



Biochemical symptoms of hypothyreosis in the population of Warsaw region

Jerzy Janecki

Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Sciences

Summary

Doctors in Warsaw region claimed that the results of fT4 and TSH examinations originating from different laboratories are incomparable. Therefore the Gaussian Reference Ranges (GRR) of archival sets of data from 6 laboratories (together 18793 fT4 and 44851 TSH results) were calculated separately with JEG method. The upper and lower ranges were compared with data from 11 bibliographical sources. It was found that in the investigated population the both averaged ranges (high and low) of GRR of fT4 are statistical significant lower than the reference data. In the same time the averaged upper range of GRR of TSH was higher than the averaged data from the literature. Based on statistic analysis of these results it could be estimated that about 20% of the investigated population show evident and about 50% show moderate signs of hypothyreosis.

(Pol J Endocrinol 2005; 1(56): 35-38)

Key words: free thyroxine in population, thyroid-stimulating hormone in population, hypothyreosis

Laboratoryjne objawy niedoczynności tarczycy w populacji okręgu warszawskiego

Jerzy Janecki

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Streszczenie

Ponieważ lekarze skarżyli się na nieporównywalność wyników oznaczania fT4 i TSH wykonanych w różnych laboratoriach regionu warszawskiego, przebadano zbiory archiwalne 6 laboratoriów z tego regionu (łącznie 18793 badania fT4 i 44851 badania TSH) wyznaczając Gaussowskie Zakresy Referencyjne metodą JEG. Zakresy, górny i dolny, porównano z analogicznymi zakresami podanymi w 11 pozycjach piśmienniczych. Stwierdzono, że oba uśrednione zakresy GZR fT4 są statystycznie istotnie niższe a górny zakres GZR dla TSH istotnie wyższy w populacji badanej, aniżeli uśrednione wartości referencyjne podawane w piśmiennictwie. Na podstawie tych wyników można szacować, że ok. 20% poddanej badaniu populacji ma wyraźną a połowa umiarkowaną pierwotną niedoczynność tarczycy.

(Endokrynol Pol 2005; 1(56): 35-38)

Słowa kluczowe: wolna tyroksyna w populacji, tyreotropina w populacji, niedoczynność tarczycy



Jerzy Janecki
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej
Polskiej Akademii Nauk
02-109 Warszawa, ul.Księcia Trojdena 4
e-mail: jejan@ibib.waw.pl

Wstęp

Lekarze z Warszawy i okolic skarżyli się, że wyniki badań panelu tarczycowego pochodzące z różnych laboratoriów wykazują znaczną rozbieżność. Dla zobiektywizowania tego faktu porównano wyniki archiwalne z 6 dużych laboratoriów [1]. Przy tej okazji zauważono, że zakresy referencyjne („normy”) fT4 i TSH odbiegają od wartości literaturowych. Dla wyjaśnienia zjawiska porównano statystycznie uśrednione wartości zakresu referencyjnego fT4 i TSH z sześciu laboratoriów warszawskich z uśrednionymi wartościami referencyjnymi z różnych źródeł literaturowych.

Materiał i metody

Wszystkie laboratoria stosowały metodę immunoenzymatyczną typu ELISA z odczytem fluorescencji lub chemoluminescencji. Aparaty analityczne były kalibrowane zgodnie z procedurami polecanymi przez producentów zestawów roboczych z użyciem oryginalnych kalibratorów i odczynników. Wyniki badania TSH przed analizą statystyczną logarytmowano.

Dla statystycznej oceny rozkładów zbiorów wyników stosowano metodę JEG [2, 3, 4] umożliwiającą wyznaczenie z tych rozkładów Gaussowskich Zakresów Referencyjnych (GZR), które dobrze korelują z ogólnie przyjętymi wartościami referencyjnymi. Różnice pomiędzy wynikami z laboratoriów i danymi z piśmiennictwa oceniono testem t Studenta [5].

Wyniki

W tabeli I przedstawiono informacje o poddanych analizie zbiorach wyników badań laboratoryjnych, o używanych przez laboratoria automatach oraz cechy rozkładów (dolne i górne zakresy) łącznie 18 793 wyników (GZR) oznaczania fT4 oraz 44 851 wyników TSH.

