



Selected markers of endothelial dysfunction in patients with subclinical and overt hyperthyroidism

Anna Modzelewska, Małgorzata Szlachowska, Anna Zonenberg, Saeid Abdelrazek, Agnieszka Nikołaćuk, Maria Górka

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University, Białystok

Abstract

Introduction: There are many factors causing endothelial dysfunction. The aim was to observe chosen markers of endothelial function in patients with subclinical and overt hyperthyroidism.

Material and methods: We studied 97 patients with hyperthyroidism: 51 with subclinical (44 F/7 M; mean age 49.3 ± 15.9 y) and 46 patients with overt (39 F/7 M, mean age 50.4 ± 13.2 y). The control comprised of 39 healthy volunteers (26 F/13 M, mean age 47.5 ± 11.8 y). Concentration of TSH, FT3, FT4 were measured by MEIA, TPO Ab, TG Ab, E-selectin, interleukin 6, VCAM-1, ICAM-1 by ELISA.

Results: The goiter was found in 71 persons (63F/8M, mean age 49.9 ± 15.3 y, (42-subclinical, 29-overt). Morbus Graves-Basedow was diagnosed in 26 persons, 20 F/6 M, mean age 49.5 ± 12.8 y (9-subclinical, 17-overt). There were no significant differences serum concentration of E-selectin, IL-6, ICAM-1 in patients with subclinical and overt hyperthyroidism compared to the control. Statistically significant differences were shown between concentration of IL-6 in patients with Graves-Basedow compared with the control

($p < 0.05$). Significance of VCAM-1 values were found in the patients with subclinical and overt hyperthyroidism compared to the control ($p < 0.001$; $p < 0.001$, respectively).

Conclusions: Among persons with overt and subclinical hyperthyroidism occurs endothelial dysfunction which doesn't depend on exciting cause of thyrotoxicosis but on degree of hyperthyroidism. Elevated concentrations of endothelial markers may confirm that persons with thyroid disorders are extremely exposed to the occurrence of the cardiovascular diseases.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 3 (57): 202–209)

Key words: overt and subclinical hyperthyroidism, endothelial dysfunction



Anna Modzelewska, M.D.
Department of Endocrinology, Diabetology and Internal
Medicine, Medical University, Białystok
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 86 07, fax: 085 744 76 11
e-mail: abalbi@op.pl



Wybrane wskaźniki uszkodzenia śródbłonka wśród pacjentów z subkliniczną i jawną nadczynnością tarczycy

Anna Modzelewska, Małgorzata Szlachowska, Anna Zonenberg, Saeid Abdelrazek, Agnieszka Nikołać, Maria Górka

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych SPSK, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Wstęp: Istnieje wiele czynników, które powodują dysfunkcję śródbłonka. Celem niniejszej pracy była analiza wybranych wskaźników uszkodzenia śródbłonka u pacjentów z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy.

Materiał i metody: Badaniu poddano 97 pacjentów z nadczynnością tarczycy: 51 z subkliniczną (SNT; 44 K/7 M; śr. wieku $49,3 \pm 15,9$ roku) oraz 46 z jawną nadczynnością tarczycy (JNT; 39 K/7 M; śr. wieku $50,4 \pm 13,2$ roku). Grupa kontrolna składała się z 39 zdrowych ochotników (26 K/13 M; śr. wieku $47,5 \pm 11,8$ roku). Stężenie fT3, fT4 oraz TSH oznaczono za pomocą metody MEIA, natomiast stężenia antyTPO, antyTG, E-selektyny, interleukiny 6, VCAM-1 i ICAM-1 — przy użyciu metody ELISA.

Wyniki: Wole guzkowe stwierdzono u 71 osób (63 K/8 M), a średnia wieku wynosiła $49,9 \pm 15,3$ roku (42 — SNT, 29 — JNT). Chorobę Graves-Basedowa rozpoznano u 26 osób (20 K/6 M), a średnia wieku wynosiła $49,5 \pm 12,8$ roku (9 — SNT, 17 — JNT). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach E-selektyny, IL-6, ICAM-1 u pacjentów z SNT i JNT w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnie wyższe stężenie IL-6 obserwowano u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$).

Natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenia VCAM-1 stwierdzono u pacjentów z JNT i SNT w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Wnioski: U osób z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy występują zaburzenia funkcji komórek śródbłonka naczyń, które nie zależą od przyczyny, ale od stopnia nasilenia tyreotoksykozy. Wzrost stężenia wskaźników uszkodzenia śródbłonka może świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z zaburzoną funkcją tarczycy.

