

Dorota SZYDLARSKA
Małgorzata MACHAJ
Jacek LORKOWSKI

Zaburzenia czynności tarczycy w alkoholizmie

Thyroid gland disorders in alcoholism

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Spraw Wewnętrznych w Warszawie
ul. Wołoska 137
02-508 Warszawa

Zarówno przewlekły alkoholizm jak i jednorazowe spożycie etanolu powoduje zaburzenia sekrecji oraz niekiedy funkcji hormonów. Dochodzi do aktywizacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Wśród najczęściej wymienianych zaburzeń obserwowanych w przewlekłym alkoholizmie znajdują się podwyższone stężenia kortyzolu, niespecyficzne zaburzenia wydzielania i metabolizmu wolnych hormonów tarczycy, stłumienie odpowiedzi ACTH i TSH w testach prowokacyjnych, oraz obniżenie stężenia testosteronu u mężczyzn. Obserwowano pogorszenie kontroli glikemii u osób przewlekle nadużywających alkoholu oraz skłonność do występowania hipoglikemii po spożyciu alkoholu. Mechanizm występowania zaburzeń pozostaje niewyjaśniony, mimo istnienia wielu teorii, między innymi bezpośredniego działania uszkadzającego komórki.

Both chronic alcoholism and acute alcohol intoxication cause disturbances in secretion and sometimes the function of hormones. Activation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis occurs. Among the most frequently observed disorders following chronic alcohol abuse are increased cortisol concentrations, nonspecific changes in secretion and metabolism of free thyroid hormones, blunting of ACTH and TSH responses to stimulation, and lowering of testosterone levels in men. Worsening of glycaemia control in the course of chronic alcohol abuse and a tendency towards hypoglycaemia following alcohol consumption were observed. The mechanism of these disturbances remain unclear, although many theories have been raised, including direct damaging effect of ethanol on the cells.

Słowa kluczowe:

zaburzenia czynności tarczycy, zaburzenia endokrynologiczne, alkoholizm

Key words:

thyroid disorders, endocrine disorders, alcoholism

Wstęp

Zaburzenia hormonalne występujące w alkoholizmie nie są dotychczas wystarczająco dobrze poznane. Niestety badań, szczególnie tych dotyczących osób aktywnie nadużywających alkoholu, jest nadal stosunkowo niewiele, a ich wyniki często są mało powtarzalne, a niekiedy nawet sprzeczne. Wśród najczęściej stwierdzanych zaburzeń znajduje się aktywizacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, oraz podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Zaburzenia tej pierwszej cechują się stosunkowo często stwierdzanym podwyższonym stężeniem kortyzolu, szczególnie w przebiegu zespołu odstawiennego. Zaburzenia hormonalne w zakresie wolnych hormonów tarczycy są mniej dokładnie poznane, ale z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie udaje się do końca wyjaśnić patomechanizmu tych zaburzeń. Stosunkowo często opisywano stłumienie odpowiedzi hormonu adrenokortykotropowego (adrenocorticotropin, ACTH) oraz hormonu tyreotropowego (thyroid-stimulating hormone, TSH) w testach prowokacyjnych. W zakresie hormonów płciowych najczęściej obserwowano zaburzenia wydzielania testosteronu u osób obydwu płci. Swoisty przebieg ma zespół odstawienny, powo-

dując głębokie zaburzenia hormonalne, z których większość ustępuje już po krótkim okresie abstynencji.

W mechanizmie powstawania zaburzeń hormonalnych w przebiegu alkoholizmu postuluje się bezpośredni wpływ alkoholu na komórki, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia wtórne do niejawnego klinicznie uszkodzenia hepatocytów. Rozbieżność wyników badań wskazuje na wpływ czynników genetycznych lub indywidualnych. Potwierdzają to między innymi badania prowadzone na osobach zdrowych, lecz obciążonych dodatnim rodzinnym wywiadem dotyczącym alkoholizmu. Wyniki badań nie upoważniają jednak do wnioskowania o miejscu uszkodzenia, wskazując w różnym stopniu na wszystkie piętra osi hormonalnych.

Niestety, poważnym problemem technicznym pozostaje odróżnienie zaburzeń związanych tylko z nadużywaniem alkoholu od współistniejących, choć najprawdopodobniej nie zawsze wystarczająco jawnych klinicznie patologii wątroby, niedożywienia, depresji, czynników genetycznych i środowiskowych. Jak dotąd nie stwierdzono, czy obserwowane uszkodzenia zależą od rodzaju spożywanego alkoholu. Prawdopodobnie te właśnie czynniki są od-

Adres do korespondencji:
Dorota Szydlarska
e-mail: dorota.szydlarska@eskmwswia.p

powiedziane niekiedy za istotne różnice stwierdzone przez grupy badaczy w zakresie zaburzeń hormonalnych.

