

Waldemar A. Herman¹, Andrzej Józwiak², Katarzyna Wieczorowska-Tobis³

¹Poradnia Endokrynologiczna „HERMED”, Wschowa

²Oddział Geriatryczny Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka”, Gniezno

³Zakład Geriatrii i Gerontologii Katedry Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Ocena częstości występowania nieprawidłowych stężeń tyreotropiny u starszych pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym

Evaluation of the incidence of abnormal serum concentrations of thyroid stimulating hormone in elderly patients hospitalized in a geriatric ward

Abstract

Introduction. The incidence of thyroid disease increases with age, especially among people living in areas poor in iodine intake until recently. The aim of study was the assessment of serum thyrotropin (TSH) level in the population of elderly patients admitted for hospitalization in the geriatric ward.

Material and method. The group of 1424 patients consecutive admitted for treatment in the geriatric ward at the age of 65–99 years (76.1 ± 6.7) was retrospectively estimated. The incidence of abnormal TSH values depending on age and sex, and co-existence of certain somatic illnesses were assessed.

Results. The average serum thyrotropin level in women was higher compared with men ($1.99 \pm 5.13 \mu\text{IU/ml}$ vs $1.64 \pm 5.31 \mu\text{IU/ml}$, $p < 0.015$). No correlation between serum TSH level and age was revealed. The abnormal TSH concentrations in 190 participants (13.34%) were noticed, more commonly in the female group (138 = 15.03% vs 52 = 10.27%). The suppression of serum TSH level in 113 patients (7.93%) was found, equally often in women (8.06%) and men (7.71%), but TSH elevation in the female group more frequently was observed (64 [6.97%] vs 13 [2.57%]; $p < 0.001$). There was no correlation between plasma TSH level and lipid parameters and between TSH and anthropometrical indices. Lower, but still within normal limits, serum TSH concentrations in patients suffering from pneumonia and diabetes mellitus compared to healthy were observed.

Conclusions. Given the high prevalence of abnormal serum TSH concentrations, valuation of thyrometabolism is a necessary component of an overall assessment of geriatric patients admitted for treatment in a geriatric ward.

Gerontol. Pol. 2011; 19, 2: 82–90

key words: TSH, geriatric ward, hospitalization

Adres do korespondencji:
lek. Waldemar A. Herman
ul. Zielona 8, skrytka pocztowa 47, 67–400 Wschowa
tel./faks: (65) 540 94 72, tel. kom.: 502 524 543
e-mail: wherman@wschowa.com.pl

Wstęp

Zmiany towarzyszące procesowi starzenia się, zarówno fizjologiczne (*off aging*), jak i będące wyrazem wielu patologii (*in aging*), dotyczą wszystkich narządów. Jednakże za najważniejsze, determinujące szybkość starzenia uważa się zmiany zachodzące w układach neurologicznym, immunologicznym [1] oraz dokrewnym [2] (*neuroimmunoendosenescence*).

W obrębie układu dokrewnego bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego są procesy zachodzące w obrębie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. W procesie starzenia się organizmu dochodzi do ubytku rezerwy wydzielniczej podwzgórza [tyreoliberyna (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*)] oraz przysadki [tyreotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*)]. Wskutek procesu nieenzymatycznej glikacji cząsteczka tyreotropiny może wykazywać słabszą aktywność biologiczną, choć zachowuje swoje właściwości immunoreaktywne [3]. Nocne przyrosty stężenia TSH wykazują odwrotną korelację z wiekiem, natomiast odpowiedź na stymulację TRH (mierzoną przyrostem stężenia TSH i prolaktyny) jest wyraźnie osłabiona u najstarszych osób [4]. Ponadto wraz z wiekiem obserwuje się zmiany strukturalne w gruczole tarczowym (włóknienie, nacieki limfocytarne) oraz czynnościowe (zmniejszenie aktywności symportera jodowo-sodowego NIS) [5]. Dodatkowo wskutek upośledzenia funkcji dejodynaz dochodzi do zaburzenia obwodowej konwersji tyroksyny (T_4) w trójjodotyroinę (T_3) [6].

Zapadalność na schorzenia tarczycy jest wysoka u osób w starszym wieku, zwłaszcza wśród ludności zamieszkałej na terenach do niedawna ubogich w jod. Długo trwający niedobór tego mikroelementu, oprócz działania wolotwórczego, wpływa na rozwój wola guzkowego (stymulacja TSH) oraz na zwiększoną zapadalność na raka pęcherzykowego tarczycy [7].

Za najczęstsze schorzenie tarczycy wśród osób w starszym wieku uznaje się niedoczynność tarczycy spowodowaną przewlekłym limfocytarnym zapaleniem typu Hashimoto [8]. Starsze osoby wykazują też zwiększoną zapadalność na nieautoimmunologiczne tyreotoksykozy (wole wieloguzkowe toksyczne — choroba Plummera oraz pojedynczy guzek toksyczny — choroba Goetscha), zachorowalność na chorobę Gravesa-Basedowa zaś wyraźnie się u nich zmniejsza [9].

