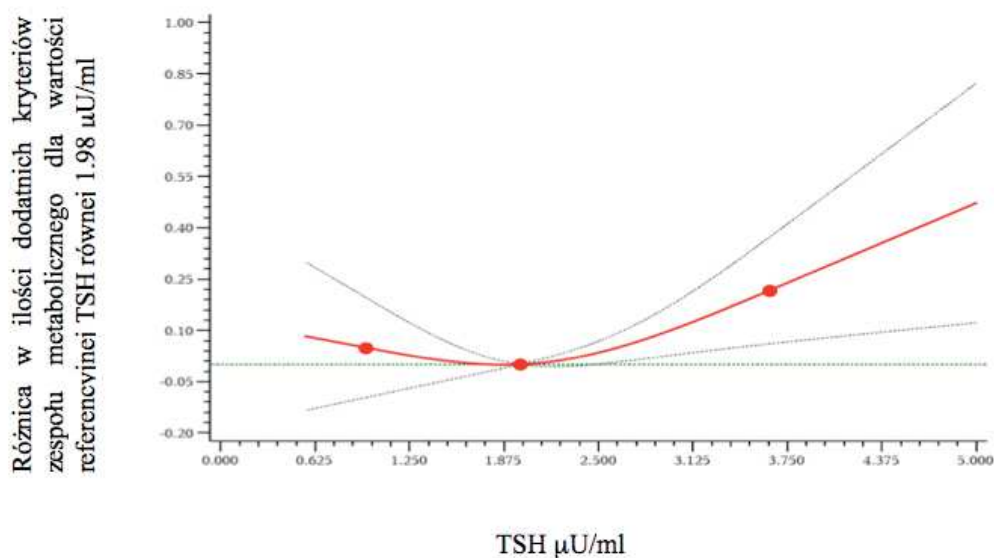
Wartości SE dla modelu liniowego oraz nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,3597$  dla modelu liniowego i  $0,0728$  dla modelu nieliniowego). Żaden z badanych czynników zakłócających nie miał istotnego statystycznie znaczenia dla badanego modelu (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio,  $0,0679$  dla płci,  $0,2285$  dla wieku oraz  $0,6419$  dla palenia tytoniu).

**Tabela 27.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy 30-letnim ryzykiem według Framingham Heart Study a stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. > $\chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	7,5	0,0235	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	3,22	0,0728	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej pomiędzy liczbą kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną (Pr. >  $\chi^2 = 0,0235$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego (Pr. >  $\chi^2 = 0,0728$ ), co potwierdza istnienie zależności typu liniowego pomiędzy tymi zmiennymi (tab.27).





**Rycina 10.** Zależność pomiędzy liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklepanej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka–odpowiedź pomiędzy liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w zakresie liczby kryteriów zespołu metabolicznego pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie (1,98  $\mu\text{U/ml}$ ). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### Korelacja między TSH a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego.

#### Podsumowanie analiz.

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy liczbą kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka–odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego wraz ze wzrostem stężenia TSH od wartości około 2  $\mu\text{U/ml}$ . W zakresie wartości TSH poniżej tego progu liczba kryteriów zespołu metabolicznego jest stała lub w nieznacznym stopniu maleje (ryc.10). Żaden z testowanych czynników zakłócających nie miał istotnego statystycznie znaczenia w modelu.

## Korelacja między TSH a 30-letnim ryzykiem według *Framingham Heart Study*

### (F30YRS). Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi (tab.28)

**Tabela 28.** Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a F30YRS (%) z uwzględnieniem czynników zakłócających.

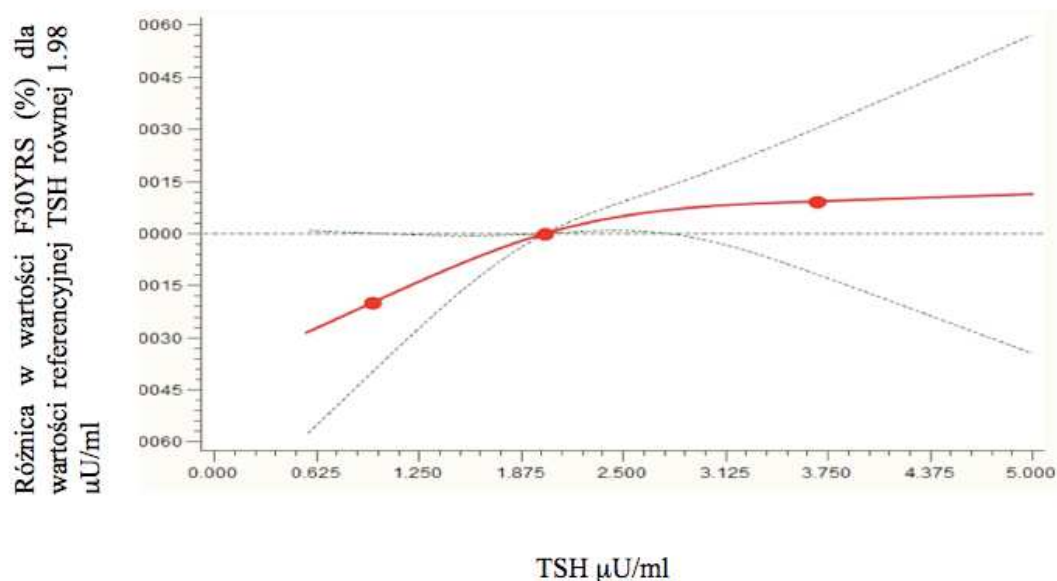
Parametr	Liczba stopni swobody	Wartość szacowana przez model (E)	Błąd standardowy (SE)	95-proc. przedziały ufności Walda		$\chi^2$ Walda	Pr. > $\chi^2$
Stała punktu przecięcia (Intercept)	1	-0,0291	0,0159	-0,0603	0,0021	3,35	0,0673
Wartości dla modelu liniowego	1	0,0021	0,0012	-0,0002	0,0045	3,19	0,0743
Wartości dla modelu nieliniowego S1	1	-0,0002	0,0002	-0,0007	0,0002	1,0	0,3176
Płeć męska	1	0,0107	0,0007	0,0093	0,0121	214,81	< 0,0001
Wiek	1	0,0032	0,0011	0,0010	0,0054	8,11	0,0044
Palenie tytoniu	1	0,0204	0,0013	0,0178	0,0229	245,58	< 0,0001

Wartości SE dla modelu liniowego oraz nieliniowego nie spełniają kryteriów istotności statystycznej (Pr. >  $\chi^2 = 0,0743$  dla modelu liniowego i 0,3176 dla modelu nieliniowego). Wszystkie badane czynniki zakłócające miały istotne statystycznie znaczenie dla badanego modelu (Pr. >  $\chi^2$ , odpowiednio, < 0,0001 dla płci, 0,0044 dla wieku oraz < 0,0001 dla palenia tytoniu).

**Tabela 29.** Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy 30-letnim ryzykiem według *Framingham Heart Study* a stężeniem TSH.

Kontrast	Stopnie swobody	$\chi^2$	Pr. > $\chi^2$	Wniosek
Zależność całkowita	2	6,34	0,0419	Zależność potwierdzona
Zależność nieliniowa	1	1,0	0,3176	Brak zależności

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy F30YRS (%) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ). W przypadku zależności całkowitej F30YRS a stężeniem TSH potwierdzono istotność statystyczną (Pr. >  $\chi^2 = 0,0419$ ), natomiast nie potwierdzono istotności statystycznej dla zależności typu nieliniowego (Pr. >  $\chi^2 = 0,3176$ ) pomiędzy tymi zmiennymi. Taka konfiguracja wyników potwierdza istnienie zależności typu liniowego pomiędzy tymi zmiennymi (tab.29).



**Rycina 11.** Zależność pomiędzy F30YRS a stężeniem TSH (μU/ml) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklejananej (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. Krzywa dawka-odpowiedź pomiędzy F30YRS a stężeniem TSH. Wartość TSH zakodowano za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi zlokalizowanymi w 5, 50 i 95 centylu rozkładu TSH w populacji. Na osi Y przedstawiono różnicę w wartości F30YRS pomiędzy osobami z dowolną wartością TSH a osobami, u których wartość TSH jest równa medianie (1,98 μU/ml). Linie przerywane na wykresie obrazują 95-procentowe przedziały ufności Walda, a linia ciągła – wykres badanej zależności zakodowanej za pomocą funkcji RCS. Położenie punktów węzłowych oznaczono kropkami.

### **Korelacja między TSH a 30-letnim ryzykiem według *Framingham Heart Study*.**

#### **Podsumowanie analiz.**

Potwierdzono istnienie zależności liniowej pomiędzy F30YRS (%) a stężeniem TSH (μU/ml) (wartości testu  $\chi^2$  Walda osiągnęły próg istotności statystycznej dla zależności całkowitej, ale nie dla zależności nieliniowej). Krzywa dawka-odpowiedź dla funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wykazuje znaczny, liniowy wzrost wartości F30YRS wraz ze wzrostem stężenia TSH do wartości około 2 μU/ml. W zakresie stężenia TSH powyżej tego progu wartości F30YRS rosną w znacznie mniejszym stopniu wraz ze wzrostem TSH (ryc.11). Wszystkie testowane czynniki zakłócające miały istotne statystycznie znaczenie w modelu.

### 4.3. Analiza korelacji między TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą regresji liniowej

Zależność między TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oceniono za pomocą regresji liniowej jedynie w odniesieniu do tych czynników ryzyka, dla których analiza zależności od stężenia TSH za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi, wykazała istnienie zależności typu liniowego. Wyniki analiz za pomocą regresji liniowej przedstawiono w tabeli 30.

**Tabela 30.** Korelacja między stężeniem TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą regresji liniowej.

Parametr	Regresja liniowa	
	p > t	Wniosek
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,033	Zależność liniowa
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	0,012	Zależność liniowa
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	0,004	Zależność liniowa
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	0,000	Zależność liniowa
Obwód talii [cm]	0,012	Zależność liniowa
Poziom 30-letniego ryzyka wg <i>Framingham Heart Study</i>	0,989	Brak zależności
Liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego	0,071	Brak zależności

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

W odniesieniu do siedmiu analizowanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i analizowanych parametrów potwierdzono zależność typu liniowego od stężenia TSH w trakcie analizy z użyciem funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi. Były to: BMI, ciśnienie rozkurczowe, cholesterol całkowity, triglicerydy, obwód talii, poziom 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study* oraz liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego. Dla wszystkich tych parametrów wykonano analizę korelacji ze stężeniem TSH za pomocą regresji liniowej. Analiza ta potwierdziła istnienie zależności typu liniowego od stężenia TSH w przypadku wszystkich badanych czynników ryzyka, poza poziomem 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study* oraz liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego.

#### 4.4. Podsumowanie wyników.

W Tab. 31 przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych przy pomocy funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi oraz metodą klasyczną za pomocą regresji liniowej.

Tabela 31. Podsumowanie głównych wyników analiz wykonanych przy pomocy funkcji RCS oraz za pomocą regresji liniowej.

Parametr	Średnia dziewczęta (± SD)	Średnia chłopcy (± SD)	Funkcja RCS z trzema punktami węzłowymi			Regresja liniowa	
			Zależność całkowita Pr. > $\chi^2$	Zależność nieliniowa Pr. > $\chi^2$	Wniosek	p > t	Wniosek
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	20,91 (± 3,32)	20,34 (± 3,11)	0,0135	0,0877	Zależność liniowa	0,033	Zależność liniowa
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	111,29 (± 9,37)	115,43 (± 9,80)	0,3249	0,7480	Brak zależności		
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	67,29 (± 7,6)	66,29 (± 7,5)	0,0207	0,8206	Zależność liniowa	0,012	Zależność liniowa
Stężenie glukozy [mg/dl]	88,609 (± 6,52)	90,71 (± 8,01)	0,7088	0,9967	Brak zależności		
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	49,51 (± 10,02)	47,96 (± 10,20)	0,6173	0,5030	Brak zależności		
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	97,43 (± 23,56)	91,83 (± 22,30)	0,1035	0,1809	Brak zależności		
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	164,22 (± 29)	154,43 (± 25,89)	0,0113	0,1053	Zależność liniowa	0,004	Zależność liniowa
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	84,27 (± 40,49)	81,71 (± 40,17)	< 0,001	0,65	Zależność liniowa	0,000	Zależność liniowa
Obwód talii [cm]	71,74 (± 8,89)	74,08 (± 8,63)	0,0019	0,0659	Zależność liniowa	0,012	Zależność liniowa
Poziom 30-letniego ryzyka wg Framingham Heart Study	0,021 (2,1%) (± 0,007/ /0,7%)	0,032 (3,2%) (± 0,013/ /1,3%)	0,0419	0,3176	Zależność liniowa	0,989	Brak zależności
Liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego	0,41	0,50	0,0235	0,0728	Zależność liniowa	0,071	Brak zależności

SD (*standard deviation*) – odchylenie standardowe, RCS (*restricted cubic spline*) – funkcja sześcienna sklejana, BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała, HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

Podsumowując uzyskane wyniki i przeprowadzone analizy można stwierdzić, że:

1. Spośród włączonych do analiz, wykonanych metodą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi dziewięciu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (BMI, ciśnienie skurczowe, ciśnienie rozkurczowe, glukoza, cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy, obwód talii) oraz dwóch parametrów (poziom 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study*, liczba kryteriów zespołu metabolicznego) w odniesieniu do siedmiu potwierdziło się istnienie zależności typu liniowego od stężenia TSH. Były to: BMI, ciśnienie rozkurczowe, cholesterol całkowity, triglicerydy, obwód talii, poziom 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study* oraz liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego.
2. Dla ww. zmiennych, dla których potwierdzono istnienie zależności liniowej za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi, wykonano dodatkowo analizę za pomocą regresji liniowej i we wszystkich przypadkach, poza zależnościami poziomu 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study* od stężenia TSH oraz liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego od stężenia TSH, uzyskano zbieżne wyniki, tj. potwierdzono obecność zależności liniowych. Żadna z wykazanych, istotnych statystycznie zależności nie miała charakteru nieliniowego (np. o charakterze rosnącej funkcji wykładniczej) w analizowanym przedziale normy, w tym w górnym zakresie normy, który był jednym z głównych obszarów zainteresowań podjętych w rozprawie analiz.
3. Stały, liniowy wzrost wartości badanego parametru wraz ze wzrostem stężenia TSH, w całym zakresie wartości referencyjnych TSH, obserwowano w przypadku ciśnienia rozkurczowego i stężenia triglicerydów.
4. W analizie za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wyższe stężenia TSH korelują z wyższymi wartościami 30-letniego ryzyka, choć istotność statystyczna tej zależności jest niewielka. Analiza za pomocą regresji liniowej nie wykazała takiej zależności.
5. Spośród badanych parametrów wchodzących w skład algorytmu 30-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego według *Framingham Heart Study* zależność liniową od stężenia TSH potwierdzono przy pomocy funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi oraz metodą klasyczną za pomocą regresji liniowej tylko w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego.

