

# Rewers trójiodotyronina – synteza i rola

STANISŁAW BOBEK

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt AR, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Bobek. S.

## Reverse-triiodothyronine – synthesis and role

### Summary

The article discusses proposed physiological effects of reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ), its synthesis and degradation. Until recently  $rT_3$  has been considered to be a metabolically inactive hormone present in high concentrations during the neonatal period and in various stress situations, including neoplasm development. Reverse  $T_3$  given to animals with unchanged hormonal homeostasis, especially of hormones participating in glucose and lipids metabolism seems to lack any metabolic effect. A fluctuation in circulating glucose and free fatty acids (FFA) levels is probably necessary for  $rT_3$  activity. In contrast to  $T_3$ ,  $rT_3$  acts hypo-metabolically by decreasing oxygen consumption, presumably as a result of reduced glucose and FFA utilization. A short latent period indicates that the action of  $rT_3$  is prevalently non-genomic. The article discusses the issue of low  $T_3$  syndrome or non-thyroidal syndrome which affects approximately 70% of hospitalized patients. The two hormones responsible for developing low  $T_3$  and high  $rT_3$  syndrome are: glucocorticoids – by inhibiting 5' deiodination and  $T_3$  synthesis followed by suppressed  $rT_3$  degradation, and adrenaline – by stimulating 5' deiodination followed by enhanced degradation of  $T_3$  and stimulated synthesis of  $rT_3$ . Low  $T_3$  syndrome correlates with various cytokines. Cytokines treatment leads to the development of low  $T_a$  syndrome. In stress situations  $rT_3$  enhances the rise of glucose and FFA, whereas this rise is attenuated by  $rT_3$  when stress hormones i.e. glucocorticoids or catecholamine, are administered exogenously. We speculate that the molecular action of  $rT_3$  may be directed towards reducing  $T_3$  synthesis. It has been stated that equimolar concentrations of  $rT_3$  suppress 5' deiodination and synthesis of  $T_3$  with concomitant lower  $rT_3$  degradation. This leads to the development of  $T_3$  deficiency.  $T_3$  is a prohormone for synthesizing 3,5-diiodothyronine which, in turn, is necessary for binding and activating the cytochrom-c submit Va (Cyto-cVa) followed by increased oxidative phosphorylation and synthesis of ATP. Contrary to  $T_3$ ,  $rT_3$  decreases the ATP: ADP ratio. Finally, it is worth mentioning that the stimulatory-growth effect of  $rT_3$  on some tumor models in vitro was the most potent of all the various thyroid analogues. It may be suggested that lowered ATP reduces the energy supply of infected cells and thus suppresses the immune response.

**Keywords:**  $rT_3$ , low  $T_a$  syndrome, glucose, FFA

Rewers  $T_3$  (3, 3', 5'-trójiodotyronina;  $rT_3$ ) należy do hormonów tarczycy zaliczanych do jodotyronin. Jej działanie jest odmienne od głównego hormonu tarczycowego – 3, 5, 3'-trójiodotyroniny ( $T_3$ ).  $T_3$  zwiększa zużycie tlenu przez organizm, natomiast  $rT_3$  go zmniejsza (1). Hamowany jest również wzrost konsumpcji tlenu wywołany przez adrenalinę. Rewers  $T_3$  jest izomerem  $T_3$ , stąd nazwa rewers  $T_3$  lub odwrócona  $T_3$ . Wzór sumaryczny jest identyczny z  $T_3$  i stąd taka sama masa cząsteczkowa (651,0).