Nowotwory tarczycy częściej również występują u osób w podeszłym wieku, natomiast ich przebieg jest zwykle bardziej agresywny (zwłaszcza u mężczyzn). Dość często spotyka się — rzadkie u młodszych — nowotwory anaplastyczne tarczycy oraz chłonia-

ki. Zaburzenia hormonalne nierzadko występują również w przebiegu schorzeń nowotworowych tarczycy, a tyreotoksykoza bynajmniej nie wyklucza obecności złośliwego nowotworu.

Zaburzenia funkcji tarczycy mogą maskować lub modyfikować przebieg innych schorzeń, szczególnie zespołu otępiennego [10]. Biorąc pod uwagę odrębną symptomatologię schorzeń tarczycy u starszych osób, do rozpoznania ewentualnej patologii tego gruczołu stosuje się badania dodatkowe, przede wszystkim laboratoryjne.

Ze względów ekonomicznych oraz z powodu powszechnej dostępności oznaczenia TSH diagnostykę osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, przynajmniej we wstępnym okresie, ogranicza się często do rutynowego oznaczenia stężenia w surowicy tyreotropiny ultraczułą metodą wykrywającą jej obecność w bardzo małych stężeniach.

Choć rutynowe oznaczanie stężenia TSH w surowicy przy przyjęciu do szpitala stało się już standardem w Polsce na wielu oddziałach, ciągle brak wyczerpujących danych epidemiologicznych na temat rozpowszechnienia występowania jego nieprawidłowych wartości w populacji starszych pacjentów hospitalizowanych z różnych wskazań na oddziałach internistycznych o profilu geriatrycznym.

Ponadto prawidłową interpretację stężenia TSH utrudnia powszechna u pacjentów geriatrycznych polipatologia i związana z tym politerapia. Geriatra musi więc często rozwiązać nietatwy problem odróżnienia rzeczywistej patologii gruczołu tarczowego od wpływu licznych czynników pozatarczycowych na stężenia TSH w surowicy krwi.

Celem pracy była ocena stężenia TSH w populacji starszych pacjentów przyjmowanych do leczenia szpitalnego na oddziale geriatrycznym.

Przeanalizowano częstość występowania nieprawidłowych wartości TSH w zależności od wieku i płci oraz wybranych parametrów zespołu metabolicznego [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód talii, lipidogram]. Ponadto podjęto próbę oceny zależności między stwierdzonymi nieprawidłowymi stężeniami TSH a współistnieniem wybranych schorzeń somatycznych mających potencjalny wpływ na analizowane wartości TSH.

Materiał i metody

Retrospektywną analizą objęto dokumentację szpitalną (historie choroby) 1424 pacjentów w wieku powyżej 65 lat (średnia wieku $76,1 \pm 6,7$ lat), w tym 918 kobiet (średnia wieku $75,9 \pm 6,9$ lat) oraz 506 mężczyzn ($76,1 \pm 6,7$ lat). Chorzy byli kolejno przy-

mowani do leczenia na Oddziale Geriatrycznym Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie w latach 2002–2003.

U każdego badanego pobrano krew do badań laboratoryjnych w trakcie standardowej procedury przyjmowania chorego na oddział, uzyskując uprzednio pisemną uświadomioną zgodę pacjenta (lub jego ustawowego opiekuna) na proponowane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w trakcie hospitalizacji.

Stężenie TSH oznaczano metodą *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) trzeciej generacji firmy Abbott Laboratories z użyciem analizatora IMx® SYSTEM. Czulość analityczna testu (najmniejsze mierzalne stężenie TSH odróżniające się od wartości zerowej) wynosiła 0,02 $\mu\text{jm./ml}$. Za wartości prawidłowe TSH przyjęto przedział 0,27–4,5 $\mu\text{jm./ml}$.

Analizie oceniającej wpływ schorzeń pozatarczycowych na wartości TSH poddano 1371 osób, po wyłączeniu 53 osób z jawnymi zaburzeniami funkcji tarczycy potwierdzonymi oznaczeniem hormonów obwodowych tarczycy (FT3 i/lub FT4).

Współistnienie wybranych schorzeń somatycznych [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, zapalenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) w okresie zaostrzenia oraz cukrzyca] ustalono na podstawie analizy dokumentacji leczenia szpitalnego, obejmującej, oprócz danych anamnestycznych, wyniki badań klinicznych i dodatkowych wykonanych w trakcie hospitalizacji (tab. 1).

Analizy statystycznej dokonano za pomocą testów nieparametrycznych U Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallis. Korelację oceniano testem Spearmana. W obliczeniach przyjęto za poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05.

Wyniki

Wartości surowiczego TSH w zależności od płci i wieku przedstawiono odpowiednio na rycinach 1 i 2. Średnie stężenie TSH u kobiet wynosiło 1,99 $\mu\text{jm./ml}$ \pm 5,13 i było statystycznie istotnie wyższe ($p < 0,01$) niż u mężczyzn (1,64 $\mu\text{jm./ml}$ \pm 5,31). Nie stwierdzono natomiast korelacji stężenia TSH z wiekiem badanych ($r = 0,06$; $p = 0,48$). Stężenie TSH u mężczyzn — w przeciwieństwie do kobiet — malało wraz z wiekiem, ale te różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Nieprawidłowe stężenia TSH stwierdzono u 190 badanych (13,34%), w tym 138 kobiet (15,03%) oraz 52 mężczyzn (10,27%). Supresję TSH poniżej 0,27 $\mu\text{jm./ml}$ stwierdzono u 113 osób (7,93%), w tym u 74 kobiet (8,06% badanych kobiet) oraz u 39 mężczyzn (7,71% wszystkich mężczyzn). Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Podwyższone stężenia TSH powyżej wartości 4,5 $\mu\text{jm./ml}$ stwierdzono u 77 pacjentów (5,41% ogółu badanych), w tym u 64 kobiet (6,97% wszystkich kobiet) oraz u 13 mężczyzn (2,57% badanych mężczyzn). Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Nie stwierdzono korelacji stężenia TSH ze stężeniem cholesterolu, triglicerydów oraz parametrami antropometrycznymi zespołu metabolicznego.