Hormony tarczycy

Nadużywanie alkoholu prowadzi do zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Mimo, że większość pacjentów w ostrym okresie abstynencji jest w klinicznej i hormonalnej eutyreozie, uznaje się, że okres ten powoduje aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej oraz stłumienie odpowiedzi TSH na podanie tyreoliberyny (thyrotropin-releasing hormone TRH) (również na materiale zwierzęcym) [1,2,3,4,5,6].

Doniesienia na temat stężeń hormonów tarczycy są sprzeczne. Jak wspomniano, większość autorów stwierdza prawidłowe stężenia wolnej tyroksyny (free thyroxin, fT4). Z odchyień w zespole odstawiennym najczęściej występują obniżone wartości całkowitej trójiodotyroniny (tri-iodothyronine, T3), wolnej trójiodotyroniny (free tri-iodothyronine, fT3), fT4, oraz rT3, oraz podwyższone całkowitej tyroksyny (thyroxin, T4). Obserwowano również redukcję stężenia T3 w surowicy, przy prawidłowych stężeniach T4 (redukcja stosunku T3/T4). W innych badaniach nie stwierdzano podobnych zaburzeń, ale wynika to prawdopodobnie z dłuższego okresu abstynencji poprzedzającego te badania [1,7]. Istnieją również badania niepotwierdzające tej konstelacji. W jednym z badań stwierdzono podwyższone stężenie fT3 i fT4 trwające nawet do 6 miesięcy po odstawieniu alkoholu [8]. Istnieją też doniesienia o obniżeniu stężenia T4 w surowicy w ostrym okresie odstawiania alkoholu i jego wzroście w trakcie obserwacji pacjentów, którzy pozostali w abstynencji przez 6 miesięcy [8]. Zgodnie z innymi doniesieniami stężenie T3 we wczesnym okresie abstynencji nie odbiegało od wartości referencyjnych [9].

U chorych przewlekłe nadużywających alkoholu obserwowano też tzw. „sick euthyroid syndrome” nazywany inaczej „low T3 syndrome”, charakteryzujący się niskimi stężeniami trójiodotyroniny (T3), wysokimi stężeniami rT3 i prawidłowymi wartościami tyroksyny (T4). Występowanie takiego układu hormonalnego wskazuje na zmniejszenie 5'-dejodynacji T4 do T3. Zespół ten występuje również u chorych po przebytym zawale mięśnia sercowego, marskości wątroby, źle kontrolowanej cukrzycy, po urazach, w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych, a także jako następstwo znieczulenia ogólnego. Wpływ na jego występowanie wykazują także leki takie jak propylotiouracyl, propranolol, amiodaron, niektóre kontrasty jodowe czy wysokie dawki glikokortykosteroidów [1]. Wskazuje to na możliwość wzajemnego wpływu osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej oraz podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, gdyż sterydy nadnerczowe powodują obniżenie pod-

stawowych oraz stymulowanych wartości TSH [1,10]. Istnieje również możliwość wpływu hormonów płciowych na wydzielanie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, ponieważ stwierdzono, że hormony płciowe (estrogeny) pobudzają wydzielanie TSH [10].

Obserwowano obniżony wychwyty T3 i podwyższone stężenie białka wiążącego T4 (TBG), co świadczy o zwiększonej zdolności wiązania hormonów tarczycy [1]. We wstępnym okresie abstynencji obserwowano obniżenie stężenia TBG [11]. Jednak dane na temat stężenia TBG w okresie abstynencji są różne. Obserwowano podwyższone stężenie TBG nawet po dwóch latach abstynencji, aczkolwiek według innych doniesień po trzech latach abstynencji nie odbiegały od normy [8].

Podobnie jak w przypadku wolnych hormonów tarczycy, najczęściej nie stwierdza się nieprawidłowości w zakresie stężenia tyreotropiny, aczkolwiek opisywano również obniżenie wyjściowego stężenia TSH u osób przewlekłe nadużywających alkoholu [1,7].

Obserwuje się stłumienie odpowiedzi TSH na stymulację TRH, analogiczne do stłumienia reakcji ACTH w osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. [1,2,10]. W przypadku TSH, inaczej niż w stłumieniu odpowiedzi ACTH, obserwowano jednak redukcję całkowitego wydzielania TSH [10], jednakże w piśmiennictwie zdecydowanie przeważają doniesienia o stłumionej reakcji TSH na TRH w ostrym okresie abstynencji, to donoszono także o nadmiernej odpowiedzi TSH na bodziec stymulujący [1,2,7]. Obserwowano też nadmierną reakcję T4 w odpowiedzi na podanie TRH [1].