Rewers  $T_3$  została odkryta w 1956 r. przez Roche i wsp., najpierw w tarczycy, a następnie we krwi (28). Związkiem matczynym dla obydwu jodotyronin jest tyroksyna, czyli 3,5,3',5' tetrajodotyronina ( $T_4$ ). Tyroksyna jest głównym produktem sekrecyjnym tarczycy, uważanym za prohormon, bowiem w przeciwieństwie do  $T_3$  wykazuje tylko nieznaczące powinowactwo do receptorów hormonów tarczycowych  $Tr\alpha$  i  $TR\beta$  w jądrach lub mitochondriach komórek docelowych (13). Pomimo stwierdzenia przez niektórych wiązania  $rT_3$  do

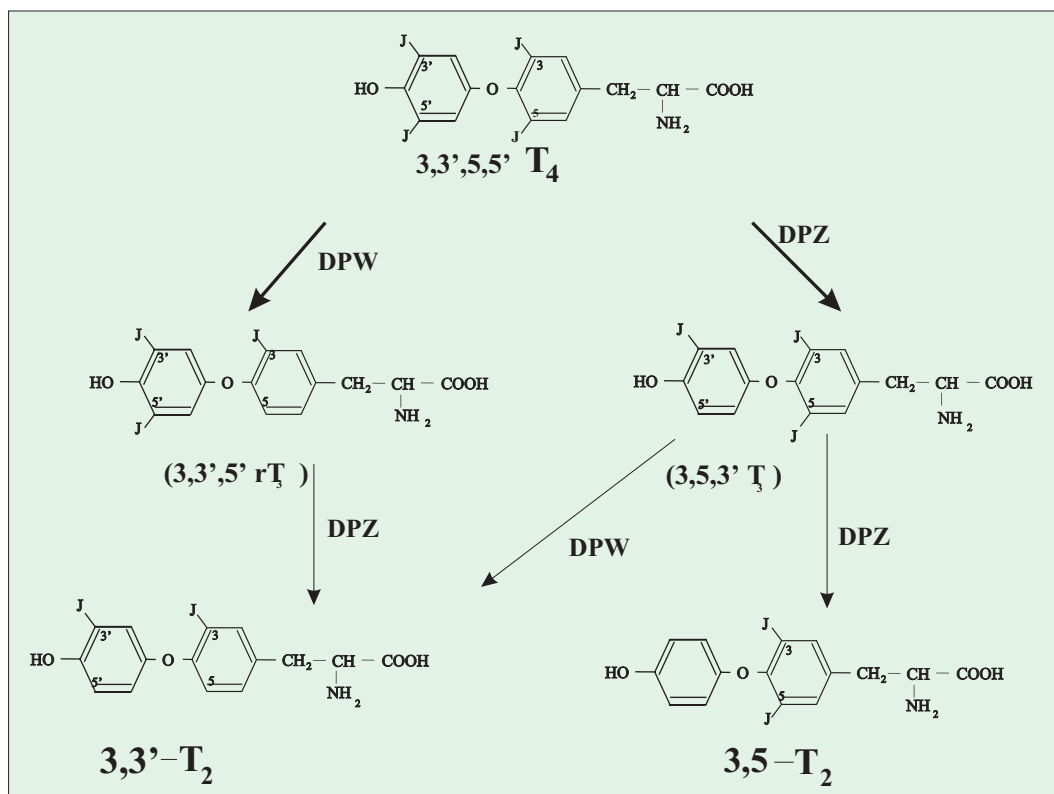
białka receptorowego w jądrach komórek łożyska i mózgowia (18), nadal sądzi się, że jest to wiązanie niespecyficzne. Synteza obydwu trójiodotyronin zachodzi głównie w tkankach peryferyjnych i polega na dejodynacji tyroksyny w pozycji 5 lub 5', dając odpowiednio  $rT_3$  lub  $T_3$  (ryc. 1). U świń 70%  $T_3$  i 92,8%  $rT_3$  pochodzi z peryferyjnej dejodynacji (24). Enzymy odpowiedzialne za proces odjodowania nazwano dejodynazami i określono skrótami D1, D2 i D3. Dejodynazy zaliczane są do selenoprotein, bowiem zawierają aminokwas selenocysteinę. Zastąpienie jej cysteiną znacznie redukuje aktywność enzymatyczną. Tak więc niedobór seleny powoduje zaburzenia w syntezie i przemianach jodotyronin i tym samym w czynności tarczycy.