6. Zespół metaboliczny według kryteriów IDF 2007 w badanej populacji można rozpoznać jedynie w pojedynczych przypadkach. W analizie za pomocą funkcji RCS z trzema punktami węzłowymi wyższe wartości TSH korelują z obecnością statystycznie większej liczby dodatnich kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego, choć istotność statystyczna tej zależności jest niewielka. Analiza za pomocą regresji liniowej nie potwierdziła występowania tej zależności.
7. Spośród badanych parametrów będących kryteriami rozpoznania zespołu metabolicznego u młodzieży zależność liniową od wartości TSH potwierdzono w odniesieniu do obwodu talii, stężenia triglicerydów i ciśnienia rozkurczowego.

## 5. DYSKUSJA

Niniejszą pracę poświęcono zagadnieniu wpływu czynności tarczycy na wybrane parametry metaboliczne u nastolatków, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Przeanalizowano również jak zmieniają się badane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od wartości TSH, w zakresie aktualnej normy dla stężenia TSH (0,34–4,94  $\mu\text{U/ml}$ ).

Populacje dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych dopiero w ostatnim czasie zaczęto badać pod kątem ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ do niedawna nie istniały narzędzia umożliwiające przewidywanie tego ryzyka w tej grupie wieku [129]. Wiadomo, że otyłość w młodym wieku i niezdrowy styl życia mają kluczowy wpływ na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy oraz na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych. W ostatnich latach zintensyfikowano poszukiwania pojedynczych, modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które dodane do dotychczas stosowanych modeli ryzyka poprawiałyby ich właściwości predykcyjne [130]. W związku z kluczowym wpływem czynności tarczycy na szereg modyfikowalnych czynników ryzyka, wchodzących w skład obecnie stosowanych modeli predykcyjnych, interesującym wydaje się rozważenie potencjalnej roli, jaką może odgrywać czynność tarczycy mierzona stężeniem TSH w rozwoju ryzyka sercowo-naczyniowego w populacjach osób młodych. Te populacje są najbardziej interesujące pod kątem wczesnej diagnostyki oraz profilaktycznej interwencji ze względu na to, że nawyki osób młodych dopiero się kształtują i można je łatwiej modyfikować niż u dorosłych.

Zastosowanie metody analizy funkcji sześciennych sklepanych (RCS, restricted cubic splines) pozwoliło na ocenę w jaki sposób wartości czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zmieniają się w zależności od stężenia TSH. Podział funkcji badanej zależności czynników ryzyka i TSH na kilka (np. trzy) odcinków (przedziałów) TSH pozwolił na rozstrzygnięcie czy dana zależność jest istotna w badanym przedziale, nawet jeśli nie osiąga progu istotności statystycznej w całym badanym zakresie TSH. Każdy z analizowanych przedziałów funkcji sześciennych sklepanej, w którym potwierdzono istotną statystycznie zależność, był badany pod kątem tego, czy stwierdzona zależność na tym odcinku ma charakter liniowy czy nieliniowy. Wyniki analiz w poszczególnych przedziałach TSH algorytm funkcji RCS sumował w postaci testu zależności całkowitej dla całego zakresu TSH aby



stwierdzić, czy istnieje jednolita zależność biologiczna badanego parametru na całym przebiegu funkcji. Zastosowanie tej metody pozwoliło nie tylko na wnioskowanie na temat istnienia bądź nie istotnej statystycznie zależności pomiędzy badanymi parametrami ale również na ocenę, czy na przebiegu badanej funkcji nie ma punktu powyżej którego jej przebieg wyraźnie się zmienia. Stwierdzenie takiego punktu (wartości granicznej TSH), szczególnie jeśli dotyczyłoby kilku badanych parametrów, mogłoby stać się argumentem za zmianą obowiązującego zakresu wartości normalnych dla TSH. Kilku autorów sugerowało bowiem, że górny zakres normy dla TSH jest zbyt szeroki, a tocząca się debata nad zakresem normy dla TSH znajdowała na przestrzeni ostatnich lat swoje odbicie w zmieniających się rekomendacjach dla poszczególnych grup chorych [113,114,116, 124, 125].

Korelacja parametrów biologicznych może mieć w poszczególnych przedziałach zakresu wartości referencyjnych TSH różny charakter, dlatego w pracy, w pierwszym rzędzie, stosowano analizy za pomocą funkcji sześciennych sklepanych, które wykazują większą czułość w wykrywaniu takich różnorodnych zależności. Dla kompleksowej oceny statystycznej badanego materiału wykorzystano poza analizą przy pomocy funkcji RCS również klasyczne metody statystyczne, przede wszystkim regresję liniową.

Uzyskane wyniki wskazują na istotny związek wyższego TSH z występowaniem niekorzystnych wartości niektórych badanych parametrów ryzyka sercowo-naczyniowego oraz F30YRS. Jednak dla żadnej z badanych zależności nie zidentyfikowano progu TSH w zakresie obowiązującej normy, powyżej którego wartości badanych czynników ryzyka ulegałyby radykalnym zmianom (np. o charakterze rosnącej funkcji wykładniczej) w kierunku wartości niekorzystnych z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Obserwowane zmiany czynników ryzyka sercowo-naczyniowego miały charakter ciągły, liniowy oraz wprost proporcjonalny do wzrostu stężenia TSH w całym zakresie wartości referencyjnych.

Wyniki te omówiono poniżej w odniesieniu do dostępnego piśmiennictwa w następującej kolejności: wpływ czynności tarczycy mierzonej jako stężenie TSH na wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, składowe lipidogramu, poziom glikemii na czczo oraz na częstość występowania otyłości (BMI, obwód talii). Na koniec omówiono wpływ czynności tarczycy mierzonej jako stężenie TSH na wartości długofalowego ryzyka sercowo-naczyniowego ocenionego przy użyciu algorytmu 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study* oraz na liczbę

dotatnich kryteriów zespołu metabolicznego, ocenianego według kryteriów IDF 2007.

### **Czynność tarczycy a wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego**

W badanej grupie nastolatków nadciśnienie tętnicze wykryto u ok. 1% badanej populacji, częstość występowania nadciśnienia u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia szacuje się na 1–3% populacji [131]. W całej grupie stwierdzono występowanie dodatniej zależności liniowej pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego a stężeniem TSH. Wartości te zwiększały się nieznacznie, ale w sposób stały i liniowy w całym badanym zakresie wartości TSH. W przypadku ciśnienia skurczowego również obserwowano liniowy wzrost jego wartości wraz ze zwiększaniem się stężenia TSH, ale zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej w żadnej z wykonanych analiz.

Obserwacje dotyczące wpływu czynności tarczycy na częstość występowania nadciśnienia tętniczego, na wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz na profil dobowy poczyniono w innych badaniach, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Autorzy większości z tych prac skupiali się jednak na wpływie jawnej niedoczynności tarczycy na wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego wnioski dotyczące tej właśnie zależności są poparte największą liczbą danych klinicznych. Trend dotyczący tej samej zależności w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy nie jest już tak oczywisty, ponieważ badań nad tym problemem jest znacznie mniej, a ich wyniki są niespójne. Najmniej jest obserwacji dotyczących wpływu poziomów TSH mieszczących się w zakresie normy na wartości ciśnienia tętniczego, szczególnie w populacjach dziecięcych i młodzieżowych. Z tego względu opisane wyniki mają charakter oryginalnej obserwacji w dyskusji nad wpływem czynności tarczycy na wartości ciśnienia w tej grupie wiekowej.

Liczne badania dorosłych z jawną niedoczynnością tarczycy [32, 132–135] potwierdzają częstsze występowanie wyższych wartości ciśnienia tętniczego, w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością tarczycy. Dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego w przypadku niedoboru HT to: wzrost obwodowego oporu naczyniowego [32] oraz zwiększenie sztywności naczyń tętniczych związane prawdopodobnie z obrzękiem śluzakowatym ich (*myxodema*) ścian [136, 137]. Nadciśnienie tętnicze powstałe lub zaostrzone na

skutek niedoboru HT bywa trudne do kontrolowania za pomocą standardowej terapii hipotensyjnej, ale opisane wyżej niekorzystne efekty niedoboru HT można odwrócić substytucją tyroksyny [136].

Zmiany w czynności układu sercowo-naczyniowego wywołane niedoborem HT prowadzą do wzrostu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Niedobór HT powoduje zmniejszenie rzutu serca oraz zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego, bradykardię i redukcję ciśnienia tętna. Z powodu zwolnienia przepływu krwi przez tkanki obwodowe u chorych z niedoczynnością tarczycy obserwuje się nietolerancję zimna oraz błądź i ochłodzenie powłok. W ciężkich postaciach niedoczynności tarczycy serce jest powiększone, a zmiany w układzie sercowo-naczyniowym przypominają obraz typowy dla zastoinowej niewydolności serca [131]. Innymi z możliwych elementów mających niekorzystny wpływ nieprawidłowej czynności tarczycy na patogenezę nadciśnienia tętniczego są wzrosty stężeń aldosteronu, kortyzolu oraz noradrenaliny i adrenaliny. Jak wykazano w jednej z prac [134] powyższe zmiany w układzie hormonalnym są odwracalne po wyrównaniu czynności tarczycy za pomocą substytucji lewotyroksyną.

Również subkliniczną niedoczynność tarczycy u dorosłych, w wielu badaniach i metaanalizach wiązano z wyższymi wartościami, zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego [137, 138–140]. O ile w przypadku jawnej niedoczynności tarczycy u dorosłych dane z badań obserwacyjnych są raczej spójne i wskazują na wyraźny wpływ niedoboru HT na częstość występowania wyższych wartości ciśnienia tętniczego oraz nadciśnienia, to dane dotyczące subklinicznej niedoczynności tarczycy nie są tak jednoznaczne. Są doniesienia, w których nie udowodniono wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na wartości, ani skurczowego, ani rozkurczowego ciśnienia tętniczego [141].

Ważną obserwacją jest możliwy wpływ jawnej, ale i subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozwój dobowego profilu ciśnienia typu *non-dipper* (brak fizjologicznego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego o  $> 10\%$  w godzinach nocnych). Taki profil wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i udarów mózgu, zarówno w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i u tych z ciśnieniem w zakresie wartości prawidłowych [139]. Jest to stosunkowo nowa obserwacja, ale bardzo interesująca w kontekście oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na nie czynności tarczycy.

Wśród badań analizujących wpływ stężenia TSH na wartości ciśnienia tętniczego u dorosłych ze stężeniem TSH w zakresie normy, ważnym spostrzeżeniem jest badanie populacyjne przeprowadzone przez Asvolda i wsp. [143]. Wykazano w nim stały, liniowy wzrost wartości ciśnienia tętniczego wraz ze wzrostem stężenia TSH nawet gdy jego wartości mieściły się w zakresie normy. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami własnego badania, jednak zależność ta osiąga próg istotności statystycznej jedynie dla wartości ciśnienia rozkurczowego.

Asvold i wsp. kontynuowali przez kolejne 11 lat swoją obserwację części grupy wyjściowo włączonych do badania osób, nieobciążonych chorobami tarczycy. Potwierdził on, że wyjściowo wyższe, ale pozostające w zakresie normy, stężenia TSH korelowały ze statystycznie wyższymi wartościami ciśnienia u obserwowanych zdrowych dorosłych po 11-letnim okresie obserwacji. Siła statystyczna tych korelacji była jednak niska, z silniejszym trendem w grupie kobiet. W badaniu tym u osób, u których stwierdzono pogorszenie czynności tarczycy w trakcie obserwacji, wyrażone jako wzrost stężenia TSH, odnotowano wyraźny jego związek z występowaniem wyższych wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast u tych, u których czynność tarczycy mierzona stężeniem TSH utrzymała się na tym samym poziomie, bądź się poprawiła, nie obserwowano takich korelacji. Można zatem domniemywać, że największy wpływ na wartości ciśnienia tętniczego ma bieżąca czynność tarczycy [144]. Ten ostatni wniosek pozostaje w zgodzie z badaniami Ittermanna i wsp. [145], w których potwierdzono związek pomiędzy współwystępowaniem wyższych wartości TSH i wyższych wartości ciśnienia tętniczego oraz większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego, natomiast nie obserwowano związku pomiędzy wyjściowym stężeniem TSH a wzrostem wartości ciśnienia tętniczego w 5-letniej obserwacji.

Podobne wyniki potwierdzające wpływ czynności tarczycy mierzonej jako stężenie TSH na wartości ciśnienia tętniczego przyniosły prace Iqbala i wsp. z 2006 roku [146] oraz Boekholdta i wsp. z 2010 roku [147].

Grupą, zdecydowanie mniej zbadaną pod względem wpływu czynności tarczycy na wartości ciśnienia tętniczego są dzieci i młodzież. Wynika to z niewielkiej liczby badań populacyjnych w tej grupie wiekowej oraz faktu, że analiza ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych osób oraz jego poszczególnych czynników nie była dotąd możliwa, z uwagi na brak narzędzi do jego oceny. Dużo mniejsza jest też częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych oraz zespołu metabolicznego u młodych w porównaniu z

populacjami dorosłych. Dlatego też ewentualne obserwowane trendy w zakresie zależności pomiędzy tymi zmiennymi są znacznie słabiej wyrażone.