(Endokryjol Pol 2006; 3 (57): 202–209)

Słowa kluczowe: jawną i subkliniczną nadczynność tarczycy, dysfunkcja śródbłonka



dr med. Anna Modzelewska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych SPSK AMB
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 86 07, faks: 085 744 76 11
e-mail: abalbi@op.pl

Badania finansowane z programu statutowego Akademii Medycznej w Białymstoku nr 3-50860.

Wstęp

Śródbłonek naczyniowy charakteryzuje się dużą aktywnością metaboliczną oraz odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy poprzez uwalnianie różnorodnych autokrynych i parakrynych substancji. Do funkcji komórek śródbłonka należy uwalnianie 2 grup substancji o przeciwstawnych właściwościach — są to śródbłonkowe czynniki rozszerzające naczynia oraz czynniki zwężające naczynia. Do pierwszej z nich należy tlenek azotu oraz prostacyklina. Natomiast do substancji naczyniozwężających należą angiotensyna II oraz endotelina 1. Śródbłonek uwalnia czynniki regulujące mechanizmy koagulacji i fibrynolizy, między innymi tromboksan, czynnik von Willebranda, fibrynogen, tkankowy aktywator plazminogenu i tkankowy inhibitor aktywatora plazminogenu 1. Ponadto komórki śródbłonka produkują czynniki angiogenezy, takie jak:

naczyniowy czynnik wzrostu, płytkowy czynnik wzrostu oraz transformujący czynnik wzrostu β [1].

Komórki endotelialne syntezują substancje prozapalne, między innymi: interleukinę 1 (IL-1, *interleukin 1*) i leukinę 6 (IL-6, *interleukin 6*), cząsteczki adhezji leukocytów do śródbłonka (L-selektyna, E-selektyna), międzykomórkową cząsteczkę adhezyjną 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) oraz naczyniową cząsteczkę adhezyjną 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) [2].

Dysfunkcję komórek śródbłonka wykazano między innymi w nadciśnieniu tętniczym, otyłości i miażdżycy. Wzrost stężenia wskaźników uszkodzenia śródbłonka uznano za jeden z wczesnych predyktorów rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby wieńcowej, jeszcze przed pojawieniem się zmian miażdżycowych w naczyniach. Również zaburzenia funkcji śródbłonka stwierdzono w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2, insulinooporności i jawnej nadczynności tarczycy [3–5].

Subkliniczna nadczynność tarczycy (SNT) charakteryzuje się obniżonym stężeniem tyreotropiny [TSH (*thyroid stimulating hormone*) $\leq 0,1$ mIU/ml] i prawidłowym lub na górnej granicy normy stężeniem trijodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4). Można stwierdzić obniżone stężenie TSH jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych nadczynności tarczycy [6, 7].

Jawnej nadczynności tarczycy (JNT) zazwyczaj towarzyszy nieoznaczalne stężenie TSH oraz podwyższone stężenia T3 i T4. Hipertyreoza zwiększa zapotrzebowanie organizmu na tlen. Komórki endotelialne są niezwykle czułe na niedotlenienie, które stymuluje uwalnianie wskaźników uszkodzenia śródbłonka. Receptory tyroksyny i trijodotyroniny znajdują się w wielu narządach, na przykład w sercu, wątrobie, w ośrodkowym układzie nerwowym, tkance tłuszczowej oraz w komórkach śródbłonka. Wiadomo, że T3 i T4 bezpośrednio wpływają na regulację czynności układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też nadmiar hormonów tarczycy powoduje wystąpienie objawów hiperkinetycznego krążenia, zaburzeń rytmu serca, zwiększa gotowość prokoagulatoryjną osocza, a przez to ryzyko — udaru niedokrwiennego mózgu. Jak już wcześniej wspomniano, nadczynność tarczycy powoduje dysfunkcję komórek śródbłonka. Wyniki tych badań niejednokrotnie są kontrowersyjne i niejednoznaczne [5]. Obecnie nie ma doniesień na temat funkcji śródbłonka w subklinicznej nadczynności tarczycy.

Celem niniejszej pracy jest porównanie zachowania się wybranych wskaźników uszkodzenia śródbłonka u osób z subkliniczną i jawną nadczynnością tarczycy w zależności od etiologii tyreotoksykozy.