Dejodynaza D1 jest enzymem wielofunkcyjnym, katalizującym dejodynację zarówno wewnętrznego (DWP), jak i zewnętrznego pierścienia fenolowego (DZP). D2 odjodowuje tylko DZP, natomiast D3 odpowiedzialny jest jedynie za DWP. Preferencyjnym substratem dla D1 jest  $rT_3$ , w mniejszym stopniu  $T_3$  i  $T_4$ ,

tak więc D1 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za syntezę i degradację  $rT_3$  (13). Warto zaznaczyć, że 5' dejodynacja jest stymulowana przez  $T_3$ , zaś hamowana przez  $rT_3$  w stężeniach ekwimolarnych. Fakt ten wzmacnia pogląd o przeciwstawnym działaniu  $rT_3$  do  $T_3$ . Procesy dejodynacji zachodzą w tkankach peryferyjnych, głównie w wątrobie i nerkach, i obejmują przede wszystkim dejodynację jodku w pozycji 5 lub 5' (ryc. 1). Dalsza dejodynacja  $rT_3$  w pozycji 5', a  $T_3$  w pozycji 5 prowadzi do powstania 3, 3'-dwujodotyroniny (3, 3'- $T_2$ ), a dejodynacja  $T_3$  w pozycji 3' prowadzi do powstania 3, 5- $T_2$ . Tak więc procesy dejodynacji stanowią istotną drogę przemian hormonów tarczycowych. Rewers  $T_3$  i  $T_3$  są także syntetyzowane w gruczole mlekowym dzięki obecności w komórkach sekrecyjnych 5- i 5'-monodejodynaz. Z upływem laktacji maleje stężenie  $T_3$ , a wzrasta  $rT_3$  w mleku z 0,57 do 3,48 ng/ml. Przyczyną jest słabnąca 5' dejodynacja w gruczole mlekowym wraz z upływem laktacji (27), zaś stopniowy spadek objętości mleka może być przyczyną dalszego zagęszczenia  $rT_3$ .

Hypometaboliczne właściwości  $rT_3$  powodują, że organizm, normalnie ukierunkowany na szybki wzrost i rozwój, stara się przyspieszyć eliminację  $rT_3$  z ustroju. U ssaków wskaźnikiem tempa usuwania  $rT_3$  z ustroju jest szybkość klirensu tego hormonu z krwi. W przypadku  $rT_3$  wynosi ona 25,6 l/dzień (dla porównania dla  $T_3 = 6,24$  l/dzień, dla  $T_4 = 0,48$  l/dzień) (26). U zwierząt trzymany na diecie wysokokalorycznej 5' dejodynacja odpowiedzialna jest za unieczynnienie 45%  $rT_3$ , natomiast u zwierząt trzymany na diecie niskokalorycznej – za unieczynnienie 21%  $rT_3$  (9). Znaczna porcja  $rT_3$  jest usuwana z żółcią, a insulina wzmacnia ten proces (19). Podobnie jak inne jodotyroniny,  $rT_3$  może ulec sulfonowaniu przez sulfotransferazę i przez to staje się związkiem bardziej hydrofilnym, co ułatwia jej wydalanie z żółcią (19), a także czasowe zmagazynowanie z możliwością późniejszej reaktywacji przez sulfatazę (12).

U ssaków poziom  $rT_3$  jest porównywalny z  $T_3$ , podczas gdy u ptaków stężenie  $rT_3$  jest 10 do 18 razy niższe od poziomu  $T_3$ . Przyczynę tego zjawiska upatruje się w intensywniejszej przemianie materii, głównie dla utrzymania wyższej temperatury ciała. Niski poziom  $rT_3$ ,



Ryc. 1. Stopniowa dejodacja  $T_4$  przez dejodynazę pierścienia wewnętrznego (DPW) lub zewnętrznego (DPZ) prowadzi do powstania odpowiedni  $rT_3$  lub  $T_3$ . Dalsza dejodacja w pozycjach 5 lub 5' przyczynia się do powstania 3,3'-dwujodotyroniny (3,3'- $T_2$ ), zaś dejodacja 3' DPZ do powstania 3,5- $T_2$ .