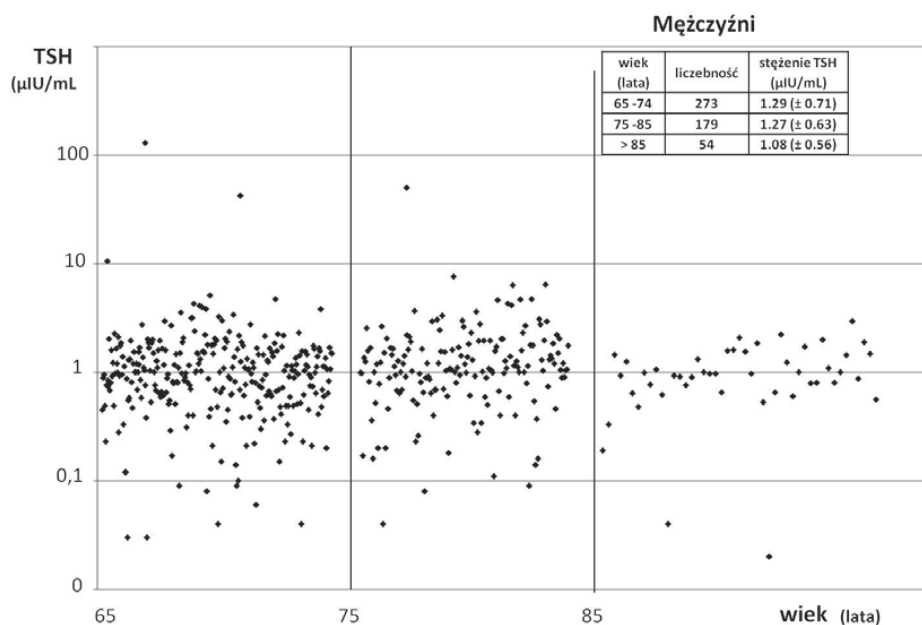
Średnie stężenia TSH u chorych na zapalenie płuc oraz u osób chorych na cukrzycę i/lub z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) były niższe, choć nadal mieściły się w granicach normy. Jednak po uwzględnieniu wieku i płci badanych różnice te okazały się nieistotne statystycznie. W przypadku obecności pozostałych schorzeń somatycznych nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji ze stężeniami TSH w surowicy (tab. 2).

Tabela 1. Współistnienie wybranych schorzeń somatycznych w zależności od płci

Table 1. Coexistence of selected somatic diseases according to sex

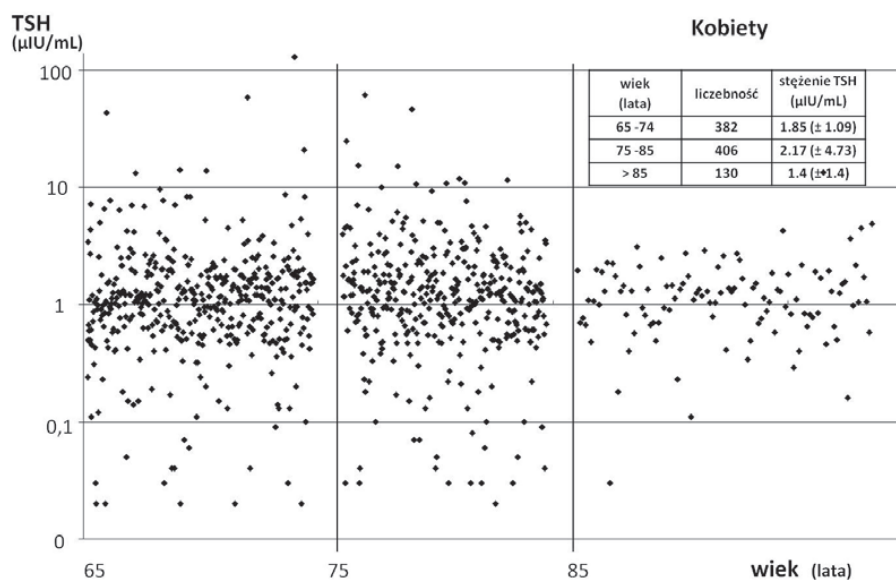
	Ogółem n = 1424	Kobiety n = 918	Mężczyźni n = 506
Cukrzyca i/lub IFG i/lub IGT	542 (38,1%)	354 (38,6%)	188 (37,2%)
POChP	227 (15,9%)	83 (9,0%)	144 (28,5%)
Zapalenie płuc	192 (13,5%)	107 (11,7%)	85 (16,8%)
Nadciśnienie tętnicze	586 (41,2%)	426 (46,4%)	160 (31,6%)
Niewydolność serca	422 (29,6%)	239 (26,0%)	183 (36,2%)
Niewydolność nerek	272 (19,1%)	153 (16,7%)	119 (23,5%)
Zgon w trakcie hospitalizacji	159 (11,2%)	84 (9,2%)	75 (14,8%)

IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc



Rycina 1. Rozkład wartości surowiczego hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w zależności od wieku — mężczyźni

Figure 1. Serum thyrotropin (TSH) levels according to age — the male group



Rycina 2. Rozkład wartości surowiczego hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w zależności od wieku — kobiety

Figure 2. Serum thyrotropin (TSH) levels according to age — the female group

Również u chorych z niepomysłnym przebiegiem leczenia (zgon w trakcie hospitalizacji) nie zanotowano istotnej różnicy stężeń TSH w porównaniu z osobami wypisanymi ze szpitala.

Dyskusja

Istnieje znaczna trudność w ustaleniu odpowiedniego progu odcięcia (*cut off*) dolnych wartości referencyjnych, poniżej którego diagnostyczna swoistość

Tabela 2. Stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) u pacjentów z wybranymi schorzeniami somatycznymi [po wykluczeniu 53 osób z jawnymi zaburzeniami funkcji tarczycy potwierdzonymi oznaczeniami wolnej trójiodotyroniny (FT3, *free triiodothyronine*) oraz wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxin*)]

Table 2. Serum thyrotropin (TSH) levels in patients with selected somatic diseases (53 persons with overt thyroid disorders confirmed by free thyroxin and free triiodothyronine valuation were excluded)

Rodzaj schorzenia dodatkowego	TSH [$\mu\text{jm./ml}$]		
	Średnia	(\pm) SD	P
POChP	1,73	3,69	0,58
Bez zaburzeń o charakterze POChP	1,72	3,68	
Chorzy z rozpoznaniem zapaleniem płuc	1,38	1,61	< 0,02
Nie stwierdzono procesu zapalnego w płucach	1,94	5,57	
Nadciśnienie tętnicze	1,72	3,87	0,47
Prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi	1,74	3,68	
Niewydolność nerek	1,73	3,69	0,44
Nerki wydolne	1,75	3,67	
Niewydolność serca	1,72	3,69	0,53
Bez cech niewydolności serca	1,74	3,68	
Chorzy na cukrzycę i/lub IFG i/lub IGT	1,76	5,29	<0,002
Nie stwierdzono zaburzeń tolerancji glikemii	1,93	5,15	
Zgon w trakcie hospitalizacji	1,75	3,69	0,39
Wypisani do leczenia ambulatoryjnego	1,73	3,68	

POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy

badania jest odpowiednio wysoka, nie tracąc jednak na czułości. Supresja całkowita (TSH < 0,1 $\mu\text{jm./ml}$) jest charakterystyczna dla patologii tarczycy. Natomiast u pacjentów ze stężeniem TSH w surowicy w przedziale 0,1–0,27 $\mu\text{jm./ml}$ (supresja niecałkowita) można rozpoznać zarówno tyreotoksykozy, jak i nieswoiste obniżenia tyreotropiny wywołane bardzo licznymi czynnikami pozatarczycowymi. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z prawidłowym badaniem ultrasonograficznym oraz scyntygraficznym tarczycy. Badania te jednak nie są rutynowo wykonywane we wszystkich oddziałach geriatrycznych. Z kolei górna referencyjna wartość TSH ze względu na intensywne suplementowanie jodu (w Polsce obligatoryjnie prowadzone od 24 stycznia 1997 r.) prawdopodobnie powinna być w najbliższej przyszłości obniżona. Wartofsky i Dickey [11] uważają za górne wartości referencyjne dla prawidłowych stężeń TSH niższe lub równe 2,5 $\mu\text{jm./ml}$. Podobne stanowisko prezentuje Amerykańska Narodowa Akademia Biochemii Klinicznej, potwierdzono je także w badaniu Whickham [8]. Oczywiście przyjęcie tego postulatu stworzy problem farmakoekonomiczny związany z rozszerzeniem wskazań do substytucji. Jednak dla geriatry jest istotne, że najnowsze doniesienia litera-

turów sugerują pozytywną korelację długości życia ze stężeniem tyreotropiny mieszczącym się jednak w granicach normy [12].

W badaniu autorów niniejszej pracy wiek nie wykazuje korelacji z wartościami TSH, co jest zgodne z danymi literaturowymi [13]. Dobowa produkcja tyroksyny zmniejsza się u starszych osób z 80 do 60 $\mu\text{g/dobę}$, natomiast wytwarzanie trójiodotyroniny spada u kobiet z 30 do 20 $\mu\text{g/dobę}$, a u mężczyzn z 30 do 10 $\mu\text{g/dobę}$ [14]. Powinno to — zgodnie z zasadą sprzężenia zwrotnego — skutkować znaczącym wzrostem TSH. Nie dzieje się tak dlatego, że również produkcja TRH, a w ślad za tym wydzielanie tyreotropiny znacznie się zmniejszają. W rezultacie stężenie TSH pozostaje praktycznie bez zmian. Według innych autorów wiek może jednak wpływać na stężenie TSH. Surks i Hollowell [15] w badaniu obejmującym 13 344 osoby, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał antyperoksydazowych i antytyreoglobulinowych, wykazali, że wraz z wiekiem stężenie TSH wzrasta i górne granice normy dla pacjentów w wieku 70–79 lat przesuwają się do 5,9 $\mu\text{jm./ml}$, a po 80. roku życia nawet do 7,5 $\mu\text{jm./ml}$.

