



Markers of endothelial dysfunction in patients with iodine induced hyperthyroidism

Anna Zonenberg, Beata Telejko, Małgorzata Szlachowska, Anna Modzelewska, Agnieszka Nikołajuk, Maria Górska

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

Abstract

Introduction: It has been reported that hyperthyroidism is associated with an altered endothelial function and increased risk of arterial thromboembolism. The aim of our study was to estimate chosen markers of endothelial dysfunction in iodine-induced thyrotoxicosis (IIT).

Materials and methods: The groups studied consisted of 41 hyperthyroid subjects, who had been treated with amiodarone ($n = 6$) or vitamin preparations supplemented with iodine ($n = 35$) and 40 persons with normal thyroid function. The following parameters were measured: thyroglobulin antibodies (TG Ab), thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab), TSH receptor antibodies (TR Ab), soluble adhesion molecules: sVCAM-1 and sICAM-1, von Willebrand factor (vWF), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and urine iodine concentration.

Results: Patients with IIT had significantly higher levels of sVCAM-1 ($p < 0.01$), IL-6 ($p < 0.005$), fibrinogen ($p < 0.005$) and CRP ($p < 0.05$) in comparison to healthy subjects, whereas sICAM-1, PAI-1 and vWF concentrations did not differ between the groups studied. The highest sVCAM-1 levels were observed in patients with amiodarone induced thyrotoxicosis, and fibrinogen and CRP — in subjects receiving

vitamin preparations. There were significant correlations between sVCAM-1 concentration and the levels of sICAM-1 ($r = 0.341$; $p = 0.029$) and PAI-1 ($r = 0.347$; $p = 0.026$), as well as with urine iodine concentration ($r = 0.448$; $p = 0.004$). IL-6 concentration correlated with vWF ($r = 0.456$; $p = 0.003$), TPO Ab ($r = 0.328$; $p = 0.036$) and PAI-1 level ($r = 0.319$; $p = 0.042$).

Conclusion: Iodine induced thyrotoxicosis is associated with an increase of sVCAM-1 and IL-6 levels, possibly reflecting inflammatory and destructive processes in the thyroid gland. However, increased procoagulant activity was not found in patients with IIT.

Key words: hyperthyroidism, endothelium, VCAM-1, ICAM-1, IL-6, PAI-1, CRP

(*Pol J Endocrinol* 2006; 3 (57): 210–217)



Anna Zonenberg, M.D.
Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine,
Medical University, Białystok
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 86 07; 085 746 86 77
e-mail: zonenbergab@poczta.onet.pl



Ocena wybranych parametrów funkcji śródbłonka u osób z nadczynnością tarczycy indukowaną jodem

Anna Zonenberg, Beata Telejko, Małgorzata Szlachowska, Anna Modzelewska, Agnieszka Nikolajuk, Maria Górska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, Białystok

Streszczenie

Wstęp: Istnieją doniesienia na temat dysfunkcji śródbłonka i podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu nadczynności tarczycy. Celem naszej pracy była ocena wybranych wskaźników funkcji śródbłonka w nadczynności tarczycy indukowanej jodem (IIT, *iodine-induced thyrotoxicosis*).

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 41 pacjentów z nadczynnością tarczycy, które stosowały długotrwale amiodaron ($n = 6$) lub preparaty witaminowe zawierające jod ($n = 35$) oraz 40 osób z prawidłową funkcją tarczycy. Oznaczono stężenia przeciwciał antytyreoglobulinowych (TG Ab, *thyroglobulin antibodies*), antyperoksydazowych (TPO Ab, *thyroid peroxidase antibodies*) i przeciwireceptorowych (TR Ab, *THS receptor antibodies*), rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych: naczyniowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sVCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1, *anti-intercellular adhesion molecule-1*), czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i fibrynogenu, oraz stężenie jodu w moczu.

Wyniki: U pacjentów z IIT wykazano istotnie wyższe stężenia sVCAM-1 ($p < 0,01$), interleukiny-6 (IL-6, *interleukin-6*) ($p < 0,005$), fibrynogenu ($p < 0,005$) i CRP ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast stężenia

sICAM-1, PAI-1 i vWF nie różniły się znamienne między grupami. Najwyższe stężenia sVCAM-1 obserwowano u pacjentów przyjmujących amiodaron, natomiast fibrynogenu i CRP — u osób stosujących preparaty witaminowe. Stwierdzono istotne korelacje między stężeniem sVCAM-1 a sICAM-1 ($r = 0,341$; $p = 0,029$), PAI-1 ($r = 0,347$; $p = 0,026$) i jodurą ($r = 0,448$; $p = 0,004$). Stężenie IL-6 korelowało ze stężeniem vWF ($r = 0,456$; $p = 0,003$), aTPO ($r = 0,328$; $p = 0,036$) i PAI-1 ($r = 0,319$; $p = 0,042$).