we krwi kurcząt rekompensowany jest ilością  $rT_3$  (18-31 ng) w obydwu płatach tarczycy, co świadczy o syntezie tego hormonu w tym gruczole, która na tę skalę nie ma miejsca u ssaków (14). U ssaków silny, lecz krótkotrwały wzrost  $rT_3$  we krwi (około 2,5-krotny) występuje w okresie neonatalnym. U owiec rozpoczyna się w trzecim trymestrze ciąży i kończy w 1.-2. dniu po porodzie (10). Podobnie zachowuje się  $rT_3$  we krwi embrionów kurzych. Ze śladowych ilości w 14. dniu inkubacji (17,02 pg/ml) wzrasta w przededniu wyklucia do 236,2 pg/ml, by w pierwszym dniu życia ulec gwałtownemu obniżeniu do 34,3 pg/ml. Należy zauważyć, że spadek  $rT_3$  ma miejsce w okresie przystosowywania się organizmu do oddychania płucnego. Prawdopodobnie w okresie tym organizm broni się przed nadmiernym wzrostem zużycia tlenu i przemian metabolicznych. Stwierdzono, że wzrost  $rT_3$  we krwi powstaje w sytuacjach, kiedy zachodzi konieczność oszczędnego wydatkowania energii, np. u zwierząt pozbawionych pokarmu (3), w hipertyreozie (31), w stresie w następstwie wzrostu hormonów stresorodnych, takich jak glikokortykoidy, aminy katecholowe (23) i glukagon, które wpływają na poziom wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi. Dopiero zaburzenia homeostazy tych hormonów (np. w stresie) uwidaczniają działalność  $rT_3$ . Traktowanie  $rT_3$  zwierząt z niezaburzoną homeostazą hormonalną jest bez efektu. Przykładem może być brak wpływu  $rT_3$  na aktywność osi przysadkowo-tarczycowej w następstwie iniekcji TRH. Jednakże iniekcja TRH kurom pozbawionym paszy (stres głodzenia) uwidacz-

nia tłumienie preferencyjnej sekrecji  $T_3$  z tarczycy na korzyść  $rT_3$  (2). Podawanie ludziom dużych dawek  $rT_3$  (3 mg/dzień) przez 4 dni przyczyniło się do 10-krotnego wzrostu  $rT_3$  w surowicy krwi, lecz nie spowodowało jednoczesnych zmian w poziomie  $T_4$ ,  $T_3$  i TSH we krwi ani nie zmieniło odpowiedzi TSH na TRH. Między innymi z tego powodu panuje pogląd, że  $rT_3$  jest produktem degradacji  $T_4$  pozbawionym aktywności hormonalnej. Niektórzy autorzy (15) zaliczają  $rT_3$  do hormonu „okresowego”, aktywnego metabolicznie w życiu płodowym, a po urodzeniu u pacjentów, u których występują zmiany nowotworowe.

### Zespół obniżonego $T_3$

W krajach anglojęzycznych odróżnia się 3 określenia tego schorzenia: low  $T_3$  syndrome, nonthyroidal illness oraz sick euthyroid syndrome. Ze względu na równoczesny wzrost  $rT_3$  powinien on brzmieć „zespół obniżonego  $T_3$  i podwyższonego  $rT_3$ ”. W skrajnych przypadkach dochodzi również do spadku  $T_4$  oraz hormonu tyreotropowego (TSH). Obowiązuje zasada, że im cięższy stan chorobowy, tym silniejsze obniżenie  $T_3$  i podwyższenie  $rT_3$  oraz wzrost śmiertelności (33), przy czym traktowanie  $T_3$  nie poprawia obrazu klinicznego. Około 70% hospitalizowanych pacjentów wykazuje zespół obniżonego  $T_3$  (16), który pojawia się już w drugiej godzinie od rozpoczęcia stresu (np. operacyjnego). Istnieją różnice w zespole obniżonego  $T_3$  zależnie od choroby, np. u pacjentów zakażonych HIV nie dochodzi do równoczesnego wzrostu  $rT_3$  w osoczu (33). Zespół obniżonego  $T_3$  nie występuje również u pacjentów z niewydolnością nerek. Bezpośrednią przyczyną zespołu obniżonego  $T_3$  jest zahamowanie 5' dejodynacji, która prowadzi do zaburzeń w konwersji  $T_4$  do  $T_3$  i  $rT_3$  do 3, 3'- $T_2$ .