Material i metody

Do badania włączono 97 pacjentów z zaburzoną funkcją tarczycy: 51 pacjentów z hormonalnie potwierdzoną, wcześniej nieleczoną subkliniczną nadczynnością tarczycy (TSH $\leq 0,1$ mIU/ml) [44 K/7 M; śr. wieku $49,3 \pm 15,9$ roku; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił $25,2 \pm 4,4$ kg/m²] oraz 46 pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy (39 K/7 M; średnia wieku $50,4 \pm 13,2$ roku; wskaźnik BMI — $24,8 \pm 3,6$ kg/m²). Pacjentów z aktywną postacią oftalmopatii tarczycowej oraz z innymi współistniejącymi chorobami wykluczono z badania. Grupę kontrolną stanowiło 39 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku oraz wskaźnika BMI (26 K/13 M; śr. wieku $47,5 \pm 11,8$ roku, wskaźnik BMI — $25,4 \pm 3,8$ kg/m²). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowe badania podmiotowe i przedmiotowe. U osób z grupy badanej i kontrolnej po odpoczynku nocnym, na czczo pobierano krew w celu pomiaru stężeń IL-6, E-selektyny, ICAM-1, VCAM-1, które oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). W obu grupach oznaczono stężenie TSH, a w grupie badanej — dodatkowo stężenia wolnej trijodotyroniny (fT3) i wolnej tyroksyny (fT4) metodą immunoenzymatyczną (MEIA, *Microparticle Enzyme Immunoassay*). Stężenie przeciwciał antytyreoglobulinowych (TG Ab, *thyroglobulin antibody*) oraz anty-peroksydazowych (TPO Ab, *thyroid peroxidase antibody*) oceniano za pomocą metody ELISA.

Tabela I
Charakterystyka badanych grup i grupy kontrolnej

Table I
Characteristic of investigated and control groups

Parametr	Jawna nadczynność tarczycy n = 46; x ± SD	Subkliniczna nadczynność tarczycy n = 51; x ± SD	Kontrolna n = 39; x ± SD
Płeć K/M	39/7	44/7	26/13
Wiek (lata)	50,4 ± 13,2	49,3 ± 15,9	47,5 ± 11,8
BMI [kg/m ²]	24,8 ± 3,6	25,2 ± 4,4	25,4 ± 3,8
Tętno [uderzenia/min]	88,4 ± 12,2 ^{***, #}	84,1 ± 7,5 ^{***}	73 ± 7
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	140,2 ± 14,7 ^{***}	135,8 ± 14,4 ^{**}	126,8 ± 9,4
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	84,02 ± 9,4 [*]	81,5 ± 7,3	80,1 ± 7,1
TSH [μIU/ml]	0,021 ± 0,027 ^{***, ###}	0,128 ± 0,138 ^{***}	1,153 ± 0,590
fT3 [pg/ml]	9,82 ± 16,36 [#]	2,58 ± 0,66	nb
fT4 [ng/dl]	6,62 ± 16,37 [#]	1,33 ± 0,34	nb

^{***}różnice między grupą kontrolną a badaną — p < 0,001; ^{**}różnice między grupą kontrolną a badaną — p < 0,005; ^{*}różnice między grupą kontrolną a badaną — p < 0,05; ^{###}różnice między grupą z jawną nadczynnością tarczycy a subkliniczną nadczynnością tarczycy — p < 0,001; [#]różnice między grupą z jawną nadczynnością tarczycy a subkliniczną nadczynnością tarczycy — p < 0,01; [#]różnice między grupą z jawną nadczynnością tarczycy a subkliniczną nadczynnością tarczycy — p < 0,05; nb — niebadane; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyroksyna; fT4 (*free tyroksine*) — wolna tyroksyna

U wszystkich osób wykonano badanie ultrasonograficzne tarczycy, a u osób ze zmianami w tarczycy wykonano scyntygram jodowy oraz celowaną biopsję cienkoigłową tarczycy (BACC). Na podstawie wyników badania klinicznego i wykonanych badań dodatkowych pacjentów zarówno z jawną (stężenie TSH $\leq 0,1$ mIU/ml, fT3 $> 3,48$ pg/ml, fT4 $> 1,85$ ng/dl), jak i z subkliniczną nadczynnością tarczycy podzielono na grupy: z wolem guzkowym (stężenie przeciwciał TG Ab, $< 25,0$ IU/ml oraz TPO Ab, $< 12,0$ IU/ml) czy z chorobą Graves-Basedowa (stężenie przeciwciał TG Ab $> 25,0$ IU/ml, TPO Ab $> 12,0$ IU/ml).

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku.

