

Received: 2016.06.20  
Accepted: 2017.03.09  
Published: 2017.12.29

## **Aktywność osi podwzgórze-przysadka-tarczycy (HPT) i funkcjonowanie mięśnia sercowego w warunkach deficytu energetycznego**

Hypothalamus-pituitary-thyroid axis activity and function of cardiac muscle in energy deficit

**Katarzyna Lachowicz, Ewelina Pałkowska-Goździk, Danuta Rosołowska-Huszcz**

Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji SGGW w Warszawie

### **Streszczenie**

Często powtarzane uogólnienie, że restrykcje energetyczne wpływają korzystnie na działanie układu sercowo-naczyniowego, nie jest w pełni prawdziwym. Stosowanie diet o niskiej wartości energetycznej zmienia bowiem funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczycy i metabolizm obwodowy hormonów tarczycy. Z udziału hormonów tarczycy w regulacji ekspresji i aktywności wielu białek kardiomiocytów wynika natomiast ich zaangażowanie w kontrolę pracy serca. W związku z tym obniżanie stężenia hormonów tarczycy we krwi oraz zaburzenie ich przemian i działania w warunkach deficytu energetycznego prowadzi do zmian w budowie mięśnia sercowego, zakłócenia homeostazy wapnia i osłabienia kurczliwości serca. W artykule omówiono mechanizmy wpływu restrykcji energetycznych na aktywność wszystkich pięter osi tarczycowej, metabolizm obwodowy hormonów tarczycy i ich skutki w tkankach docelowych oraz na funkcjonowanie komórek serca, a także wykazano istnienie łańcucha restrykcje energetyczne-tarczycy-serce.

**Słowa kluczowe:** restrykcje energetyczne • oś podwzgórze-przysadka-tarczycy • hormony tarczycy • serce

### **Summary**

Frequently repeated statement that energy restriction is a factor that improves cardiovascular system function seems to be not fully truth. Low energy intake modifies the hypothalamus-pituitary-thyroid axis activity and thyroid hormone peripheral metabolism. Thyroid hormones, as modulators of the expression and activity of many cardiomyocyte proteins, control heart function. Decreased thyroid hormone levels and their disturbed conversion and action result in alternation of cardiac remodeling, disorder of calcium homeostasis and diminish myocardial contractility. This review provides a summary of the current state of knowledge about the mechanisms of energy restriction effects on thyroidal axis activity, thyroid hormone peripheral metabolism and action in target tissues, especially in cardiac myocytes. We also showed the existence of energy restriction-thyroid-heart pathway.

**Keywords:** energy restriction • hypothalamus-pituitary-thyroid axis • thyroid hormone • heart

<b>GICID:</b>	01.3001.0010.7639
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0010.7639
<b>Word count:</b>	8371
<b>Tables:</b>	4
<b>Figures:</b>	5
<b>References:</b>	119

**Adres autorki:** dr Katarzyna Lachowicz, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji SGGW w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa; e-mail: katarzyna\_lachowicz@sggw.pl

## WSTĘP

Nadmierne przekarmianie ludzi i zwierząt prowadzi do otyłości i zaburzeń w funkcjonowaniu osi hormonalnych odpowiedzialnych za regulację bilansu energetycznego organizmu. Dochodzi do zmian w czynności wydzielniczej i metabolicznej białej tkanki tłuszczowej, rozwoju oporności tkanek na działanie insuliny i innych zaburzeń charakterystycznych dla zespołu metabolicznego (ZM) oraz ich następstw, takich jak cukrzyca typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego. Wystąpieniu chorób sprzyjają również zaburzenia metaboliczne i zachwianie homeostazy energetycznej ustroju związane z wiekiem. Jest to główną przyczyną śmierci osób w wieku podeszłym [84,115]. W związku z tym ograniczenie podaży energii w diecie staje się ważnym elementem dietoterapii i dietoprofilaktyki ZM i związanych z nim chorób, a także wydaje się kluczem do długowieczności [94]. Restrykcje energetyczne (ER), określane w literaturze również jako restrykcje kaloryczne (CR), żywieniowe (FR) i dietetyczne (DR), są jedyną udowodnioną metodą wydłużającą średni i maksymalny czas życia różnych organizmów (m.in. szczurów, myszy, ryb, psów, muszek owocowych, nicieni i drożdży) [48,69,75,99]. Bardzo dobrze poznano i udokumentowano korzystny wpływ ER na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego [64,115]. Wynika to przede wszystkim z opóźnienia procesów starzenia [72,115], co tłumaczy się rolą ER w ograniczeniu wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) w mitochondriach i zmniejszeniu ryzyka uszkodzeń oksydacyjnych komórek [69,79], w tym mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń [43,79,119]. Bardziej aktywne są również mechanizmy naprawcze DNA, obrony antyoksydacyjnej i przeciwnapalnej [64,70,72,115].

Wykazano jednak nie tylko korzystne działanie ER. W badaniach na zwierzętach stwierdzono wprawdzie, że stosowanie restrykcji energetycznych hamuje patologiczny przerost mięśnia sercowego spowodowany m.in. otyłością, zaburzeniami lipidowymi, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i czynnikami neurohormonalnymi [79,115]. Jednak ER wywołują w mięśniu sercowym zmiany podobne do obserwowanych w niedoczynności tarczycy, takie jak zmiany w ekspresji i aktywności białek kurczliwych i regulatorowych kardiomiocytów, które są kontrolowane przez trijodotyroninę [42].

Ze względu na powszechne stosowanie diet redukujących masę ciała scharakteryzowanie wpływu ER na aktywność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca (HPT) i działanie hormonów tarczycy w sercu jest bardzo istotne.

## WPLYW HORMONÓW TARCZYCY NA MIĘSIĘN SERCOWY

Hormony tarczycy (HT) wpływają na mięsień sercowy zarówno poprzez mechanizm pozagenomowy, jak i genomowy. Drogą pozagenomową HT regulują aktywność niektórych kinaz białkowych, kanałów jonowych (sodowych, potasowych i wapniowych), przezbłonowy transport aminokwasów i glukozy oraz procesy proliferacji i angiogenezy [9].

Wpływ genomowy występuje po związaniu T<sub>3</sub> ze swoistym receptorem jądrowym i powoduje wzrost lub hamowanie ekspresji określonych białek strukturalnych lub enzymatycznych [51,78] (tabela 1). W sercu występują dwie izoformy receptora HT: dominująca TR $\alpha$  oraz TR $\beta$  [51]. Tyroksyna (T<sub>4</sub>) ulega w tkankach dejodynacji w pozycji 5' do T<sub>3</sub> z udziałem dejodynazy typu 1 (DIO1) lub typu 2 (DIO2) albo do nieaktywnej metabolicznie rewers-trijodotyroniny (rT<sub>3</sub>) pod wpływem DIO1 albo dejodynazy typu 3 (DIO3). Badania na szczurach i myszach wykazały, że tylko niewielka ilość T<sub>3</sub> w komórkach mięśnia sercowego gryzoni pochodzi z dejodynacji T<sub>4</sub> [111], a DIO2 jest umiejscowiona głównie w fibroblastach serca [10]. Natomiast u ludzi enzym występuje głównie w kardiomiocytach [90]. Transport wolnej T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>) do wnętrza kardiomiocytów najprawdopodobniej odbywa się w sposób aktywny, za czym przemawia większy od jedności stosunek stężenia fT<sub>3</sub> w cytosolu do jego stężenia w osoczu. W stanie hipotyreozy wzrasta aktywność DIO2 i jej znaczenie w powstawaniu T<sub>3</sub> w kardiomiocytach [111,113].

Izoforna- $\alpha$  łańcuchów ciężkich miozyny ( $\alpha$ MHC) wykazuje większą aktywność adenosynotryfosfatazy (ATP-azy) niż izoforna- $\beta$  ( $\beta$ MHC). Ze względu na to, że T<sub>3</sub> pobudza syntezę  $\alpha$ MHC, a hamuje  $\beta$ MHC, od czynności tarczycy zależy ilościowy rozkład obydwu izoform MHC, co istotnie wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego. Niedoczynność tarczycy może doprowadzić do zmniejszenia stosunku  $\alpha$ MHC/ $\beta$ MHC [23], a stan ten ulega odwróceniu po podaniu T<sub>3</sub>. Wzrost wychwytu T<sub>3</sub> przez komórki mię-

**Tabela 1.** Geny białek kardiomiocytów, których ekspresję reguluje trijodotyronina (opracowanie własne wg [51,74])

Białka kardiomiocytów	Regulacja dodatnia	Regulacja ujemna
Białka kurczliwe miofilamentów grubych	$\alpha$ MHC	$\beta$ MHC
Białka kurczliwe miofilamentów cienkich	C-aktyna S-aktyna	–
Białka regulatorowe miofilamentów cienkich	troponina I	–
Białka siateczki sarkoplazmatycznej (SR)	SERCA RyR	PLB
Enzymy i kanały jonowe w sarkolemie	ATP-aza $\text{Na}^+/\text{K}^+$ bramkowane napięciem kanały $\text{K}^+$ (Kv 1,5; Kv 4,2; Kv 4,3)	NCX kanały $\text{Ca}^{2+}$ typu L bramkowane napięciem kanały $\text{K}^+$ (Kv 1,2; Kv 1,4)
Receptory błonowe	$\beta$ 1AR ATR2	$\alpha$ 1AR ATR1
Receptory jądrowe	RXR1 TR $\beta$	TR $\alpha$
Inne białka kardiomiocytów	renina ATP-aza miozynowa ANP	cyklaza adenylowa V i VI

$\alpha$ MHC,  $\beta$ MHC – łańcuchy ciężkie miozyny odpowiednio typu  $\alpha$  i  $\beta$  budujące miofilamenty grube kardiomiocytów i determinujące kurczliwość mięśnia sercowego; SERCA – aktywowana wapniem ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej (SR) odpowiadająca za zwrotny wychwyt wapnia przez SR podczas rozkurczu mięśnia sercowego; RyR – receptor rianodyny warunkujący uwalnianie jonów wapnia z SR; PLB – fosfolamban będący kofaktorem hamującym SERCA; NCX – wymiennik  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , odpowiedzialny za usuwanie jonów wapnia z kardiomiocytu;  $\alpha$ 1AR,  $\beta$ 1AR –  $\alpha$ 1 i  $\beta$ 1 – receptory adrenergiczne; RXR1 – receptory X retinoidów typu 1; ATR1, ATR2 – receptory dla angiotensyny II odpowiednio typu 1 i 2; TR $\alpha$ , TR $\beta$  – receptory dla hormonów tarczycy odpowiednio typu  $\alpha$  i  $\beta$ ; ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny; – nie podano

śnia sercowego następuje natychmiast po zwiększeniu jej stężenia w osoczu, wywołując szybką zmianę charakteru ekspresji form izomerycznych MHC [23,32]. Zmiany te najprawdopodobniej zależą wyłącznie od wpływu hormonów tarczycy. Przemawia za tym to, że u chorych z niewydolnością serca w stanie eutyreozy nie wykazywano podwyższonego poziomu mRNA  $\beta$

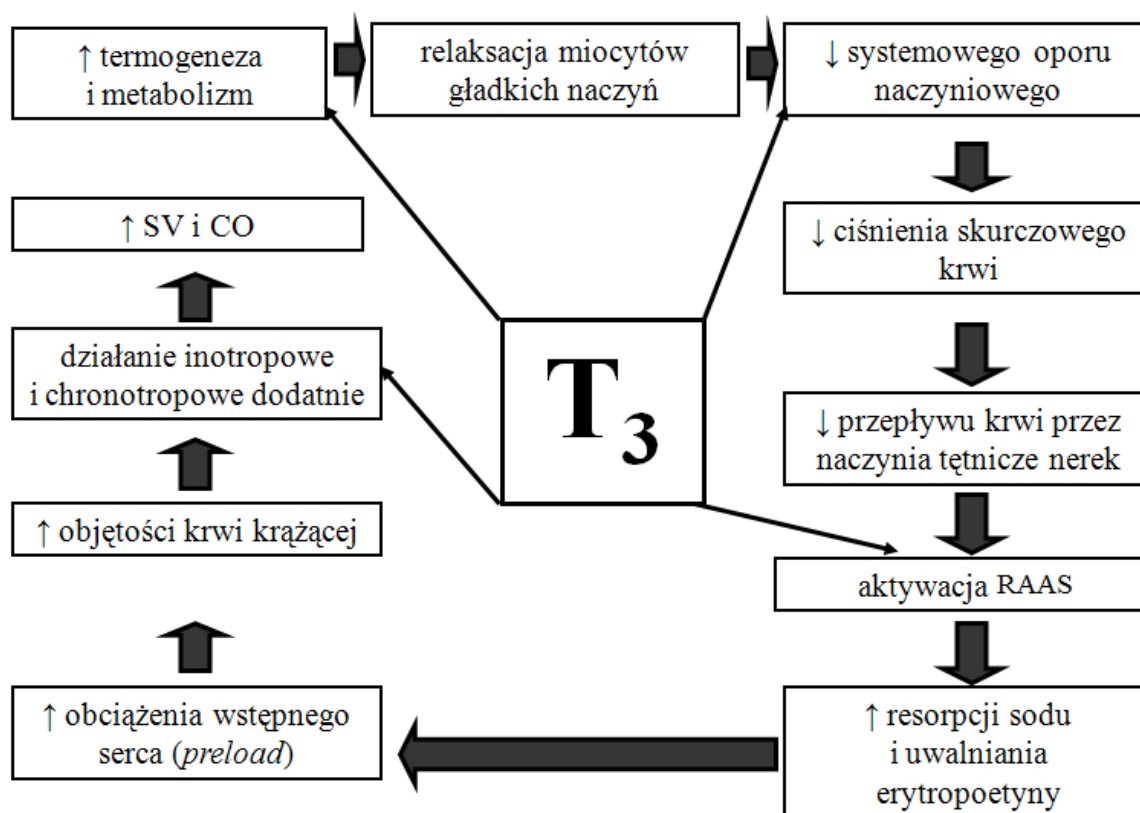
MHC [10].