Ze względu na konsekwencje metaboliczne jawna niedoczynność tarczycy u dzieci i młodzieży jest uznaną przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego. Nie jest ona jednak w tej grupie wiekowej najczęstszą przyczyną wtórnego nadciśnienia i dlatego stężenie TSH nie jest w jej przypadku badane przesiewowo w pierwszej kolejności. Dzieje się tak, gdy inne objawy kliniczne sugerują możliwość jej występowania. Oznaczanie TSH jest natomiast rekomendowane jako badanie przesiewowe u młodych dorosłych w trakcie diagnostyki wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego [148].

Niewiele jest danych na temat potencjalnego wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na wartości ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, choć wyniki dostępnych prac są podobne i wskazują na wpływ czynności tarczycy na częstość występowania wyższych wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Ittermann i wsp. [149] obserwował, że wyższe wartości TSH u dzieci i młodzieży w wieku 3–17 lat były związane z wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Podobnie w pracy Chena i wsp. z 2012 roku [150] stwierdzono, że wyższe wartości TSH u dzieci i młodzieży w wieku 7–18 lat były związane z wyższymi wartościami zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. U chłopców wzrost ten miał charakter liniowy [151]. Interesujące jest, że badane w tej pracy zależności obserwowano zarówno u dzieci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, jak i u dzieci ze stężeniem TSH w zakresie wartości prawidłowych, choć siła tych zależności była większa u dzieci z pierwszej grupy.

Podobnie, niewielka liczba prac oceniała wpływ czynności tarczycy na wartości ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży ze stężeniem TSH w zakresie normy. Poza wspomnianą pracą Chena i wsp. zależność tę badali między innymi Kim i wsp. w grupie koreańskich dzieci w wieku 7–9 lat, a więc młodszej niż w badaniu własnym, stwierdzając statystycznie istotną zależność pomiędzy stężeniem TSH a częstością występowania nadciśnienia tętniczego [151]. W moich badaniach częstość występowania nadciśnienia tętniczego nie korelowała ze stężeniem TSH ze względu na stosunkowo małą liczbę uczniów, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze. W pracy Aypak i wsp. z 2013 roku [152] analizowano wpływ stężenia TSH na wartości poszczególnych elementów zespołu metabolicznego u dzieci o prawidłowej masie ciała, z nadwagą i otyłych. Stwierdzono, że w grupie dzieci otyłych i z nadwagą

stężenie TSH jest statystycznie wyższe niż w grupie dzieci o prawidłowej masie ciała, oraz, że istnieje zależność pomiędzy występowaniem wyższych wartości TSH a występowaniem wyższych wartości ciśnienia skurczowego [153]. W badanej grupie również obserwowałam tendencję do liniowego wzrostu wartości ciśnienia skurczowego wraz ze wzrostem stężenia TSH, ale zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Podsumowując, na podstawie piśmiennictwa i obserwacji własnej, rysuje się wyraźny związek gorszej funkcji tarczycy z występowaniem wyższych wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Zależność ta jest tym istotniejsza, im gorsza jest czynność tarczycy, oraz bardziej wyraźna u dorosłych niż u dzieci i młodzieży. Jest to zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, że wraz z wiekiem zwiększa się również częstość występowania nadciśnienia tętniczego. U dzieci i młodzieży tendencja ta zaczyna się dopiero pojawiać. Potwierdzenie jej znaczenia wymagałoby przeprowadzenia długoletnich populacyjnych badań obserwacyjnych, w których oceniono by progresję zmian w czynności tarczycy oraz ich konsekwencje pod postacią zmian wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz częstości występowania nadciśnienia tętniczego i potencjalnych jego powikłań. Dopiero tego typu analiza dostarczyłaby jednoznacznych dowodów na to, jak duże znaczenie kliniczne mają obserwowane u dzieci i młodzieży tendencje oraz jak czynność tarczycy w okresie dziecięcym wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe w wieku dorosłym. Dodatkowo interesującym aspektem takiej obserwacji byłoby, czy takie same zależności wystąpią u dzieci, u których w wieku dorosłym czynność tarczycy się poprawi, jak i u tych, u których ulegnie ona progresji do subklinicznej lub jawnej jej niedoczynności. To z kolei miałyby kluczowe znaczenie dla przygotowania rekomendacji dotyczących korzyści ewentualnej substytucji hormonalnej u dzieci z gorszą czynnością tarczycy. Rekomendacje takie miałyby uzasadnienie jedynie w przypadku, gdyby wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego i/lub częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego stwierdzono w wieku dorosłym nawet u tych dzieci, u których czynność tarczycy z czasem się poprawiła. Taka obserwacja sugerowałaby, że gorsza czynność tarczycy w okresie rozwoju wpływa niekorzystnie na wartości ciśnienia tętniczego, a więc zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe w wieku dorosłym niezależnie od bieżącej czynności tarczycy i uzasadniałaby rozważenie rekomendowania interwencji terapeutycznej.

## **Czynność tarczycy a częstość występowania otyłości (BMI, obwód talii)**

W badanej kohorcie stwierdzono zależność typu liniowego pomiędzy stężeniem TSH a BMI. Odnotowano znaczny, stały, liniowy wzrost BMI wraz ze wzrostem stężenia TSH u nastolatków z jego wartością  $> 2 \mu\text{U/ml}$ . Podobnie w przypadku obwodu talii zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem TSH a obwodem talii. Obwód ten zwiększał się wprost proporcjonalnie do wzrostu stężenia TSH dla wartości  $> 2 \mu\text{U/ml}$ .

HT regulują tempo podstawowej przemiany materii, czego konsekwencją jest ich wpływ na masę ciała [153]. Wiadomo, że nieleczone niedoczynność tarczycy, a więc stan niedoboru HT, powoduje zwiększenie masy ciała [154]. Również obserwacje populacji dorosłych z prawidłową czynnością tarczycy przynoszą podobne wyniki. U dorosłych, z wartością TSH w zakresie normy, wzrost stężenia TSH jest związany z wprost proporcjonalnym wzrostem BMI [155–158].

W niewielkiej liczbie dostępnych badań, przeprowadzonych w populacjach dziecięcych, stwierdzano korelację pomiędzy występowaniem wyższych wartości TSH, a więc gorszej czynności tarczycy, a BMI. W pracy Zhanga i wsp. z 2014 roku [159], w której analizowano grupę  $> 900$  chińskich nastolatków w wieku zbliżonym jak w badaniu własnym (11–16 lat w przypadku pracy Zhanga i wsp.), potwierdzono, że u uczniów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy BMI jest statystycznie istotnie wyższe niż u tych ze stężeniem TSH w zakresie normy [159]. Inni autorzy [160] oceniali grupę prawie tysiąca dzieci w wieku 4,5–16 lat i znaleźli statystycznie istotną zależność pomiędzy stężeniem TSH a BMI. Stwierdzono również, że u dzieci z podwyższonym stężeniem TSH, wartości BMI były istotnie wyższe niż u tych ze stężeniem TSH w zakresie normy. Po zastosowaniu interwencji terapeutycznej u dzieci, u których udało się obniżyć BMI, obserwowano również istotny statystycznie spadek stężenia TSH [160]. Wnioski z tych dwóch prac, dotyczących dość dużej liczebnie grupy dzieci i młodzieży, pokrywają się więc z obserwacjami własnymi. W pracy analizowałam korelację pomiędzy stężeniem TSH a BMI, w zakresie prawidłowych wartości TSH. Pomimo, że korelacja ta została w badanej grupie potwierdzona dla całego zakresu prawidłowych wartości TSH, to krzywa funkcji RCS dla tej zależności ujawniła, że BMI najmocniej przyrasta wraz ze wzrostem stężenia TSH dla jego wartości  $> 2,0 \mu\text{U/ml}$ .

Podobne tendencje, jak dla BMI, obserwuje się dla obwodu talii. W dostępnych badaniach populacji dorosłych wykazano, że obwód talii zwiększa się wprost proporcjonalnie do stężenia TSH zarówno u chorych z subklinikzną, jak i jawną niedoczynnością tarczycy [161, 162]. Również u osób z prawidłowym zakresem stężeń TSH obwód talii ma tendencję do zwiększania się wraz ze wzrostem TSH [156, 163, 164].

W przytaczanej już pracy Zhanga i wsp. [159] wykazano, że dzieci z subklinikzną niedoczynnością tarczycy mają statystycznie większy obwód talii niż dzieci ze stężeniem TSH w zakresie normy. Dzieci z nieleczoną subklinikzną niedoczynnością tarczycy po 2 latach obserwacji miały statystycznie większy obwód talii niż dzieci z prawidłową czynnością tarczycy [160]. Przedstawione w rozprawie wyniki własne stanowią oryginalny wkład do dyskusji nad wpływem czynności tarczycy na obwód talii jako kluczowy element zespołu metabolicznego, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie analizowano tej zależności w zakresie normy TSH. Obserwacja, że podobnie jak w przypadku BMI, obwód talii również rośnie u nastolatków wraz ze wzrostem stężenia TSH w zakresie normy, jest ważna pod kątem rozwijania się u tych dzieci w przyszłości zespołu metabolicznego oraz kluczowej dla ryzyka sercowo-naczyniowego otyłości brzusznej. Bez wieloletniego prospektywnego badania na licznej grupie młodzieży nie jest jednak możliwe wyciąganie wiążących wniosków dotyczących zaleceń co do stężenia TSH. Nie wiadomo, w jaki sposób stężenie TSH zachowa się u dzieci, u których uda się przeprowadzić interwencję dotyczącą stylu życia oraz redukcji masy ciała, a jak u tych, u których takiej interwencji nie będzie, lub będzie ona nieskuteczna.

Podstawowym zagadnieniem jest, czy zwiększenie masy ciała wraz ze wzrostem stężenia TSH jest wywołane niedoborem HT i wpływem na szereg parametrów metabolicznych. Czy raczej to zwiększenie masy ciała powoduje pogorszenie czynności tarczycy mierzonej jako stężenie TSH. Jeśli chodzi o pierwszą możliwość, to HT mają kluczowe znaczenie w regulacji tempa podstawowej przemiany materii, termoregulacji oraz metabolizmu glukozy i tłuszczów [81–87]. Ich potencjalny wpływ na masę ciała nie pozostawia wątpliwości. Niepewność budzi natomiast sugestia, czy przyrost masy ciała wpływa także na czynność tarczycy. Teorii na temat tego, w jaki sposób przyrost tkanki tłuszczowej wpływa na czynność tarczycy, jest kilka. Najbardziej prawdopodobny wydaje się wpływ leptyny na oś podwzgórze–przysadka–tarczyca. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej powoduje



wzrost produkcji leptyny, a ta z kolei pobudza neurony podwzgórza do sekrecji TRH. Wzrost stężenia TRH pobudza przysadkę do produkcji TSH, a to z kolei stymuluje tarczycę do tworzenia HT, których celem jest przyspieszenie metabolizmu, redukcja ilości tkanki tłuszczowej oraz następcze obniżenie stężenia TSH w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Wzrost wartości TSH pobudza proces produkcji leptyny przez tkankę tłuszczową, co powoduje dalszy wzrost jej stężenia, dalszą stymulację TRH oraz TSH. To błędne koło przemian może być przerwane jedynie przez redukcję ilości tkanki tłuszczowej, czyli zmniejszenie masy ciała [165]. Ponieważ obserwacje pacjentów potwierdzają taki efekt redukcji masy ciała, skutkujący obniżeniem stężenia TSH, wydaje się, że ten ostatni przytoczony mechanizm ma kluczowe znaczenie dla powstawania korelacji pomiędzy stężeniem TSH a masą ciała. Oba analizowane w badaniu własnym parametry (BMI, obwód talii) mogą być użyte do szacowania zmian w masie ciała, dlatego nie dziwi, że w badanej populacji obserwowaliśmy istotną statystycznie zależność od stężenia TSH obu tych parametrów. Fakt, że zależność ta występuje w tak młodej populacji oraz u osób z prawidłową czynnością tarczycy, jest ważnym głosem w dyskusji nad potencjalnym wpływem tarczycy na kształtowanie się ryzyka sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku. Podobnie jak w przypadku innych omawianych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wiążące wnioski na temat tego wpływu będzie można wysnuć dopiero po przeprowadzeniu badań prospektywnych z oceną zmian zachodzących w czynności tarczycy oraz wartości omawianych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w trakcie starzenia się tej populacji.

### **Czynność tarczycy a wartości składowych lipidogramu**

W badanej grupie młodzieży potwierdzono występowanie istotnej statystycznie zależności typu liniowego pomiędzy stężeniem TSH a wartościami cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów. Nie było natomiast statystycznie istotnej zależności pomiędzy wartością TSH a wartościami cholesterolu frakcji HDL oraz LDL. Obserwowano stały liniowy wzrost stężenia triglicerydów, wraz ze wzrostem stężenia TSH, w całym zakresie wartości referencyjnych. Wartości cholesterolu całkowitego natomiast zwiększały się istotnie wraz ze wzrostem stężenia TSH jedynie do jego wartości równej 0,95  $\mu\text{U/ml}$ . Powyżej tego progu obserwowane zmiany stężenia cholesterolu całkowitego wraz ze wzrostem stężenia TSH były niewielkie.

Zaobserwowana tendencja do wzrostu wartości cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów wraz ze wzrostem stężenia TSH pozostaje w zgodzie z danymi z przeprowadzonych wcześniej badań nad wpływem czynności tarczycy na gospodarkę lipidową organizmu. Najwięcej badań przeprowadzono w populacjach dorosłych z jawną niedoczynnością tarczycy. W tej grupie wyniki badań są podobne i potwierdzają istotny wpływ gorszej czynności tarczycy na deregulację gospodarki lipidowej w kierunku występowania niekorzystnych z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego wartości wszystkich składowych lipidogramu – wyższych wartości cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz LDL. Stężenie cholesterolu frakcji HDL pozostaje zazwyczaj w normie lub może być nieznacznie zwiększone [166–168]. Interesującym wydaje się fakt, że w piśmiennictwie pojawiły się również doniesienia potwierdzające istotną statystycznie zależność pomiędzy wyższymi wartościami cholesterolu całkowitego a wzrostem stężenia TSH, niezależnie od stężenia wolnych HT [169]. W innych badaniach obserwowano, że u chorych po usunięciu tarczycy ostry niedobór HT powoduje w krótkim okresie czasu wystąpienie poważnych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz, że efekt ten jest odwracalny po ponownym włączeniu optymalnej substytucji lewotyroksyną [170].