Analizę statystyczną opracowano przy użyciu programu STATISTICA 6.0. Obliczenia wykonano z zastosowaniem testu *t*-Studenta oraz testu U Mann-Whitneya. Ponadto obliczano wskaźnik korelacji oraz regresji liniowej. Wyniki przedstawiono jako średnią \pm SD. Wartość *p* poniżej 0,05 przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Grupę badaną stanowiły osoby z zaburzeniami funkcji tarczycy: z subkliniczną nadczynnością — 51 osób (52,6%) oraz z jawną nadczynnością — 46 (47,4%) badanych osób. Stężenie TSH było istotnie niższe u pacjentów z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast istotnie wyższe stężenie wolnych hormonów tarczycy stwierdzono u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą z nadczynnością subkliniczną.

Odnotowano wyższe, w porównaniu z grupą kontrolną, ciśnienie tętnicze oraz szybszą akcję serca u osób w grupach z jawną nadczynnością tarczycy i subkliniczną nadczynnością tarczycy — różnice były istotne statystycznie (tab. I).

W niniejszym badaniu u 65,9% osób z grupy badanej obserwowano nadciśnienie tętnicze — u 35% pacjentów z jawną i u 30,9% z subkliniczną nadczynnością. Ponadto u 15,4% całej grupy badanej stwierdzono migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Podobny odsetek częstości migotania przedsionków odnotowano w grupie osób z subkliniczną nadczynnością (15,6%) oraz u 15,2% z jawną nadczynnością. Na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych wyszczególniono osoby z wolem guzkowym i chorobą Graves-Basedowa. Wole guzkowe stwierdzono u 71 osób (63 K/8 M), w tym były 42 osoby z subkliniczną nadczynnością tarczycy oraz 29 osób z jawną nadczynnością tarczycy. Natomiast chorobę Graves-Basedowa rozpoznano u 26 osób (20 K/6 M), wśród których u 9 pacjentów wykazano subkliniczną nadczynność tarczycy, a u 17 — jawną nadczynność tarczycy. Niezależnie od stopnia tyreotoksykozy, zarówno u pacjentów z wolem guzkowym, jak i z chorobą Graves-Basedowa obserwowano istotnie szybszą spoczynkową akcję serca, wyższe ciśnienie skurczowe i większą amplitudę ciśnienia, w porównaniu z grupą kontrolną (tab. II).

W zależności od przyczyny tyreotoksykozy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu E-selektyny u pacjentów z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy (tab. III i IV). Najwyższe stężenie E-selektyny obserwowano u pacjentów z jawną tyreotoksykozą w przebiegu choroby Graves-Basedowa (61,0 ng/ml) (tab. V).

Tabela II

Charakterystyka badanych grup w zależności od przyczyny nadczynności tarczycy

Table II

Characteristics of investigated groups depend on cause of thyrotoxicosis

	Wole guzkowe n = 71; x \pm SD	Choroba Graves-Basedowa n = 26; x \pm SD	Kontrola n = 39; x \pm SD
Płeć K/M	63/8	20/6	26/13
Wiek (lata)	49,9 \pm 15,3	49,5 \pm 12,8	47,5 \pm 11,8
BMI [kg/m ²]	25,1 \pm 4,2	24,6 \pm 3,5	25,4 \pm 3,4
Tętno [uderzenia/min]	85,02 \pm 9,4***	89,4 \pm 11,7***	73,02 \pm 7,04
Amplituda tętna	56,3 \pm 11,2***	52,1 \pm 11,5**	46,7 \pm 6,02
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	138,5 \pm 15,1***	136,3 \pm 13,3***	126,8 \pm 9,4
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	82,1 \pm 8,3	84,2 \pm 8,6*	80,1 \pm 7,1
TSH [μ IU/ml]	0,095 \pm 0,126***,#	0,029 \pm 0,050***	1,153 \pm 0,590
fT3 [pg/ml]	3,90 \pm 2,72##	12,16 \pm 21,77	nb
fT4 [ng/dl]	2,85 \pm 5,65	6,80 \pm 20,30	nb

*różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — *p* $< 0,05$; **różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — *p* $< 0,01$; ***różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — *p* $< 0,001$; ##różnice między grupą z wolem guzkowym a chorobą Graves-Basedowa — *p* $< 0,01$; #różnice między grupą z wolem guzkowym a chorobą Graves-Basedowa — *p* $< 0,05$; nb — niebadane; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyrosyna; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna

Tabela III

Parametry biochemiczne w grupach badanych i kontrolnej

Table III

Biochemical parameters of investigated groups and control

Parametr	Jawna nadczynnością tarczycy n = 46; x ± SD	Subkliniczna nadczynnością tarczycy n = 51; x ± SD	Kontrola n = 39; x ± SD
E-selektyna [ng/ml]	51,5 ± 28,6	54,5 ± 22,3	55,6 ± 17,5
IL-6 [pg/ml]	2,9 ± 4,4	4,3 ± 11,5	1,5 ± 1,6
VCAM [ng/ml]	1336,6 ± 625,9***	1168,9 ± 508,4***	835,4 ± 302,6
ICAM [ng/ml]	345,7 ± 89,8	333,6 ± 109,2	354,9 ± 121,1

***różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — $p < 0,001$; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) — naczyńniowa cząsteczka adhezyjna 1

Tabela IV

Parametry biochemiczne w zależności od przyczyny nadczynności tarczycy

Table IV

Biochemical parameters depend on cause of thyrotoxicosis

Parametr	Wole guzkowe n = 71; x ± SD	Choroba Graves-Basedowa n = 26; x ± SD	Kontrola n = 39; x ± SD
TSH [μ IU/ml]	0,095 ± 0,126***#	0,029 ± 0,050***	1,153 ± 0,590
fT3 [pg/ml]	3,9 ± 2,7##	12,1 ± 21,7	nb
fT4 [ng/dl]	2,84 ± 5,65	6,80 ± 20,30	nb
E-selektyna [ng/ml]	51,2 ± 21,6	58,1 ± 33,7	55,6 ± 17,5
IL-6 [pg/ml]	3,6 ± 9,9	3,7 ± 5,5*	1,5 ± 1,6
VCAM [ng/ml]	1203,2 ± 578,1***	1374,6 ± 539,0***	835,4 ± 302,6
ICAM [ng/ml]	340,1 ± 108,6	337,3 ± 70,4	354,9 ± 121,1

*różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — $p < 0,05$; ***różnice między grupą kontrolną a grupą badaną — $p < 0,001$; #różnice między grupą z wolem guzkowym a chorobą Graves-Basedowa — $p < 0,05$; ##różnice między grupą z wolem guzkowym a chorobą Graves-Basedowa — $p < 0,01$; nb — nie badane; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyrosyna; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) — naczyńniowa cząsteczka adhezyjna 1

Stężenie IL-6 było najwyższe w grupie pacjentów z subkliniczną nadczynnością w porównaniu z grupą kontrolną i pacjentów z JNT, jednak różnic istotnych statystycznie nie stwierdzono (tab. III). Znamienne różnice wykazano w stężeniu IL-6 między pacjentami z chorobą Graves-Basedowa a pacjentami z grupy kontrolnej ($3,7 \pm 5,5$ vs. $1,5 \pm 1,6$ pg/ml; $p < 0,05$) (tab. IV). Wyższe stężenie IL-6, jednak nieistotne statystycznie, obserwowano u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa w porównaniu z pacjentami z wolem guzkowym ($3,9 \pm 6,5$ vs. $2,3 \pm 2,4$ pg/ml) (tab. V).

Najwyższe stężenia VCAM-1 i ICAM-1 uzyskano w grupie osób z jawną nadczynnością tarczycy. U pacjentów z hipertyreozą stwierdzono istotnie wyższe stężenia VCAM w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno z jawną ($1336,5 \pm 625,9$ vs. $835,4 \pm 302,6$ ng/ml; $p < 0,001$), jak i subkliniczną nadczynnością ($1168,9 \pm 508,4$ vs. $835,4 \pm 302,6$ ng/ml; $p < 0,001$) (tab. III).

Podobnie znamienne statystycznie wyższe stężenia VCAM-1 wykazano zarówno u pacjentów z wolem guzkowym ($1203,2 \pm 578,1$ vs. $835,4 \pm 302,6$ ng/ml, $p < 0,001$), jak i z chorobą Graves-Basedowa ($1374,6 \pm 539,0$ vs. $835,4 \pm 302,6$ ng/ml, $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od stopnia nadczynności tarczycy (tab. IV).

Obserwowano dodatnią korelację VCAM-1 ze stężeniem wolnej trijodotyroniny ($r = 0,268$, $p = 0,020$).

Dyskusja

Obniżone stężenie TSH w surowicy stwierdza się u około 2,2% populacji ludzkiej. Z tego u 1,8% występuje subkliniczna nadczynność tarczycy, natomiast u 0,4% — jawną nadczynność [8]. W niniejszym badaniu 51 osób miało subkliniczną, a 46 jawną nadczynność tarczycy. Badanie to nie jest badaniem epidemiologicznym, dlatego z tej obserwacji nie można wyciągnąć

Tabela V

Parametry biochemiczne w zależności od przyczyny oraz stopnia nasilenia nadczynności tarczycy

Table V

Biochemical parameters depend on cause of thyrotoxicosis and on degree of hyperthyroidism

