

ФУНКЦИЈА ШТИТНЕ ЖЛИЈЕЗДЕ СА СТАРЕЊЕМ

Сњеждана Поповић - Пејичић, Милован Милановић

УВОД

Током старења долази до умјереног смањења секреције свих хормона, са изузетком гонадотропина код дена и умјерене резистенције ткива на дјеловање већине хормона. Са старосћу се уочава да су и вриједности хормона и реакције таргет органа измијењени. Промјене у осјетљивости таргет ћелија на хормон дешавају се било због губитка рецептора или модулације у пострецепторским догађајима.

Старењем се мијењају неуроендокрина регулација, као и молекуларно-биолошка својства ћелија, а хормони штитњаче у томе имају изузетно важно мјесто (1).

Теорије примарног старења говоре да генетички одређене квалитативне и квантитативне промјене у дјеловању ензима представљају молекуларну основу смањења органске функције и адаптабилности карактеристичне за старост, а пошто су хормони штитњаче директно укључени у процес синтезе протеина у ћелијама, веома су занимљива испитивања целуларних промјена у току старења, а у свјетлу доступности хормона штитњаче ткиву. (2)

Годинама је клиничарима и научницима била загонетна веза између старења и промјена вриједности хормона штитњаче.

Фасцинирајућа идеја могућег постојања везе између старења и смањења секреције хормона штитњаче, била је изазов многим истрадивачима који су вршили испитивања посљедњих деценија.

С обзиром на потпуно контроверзне резултате досадашњих истрадивања,

ЦИЉ овог рада је да утврдити:

- Утицај старења на вриједности тиреоидних хормона - Т3 (тријодотиронин) и Т4 (тироксин), ТSH (тиреостимулишући хормон), тиреоглобулинска (Тg-At) и микросомална анти-тијела (Ms-At) и тиреоглобулин (Тg);
- Очуваност функције осовине хипоталамус-хипофиза - штитњача са старењем.

Испитаници и методе

Обрађено је 125 испитаника, подијељених у 4 старосне групе и подгрупе према полу. Прва, контрола група, обухватала је 42 одрасле здраве особе старосне доби од 20 до 40 година (22 дена и 20 мушкараца). Сљедеће три групе испитаника чиниле су здраве особе старости од 41 до 70 година, укупно 83 испитаника.

Група А (од 41-50 год.) - 22 дена и 20 мушкараца.

Група В (од 51-60 год.) - 19 дена и 12 мушкараца.

Група С (од 61-70 год.) - 10 дена и 11 мушкараца.

Испитаници су били амбулантно контролисани пацијенти (група А и В), испитивани за вријеме рутинских физикалних прегледа или у геријатријском центру (група С).

Детаљном анамнезом, клиничким прегледом и потребним лабораторијским и др. анали-

зама код свих испитаника су искључене болести штитасте дјијезде, централног нервног система и друге акутне или хроничне болести или болести за које се зна да мијењају одговор TSH на TRH, као што су ендогена депресија, цироза или обољења бубрега. Испитаници нису узимали лијекове за које се зна да утичу на вриједности хормона штитњаче (као нпр. кортикостероиди, барбитурати, Propranolol, Hidantoin), нити једна контрастна средства, а дене укључене у испитивање нису узимале контрацептиве. Сви испитаници су имали нормалну исхрану, били су у физички доброј кондицији и осјећали су се релативно здравим без обзира на неке хроничне дегенеративне поремећаје или хипертензију.

Код свих испитаника одређени су T3 и T4 (укупни и слободни), TSH - базално и након стимулације са TRH (TRH тест), Tg-At и Ms-AT и Tg, стандардном RIA методом.

Тест стимулације са TRH смо вршили тако да се прво одреди базална вриједност TSH (нормала од 0 до 8 mIU/L) а затим аплицира интравенски TRH у дози од 200 гама. Након 25 минута од iv. апликације TRH, поново смо узимали узорак крви за одређивање TSH. Код еутиреоидних особа повећање TSH након стимулације са TRH је 2 до 3 пута.

Резултати

Резултати су приказани табеларно и графички.

Вриједности основних параметара посматрања по групама представљени су у Табели 1 и 2 - приказани су аритметичка средина и стандардна девијација за укупни и слободни T4 и T3.

Табела 1. Вриједности T4 по групама

Табела 2. Вриједности T3 по групама

Приказ просјечних вриједности укупног и слободног T4 и T3 дат је на Сликама 1 до 4.

*Слика 1. Просјечне вриједности T4
(укућни и слободни) по групама (мушкарци)*

*Слика 2. Просјечне вриједности T3 (укућни и слободни)
по групама (мушкарци)*

*Слика 3. Просјечне вриједности T4 (укућни и слободни)
по групама (дене)*

*Слика 4. Просјечне вриједности T3 (укућни и слободни)
по групама (дене)*

Уочава се да просјечне вриједности укупног и слободног Т4 и Т3 у групи мушкараца опадају у старијим добним скупинама, док у групи дена показују тенденцију лаког пораста, али у границама еутиреозе.