Mechanizmy w jaki sposób HT regulują gospodarkę lipidową, omówiono szczegółowo we wstępie. Dowiedziono, że niedobór HT jest związany ze zmniejszeniem ekspresji reduktazy HMG-CoA – enzymu kluczowego w procesie syntezy cholesterolu [104]. Pomimo zmniejszenia tempa syntezy cholesterolu w niedoczynności tarczycy, a więc w stanie niedoboru HT, stężenie cholesterolu całkowitego oraz LDL zwiększa się. Wiąże się to głównie ze spowolnieniem katabolizmu cholesterolu frakcji LDL w związku ze zmniejszeniem się aktywności receptorów dla LDL. Aktywność ta jest niższa w przypadku niedoboru T3, ponieważ T3 fizjologicznie zwiększa ekspresję genu receptora dla LDL, poprzez aktywację elementu TRE wchodzącego w skład rejonu promotorowego tego genu [105, 171]. Ponadto niedobór HT zmniejsza ekspresję esterazy cholesterylowej, która ułatwia wymianę estrów cholesterylu pomiędzy lipoproteinami, z cząsteczek HDL<sub>2</sub> do VLDL, oraz triglicerydów w kierunku odwrotnym. To w efekcie powoduje zwiększenie stężenia HDL w surowicy krwi [106].

Kolejnym kluczowym elementem odpowiedzialnym za obserwowane w niedoborze HT zmiany lipidogramu jest aktywność dwóch enzymów – lipazy lipoproteinowej oraz lipazy wątrobowej. W stanie zdrowia HT powodują wzrost

aktywności obu tych enzymów, a co za tym idzie, zwiększają katabolizm lipoprotein bogatych w TAG, katalizowany przez lipazę lipoproteinową [172] oraz przyspieszają hydrolizę cząsteczek HDL<sub>2</sub> do HDL<sub>3</sub> stymulowaną przez lipazę wątrobową [173]. Zmniejszenie ich aktywności w niedoborze HT przynosi efekt odwrotny, czego konsekwencją jest wzrost stężenia triglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Niedobór HT zmniejsza również ekspresję genu dla APOA5. Jest to białko wątrobowe, które hamuje produkcję w wątrobie VLDL-TG oraz pobudza ich hydrolizę. Niedobór HT obniża więc stężenie APOA5, a w konsekwencji zwiększa poziom VLDL-TG w surowicy [107]. Obserwowany w niedoczynności tarczycy wzrost stężenia TAG w surowicy krwi jest zatem związany zarówno ze zwiększeniem ich produkcji, jak i ze spowolnieniem tempa ich katabolizmu, regulowanym na poziomie komórkowym przez HT.

Z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego ważną rolę odgrywa nie tylko stężenie cholesterolu frakcji LDL, ale również jego skład jakościowy, a w szczególności liczba małych gęstych cząsteczek LDL (sdLDL, *small dense low-density lipoprotein*) [174]. To, w jaki sposób niedobór HT wpływa na stężenie sdLDL nie jest jasne, ponieważ pojawiły się prace ukazujące zarówno wzrost wartości sdLDL [175], jak i brak wpływu niedoczynności tarczycy na tę wartość [176]. W mojej pracy wartości sdLDL nie badano, ale jest to również ciekawe zadanie na przyszłość, szczególnie w kontekście prospektywnych badań obserwacyjnych.

Podobne obserwacje, jak u dorosłych z jawną niedoczynnością tarczycy, poczyniono u chorych z subkliniczną jej postacią, choć efekt niedoboru HT jest tym większy, im większy jest ich brak, a więc wyższe jest stężenie TSH. U osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy statystycznie częściej występowały podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL, choć głębokość tych zaburzeń była zwykle mniejsza niż u osób z jawną niedoczynnością [177–179]. Obserwowano również, że skuteczna interwencja lecznicza (substytucja tyroksyną), tj. korekcja subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy prowadząca do uzyskania stężenia TSH w dolnym zakresie normy [0,2–2,0 µU/ml] skutkowała znacznym obniżeniem stężeń cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL [178]. Podobnych badań interwencyjnych jest jeszcze zbyt mało, by wyciągać z nich wiążące wnioski dotyczące zaleceń korekcji subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy u wszystkich chorych, u których one występują. Obecnie

decyzja o ewentualnym włączeniu substytucji pozostaje w gestii prowadzącego endokrynologa i zależy od wieku oraz płci chorego, jego innych obciążeń a także występowania lub nie, innych objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

Jeszcze większe trudności wiążą się z analizą zależności stężeń poszczególnych parametrów lipidogramu od poziomu TSH dla jego wartości mieszczących się w zakresie normy. W dostępnych badaniach populacyjnych obserwuje się zbliżone, aczkolwiek mniej zaznaczone trendy jak w przypadku jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy. W badanych populacjach dorosłych obserwowano stały, liniowy wzrost stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz liniowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL wraz ze wzrostem stężenia TSH [144]. Inne badania również potwierdzają te obserwacje, choć już nie pokazują czy wzrost wartości lipidów wraz ze wzrostem stężenia TSH był liniowy [180]. Podobne wnioski pojawiły się w pracy Wanga i wsp. z 2012 roku [181]. Obserwowali oni w dużej grupie osób, stały, liniowy wzrost logarytmowanych stężeń cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów wraz ze wzrostem stężenia TSH, niezależnie od wartości wolnych HT [181]. W przypadku dorosłych ze stężeniem TSH w zakresie wartości prawidłowych interesujące są wyniki badania prospektywnego zespołu Asvolda i wsp. [143], będące kontynuacją badania populacyjnego z 2007 roku. Oceniano, jaki wpływ na wartości poszczególnych parametrów lipidogramu po 11 latach obserwacji ma wyjściowe stężenie TSH. Stwierdzono, że wyższe wartości TSH były statystycznie istotnie związane z wyższymi wartościami cholesterolu frakcji nie-HDL oraz triglicerydów u mężczyzn oraz niższymi wartościami cholesterolu frakcji HDL u mężczyzn i kobiet po 11 latach obserwacji. Zależności te, choć istotne statystycznie, były niewielkie i niespójne u mężczyzn i kobiet. Dodatkowo obserwowano, że wartości omawianych składowych lipidogramu zwiększały się u osób, u których w obserwacji rosło stężenie TSH, a malały u tych, u których stężenie TSH również malało, a więc wykazywały zmienność wraz ze zmiennością wartości TSH. Co ciekawe, wniosek ten pozostawał prawdziwy również po wykluczeniu pacjentów ze stwierdzoną chorobą tarczycy, dodatnimi wynikami przeciwciał przeciw-tarczycowymi oraz leczonych HT [144]. W tym badaniu prospektywnym oceniano powyższe zależności u dorosłych, u których znacznie częściej obserwuje się zaburzenia czynności tarczycy oraz zaburzenia lipidowe. Badana przeze mnie grupa jest populacją nastolatków, a więc perspektywa czasowa, w której ewentualne zaburzenia lipidowe mogą się ujawniać, pogłębiać i

wpływać na ryzyko sercowo-naczyniowe, jest długa – kilkudziesięcioletnia. Pomimo opisanych w pracy interesujących obserwacji w tej grupie wiekowej, zbieżnych z danymi w populacjach osób dorosłych, otwarte pozostaje pytanie o to, jak opisywane trendy będą się zmieniały w czasie i co za tym idzie, jak duży wpływ na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe będą one miały u badanej młodzieży, kiedy osiągnie ona wiek dorosły.

Dostępnych badań populacyjnych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży, w których oceniano zależność wartości lipidów od stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych, jest niewiele. Nader i wsp. w pracy z 2010 roku [182] oceniali różnicę wartości składowych lipidogramu, u dzieci ze stężeniem TSH w dolnym (0,3–2,4  $\mu\text{U/ml}$ ) oraz górnym (2,5–5  $\mu\text{U/ml}$ ) zakresie normy. Stwierdzono, że u dzieci i młodzieży (2–18 lat) wartość TSH w górnym zakresie normy statystycznie częściej jest związana z wyższymi wartościami triglicerydów [182]. Z kolei w badaniu Zhanga i wsp. z 2014 roku [159] oceniano grupę ponad 900 chińskich nastolatków (11–16 lat), a więc była to populacja bardziej zbliżona wiekowo do kohorty w badaniu własnym. W pracy tej analizowano zależność wartości składowych lipidogramu od stężenia TSH u zdrowych nastolatków oraz u chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. W obu grupach potwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem stężenia TSH a występowaniem wyższych wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów [159]. Wyniki pracy własnej były zbliżone do wyników Zhanga i wsp., choć u badanych przez mnie dzieci nie obserwowałam wzrostu wartości cholesterolu frakcji LDL.

W kolejnym istotnym badaniu z 2014 roku Cerbone i wsp. [183] oceniali wpływ nieleczonej subklinicznej niedoczynności tarczycy u dzieci na wartości składowych lipidogramu. Stwierdzono, że u nieleczonych dzieci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy statystycznie częściej występują wyższe wartości triglicerydów oraz niższe wartości cholesterolu frakcji HDL. Autorzy sugerują, że nielezione subkliniczne zaburzenia czynności tarczycy u dzieci mogą mieć w przyszłości potencjalne skutki proaterogenne [183]. Powyższe dane są interesujące, ale aby potwierdzić długofalowe efekty zmian stężeń TSH na wartości składowych lipidogramu (poza badaniami populacyjnymi, jak nasza) konieczne są prospektywne badania obserwacyjne.

W żadnej z omawianych prac u dzieci nie analizowano zmian wartości składowych lipidogramu wraz ze wzrostem stężenia TSH w całym zakresie jego

wartości prawidłowych w podobny sposób, jak w pracy Asvolda i wsp. w populacji dorosłych [143]. W badaniu własnym interesujący jest fakt, że zarówno stężenie cholesterolu całkowitego, jak i triglicerydów zwiększa się w sposób liniowy wraz ze wzrostem stężenia TSH w zakresie jego prawidłowych wartości. Trend ten jest bardziej wyraźny dla triglicerydów niż cholesterolu całkowitego, ale w obu przypadkach istotny statystycznie. Obserwacja ta nie pozwala wnioskować o ewentualnym progu TSH w zakresie aktualnie obowiązującej normy, powyżej którego wartości składowych lipidogramu zmieniałyby się w wyraźny sposób, niekorzystny z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dodatkowo wiadomo, że w przypadku subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy u dzieci i młodzieży wyjściowo podwyższone stężenie TSH ma tendencje do stopniowej wraz z wiekiem normalizacji. Najbardziej narażone na pogłębienie dysfunkcji tarczycy są dziewczęta oraz osoby z TSH > 7,5  $\mu$ U/ml [184]. Kluczowym pytaniem w odniesieniu do dalszych badań jest to, jak z upływem czasu i starzeniem się omawianej populacji będzie się zmieniała czynność tarczycy oraz jak jej zmiany będą wpływały na zachowanie się wartości składowych lipidogramu. Czy, podobnie jak w pracy Asvolda i wsp. [144], u dzieci również będzie występowała zmienność wartości lipidogramu w zależności od zmian stężenia TSH w czasie? Na te pytania będzie można odpowiedzieć jedynie na podstawie dobrze zaplanowanego prospektywnego badania obserwacyjnego rozpoczynającego się u osób w młodym wieku.

### **Czynność tarczycy a wartości glikemii na czczo**

W badanej grupie młodzieży nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartościami TSH a wartościami glikemii na czczo. U 2 dzieci rozpoznano cukrzycę, co stanowiło < 1% badanej populacji.

HT regulują podstawowe tempo przemiany materii na wielu poziomach. Jednym z nich jest wpływ na metabolizm glukozy na poziomie molekularnym i receptorowym, co szczegółowo opisano we wstępie (punkt 2.2.3). Skutki dysfunkcji tarczycy, a w szczególności jej niedoczynności, nie są jednak dobrze udokumentowane w badaniach populacyjnych. Są prace opisujące występowanie insulinooporności w jawnej niedoczynności tarczycy [185, 186] oraz subklinicznej jej postaci u dorosłych [187]. W przypadku dzieci tylko nieliczne prace oceniają wpływ

czynności tarczycy na metabolizm glukozy. Radhakishun i wsp., w retrospektywnej analizie z 2013 roku [188], stwierdzili istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem TSH a występowaniem nieprawidłowej glikemii na czczo oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy u dzieci otyłych. W badaniu własnym nie badano, niestety, stężenia insuliny na czczo, a co za tym idzie, nie oceniano również wskaźników insulinooporności. Jest to na pewno ograniczenie mojej pracy i interesującym byłoby włączenie tej zmiennej do przyszłych badań. Jeszcze ciekawsze wnioski mogłaby przynieść ocena insulinooporności w długofalowej obserwacji, ponieważ potwierdzenie ewentualnego związku pomiędzy zmianami stężenia TSH w czasie a pogłębianiem się zaburzeń insulinooporności miałoby największe znaczenie dla wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego w przyszłości.