W piśmiennictwie dane na temat rozpowszechnienia nieprawidłowych stężeń TSH u osób w starszym

wieku są najczęściej formułowane na podstawie analizy badania probantów będących pensjonariuszami domów opieki społecznej. W populacji pacjentów przyjmowanych do zakładu opiekuńczego w Hiszpanii u 8% stwierdzono występowanie niedoczynności tarczycy, u kolejnych 14% zaś — zespołu patologicznej eutyreozy (SSE, *euthyroid sick syndrom*) [16]. W innej pracy oszacowano częstość subklinicznej niedoczynności na 3,71%, natomiast jawnej hipotyreozy na 1,65% [17]. Tyreotoksykozę subkliniczną cytowani autorzy stwierdzili u 0,82% badanych. Kryteria choroby autoimmunologicznej tarczycy w tym opracowaniu spełniało 10,33% pensjonariuszy. Natomiast włoscy badacze stwierdzili zaburzenia funkcji tarczycy tylko w pojedynczych przypadkach (< 1% ocenianej populacji) [18].

Nieliczne prace dotyczą oceny TSH w populacji pacjentów przyjmowanych do leczenia na oddziałach geriatrycznych. Wagner [19] ocenił nieprawidłowości TSH wśród pacjentów przyjmowanych na oddział psychogeriatryczny w Niemczech: 16% badanych miało nieprawidłowo niskie stężenia tyreotropiny, 2% zaś podwyższone wartości tego hormonu. Podobne wyniki uzyskali duńscy autorzy [20]. W materiale autorów niniejszej pracy również częściej obserwowane są obniżenia stężeń TSH w surowicy niż ich elewacja (7,93% v. 5,41%).

Stężenie TSH w surowicy wykazuje wahania dobowe, z obniżeniem w godzinach popołudniowych oraz akrofazą w godzinach nocnych. Rytm dobowy oraz pulsacyjny charakter sekrecji TSH są zachowane również w podeszłym wieku [21]. Pewne problemy interpretacyjne może więc powodować pora pobierania krwi do badania. Wszyscy pacjenci mieli jednak pobieraną krew w godzinach wczesnorannych lub przedpołudniowych.

Na stężenia TSH wpływa także dłuższe przebywanie pacjenta na czczo (nawet krótkotrwałe głodzenie i/ lub zaburzenia przyjmowania pokarmów) — znaczenie obniżają stężenie surowiczego TSH [22]. Nie można było niestety obiektywnie ocenić sposobu odżywiania się przyjmowanych pacjentów przed hospitalizacją.

W badaniu nie obserwowano jednak korelacji między wyliczonymi wskaźnikami BMI (średnio $27,6 \pm 5,9$ kg/m² u kobiet oraz $26,1 \pm 4,7$ kg/m² u mężczyzn) a stężeniem TSH. Istnieją jednakże doniesienia, że wskaźnik Queteleta w przedziale 18–30 kg/m² dodatkowo koreluje z TSH, a ujemnie ze stężeniem wolnej tyroksyny. Dopiero w przedziale powyżej 30 kg/m² autorzy nie obserwowali korelacji BMI ze stanem tyreometabolizmu [23]. W niniejszym badaniu

nie wykazano również związku stężenia tyreotropiny z występowaniem otyłości trzewnej ocenianej obwodem talii. Doniesienia literaturowe sugerują jednak istnienie takiego związku u kobiet w okresie postmenopauzy [24].

Przedstawione przez autorów niniejszej pracy wyniki dowodzą istnienia znacznego rozpowszechnienia nieprawidłowych stężeń TSH również wśród pacjentów oddziałów geriatrycznych w Polsce. Jednak interpretacja tych wyników napotyka znaczne trudności. Istotne z punktu widzenia klinicznego jest pytanie o wartość prognostyczną stwierdzonej supresji TSH. Niestety nie można było ocenić tego w niniejszym materiale (analiza retrospektywna). Natomiast z danych literaturowych wynika, że pacjenci ze zdiagnozowaną subkliniczną tyreotoksykozą, z bardzo niskimi stężeniami tyreotropiny w surowicy w badaniu typu *follow-up* trwającym 12 miesięcy w bardzo znacznym odsetku (87,5%) nie prezentowali po roku jawnej tyreotoksykozy, choć utrzymywała się u nich nadal supresja TSH. W grupie, w której TSH było mierzalne i utrzymywało się w dolnej granicy lub tuż poniżej wartości referencyjnych, aż 76% pacjentów po rocznej obserwacji miało już prawidłowe wartości TSH [25].