Tabela II prezentuje uwzględnione źródła literaturowe [5-15], podawane przez nie zakresy referencyjne fT4 i TSH, oraz porównanie statystyczne tych wyników z danymi z naszych laboratoriów (z tabeli I).

Tabela I

Analizowane Pracownie, ich sprzęt i wyniki oznaczania (GZR) fT4 oraz TSH

| laboratorium | Aparat | ilość badań fT4 | fT4 poziom dolny | fT4 poziom górny | ilość badań TSH | TSH poziom dolny | TSH poziom górny |
|-------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| A | Immulite | 298 | 4,00 | 11,04 | 3 350 | 0,22 | 5,60 |
| B | Centaur | 776 | 11,00 | 18,9 2 | 8 555 | 0,44 | 5,39 |
| K | AxSym | 3 189 | 8,00 | 17,72 | 11 983 | 0,33 | 5,40 |
| M | Access | 2 163 | 5,00 | 14,38 | 5 702 | 0,22 | 4,24 |
| N | m Vidas | 3 101 | 7,61 | 17,68 | 5 016 | 0,37 | 5,02 |
| Z | Immulite | 9 266 | 8,48 | 24,21 | 10 245 | 0,16 | 8,10 |
| średnia (MV) | | | 7,35 | 17,32 | | 0,29 | 5,63 |
| odchyl.stand.(SD) | | | 2,52 | 4,44 | | 0,11 | 1,31 |
| WZ% | | | 34,29 | 25,64 | | 37,93 | 23,27 |

Tabela II

Uwzględnione źródła literaturowe, podawane przez nie zakresy referencyjne fT4 i TSH, (d = poziom dolny, MV-2SD, g = poziom górny, MV+2SD) oraz porównanie statystyczne tych wyników z danymi (GZR) z naszych laboratoriów

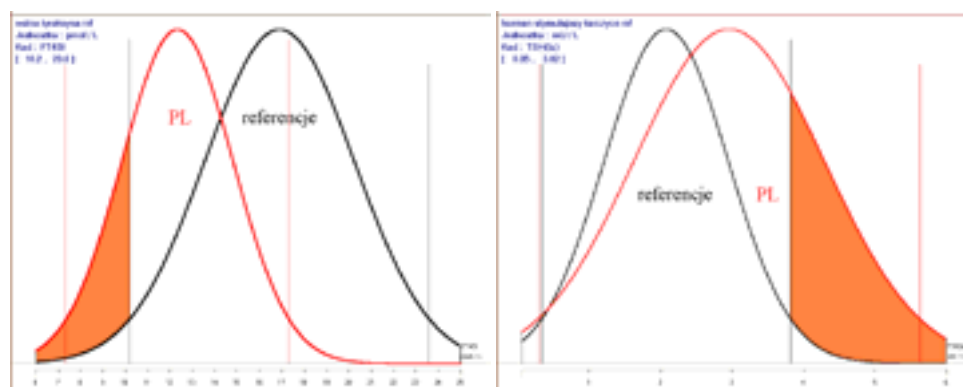
| źródło | rok | fT4 d | fT4 g | TSH d | TSH g |
|------------------------------|------|-----------------|---------------------|-------------|-----------------|
| Jakubowki [6] | 1994 | 9,0 | 24,0 | 0,30 | 3,00 |
| Gardas [7] | 2000 | 10,3 | 25,7 | 0,25 | 3,10 |
| Elmlinger [8] | 2001 | 9,3 | 20,5 | 0,52 | 2,36 |
| Neumeister [9] | 2001 | 10,0 | 22,0 | 0,20 | 3,10 |
| Merck [10] | 2001 | 10,0 | 23,0 | 0,50 | 4,70 |
| Demers [11] | 2002 | 9,0 | 23,0 | 0,40 | 4,00 |
| Dębińska [12] | 2002 | 12,0 | 25,0 | 0,23 | 3,80 |
| Gietka [13] | 2002 | 9,0 | 23,0 | 0,30 | 5,00 |
| Hubl [14] | 2002 | 11,2 | 26,9 | 0,17 | 4,23 |
| Sztefko [15] | 2002 | 10,5 | 23,0 | 0,30 | 3,00 |
| Cuartero [16] | 2003 | 11,48 | 23,2 | 0,44 | 5,74 |
| liczba danych referencyjnych | | 11 | 11 | 11 | 11 |
| średnio (MV) ref. | | 10,2 | 23,6 | 0,35 | 3,82 |
| odchylenie stand. (SD) ref. | | 1,06 | 1,77 | 0,12 | 1,03 |
| WZ% ref. | | 10,39 | 7,5 | 34,2 | 26,9 |
| liczba GZR | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| średnio (MV) GZR | | 7,35 | 17,32 | 0,29 | 5,63 |
| SD GZR | | 2,52 | 4,44 | 0,11 | 1,31 |
| WZ% GZR | | 34 | 26 | 37 | 23 |
| różnica GZR-ref | | -2,85 | -6,28 | -0,06 | 1,81 |
| test t | | -3,309 | -7,292 | -1,01 | 3,146 |
| istotność p | | <0,01 | <<0,01 | >0,20 | <0,01 |