Z udziału HT w regulacji ekspresji genów aktywowanej wapniem ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA), fosfolambanu (PLB) i receptora rianodynowego (RyR) wynika ich zaangażowanie w regulację homeostazy wapnia w kardiomiocycie i jego dostępności dla troponiny C miofilamentów cienkich. W wyniku modulacji syntezy i aktywności enzymów oraz kanałów jonowych w sarkolemie, a także komórek układu bódźco-przewodzącego serca pod wpływem T3, zmianom ulega przepuszczalność błony komórkowej dla jonów sodowych, potasowych i wapniowych [103].

Hormony tarczycy działają na układ sercowo-naczyniowy także za pośrednictwem układu współczulnego. Pod wpływem T3 wzrasta gęstość receptorów  $\beta$ 1-adrenergicznych ( $\beta$ 1AR) w sercu i dlatego zwiększa się wrażliwość kardiomiocytów na aminy katecholowe [51].

Zmiany czynności skurczowej i rozkurczowej serca wynikają również z wpływu HT na stan hemodynamiczny układu sercowo-naczyniowego (ryc. 1). Do skutków ściśle związanych z działaniem HT zalicza się wzrost objętości wyrzutowej (SV) i pojemności minutowej serca (CO), co jest spowodowane zmniejszeniem systemowego oporu naczyniowego oraz zwiększeniem: spoczynkowej częstości skurczów, kurczliwości mięśni komórek oraz relaksacji komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń [55]. Hormony tarczycy pośredniczą również w zwiększaniu ilości krążącej krwi, co jest spowodowane zmniejszeniem jej przepływu przez naczynia tętnicze nerek (tętniczki nerkowe), które prowadzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), stymulacji nerkowej resorpcji sodu oraz nasilonego uwalniania erytropoetyny [77]. Aktywacja RAAS w nadczynności tarczycy kompensuje prawdopodobnie zmiany w systemowym oporze naczyniowym [91]. Hormony tarczycy wpływają na ekspresję genu reniny w sercu, powodując wzrost stężenia angiotensyny II [57]. W nadczynności tarczycy obserwuje się zmiany w proporcjach receptorów angiotensyny II (ATR) w mięśniu sercowym. Wzrasta liczba receptorów typu 2 (ATR2), a zmniejsza liczba receptorów typu 1 (ATR1), co odgrywa istotną rolę w hipertrofii mięśnia sercowego w nadczynności tarczycy [78].

Ekspresja genu przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) oraz jego stężenia we krwi ulegają istotnemu



**Ryc. 1.** Udział trijodotyroniny (T<sub>3</sub>) w regulacji stanu (cyklu) hemodynamicznego układu sercowo-naczyniowego (opracowanie własne na podstawie [10]); ↑ zwiększenie; ↓ zmniejszenie; RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron; SV – objętość wyrzutowa serca; CO – pojemność minutowa serca

zwiększeniu w nadczynności tarczycy, natomiast w hipotyreozy – obniżeniu [108].

Bezpośrednie i pośrednie działanie hormonów tarczycy na serce powoduje rozrost kardiomiocytów, co przy nadmiarze HT prowadzi do patologicznego przerostu miokardium. Skutkiem tych zmian jest istotny wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W stanie hipotyreozy natomiast zmniejszona kurczliwość mięśnia sercowego przypomina zmiany towarzyszące niewydolności serca [10]. Pojawiająca się w tym stanie tachykardia skraca czas rozkurczu serca i czas przepływu wieńcowego, zmniejszając ilość tlenu dostarczanego do kardiomiocytów, przy zwiększonym zapotrzebowaniu na niego. Metabolizm mięśnia sercowego jest natomiast zwiększony z powodu wzrostu liczby i wielkości mitochondriów oraz zwiększenia aktywności enzymów  $\beta$ -oksydacji i łańcucha oddechowego [51]. W takich warunkach zwiększa się zapotrzebowanie kardiomiocytów na glukozę, w związku z czym następuje wzrost ekspresji genu transportera glukozy typu 4 (GLUT4) [58]. Skutkiem tego jest zwiększenie wychwytu glukozy i nasilenie glikolizy [40].

#### **RESTRYKCJE ENERGETYCZNE A OŚ HPT I METABOLIZM OBWODOWY HT**

Aktywność tarczycy podlega wpływowi ilości i składu spożywanego pokarmu. Wyniki większości badań wska-

zują, że głodzenie i restrykcje energetyczne prowadzą zazwyczaj do obniżenia stężenia tyreotropiny (TSH), T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> we krwi (tabela 2 i 3). U ludzi zmianom tym towarzyszy wzrost stężenia rT<sub>3</sub> (tabela 3), natomiast u gryzoni stężenie tego hormonu nie ulega istotnym zmianom (tabela 2). Nie zawsze jednak uzyskiwano tak jednoznaczne wyniki. Wpływ głodzenia i ograniczenia podaży energii na stężenie hormonów osi przysadka-tarczyca zależał m.in.: od gatunku, wieku, płci, stanu zdrowia oraz wielkości deficytu i długości jego stosowania (tabela 2 i 3).

Przypuszcza się, że zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy obserwowane w sytuacjach ograniczonej podaży energii jest skutkiem zmian zachodzących w wyższych piętrach osi HPT – w podwzgórze i przysadce. W warunkach ER, mimo obniżenia stężenia hormonów tarczycy, wydzielanie TSH nie zwiększa się, co może być skutkiem osłabionego działania mechanizmu sprzężenia zwrotnego. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być zmniejszenie syntezy i/lub wydzielania podwzgórzowej tyreoliberyny (TRH) [26,39]. W warunkach głodu obserwowano bowiem spadek ilości mRNA prepro-TRH oraz pro-TRH i TRH w podwzgórze oraz wydzielania TRH [12,20,65,106]. Ponadto stwierdzono ograniczenie odpowiedzi przysadki na TRH, spadek stężenia TSH [92] i mRNA podjednostki  $\beta$  TSH [12,66,106] oraz zmniejsze-

**Tabela 2.** Wpływ głodzenia i restrykcji energetycznych (ER) na stężenie we krwi hormonów osi przysadka-tarczyca u wybranych gatunków zwierząt

Zwierzęta	Rodzaj i wielkość restrykcji	Długość doświadczenia	TSH	T4	T3	rT3	Źródło
2-mies. samice szczurów Wistar	głodzenie	3 dni	↔	↓	↓	—	[107]
dorośle samce szczurów Sprague-Dawley	głodzenie	65 godz.	↔	↓	↓	—	[65]
dorośle samce szczurów	głodzenie	1 dzień	↔	↓	↓	—	[76]
		2 dni	↔	↓↓	↓↓	—	
		3 dni	↔	↓↓↓	↓↓↓	—	
		4 dni	↓	↓↓↓↓	↓↓↓	—	
samce szczurów Sprague-Dawley	głodzenie	3 dni	—	↓	↓	—	[31]
4-mies. szczury	głodzenie	40 godz.	—	↓	↓	—	[56]
24-mies. szczury	głodzenie	40 godz.	—	↓↓	↓↓	—	[56]
dorośle samce szczurów Sprague-Dawley	głodzenie	72 godz.	—	↓	—	—	[3]
samce szczurów Sprague-Dawley	głodzenie	48 godz.	—	↓	↓	—	[22]
szczury młode	głodzenie	72 godz.	↔	—	—	—	[26]
szczury dorosłe	głodzenie	72 godz.	↓	—	—	—	[26]
dorośle samce szczurów Wistar	głodzenie	24 godz.	—	↔	↔	—	[1]
dorośle samce szczurów Wistar	RFS*	3 tyg.	—	↔	↔	—	[1]
8-12 tyg. samce szczurów Wistar	głodzenie	36 godz.	—	↓	↓	↔	[29]
	ER50%	21 dni	—	↓	↔	↔	[29]
dorośle samce szczurów	ER40%	4 tyg.	—	↔	↓	—	[24]
dorośle samce szczurów	ER55%	4 tyg.	—	↔	↓	—	[24]
10 tyg. szczury Wistar, samce	ER33%	21 dni	↓	↓	↓	—	[106]
10 tyg. szczury Wistar, samice	ER33%	21 dni	↓	↓↓	↓↓	—	[106]
dorośle (11 mies.) samce szczurów Fischer 344	ER50%	15 mies.	—	↔	↓	—	[5]
1 mies. samce szczurów Wistar	ER30-70%	2 mies.	—	↓	↓	—	[41]
		11 mies.	—	↓	↔	—	
		23 mies.	—	↔	↑	—	
samce szczurów Sprague-Dawley nietrenowane	ER50%	7 dni	—	—	↓	—	[36]
samce szczurów Sprague-Dawley trenowane 6 tyg.	ER50%	7 dni	—	—	↓	—	[36]
dorośle samce szczurów Wistar	ER40%	25 dni	↓	↓	↓	—	[7]
		30 dni	↓	↓	↓	—	[8]
60-dniowe samce szczurów Wistar-Kyoto	ER50%	90 dni	↓	↓	—	—	[97]
			↓	↓	↔	—	[98]
samce szczurów albinosów	ER40%	3 mies.	↓	—	—	—	[2]
17 tyg. samce szczurów Sprague-Dawley	ER20%	9 tyg.	↓	↔	↓	↔	[61]
	ER40%		↓	↓	↓	↔	
45 tyg. samce szczurów Sprague-Dawley	ER20%	9 tyg.	↔	↔	↔	↔	[61]
	ER40%		↔	↓	↔	↔	
10-12 tyg. samce myszy C57BL/6	głodzenie	24 godz.	—	↓	↓	—	[68]
samice myszy Balb/c	głodzenie	24 godz.	—	↓	↓	—	[12]
dorośle samce myszy C57/B16	głodzenie	24 godz.	—	↓	↓	—	[21]
6-12 tyg. samice myszy Balb/c	głodzenie	24 godz.	—	↓	↓	—	[14]

Zwierzęta	Rodzaj i wielkość restrykcji	Długość doświadczenia	TSH	T4	T3	rT3	Źródło
10-16 tyg. myszy C57Bl/6	głodzenie	30 godz.	↔	↓	↓	↔	[38]
		16 godz.	—	↔	↔	—	
		28 godz.	—	↓	↓	—	
		36 godz.	—	↓	↓	—	
3 mies. otyłe myszy C57Bl/6J	ER10%	5 tyg.	↔	↔	↔ (↓ ft3)	—	[67]
dorośle samce małp rhesus	ER40%	6 mies.	—	↓	↔	—	[30]
	ER30%	5 lat	—	—	—	↔	[83]
dorośle małpy rhesus, samice, 12 lat	ER30%	6 lat	↔	↔	↓	—	[88]
dorośle małpy rhesus, samice, 25 lat		6 lat	↑	↔	↔	—	
dorośle małpy rhesus, samce, 13 lat		11 lat	↔	↔	↔	—	
dorośle małpy rhesus, samce, 28 lat		11 lat	↑	↔	↔	—	

\* RFS – restricted feeding schedules (2 godz. dostęp do pożywienia w ciągu doby)

TSH – tyreotropina; T4 – tyroksyna; T3 – trijodotyronina; rT3 – rewers trijodotyronina; ↑ – stężenie we krwi wyższe niż w odpowiedniej grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*; ↓ – stężenie we krwi niższe niż w odpowiedniej grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*; ↔ – brak różnic w porównaniu do odpowiedniej grupy kontrolnej karmionej *ad libitum*; — – nie badano

**Tabela 3.** Wpływ głodzenia i restrykcji energetycznych (ER) na stężenie we krwi hormonów osi przysadka-tarczycza u ludzi