Infuzja adrenaliny przyspiesza 5-dejodynację  $T_4$ , przyczyniając się do powstania zespołu obniżonego  $T_3$  (23). Głównymi winowajcami są jednak glikokortykoidy, które, obniżając 5' dejodynację, zwiększają poziom  $rT_3$  (20) i redukują peryferyjną syntezę  $T_3$ . Zapobiec temu można przez podanie metyraponu – inhibitora syntezy glikokortykoidów. Dodatnia korelacja ( $r = 0,66$ ) pomiędzy kortyzolem a  $rT_3$  umacnia wzajemną zależność. Poziom  $T_3$  w chorobach nie związanych z tarczycą koreluje z różnymi cytokinami surowicy. Podanie czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ), interleukiny IL-6 lub interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ludziom przyczynia się do powstania zmian przypominających te występujące w zespole obniżonego  $T_3$  (32), np. dożylna iniekcja zdrowym osobnikom TNF- $\alpha$  powoduje obniżenie  $T_3$  o 36%, zaś  $rT_3$  ulega podwyższeniu o 48%. Uważa się, że zespół obniżonego  $T_3$  jest częścią mechanizmów obronnych organizmu, mających na celu oszczędzanie energii w czasie choroby (33).

Niewyjaśniony jest powód, dlaczego niektóre postacie komórek nowotworowych wymagają do swojego rozwoju  $rT_3$ . Również  $T_4$  i  $T_3$  przyspieszają wzrost nowotworu, niemniej  $rT_3$  działa najsilniej (15). Stan hipotyreozy, nawet bez objawów klinicznych, wpływa

hamująco na rozwój nowotworu, natomiast w chorobach spowodowanych bakteriami chorobotwórczymi, np. u myszy zakażonych *Pasteurella multocida*,  $rT_3$  w przeciwieństwie do  $T_4$  przedłuża przeżywalność.

### Udział $rT_3$ w gospodarce glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych

Zależność tempa przemiany materii od dostępu do źródeł energiotwórczych stworzyło logiczne podstawy do zbadania roli  $rT_3$  w gospodarce glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych. Stymulacja komórek przez  $T_3$  zależnie od dawki zwiększa wychwyty glukozy. Natomiast  $rT_3$  potęguje hiperglikemię w osoczu krwi wywołaną stresem, np. izolacją owiec od stada, w stresie cieplnym kurcząt (6) czy u myszy po podaniu lipopolisacharydu (LPS) z *Escherichia coli* (7). Również hiperglikemia powstała w wyniku podaży egzogennej glukozy ulega zwiększeniu przez  $rT_3$  (8). Podobne obserwacje poczynił Segal (30), który po podaniu  $rT_3$  stwierdził u szczurów hiperglikemię, pomimo iż  $rT_3$  nie miało wpływu na wychwyty 2-dezoksy-D-glukozy przez tkanki. Przypuszcza się, że przyczyną hiperglikemii spowodowanej  $rT_3$  jest obniżona utylizacja glukozy. Rewers  $T_3$  stwarza warunki podobne do tych, jakie są obserwowane w hipotyreozie, w której dochodzi do osłabienia obrotu (turnover) glukozy. Także Christopherson i wsp. (11) opisali powstanie hiperglikemii u owiec pozbawionych tarczycy. Jeśli hiperglikemii nie spowodowano stresem, lecz iniekcją egzogennych hormonów stresowych, np. syntetycznym deksametazonem lub adrenalina, wówczas  $rT_3$  osłabia powstanie hiperglikemii lub jest bez efektu (adrenalina) (8). Usiłuje się to tłumaczyć tym, że w stresie hiperglikemia jest efektem działania kilku hormonów równocześnie. Rewers  $T_3$  tłumi również hipoglikemię wywołaną insuliną, co jest zgodne z hiperglikemią spowodowaną przez  $rT_3$  w czasie stresu. Z kolei insulina obniża nie tylko poziom glukozy we krwi, lecz również  $rT_3$ . Zaniechanie przez 12 godzin podania insuliny chorym na cukrzycę prowadzi do wzrostu  $rT_3$  i spadku  $T_3$  (21).  $T_3$  wraz z insuliną wywierają efekt addytywny na wychwyty glukozy poprzez zwiększenie liczby nośników glukozy (tzw. rodzina GLUT<sub>1-12</sub>), które umożliwiają drogą ułatwioną dyfuzji transport glukozy do komórki (29).