Табела 3. Резултати испитивања (T-Test) разлике аритметичких средина између испитаних група

Уочава се да у групи мушкараца са старењем значајно опада вриједност укупног и слободног Т4, а у нешто мањем интензитету опада и вриједност укупног и слободног Т3 ($p < 0,05$).

У групи дена са старењем долази до благог пораста вриједности укупног Т4 и Т3, али у границама еутиреозе, без промјена вриједности слободног Т4 и Т3, што се објашњава порастом ТВГ-а у менопаузи ($p > 0,05$).

Табела 4. Вриједности Ms-At, Tg-At и Tg

Табела 5. Резултати испитивања разлике аритметичких средина

У групи мушкараца уочава се са старењем статистички значајан пад вриједности Tg-At ($p < 0,01$), док код Ms-At и Tg нема статистички значајне разлике у односу на контролну групу. У групи дена уочава се са старењем статистички значајан пораст Tg ($p < 0,05$), док код Tg-At и Ms-At нема статистички значајне разлике у односу на контролну групу. (Табеле 4 и 5.)

Табела 6. Коefицијенти просје линеарне корелације између старости и испитаних параметара

На основу анализе корелационе повезаности старости и свих појединих параметара, може се запазити код мушкараца негативна корелациона повезаност између старости и посматраних параметара. То је посебно израђено у случају T4 (укупни и слободни), а нешто мање у случају T3 (укупни и слободни). Ово говори да старењем код мушкараца долази до опадања вриједности наведених хормона и то значајно T4, а благо T3 (Табела 6).

Тенденција корелационе повезаности старости и појединих параметара код дена имају позитиван предзнак, с тим што је раст израдајнији код укупног T4 и T3 и благог је интензитета (Табела 6).

Табела 7. Резултати тестирања просјечних вриједности TSH базално и након TRH тестирања

Табела 8.

Анализирајући просјечне вриједности TSH базално и након стимулације са TRH може се уочити смањен TSH стимулирани одговор на TRH код старијих добних група у односу на контролну групу, што је било израдајније код дена, него код мушкараца, али је одговор остао у границама за еутиреозу (Табела 7).

Резултати тестирања разлике просјечних вриједности TSH базално и након TRH теста, показују да је одговор био свуда статистички значајан ($p < 0,01$), осим у денској групи С, што се може објаснити флукуацијом узорка или малом групом испитаника. Нема статистички значајне разлике у одговору TSH на стимулацију са TRH са старошћу, као и у односу на пол. (Табела 8).

Дискусија

Многи аутори су покушали да одговоре на питање да ли старост утиче на функцију штитне дјијезде и осовину хипоталамус - хипофиза - штитњака?

Сви истраживачи се сладе да са старошћу долази до одређених морфолошких промјена у штитној дјијезди, али на питање да ли ове морфолошке промјене имају утицаја на функцију

штитне джијезде, одговори се разликују (3-6).

Досадашња истрадивања показују пад, пораст или незнатне промјене вриједности Т4 са старењем. Ми смо уочили сигнификантни пад вриједности укупног и слободног Т4 код мушкараца са старењем. Ови резултати се сладу са резултатима Нагмана и сарадника (4). Код дена се са старењем уочава благи пораст укупног Т4, али у границама еутиреозе, док се ниво слободног Т4 не мијења, што су уочили и Bottiglioni и сарадници (5-7).

Познато је да на концентрацију укупног Т4 и Т3 у плазми утичу промјене у нивоу везивних бјеланчевина, нарочито ТВГ, док на концентрацију слободних хормона, промјене ТВГ немају знатан утицај. Ово повећање укупног Т4 и Т3 код дена са старењем, без промјена у нивоу слободних хормона указује индиректно да није посљедица повећане секреције хормона, већ повећане секреције ТВГ код дена са менопаузом (5,8,9).

Одређивање концентрације слободног Т4 даје бољи увид функције штитњаче, нарочито код старијих лица. Оно је индиковано код лица код којих се сумња на промјене ТВГ, у клинички компликованим и граничним случајевима.

Што се тиче утицаја старења на вриједности Т3 у серуму, досадашња испитивања показују непромјењене вриједности Т3 са старењем или опадање као посљедицу самог старења или због истовремено присутне нетиреоидне болести (10-12). Многи аутори су пад нивоа Т3 приписали истовремено пратећој нетиреоидној болести. Наиме, 80% Т3 потиче од периферне конверзије Т4 у Т3. Пошто и акутна и хронична болест и нутрициони статус могу да измјене периферну конверзију Т4 у Т3, битна је коректна селекција испитаника приликом испитивања функције штитњаче код старих лица (13-14).

Наши резултати су у сагласности са резултатима Нагмана да нема смањења Т3 са старењем или да постоји врло мали пад у истим добним групама као нашим, с тим да су у старијим добним групама (мушкарци старији од 75 година и дене старије од 80 година) установили опадање вриједности Т3 у односу на контролну групу. Наше истрадивање није укључивало старије од 70 година, што је вјероватно разлог што нисмо имали сигнификантан пад вриједности Т3.