Wybrane badanie	Rodzaj i wielkość restrykcji	Długość doświadczenia	TSH	T4	T3	rT3	Źródło
CRONies	ER27%	6±3 lata	↔	↔	↓	↔	[37]
CALERIE mężczyźni (<50 lat) i kobiety (<45lat) z nadwagą	ER25%	3 mies.	—	↓	↓	—	[47, 63]
		6 mies.	—	↓	↓	—	
	890kcal/d	3 mies.	—	↓	↓	—	
		6 mies.	—	↓	↓	—	
CALERIE kobiety i mężczyźni (50-60 lat) bez nadwagi	ER16-20%	12 mies.	↔	↔	↓	—	[116]
Biosphere2 kobiety i mężczyźni z prawidłową m.c.i nadwagą	ER30% vs. 30 mies. po zakończeniu badania	5 mies.	↔	↔	↓	—	[112, 117]
		9 mies.	↔	↔	↓	↑	
		16 mies.	↓	↔	↓	↑	
		23 mies.	↔	↔	↓	↑	
<b>inne badania</b>							
zdrowi ochotnicy (kobiety i mężczyźni) w wieku 20-25 lat	głodzenie	72 godz.	↙	↔	↓	↑	[86]
szczupli mężczyźni, wiek: 23 lata	głodzenie	72 godz.	↓	↔	↓	↑	[17]
zdrowi mężczyźni w stanie eutyreozy	głodzenie	62 godz.	↔	↔	↓	↑	[46]
nieotyli ochotnicy w stanie eutyreozy	800 kcal/d	4 dni	—	↔	↓	↑	[85]
zdrowe kobiety z prawidłową masą ciała wiek: 22±3 lata	1000-1200 kcal/d	4 tyg.	↔	↔ ft4	↓	↔	[118]
zdrowe otyłe kobiety	1980 kcal/d	4 tyg.	↓	↔	↓	↔	[59]
kobiety i mężczyźni (otyli i nieotyli)	800 kcal/d	do osiągnięcia ubytku m.c. = 10%	↓	↓	↓	—	[87]

CRONies - Calorie Restriction with Optimal Nutrition; CALERIE - Comprehensive Assessment of the Long-term Effect of Reducing Intake of Energy; ↙ - tendencja; pozostałe objaśnienia takie jak pod tabelą

nie liczby ziarnistości sekrecyjnych w komórkach tyreotropowych gruczołu [2]. Na ekspresję genu TSH może wpływać hamująco peptyd bombezynopodobny – neuropeptyna B [75], którego stężenie w przysadce istotnie wzrasta podczas głodzenia [76]. W warunkach niedoboru energii wychwytywanie T4 przez przedni płat przysadki i zawartość w gruczole są najprawdopodobniej prawidłowe [49,114], co prowadzi do zahamowania wydzielania TSH [17,92] przez przyłączenie T3 do swoistych receptorów jądrowych w komórkach tyreotropowych przysadki [49]. Wprawdzie pod wpływem głodzenia liczba receptorów T3 nie ulega istotnym zmianom [66] lub zmniejsza się ekspresja TR $\beta$ , ale istotnie wzrasta ich wysycenie [13,26,39].

Istotną rolę w hamowaniu aktywności osi HPT podczas restrykcji energetycznych przypisuje się obniżonemu stężeniu leptyny w osoczu [3,7,8,11,15,17,22,36,48,59,63]. W warunkach głodzenia i ograniczenia podaży pożywienia dochodzi do zmniejszenia ekspresji TRH w jądrze przykomorowym (PVN) podwzgórza. Może to być spowodowane również zmianami ekspresji genów w jądrze łukowatym (ARC): zmniejszeniem ekspresji proopiomelanokortyny (POMC) oraz nasileniem ekspresji czynników oreksygennych – neuropeptydu Y (NPY) i białka związanego z agouti (AgRP) (ryc. 2) [6,15,26].

Podczas deficytu energetycznego zmienia się ekspresja i aktywność dejodynaz w podwzgórzu i przysadce (tabela 4), w czym pośredniczy również leptyna (ryc. 2). Po zastosowaniu restrykcji energetycznych aktywność i/lub ilość mRNA DIO2 w podwzgórzu zwiększa się [7,11,12,20,21,22,31,35], co nasila miejscowe wytwarzanie T3 [20], które zwrótnie obniża ekspresję i stężenie TRH w podwzgórzu (ryc. 2). Obniżone stężenie leptyny może pośredniczyć również w zmniejszaniu ekspresji i aktywności DIO3 w podwzgórzu, co zapobiega inaktywacji T3 [6,34].

W warunkach deficytu energetycznego dochodzi do spadku syntezy i wydzielania TSH [6,20,22,59] nie tylko z powodu zmniejszenia wydzielania i działania TRH na przysadkę, ale także niższej aktywności DIO1 [38] oraz ekspresji i aktywności DIO2 w tym gruczole [12,38] (ryc. 2).

Oprócz leptyny istotną rolę w kształtowaniu odpowiedzi osi HPT na restrykcje energetyczne odgrywa kortykosteron/kortyzol. Ograniczenia wartości energetycznej diety powodują wzrost stężenia kortykosteronu u zwierząt [3,7,8,106], które nie ulega zmianie nawet po iniekcji leptyny [7,8] oraz kortyzolu u ludzi [112]. Kortykosteron może regulować transkrypcję TRH w podwzgórzu – promotor genu TRH zawiera bowiem region odpowiedzi na glukokortykosteroidy oraz hamować wydzielanie TSH (ryc. 2). Usunięcie nadnerczy u szczurów zniósłoby wywołane głodzeniem zmniejszenie ekspresji TRH w podwzgórzu oraz ekspresji, syntezy i wydzielania TSH w przysadce. Natomiast podanie glukokortykosteroidów z wodą powodowało spadek ilości mRNA TRH i syntezy podjednostki  $\beta$  TSH. Leczenie deksametazonem (synte-

tycznym kortykosteroidem) zmniejszało wydzielanie TRH do krążenia wrotnego przysadki [26].

Innym piętnem osi HPT, który podlega wpływowi ER, jest tarczycza. Zmiany w morfologii tego gruczołu polegają na zmniejszeniu wysokości, objętości i pola powierzchni komórek pęcherzykowych tarczycy (tyreocytów). Obserwowano to u zwierząt młodych (4 miesiące), natomiast u starych (24 miesiące) rozmiary tyreocytów nie uległy zmianie, a resorpcja koloidu nie wzrosła [56].

Araujo i wsp. [7] wprowadzając 40% ograniczenie wartości energetycznej diety dorosłym samcom szczurów Wistar po 25 dniach trwania doświadczenia zaobserwowali istotne zmniejszenie aktywności tyreoperoksydazy (TPO) – kluczowego enzymu w biosyntezie HT. W badaniu tym ER nie wywołała natomiast zmian w aktywności symportera jodowo-sodowego (NIS) i w związku z tym w wychwycie jodu przez tyreocyty. Odnotowano natomiast istotne zmniejszenie aktywności DIO1 w tarczycy [7]. Wysłunięto przypuszczenie, że czynnikiem, który może wpływać bezpośrednio na aktywność tego enzymu podczas głodzenia jest kortykosteron/kortyzol [26].

Głodzenie i ograniczenie podaży energii w diecie może wpływać na dejodynację hormonów tarczycy w tkankach innych niż tarczycza (tabela 4). Spadek stężenia T3 we krwi w tych warunkach nie jest wyłącznie skutkiem zmniejszenia aktywności i/lub ekspresji DIO1 w wątrobie [1,7,8,29,38,87], jak uważano przez dłuższy czas, ale również w innych narządach/tkankach (np. w nerkach i białej tkance tłuszczowej) [7,67]. Stwierdzono ponadto, że w wyniku zastosowania deficytu energetycznego w tkankach obwodowych może dochodzić do zmniejszenia ekspresji i aktywności DIO2 [38,46] oraz zwiększenia – DIO3 [14,24,25,29,38]. Jednak restrykcje energetyczne nie zawsze wpływały na aktywność, czy zawartość białka dejodynaz w wątrobie, nerkach, sercu, mięśniach szkieletowych oraz białej i brunatnej tkance tłuszczowej [7,21,24,29,38,46,61,67,95].

Zmiany stężeń HT we krwi mogą być spowodowane ponadto zmianami osoczowych stężeń białek transportujących oraz wewnątrzkomórkowej dostępności T4 dla DIO1. Podczas głodzenia i ograniczenia spożycia pokarmu dochodzi do spadku stężenia w osoczu transtyretyny i globuliny wiążącej hormony tarczycy [71,91] oraz istotnego obniżenia ekspresji transtyretyny w wątrobie [62]. Wykazano, że u szczurów i ludzi restrykcje energetyczne zmniejszają transport T4 do komórek wątroby [27,33,60]. W perfundowanych wątrobach szczurów z eutyreozą głodzonych przez 2 dni oraz u ludzi stosujących restrykcje energetyczne (240 kcal/dzień) stwierdzono spadek wychwyty T3 [60,105]. Skutkiem tego było m.in. zmniejszenie szybkości metabolizowania T3, co mogło ograniczać skutki obniżonej konwersji T4 do T3 [50,60]. W badaniach na szczurach wykazano również zmniejszenie wychwyty rT3 przez hepatocyty po 2 dniach głodzenia [60] i zahamowanie wychwyty fT3 i fT4 w kanalikach bliższych nefronu u ludzi po 3 dniach [86].

**Tabela 4.** Wpływ głodzenia i restrykcji energetycznych (ER) na ekspresję i/lub aktywność dejodynaz w wybranych narządach

Wybrane narządy	DIO1	DIO2	DIO3
Podwzgórze	ND [38]	↑A [7,20,21,22,31,34] ↑E [11,20,21,31,38] ↔A [13,38]	↓E [6] ↔A [38]
Przysadka	↓A [38]	↓A [38] ↓E [12] ↔A [7]	—
Tarczycza	↓A [7]	—	—
Wątroba	↓A [1,7,8,38] ↔A [24,67] ↓E [1,29] ↔B [95]	ND [38]	↑A [14,24,25,29] ↑E [14,29] ↔B [95] ND [38]
Nerki	↓A [7] ↔A [8,29,38]	ND [38]	↑A [38]
Serce	—	↔B [61]	↔B [61]
Mięśnie szkieletowe	ND [38]	↓E [46] ↔A [21,46] ND [38]	↑A [38] ↔A [46]
BAT	↔A [67] ND [38]	↓A [7,38]	—
WAT	↓A [67]	↔A [67]	↔A [67]
Skóra	ND [38]	ND [38]	↑A [38]

DIO1, DIO2, DIO3 – dejodynazy jodotyronin odpowiednio typu: 1, 2, 3; BAT – brunatna tkanka tłuszczowa; WAT ↑ – biała tkanka tłuszczowa; ↑ – ekspresja i/lub aktywność wyższa niż w odpowiedniej grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*; ↓ – ekspresja i/lub aktywność niższa niż w odpowiedniej grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*; ↔ – brak różnic w porównaniu do odpowiedniej grupy kontrolnej karmionej *ad libitum*; A – aktywność; B – stężenie białka; E – ilość mRNA; ND – nie wykryto; — – brak danych w analizowanej literaturze

Pomimo zmniejszenia wychwytu HT w wątrobie, pod wpływem głodzenia szczurów przez 36 godzin, wykazano wzrost ekspresji wątrobowego transportera HT MCT10 [29], który ma większe powinowactwo do T3 niż MCT8 [82]. Ponadto 24-godzinne głodzenie myszy prowadziło do indukcji ekspresji innego transportera hormonów tarczycy – OATP2 w wątrobie. Zdaniem autorów przyczyniało się to do eliminacji HT w hepatocytach pod wpływem DIO3 [18].

Czynnikiem, który może się przyczyniać do zmniejszenia działania T3 na tkanki docelowe jest również spadek jej wiązania przez receptory jądrowe. Ważne znaczenie przypisuje się receptorowi typu  $\beta 1$ , który najprawdopodobniej pośredniczy w adaptacji komórek do deficytu energetycznego. Głodzenie myszy prowadziło bowiem do zmniejszenia ekspresji TR $\beta 1$  w wątrobie, ale nie wpłynęło istotnie na ilość mRNA TR $\alpha 1$ , TR $\alpha 2$  i TR $\beta 1$  [29]. W czasie głodzenia w wątrobie szczurów doszło do zmniejszenia całkowitej zawartości białka receptorów HT i ich maksymalnej pojemności [102].