Nasza wiedza dotycząca wpływu  $rT_3$  na metabolizm lipidów jest raczej skąpa. Ogólnie uważa się, że hormony tarczycy stymulują syntezę, mobilizację i degradację lipidów, jednakże proces degradacji przeważa nad syntezą. Dlatego po podaniu  $T_3$  obserwuje się obniżenie stężenia lipidów we krwi. W stresie po podaniu  $rT_3$  obserwuje się podwyższenie poziomu WKT (wolnych kwasów tłuszczowych) (6). Natomiast wzrost WKT wywołany podawaniem egzogennych hormonów stresowych, np. syntetycznego deksametazonu czy adrenaliny – jest, podobnie jak w przypadku glukozy, hamowany przez  $rT_3$ . Sugeruje to, że  $rT_3$  działa na gospodarkę glukozy i lipidów dwojako, tzn. w naturalnym stresie hiperglikemia i hiperlipemia są potęgowane przez  $rT_3$ , natomiast w warunkach doświadczalnych (egzogenne

hormony) są hamowane przez  $rT_3$  (8). Przyjmując, że poziom WKT jest wskaźnikiem aktywności lipolitycznej, wówczas w oparciu o powyższe wyniki, rola  $rT_3$  może polegać nie tylko na ograniczeniu utylizacji WKT (objawiającym się wzrostem WKT), lecz także na ograniczeniu lipolizy triglicerydów (objawiającym się spadkiem WKT w osoczu krwi).

### Przypuszczalny molekularny mechanizm działania $rT_3$

Ponieważ aktywność  $rT_3$  w tkankach może się pojawić już po 30 minutach od iniekcji, wskazuje to na pozagenomową aktywność hormonu, która charakteryzuje się krótkim okresem latencji (4). Ponadto nie mają na nią wpływu inhibitory transkrypcji lub translacji białka. Można zaryzykować kilka miejsc molekularnego działania  $rT_3$ . Pierwszym z nich może być błonowy transport hormonów tarczycowych zachodzący przy udziale energochłonnych nośników błonowych, które w sposób niespecyficzny, lecz kompetycyjny wiążą  $T_4$ ,  $T_3$  i  $rT_3$  (22). Przy wzroście poziomu  $rT_3$  zmniejsza się transport  $T_4$  i  $T_3$  do komórki. Drugi z mechanizmów związany jest z działaniem  $rT_3$  na hamowanie syntezy  $T_3$ , co w efekcie prowadzi do jej niedoboru. Stwierdzono, że w stężeniach ekwimolarnych rewers  $T_3$  hamuje 5'-dejodynację (17), a więc zarówno peryferyjną lub wewnątrzkomórkową syntezę  $T_3$  z  $T_4$ , jak i rozpad  $rT_3$ . Konsekwencją tego jest zmniejszenie klasycznej genomowej, jak i pozagenomowej aktywności  $T_3$ . Powstały niedobór  $T_3$  osłabia również syntezę 3, 5-dwujodotyroniny ( $3,5-T_2$ ), dla której  $T_3$  jest prekursorem. Jej znaczenie polega na tym, że  $3,5-T_2$  łączy się z podjednostką Va cytochromu-c (Cyto-cVa), aktywując go, przez co zwiększa fosforylację oksydacyjną i syntezę ATP (4). U ludzi, którym podano  $T_4$  lub  $T_3$  dochodzi również do aktywacji fosforylacji oksydacyjnej w komórkach mononuklearnych *in vitro*. Potwierdzeniem tego jest obserwacja, że inkubacja komórek 3T z  $T_3$  powiększa stosunek ATP : ADP, natomiast inkubacja z  $rT_3$  redukuje ten stosunek (25). W tym miejscu nasuwa się pytanie, dlaczego do rozwoju niektórych komórek nowotworowych konieczne jest  $rT_3$ . Możliwe, że  $rT_3$  poprzez obniżenie poziomu ATP w komórkach gospodarza osłabia procesy obronne.