Wnioski: Nadczynność tarczycy indukowana jodem wiąże się ze wzrostem stężeń sVCAM-1 i IL-6, co może świadczyć o zmianach zapalnych i destrukcyjnych w tarczycy. U pacjentów z IIT nie obserwuje się natomiast zwiększonej aktywności prozakrzepowej.

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, śródbłonek, VCAM-1, ICAM-1, IL-6, PAI-1, CRP

(*Endokrynol Pol* 2006; 3 (57): 210–217)



Dr med. Anna Zonenberg
Klinika Endokrynologii Diabetologii
i Chorób Wewnętrznych AMB
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 86 07; 085 746 86 77
e-mail: zonenbergab@poczta.onet.pl

Badania finansowane z pracy statutowej nr: 3-50830 (AMB)

Wstęp

Wykazano, że nadczynność tarczycy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem i większą śmiertelnością z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie w obrębie naczyń mózgowych [1, 2]. Niektórzy autorzy obserwowali u pacjentów z nadczynnością tarczycy podwyższoną gotowość prozakrzepową, wyrażającą się wyższymi stężeniami fibrynogenu, czynnika VIII [3] i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) [4]. Ostatnio sugeruje się również aktywację i/lub dysfunkcję śródbłonka naczyniowego, ze wzrostem stężenia czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) [5]

oraz międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1, *anti-intercellular adhesion molecule-1*) i naczyniowej cząsteczki adhezyjnej-1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) w przebiegu autoimmunologicznych chorób tarczycy, jak również u chorych z nadczynnym wolem guzkowym [6–11]. Natomiast wskaźnikiem zmian destrukcyjnych w obrębie tarczycy miałyby być interleukina-6 (IL-6, *interleukin-6*) — jedna z prozapalnych cytokin, produkowana przez komórki immunokompetentne oraz tyreocyty [12, 13]. Wysokie stężenia IL-6 obserwowano w przebiegu podostrego zapalenia tarczycy [14], choroby Gravesa-Basedowa i wola toksycznego [15–20] po biopsji cienkoigłowej, szczególnie skojarzonej z miejscowym podaniem etanolu oraz po

leczeniu radiojodem [21], a także w nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) [12]. Wykazano, że amiodaron może wywoływać zaburzenia funkcji tarczycy poprzez dwa mechanizmy: AIT typu I wiąże się ze zwiększoną syntezą hormonów tarczycy w odpowiedzi na dużą dawkę jodu zawartą w leku, podczas gdy AIT typu II jest formą destrukcyjnego zapalenia tarczycy [22]. Zatem AIT należy do heterogenicznej grupy chorób, określanej jako nadczynność tarczycy indukowanej jodem (IIT, *iodine-induced thyrotoxicosis*). Ten typ nadczynności może się ujawnić w następstwie stosowania leków i środków odkażających zawierających jod, preparatów witaminowych, homeopatycznych, jak również badań radiologicznych z użyciem jodowych środków kontrastowych [23, 24]. Sugeruje się, że za rozwój IIT odpowiadają obszary autonomiczne obecne w tarczycy i nie zawsze uchwytnie w badaniu ultrasonograficznym [23, 24]. Ponadto wykazano, że do czynników predysponujących należą: starszy wiek oraz zamieszkanie na terenach ubogich w jod, szczególnie w krótkim okresie po wdrożeniu suplementacji, na przykład w postaci soli jodowanej [23, 24]. Natomiast próby powiązania IIT z czynnikami autoimmunologicznymi przyniosły niejednoznaczne wyniki [23, 24].

Badania przeprowadzone na początku lat 90. w północno-wschodniej Polsce ujawniły, że stanowi ona obszar niedoboru jodu o umiarkowanym charakterze [25]. Natomiast 5 lat po wprowadzeniu obligatoryjnego jodowania soli kuchennej u mieszkańców Białostoczczyzny wykazano znaczący wzrost jodurii, potwierdzający skuteczność prowadzonej suplementacji [26].

Celem naszej pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy w przebiegu nadczynności tarczycy indukowanej jodem dochodzi do aktywacji i zaburzeń czynności śródbłonka oraz czy zmiany w zakresie stężeń wybranych wskaźników funkcji śródbłonka wiążą się ze wzrostem miana przeciwciał przeciwtarczycowych, stężeń hormonów tarczycy i jodurii.