### **Czynność tarczycy a liczba dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego ocenianego według IDF 2007**

W badanej populacji potwierdziłam istnienie zależności typu liniowego pomiędzy stężeniem TSH a liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego. Z punktu widzenia statystyki siła tej korelacji w analizie za pomocą funkcji sklepanych nie była wysoka. W analizie tej samej zależności z użyciem regresji liniowej nie potwierdzono istnienia tego związku. Jest to interesująca obserwacja, ponieważ pokazuje, że pewien trend dotyczący wpływu stężenia TSH na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego zaczyna być widoczny nawet w tak młodej populacji, ale tylko w przypadku wykorzystania zaawansowanych narzędzi statystycznych. Siła tej zależności jest jeszcze zbyt mała, by mogła być widoczna w analizie za pomocą prostszych testów statystycznych. Ważną będzie obserwacja, czy i jak dużemu wzmocnieniu ulegać będzie ona wraz z rosnącym wiekiem badanych. To oczywiście będzie związane z tym, jak dużej zmianie ulegną wchodzące w skład zespołu metabolicznego pojedyncze czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, szczegółowo omówione we wstępie. W przypadku analizowanej populacji zdecydowałam o niekorelowaniu rozpoznania zespołu metabolicznego ze stężeniem TSH, a jedynie z liczbą dodatnich kryteriów spełnionych przez uczestników badania, ponieważ zespół metaboliczny został rozpoznany jedynie u 8 dzieci. W badanej populacji 68,9% nie spełniło żadnego kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego, 25% spełniło jedno, 5% – dwa, 1% – trzy i 0,1% – cztery.

W piśmiennictwie są dostępne prace, które badały wpływ czynności tarczycy mierzonej jako stężenie TSH na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, zwłaszcza w populacjach dorosłych. Ich wyniki jednak nie są do końca jednoznaczne. W przypadku jawnej oraz subklinicznej niedoczynności tarczycy w kilku pracach na dość licznych grupach chorych potwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy stężeniem TSH a częstością występowania zespołu metabolicznego. Erdogan i wsp. [189] odnotowali istotną różnicę częstości występowania zespołu metabolicznego rozpoznawanego według kryteriów *Adult Treatment Panel III* (ATP III) w grupie badanych z jawną niedoczynnością tarczycy (44%) w porównaniu z grupą chorych z subkliniką niedoczynnością tarczycy (35%) oraz grupą zdrowych (33%). Z kolei Ogbera i wsp. [190] obserwowali różnicę pod względem częstości występowania zespołu metabolicznego w badanej przez nich populacji na poziomie 40% w przypadku jawnej niedoczynności tarczycy i 42% w przypadku pacjentów z wolem guzkowym nietoksycznym, w porównaniu z częstością 28% w populacji ogólnej. Jeszcze większe różnice częstości występowania zespołu metabolicznego odnotowali Pangaluri i wsp. [191], stwierdzając jego obecność u 43,3% osób z nieleczoną subkliniką niedoczynnością tarczycy w stosunku do 6,6% u osób z prawidłowym stężeniem TSH. Była to jednak praca na niskiej liczebnie grupie badanych, wobec czego jej wyniki mogą być mniej miarodajne. Inni autorzy nie potwierdzili występowania tego typu zależności w swoich doniesieniach. Tehrani i wsp. [192], badając młode kobiety (18–45 lat), nie znalazł istotnych różnic w częstości występowania zespołu metabolicznego w grupie pacjentek z subkliniką niedoczynnością tarczycy (19%) w stosunku do kobiet z prawidłowym stężeniem TSH (16,8%), pomimo występowania pewnych różnic w wartościach poszczególnych składowych zespołu metabolicznego w tej populacji.

Różnice w obserwacjach zależności częstości występowania zespołu metabolicznego od czynności tarczycy nie ograniczały się jedynie do niej. Niejednoznaczne wnioski dotyczyły również problemu czy zmiany w wartości któregoś z komponentów zespołu metabolicznego mają kluczowe znaczenie we wzroście częstości występowania tego zespołu wraz z rosnącym stężeniem TSH. W cytowanych wyżej badaniach były to, odpowiednio, glikemia [190], obwód talii [189], stężenie triglicerydów, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze [191].

Podobnie, jak w przypadku jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy przedstawia się kwestia badań nad wpływem stężenia TSH na częstość występowania



zespołu metabolicznego u osób ze stężeniem TSH w zakresie wartości prawidłowych. W pracy Ruhla i wsp. [157] odnotowano, że osoby ze stężeniem TSH  $> 2,5 \mu\text{U/ml}$  miały 1,7-krotnie wyższe ryzyko występowania zespołu metabolicznego niż osoby ze stężeniem TSH  $< 2,5 \mu\text{U/ml}$ . W pracy Oha i wsp. [163], w której badano tylko młode kobiety (18–39 lat), również stwierdzono, że stężenie TSH  $> 2,5 \mu\text{U/ml}$  jest związane z 2-krotnie wyższym ryzykiem zespołu metabolicznego. Wyniki obu prac nie były jednoznaczne odnośnie tego, które z analizowanych parametrów, wchodzących w skład zespołu metabolicznego, decydują o obserwowanym wzroście jego częstości. Były to odpowiednio, tylko stężenie triglicerydów [157] lub łącznie stężenie triglicerydów, obwód talii oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze [163]. Shinkov i wsp. [193] porównywali różnice częstości występowania zespołu metabolicznego w czterech kwartylach zakresu normy TSH, przy czym za najniższy kwartył przyjmowano wartości  $0,39\text{--}0,96 \mu\text{U/ml}$ , za najwyższy zaś  $1,92\text{--}4,18 \mu\text{U/ml}$ . Analizowano dość liczną grupę osób, o dużej rozpiętości wiekowej (20–94 lata) i stwierdzono, że u osób ze stężeniem TSH w najwyższym kwartyle znacznie częściej występował zespół metaboliczny (34,9%), niż u tych ze stężeniem TSH w najniższym kwartyle (27%). Czynnikiemami decydującymi o wzroście częstości występowania zespołu metabolicznego były dyslipidemia pod postacią hipertriglicydemii oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL [193]. W swojej pracy Saleem i wsp. [164] korelował, podobnie jak wykonano to w badaniu własnym, liczbę dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego ze stężeniem TSH i potwierdził zależność typu liniowego pomiędzy wzrostem stężenia TSH a zwiększaniem się liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego w grupie osób zdrowych. Czynnikiemami decydującymi o występowaniu tej zależności były: stężenie triglicerydów w całej populacji oraz dodatkowo obwód talii i wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego u mężczyzn [164]. Z kolei Bakiner i wsp. [194], analizujący dość liczną grupę otyłych i z nadwagą, nie stwierdził zależności ani pomiędzy częstością występowania zespołu metabolicznego a stężeniem TSH, ani pomiędzy wartościami jego poszczególnych składowych a stężeniem TSH.

Prace analizujące częstość występowania zespołu metabolicznego lub jego komponentów w populacjach dziecięcych są nieliczne. W pracy Zhanga i wsp. [159] potwierdzono, że wartość TSH u dzieci z rozpoznanym zespołem metabolicznym była statystycznie istotnie wyższa niż u dzieci zdrowych. Stężenie TSH wpływało istotnie niekorzystnie na wartości składowych zespołu metabolicznego, takie jak obwód talii

oraz stężenie triglicerydów [159]. Z kolei Martucci i wsp. [195] analizowali grupę ponad 600 dzieci z nadwagą i otyłością oraz z prawidłową czynnością tarczycy. Nie stwierdzono występowania zespołu metabolicznego u dzieci z nadwagą, natomiast częstość występowania tego zespołu u otyłych wynosiła w tej grupie 7–8%. W grupie otyłych dzieci potwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy stężeniem TSH a występowaniem zespołu metabolicznego oraz pomiędzy stężeniem TSH a niekorzystnymi wartościami jego składowych – skurczowego ciśnienia tętniczego oraz składowych lipidogramu [195].

Ponieważ częstość występowania zespołu metabolicznego w badanej przez mnie populacji była niewielka, nie badałam zależności częstości występowania tego zespołu ze stężeniem TSH, tylko z liczbą obecnych dodatnich kryteriów. Potwierdziłam zależność typu liniowego pomiędzy stężeniem TSH a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego (według IDF 2007). Parametrami, w odniesieniu do których obserwowałam niekorzystną zmianę wraz ze wzrostem stężenia TSH są: wartości triglicerydów, ciśnienia rozkurczowego oraz obwodu talii. Zależności między zwiększeniem liczby spełnionych kryteriów zespołu metabolicznego a wzrostem stężenia TSH nie potwierdzono w analizie za pomocą regresji liniowej. Wszystkie te obserwacje są bardzo ważne z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz na tle przytoczonego piśmiennictwa, ponieważ analizowana grupa dzieci była odpowiednio liczna i reprezentatywna dla swojej populacji. Rozpiętość wieku badanych dzieci jest niewielka ( $14,1 \pm 0,12$  roku). Ponadto do tej pory analizę liczby spełnionych kryteriów zespołu metabolicznego w zależności od stężenia TSH mieszczących się w zakresie normy wykonano jedynie w odniesieniu do populacji dorosłych. W populacjach dziecięcych takich wzajemnych zależności nie badano. Podobnie jak w przypadku poszczególnych elementów zespołu metabolicznego, również w przypadku liczby spełnionych jego kryteriów, lub w przyszłości częstości jego występowania, konieczna będzie długofalowa obserwacja badanej grupy celem oceny jak te parametry będą się zmieniać wraz z wzrostem wieku. Ważne będzie również, jak te zmiany korelują z dynamiką zmian stężenia TSH w czasie.

**Czynność tarczycy a wartość długofalowego ryzyka sercowo-naczyniowego ocenionego przy użyciu algorytmu 30-letniego ryzyka według *Framingham Heart Study***

Podobnie jak w przypadku liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego, w analizie dotyczącej 30-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego według *Framingham Heart Study* (F30YRS) stwierdziłam wprost proporcjonalną zależność pomiędzy wartościami F30YRS a stężeniem TSH w analizie za pomocą funkcji RCS. Natomiast nie potwierdziłam tej zależności w analizie metodą regresji liniowej. U wszystkich badanych dzieci wartość F30YRS wynosiła <10%, czyli została określona jako ryzyko niskie. W analizie za pomocą funkcji RCS obserwowano nieznaczny wzrost ryzyka F30YRS wraz ze wzrostem stężenia TSH do wartości 2  $\mu\text{U/ml}$ . Powyżej tego progu krzywa ulegała spłaszczeniu.

Kalkulator F30YRS jest dostępny do oceny długofalowego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego od 2009 roku [109] i służy do oceny 30-letniego ryzyka tych schorzeń u młodych dorosłych. Za pomocą tego kalkulatora w badanej populacji nastolatków oceniono ich prawdopodobne ryzyko sercowo-naczyniowe w 45–50 roku życia, a więc w wieku, w którym ono w sposób naturalny dopiero zaczyna się zwiększać. W związku z tym, że kalkulator F30YRS jest nowym narzędziem oraz że opracowano go dla osób młodych ale w wieku 20 lat i więcej, w dostępnym piśmiennictwie nie ma analiz z jego wykorzystaniem u młodzieży. Istnieje natomiast kilka doniesień, w których ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych oceniano w kontekście czynności tarczycy. W części z nich kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego według *Framingham Heart Study* wykorzystano do stratyfikacji ryzyka w poszczególnych grupach chorych. Jednym z parametrów uwzględnianych przez model F30YRS jest palenie osoby dla której określa się ryzyko sercowo-naczyniowe. W analizowanej przeze mnie populacji palenie potwierdziło jedynie 6% badanych natomiast połowa potwierdziła narażenie na bierne palenie w domu. A więc również bierne palenie może wpływać na wartości ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie, co nie zostało uwzględnione ze względu na konstrukcję modelu F30YRS.

W badaniu McQuade'a i wsp. z 2011 roku [196] wykazano związek jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy z częstszym występowaniem choroby wieńcowej, zwiększeniem 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego według *Framingham Heart Study* (F10YRS) oraz globalnej śmiertelności z wszystkich przyczyn. Badanie to przeprowadzono na dużej liczebnie grupie chorych, ale była to populacja obciążona wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, częściowo nieskutecznie leczona z powodu niedoczynności tarczycy

[196]. Z kolei badanie So i wsp. z 2014 roku [197] pokazało wyniki przeciwne. Oceniano grupę osób starszych, >60. roku życia, i potwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem TSH a wartością ryzyka 10-letniego według *Framingham Heart Study* [197]. Podobnie w badaniu Choi i wsp. z 2007 roku, które dotyczyło kobiet powyżej 55. roku życia, stwierdzono brak różnic zarówno w zakresie wartości ryzyka sercowo-naczyniowego według *Framingham Heart Study*, jak i brak wpływu na wartości poszczególnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego pomiędzy grupą kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy a grupą kobiet ze stężeniem TSH w zakresie prawidłowych wartości [198].

Inni autorzy także badali potencjalny wpływ gorszej czynności tarczycy na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, ale przy użyciu innych narzędzi niż *Framingham Heart Study*. Niektórzy z nich obserwowali zależność pomiędzy wyższymi wartościami TSH a wzrostem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Imaizumi i wsp. z 2004 roku [199] wykazali związek pomiędzy występowaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy a częstością choroby niedokrwiennej serca i w związku z tym potencjalnym zwiększeniem śmiertelności globalnej u mężczyzn. Z kolei Walsh i wsp. w pracy z 2005 roku [200], ostrożnie wnioskuje, że subkliniczna niedoczynność tarczycy może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. W badanej przez nich grupie wykazano statystycznie istotne różnice częstości występowania choroby wieńcowej, zaś ryzyko zgonu z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego było 1,5 razy wyższe, a incydentów w przebiegu choroby wieńcowej – 1,7 razy więcej w grupie z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Iervasi i wsp., w pracy z 2007 roku [201], zauważyli, że łagodna dysfunkcja tarczycy jest związana z 2-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. W przekrojowym badaniu Rodondiego i wsp. z 2010 roku [202], poświęconym analizie danych z 7 niezależnych grup pacjentów (zróżnicowanych pod względem pochodzenia i rasy) obserwowanych prospektywnie, wykazano, że subkliniczna niedoczynność tarczycy wiąże się ze wzrostem ryzyka incydentów wieńcowych w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz zwiększeniem śmiertelności.