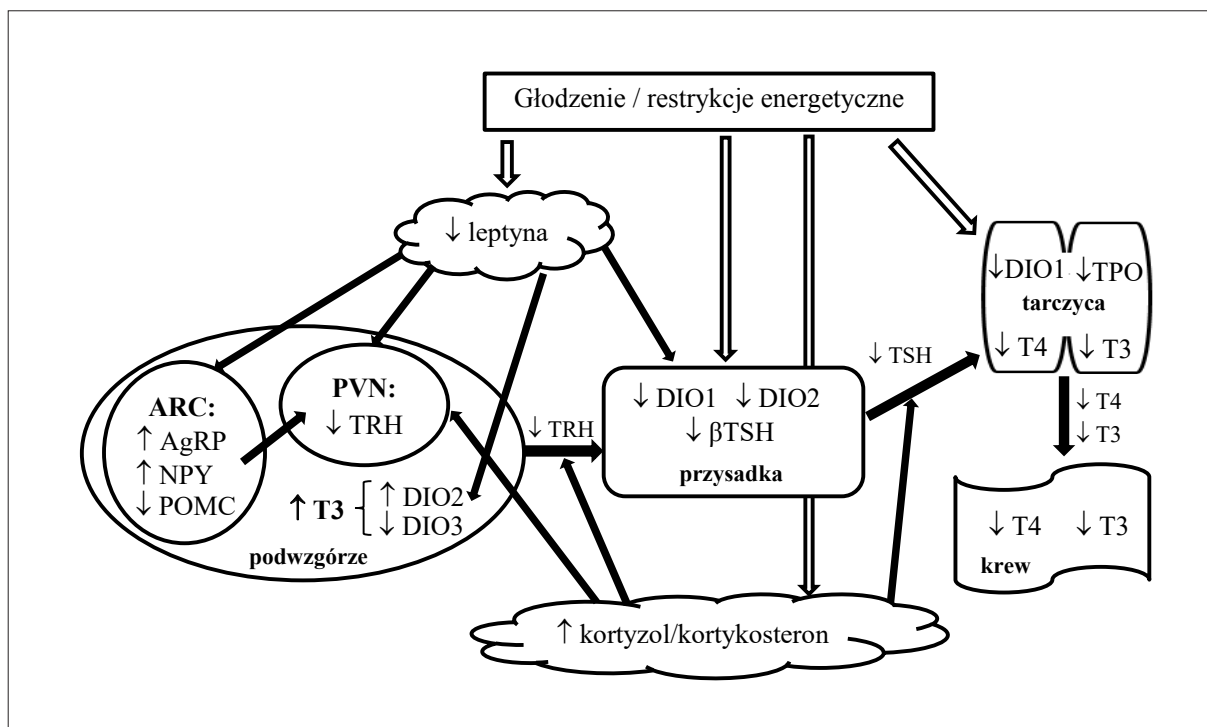
Wartość energetyczna diety może także wpływać na wydajność sprzęgania hormonów tarczycy z glukuronia-

nami oraz na sulfonowanie ich fenolowych grup hydroksylowych, gdyż procesy te nasilają się istotnie w czasie restrykcji energetycznych i prowadzą do zwiększenia rozpuszczalności HT w wodzie i ich usuwania z moczem i żółcią [53]. Sulfonowanie zwiększa inaktywację hormonów tarczycy. Dejodynacja pierścienia wewnętrznego sulfonowanych T4 i T3 przez DIO1 ulega 40-200-krotnemu zwiększeniu, podczas gdy dejodynacja pierścienia zewnętrznego sulfonowanej T4 jest całkowicie blokowana. W warunkach deficytu energetycznego głównym produktem działania DIO1 może więc być sulfonowana rT3 [64].

#### RESTRYKCJE ENERGETYCZNE A MORFOLOGIA I FUNKCJONOWANIE SERCA

Korzystne działanie ER na układ sercowo-naczyniowy wynika z ich wpływu na poprawę funkcji naczyń krwionośnych i profilu lipidowego osocza. Wyniki badań z udziałem ludzi oraz prowadzonych na zwierzętach (myszach, szczurach i małpach) jednoznacznie wskazują, że restrykcje energetyczne (10-50%) prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego i zmniejszenia sztywności naczyń oraz poprawiają funkcjonowanie śródbłonna naczyń, zmniejszają stres oksydacyjny, stan zapalny





**Ryc. 2.** Mechanizmy wpływu głodzenia i restrykcji energetycznych na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca ; PVN – jądro przykomorowe; ARC – jądro łukowate; POMC – proopiomelanokortyna ; NPY – neuropeptyd Y; białko związane z agouti (AgRP); DIO1, DIO2, DIO3 – deiodynazy jodotyronin odpowiednio typu 1, 2 i 3; TRH – tyreoliberyna, TSH – tyreotropina, T4 – tyroksyna, T3 – trijodotyronina, TPO – tyreoperoksydaza

w naczyniach oraz syntezę miazdźcorodnych lipoprotein [43,70,119].

Po 22 miesiącach karmienia szczurów *ad libitum* obserwowano zwiększenie zawartości kolagenu w ścianie aorty i sztywności ściany naczyń krwionośnych. Natomiast u zwierząt, u których zastosowano deficyt energetyczny na poziomie 40%, aortę charakteryzowała mniejsze zwłóknienie, większa zdolność do rozszerzania i większa szybkość fali przepływu [4,73].

Po 6 miesiącach stosowania 25% restrykcji energetycznych u zdrowych, nieotyłych kobiet i mężczyzn (badanie CALERIE) odnotowano istotnie niższe stężenie triglicerydów (TG), a wyższe – cholesterolu frakcji HDL, przy czym nie zależało to od poziomu wysiłku fizycznego. Co więcej, oszacowane 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było o 30% niższe w grupie poddanej ER niż w grupie kontrolnej [64]. W badaniach Minamiyama i wsp. [70] 30% deficyt energetyczny spowodował zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w osoczu szczurów z cukrzycą do wartości zbliżonych do występujących w grupie zwierząt bez cukrzycy.

Długotrwałe stosowanie restrykcji energetycznych prowadzi nie tylko do obniżenia osoczowego stężenia WKT, ale także ogranicza ich napływ do serca [109]. U otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po 16 tygodniach od przejścia na dietę bardzo niskoenergetyczną (450 kcal/db)

doszło do obniżenia zawartości triglicerydów w mięśniu sercowym, a także zwiększenia przepływu mitralnego, czyli stosunku prędkości w fazie wczesnego napełniania i po skurczu przedsionka (E/A), co wskazuje na usprawnienie funkcji rozkurczowej lewej komory serca. Zmianom tym towarzyszył spadek wartości tętna (o 22%), ciśnienia tętniczego skurczowego (o 18%) i rozkurczowego (o 12%) oraz pojemności minutowej serca (o ponad 18%) i masy lewej komory serca (o 15,5%), a także stężenia cholesterolu całkowitego (o 16%), TG (o 27%) i WKT (o 48%) [44].

W czasie głodzenia i ograniczenia spożycia pokarmu redukcji ulega masa mięśni sercowego, co związane jest z zahamowaniem syntezy białek i zmniejszeniem średniego czasu ich półtrwania. Dochodzi do zmian morfologicznych we włóknach mięśniowych. Zmianom ulega również krążenie wapnia między sarkoplazmą a siateczką sarkoplazmatyczną i płynem zewnątrzkomórkowym wskutek zmian w fosforylacji kanałów wapniowych w sarkolemnie, wychwycie jonów wapnia przez SERCA i stymulacji współczulnej [81].

Długotrwałe ograniczenie wartości energetycznej diety powoduje zmiany metaboliczne w mięśniu sercowym charakterystyczne dla niedoboru energii. Po 20 tygodniach podawania myszom diety o wartości energetycznej zmniejszonej o 40%, w stosunku do żywienia *ad libitum* zaobserwowano wzrost zawartości ufosforylowanej formy kinazy zależnej od AMP (pAMPK), zmniejszenie

szenie stosunku ufosforylowanej do nieufosforylowanej kinazy Akt oraz obniżenie stosunku ufosforylowanej kinazy mTOR do formy nieufosforylowanej. Ponadto doszło do wzrostu w sercu ekspresji białek związanych z autofagią. Przypuszcza się, że te zmiany metaboliczne mogą być odpowiedzialne za opóźnianie starzenia się serca [45].

Wartość energetyczna diety wpływa istotnie na morfologię mięśnia sercowego, co bezpośrednio wiąże się z jego funkcjonowaniem [81]. Karmienie dwumiesięcznych szczurów *ad libitum* przez 22 miesiące doprowadziło do zwłóknienia mięśnia sercowego i do hipertrofii kardiomiocytów. Zwłóknieniu serca i patologicznej hipertrofii zapobiegło natomiast zastosowanie restrykcji energetycznych na poziomie 40%. Ponadto grubość ściany serca, masa lewej komory, objętość wyrzutowa i pojemność minutowa serca były istotnie mniejsze u zwierząt, u których wprowadzono ER niż u szczurów karmionych *ad libitum* [4]. Hamowanie hipertrofii mięśnia sercowego pod wpływem ER może zależeć od wieku. Ograniczenie wartości energetycznej diety o 40% doprowadziło po 6 miesiącach do zmniejszenia masy lewej komory serca zarówno u szczurów młodszych, jak i starszych. Natomiast do zmniejszenia pola powierzchni kardiomiocytów i poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca doszło tylko u zwierząt starszych. W lewej komorze serca tych zwierząt odnotowano również zmniejszenie poziomu markerów uszkodzeń oksydacyjnych oraz ekspresji genów czynników proapoptotycznych [72].

Długotrwałe stosowanie umiarkowanych restrykcji energetycznych zapobiega dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca związanej z wiekiem. Wskazują na to korzystne zmiany zaobserwowane w badaniu echokardiograficznym szczurów w wieku 30 miesięcy. Ograniczenie podaży energii o 40% skróciło ponadto czas relaksacji kardiomiocytów, zwiększyło wychwyty jonów wapnia i ekspresji SERCA. Analiza histologiczna wykazała, że ER zmniejsza akumulację  $\beta$ -galaktozydazy i lipofuscyny oraz redukuje apoptozę kardiomiocytów [93].

Bardzo korzystne skutki obserwowano u starych szczurów podczas naprzemiennego głodzenia (co drugi dzień) i karmienia *ad libitum* (alternate-dayfasting – ADF). W sercu szczurów w wieku 24 miesięcy poddanych ADF ilość kolagenu była istotnie mniejsza niż u zwierząt w tym samym wieku karmionych *ad libitum*. Ponadto poziomy markerów uszkodzeń oksydacyjnych (4-hydroksynonenalu, grup karbonylowych białek i utlenionego glutationu) oraz wskaźników prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  i TGF- $\beta_1$ ) w sercu były niższe w grupie ADF niż u szczurów żywionych codziennie *ad libitum* [16].

Wprowadzanie natomiast większych restrykcji energetycznych powoduje niekorzystne zmiany w sercu nawet po krótkim okresie ich stosowania. U myszy po 7 dniach 50% deficytu energetycznego doszło do zmniejszenia masy i objętości lewej komory serca oraz jej atrofii. Przejawiało się to mniejszą o około 20% obję-