Material i metody

Badaną grupę stanowiło 41 pacjentów Poradni Endokrynologicznej Samodzielnego Państwowego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej w Białymstoku, ze świeżo rozpoznaną nadczynnością tarczycy. Wśród badanych były 32 kobiety i 9 mężczyzn w wieku 27–69 lat (śr. wieku $49,8 \pm 11,3$ lat). Do grupy z nadczynnością indukowaną jodem (IIT) zakwalifikowano osoby, które wykazywały kliniczne i hormonalne objawy nadczynności tarczycy [niskie stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyrotropin secreting hormone*) i podwyższone stężenie wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*)] i które w ostatnim okresie stosowały długotrwałe amiodaron (6 pacjentów) lub preparaty witaminowe i home-

opatyczne zawierające jod (35 pacjentów). Grupę kontrolną stanowiło 40 osób — 27 kobiet i 13 mężczyzn — w wieku 28–71 lat (śr. wieku $45,2 \pm 10,4$ lat), z ujemnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy, z prawidłowym stężeniem TSH i obrazem USG oraz bez podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych. Wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, zaś protokół badania zaakceptowała Komisja Bioetyczna AM w Białymstoku.

U wszystkich pacjentów dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego (po 5-minutowym wypoczynku w pozycji siedzącej) oraz wzrostu i masy ciała, obliczając wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index* [kg/m^2]). Ponadto oznaczono stężenia TSH i wolnej trijodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) (metodą immunoenzymatyczną, ABBOT, USA), wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) (metodą immunofluorescencyjną, ABBOT, USA), przeciwciał antytyreoglobulinowych (TG Ab, *thyroglobulin antibodies*) i antyperoksydazowych (TPO Ab, *thyroid peroxidase antibodies*) (ELISA, Biochem ImmunoSystems, Włochy) oraz przeciwciał receptorowych (TR Ab, *TRH receptor antibodies*) (metodą radioimmunologiczną, BRAHMS, Niemcy), vWF (ELISA, Diagnostica Stago Roche, Niemcy), rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych: sVCAM-1 i sICAM-1 (ELISA, R&D Systems Inc., USA), IL-6 (ELISA, R&D Systems Inc., USA), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) (ELISA, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., USA), PAI-1 (ELISA, Diagnostica Stago Roche, Niemcy) i fibrynogenu (metodą Clausa, Diagnostica Stago Roche, Niemcy). Oznaczono również stężenie jodu w jednorazowej porannej próbce moczu metodą katalityczną Sandell-Kolthoffa [27].

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu komputerowego STATISTICA 7.0 (StatSoft. Inc, Tulsa, USA). Do oceny różnic między grupami zastosowano test *t*-Studenta dla prób niepowiązanych i test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Zależności między badanymi parametrami określano, obliczając współczynnik korelacji Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto wartości *p* poniżej 0,05.

Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli I. U pacjentów z IIT, poza niższym stężeniem TSH, obserwowano istotnie wyższe ciśnienie skurczowe, większą objętość tarczycy, wyższe miano TPO Ab oraz zwiększone wydalanie jodu w moczu w porównaniu z grupą kontrolną. Podgrupę pacjentów z nadczynnością indukowaną amiodaronem charakteryzował najstarszy wiek, największa amplituda skurczowo-rozkurczowa ciśnienia, bardzo wysokie wydalanie jodu w moczu, a także stosunkowo mała objętość tarczycy

Tabela I
Charakterystyka kliniczna i biochemiczna badanych grup

Table I
Clinical and biochemical characteristics of studied groups

Parametr	Grupa kontrolna n = 40	IIT ogółem n = 41	Amiodaron n = 6	Preparaty witaminowe n = 35
Wiek (lata)	45,17 ± 10,38	49,78 ± 11,34	58,5 ± 9,2; *p < 0,005	48,3 ± 11,1; **p < 0,05
BMI [kg/m ²]	25,37 ± 3,44	25,33 ± 4,84	23,8 ± 3,1	25,6 ± 5,1
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	126,72 ± 9,40	145,51 ± 17,19; *p < 0,001	155,8 ± 15,3; *p < 0,000001	143,7 ± 17,1; *p < 0,000005
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	80,12 ± 7,02	76,75 ± 13,08	72,5 ± 9,3 *p < 0,05	77,5 ± 13,6
Objętość tarczycy [ml]	17,35 ± 3,5	38,23 ± 21,11; *p < 0,001	29,4 ± 11,2; *p < 0,000005	39,7 ± 22,1; *p < 0,000001
Joduria [μg/l]	107,32 ± 25,38	306,35 ± 615,83; *p < 0,05	1023,1 ± 1463,4; *p < 0,0005	183,5 ± 158,3; *p < 0,005, **p < 0,005
TG Ab [IU/l]	–	188,76 ± 388,19	16,1 ± 14,9	218,3 ± 413,6
TPO Ab [IU/l]	33,47 ± 13,62	298,55 ± 416,44; *p < 0,001	158,0 ± 262,8; *p < 0,005	322,6 ± 435,6; *p < 0,0001
TR Ab [IU/l]	–	3,87 ± 3,69	3,6 ± 2,0	3,9 ± 3,9
TSH [μIU/l]	1,19 ± 0,70	0,04 ± 0,04; *p < 0,001	0,025 ± 0,03; *p < 0,0005	0,053 ± 0,05; *p < 0,000001
ft4 [pmol/l]	–	40,89 ± 22,7	57,9 ± 42,1	37,9 ± 16,7; **p < 0,05
ft3 [pmol/l]	–	6,76 ± 3,91	7,7 ± 4,4	6,5 ± 3,9