W badanej grupie młodzieży, u wszystkich uczniów ryzyko sercowo-naczyniowe zostało określone jako niskie. Średni wiek, powyżej którego ryzyko

incydentów sercowo-naczyniowych oraz związanej z nimi śmiertelności wyraźnie wzrasta, mieści się dla badanej kohorty powyżej progu 30-letniego szacowania, a tylko taką możliwość daje algorytm i kalkulator F30YRS. Prospektywna obserwacja opisywanej grupy byłaby bardzo interesująca, aby sprawdzić jak zmienia się w ich przypadku ryzyko sercowo-naczyniowe w dłuższej perspektywie czasu. Ponowna kalkulacja ryzyka przy pomocy F30YRS dla tej populacji za lat 10 (a więc u 25-latków) oraz za lat 20 (u 35-latków) przyniosłaby z pewnością ważne i interesujące wnioski, jak to ryzyko zmienia się zależnie od czynności tarczycy. Możliwe byłoby wtedy zaplanowanie interwencji i odpowiedź na pytanie, czy – podobnie jak w przypadku pojedynczych czynników ryzyka – wyrównanie czynności tarczycy w obserwacji długoterminowej niweluje, czy też nie, negatywny wpływ wyższych wartości TSH w okresie rozwoju na ryzyko sercowo-naczyniowe.

### **Ograniczenia badania**

1. Z powodu ograniczeń finansowych w pracy nie oznaczano miana przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy krwi, a więc nie ma danych na temat ewentualnego współistnienia nierozpoznanej choroby autoimmunologicznej tarczycy u badanych przez nas uczniów.
2. Badanie będące przedmiotem niniejszej rozprawy było elementem programu badań przesiewowych i z tego powodu nie wykonywano badań weryfikujących stan pokwitaniowy u badanych dzieci, co mogłoby mieć znaczenie dla oceny czynności tarczycy, zwłaszcza u dziewcząt.
3. Nie brano pod uwagę wywiadu rodzinnego w kierunku chorób tarczycy ponieważ nie było możliwości uzyskania wiarygodnych informacji na temat historii rodzinnej chorób tarczycy od obojga rodziców.
4. F30YRS to jedno z narzędzi wykorzystywanych do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych dorosłych. Jego wartości predykcyjnej nie wykorzystywano dotąd u młodzieży, ale z uwagi na brak innych narzędzi predykcyjnych testowanych u młodzieży, oraz unikalny w piśmiennictwie charakter F30YRS i brak możliwości przeprowadzenia prospektywnej obserwacji zdecydowano o jego zastosowaniu.

## **Podsumowanie**

W grupie badanych dzieci ze stężeniem TSH w zakresie normy, obserwuje się wyraźny trend wskazujący na wpływ czynności tarczycy, mierzonej jako stężenie TSH, na występowanie niekorzystnych wartości pojedynczych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak wyższe BMI, rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz składowe lipidogramu. W konsekwencji, pomimo młodego wieku badanych, zarysowuje się u nich tendencja do rozwinięcia się w przyszłości negatywnych zmian, w tym rozwoju zespołu metabolicznego oraz podwyższonego globalnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należy podkreślić, że dla parametrów, dla których potwierdzono istotne statystycznie zależności od stężenia TSH, obserwowano zależność typu liniowego (stały, liniowy wzrost parametru wraz ze wzrostem stężenia TSH). W wykonanych analizach nie stwierdzono natomiast zależności typu nieliniowego, np. o charakterze rosnącej funkcji wykładniczej. Nie stwierdzono również wyraźnego progu w zakresie obecnie obowiązującej normy stężenia TSH, powyżej którego zwiększałoby się co najmniej kilka badanych parametrów. Uzyskane wyniki nie dostarczają zatem argumentów za obniżeniem progu górnej granicy prawidłowych wartości TSH w zakresie obecnie uznawanej normy. Być może, byłoby to korzystne z punktu widzenia przyszłego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, ale wyniki wykonanych analiz pozostawiają to pytanie otwartym. By w pełni udokumentować i ocenić wpływ czynności tarczycy na wartości czynników ryzyka, zespół metaboliczny oraz globalne ryzyko sercowo-naczyniowe u młodzieży należałoby zaplanować i przeprowadzić wieloletnie prospektywne badanie tej kohorty demograficznej.

## 6. WNIOSKI:

1. W badanej kohorcie nastolatków wartości czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak BMI, obwód talii, ciśnienie rozkurczowe, cholesterol całkowity i triglicerydy dodatnio korelują z czynnością tarczycy mierzoną jako stężenie TSH.
2. W zakresie wartości referencyjnych TSH (0,34–4,94  $\mu\text{U/ml}$ ) nie stwierdzono uginania się analizowanych krzywych RCS z trzema punktami węzłowymi dla żadnego z badanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Uzyskane krzywe mają przebieg zbliżony do liniowego, co na obecnym etapie analiz nie pozwala kwestionować zakresu normy TSH w tej grupie wiekowej.
3. Obserwowane różnice wartości analizowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od stężenia TSH są w badanej grupie młodzieży niewielkie.
4. W analizie metodą regresji liniowej nie wykazano istotnej zależności TSH i 30-letniego ryzyka wg. *Framingham Heart Study*, ani liczby dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego, zaś w ocenie przy pomocy funkcji sześcienniej sklejaney dla tych zależności nie stwierdzono uginania się krzywych. Trend dotyczący związku TSH i tych parametrów obecny w analizie przy użyciu funkcji RCS wskazuje na potrzebę wykonania badań obserwacyjnych o charakterze prospektywnym.

## 7. PIŚMIENICTWO

1. Larsen Reed P., Davies T.F., Schlumberger M.J., Hay I.D. Chapter 10: Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patient with thyroid disorders. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. (red.)Williams textbook of endocrinology. 11th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2008: 300–304
2. Larsen Reed P., Davies T.F., Schlumberger M.J., Hay I.D. Chapter 10: Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patient with thyroid disorders. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. (red.)Williams textbook of endocrinology. 11th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2008: 311–312
3. Wu Y., Xu B., Koenig R.J. Thyroid hormone response element sequence and the recruitment of the retinoid X receptors for thyroid hormone responsiveness. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 3929–3936
4. Keijzer R, Biomaart P.J, Laruyere W.T, Vermeulen J.L, Doulabi B.Z, Bakker O, Tibboel D, Lamers W.H. Expression of thyroid hormone receptors A and B in developing rat tissues; evidence for extensive postranscriptional regulation. *Journal of Molecular Endocrinology* 2007 May; 38(5):523-535.
5. Zhu X.G., Hanover J.A., Hager G.L., Cheng S.Y. Hormone-induced translocation of thyroid hormone receptors in living cells visualised using a receptor green fluorescent protein chimera. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 27 058–27 063
6. Leonard J.L., Farwell A.P. Thyroid hormone regulated actin polymerisation in the brain. *Thyroid* 1997; 7: 147–151
7. Yonkers M.A., Ribera A.B. Sensory neuron sodium current requires nongenomic actions of thyroid hormone during development. *J. Neurophysiol.* 2008; 100: 2719–2725
8. Potthoff O., Dietzel D. Thyroid hormone regulates currents in cultured hippocampal neurons from postnatal rats. *Proc. Biol. Sci.* 1997; 264: 367–373.
9. Harper M.E., Seifert E.L. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid* 2008; 18: 145–156
10. Davies F.B., Davies P.J., Blas S.D. Role of calmoduline in thyroid hormone stimulation in vitro of human erythrocyte Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity. *J. Clin. Invest.* 1983; 71: 579–586
11. Davies P.J., Davies F.B., Mousa S.A. Thyroid hormone induced angiogenesis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2009; 5: 12–16
12. Lin H.Y., Tang H.Y., Shih A., Keating T., Cao G., Davies P.J., Davies F.B. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids* 2007; 72: 180–187
13. Davies F.B., Tang H.Y., Shih A., Keating T., Lansing L., Hercbergs A., Fenstermaker F.A., Mousa A., Mousa S.A., Davies P.J., Lin H.Y. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 7270–7275
14. Basset J.H., Williams G.R. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008; 43: 418–426
15. Schlesinger S., MacGillivray M.H., Munchauer R.W. Acceleration of growth and bone maturation in childhood thyrotoxicosis. *J. Pediatr.* 1973; 83: 233–236
16. Dhanwal D.K. Indian thyroid disorders and bone mineral metabolism. *J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (supl. 2): 107–112



17. Abu E.O., Bord S., Horner A., Chatterjee V.K., Compston J.E. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21: 137–142
18. Barnard J.C., Williams A.J., Rabier B., Chassande O., Samarut J., Cheng S.Y., Duncan-Bassett J.H., Graham R. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 5568–5580
19. Stephens D.A., Hasserjian R.P., Robson H., Siebler T., Shalet S.M., Williams G.R. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 2431–2442
20. Stevens D.A., Harvey C.B., Scott A.J., O'Shea P.J., Barnard J.C., Williams A.J., Brady G., Samarut J., Chassande O., Williams G.R. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone. *Mol. Endocrinol.* 2003; 17: 1751–1766
21. Abe E., Marians R.C., Yu W., Wu X.B., Ando T., Li Y. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell* 2003; 115: 151–162
22. Tsai J.A., Janson A., Bucht E., Kindmark H., Marcus C., Stark A., Zemack H.R., Topping O. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 74: 486–491
23. Duncan-Bassett J.H., Williams A.J., Murphy E., Boyde A., Howell P.G.T., Swinhoe R., Archanco M., Flamant F., Samarut J., Costagliola S., Vassart G., Weiss R.E., Refetoff S., Williams G.R. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol. Endocrinol.* 2008; 22: 501–512
24. Flores-Delgado G., Marsch-Moreno M., Kuri-Harcuch W. Thyroid hormone stimulates adipocyte differentiation of 3T3 cells. *Mol. Cell. Biochem.* 1976; 76: 35–43
25. Levacher C., Sztalryd C., Kinebanyan M.F., Picon L. Effects of thyroid hormones on adipose tissue development in Sherman and Zucker rats. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (1 Pt 1): C50–C56
26. Blennemann B., Leahy P., Kim T.S., Freake H.C. Tissue-specific regulation of lipogenic mRNA by thyroid hormone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1995; 110: 1–8
27. Gharbi-Chihi J., Facchinetti T., Berge-Lefranc J., Bonne J., Toresani J. Triiodothyronine control of ATP-citrate lyase and malic enzyme during differentiation of a murine preadipocyte cell line. *Horm. Metab. Res.* 1991; 23: 423–427
28. Openheimer J.H., Schwartz H.L., Lane J.T., Thompson M.P. Functional relationship of thyroid-hormone-induced lipogenesis, lipolysis and thermogenesis in the rat. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 125–132
29. Larkin S., Mull E., Miao W., Pittner R., Albrandt K., Moore C., Young A., Denaro M., Beumont K. Regulation of the third member of uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 241: 222–227
30. Silva J.E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 435–464
31. Obregon M.J., Calvo R., Hernandez A., Esconar del Rey F., Escobar Morreale de Escobar G. Regulation of uncoupling protein messenger ribonucleic acid and 5' deiodinase activity by thyroid hormones in fetal brown adipose tissue. *Endocrinology* 1996; 137: 4721–4729

32. Klein I., Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1998; 27: 51–62
33. Silva J.E., Bianco S.D. Thyroid-Adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* 2008; 18: 157–165
34. Lee S., Privalsky M.L. Heterodimers of retinoic acid receptors and thyroid hormone receptors display unique combinatorial regulatory properties. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 863–878
35. Kahaly G.J, Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005 August; 26(5) : 704-728
36. Huang W, Xu J, Jing F, Cheng W.B, Gao L, Yuan H.T, Zhao J.J. Functional thyrotropin receptor expression in the ventricle and the effects of ventricular BNP secretion. *Endocrine* 2014 Jun; 46(2):328-339
37. Morkin E., Edwards J.D., Tsika R.W., Bahl J.J., Flink I.L. Regulation of human cardiac myosin heavy chain gene expression by thyroid hormone. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 308: 143–147
38. Danzi S., Klein I. Posttranscriptional regulation of myosine heavy chain expression in the heart by triiodothyronine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H455–H460
39. Shenoy R., Klein I., Ojamaa K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 28: H1690–H1696
40. Kobori H., Ichihara A., Suzuki H., Takenaka T., Miyashita Y., Hayashi M., Saruta T. Role of renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy induced in rats by hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (2 Pt 2): H593–H599
41. Mizuma H., Murakami M., Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circulation Res.* 2001; 88: 313–318
42. Carillo-Sepulveda M.A., Ceravolo G.S., Fortes Z.B., Carvahlo M.H., Tostes R.C., Laurindo F.R., Webb R.C., Baretto-Chaves M.L. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 2010; 85: 560–570
43. Van Steernberg W., Fevery J., De Vos R., Leyten R., Heirweg K.P., De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989; 9: 314–321
44. Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 919–921
45. Thompson P., Strum D., Boehm T., Wartofski L. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Mil. Med.* 1978; 143: 548–551
46. Doran G.R. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxedema. *JR Soc. Med.* 1978; 71: 189–194
47. Choudhary A.M., Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999; 29: 18–21
48. Leonard J.L., Rosenberg I.N. Subcellular distribution of 5' deiodinase in the rat kidney: a plasma membrane location. *Endocrinology* 1978; 103: 274–280
49. Bradley S.E., Coehlo J.B., Sealey J.E., Edwards K.D., Stephan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. *Life Sci.* 1982; 30: 633–639
50. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y., Hayashi M., Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J. Endocrinol.* 1998; 159: 9–14

