

lek. Katarzyna Adamczewska

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Wpływ czynników pozataarczycowych na modulację wydzielania TSH u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem czynników infekcyjnych, hormonów szlaku oreksygenicznego i hormonów tkanki tłuszczowej

Streszczenie

Oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) jest najczęściej wykonywanym badaniem w diagnostyce chorób tarczycy. Hormon ten wydzielany przez przysadkę jest specyficznym i czułym parametrem pozwalającym na kontrolę nie tylko czynności tarczycy ale służy również do wykrywania zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Nie zawsze jednak nieprawidłowe stężenie TSH świadczy o zaburzeniach czynności tarczycy. Niejednokrotnie izolowana ocena stężenia hormonu tyreotropowego może prowadzić do błędnych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych. Na niniejszą rozprawę doktorską składa się cykl spójnych tematycznie prac, w których podjęto próbę oceny wpływu wybranych pozataarczycowych czynników, które mogą wpływać na zmiany wydzielania TSH.

Publikacja Nr 1.

Przejęciowa hipertyreotropinemia obserwowana w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego u dzieci

Wstępna diagnostyka chorób tarczycy często opiera się wyłącznie na oznaczeniu stężenia TSH. Stwierdzenie wartości stężenia TSH poza zakresem referencyjnym bywa przyczyną przeprowadzania kosztownej i czasochłonnej diagnostyki. Obserwacje wskazują, że u znacznej części pacjentów ze stwierdzonym początkowo podwyższonym stężeniem tego hormonu nie stwierdza się choroby tarczycy. Celem pracy była ocena częstości występowania powszechnie znanego zjawiska przemijającej hipertyrotropinemii u ogólnie zdrowych dzieci w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego. Badaniem objęto łącznie 94 dzieci (49 chłopców i 45 dziewcząt) w wieku od 2,2 do 17,3 lat, które zgłosiły się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych. Oceniano morfologię krwi obwodowej, białko C-reaktywne (CRP), TSH i FT4. Oznaczenia były wykonywane następnego dnia po wizycie u lekarza (wizyta wstępna) i ≥ 2 tygodnie po wyzdrowieniu. Wśród przebadanych dzieci podwyższone wartości TSH stwierdzono u około 10% pacjentów. Wartości te powróciły do normy po wyzdrowieniu. Ponadto analiza prospektywna wykazała istotne (ale w zakresie wartości referencyjnych) zwiększenie wartości stężenia TSH u około 65% wszystkich dzieci będących w trakcie infekcji w porównaniu do badania

podczas wizyty kontrolnej. Pozwoliło to na wyciągnięcie istotnego klinicznie wniosku, iż w przypadku stwierdzenia umiarkowanie podwyższonej wartości stężenia TSH u dzieci w przebiegu infekcji dróg oddechowych konieczne jest wykonanie badania kontrolnego stężenia tego hormonu po wyzdrowieniu.

Publikacja Nr 2.

Silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem TSH i stężeniem greliny u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu

Procesy wzrostu u dzieci zależą od prawidłowego funkcjonowania niektórych hormonów i czynników wzrostu. Ostatnie badania udowadniają dodatnią korelację między stężeniem greliny a TSH u pacjentów z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy. Ponadto zaobserwowano, że u szczurów z niedoczynnością tarczycy z wysokim stężeniem greliny wydzielanie hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) było zahamowane. W niniejszej pracy podjęto próbę analizy tych zależności w grupie przedpokwitaniowych dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS) będących w stanie eutyreozy. Analizie poddano wyniki stężenia greliny oraz GH w testach stymulujących i w nocy oraz stężenia IGF-I, TSH, wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3) u 85 dzieci z ISS (36 dziewczynek, 49 chłopców) w wieku $9,65 \text{ lat} \pm 3,02 \text{ lata}$ (średnia \pm SD). Potwierdzono istnienie silnej dodatniej korelacji między stężeniem greliny a TSH również u dzieci będących w eutyreozy ($r = +0,44$, $p < 0,05$). Ponadto im wyższe były stężenia TSH i wyższe stężenia greliny, tym niższe było stężenie IGF-1 i nocne wydzielanie GH. Co ciekawe, zmiany stężenia TSH nie miały wpływu na stężenia FT4 i FT3. Podsumowując, u dzieci w okresie przedpokwitaniowym z ISS będących w stanie eutyreozy wydzielanie greliny i TSH jest ściśle powiązane. Z drugiej strony, im wyższe stężenie TSH, tym niższe nocne wartości stężeń GH i IGF-I. Powyższe ustalenia mogą być wstępem do dalszych badań nad rolą greliny i TSH w procesie wzrastania.