Parametr	Wole guzkowe n = 71; x ± SD		Choroba Graves-Basedowa n = 26; x ± SD	
	JNT; n = 29	SNT; n = 42	JNT; n = 17	SNT; n = 9
E-selektyna [ng/ml]	46,0 ± 18,9	54,9 ± 22,8	61,0 ± 39,1	52,6 ± 20,7
IL-6 [pg/ml]	2,3 ± 2,4	4,5 ± 12,7	3,9 ± 6,5	3,2 ± 2,8
VCAM [ng/ml]	1308,6 ± 665,4	1128,7 ± 502,8	1387,3 ± 564,4	1352,0 ± 522,8
ICAM [ng/ml]	348,3 ± 96,9	334,1 ± 117,1	340,6 ± 77,3	331,0 ± 59,6

IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) — naczyńniowa cząsteczka adhezyjna 1

wniosku na temat częstości zaburzeń funkcji tarczycy w populacji ogólnej.

Wiadomo, że nadczynność tarczycy, a w szczególności choroba Graves-Basedowa, częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn [9], co potwierdzono również w badaniu autorów niniejszej pracy. I tak, w grupie z jawną nadczynnością tarczycy kobiety stanowiły 84,8%, a w grupie z subkliniczną nadczynnością — aż 86,3% badanych.

Już w przeprowadzonych w latach 80. badaniach epidemiologicznych wykazano [10] istotną zależność między przyczyną nadczynności tarczycy a stopniem niedoboru podaży jodu. W przeprowadzonych w północno-wschodniej Polsce (obszar o umiarkowanym niedoborze jodu) badaniach potwierdzono, że przyczyną nadczynności tarczycy na tym terenie częściej występuje wole guzkowe niż choroba Graves-Basedowa [11]. Badanie przeprowadzono u 0,5% populacji dzieci w Polsce w wieku 6–13 lat. Jest to zgodne również z wynikami niniejszej pracy, ponieważ u 73,2% badanych przyczyną subklinicznej lub jawnej nadczynności tarczycy było wole guzkowe, a u 26,8% — choroba Graves-Basedowa.

Jak już wcześniej wspomniano, hormony tarczycy wpływają bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy. W prezentowanym badaniu obserwowano istotnie wyższe wartości ciśnienia skurczowego i szybszą akcję serca u pacjentów z subkliniczną i jawną nadczynnością tarczycy, a u pacjentów z nadczynnością subkliniczną — również wzrost ciśnienia rozkurczowego, w porównaniu z osobami zdrowymi. W kilku wcześniejszych badaniach wykazano, że w nadczynności tarczycy obserwuje się dysfunkcję śródbłonna [5]. Można więc podejrzewać, że u osób z nadmiarem hormonów tarczycy istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia śródbłonna oraz wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Zarówno jawna, jak i subkliniczna nadczynność tarczycy przyczynia się do wystąpienia zaburzeń rytmu

serca. Z piśmiennictwa wynika, że migotanie przedsionków występuje u około 5–15% pacjentów z hipertyreozą [12–14]. Istnieją również doniesienia na temat występowania migotania przedsionków u 13,8% osób z subkliniczną nadczynnością i u 13,8% z jawną nadczynnością tarczycy [15]. W niniejszej pracy migotanie przedsionków obserwowano u 15,4% osób grupy z zaburzoną funkcją tarczycy. Wykazano również, że zaburzenie to występuje w tym samym odsetku, zarówno u osób z jawną, jak i z subkliniczną nadczynnością tarczycy. I tak, częstość AF u pacjentów z subkliniczną nadczynnością wynosiła 15,6%, a z jawną — 15,2%. Należy podkreślić, że średnia wieku, zarówno pacjentów, jak i osób zdrowych uczestniczących w prezentowanym badaniu, nie była wysoka i wynosiła około 50 lat, a do badań włączono osoby bez innych współistniejących chorób.

W piśmiennictwie są nieliczne informacje na temat wpływu hormonów tarczycy na funkcję śródbłonna [5]. Nie ma jednak doniesień dotyczących tego zagadnienia w subklinicznej nadczynności tarczycy.