W badaniach Framingham wykazano, że w niewyselekcjonowanej populacji osób w wieku powyżej 60 lat subkliniczną hipotyreozę stwierdza się aż u 7,8% populacji [26]. W innych badaniach stwierdzano jednak niższą, zbliżoną do wykazanej w niniejszym badaniu częstość występowania niedoczynności tarczycy [27]. Podwyższone stężenia TSH występowały rzadziej niż jej supresja wśród pacjentów z badania autorów. U starszych kobiet podwyższone wartości TSH stwierdzono prawie 3-krotnie częściej niż u mężczyzn. Jest to zgodne z danymi literaturowymi [28]. Wartości TSH w tej grupie wiekowej — w przeciwieństwie do młodszych pacjentów — słabo korelują z parametrami lipidowymi [29]. Stężenie cholesterolu u osób pozostających w eutyreozy dodatkowo jest modulowane przez insulinowrażliwość [30].

Podobnie jak w przypadku supresji TSH izolowany wzrost stężenia TSH jest często objawem niespecyficznym i wymaga (po wykluczeniu schorzeń tarczycy przez wykonane badania dodatkowe) leczenia schorzenia podstawowego. Normalizacja stężenia tyreotropiny następuje wtedy równoległe do poprawy stanu ogólnego pacjenta.

Jawną hipotyreozę (TSH > 10 μ jm./ml) prezentowały w niniejszym badaniu 32 osoby (2,25% ogółu badanych), natomiast subkliniczną (stężenie tyreotropiny w przedziale 4,5–9,99 μ jm./ml) niedoczynność

gruczołu tarczowego stwierdzono u 45 osób (3,16% badanych).

Znamiennie częściej jawna hipotyreoza występowała u kobiet. Ponieważ za główną przyczynę niedoczynności tarczycy (nie tylko u osób w starszym wieku) uważa się przewlekłe zapalenie tarczycy typu Hashimoto, różnica ta może wynikać z odrębnego statusu immunologicznego obu płci [31]. Ponadto produkowana w tkance tłuszczowej leptyna nasila procesy autoagresywne, podobnie jak estrogeny (kobiety mają znamiennie wyższe stężenia leptyny w surowicy w porównaniu z mężczyznami) [32].

Mężczyźni mają, w porównaniu z kobietami, odmienne parametry immunologiczne [33]. Ponadto androgeny korzystnie wpływają na aktywność enzymatyczną procesu organifikacji jodu w tarczycy oraz nasilają syntezę tyreoglobuliny [34]. Estrogeny natomiast bezpośrednio zwiększają stężenie TSH oraz — w przeciwieństwie do androgenów — syntezę białka wiążącego tyroksynę (TBG, *thyroxine-binding globulin*). U starszych mężczyzn dość często spotyka się łagodny hiperestrogenizm mający źródło najczęściej w hipogonadyzmie lub upośledzeniu funkcji wątroby. Niestety, w niniejszym badaniu nie oceniano stężeń hormonów steroidowych u pacjentów.

Nie należy również zapominać o tym, że nie tylko deficyt jodu, ale również często spotykany u seniorów niedobór innych mikroelementów (selen, cynk, żelazo) mogą powodować wzrost TSH [35, 36]. Nie istnieją dane na temat ewentualnych niedoborów tych mikroelementów u pacjentów.

Podobnie jak w przypadku tyreotoksykozy ciekawa jest ocena progresji zmian u osób ze stwierdzonymi podwyższonymi stężeniami TSH. W literaturze stwierdza się, że w ciągu rocznej dalszej obserwacji u 17,8% pacjentów rozwinęła się jawna niedoczynność tarczycy (szczególnie często w podgrupie z dodatnimi stężeniami przeciwciał antymikrosomalnych), u 5,5% zaś TSH znormalizowało się bez leczenia. Pozostali pacjenci (76,7%) nadal wykazywali cechy subklinicznej hipotyreozy, lecz nie wymagali leczenia [25]. Nie istnieją niestety takie dane w odniesieniu do niniejszego badania.

Prawidłową ocenę tyreometabolizmu utrudnia współwystępowanie wielu innych schorzeń wpływających na oznaczane parametry laboratoryjne. Szczególnie dotyczy to TSH, rzadziej „hormonów obwodowych” tarczycy: T_4 i T_3 .

Stężenie TSH w nieswoisty sposób obniża się w ostrej fazie wielu chorób, by powrócić do normy, a nawet kilkakrotnie ją przekroczyć podczas rekonwalescencji [22].

Ciężkie schorzenia zazwyczaj znajdują odzwierciedlenie w wykonywanych badaniach hormonalnych gruczołu tarczowego. Zespół patologicznej eutyreozy przebiega w kilku formach. Najpowszechniejszy jest typ 1 SSE (obniżenie T_3 i wzrost $r-T_3$), ale może również wystąpić obniżenie T_4 (typ 2) lub też TSH (typ 3). Przyczyną tych zaburzeń jest nie tylko defekt czynnościowy 5'-dejdodyazy typu 1 (z selenocysteiną w centrum katalitycznym enzymu) najprawdopodobniej spowodowany sympatykotonią, ale również interferencja wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) [37].

W materiale niniejszego badania pacjenci z cukrzycą oraz chorzy na zapalenie płuc mieli statystycznie istotnie niższe stężenia tyreotropiny. Zarówno hipertriglicerydemia (powszechna w cukrzycy), jak i sympatykotonia mogły mieć pewne znaczenie w modulowaniu zwrotnego wpływu T_3 na przysadkę. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono jednak istotnych korelacji pomiędzy stężeniem triglicerydów i TSH.