51. Kobori H., Hayashi M., Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element. *Hypertension* 2001; 37: 99–104
52. Manetti L., Pardini E., Genovesi M., Campori A., Grasso L., Morselli L.L., Lupi I., Pellergrini G., Bartalena L., Bogazzi F., Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 346–349
53. Mariani L.H, Berns J.S. The renal manifestations of thyroid disease. *JASN* 2012 January;23(1):22-26
54. Michael U.F., Barenberg R.L., Chavez R., Vamonde C.A., Papper S. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 1405–1412
55. Nikrodhanond A.A., Ortiga-Carvahlo T.M., Shibusawa N., Hashimoto K., Liao X.H., Refetoff S., Yamada M., Mori M., Wondisford F.E. Dominant role of the thyrotropin-releasing hormone hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 5000–5007
56. Martial J.A., Seeburg P.H., Guenzi D., Goodman H.M., Baxter J.D. Regulation of growth hormone gene expression: synergistic effects of thyroid and glucocorticoid hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74: 4293–4295
57. Chomczyński P., Soszyński P.A., Frohman L.A. Stimulatory effect of thyroid hormone on growth hormone gene expression in a human pituitary cell line. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 281–285
58. Rivkees S.A., Bode H.H., Crawford J.D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 599–602
59. Wood D.F., Docherty K., Ramsden D.B., Shennan K.I., Sheppard M.C. Thyroid status effects the regulation of prolactin mRNA accumulation by triiodothyronine nad thyrotropin-releasing hormone in cultured rat anterior pituitary cells. *J. Endocrinol.* 1987; 115: 497–503
60. Sharma N., Baliarsingh S., Kaushik G.G. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile woman. *Clin. Lab.* 2012; 58: 805–810
61. Tohei A. Studies on the functional relationship between thyroid, adrenal and gonadal hormones. *J. Reprod. Dev.* 2004; 50: 9–20
62. Contempre B.J.E., Calvo R., Jurkovic D., Campbell S., de Escobar G.M. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1719–1722
63. Zoeller R.T., Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J. Neuroendocrinol.* 2004; 16: 809–818
64. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H., Eastman C.J., Lazarus J.H., Luton D., Mandel S.J., Mestman J., Rovet J., Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2543–2565
65. Haddow J.E, Palomaki G.E, Allan W.C, Williams J.R, Knight G.J, Gagnon J, O’Heir C.E, Mitchell M.L, Hermos R.J, Waisbren S.E, Faix J.D, Klein R.Z. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 549–555

66. Pop J.V., Kuijpers J.L., van Baar A.L., Verkerk G., van Son M.M., de Vijlder J.J., Vulsmas T., Wiersinga W.M., Drexhage H.A., Vader H.L. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin. Endocrinol.* 1999; 50: 149–155
67. Man E.B., Jones W.S., Holden R.H., Mellits E.D. Thyroid function in human pregnancy. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 111: 905–916
68. Man E.B., Brown J.F., Serrunian S.A. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits in progeny. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1991; 21: 227–239
69. Klein R.Z., Sargent J.D., Weisbren S.E., Haddow J.E., Mitchell M.L. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J. Med. Screen.* 2001; 8: 18–20
70. Vulsmas T., Gons M.H., de Vijlder J.J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 13–16
71. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm. Res.* 1987; 26: 12–27
72. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E., McIntire D.D., Byrd W., Leveno K.J., Cunningham F.G. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 239–245
73. Allan W.C., Haddow J.E., Palomaki G.E., Williams J.R., Mitchell M.L., Hermos R.J., Faix J.D., Klein R.Z. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J. Med. Screen.* 2000; 7: 127–130
74. Davis L.E., Leveno J.K., Cunningham F.G. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72: 108–112
75. Leung A.S., Millar L.K., Koonings P.P., Montoro M., Mestman J.H. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81: 349–353
76. Velkeniers B., Meerhaeghe A., Poppe K., Unuane D., Tournaye H., Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in woman with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and metaanalysis of RCTs. *Hum. Reprod. Update* 2013; 19: 251–258
77. Stagnaro- Green. A. Maternal Thyroid disease and preterm delivery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 .Vol. 94, no. 5, pp. 21-25
78. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatric Drugs* 2003; 5(3) 141-9
79. Rastogi M.V, La Franchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010; 5: 17
80. Brown R.S, Rozdział 5: Gruczoł tarczowy. *Brook Ch. G. D., Brown R.S. Endokrynologia Pediatria*., wyd. I polskie, red. M.Szalecki. 2013 , 96-113
81. Snodgrass R, Chapter 17: Neurologic Manifestations of systemic disease. *Menkes J.H, Sarnat H.B, Maria B.L Textobook of child neurology, 5th edn. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 907- 909*
82. Francois M, Bonfils P, Leger J, Czermichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *Journal of Pediatrics* 1994 March; 124(3) 444-6

83. Rovet J.F, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 105: 515-522
84. Derksen-Lubsen G, Verkerk P.H. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatric research* 1996March;39(3):561-6.
85. Weber G, Vigone M.C, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003 March; 16 suppl.2: 253-7
86. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollias A., Tsegka K., Peppas M., Alevizaki M., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Nikzas D., Tountas N., Economopoulos T., Raptis S.A., Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 785–790
87. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M., Alevizaki M., Tzegka K., Lambadiari V., Mitrou P., Boutati E., Kollias A., Economopoulos T., Raptis S.A., Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 625–630
88. Potenza M., Via M.A., Yanagisawa R.T. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 254–262
89. Klievrik L.P., Janssen S.F., Van Riel A., Foppen E., Bisschop P.H., Serlie M.J., Boelen A., Ackermans M.T., Sauerwein H.P., Fliers E., Kalsbeek A. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 5966–5971
90. Feng X., Jiang Y., Meltzer P., Yen P.M. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 947–955
91. Park E.A., Jerden D.C., Bahouth W. Regulation of phosphoenolpyruvatecarboxikinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter. *Biochem. J.* 1995; 309 (Pt 3): 913–919
92. Peppas M., Betsi G., Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J. Lipids* 2011; 2011: 575840
93. Winstein S.P., O’Boyle E., Fisher M., Haber R.S. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology* 1994; 135: 649–654
94. Mitrou P., Boutati E., Lambadiari V., Tsegka A., Raptis A.E., Tountas N., Economopoulos T., Raptis S.A., Dimitriadis G. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF $\alpha$ . *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 121–126
95. Saffari B., Ong J.M., Kern P.A. Regulation of adipose tissue lipoprotein lipase gene expression by thyroid hormone in rats. *J. Lipid Res.* 1992; 33: 241–249.
96. Silva J.E. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 205–213
97. Ichikawa A., Matsumoto H., Sakato N., Tomita K. Effect of thyroid hormones on epinephrine-induced lipolysis in adipose tissue in rats. *J. Biochem.* 1971; 69: 1055–1064

98. Gagnon A.M., Antunes T.T., Ly T., Pongsuwan P, Gavin C., Lochnan H.A., Sorisky A. Thyroid stimulating hormone stimulates lipolysis in adipocytes in culture and raises serum free fatty acid levels in vivo. *Metabolism* 2010; 59: 547–553
99. Feng X., Jiang Y., Meltzer P., Yen P.M. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 947–955
100. Jansen M.S., Cook G.A., Song S., Park E.A. Thyroid hormone regulates carnitine palmitoyltransferase 1 $\alpha$  gene expression through elements in the promoter and first intron. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 34 989–34 997
101. Shunbin X., Chirala S.S., Hsu M.H., Wakil S.J. Identification of thyroid hormone response elements in the human fatty acid synthase promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 12 260–12 265. Solberg H.E., Peticlerk C. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *Clin. Chim. Acta* 1988; 177: S1–S12
102. Simonet W.S., Ness G.C. Transcriptional and posttranscriptional regulation of rat and hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase by thyroid hormones. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 12 448–12 453
103. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation of cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 34 114–34 118
104. Berti J.A., Amaral M.E., Boschero A.C., Nunes V.S., Harada L.M., Castilho L.N., Oliveria H.C.F. Thyroid hormone increases plasma cholesteryl ester transfer protein activity and plasma high-density lipoprotein removal rate in transgenic mice. *Metabolism* 2001; 50: 530–536
105. Prieur X., Huby T., Coste H., Schaap F.G., Chapman M.J., Rodriguez J.C. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 27 533–27 543
106. Promoting cardiovascular health in the developing world: A critical challenge to achieve global health. Fuster V., Kelly B.B. (red.). Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease. National Academies Press (UD), National Academies Press, Washington D.C 2010; 1-373
107. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S., Puska P., Norving B. (red.). World Health Organisation (in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organisation), Geneva 2011; 1-114
108. Piepoli M.F, Hoes A.W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A.L, Cooney M.T, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall M.S, Hobbs F.D.R, Lochen M.R, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter D.J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Van Der Bort H.B, Van Dis I, Verschuren W.M.M.  
The sixth Joint Taskforce of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.  
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.  
*European Heart Journal* 2016; 37:2315-2381.

109. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Larson M.G., Massaro J.M., Vasan R.S. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 3078–3384
110. Wayne P.A. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory. Approved guideline – second edition. Clinical Laboratory and Standards Institute. Document C 28-A2. 2000: 13–22
111. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Variation of thyroid function tests in patients with stable, untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008; 18: 303–308
112. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the united states population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 87: 489–499
113. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F., LiVosli V.A., Nicollisire P., John R., Ruf J., Smyth P.P., Spencer C.A., Stokigt J.R. Laboratory medicine practice guidelines. *Thyroid* 2003; 13: 3–126
114. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200–1235
115. Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Kopecky K.J. Thyrotropin levels in a population with no clinical, auto-antibody or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1224–1230
116. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E.N., Soldin O.P., Sullivan S., Wiersinga W.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125
117. Spencer C. Contemporary issues in thyroid disease measurements. *AACC Expert*. Dostęp 7.08.2009
118. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur. Thyroid J.* 2014; 3: 76–94
119. Kaptein E.M., Spencer C.A., Kamiel M.B., Nicoloff J.T. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 387–393
120. Lawson E.A., Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2008; 4: 407–414.
121. Wong E.T., Bradley S.G., Schultz A.L. Elevations of thyroid stimulating hormone during acute non-thyroidal illness. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 873–875
122. Abdullatif H.D., Ashraf A.P. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr. Pract.* 2006; 12: 572

123. Halsall D.J., English E., Chatterjee V.K. Interference from heterophilic antibodies on TSH assays. *Ann. Clin. Biochem.* 2009; 46: 345–346
124. Baskin H.J., Cobin R.H., Duick D.S., Gharib H., Guttler R.B., Kaplan M.M., Segal R.L.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2002; 8: 457–469
125. Jonklaas J, Bianco A.C, Bauer A.J, Burman K.D, Cappola A.R, Celi F.S, Cooper D.S, Kim, B.W, Peeters R.P, Rosenthal S.M, Sawka A.M. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014 December;24(12): 1670-751.
126. Ostrowska-Nawarycz L., Krzyżaniak A., Stawińska-Witoszyńska B., Krzywińska-Wiewiórowska M., Szilagyi-Pągowska I., Kowalska M., Krzych Ł., Nawarycz T. Percentile distributions of waist circumference for 7–19 year old Polish children and adolescents. *Obes. Rev.* 2010; 11: 281–288
127. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arsalanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S.; The International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. An IDF Consensus report. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 299–306
128. Desquilbet L., Mariotti F. Dose-response analysis using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat. Med.* 2009; 29: 1037–1057
129. Hirugotu A. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* 1974; 19: 716–723
130. Loyd-Jones D.M. Risk prediction in cardiovascular medicine. *Circulation* 2010; 121: 1768–1777
131. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1219–1224
132. Saito I., Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994; 23: 379–386
133. Streeten D.H.P., Anderson G.H., Howland T., Chiang R., Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. *Hypertension* 1988; 11: 78–83
134. Fletcher A.K., Weetman A.P. Hypertension and hypothyroidism. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 79–82
135. Fommei E., Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1996–2000
136. Dernelis J., Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am. Heart J.* 2002; 143: 718–724
137. Dernelis J., Panaretou M. Aortic stiffness in an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45: 426–431
138. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens. Res.* 2011; 34: 1098–1105
139. Inal S., Karakoc M.A., Kan E., Ebnic F.A., Toruner F.B., Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Endokrynol. Pol.* 2012; 63: 97–103



140. Duan Y., Wang X., Peng W., Feng Y., Tang W., Wu X., Mao X., Bo R., Li W., Chen J., Qin Y., Liu C., Liu C. Gender specific associations between subclinical hypothyroidism and blood pressure in chinese adults. *Endocrinology* 2009; 36: 438–444
141. Ye Y., Xie H., Zeng Y., Zhao X., Tain Z., Zhang S. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure – a meta-analysis of observational studies. *Endocr. Pract.* 2014; 20: 150–158
142. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O’Leary P., Leedman P.J., Feddema P., Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community based study. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65: 486–491
143. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid stimulating hormone concentration within the reference range: a population based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 841–845
144. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11 year follow-up of the HUNT Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169: 73–82
145. Ittermann T., Tiller D., Meisinger C., Agger C., Nauck M., Rettig R., Hofman A., Jorgensen T., Linneberg A., Wittemann J.C., Franco O.H., Greiser K.H., Werdan K., Doring A., Kluttig A., Stricker B.H., Vozke H. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid* 2013; 23: 955–963
146. Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø Study. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 932–936
147. Boekholdt S.M., Tital S.M., Wiersinga W.M., Chatterjee K., Basart D.C., Luben R., Wareham N.J., Khaw K.T. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin. Endocrinol.* 2010; 72: 404–410
148. Viera A.J., Neutze D.M. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am. Fam. Physician* 2010; 82: 1471–1478
149. Ittermann T., Thamm H., Wallascowski H., Rettig R., Volzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 828–834
150. Chen H., Xi Q., Zhang H., Song B., Liu X., Mao X., Li J., Shen H., Tang W., Zhang J., Wang Z., Duzan Y., Liu C. Investigation of thyroid function and blood pressure in school-aged children without overt thyroid disease. *Endocrine* 2012; 41: 122–129
151. Kim H.S., Park H.S., Cho S., Baik S.J., Park B.H., Lee H.A. The association of thyroid dysfunction and blood pressure in Korean children. *ESPE Abstracts* 2014-P-D-3-2-987
152. Aypak C., Turedi O., Yuce A., Gorpeliglu S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level in nutritionally obese children and metabolic co-morbidity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 26: 703–708
153. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008; 18: 141–144
154. Brent G.A, Reed Larsen P, Davies T.F, Chapter 12: Hypothyroidism and thyroiditis. *Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. (red.). Williams textbook of endocrinology. 11th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2008: 380–384.*