IIT (*iodine-induced thyrotoxicosis*) — nadczynność tarczycy indukowana jodem; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; TG Ab (*thyroglobulin antibodies*) — przeciwciała antytyreoglobulinowe; TPO Ab (*thyroid peroxidase antibodies*) — przeciwciała antyperoksydazowe; TR Ab (*TRH receptor antibodies*) — przeciwciała przeciwreceptorowe; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; ft4 (*free thyroxine 4*) — wolna tyroksyna 4; ft3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; p — różnice w stosunku do grupy kontrolnej, **p — różnice między grupami z IIT

i niskie miana przeciwciał przeciw tarczycowym w porównaniu z osobami przyjmującymi preparaty witaminowe zawierające jod (tab. I).

Jak ilustruje tabela II, w grupie z IIT notowano istotnie wyższe stężenia sVCAM-1, IL-6, fibrynogenu i CRP w porównaniu z grupą kontrolną. Najwyższe stężenia sVCAM-1 wykazano u pacjentów przyjmujących amiodaron, natomiast podwyższone stężenia fibrynogenu i CRP charakteryzowały osoby stosujące preparaty witaminowe (tab. II). Wzrost stężenia IL-6 ujawniono w obu grupach z IIT, zaś stężenia sICAM-1 i vWF nie różniły się znacząco w żadnej z badanych grup (tab. II). Wartości PAI-1 obserwowane u pacjentów z IIT, a szczególnie z AIT, były nieco wyższe niż u osób zdrowych, różnica nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej (tab. II).

Badanie USG wykazało obecność wola guzowatego u 23 pacjentów z IIT, podczas gdy u 18 osób nie stwierdzono zmian ogniskowych w obrębie tarczycy (tab. III). Ta ostatnia podgrupa charakteryzowała się istotnie wyższymi wartościami ATG niż pacjenci z obecnością guzków, natomiast wartości TPO Ab, TR Ab oraz

stężenia IL-6, cząsteczek adhezyjnych i pozostałych wskaźników funkcji śródbłonna były podobne w obu grupach chorych z IIT (tab. III). Z kolei u pacjentów z wolem guzowatym stwierdzono najwyższe wartości CRP spośród analizowanych grup (tab. III).

Badaną grupę podzielono również ze względu na stężenie jodu w moczu: poniżej i powyżej 150 μg/ml (tab. IV). W grupie z wysoką jodurią stwierdzono istotnie wyższe stężenia ft4 i PAI-1 w porównaniu z grupą z niskim stężeniem jodu w moczu, natomiast grupa z niską jodurią charakteryzowała się wyższymi stężeniami fibrynogenu i CRP. Stężenia badanych cząsteczek adhezyjnych i vWF nie różniły się znacząco między analizowanymi grupami chorych.

W grupie z IIT stwierdzono istotne korelacje między stężeniem sVCAM-1 a: ciśnieniem skurczowym ($r = 0,412$; $p = 0,007$), jodurią ($r = 0,448$; $p = 0,004$), stężeniem sICAM-1 ($r = 0,341$; $p = 0,029$) i PAI-1 ($r = 0,347$; $p = 0,026$) oraz między stężeniem sICAM-1 a wskaźnikiem masy ciała (BMI) ($r = 0,439$; $p = 0,025$) i stężeniem vWF ($r = 0,384$; $p = 0,013$). Ponadto stężenie PAI-1

Tabela II

Wybrane parametry funkcji śródbłonka w badanych grupach

Table II

Chosen parameters of endothelial function in studied groups

Parametr	Grupa kontrolna n = 40	IIT ogółem n = 41	Amiodaron n = 6	Preparaty witaminowe n = 35
sICAM [ng/ml]	360,3 ± 124,19	334,34 ± 78,57	331,0 ± 57,7	334,9 ± 82,3
sVCAM [ng/ml]	835,5 ± 298,7	1154,3 ± 515,2; *p < 0,01	1662,3 ± 738,8; *p < 0,00001	1067,2 ± 422,7; *p < 0,01; **p < 0,01
vWf (%)	97,12 ± 32,47	105,26 ± 21,96	107,3 ± 24,8	104,9 ± 21,8
IL-6 [pg/ml]	1,58 ± 1,58	3,59 ± 3,17; *p < 0,001	3,8 ± 2,4; *p < 0,01	3,6 ± 3,3; *p < 0,005
PAI-1 [ng/ml]	39,99 ± 29,67	48,39 ± 31,55	66,1 ± 32,4	45,4 ± 30,8
Fibrynogen [mg/dl]	263,00 ± 102,74	333,66 ± 107,05; *p < 0,01	296,7 ± 119,1	340,0 ± 105,4; *p < 0,005
CRP [ng/ml]	4,82 ± 3,99	9,68 ± 14,32; *p < 0,05	4,9 ± 1,8	10,5 ± 15,4; *p < 0,05