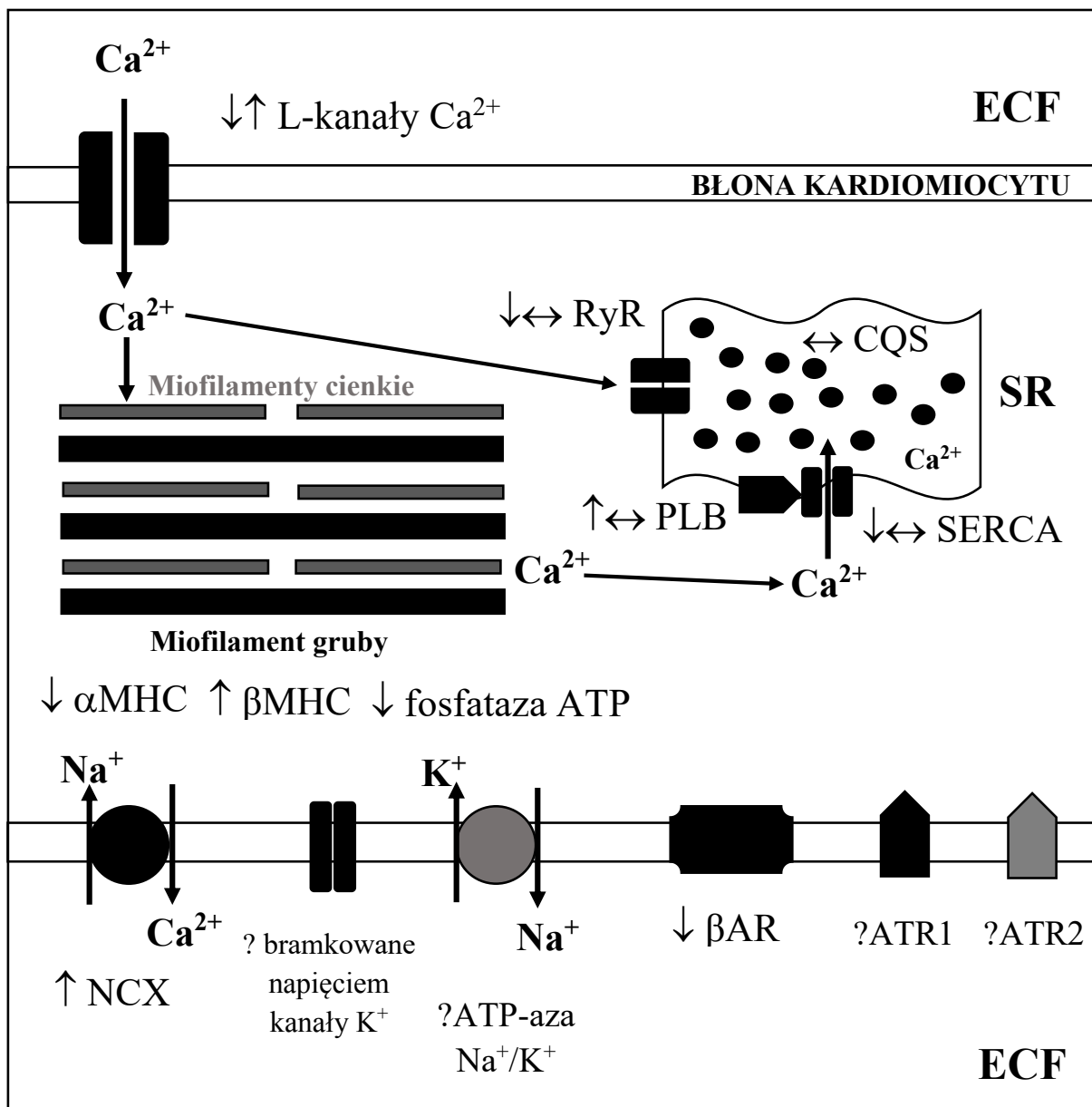
tością kardiomiocytów i ich elementów kurczliwych – miofibrili i miofilamentów w porównaniu z sercem zwierząt żywionych *ad libitum*. Atrofia dotyczyła również siateczki sarkoplazmatycznej i kapilar. Objętość SR uległa zmniejszeniu o 35%, długość kapilar – o 23%, a objętość ich światła – aż o 52%. Procentowy udział miofibrili, mitochondriów, jąder komórkowych i sarkoplazmy w kardiomiocytach był podobny w grupie ER i kontrolnej, co wskazuje na proporcjonalną atrofie komórek mięśnia sercowego i kapilar. Atrofii nie uległy natomiast aksony neuronów unerwiających serce [42]. Podobne niekorzystne efekty wystąpiły u szczurów, u których restrykcje żywieniowe na poziomie 50% stosowano przez 90 dni (grupa FR). Większość miofibrili miokardium charakteryzowała się nieprawidłową organizacją lub utratą miofilamentów i linii Z. Poza tym komórki charakteryzowały się mniejszą ilością sarkoplazmy, mitochondria były polimorficzne, a błona komórkowa kardiomiocytów nieregularna. Zmian takich nie obserwowano w grupie kontrolnej karmionej *ad libitum*, gdzie organizacja elementów kurczliwych i pozostałych organelli była prawidłowa [81,96]. W grupie zwierząt, u których naprzemiennie stosowano dietę niskoenergetyczną i żywienie *ad libitum* (grupa RF), nie doszło do tak drastycznych zmian w morfologii serca, jak w grupie FR. Nieprawidłowa organizacja wystąpiła tylko w niewielkiej ilości miofibrili, mitochondria były polimorficzne, ale błona komórkowa regularna. Masy lewej i prawej komory serca zwierząt z grupy RF były większe niż w grupie FR [80].

Restrykcje energetyczne przekraczające 40% prowadzą do zwłóknienia i apoptozy komórek serca oraz nasilenia w nich stresu oksydacyjnego, a także wydłużenia fazy skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca [19,73,81]. Upóźnienie relaksacji mięśnia sercowego jest wynikiem nagromadzenia w sarkoplazmie kardiomiocytów jonów wapnia. Tłumaczy się to trzema mechanizmami:

- zaburzeniem usuwania wapnia poza komórkę,
- zmniejszeniem ich wychwyty przez SR oraz
- ograniczeniem dysocjacji jonów wapnia z troponiny C.

Zaburzenia funkcji mechanicznych serca nie powodowało natomiast naprzemiennie tygodniowe stosowanie 50% deficytu energetycznego i karmienia *ad libitum*, co tłumaczy się sprawniejszym działaniem błonowych kanałów wapniowych i SERCA [81].

Restrykcje energetyczne istotnie zmieniają ekspresję białek kardiomiocytów determinujących kurczliwość mięśnia sercowego (ryc. 3) i poważnie zaburzają pracę serca (ryc. 4). Po zastosowaniu 50% ER u szczurów po 4 tygodniach doszło do zmniejszenia ekspresji  $\alpha$ MHC [52], a w doświadczeniach Swoap i wsp. [101] i Ameredes i wsp. [5] – do nasilenia ekspresji  $\beta$ MHC, odpowiednio po 5 tygodniach i 15 miesiącach. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu identycznych restrykcji u nieotyłych i otyłych myszy już po 7 dniach [100].

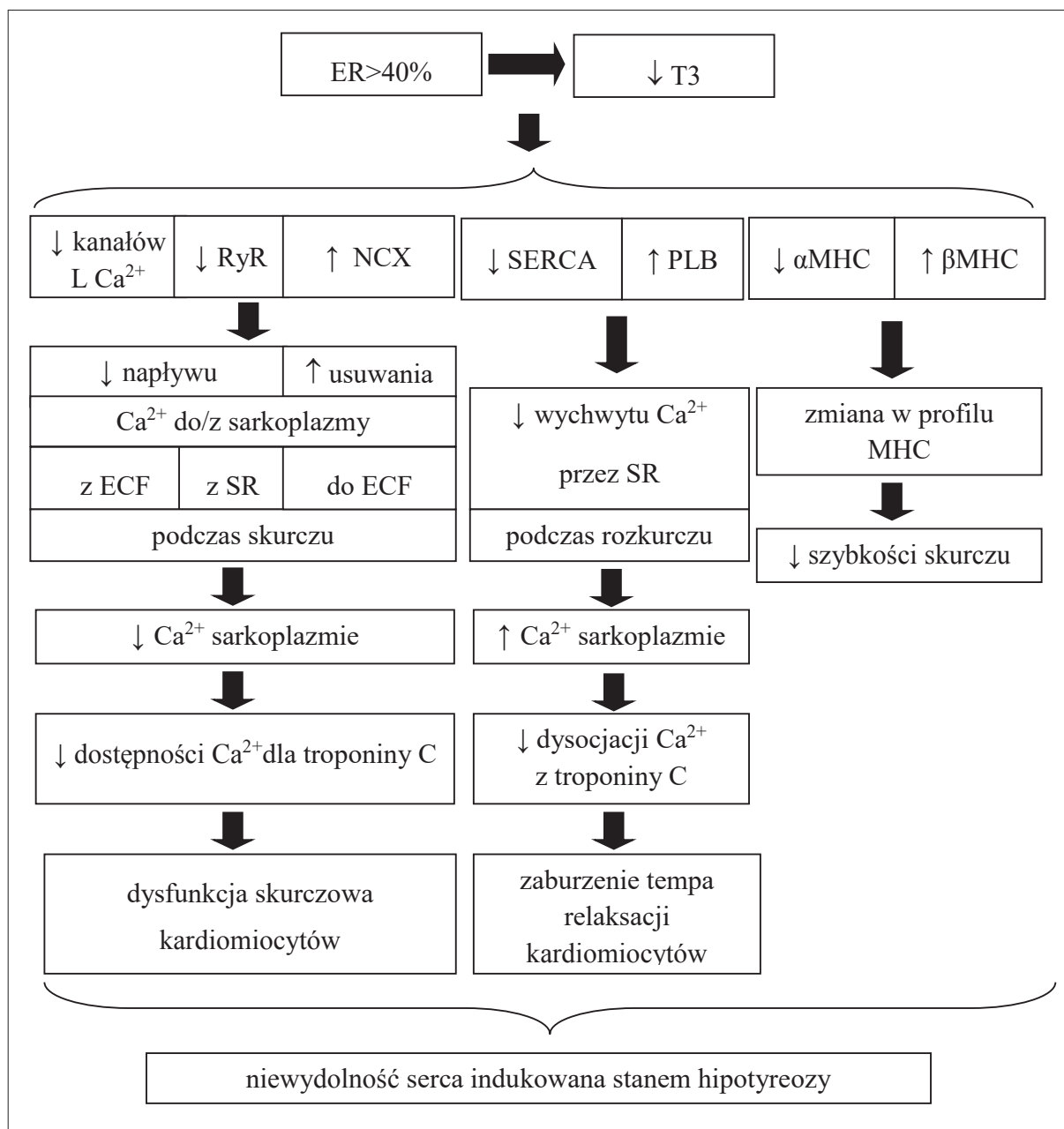


**Ryc. 3.** Wpływ znacznych (powyżej 40%) restrykcji energetycznych na białka kardiomiocytów; ↑ – wzrost ekspresji, ↓ – spadek ekspresji, ↔ – brak zmian, ? – nieznaný wpływ; SR – siateczka sarkoplazmatyczna, ECF – płyn zewnątrzkomórkowy; αMHC, βMHC – łańcuchy ciężkie miozyny odpowiednio typu α i β, SERCA – aktywowana wapniem ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej, RyR – receptor rianodynowy, PLB – fosfolamban, NCX – wymiennik Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>, βAR – receptory adrenergiczne typu β, ATR1, ATR2 – receptory dla angiotensyny odpowiednio typu 1 i 2, CQS – kalsekwestyna, białko SR o dużej pojemności i powinowactwie do wapnia

Wskutek zmian w profilu łańcuchów ciężkich miozyny, polegających na przejściu z charakterystycznych dla dojrzałych kardiomiocytów izoform-α do charakterystycznych dla okresu płodowego wolniejszych izoform-β, dochodzi do osłabienia pracy serca. Kardiomiocyt rozpoczyna nasilone wytwarzanie białka przez co zwiększa swoją objętość [52,94,100].

Ograniczenie podaży energii w diecie może doprowadzić do zaburzenia gospodarki wapniowej w kar-

diomiocycie, czego przyczyną są zmiany w ekspresji i aktywności białek regulatorowych. Zastosowanie 50% restrykcji energetycznych przez 90 dni u młodych szczurów Wistar przyczyniło się do obniżenia zawartości białka kanałów wapniowych typu L i zaburzenia ich działania, bez wpływu na ilość mRNA [28]. Deficyt energetyczny na poziomie 50% po 28 dniach spowodował znaczne obniżenie stężenia hormonów tarczycy w osoczu szczurów Wistar-Kyoto oraz zmniejszenie ekspresji SERCA. Nie odnotowano natomiast zmian ekspresji



**Ryc. 4.** Wpływ restrykcji energetycznych przekraczających 40% na funkcjonowanie serca

PLB [97]. Sugizaki i wsp. [98] po 90 dniach 50% restrykcji kalorycznych odnotowali istotny wzrost ekspresji PLB i NCX oraz kanałów wapniowych typu L w kardiomiocytach, nie zaobserwowali natomiast zmian w ekspresji SERCA. Zmianom towarzyszyło obniżone stężenie T4 i TSH w osoczu oraz redukcja ekspresji TR $\alpha$ 1. Zastosowany deficyt energetyczny nie spowodował natomiast zmian w poziomie mRNA genu RyR, kalsekwestyny (CQS) i TR $\beta$ . Ekspresja RyR korelowała jednak bardzo silnie z ekspresją TR $\beta$ . Obserwowano to w grupie zwierząt niepoddanych treningowi. Zastosowanie takich restrykcji u zwierząt, które wykonywały intensywny wysiłek fizyczny doprowadziło do zwiększenia ekspresji PLB, NCX i SERCA oraz TR $\beta$ . Stwierdzono również silną

dodatnią korelację między ekspresją TR $\beta$  a RyR i CSQ oraz słabą – między TR $\alpha$  a NCX. Nie doszło natomiast do zmian w ekspresji TR $\alpha$ 1, co tłumaczy się brakiem rozwoju hipertrofii serca u zwierząt trenowanych. Redukcja ilości mRNA TR $\alpha$ 1 u szczurów pod wpływem tak dużych ER jest związana natomiast z ubytkiem masy serca. Proporcjonalny wzrost ekspresji SERCA i PLB u zwierząt trenowanych obserwowany pod wpływem ER sugeruje ułatwienie wychwytu wapnia przez SR. Wysiłek fizyczny wykonywany podczas ograniczania podaży pożywienia chroni więc serce przed uszkodzeniem wywołanym przez ER [98].