155. Fox C.S., Pencina M.J., D'Agostino R.B., Murabito J.M., Seely E.W., Pearce E.N., Vasan R.S. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 587–592
156. Wang J., Ma X., Qu S., Li Y., Han L., Sun X., Li P., Liu X., Xu J. High prevalence of subclinical thyroid dysfunction and the relationship between thyrotropin levels and cardiovascular risk factors in residents of the coastal area of China. *Exp. Clin. Cardiol.* 2013; 18: e13–e20
157. Ruhla S., Weickert M., Arafat A., Osterhoff M., Isken F., Spranger J., Schofl C., Pfeiffer A., Mohling M. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2010; 72: 696–701
158. Nyrnes A., Jorde R., Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 100–105
159. Zhang J., Jiang R., Li L., Li P., Li X., Wang Z., Li L., Teng W. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 289503
160. Grandone A., Santoro N., Coppola F., Calabro P., Perrone L., Miraglia del Guidice E. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr. Disord.* 2010; 10: 8
161. Garduno-Garcia J., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G., Padilla Mendoza E., Mehta R., Arellano-Campos O., Choza R, Sauque L., Garay-Sevilla M.E., Malacara J.M., Gomez-Perez F.J., Aguilar-Salinas C.A. Thyrotropin and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 273–278
162. Mamtami M., Kulkarni H., Dyer T.D., Almasy L., Mahaney M.C., Duggirala R., Comuzzie A.G., Samollow P.B., Blangero J., Curran J.E. Increased waist circumference is independently associated with hypothyroidism in Mexican Americans: replicative evidence from two large, population-based studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014; 14: 46
163. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J. Intern. Med.* 2013; 28: 180–186
164. Saleem M.S., Shirwany T.A.K., Khan K.A. Relationship of thyroid-stimulating hormone with metabolic syndrome in a sample of euthyroid pakistani population. *J. Ayoub Med. Coll. Abbottabad* 2011; 23: 63–68
165. Ortega-Carvalho T.M., Oliveira K.J., Soares B.A., Pazos-Moura C.C. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies. *J. Endocrinol.* 2002; 174: 121–125
166. Friis T., Pedersen L.R. Serum lipids in hyper and hypothyroidism before and after treatment. *Clin. Chim. Acta* 1987; 162: 155–163
167. Regmi A., Shah B., Rai B.R., Pandeya A. Serum lipid profile in patients with thyroid disorders in central Nepal. *Nepal Med. Coll. J.* 2010; 12: 253–256
168. Dipankar S.P., Mali B.Y., Borade N.G., Patwardhan M.H. 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
169. Xu C., Yang X., Liu W., Yuan H., Yu C., Gao L., Zhao J. Thyroid stimulating hormone, independent of thyroid hormone, can elevate the serum total

- cholesterol level in patients with coronary heart disease: a cross-sectional design. *Nutri. Metab. (Lond.)* 2012; 9: 44
170. Salehidoost R., Aminorroaya A., Iraj B., Amini M. The impact of acute hypothyroidism on lipid levels in athyreotic patients. *J. Res. Med. Sci.* 2012; 17: 724–727
  171. Thomson G.R., Soutar A.K., Spengel F.A., Jadhav A., Gavigan S.J., Myant S.B. 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
  172. Kuusi T., Saarinen P., Nikkila E.A. Evidence for the role of the hepatic endothelial lipase in the metabolism of the plasma high density lipoprotein 2 in man. *Atherosclerosis* 1980; 36: 589–593.
  173. Santamarina-Fojo S., Gonzales-Navarro H., Freeman L., Wagner E., Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1750–1754
  174. National Cholesterol Education Program (NCEP) on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421
  175. Abbas J.M., Chakraborty J., Akanji A.O., Doi S.A. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr. J.* 2008; 55: 381–389
  176. Kim S.C., Kang J.G., Lee S.J., Ihm S.H., Yoo H.J., Nam J.S., Ahn C.W., Kim K.R. Relationship of low density lipoprotein particle size to thyroid function status in Koreans. *Clin. Endocrinol.* 2009; 71: 130–136
  177. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 53–61
  178. Geng H., Zhang X., Wang C., Meng Z., Zhao M., Yu C., Zhang B., Wang Y., Ban B., Zhao J. Even mildly elevated TSH is associated with atherogenic lipid profile in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. *Endocr. Res.* 2015; 40: 1–7
  179. Laway B.A., War F.A., Shah S., Misgar R.A., Kotwal S.K. Alterations of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014; 12: e17496
  180. Mahmoud A.H., Abbas M.M. Association between TSH within the reference range and lipid concentrations in healthy Egyptians. *Isotope and Radiological Research* 2010; 42: (supl. 2): 1483–1492
  181. Wang F., Tan Y., Wang C., Zhang X., Zhao Y., Song X., Zhang B., Guan Q., Xu J., Zhang J., Zhang D., Lin H., Yu C., Zhao J. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2724–2731
  182. Nader S.C., Bahn R.S., Johnson M.D., Weaver A.L., Singh R., Kumar S. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid* 2010; 20: 1333–1339
  183. Cerbone M., Capalbo D., Wasniewska M., Mattace Raso G., Alfano S., Meli R., De Luca F., Salerno M. Cardiovascular risk factors in children with long-

- standing, untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 2697–2703
184. Lazar R.B.D., Frumkin E., Battat E., Lebenthal Y., Philip M., Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1678–1682
  185. Rochon C., Tauveron I., Dejax C., Benoit P., Capitan P., Fabricio A., Berry C., Champredon C., Thieblot P., Grizard J. Response of glucose disposal to hyperinsulinemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin. Sci.* 2003; 104: 7–15
  186. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., Koukkou E., Tzanela M., Thalassinou N., Raptis S.A. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4930–4937
  187. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollias A., Tsegka K., Peppas M., Alevizaki M., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Nikzas D., Tountas N., Economopoulos T., Raptis S.A., Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 785–790
  188. Radhakrishnan N., Vliet M., Von Rosenstiel I.A., Weijer O., Beijnen J.H., Brandjes D.P., Diamant M. Increasing thyroid-stimulating hormone is associated with impaired glucose metabolism in euthyroid obese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 26: 531–537
  189. Erdogan M., Canataroglu A., Ganidagli S., Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinical and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J. Endocrinol. Invest.* 2011; 34: 488–492
  190. Ogbera A.O., Kuku S., Dada O. The metabolic syndrome in thyroid disease: a report from Nigeria. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: 417–422
  191. Pangaluri R., Akila S., Ebenezer W. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with subclinical hypothyroidism. *Asian J. Pharmaceutical. Clin. Res.* 2013; 6: 82–84
  192. Tehrani F.R., Tohidi M., Rostami M., Asgari S., Azizi F. The association between sub-clinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a population based study. *Iran. J. Endocrinol. Metab.* 2011; 13: 98–105
  193. Shinkov A., Borrisova A.M., Kovatcheva R., Atanassova I., Vlahov J., Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increase through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arquivos Brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2014; 58: 926–932
  194. Bakiner O., Bozkirli E., Cavlak G., Ozsahin K., Ertorer E. Are plasma thyroid-stimulating hormone levels associated with degree of obesity and metabolic syndrome in euthyroid obese patients? A Turkish cohort study. *IRSN Endocrinology* 01/2014; 2014: 803028
  195. Martucci F., Magni S., Rossetti P., Manzoni G., Di Candia S., Weber G., Frittitta L., Bonfanti R., Perseghin G. The metabolic syndrome and not obesity is associated with fasting TSH in euthyroid obese children and adolescents. *Endocrine Abstracts* 2014 (35) P1007
  196. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M., Hoar B., Stevenson C., Hoogwerf B.J. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated

- with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011; 21: 837–843
197. So J.H., Choi Y.M., Kim J.H., Kim S.Y., Bae H.Y. Serum thyrotropin and Framingham Risk score in apparently healthy older adults. *Zaprezentowane na: Endocrine Society's 96'th Meeting and Expo, June 21–24, 2014 Chicago. Abstracts. Presentation number SAT-0557*
  198. Choi J.K., Kim J.S., Hwang C.H., Kim D.H., Hwang S.W., Cho B., Jul B.Y. Subclinical hypothyroidism and coronary risk factors in women above 55 years. *J. Korean Acad. Fam. Med.* 2002; 23: 96–103
  199. Imaizumi M., Akahoshi M., Ichimaru S., Nakashima E., Hilda A., Soda M., Usa T., Ashizawa K., Yokoyama N., Maeda R., Nagataki S., Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3365–3370
  200. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O'Leary P., Leedman P.J., Feddema P., Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch. Inter. Med.* 2005; 165: 2467–2472
  201. Iervasi G., Molinaro S., Landi P., Taddei M.C., Galli E., Mariani F., L'Abbate A., Pingitore A. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch. Inter. Med.* 2007; 167: 1526–1532
  202. Rodondi N., Den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., Asvold B.O., Iervasi G., Immaizumi M., Collet T.H., Bremner A., Maisonneuve P., Sgarbi J.A., Khaw K.T., Vanderpump M.P., Newman A.B., Cornuz J., Franklyn J.A., Westendorp R.G., Vittinghof E., Gusseklu J. Thyroid studies collaboration. *JAMA* 2010; 304: 1365–1374

**Podziękowania:**

Pragnę serdecznie podziękować: - Promotorowi rozprawy oraz wszystkim Koleżankom i Kolegom – realizatorom i badaczom programu SOPKARD 15 za owocną współpracę przez cały okres trwania badań, za pomysły i pomoc w ich wykonaniu; - prof. Krzysztofowi Sworczakowi z GUMed, u którego odbywałam staż specjalizacyjny z endokrynologii za przeprowadzone dyskusje i narady; - prof. Sławomirowi Wierzchoniowi z Uniwersytetu Gdańskiego za pomoc przy wstępnych analizach statystycznych; - dr. hab. Pawłowi Zagożdżonowi z GUMed za pomoc w obsłudze makro SAS oraz wykonaniu analiz z użyciem RCS; - prof. Michaelowi Pencinie z Duke Clinical Research Institute za zapoznanie mnie z tajnikami metody RCS i kalkulatora F30YRS oraz za wsparcie i konsultacje na wszystkich etapach analiz statystycznych.

## Spis tabel:

- Tabela 1: Górny zakres normy dla stężenia TSH w badaniach populacyjnych. str. 28
- Tabela 2: Zakresy wartości referencyjnych dla stężenia TSH (mIU/l) w zależności od producenta pakietu analitycznego. str. 29
- Tabela 3: Wartości referencyjne obserwowanych parametrów według oznaczeń wykonanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK w latach 2006-2009. str. 38
- Tabela 4: F30YRS – schemat kalkulatora. W tabeli podano przykładowe wartości dla modelowego pacjenta. str. 39
- Tabela 5: Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży według *International Diabetes Federation (IDF)* 2007. str. 40
- Tabela 6: Charakterystyka badanej populacji. Wartości średnie obserwowanych zmiennych zależnych. str. 43
- Tabela 7: Rozkład wartości stężenia TSH w badanej populacji ( $\mu\text{U/ml}$ ). Lokalizacja punktów węzłowych dla funkcji sześciennych sklejanych z trzema punktami węzłowymi. str. 44
- Tabela 8: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością ciśnienia skurczowego (mm Hg), z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 45
- Tabela 9: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego i stężenia TSH. str. 46
- Tabela 10: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością ciśnienia rozkurczowego (mm Hg), z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 47
- Tabela 11: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego i stężeniem TSH. str. 48
- Tabela 12: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a obwodem talii (cm) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 50
- Tabela 13: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy obwodem talii a stężeniem TSH. str. 50
- Tabela 14: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością BMI (*wskaźnik masy ciała, body mass index*) ( $\text{kg/m}^2$ ) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 52
- Tabela 15: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy BMI a stężeniem hormonu TSH. str. 52
- Tabela 16: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością cholesterolu całkowitego (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 54
- Tabela 17: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego i TSH. str. 55
- Tabela 18: Wartości szacowane przez model ( $E$ , estimate) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a stężeniem triglicerydów (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 56
- Tabela 19: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy stężeniem triglicerydów a stężeniem TSH. str. 57

Tabela 20: Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością HDL (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 58

Tabela 21: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością cholesterolu HDL i stężeniem TSH. str. 59

Tabela 22: Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a wartością LDL (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 60

Tabela 23: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością LDL i stężeniem TSH. str. 60

Tabela 24: Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a stężeniem glukozy (mg/dl) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 62

Tabela 25: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy wartością glukozy i stężeniem TSH. str. 63

Tabela 26: Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a liczbą kryteriów zespołu metabolicznego z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 64

Tabela 27: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy 30-letnim ryzykiem według *Framingham Heart Study* a stężeniem TSH. str. 64

Tabela 28: Wartości szacowane przez model (E, *estimate*) uzyskane za pomocą regresji liniowej. Zależności pomiędzy stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) a F30YRS (%) z uwzględnieniem czynników zakłócających. str. 66

Tabela 29: Testy zależności całkowitej i nieliniowej pomiędzy 30-letnim ryzykiem według *Framingham Heart Study* a stężeniem TSH. str. 66

Tabela 30: Korelacja między stężeniem TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą regresji liniowej. Str. 68

Tabela 31: Podsumowanie głównych wyników analiz wykonanych przy pomocy funkcji RCS oraz za pomocą regresji liniowej. str. 69



## Spis rycin:

Rycina 1: Zależność pomiędzy ciśnieniem skurczowym a stężeniem TSH określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 47

Rycina 2: Zależność pomiędzy wartością ciśnienia (RR) rozkurczowego (mm Hg) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 49

Rycina 3: Zależność pomiędzy obwodem talii (cm) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 51

Rycina 4: Zależność pomiędzy wartością BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 53

Rycina 5: Zależność pomiędzy wartością cholesterolu całkowitego (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 55

Rycina 6: Zależność pomiędzy wartością triglicerydów w surowicy (mg/dl) a stężeniem TSH określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 58

Rycina 7: Zależność pomiędzy wartością HDL (*high-density lipoprotein*) (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 59

Rycina 8: Zależność pomiędzy wartością LDL (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 61

Rycina 9: Zależność pomiędzy wartością glukozy (mg/dl) a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona przy użyciu funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 63

Rycina 10: Zależność pomiędzy liczbą dodatnich kryteriów zespołu metabolicznego a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 65

Rycina 11: Zależność pomiędzy F30YRS a stężeniem TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) określona za pomocą funkcji sześcienniej sklejaney (RCS, *restricted cubic spline*) z trzema punktami węzłowymi. str. 67