Omówienie wyników

Zgodnie ze Standardami Endokrynologii [17] podwyższenie poziomu tyreotropiny z jednoczesnym obniżeniem poziomu tyroksyny wskazuje na pierwotną niedoczynność tarczycy.

Stopień tej niedoczynności w zbadanej populacji można przedstawić w postaci wizualnej, jak na ryc. 1. Na obu obrazach tej ryciny ustalone uśrednione wyniki przedstawiono w postaci krzywych rozkładu normalnego. Ciemniejsze linie odpowiadają uśrednionym zakresom podanym przez 11 źródeł piśmienniczych, jaśniejsze linie ograniczają uśrednione reprezentacje wyników objętych GZR

Ryc. 1.
Obrazy przedstawiające
uśrednione GZR
rozkładów wyników
oznaczania fT4 i TSH
w 6 laboratoriach
polskich (jaśniejsze
linie) oraz wartości
referencyjne z literatury
(ciemniejsze linie).



danych zebranych w 6 laboratoriach polskich. Na wszystkich krzywych dzwonowych przedstawiono także pionowymi liniami zakres wartości „normalnych” dla danej krzywej, odpowiadających ich wartościom średnim zmniejszonym i zwiększonym o podwójne wartości odpowiednich odchyłeń standardowych. Zaciemnione pola reprezentują te wyniki z laboratoriów polskich, które wykraczają poza zakres wartości referencyjnych. Na lewym obrazie ryciny 1, przedstawiającej sytuację wolnej tyroksyny, wyraźnie widać, że zaciemniony obszar leży poza zakresem referencyjnym wartości niskich. Na tym obrazie widoczne jest także przesunięcie całego rozkładu wyników fT4 w lewo, ku wartościom niższym: prawie cały rozkład wartości z laboratoriów polskich odpowiada dolnej połowie rozkładu wartości referencyjnych, lub też znajduje się poza ich zakresem. Sytuację wyników tyreotropiny przedstawia prawy obraz ryciny 1. Można zauważyć, że krzywa rozkładu wyników TSH z polskich laboratoriów jest znacznie szersza od krzywej rozkładu wartości referencyjnych, co wskazuje na większy rozrzut wyników. Nie wykonano dokładnych pomiarów, ale wydaje się, że obszar wyników TSH wykraczający poza zakres referencyjny jest nieco większy, aniżeli fT4, w każdym razie jest z nim porównywalny. Cała krzywa reprezentująca wyniki TSH w polskich laboratoriach jest względem zakresu referencyjnego przesunięta ku wartościom wyższym.