Zmiany w ekspresji PLB, NCX i kanałów L mogą spowodo-

wać zahamowanie zwrotnego wychwytu jonów wapnia przez SR i jego usuwanie poza komórkę oraz zwiększenie jego napływu do kardiomiocytu z płynu zewnątrzkomórkowego, przez co zwiększa się stężenie  $Ca^{2+}$  w sarkoplazmie i jego dostępność dla troponiny C. Doprowadza to do nieswoistej odpowiedzi kardiomiocytu i upośledzenia tempa relaksacji rozkurczowej serca. Bardzo istotne jest zaburzenie stosunku SERCA/PLB w kierunku fosfolambanu, co może znacznie zahamować aktywność SERCA. Zmniejszenie gęstości  $\beta$ AR może się przyczyniać do słabszej fosforylacji PLB, która jest bardzo istotna do zniesienia hamującego wpływu PLB na działanie SERCA. Przypuszcza się również, że patologiczny wzrost stężenia jonów wapnia w sarkoplazmie może odgrywać rolę w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego, w tym stymulacji przerostu kardiomiocytów [98,104].

W przeciwieństwie do przedstawionych wyżej wyników badań, pod wpływem 50% restrykcji żywieniowych stosowanych u szczurów przez 90 dni obniżeniu uległa ekspresja RyR. W takiej sytuacji dochodzi do zahamowania uwalniania jonów wapnia z SR oraz zmniejszenia ich stężenia w sarkoplazmie i dostępności dla troponiny C, co ostatecznie upośledza aktywność skurczową serca. W tych warunkach doświadczalnych nie obserwowano natomiast zmian w ekspresji SERCA i PLB [110].

U myszy otyłych z defektem genu leptyny i cukrzycą typu 2 (grupa ob/ob) oraz z cukrzycą typu 2, aterogenną dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym (grupa DKO) karmionych *ad libitum* stwierdzono hipertrofię mięśnia sercowego i istotne upośledzenie jego pracy, którym towarzyszył słabszy niż u myszy nieotyłych (grupa WT) efekt inotropowy (związany z siłą skurczu w fazie skurczowej) i luzotropowy (związany ze zmianą relaksacji rozkurczowej) po stymulacji  $\beta$ -adrenergicznej oraz niższy stosunek poziomu ekspresji formy ufosforylowanej PLB do nieufosforylowanej (fosfo-Ser<sup>16</sup>PLB/PLB). Natomiast ekspresja PLB i SERCA oraz stosunek tych białek nie różniły się istotnie między trzema badanymi grupami. Po wprowadzeniu ponad 55% restrykcji energetycznej ekspresja fosfo-Ser<sup>16</sup>PLB/PLB była wyższa niż u zwierząt karmionych *ad libitum* zarówno w grupie ob/ob, jak i DKO. Doprowadziło to do usprawnienia u tych zwierząt kurczliwości i relaksacji mięśnia sercowego, co wiązało się z 54% ubytkiem masy ciała i zmniejszeniem stężenia wapnia w sarkoplazmie. Nie doszło natomiast do zwiększenia odpowiedzi adrenergicznej lewej komory serca [104].

Bardzo mało jest doniesień na temat wpływu ER nieprzekraczających 40% na ekspresję białek kardiomiocytów. Zastosowanie 40% deficytu energetycznego u szczurów przez 4 miesiące spowodowało spadek zawartości w sercu  $\alpha$ MHC (izoformy  $V_1$ ) i spadek  $\beta$ MHC (izoformy  $V_3$ ) [54]. Po 10 tygodniach stosowania umiarkowanej restrykcji żywieniowej u otyłych szczurów, które wcześniej karmiono dietą o składzie charakterystycznym dla zachodniego sposobu żywienia (WD) przez 25 tygodni, ekspresja SERCA, NCX, PLB i RyR w sercu nie różniła się istotnie od ekspresji tych białek zarówno u zwie-

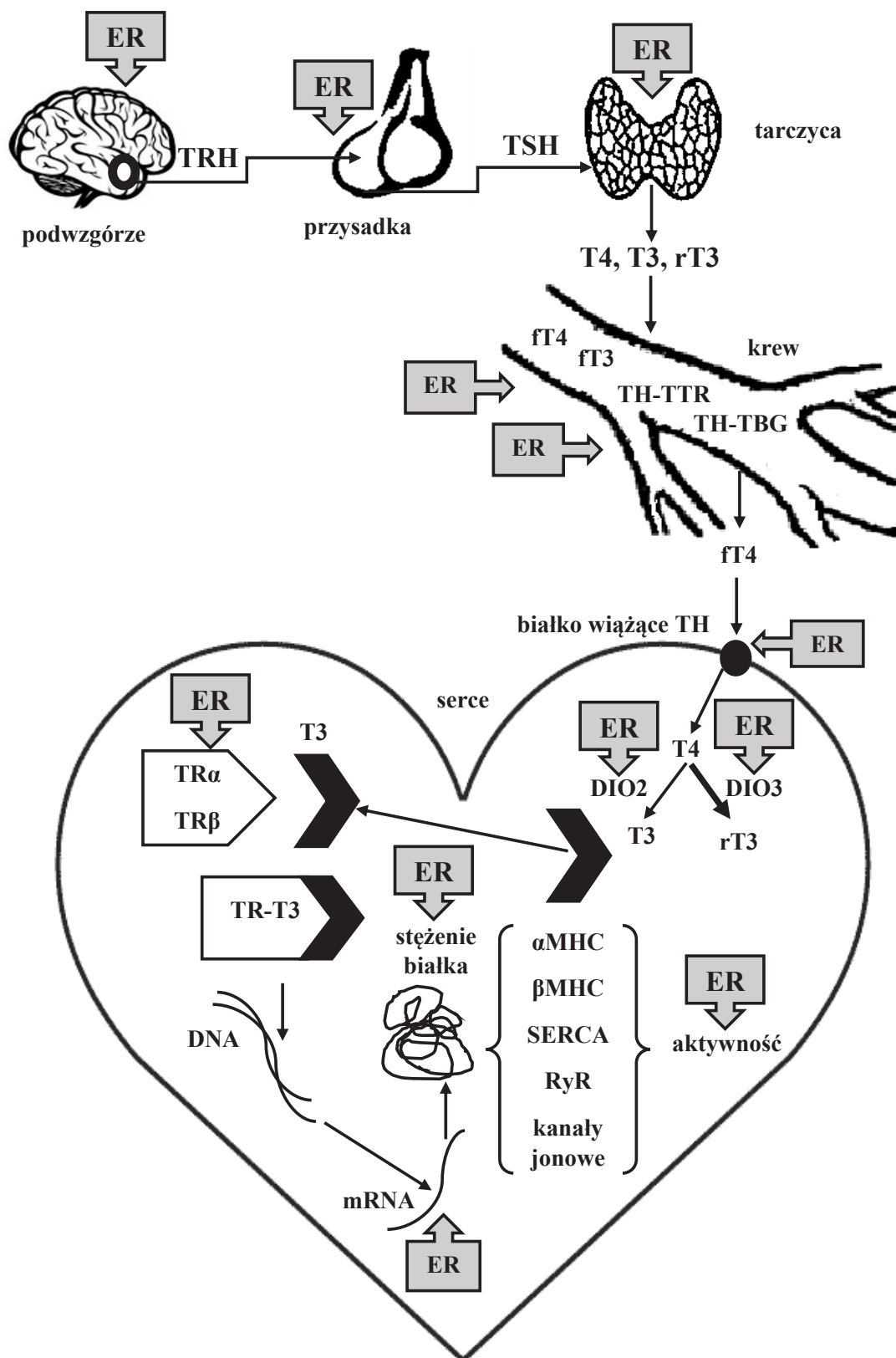
rząt szczupłych, karmionych standardową dietą hodowlaną, jak i otyłych żywionych dietą WD przez 35 tygodni. Odnotowano natomiast wyższą ekspresję ufosforylowanych PLB (fosfo-Thr<sup>17</sup>PLB) i RyR (fosfo-Ser<sup>2808</sup>-Ryr) u zwierząt poddanych ER oraz ER i wysiłkowi fizycznemu. Może to usprawniać uwalnianie wapnia podczas skurczu i jego wychwyty do SR podczas rozkurczu mięśnia sercowego. Wiadomo bowiem, że fosforylacja RyR sprzyja napływowi  $Ca^{2+}$  z SR do sarkoplazmy, a fosforylacja PLB do zwiększenia aktywności SERCA. Zapobieganie redukcji fosforylacji RyR i PLB pod wpływem umiarkowanej ER może być związane z ochroną przed wzrostem poziomu leptyny w osoczu oraz spadkiem hiperstymulacji adrenergicznej obserwowanej u zwierząt otyłych [80].

W badaniu własnym po raz pierwszy zbadano wpływ 20 i 40% deficytu energetycznego na działanie HT w sercu zdrowych nieotyłych szczurów Sprague-Dawley w wieku 17 i 45 tygodni. Nie wykazano wpływu deficytu energetycznego na stężenie białka TR $\beta$  oraz ekspresję  $\alpha$ MHC w sercu w obu grupach wiekowych. Zawartość TR $\alpha$  w sercu była znacznie wyższa u starszych szczurów, u których zależała również od wielkości zastosowanego deficytu energetycznego i była wyższa w grupie poddanej 40 niż 20% ER. Ekspresja genu  $\beta$ MHC była najniższa w sercu szczurów karmionych *ad libitum*. Do jej nasilenia przyczyniło się ograniczenie wartości energetycznej diety o 20% u zwierząt starszych, a o 40% – u młodszych. Ekspresja  $\beta$ MHC była ujemnie skorelowana ze spożyciem diety i stężeniem hormonów tarczycy w osoczu (u szczurów młodszych z T4 i fT4, a u starszych – z T4, fT4 i T3). Ponadto ze spożyciem diety ujemnie skorelowana była zawartość białka  $\beta$ MHC, a dodatkowo – stosunek  $\alpha$ MHC/ $\beta$ MHC. U młodszych zwierząt odnotowano również ujemną zależność między ekspresją  $\alpha$ MHC i stosunkiem ekspresji  $\alpha$ MHC/ $\beta$ MHC a stężeniem TR $\beta$  w sercu [61].

## PODSUMOWANIE

Aktywność osi HPT jest bardzo uzależniona od wartości energetycznej diety. Restrykcje energetyczne wpływają hamująco na oś tarczycową, upośledzają mechanizm sprzężenia zwrotnego i metabolizm obwodowy HT, co ma odbicie w osoczym profilu hormonów tarczycy i prowadzi do hipotyreozy na poziomie komórkowym (ryc. 5). Zmiany w homeostazie hormonów tarczycy w tych warunkach wynikają w głównej mierze nie tyle ze zmniejszenia ekspresji i/lub aktywności DIO1 i DIO2, ale z indukcji DIO3 w tkankach docelowych. Efekt ER zależy jednak od wielkości zastosowanego deficytu energetycznego oraz długości jego stosowania.

Pod wpływem restrykcji energetycznych zmienia się również morfologia i funkcjonowanie mięśnia sercowego (ryc. 5). Działanie kardioprotekcyjne wykazuje stosowanie deficytu energetycznego nieprzekraczającego 40%, natomiast większe restrykcje prowadzą do niekorzystnych, wielokierunkowych zmian strukturalnych, biochemicznych i energetycznych oraz zmian w funkcjonowaniu białek regulujących gospodarkę wapniową



**Ryc. 5.** Miejsca możliwego działania (szare strzałki) restrykcji energetycznych (ER) w obrębie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca-serce; HT – hormony tarczycy, ft3 – wolna trijodotyronina, ft4 – wolna tyroksyna, TTR – transtyretyna, TBG – globulina wiążąca hormony tarczycy, rT3 – rewers trijodotyronina, TR $\alpha$ , TR $\beta$  – receptory dla hormonów tarczycy odpowiednio typu  $\alpha$  i  $\beta$ ; pozostałe objaśnienia takie jak pod ryc. 2 i 3

kardiomiocytu. Może się to przyczynić do rozwoju kardiomiopatii przerostowej oraz dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca.