### Piśmiennictwo

1. *Abdel-Fattah K. J., Bobek S., Pietras M., Sechman A., Niezgoda J.*: Hypometabolic effect of 3,3',5'-triiodothyronine in chickens: interaction with hypermetabolic effect of 3,5,3'-triiodothyronine. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1990, 77, 9-14.
2. *Abdel-Fattah K. J., Bobek S., Sechman A.*: Serum pattern of thyroxine ( $T_4$ ), 3,3',5'-triiodothyronine ( $T_3$ ) and 3,3',5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ) in fed and fasted cocks following TRH stimulation. *J. Vet. Med.* 1991, 38A, 401-408.
3. *Abdel-Fattah K. J., Bobek S., Sechman A., Kugiel M., Niezgoda J.*: Food deprivation of domestic fowls affects oxygen consumption, plasma glucose, free fatty acids and thyroid hormones. *Acta Agr. et Silv.* 1992, 30, 53-64.
4. *Basset J. H. D., Harvey C. B., Williams G. R.*: Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003, 213, 1-11.
5. *Bobek S., Sechman A.*: Wpływ rewersu trójiodotyroniny na zakażenie myszy *Pasteurella multocida*. *Medycyna Wet.* 1996, 52, 402-403.
6. *Bobek S., Sechman A., Wieczorek E., Wronska-Fortuna D., Koziec K., Niezgoda J.*: Reverse triiodothyronine ( $rT_3$ ) enhances hyperglycemic and lipemic effect of heat-stress in chickens. *Horm. Metab. Res.* 1997, 29, 252-254.
7. *Bobek S., Niezgoda J., Sechman A.*: Lipopolysaccharide-induced alteration in plasma glucose, free fatty acids and thyroid hormones are modified by exogenous reverse 3,3',5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ). *Acta Agr. et Silv. Zoot.* 2000, 38, 49-56.
8. *Bobek S., Sechman A., Niezgoda J., Jacek T.*: Reverse 3,3',5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ) influences the hyperglycemia in chickens induced by dexamethasone and exogenous glucose; Lack of effect in hyperglycemia elicited by adrenaline. *Rocz. Nauk Zoot., Supl.* 2001, z. 12, 13-18.
9. *Burger A. G., O'Connell M., Scheidegger K., Woo R., Danforth E. J.*: Mono-deiodination of triiodothyronine and reverse triiodothyronine during low and high calorie diets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987, 65, 829-835.
10. *Cabello G., Wrutniak C.*: Thyroid function in the newborn lamb. Physiological approach of the mechanisms inducing the changes in plasma thyroxine, free thyroxine and triiodothyronin concentrations. *J. Develop. Physiol.* 1990, 13, 25-32.
11. *Christopherson R. J., Thompson J. R., Hammond V. A., Hills G. A.*: Effects of thyroid status on plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in sheep during acute and chronic cold exposure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1978, 56, 490-496.
12. *Coughtrie M. W., Sharp S., Maxwell K., Innes N. P.*: Biology and function of the reversible sulfation pathway catalysed by human sulfotransferases and sulfatases. *Chem. Biol. Interact.* 1997, 109, 3-27.
13. *Darras V. M., Van der Geyten S., Kühn E. R.*: Thyroid hormone metabolism in poultry. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 2000, 4, 13-20.
14. *Decuyper E., Kühn E. R.*: Thyroid hormone physiology in Galliformes: age and strain related changes in physiological control. *Amer. Zool.* 1988, 28, 401-415.
15. *Dutkowsky J. P., Smith R. A., Calandrucchio R. A., Carnesale P. G.*: Effect of fetal thyroid hormone ( $rT_3$ ) on sarcoma cells in culture. *J. Orthop. Res.* 1993, 11, 379-385.
16. *Guillermo E.*: Euthyroid sick syndrome. *South Med. J.* 2002, 95, 506-513.