W badaniach własnych obserwowano istotnie wyższe stężenia VCAM-1 i ICAM-1 w grupie osób z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy, w porównaniu z osobami zdrowymi. Najwyższe stężenia IL-6, E-selektyny i VCAM-1 wykazano u osób z chorobą Graves-Basedowa, niezależnie od stopnia tyreotoksykozy. Natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenia VCAM-1 stwierdzono u pacjentów z jawną i subkliniczną nadczynnością zarówno w grupie z wolem guzkowym, jak i z chorobą Graves-Basedowa, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki niniejszego badania są zbliżone do uzyskanych przez Wenischa i wsp. [16], którzy u pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu wola guzkowego oraz choroby Graves-Basedowa przed leczeniem tyreostatykiem wykazali znacząco wyższe stężenia ICAM-1, VCAM-1 oraz E-selektyny. Po 8 tygodniach leczenia stężenia VCAM-1 i E-selektyny w surowicy znor-

malizowało się, a stężenie ICAM-1 było nadal podwyższone. Należy podkreślić wykazaną w niniejszej pracy dodatnią korelację między stężeniem VCAM-1 a stężeniem wolnej trijodotyroniny, co może sugerować, że im bardziej jest nasiloną nadczynność tarczycy, tym istnieje większe ryzyko uszkodzenia komórek śródbłonka.

W prezentowanej pracy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu E-selektyny u pacjentów z jawną i subkliniczną nadczynnością w przebiegu wola guzkowego oraz choroby Graves-Basedowa w porównaniu z grupą kontrolną. Najwyższe stężenia E-selektyny obserwowano u pacjentów z jawną tyreotoksykozą w przebiegu choroby Graves-Basedowa. Wyniki niniejszego badania są nieco odmienne od uzyskanych przez Modelską-Ziółkiewicz i wsp. [17]. Ta różnica może wynikać z faktu, że z obecnego badania wykluczono pacjentów z aktywną postacią oftalmopatii tarczycowej, a cytowani autorzy w swoich grupach ujęli także pacjentów z GO. Powyższe dane potwierdza praca De Bellisa i wsp. [18], którzy rozważają oznaczanie stężenia E-selektyny jako specyficznego wskaźnika aktywacji śródbłonka u pacjentów z GO [18]. Wyniki De Bellisa częściowo potwierdzają badania Myśliwca i wsp. [19], którzy wykazali wysokie stężenia L-selektyny i ICAM-1 u pacjentów z GO niezależnie od stopnia nadczynności tarczycy. Po zastosowaniu kortykosteroidoterapii autorzy ci zaobserwowali istotne obniżenie stężeń L-selektyny i ICAM-1, wysuwając wniosek, że L-selektyna może służyć jako wskaźnik efektywności stosowanej immunoterapii.

Natomiast Jurgielewicz i wsp. [20] nie wykazali przydatności E-selektyny w monitorowaniu wczesnych zmian zapalnych gruczołu tarczowego przed i po leczeniu I^{131} . Wyniki badań niniejszej pracy dotyczące stężenia cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 i E-selektyny u pacjentów z jawną hipertyreozą w porównaniu z grupą kontrolną są zgodne z uzyskanymi przez Burggraafa i wsp. [5]. Jak dotąd niejednoznaczne rezultaty otrzymano w badaniach dotyczących stężenia interleukiny 6 u pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy. Interleukina-6 jest cytokiną zapalną syntetyzowaną przez różnego rodzaju komórki, która wywiera wielokierunkowe działanie na układ immunologiczny [21]. Spośród cytokin zapalnych jedynie IL-6 wykazuje zdolność stymulacji syntezy pełnego spektrum białek ostrej fazy u ludzi podczas stanu zapalnego [22]. W prezentowanym badaniu najwyższe stężenia IL-6 wykazano u osób z subkliniczną nadczynnością tarczycy. Niektórzy badacze, między innymi Akalin i wsp. [23] oraz Wahrenberg i wsp. [24], stwierdzili istotnie wyższe stężenia IL-6 u pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy, w porównaniu z osobami zdrowymi. Natomiast w badaniach Burggraafa i wsp. [5] oraz Sentruka i wsp. [25] oraz w niniejszej pracy, analizując grupę osób z JNT, niezależnie

od przyczyny tyreotoksykozy, takiej zależności nie wykazano. W prezentowanej pracy zaobserwowano istotnie wyższe stężenie IL-6 u pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa, w porównaniu z grupą kontrolną. Burggraaf i wsp. [5] takich różnic nie zaobserwowali. Należy jednak dodać, że z niniejszego badania wykluczono pacjentów z aktywną postacią oftalmopatii tarczycowej, ponieważ rezultaty badań niektórych autorów mogą sugerować udział IL-6 jako istotnego czynnika w procesie zapalnym w przebiegu GO [26]. Natomiast Botella-Carretero i wsp. [27] analizowali pacjentów ze stosowaną supresyjną dawką L-tyroksyny, po totalnej strumektomii z powodu raka zróżnicowanego. Wszystkich pacjentów z podejrzeniem autoimmunologicznej choroby tarczycy wykluczono z badania. Autorzy stwierdzili, że stężenie hormonów tarczycy nie wpływa na zachowanie IL-6. Obecnie do końca nie wiadomo, którym zaburzeniom funkcji tarczycy towarzyszy najczęściej SNT [28]. W niniejszym badaniu nadczynność subkliniczna występowała u 59,2% osób z wolem guzkowym i u 34,6% pacjentów z chorobą Graves-Basedowa.