IIT (*iodine-induced thyrotoxicosis*) — nadczynność tarczycy indukowana jodem; sICAM-1 (*anti-intercellular adhesion molecule-1*) — naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1; sVCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1; vWf (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; IL-6 (*interleukin-6*) — interleukina-6; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu-1; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; *p — różnice w stosunku do grupy kontrolnej, **p — różnice między grupami z IIT

Tabela III

Wybrane parametry funkcji tarczycy i śródbłonka u pacjentów z IIT, w zależności od wyniku USG tarczycy

Table III

Chosen parameters of thyroid and endothelial function in patients with IIT, depend on the result of thyroid USG

Parametr	Grupa kontrolna n = 40	IIT — wole guzkowe n = 23	IIT — USG prawidłowe n = 18
Joduria [μ g/l]	107,32 ± 25,38	185,1 ± 138,2; p < 0,001	461,3 ± 906,8; *p < 0,01
TG Ab [IU/l]	—	76,2 ± 111,8	332,5 ± 547,1; **p < 0,05
TPO Ab [IU/l]	33,47 ± 13,62	318,5 ± 428,1; p < 0,001	273,1 ± 411,8; p < 0,001
TR Ab [IU/l]	—	3,2 ± 2,1	4,7 ± 5,0
sICAM-1 [ng/ml]	360,3 ± 124,19	329,0 ± 70,6	341,1 ± 89,4
sVCAM-1 [ng/ml]	835,5 ± 298,7	1100,8 ± 507,6; *p < 0,05	1222,6 ± 531,4; *p < 0,001
vWf (%)	97,12 ± 32,47	106,0 ± 20,3	104,3 ± 24,5
IL-6 [pg/ml]	1,58 ± 1,58	3,94 ± 3,5; *p < 0,001	3,14 ± 2,7; *p < 0,01
PAI-1 [ng/ml]	39,99 ± 29,67	55,7 ± 33,1	39,1 ± 27,5
Fibrynogen [mg/dl]	263,00 ± 102,74	309,5 ± 91,7	364,5 ± 119,6; *p < 0,01
CRP [ng/ml]	4,82 ± 3,99	11,9 ± 18,1; p < 0,05	6,9 ± 6,7

IIT (*iodine-induced thyrotoxicosis*) — nadczynność tarczycy indukowana jodem; TG Ab (*thyroglobulin antibodies*) — przeciwciała antytyreoglobulinowe; TPO Ab (*thyroid peroxidase antibodies*) — przeciwciała antyperoksydazowe; TR Ab (*TRH receptor antibodies*) — przeciwciała przeciwreceptorowe; sICAM-1 (*anti-intercellular adhesion molecule-1*) — naczyniowa cząsteczka adhezyjna 1; sVCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; vWf (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina-6; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu-1; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; *p — różnice w stosunku do grupy kontrolnej, **p — różnice między grupami z IIT

Tabela IV

Wybrane parametry oceny funkcji tarczycy i śródbłonka w badanych grupach, w zależności od stężenia jodu w moczu

Table IV

Chosen parameters of thyroid and endothelial function in the groups studied, depend on urine iodine concentration