17. *Kaiser C. A., Goumaz M. O., Burger A. G.*: In vivo inhibition of the 5'-deiodinase type II in brain cortex and pituitary by reverse triiodothyronine. *Endocrinology* 1986, 119, 762-770.
18. *Kobayashi A., Shimazaki M., Kuwahara H., Ohashi H., Hashimoto R., Inoue A., Hamada N., Morii H., Shimazu A.*: Nuclear binding sites for reverse triiodothyronine in human placenta. *Osaka City Med. J.* 1989, 35, 137-144.
19. *Langer P., Gschwendtowa K.*: Acute changes in biliary excretion of reverse triiodothyronine in rats after insulin-induced hypoglycemia: effect of glucose verapamil, cycloheximide and actinomycin. *Europ. J. Endocrinol.* 1995, 132, 618-621.
20. *LoPresti J. S., Eigen A., Kaptein E., Anderson K. P., Spencer C. A., Nicololl J. T.*: Alteration in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone and thyroxine administration in man. *J. Clin. Invest.* 1989, 84, 1650-1656.
21. *Madsbad S.*: Short-term changes in levels of circulating  $T_3$  and reverse  $T_3$  in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetology* 1983, 24, 137-138.
22. *Mitchell A. M., Manley S. W., Rowan K. A., Mortimer R. H.*: Uptake of reverse  $T_3$  in human choriocarcinoma cell line JAR. *Biol. Reprod.* 1999, 20, 65-70.
23. *Nauman A., Kamińska T., Herbaczyńska-Cedro A.*: In vivo and in vitro effects of adrenaline on conversion of thyroxine to reverse-triiodothyronine in dog liver and heart. *Eur. J. Clin. Invest.* 1980, 10, 189-192.
24. *Nowak G., Ślebodziński A.*: Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) and 3,3',5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ) and its contribution to total triiodothyronines production rates in fed and food restricted piglets. *J. Vet. Med. A* 1986, 33, 337-348.
25. *Okamoto R., Leibfritz D.*: Adverse effect of reverse triiodothyronine on cellular metabolism as assessed by H and  $^{31}P$  NMR spectroscopy. *Res. Exp. Med.* 1997, 197, 211-217.
26. *Pearce C. J., Byfield P. G., Veall N., Himsforth R. L.*: Iodothyronine kinetics in the rabbit: an experimental model. *J. Endocrinol.* 1985, 106, 87-94.
27. *Pezzi C., Accorsi P. A., Vigo D., Govoni N., Gaiani R.*: 5'-deiodinase activity and circulating thyronines in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 2003, 86, 152-158.
28. *Roche J., Michel R., Nunez J.*: Sur la presence de la 3,3',5'-triiodothyronine dans le sang de rat. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 1956, 150, 20-24.
29. *Romero R., Casanova B., Pulido N., Suarez A. J., Rodriguez E., Rovira A.*: Stimulation of glucose transport by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes: increased abundance of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter protein. *J. Endocrinol.* 2000, 164, 187-195.
30. *Segal J.*: A rapid extranuclear effect of 3,5,3'-triiodothyronine on sugar uptake by several tissues in the rat in vivo. Evidence for a physiological role for the thyroid hormone action at the level of the plasma membrane. *Endocrinology* 1989, 124, 2755-2764.
31. *Smallbridge R., Wartofsky L., Desjardins R., Burman K.*: Metabolic clearances and production rates of 3,3',5'-triiodothyronine in hyperthyroid, euthyroid and hypothyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 345-349.
32. *Stouthard J. M. L., Van der Poll T., Endert E., Bakker P. J. M., Veenhof C. H. N., Sauerwein H. D., Romijn J. A.*: Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 1342-1346.
33. *Wiersinga W. M., Boelen A.*: Thyroid hormone metabolism in nonthyroidal illness. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 1997, 3, 422-427.