Bardzo znaczna grupa leków obniża (dopamina i jej agoniści, glikokortykoidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) bądź podwyższa (estrogeny, jod nieorganiczny, H_2 -adrenolityki, dopaminolityki, nieselektywne β -adrenolityki) stężenia TSH [38]. Wreszcie pacjenci już leczeni preparatami lewoskrętnej tyroksyny mogą wykazywać nieprawidłowe stężenia TSH spowodowane równoczesnym stosowaniem preparatów utrudniających wchłanianie leku (cholestyramina, kolestypol, preparaty żelaza) bądź też chorzy przyjmujący preparat substytucyjny po jedzeniu [39]. Ze względu na znaczną trudność w rzetelnej ocenie stosowanych przez pacjentów przed hospitalizacją leków zrezygnowano z analizy wpływu farmakoterapii na oceniany parametr hormonalny.

Powszechnie stosowany amidaron może spowodować tyreotoksykozę (najczęściej T_3 -toksykozę) w mechanizmie destrukcyjnego zapalenia tarczycy przez metabolit deoksyamidaron lub dostarczając obszarom autonomicznym tarczycy substratu w postaci jodu. Dotyczy to głównie obszarów z deficytem jodu w diecie [40]. Jednak również hipotyreoza poamidaronowa (spowodowana wyczerpaniem się mechanizmu obrony przed nadmiarem jodu — Wolffa-Chaikoffa) jest coraz częściej obserwowana także w Polsce, co wiąże się ze wspomnianą suplementacją jodową. Nie można wykluczyć, że ze względu na czasem trudne do uzyskania dane z wywiadu u części pacjentów w przeszłości był stosowany amidaron, wpływający — nawet wiele miesięcy po odstawieniu — na oznaczenia TSH.

Przedstawione wyniki znajdują w znacznym stopniu potwierdzenie w cytowanych odniesieniach z piśmiennictwa. Za największe ograniczenie, dotyczące

zresztą również cytowanych w tekście prac, mające wpływ na czułość i swoistość przesiewowego wykonywania oznaczeń TSH u pacjentów przyjmowanych do leczenia na oddziale geriatrycznym należy zaliczyć niepełną diagnostykę endokrynologiczną (ocena ultrasonograficzna tarczycy, scyntygrafia oraz przeciwciała antymikrosomalne i antytyreoglobuliny), która w znaczny sposób mogłaby pomóc odróżnić pacjentów z rzeczywistą patologią gruczołu tarczowego od tych, u których zaburzenia tyreometabolizmu (często przejściowe) wynikają z licznych schorzeń dodatkowych oraz terapii *per se*.

Nie podważa to jednak w żadnym stopniu potrzeby wykonywania oceny tyreologicznej u pacjentów geriatrycznych. Zaniedbanie tego aspektu w całościowej ocenie geriatrycznej może znacznie opóźnić wy-

krycie schorzeń, potencjalnie dość łatwo wyleczalnych, a mających istotny wpływ na przykład na funkcje kognitywne, wydolność serca, gęstość mineralną kośćca i wiele innych.

Wnioski

Ze względu na stwierdzoną dużą częstość nieprawidłowych stężeń TSH w populacji osób przyjmowanych do hospitalizacji na oddziale geriatrycznym ocena tyreometabolizmu jest koniecznym elementem całościowej oceny geriatrycznej pacjenta.

W ocenie tyreometabolizmu należy uwzględnić, oprócz patologii gruczołu tarczowego, pozatarczycowe przyczyny modulujące wartość TSH (np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej, obecność chorób zapalnych oraz przyjmowane leki).

Streszczenie

Wstęp. Częstość schorzeń tarczycy rośnie wraz z wiekiem, zwłaszcza wśród ludności zamieszkałej na terenach do niedawna ubogich w jod. Celem pracy była ocena stężeń hormonu tyreotropowego (TSH) w populacji pacjentów w podeszłym wieku przyjmowanych do leczenia szpitalnego na oddziale geriatrycznym.

Materiał i metody. Retrospektywną analizą objęto 1424 kolejno przyjmowanych do leczenia na oddziale geriatrycznym pacjentów w wieku 65–99 lat (śr. 76,1 ± 6,7). Ocenie poddano częstość występowania nieprawidłowych wartości TSH w zależności od wieku i płci oraz współistnienia wybranych schorzeń somatycznych.

Wyniki. Średnie stężenie TSH u kobiet było wyższe w stosunku do obserwowanego u mężczyzn (1,99 ± 5,13 μjm./ml v. 1,64 μjm./ml ± 5,31; p < 0,015). Nie stwierdzono korelacji stężenia surowiczego TSH z wiekiem badanych. Nieprawidłowe stężenia TSH stwierdzono u 190 badanych (13,34%), także częściej występowały u kobiet niż u mężczyzn [138 (15,03%) v. 52 (10,27%); p < 0,02]. Supresję TSH stwierdzono u 113 osób (7,93%), porównywalnie często u kobiet i mężczyzn [odpowiednio: 74 (8,06%) i 39 (7,71%)], natomiast podwyższone stężenia TSH częściej obserwowano u kobiet [64 (6,97%) i 13 (2,57%); p < 0,001]. Parametry lipidowe oraz antropometryczne nie wykazywały korelacji z wartościami TSH. Niższe, choć nadal mieszczące się w granicach normy stężenia TSH stwierdzono u chorych na zapalenie płuc oraz osób cierpiących na cukrzycę.