Publikacja Nr 3.

Leptyna nie wpływa na stężenie TSH u otyłych dzieci z niedoborem wzrostu. U niektórych otyłych dzieci obserwuje się nieznacznie podwyższone stężenie TSH. Może to być mechanizm adaptacyjny: stymulacja biosyntezy pro-TRH w podwzgórzu w odpowiedzi na podwyższony poziom leptyny. Podwyższony TSH może również odzwierciedlać konieczność utrzymania spoczynkowego wydatku energetycznego lub może być wynikiem niewłaściwego, niskiego stężenia FT4. Prawidłowa czynność tarczycy obok prawidłowego działania hormonu wzrostu (GH) są ważne dla rosnących dzieci. W związku z tym oceniliśmy stężenie TSH i FT4 w surowicy u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS) (tj dzieci bez niedoboru GH) oraz zbadaliśmy wpływ stanu odżywienia dzieci i stężeń wybranych adipocytokin na czynność tarczycy, poszukując obecności różnych postaci subklinicznej niedoczynności tarczycy, co może być przyczyną

spowolnienia tempa wzrostu. Grupę badaną stanowiło 115 dzieci (50 dziewcząt i 65 chłopców) z ISS w wieku (średnia \pm SD) $10,4 \pm 3,34$ lat. U każdego dziecka podczas testów stymulacyjnych oznaczono stężenia: GH, TSH, FT4, IGF-1, leptyny, adiponektyny, rezystyny i lipidogram. Na podstawie BMI SDS wyróżniono 3 podgrupy: dzieci szczupłe (n=26), otyłe (n=21) i z prawidłową masą ciała (n=68). Podwyższone stężenie TSH (ale niższe niż 10 mIU/L) stwierdzono u 7% dzieci, przy czym częstość występowania tej hipertyreotropinemii była podobną we wszystkich podgrupach. W analizowanej przez nas grupie nie stwierdzono korelacji między stężeniem leptyny a poziomami TSH i FT4. Stężenia leptyny, cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu u otyłych dzieci były istotnie wyższe niż u dzieci z innych podgrup. Z kolei stężenia adiponektyny, rezystyny, TSH i FT4 nie różniły się między podgrupami. Z kolei im wyższe było stężenie leptyny, tym niższe było maksymalne wydzielanie GH w teście stymulacyjnym z klonidyną. Na podstawie powyższych obserwacji wysnuto wniosek, że u otyłych dzieci z ISS leptyna (w odróżnieniu od wcześniej przytaczanych doniesień) nie wpływa na zwiększenie wydzielania TSH. Może to być związane z zaburzeniem wpływu leptyny na produkcję TSH w tej grupie pacjentów i może wskazywać na szeroko zakrojone zaburzenia sygnałów z podwzgórza, a w konsekwencji być przyczyną nieprawidłowego wydzielania GH.

Wnioski:

1. Podwyższone stężenie TSH u dzieci w przebiegu ostrych infekcji dróg oddechowych nie jest powodem do rozpoznania choroby tarczycy;
2. Stężenie TSH, zawierające się w granicach wartości referencyjnych, nie jest dowodem na prawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u niskorosłych dzieci;
3. Podwyższone stężenie TSH nie zawsze stanowi wskazanie do wdrożenia terapii preparatem L-tyroksyny.