Na podstawie przeprowadzonej analizy można wnioskować, że zmiany w funkcjonowaniu osi HPT oraz metabolizmie obwodowym hormonów tarczycy pośred-

niczą w adaptacji serca do diety o ograniczonej wartości energetycznej. Potwierdzeniem tego zjawiska są towarzyszące niższemu stężeniu trijodotyroniny we krwi i zmianom w przemianach obwodowych HT w warunkach deficytu energetycznego, zmiany w morfologii, metabolizmie i aktywności skurczowej serca.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aceves C., Escobar C., Rojas-Huidobro R., Vázquez-Martínez O., Martínez-Merlos T., Aguilar-Roblero R., Díaz-Muñoz M.: Liver 5'-deiodinase activity is modified in rats under restricted feeding schedules: evidence for post-translational regulation. *J. Endocrinol.*, 2003; 179: 91-96
- [2] Afifi O.K.: Effect of long term food-restriction (low-caloric diet) on pars distalis of the anterior pituitary gland of adult male albino rats: a biochemical and histological study. *Egypt. J. Histol.*, 2010; 33: 236-244
- [3] Ahima R.S., Kelly J., Elmquist J.K., Flier J.S.: Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology*, 1999; 140: 4923-4931
- [4] Ahmet I., Tae H.J., de Cabo R., Lakatta E.G., Talan M.I.: Effects of calorie restriction on cardioprotection and cardiovascular health. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2011; 51: 263-271
- [5] Ameredes B.T., Daoud M.J., Watchko J.F.: Refeeding reverses cardiac myosin shifts induced by undernutrition in aged rats: modulation by growth hormone. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1998; 30: 1525-1533
- [6] Amin A., Dhillon W.S., Murphy K.G.: The central effect of thyroid hormones on appetite. *J. Thyroid Res.*, 2011; 2011: 1-7
- [7] Araujo R.L., De Andrade B.M., Da Silva M.L., Ferreira A.C., Carvalho D.P.: Tissue-specific deiodinase regulation during food restriction and low replacement dose of leptin in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E1157-E1163
- [8] Araujo R.L., De Andrade B.M., De Figueiredo A.S., Da Silva M.L., Marassi M.P., Pereira Vdos S., Bouskela E., Carvalho D.P.: Low replacement doses of thyroxine during food restriction restores type 1 deiodinase activity in rats and promotes body protein loss. *J. Endocrinol.*, 2008; 198: 119-125
- [9] Biondi B.: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 167: 609-618
- [10] Biondi B., Klein I.: Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*, 2004; 24: 1-13
- [11] Boelen A., Kwakkel J., Thijssen-Timmer, Alkemade A., Fliers E., Wiersinga W.M.: Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J. Endocrinol.*, 2004; 182: 315-323
- [12] Boelen A., Kwakkel J., Vos X.G., Wiersinga W.M., Fliers E.: Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor  $\beta 2$  mRNA expression in mice. *J. Endocrinol.*, 2006; 190: 537-544
- [13] Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W.M., Fliers E.: Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J. Endocrinol.*, 2006; 191: 707-714
- [14] Boelen A., Van Beeren M., Vos X., Surovtseva O., Belegri E., Saalting D.J., Vreugdenhil E., Kalsbeek A., Kwakkel J., Fliers E.: Thyroid, 2012; 22: 192-199
- [15] Boelen A., Wiersinga W.M., Fliers E.: Fasting induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid*, 2008; 18: 123-129
- [16] Castello L., Froio T., Maina M., Cavallini G., Biasi F., Leonarduzzi G., Donati A., Bergamini E., Poli G., Chiarpotto E.: Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- $\kappa$ B activation. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010; 48: 47-54
- [17] Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M., Veldhuis J.D., Mantzoros C.S.: The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1409-1421
- [18] Chen C., Cheng X., Dieter M.Z., Tanaka Y., Klaassen C.D.: Activation of cAMP-dependent signaling pathway induces mouse organic anion transporting polypeptide 2 expression. *Mol. Pharmacol.*, 2007; 71: 1159-1164
- [19] Cicogna A., Padavani C.R., Okoshi K., Matsubara L.S., Aragon F.F., Okoshi M.P.: The influence of temporal food restriction on performance of isolated cardiac muscle. *Nutr. Res.*, 2001; 21: 639-648
- [20] Coppola A., Hughes J., Esposito E., Schiavo L., Meli R., Diano S.: Suppression of hypothalamic deiodinase type II activity blunts TRH mRNA decline during fasting. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 4654-4658
- [21] Coppola A., Liu Z.W., Andrews Z.B., Paradis E., Roy M.C., Friedman J.M., Ricquier D., Richard D., Horvath T.L., Gao X.B., Diano S.: Central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab.*, 2007; 5: 21-33
- [22] Coppola A., Meli R., Diano S.: Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats. *Endocrinology*, 2005; 146: 2827-2833
- [23] Danzi S., Oamaa K., Klein I.: Triiodothyronine-mediated myosin heavy chain gene transcription in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003; 288: H2255-H2262
- [24] Darras V.M., Cokelaere M., Dewil M., Arnouts S., Decuyper E., Kühn E.R.: Partial food restriction increases inner ring deiodinating activity in the chicken and the rat. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1995; 100: 334-338
- [25] Darras V.M., Mol K.A., Van der Geyten S., Kühn E.R.: Control of peripheral thyroid hormone levels by activating and inactivating deiodinases. *Trends Comp. Endocrinol. Neurobiol.*, 1998; 839: 80-86
- [26] De Gortari P., Alvarez-Salas E., Morales-Mulia M., Alcantara-Alonso V.: Differential adaptations of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis between food restriction and anorexia. W: *Hypothyroidism - influence and treatment*, red.: D. Springer. In Tech, 2012, 68-96
- [27] De Jong M.: Transport of T3, into the perfused rat liver and subsequent metabolism are inhibited by fasting. w: *Thyroid hormone transport into liver cells: its (patho)physiological significance*. Pracodoktorska, 1993; 55-74
- [28] De Tomasi L.C., Sugizaki M.M., Lima-Leopoldo A.P., Nascimento A.F., De Oliveira A., Pinotti M.F., Padovani C.R., Leopoldo A.S., Cicogna A.C.: Food restriction promotes downregulation of myocardial L-type  $Ca^{2+}$  channels. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2009; 87: 426-431
- [29] De Vries E.M., van Beeren H.C., Ackermans M.T., Kalsbeek A., Fliers E., Boelen A.: Differential effects of fasting vs food restriction on liver thyroid hormone metabolism in male rats. *J. Endocrinol.*, 2015; 224: 25-35

- [30] DeLany J.P., Hansen B.C., Bodkin N.L., Hannah J., Bray G.A.: Long-term calorie restriction reduces energy expenditure in aging monkeys. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 1999; 54A: B5-B11
- [31] Diano S., Naftolin F., Goglia F., Horvath T.L.: Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, 1998; 139: 2879-2884
- [32] Dillmann W.H.: Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail. Rev.*, 2010; 15: 125-132
- [33] Docter R., De Jong M.: Inhibition of computed liver T4 uptake during caloric deprivation and after fructose administration in humans and in perfused (recirculating) rat liver. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1988; 49: 183
- [34] Fekete C., Lechan R.M.: Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr. Rev.*, 2014; 35: 159-194
- [35] Fekete C., Légrádi G., Mihály E., Huang Q.H., Tatro J.B., Rand W.M., Emerson C.H., Lechan R.M.:  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 1550-1558
- [36] Filaire E., Degoutte F., Jouanel P., Dabonneville M., Duchamp C., Lac G., Duchamp C., Pequignit J.M.: Biological alternations after food restriction and training in rats. *J. Exerc. Physiol. Online*, 2004; 7: 37-44
- [37] Fontana L., Klein S., Holloszy J.O., Premachandra B.N.: Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and macronutrients on thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 3232-3235
- [38] Galton V.A., Hernandez A., Germain D.L.S.: The 5'-deiodinases are not essential for the fasting induced decrease in circulating thyroid hormone levels in male mice: possible roles of the type 3 deiodinase and tissue sequestration of hormone. *Endocrinology*, 2014; 155: 3172-3181
- [39] Ghamari-Langroudi M., Vella K.R., Srisai D., Sugrue M.L., Hollenberg A.N., Cone R.D.: Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. *Mol. Endocrinol.*, 2010; 24: 2366-2381
- [40] Giordano F.J.: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 500-508
- [41] Gromakova I.A., Konovalenko O.A.: Effects of aging and life-prolonging diet on thyroid regulation of protein synthesis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2004; 137: 276-279
- [42] Gruber C., Nink N., Nikam S., Magdowski G., Kripp G., Voswinckel R., Mühlfeld C.: Myocardial remodeling in left ventricular atrophy induced by caloric restriction. *J. Anat.*, 2012; 220: 179-185
- [43] Guo Z.M., Mitchell-Raymundo F., Yang H., Ikeno Y., Nelson J., Diaz V., Richardson A., Reddick R.: Dietary restriction reduces atherosclerosis and oxidative stress in the aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Mech. Ageing Dev.*, 2002; 123: 1121-1131
- [44] Hammer S., Snel M., Lamb H.J., Jazet I.M., Van der Meer R.W., Pijl H., Meinders E.A., Romijn J.A., De Ross A., Smit J.W.: Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 52: 1006-1012
- [45] Han X., Turdi S., Hu N., Guo R., Zhang Y., Ren J.: Influence of long-term caloric restriction on myocardial and cardiomyocyte contractile function and autophagy in mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2012; 23: 1592-1599
- [46] Heemstra K.A., Soeters M.R., Fliers E., Serlie M.J., Burggraaf J., Van Doorn M.B., Van der Klaauw A.A., Romijn J.A., Smit J.W., Corsmit E.P., Visser T.J.: RomType 2 iodothyronine deiodinase in skeletal muscle: effects of hypothyroidism and fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 2144-2150
- [47] Heilbronn L.K., De Jonge L., Frisard M.I., DeLany J.P., Larson-Meyer D.E., Rood J., Nguyen T., Martin C.K., Volaufova J., Most M.M., Greenway F.L., Smith S.R., Deutsch W.A., Williamson D.A., Ravussin E.: Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 1539-1548
- [48] Heilbronn L.K., Ravussin E.: Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 78: 361-369
- [49] Holtorf K.: Thyroid hormone transport into cellular tissue. *J. Restorative Med.*, 2014; 3: 53-68
- [50] Jennings A.S., Duncan C.F., Utiger R.D.: Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver. *J. Clin. Invest.*, 1979; 64: 1614-1624
- [51] Kahaly G.J., Dillmann W.H.: Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 704-728
- [52] Katzeff H.L., Powell S.R., Ojamaa K.: Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T3 syndrome: prevention with T3. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: E951-E956
- [53] Kester M.L., Kaptein E., Roest T.J., Van Dijk C.H., Tibboel D., Meinel W., Glatt H., Coughtire M.W., Visser T.J.: Characterization of rat iodothyronine sulfotransferases. *Am. J. Endocrinol. Metab.*, 2003; 285: E592-E598
- [54] Klebanov S., Herlihy J.T.: Effect of long-life restriction on cardiac myosin composition. *J. Gerontol.*, 1997; 52A: B184-B189
- [55] Klein I., Danzi S.: Thyroid disease and heart. *Circulation*, 2007; 116: 1725-1735
- [56] Kmiec Z., Kotlarz G., Śmiechowska B., Myśliwski A.: The effect of fasting and refeeding on thyroid follicle structure and thyroid hormone levels in young and old rats. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1998; 26: 161-175
- [57] Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y., Hayashi M., Saruta T.: Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism induced-cardiac hypertrophy. *J. Endocrinol.*, 1999; 160: 43-47
- [58] Kodde I.F., van der Stok J., Smolenski R.T., de Jong J.W.: Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2007; 146: 26-39
- [59] Kok S.W., Roelfsema F., Langendonk J.G., Frölich M., Burggraaf J., Meinders A.E., Pijl H.: High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4659-4663
- [60] Krenning E.P., Docter R., Bernard H.F., Visser T., Hennemann G.: Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5'-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett.*, 1982; 140: 229-233
- [61] Lachowicz K., Fürstenberg E., Pałkowska E., Stachoń M., Gajewska D., Myszkowska-Ryciak J., Kozłowska L., Ciecierska A., Rosołowska-Huszcz D.: The effects of caloric restriction and age on thyroid hormone signalling in the heart of rats. *J. Anim. Feed Sci.*, 2014; 23: 97-104
- [62] Le Moullac B., Gouache P., Bleiberg-Daniel H.: Regulation of hepatic transthyretin messenger RNA levels during moderate protein and food restriction in rats. *J. Nutr.*, 1992; 122: 864-870
- [63] Lecoultré V., Ravussin E., Redman L.M.: The fall in leptin concentration is a major determinant of the metabolic adaptation induced by caloric restriction independently of the changes in leptin circadian rhythms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: E1512-E1516
- [64] Lefevre M., Redman L.M., Heilbronn L.K., Smith J.V., Martin