Parametr	Grupa kontrolna n = 40	Ogółem n = 41	Grupa z IIT	
			Joduria ≤ 150 µg/l, n = 23	Joduria > 150 µg/l n = 18
Joduria [µg/l]	107,32 ± 25,38	306,35 ± 615,83; *p < 0,05	88,91 ± 36,38; *p < 0,05	585,3 ± 862,4; *p < 0,001; **p < 0,01
TG Ab [IU/l]	–	188,76 ± 388,19	266,9 ± 497,7	88,9 ± 123,2
TPO Ab [IU/l]	33,47 ± 13,62	298,55 ± 416,44; *p < 0,001	262,4 ± 303,8; *p < 0,001	344,7 ± 533,4; *p < 0,001
TR Ab [IU/l]	–	3,87 ± 3,69	4,23 ± 4,42	3,4 ± 2,5
hTSH [µIU/l]	1,19 ± 0,70	0,04 ± 0,04; *p < 0,001	0,056 ± 0,05; *p < 0,001	0,039 ± 0,04; *p < 0,001
fT4 [pmol/l]	–	40,89 ± 22,7	33,57 ± 11,97	49,8 ± 29,2; **p < 0,05
fT3 [pmol/l]	–	6,76 ± 3,91	6,47 ± 3,55	7,0 ± 4,3
sICAM-1 [ng/ml]	360,3 ± 124,19	334,34 ± 78,57	353,7 ± 85,9	309,5 ± 61,6
sVCAM-1 [ng/ml]	835,5 ± 298,7	1154,3 ± 515,2; *p < 0,01	1047,5 ± 335,1; *p < 0,05	1290,6 ± 666,5; *p < 0,001
vWf (%)	97,12 ± 32,47	105,26 ± 21,96	107,6 ± 18,7	102,2 ± 25,8
IL-6 [pg/ml]	1,58 ± 1,58	3,59 ± 3,17; *p < 0,001	3,44 ± 3,0; *p < 0,01	3,78 ± 3,3; *p < 0,01
PAI-1 [ng/ml]	39,99 ± 29,67	48,39 ± 31,55	37,8 ± 22,7	61,9 ± 36,4; *p < 0,05; **p < 0,05
Fibrynogen [mg/dl]	263,00 ± 102,74	333,66 ± 107,05; *p < 0,01	367,9 ± 103,7; *p < 0,001	289,8 ± 97,0; **p < 0,05
CRP [ng/ml]	4,82 ± 3,99	9,68 ± 14,32; *p < 0,05	13,9 ± 17,9; *p < 0,01	4,3 ± 3,5; **p < 0,05

IIT (*iodine-induced thyrotoxicosis*) — nadczynność tarczycy indukowana jodem; TG Ab (*thyroglobulin antibodies*) — przeciwciała antytyreoglobulinowe; TPO Ab (*thyroid peroxidase antibodies*) — przeciwciała antyperoksydazowe; TR Ab (*TSH receptor antibodies*) — przeciwciała przeciwreceptorowe; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT4 (*free thyroxine 4*) — wolna tyroksyna 4; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; sICAM-1 (*anti-intercellular adhesion molecule-1*) — naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1; sVCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1; vWf (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; IL-6 (*interleukin-6*) — interleukina-6; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu-1; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; *p — różnice w stosunku do grupy kontrolnej, **p — różnice między grupami z IIT

korelowało dodatnio z ciśnieniem skurczowym ($r = 0,341$; $p = 0,029$), natomiast stężenie IL-6 ze stężeniami: vWF ($r = 0,456$; $p = 0,003$), TPO Ab ($r = 0,328$; $p = 0,036$) i PAI-1 ($r = 0,319$; $p = 0,042$).

Dyskusja

Aktywacja komórek śródbłonka stanowi „krytyczny” etap, regulujący fazowy napływ i migrację różnych populacji leukocytów przez ścianę naczynia do tkanek objętych procesem zapalnym lub immunologicznym [28]. Pod wpływem lokalnie wytwarzanych cytokin [interleukiny 1 β (IL-1 β , *interleukin 1 β*), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interferonu γ (IFN γ , *interferon γ*)] następuje wzrost stęże-

nia cząsteczek adhezyjnych, które uczestniczą w łączeniu się komórek oraz w przekazywaniu informacji międzykomórkowej, co w efekcie prowadzi do ich aktywacji lub proliferacji [29, 30]. Znajdująca się na powierzchni komórek śródbłonka oraz tyreocytów ICAM-1 ma zdolność łączenia się z obecnymi na limfocytach T i B, monocytach i granulocytach, antygenem związanym z czynnością limfocytów (LFA-1[CD11a/D18], *lymphocyte function-associated antigen-1*) lub Mac-1 (CD11b/CD18), natomiast zlokalizowana na komórkach śródbłonka VCAM-1 — z obecnymi na powierzchni monocytów i limfocytów molekułami adhezyjnymi chroniącymi komórki T: alpha4beta1 (VLA-4) lub alpha4beta7 (LPAM-1) (*adhesion molecules by surviving T cells*), regulując przechodzenie limfocytów, monocytów oraz