Wnioski

1. Na zbiorach archiwalnych, pochodzących z sześciu polskich laboratoriów z regionu warszawskiego, przeprowadzono badania zakresów statystycznych rozkładów (GZR) 18793 wyników oznaczania wolnej tyroksyny i 44851 wyników oznaczania tyreotropiny, ustalając ich dolne i górne granice, które uśredniono.
2. Analogicznie uśredniono dolne i górne wartości „norm” tych hormonów podane w 11 źródłach piśmienniczych.
3. Porównanie tych uśrednionych wartości wykazało między nimi statystycznie istotne różnice w postaci obniżenia w materiale własnym średnich wartości fT4, natomiast podwyższenia średnich wartości TSH.
4. Stwierdzone przesunięcia wartości wyników fT4 i TSH odpowiadają pierwotnej niedoczynności tarczycy.
5. Przesunięcia ilościowe stwierdza się w zakresie całych porównywanych krzywych rozkładów wyników. Można szacować, że z punktu widzenia diagnostyki laboratoryjnej niedoczynność tarczycy jest ewidentna u 20 – 25% badanych osób, ale umiarkowane zaburzenie równowagi tyreologicznej obejmuje około połowy badanej populacji.

Piśmiennictwo

1. Janecki J, Urbaniak A, Rau J. Porównanie dużych zbiorów wyników badania panelu tarczycowego (FT3, FT4, TSH). *Diagn Lab* 2004; 40 (3): 518
2. Janecki J. Wizualna analiza rozkładów dużych zbiorów wyników badań laboratoryjnych. *Diagn Lab* 2000; 36 (4): 439 – 469 Część I „Metoda”; Część II „Gaussowskie Zakresy Referencyjne”; Część III - „Zmienność GZR oraz praktyczne wykorzystanie metody”.
3. Janecki J. A computerised graphic method for the extraction of a Gaussian part from the Gaussian - like distribution and its application in a medical laboratory. *Application of Mathematics in Biology and Medicine. Proc. of the VII. National Conference. Zawoja* 2001: 67-71
4. Janecki J. Analiza rozkładów wyników badań laboratoryjnych. Wyznaczenie GZR IBIB PAN, Warszawa, 2004: 1-209
5. Tadeusiewicz R, Izworski A, Majewski J. *Biometria*. AGH, Kraków, 1993
6. Jakubowski Z, Kabata J, Kalinowski L, Szczepańska-Konkel M, Angielski S. *Badania laboratoryjne w codziennej praktyce*. 1994, Gdańsk
7. Gardas A. *Diagnostyka laboratoryjna schorzeń tarczycy*. Wiedza Medyczna, 2000
8. Elmlinger MW, Kuhnle W, Lambrecht HG, Renke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine, triiodothyronine, free T3, free T4, thyroxine binding globulin and thyrotropin. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (10): 973-979
9. Neumeister B, Besenthal I, Liebich H: *Diagnostyka Laboratoryjna*. Urban & Partner, Wrocław, 2001
10. *The Merck Manual. Podręcznik Diagnostyki i Terapii*. Urban & Partner, Wrocław, 2002
11. Demers LM, Spencer CA: Free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) estimate test. *NACB Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. 2002, 3B 29; 3C 34

12. Dębińska-Kieć A, Naskalski J. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław, 2002
13. Gietka-Czernel M. Wole guzowate obojętne. In: Standardy Endokrynologii (Zgliczyński S, Zgliczyński W, ed). Studio PIN, Kraków, 67
14. Hubl W, Schmieder J, Gladrow E, Demant T. Reference intervals for thyroid hormones on the Architect analyser. Clin Chem Lab Med 2002; 40 (2): 165-6
15. Sztefko K. Wykłady monograficzne z diagnostyki laboratoryjnej. Wydawnictwo UJ, Kraków, 2002
16. Cuartero BG et al. Valores de tirotrópina, triyodotironina libre y tiroxina libre an niños y adolescentes en la Comunidad Autónoma de Madrid mediante quimioluminiscencia. Anales in Pediatría, 2003; 58 (3): 222-227
17. Jastrzębska H. Niedoczynność tarczycy. In: Standardy Endokrynologii (Zgliczyński S, Zgliczyński W, ed). Warszawa 2004: 59
18. Janecki J. The identification and correction of systematic and random errors in laboratory tests results based on analysis of distribution in the in- and outpatients population. <http://www.janecki.info>