- C.K., Rood J.C., Greenway F.L., Williamson D.A., Smith S.R., Ravussin E.: Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*, 2009; 203: 206-213
- [65] Legradi G., Emerson C.H., Ahima R.S., Flier J.S., Lechan R.M.: Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*, 1997; 138: 2569-2576
- [66] Lindblom J., Haitina T., Fredriksson R., Schiöth H.B.: Differential regulation of nuclear receptors, neuropeptides and peptide hormones in the hypothalamus and pituitary of food restricted rats. *Mol. Brain Res.*, 2005; 133: 37-46
- [67] Macek Jilkova Z., Pavelka S., Flachs P., Hensler M., Kus V., Kopecky J.: Modulation of type I iodothyronine 5' deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin. *Physiol. Res.*, 2010; 59: 561-569
- [68] Maglich J.M., Watson J., McMillen P.J., Goodwin B., Willson T.M., Moore J.T.: The nuclear receptor CAR is a regulator of thyroid hormone metabolism during caloric restriction. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 19832-19838
- [69] Merry B.J.: Dietary restriction in rodents – delayed or retarded ageing? *Mech. Ageing Dev.*, 2005; 126: 951-959
- [70] Minamiyama Y., Yasuyuki B., Takemura S., Takahashi Y., Kodai S., Mizuguchi S., Nashikawa Y., Suehiro S., Okada S.: Calorie restriction improves cardiovascular risk factors via reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 320: 535-543
- [71] Moreira-Andres M.N., Black E.B., Ramsden D.B., Hoffenberg R.: The effect of calorie restriction on serum thyroid hormone binding proteins and free hormone in obese patients. *Clin. Endocrinol.*, 1980; 12: 249-255
- [72] Niemann B., Chen Y., Issa H., Silber R.E., Rohrbach S.: Caloric restriction delays cardiac ageing in rats: role of mitochondria. *Cardiovasc. Res.*, 2010; 88: 267-276
- [73] Okoshi M.P., Okoshi K., Pai V.D., Pai-Silva M.D., Matsubara L.S., Cicogna A.C.: Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food-restricted rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2001; 79: 754-760
- [74] Oliveira K.J., Ortiga-Carvalho T.M., Cabanelas A., Veiga M.A., Aoki K., Ohki-Hamazaki H., Wada K., Wada E., Pazos-Moura C.C.: Disruption of neuromedin B receptor gene results in dysregulation of the pituitary-thyroid axis. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006; 36: 73-80
- [75] Omodei D., Fontana L.: Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett.*, 2011; 585: 1537-1542
- [76] Ortiga-Carvalho T.M., Curty F.H., Nascimento-Saba C.C., Moura E.G., Polak J., Pazos-Moura C.C.: Pituitary neuromedin B content in experimental fasting and diabetes mellitus and correlation with thyrotropin secretion. *Metabolism*, 1997; 46: 149-153
- [77] Osman F., Gammage M.D., Franklyn J.A.: Thyroid disease and its treatment: short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001; 1: 626-631
- [78] Pantos C., Malliopolou V., Varonos D.D., Cokkinos D.V.: Thyroid hormone and phenotypes of cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.*, 2004; 99: 101-120
- [79] Park S.K., Prolla T.A.: Lessons learned from gene expression profile studies of aging and caloric restriction. *Ageing Res. Rev.*, 2005; 4: 55-65
- [80] Paulino E.C., Ferreira J.C., Bechara L.R., Tsutsui J.M., Mathias W., Lima F.B., Casarini D.E., Cicogna A.C., Brum P.C., Negro C.E. Paulino E.C.: Exercise training and caloric restriction prevent reduction in cardiac Ca<sup>2+</sup>-handling protein profile in obese rats. *Hypertension*, 2010; 56: 629-635
- [81] Pinotti M.F., Leopoldo A.S., Silva M.D., Sugizaki M.M., do Nascimento A.F., Lima-Leopoldo A.P., Aragon F.F., Padovani C.R., Cicogna A.C.: A comparative study of myocardial function and morphology during fasting/refeeding and food restriction in rats. *Cardiovasc. Pathol.*, 2010; 19: e175-e182
- [82] Ramadan T., Camargo S.M., Summa V., Hunziker P., Chesnov S., Pos K.M., Verrey F.: Basolateral aromatic amino acid transporter TAT1 (Slc16A10) functions as an efflux pathway. *J. Cell. Physiol.*, 2006; 206: 771-779
- [83] Ramsey J.J., Colman R.J., Binkley N.C., Christensen J.D., Gresl T.A., Kemnitz J.W., Weindruch R.: Dietary restriction and aging in rhesus monkeys: the University of Wisconsin study. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 1131-1149
- [84] Redman L.M., Ravussin E.: Endocrine alterations in response to caloric restriction in humans. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009; 299: 129-136
- [85] Reinhardt W., Holtermann D., Benker G., Olbricht T., Jaspers C., Reinwein D.: Effect of small doses of iodine on thyroid function during caloric restriction in normal subjects. *FGR Horm. Res.*, 1993; 39: 132-137
- [86] Rolleman E.J., Hennemann G., Van Toor H., Schoenmakers C.H., Krenning E.P., de Jong M.: Changes in renal tri-iodothyronine and thyroxine handling during fasting. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 142: 125-130
- [87] Rosenbaum M., Goldsmith R., Bloomfield D., Magnano A., Weimer L., Heymsfield S., Gallagher D., Mayer L., Murphy E., Leibel R.L.: Low-dose leptin reverse skeletal muscle, autonomic and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3579-3586
- [88] Roth G.S., Handy A.M., Mattison J.A., Tilmont E.M., Ingram D.K., Lane M.A.: Effects of dietary caloric restriction and aging on thyroid hormones of rhesus monkeys. *Horm. Metab. Res.*, 2002; 34: 378-382
- [89] Rouaze-Romet M., Savu L., Vranckx R., Bleiberg-Daniel F., Le Moullac B., Gouache P., Nunez E.A.: Re-expression of thyroxine-binding globulin in post-weaning rats during protein and energy malnutrition. *Acta Endocrinol.*, 1992; 127: 441-448
- [90] Salvatore D., Bartha T., Harney J.W., Larsen P.R.: Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology*, 1996; 137: 3308-3315
- [91] Sangster J.K., Panciera D.L., Abbott J.A.: Cardiovascular effects of thyroid disease. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013; 35: E1-E10
- [92] Seoane L.M., Carro E., Tovar S., Casanueva F.F., Dieguez C.: Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul. Pept.*, 2000; 92: 25-29
- [93] Shinmura K., Tamaki K., Sano M., Murata M., Yamakawa H., Ishida H., Fukuda K.: Impact of long term caloric restriction on cardiac senescence: caloric restriction ameliorates cardiac diastolic dysfunction associated with aging. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2011; 50: 117-127
- [94] Speakman J.R., Hambly C.: Starving for life: what animal studies can and cannot tell us about the use of caloric restriction to prolong human lifespan. *J. Nutr.*, 2007; 137: 1078-1086
- [95] Stachoń M., Gromadzka-Ostrowska J., Lachowicz K., Fürstenberg E., Pałkowska E., Gajewska D., Myszkowska-Rygiak J., Kozłowska L., Rosołowska-Huszcz D.: Interdependence of the peripheral metabolism of glucocorticoids and thyroid hormones under calorie deficit in rats at different ages. *J. Anim. Feed Sci.*, 2014; 23: 167-176
- [96] Sugizaki M.M., Carvalho R.F., Aragon F.F., Padovani C.R., Okoshi M.P., Zanati S.G., Pai-Silva M.D., Novelli E.L., Cicogna A.C.: Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J. Biomed. Sci.*, 2005; 12: 641-649
- [97] Sugizaki M.M., Leopoldo A.S., Okoshi M.P., Bruno A., Conde S.J., Lima-Leopoldo A.P., Padovani C.R., Carvalho R.F., Nascimento A.F., De Campos D.H., Nogueira C.R., Cicogna A.C.: Severe food restriction induces myocardial dysfunction related to SERCA2 activity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2009; 87: 666-673

- [98] Sugizaki M.M., Lima-Leopoldo A.P., Conde S.J., Campos D.S., Damanto R., Leopoldo A.S., Do Nascimento A.F., De Assis Oliveira Junior, Cicogna A.C.: Upregulation of mRNA myocardium calcium handling in rats submitted to exercise and food restriction. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2011; 97: 46-52
- [99] Swindell W.R.: Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res. Rev.*, 2012; 11: 254-270
- [100] Swoap S.J.: Altered leptin signaling is sufficient, but not required, for hypotension associated with caloric restriction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001; 281: H2473-H2479
- [101] Swoap S.J., Haddad F., Bodell P., Baldwin K.M.: Control of beta-myosin heavy chain expression in systemic hypertension and caloric restriction in the rat heart. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269: C1025-C1033
- [102] Tagami T., Nakamura H., Sasaki S., Miyoshi Y., Nakao K.: Starvation-induced decrease in the maximal binding capacity for triiodothyronine of the thyroid hormone receptor is due to decrease in the receptor protein. *Metabolism*, 1996; 45: 970-973
- [103] Tribulova N., Knezl V., Shainberg A., Seki S., Soukup T.: Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vascular Pharmacol.*, 2010; 52: 102-112
- [104] Van den Bergh A., Vangheluwe P., Vanderper A., Carmeliet P., Wuytack F., Janssens S., Flameng W., Holvoet P., Herijgers P.: Food-restriction in obese dyslipidemic diabetic mice partially restores basal contractility but not contractile reserve. *Eur. J. Heart. Failure*, 2009; 11: 1118-1125
- [105] Van der Heyden J.T., Docter R., Van Toor H., Wilson J.H., Hennemann G., Krenning E.P.: Effects of caloric deprivation on thyroid hormone tissue uptake and generation of low-T3 syndrome. *Am. J. Physiol.*, 1986; 251: E156-E163
- [106] Van Haastern G.A., Linkels E., Klootwijk W., Van Toor H., Rondeel J.M., Themmen A.P., De Jong F.H., Valentijn K., Vaudry H., Bauer K., Visser T.J., De Greef W.J.: Starvation-induced changes in the hypothalamic content of prothyrotrophin-releasing hormone (proTRH) mRNA and the hypothalamic release of pro-TRH-derived peptides: role of the adrenal gland. *J. Endocrinol.*, 1995; 145: 143-153
- [107] Van Haasteren G.A., Linkels E., Van Toor H., Klootwijk W., Kaptein E., de Jong F.H., Reymond M.J., Visser T.J., de Greef W.J.: Effects of long-term food reduction on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male and female rats. *J. Endocrinol.*, 1996; 150: 169-178
- [108] Vesely D.L.: Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases. *Cardiovasc. Res.*, 2001; 51: 647-658
- [109] Viljanen A.P., Karmi A., Borra R., Pärkkä J.P., Lepomäki V., Parkkola R., Lautamäki R., Järvisalo M., Taittonen M., Rönnemaa T., Iozzo P., Nuuti J., Nuutila P., Raitakari O.T.: Effect of caloric restriction on myocardial fatty acid uptake, left ventricular mass, and cardiac work in obese adults. *Am. J. Cardiol.*, 2009; 103: 1721-1726
- [110] Vizotto V.A., Carvalho R.F., Sugizaki M.M., Lima A.P., Aragon F.F., Padovani C.R., Castro A.V., Dal Pai-Silva M., Nogueira C.R., Cicogna A.C.: Down-regulation of the cardiac sarcoplasmic reticulum ryanodine channel in severely food-restricted rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2007; 40: 27-31
- [111] Wagner M.S., Morimoto R., Dora J.M., Benneman A., Pavan R., Maia A.L.: Hypothyroidism induces type 2 iodothyronine deiodinase expression in mouse heart and testis. *J. Mol. Endocrinol.*, 2003; 31: 541-550
- [112] Walford R.L., Mock D., Verdery R., MacCallum T.: Calorie restriction in biosphere 2. Alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2002; 57: B211-B224
- [113] Wang Y.Y., Morimoto S., Du C.K., Lu Q.W., Zhan D.Y., Tsumumi T., Ide T., Miwa Y., Takahashi-Yanaga F., Sasaguri T.: Up-regulation of type 2 iodothyronine deiodinase in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.*, 2010; 87: 636-646
- [114] Wassen F.W., Moerings E.P., Van Toor H., Hennemann G., Everts M.E.: Thyroid hormone uptake in cultured rat anterior pituitary cells: effects of energy status and bilirubin. *J. Endocrinol.*, 2000; 165: 599-606
- [115] Weiss E.P., Fontana L.: Caloric restriction – powerful protection for the aging heart and vasculature. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, 2011; 301: H1205-H1219
- [116] Weiss E.P., Villareal D.T., Racette S.B., Steger-May K., Premachandra B.N., Klein S., Fontana L.: Caloric restriction but not exercise-induced reductions in fat mass decrease plasma triiodothyronine concentrations: a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res.*, 2008; 11: 605-609
- [117] Weyer C., Walford R.L., Harper I.T., Milner M., MacCallum T., Tataranni P.A., Ravussin E.: Energy metabolism after 2 y of energy restriction: the Biosphere 2 experiment. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 946-953
- [118] Wolfe B.E., Jimerson D.C., Orlova C., Mantzoros C.S.: Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 61: 332-338
- [119] Zanetti M., Cappellari G.G., Burekovic I., Barazzoni R., Stebel M., Guarnieri G.: Caloric restriction improves endothelial dysfunction during vascular aging: Effect on nitric oxide synthase isoforms and oxidative stress in aorta. *Exp. Gerontol.*, 2010; 45: 848-855

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.