leukocytów przez ścianę naczyń [31]. Natomiast obecność rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych wiąże się z proteolitycznym odszczepieniem błonowych postaci tych molekuł [32]. Sugeruje się, że formy rozpuszczalne działają jako kompetycyjne inhibitory postaci błonowych, ograniczając proces migracji i przylegania komórek do miejsc objętych procesem zapalnym [32]. Podwyższone stężenia sICAM-1 i sVCAM-1 obserwowano u pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa [6, 7, 9, 10, 11, 33], szczególnie z towarzyszącą oftalmopatią [7–9, 15] i wiązano z wpływem czynników autoimmunologicznych. Wykazano korelację między wartościami sICAM-1 i sVCAM-1 a mianem przeciwciał TR Ab [6, 7, 11, 12], TPO Ab [6, 10, 11] i ATG [6]. Natomiast wyniki badań dotyczących zachowania molekuł adhezyjnych u chorych z wolem guzowatym nadczynnym są bardziej niejednoznaczne. Notowano zarówno podwyższone stężenia tych cząsteczek [7, 11], jak i wartości porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych [33]. Sugeruje się jednak, że wzrost stężeń cząsteczek adhezyjnych może się wiązać z nadmiarem krążących hormonów tarczycy [6], które wpływają na syntezę i metabolizm wielu białek, wydzielanych zarówno przez komórkę śródbłonka [34], jak i wątrobę [35]. W naszych badaniach wykazano istotny wzrost stężenia sVCAM-1 u pacjentów z IIT, niezależnie od obecności zmian ogniskowych w tarczycy, zaś wartości sICAM-1 nie różniły się znamienne od obserwowanych w grupie kontrolnej. Być może wynika to z mniejszej specyficzności ICAM-1, która jest obecna w niewielkim stężeniu na powierzchni nieaktywowanych komórek śródbłonka, komórek nabłonkowych, limfocytów, monocytów oraz fibroblastów, podczas gdy ekspresja VCAM-1 ogranicza się prawie całkowicie do komórek śródbłonka i wzrasta w trakcie ich aktywacji [11, 28].

Kontrowersje dotyczą również zmian stężeń IL-6 u chorych z nadczynnością tarczycy o różnej etiologii. U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i wolem toksycznym obserwowano zarówno wzrost [15–20], jak i brak zmian stężeń tej cytokiny [11, 36–39] w stosunku do osób z prawidłową funkcją tarczycy. Podwyższone stężenia IL-6 opisywano natomiast w podoстрыm zapaleniu tarczycy [14] oraz AIT [12], szczególnie typu II, sugerując, że może ona być wskaźnikiem zmian destrukcyjnych w tarczycy. *In vitro* wykazano, że duże stężenia amiodaronu stymulują syntezę IL-6 przez tyreocyty [40]. W naszych badaniach ujawniono podwyższone stężenie IL-6 u pacjentów z IIT, zarówno przyjmujących amiodaron, jak i inne preparaty zawierające jod. Obserwowano także korelację między stężeniem IL-6 a wartościami TPO Ab, vWF i PAI-1.

Niektórzy autorzy sugerują, że w przebiegu nadczynności tarczycy dochodzi do zaburzenia równowa-

gi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy, ze wzrostem stężeń vWF [4, 36, 41, 42] i PAI-1 [16, 42]. Jednak Burggraaf i wsp. [36] nie stwierdzili istotnych zmian stężenia PAI-1 u pacjentów z nieleczoną nadczynnością tarczycy. W naszych badaniach również nie wykazano istotnych różnic w stężeniach vWF i PAI-1 u osób z IIT. Pacjenci ci, a szczególnie podgrupa przyjmująca preparaty witaminowe charakteryzowała się natomiast znamienne wyższymi stężeniami CRP i fibrynogenu, co mogłoby być uwarunkowane nadmiarem krążących hormonów tarczycy, modyfikujących — jak już wspomniano wyżej — syntezę i metabolizm wielu protein [34, 35]. Należy jednak zauważyć, że niektórzy autorzy [36, 43, 44] nie obserwowali istotnych zmian stężeń CRP u pacjentów z nadczynnością tarczycy o różnej etiologii, w tym z AIT [44].

Wnioski

Nasze badania sugerują, że nadczynność tarczycy indukowana jodem wiąże się ze wzrostem stężeń sVCAM-1 i IL-6, co może świadczyć o rozwoju zmian zapalnych i destrukcyjnych w tarczycy. U pacjentów z IIT nie obserwowano natomiast zwiększonej aktywności prozakrzepowej, jak również związku między aktywnością komórek śródbłonka a stężeniem hormonów tarczycy lub przeciwciał przeciw-tarczycowych.

Piśmiennictwo

1. Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: short- and long-term consequences. *J R Coll Physicians Lond* 1999; 33: 564–567.
2. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117: 976–977.
3. Rogers JS 2nd, Shane SR, Jencks FS. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med* 1982; 97: 713–716.
4. Li Y, Chen H, Tan J i wsp. Impaired release of tissue plasminogen activator from the endothelium in Graves' disease-indicator of endothelial dysfunction and reduced fibrinolytic capacity. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 1050–1054.
5. Liu L, Wang X, Lin Z i wsp. Elevated plasma levels of VWF: Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors. *Endocr Res* 1993; 19: 123–133.
6. Bossowski A, Urban M, Citko A i wsp. Ocena stężenia wybranych cząsteczek adhezyjnych (sICAM-1, sVCAM-1 and sP-selectin) u dzieci i młodzieży w chorobach gruczołu tarczowego. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2000; 6: 79–92.
7. Modelska-Ziółkiewicz A, Gembicki M, Sowiński J i wsp. Rozpuszczalne formy cząsteczek adhezyjnych sELAM-1 i sICAM-1 w chorobie Gravesa i Basedowa i wolem guzowatym nadczynnym. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 109: 463–468.
8. Myśliwiec J, Krętowski A, Szelachowska M i wsp. Serum L-selectin and ICAM-1 in patients with Graves' ophthalmopathy during treatment with corticosteroids. *Immunol Lett* 2001; 78: 123–126.
9. De Bellis A, Di Martino S, Fiordelisi F i wsp. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1222–1225.