Wnioski. Ze względu na wysoką częstość występowania nieprawidłowych stężeń TSH ocena tyreometabolizmu jest koniecznym elementem całościowej oceny geriatrycznej pacjentów przyjmowanych do leczenia na oddziale geriatrycznym.

Gerontol. Pol. 2011; 19, 2: 82–90

słowa kluczowe: TSH, oddział geriatryczny, hospitalizacja

Piśmiennictwo

- Herman W.A., Łącka K. Proces starzenia a układ immunologiczny. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2004; 112: 1487–1496.
- Łącka K., Herman W.A. Proces starzenia a układ endokryny. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2005; 113: 594–602.
- Lindsay R.S., Toft A.D. Hypothyroidism. *Lancet* 1997; 349: 413–417.
- Van Coevorden A., Laurent E., Decoster C. i wsp. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69: 177–185.
- Pekary A.E., Hershman J.M. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na/I symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1998; 139: 703–712.
- Magri F., Cravello L., Fioravanti M. i wsp. Thyroid function in old and very old healthy subjects. *Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 60–63.
- Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K.M. i wsp. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 10: 951–963.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. i wsp. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1995; 43: 55–68.

9. Diez J.J. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49: 316–323.
10. Jóźwiak A., Chmielewski Z., Hubert S.M., Wieczorowska-Tobis K. Ciężka nadczynność tarczycy i choroba niedokrwienna serca u chorej z głębokim zespołem otyepiennym (prawdopodobnie w przebiegu choroby Alzheimera) — opis przypadku. *Gerontol. Pol.* 2003; 11: 14–17.
11. Wartofsky L., Dickey R.A. Controversy in Clinical Endocrinology. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5483–5488.
12. Atzmon G., Barzilai N., Hollowell J.G., Surks M.I., Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1251–1254.
13. van den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A., Grobbee D.E., Lamberts S.W. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6403–6409.
14. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. i wsp. Subclinical thyroid disease: scientific review an guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
15. Surks M., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and anti-thyroid antibodies in US population; implications for prevalence of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4575–4582.
16. Ania Lafuente B.J., Suarez Almenara J.L., Fernandez-Burriel Tercero M., Guerra Hernandez L., Betancort Mastrangelo C. Thyroid function in the aged admitted to a nursing home. *An. Med. Interna* 2000; 17: 5–8.
17. Ayala C., Cozar M.V., Rodriguez J.R., Silva H., Pereira J.L., Garcia-Luna P.P. Subclinical thyroid disease in institutionalized healthy geriatric population. *Med. Clin. (Barc.)* 2001; 117: 534–535.
18. Pozzi A., Gadola M., Maira G., Candrina R. Evaluation of the thyroid function in healthy aged patients residing in 2 geriatric institutions. *Recenti. Prog. Med.* 1992; 83: 506–509.
19. Wagner H. Thyroid gland disorders in elderly psychiatric patients. *Z. Gerontol.* 1992; 25: 335–338.
20. Danbaek L., Jorgensen L.M. Screening for thyroid disease. Occurrence of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients admitted to a geriatric department. *Ugeskr. Laeger.* 2001; 163: 5665–5668.
21. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. i wsp. Age-related modifications in the regulations of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm. Res.* 1996; 46: 107–112.
22. Tellini U., Pellizari L., Pravadelli B. Thyroid function in elderly with neoplasms. *Minerva Med.* 1999; 90: 111–121.
23. Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B. i wsp. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4019–4024.
24. Park H.T., Cho G.J., Ahn K.H. i wsp. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 62: 301–305.
25. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., Jones S.C., Sheppard M.C. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1991; 34: 77–83.
26. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 1386–1388.
27. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002; 7: 315–320.
28. Morgani S., Ceda G.P., Sacconi M. i wsp. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 101–104.
29. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. i wsp. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033–1041.
30. Bakker S.J., Ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., Slaets J.P., Heine R.J., Gans R.O. The relationships between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1206–1211.
31. Herman W.A., Łącka K. Gruczol tarczycowy a proces starzenia się mężczyzn. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 20: 345–349.
32. La Cava A., Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 371–379.
33. Iglesias P., Diez J.J. Hypothyroidism in male patients: a descriptive, observational and cross-sectional study in a series of 260 men. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336: 315–320.
34. da Costa V.M., Moreira D.G., Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences. *Endocrinol.* 2001; 171: 193–198.
35. Zimmermann M.B., Kohre J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002; 12: 867–878.
36. Ravaglia G., Forti P., Maioli F. i wsp. Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the oldest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2260–2265.
37. Chopra I.J. Euthyroid Sick Syndrome: is it a misnomer? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 329–334.
38. Gietka-Czernel M., Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. *Ośrodek Informacji Naukowej POLFA, Warszawa* 2002: 11.
39. Stockigt J.R. Wpływ leków na czynność tarczycy. *Thyroid International (Merck)* 2000; 2: 3–15.
40. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid. *Am. J. Med.* 2005; 118: 706–714.