Поједини аутори сматрају да се дијагноза хипертиреозе код старијих лица мора поставити на нивоу вриједности хормона штитњаче у серуму, док је код хипотиреозе старих лица смањена потреба за надокнадом хормона штитњаче (15).

Утицај старости на ТSH одговор на стимулацију са TRH различито је оцијењен од разних аутора. У литератури се могу наћи подаци да одговор опада, остаје исти, па чак, и да долази до његовог појачања (16, 17).

Те разлике у резултатима могу бити посљедица неједнообразних кривуља доза - реакција и неправљена других варијабли (медикације, пола и болести) на основу којих се регулише сензитивност хипофизе на TRH.

Хипотеза о постепеном инволутивном процесу је неприхватљива, јер је просјек ТСХ одговора сличан за све добне групе, а и међу половима, па се може рећи да је очуван интегритет осовине хипоталамус-хипофиза-штитњача са старосћу.

ЗАКЉУЧЦИ

- Са старењем долази до значајног опадања вриједности укупног и слободног Т4, а у нешто мањем интензитету опада и Т3 код мушкараца, док се код дена уочава благи пораст вриједности укупног Т4 и Т3, али у границама еутиреозе, без промјена у вриједностима слободног Т4 и Т3.

- С обзиром на значај промјене нивоа ТВГ-а на концентрацију укупних хормона штитњаче, одређивање вриједности слободног Т4 би требао бити основни дијагностички тест функције штитњаче код старих особа.

- Опадање вриједности хормона штитњаче са старењем може се сматрати адаптацијом организма на смањену потребу за енергијом, и смањен базални метаболизам, и представља значајан метаболички параметар биолошког процеса старења.

- Са старењем се уочава опадање вриједности Тg-At код мушкараца, те пораст вриједности Тg код дена.

- Осовина хипоталамус - хипофиза - штитњача је очувана са старошћу.
- Са старењем се уочава разлика у лучењу тиреоидних хормона у зависности о полу. Смањење Т4 и Т3 у серуму је израдајније и јавља се раније код здравих старијих мушкараца, него код жена.
- Нормалан распон вриједности хормона штитњаче треба модификовати за лица старија од 70 година.
- Код интерпретације резултата тестова функције штитњаче треба узети у обзир старост и пол испитаника, постојећу болест, нутрициони и ментални статус, те евентуалну терапију лијековима и једним контрастним средствима који могу да утичу на резултате теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ђурица С., Давидовић М., Милошевић П. Д.: Штитаста дљезда и старење. Београд: Наука, 1996.
2. Burroughs V., Shenkman L.: Thyroid function in the elderly. *Am. J. Med. Sci.* 1982, 283:8-17.
3. Sawin C. T., Bigos St., Land S., Bacharach P.: The aging thyroid: Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am. J. Med.* 1985, 79:591-5.
4. Harman S. M., Wehmann R. E., Blackman M. R.: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusion of thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 320-326.
5. Bottiglioni F., de Aloysio D., Nicoletti G., Mauloni M., Mantuano R., Capelli M. A.: study of thyroid function in the pre- and post-menopause. *Maturitas* 1983; 5: 105-114.
6. Gambert S. R., Tsitouras P. D.: Effect of age on thyroid hormone physiology and function. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985, 33:360-5.
7. Donda A., Reymond M. J., Zurich M. G., Lemarchand-Beraud T.: Influence of sex and age on T3 receptors and T3 concentration in the pituitary gland of the rat: consequences on TSH secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1987, 54:29-34.
8. Sawin C. T., Gellee A., Hershman J. M., Castelli W., Bacharach P.: The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989, 261:2653-5.
9. Bilek R., Gkonos P. J., Taviani M. A., Smyth D. G., Rose B. A.: The thyrotropin-releasing hormone (TRH)-like peptides in rat prostate are not formed by expression of the TRH gene but are suppressed by thyroid hormone. *J. Endocrinol.* 1992; 132:177-84.
10. Ђурица С., Милошевић Д., Ћировић М.: Fast, short-term response to TRH stimulation in geriatric patients and its clinical importance. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992; 13:151.
11. Iversen E.: Pharmacokinetics of thyrotrophin-releasing hormone in patients in different thyroid states. *J. Endocrinol.* 1991:128. 152.
12. Szabocs I., Plenes C., Bernard W., Herrmann J.: Thyrotropin-releasing hormone in geriatric patients: intravenous versus intranasal application. *Acta Endocrinol.* 1989; 120:149.
13. Marroti S., Franceschi C., Cossarizza A.: The aging thyroid. *Endocrinol. Rev.* 1995, 16:686-715.
14. Messina G., Viceconti N., Trinti B.: Variations in the anatomy and physiology of the thyroid gland in old age. *Recenti Prog. Med.* 1997, 88:281-6.
15. Schroffner W. G.: The aging thyroid in health and disease. *Geriatrics* 1987, 42:41-52.
16. Legros J. J., Delmotte P.: Is the hypothalamo-hypophyseal control system modified during human aging? *Rev. Med. Liege.* 1997, 52:209-14.
17. Fisher D. A.: Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin. Chemistry* 1996, 42:135-9.