10. Wenisch C, Myskiw D, Parschalk B i wsp. Soluble endothelium-associated adhesion molecules in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 240–244.
11. Wenisch C, Myskiw D, Gessl A i wsp. Circulating selectins, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2122–2126.
12. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S i wsp. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423–427.
13. Weetman AP, Bright-Thomas R, Freeman M. Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes. *J Endocrinol* 1990; 127: 357–361.
14. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L i wsp. Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 213–218.
15. Myśliwiec J, Krętowski A, Szelachowska M i wsp. Serum pro- and antiinflammatory cytokines in patients with Graves' disease with ophthalmopathy during treatment with glucocorticoids. *Rocz Akad Med Białymst* 1999; 44: 160–169.
16. 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 Endocrinol* 2002; 146: 607–611.
17. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M i wsp. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2976–2979.
18. Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G i wsp. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 197–202.
19. Siddiqi A, Monson JP, Wood DF i wsp. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 435–439.
20. Celik I, Akalin S, Erbas T. Serum levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 668–672.
21. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L i wsp. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1424–1427.
22. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F i wsp. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240–254.
23. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 493–500.
24. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P i wsp. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83–100.
25. Kinalska I, Zarzycki W, Zonenberg A i wsp. Wyniki badania wpływu skażenia radiologicznego po katastrofie w Czarnobylu i profilaktyki jodowej na morfologię i czynność tarczycy na terenie północno-wschodniego regionu Polski. *Endokrynol Pol* 1991; 42: 215–234.
26. Krętowski A, Brzozowska M, Zonenberg A i wsp. Ocena wielkości tarczycy w populacji dzieci szkolnych w wieku 6–13 lat z prawidłowym wydalaniem jodu z moczem a przydatność stosowanych dotychczas wartości referencyjnych. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005; 11: 229–36.
27. Sandell EB, Kolthoff IM. Microdetermination of iodine by a catalytic method. *Microchim Acta* 1937; 1: 9–25.
28. Makgoba MW, Bernard A, Sanders ME. Cell adhesion/signaling: biology and clinical applications. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 443–453.
29. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10: 27–39.
30. Shong M, Ro HK, Kim YK i wsp. The cytokines, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interferon-gamma upregulate the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in rat thyroid cell line, FRTL-5. *Korean J Intern Med* 1994; 9: 88–92.
31. Marazuela M, Postigo AA, Acevedo A i wsp. Adhesion molecules from the LFA-1/ICAM-1,3 and VLA-4/VCAM-1 pathways on T lymphocytes and vascular endothelium in Graves' and Hashimoto's thyroid glands. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2483–2490.
32. Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R i wsp. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992; 667: 324–331.
33. De Bellis A, Bizzarro A, Gattoni A i wsp. Behavior of soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 concentrations in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy and in patients with toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2118–2121.
34. Dietrich JB, Kuchler-Bopp S, Boutillier S i wsp. Expression of thyroid hormone receptors alpha and beta-1 messenger RNAs in human endothelial cells. The T3 hormone stimulates the synthesis of the messenger RNA of the intercellular adhesion molecule-1. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997; 43: 1205–12.
35. Niessen RW, Pfaffendorf BA, Sturk A i wsp. The influence of insulin, beta-estradiol, dexamethasone and thyroid hormone on the secretion of coagulant and anticoagulant proteins by HepG2 cells. *Thromb Haemost* 1995; 74: 686–92.
36. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ i wsp. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid* 2001; 11: 153–160.
37. Senturk T, Kozaci LD, Kok F i wsp. Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism. *Clin Invest Med* 2003; 26: 58–63.
38. Komorowski J, Jankiewicz J, Robak T i wsp. Cytokines serum levels as the markers of thyroid activation in Graves' disease. *Immunol Lett* 1998; 60: 143–148.
39. Lakatos P, Foldes J, Horvath C i wsp. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 78–81.
40. Nakajima K, Yamazaki K, Yamada E i wsp. Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture. *Thyroid* 2001; 11: 101–109.
41. Roś D, Drewniak W, Zastawna E i wsp. Wskaźniki pobudzenia śródbłonki naczyniowego w nadczynności tarczycy. *Pol Merkuriusz Lek* 1999; 6: 79–81.
42. Erem C, Ersoz HO, Karti SS i wsp. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 345–350.
43. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ i wsp. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res* 2004; 35: 540–545.
44. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E i wsp. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and non-inflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643–648.