Piśmiennictwo wskazuje na to, że subkliniczna nadczynność tarczycy występuje u około 0,7–12,4% całej populacji [29]. Wydaje się, że subkliniczna nadczynność tarczycy zbyt rzadko jest rozpoznawana. Niniejsze badania sugerują, że należałoby leczyć wszystkie przypadki SNT. Prawidłowe leczenie zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też problemem tym powinni się zajmować nie tylko specjaliści endokrynolodzy, ale również lekarze pierwszego kontaktu.

Wnioski

1. U osób z jawną i subkliniczną nadczynnością tarczycy występuje dysfunkcja komórek śródbłonka naczyń.
2. Dysfunkcja komórek śródbłonka naczyń nie zależy od tyreotoksykozy.
3. Pobudzenie komórek śródbłonka zależy od stopnia nasilenia nadczynności tarczycy.
4. Wzrost stężeń wskaźników uszkodzenia śródbłonka może świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z zaburzoną funkcją tarczycy.

Piśmiennictwo

1. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (supl. 4): S1–S14.
2. Abdu TA, Elhadd TA, Pfeifer M i wsp. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 257–265.

3. Calles-Escadon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36–52.
4. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R i wsp. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 11: 2601–2610.
5. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ i wsp. Endothelial dysfunction in Patients with Hyperthyroidism Before and After Treatment with Propranolol and Thiamazol. *Thyroid* 2001; 11: 153–160.
6. Snyder PJ, Utiger RD. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormone. *J Clin Invest* 1972; 51: 2077–2084.
7. Spencer C. Serum TSH measurement: A 1990 status report. *Thyroid Today* 1990; 13: 1–12.
8. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM i wsp. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13: 803–810.
9. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R i wsp. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 3561–3565.
10. Reinwein D, Benker G, König MP i wsp. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 193–200.
11. Szybiński Z, Zarnecki A. Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. The results of a nationwide study. *Endokryn Pol* 1993; 44: 373–388.
12. Klein I, Ojamaa K. Mechanizm of disease. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501–509.
13. Burmeister LA, Flores A. Subclinical Thyrotoxicosis and the Heart. *Thyroid* 2002; 12: 495–499.
14. Sawin CT, Geller A, Wolf PA. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–1252.
15. Auer J, Scheibner P, Mishce T i wsp. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–842.
16. Wenisch C, Myskiw D, Gessel A i wsp. Circulating selectines, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2122–2126.
17. Modelska-Ziolkiewicz A, Gembicki M, Sowinski Z. Soluble forms of adhesion molecules sELAM-1 and sICAM-1 in Graves disease and toxic nodular goiter. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109: 463–468.
18. De Bellis A, Bizzarro A, Gattoni A i wsp. Behavior of soluble intercellular molecule-1 and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 concentrations in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy and patients with toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2118–2121.
19. Myśliwiec J, Kretowski A, Szelachowska M i wsp. Serum L-selectin and ICAM-1 in patients with Graves' ophthalmopathy during treatment with corticosteroids. *Immunology Letters* 2001; 39: 123–126.
20. Jurgielewicz DH, Rogowski F, Lebkowska U i wsp. E-selectin, L-selectin, ICAM-1 and IL-6 concentrations changes in the serum of patients with hyperthyroidism in the early period of radioiodine I-131 therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5: 39–42.
21. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M i wsp. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Thyroid Group Lymphokine Res* 1989; 8: 335–340.
22. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M i wsp. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237–239.
23. Akalin A, Colak A, Alatas O i wsp. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrin* 2002; 57: 125–129.
24. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumor necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrin* 2002; 146: 607–611.
25. Sentruk T, Kozaci LD, Kok F i wsp. Proinflammatory cytokines levels in hyperthyroidism. *Clin Invest Med* 2003; 26: 58–63.
26. Jyonouchi SC, Valyasevi RW, Harteneck DA i wsp. Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expressin in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2001; 11: 929–934.
27. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L i wsp. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied In patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrin* 2005; 153: 223–230.
28. Gietka-Czernel M, Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Biblioteka Lekarza Praktyka. OINpharma, Warszawa 2002.
29. Grzesiuk W. Subkliniczna nadczynność tarczycy. *Pol Merkurusz Lek* 2001; 56: 107–109.