Stłumienie odpowiedzi TSH na stymulację może dotyczyć około 12-53% pacjentów w ostrym okresie abstynencji (w grupie z zespołem Korsakoffa odsetek ten wynosił 48%) [1,2,7]. Mimo, że odpowiedź na TRH ma tendencję do normalizacji z upływem czasu (nawet w przeciągu 8 dni), jednak może utrzymywać się nawet u 1/3 alkoholiczków (według danych 18-36%) po wielu latach abstynencji (w jednym z badań utrzymywało się po 29 latach odstawienia alkoholu) [1,7,10]. Inni autorzy nie stwierdzali obecności zależności pomiędzy długością okresu abstynencji a stępieniem odpowiedzi na TRH. Nie stwierdzono też zależności pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a występowaniem upośledzonej reakcji TSH na podanie TRH. Natomiast niskie wyjściowo wartości TSH często wiązały się z upośledzoną odpowiedzią TSH na TRH [1,2]. Podobne obserwacje poczyniono u chorych z depresją [1].

Postulowane mechanizmy uszkodzenia

Wydaje się, że zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej w najmniejszym stopniu dotyczą same-

go gruczołu tarczycowego [1].

Według niektórych autorów spożywanie etanolu wpływa dodatnio na konwersję T4 do T3 w przysadce, co powodowałoby obniżenie wytwarzania TRH pomimo stanu eutyreozy. Nie stwierdzono jednak obniżonego stężenia TSH w surowicy, co z kolei stanowi zaprzeczenie tej teorii [10]. Rozważano też wpływ aktywności układu dopaminergicznego na odpowiedź przysadkową [2,10]. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje zmniejszenie aktywności tego układu, natomiast zespół odstawienny aktywuje go [12]. Tłumaczyłoby to zarówno stłumioną, jak i opisywaną niekiedy nadmierną odpowiedź TSH na TRH w różnych okresach abstynencji. W celu weryfikacji tej teorii oznaczano stężenie PRL i TSH po wykonaniu blokady receptora D2 przy pomocy metoklopramidu. Spowodowało to wzrost stężenia PRL w surowicy, lecz nie TSH. Następnie podanie TRH spowodowało odpowiedź PRL porównywalną z reakcją uzyskiwaną po ostrym okresie odstawiennym, ale nie miało wpływu na wydzielanie TSH. Wydaje się, że układ dopaminergiczny istotnie wpływa na odpowiedź przysadki na stymulację w ostrej fazie odstawiania alkoholu, ale z przytoczonego badania wnioskować można tylko o powszechnie znanej ingerencji w zakresie wydzielania PRL [10].

Postulowano także bezpośredni toksyczny wpływ alkoholu na przysadkę, opierając się na znanym fakcie zaburzeń w funkcjonowaniu błon komórkowych powodowanych przez alkohol. Tej teorii przeczy jednak przytoczona powyżej poprawa odpowiedzi PRL na stymulację TRH po podaniu metoklopramidu, wskazując na prawidłowe funkcjonowanie komórek [10].

Badania na materiale zwierzęcym potwierdzają, że różnice dotyczące stanu odżywienia mogą być odpowiedzialne za zaburzenia hormonalne występujące u osób nadużywających alkoholu. U szczurów prawidłowo odżywionych nie obserwowano zaburzeń w zakresie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, mimo przewlekłego podawania alkoholu, podczas gdy u zwierząt niedożywionych stwierdzono między innymi obniżenie stężenia T4 oraz TSH [13,14]. Na materiale zwierzęcym obserwuje się także nasilenie wpływu hormonów tarczycy na metabolizm. Hormony tarczycy wykazują synergizm z epinefryną. Wykazano, że u alkoholiczków występuje wzrost sekrecji adrenaliny [15].

Stwierdzono również nadmierną odpowiedź TSH na podanie TRH u synów alkoholiczków. Wskazuje to na genetyczne uwarunkowanie alkoholizmu oraz potencjalny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy występowaniem zaburzeń hormonalnych i alkoholizmu [2].

Z drugiej strony wydaje się, że hormony tarczycy mają wpływ na szybkość eliminacji etanolu z organizmu.

W badaniu przeprowadzonym na szczurach obserwowano zmniejszenie wydalania alkoholu z moczem, a następnie zgon w mechanizmie przedawkowania po podaniu propylotiouracylu [16].

Uważa się też, że zaburzenia hormonalne dotyczące osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej mogą mieć wpływ na przebieg okresu odstawiennego oraz na szanse powodzenia leczenia. Stwierdzono znacznie podwyższone stężenie TBG, T4, fT4 w ósmym dniu obserwacji u pacjentów, którzy następnie powrócili do nalogu, w porównaniu do tych, u których terapia była skuteczna [8]. Niektórzy autorzy obserwowali obecność ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem T4 a ciężkością przebiegu zespołu odstawiennego [8].

Piśmiennictwo

- Loosen PT, Wilson IC, Dew BW, Tiper-mas A.** Thyreotropin-releasing hormone (TRH) in abstinent alcoholic men. *Am J Psychiatry* 1983;140:1145-1149.
- Willenberg ML, Anton RF, Spring WD, Shafer RB, Dorus W.** Thyreotropin and prolactin response to thyreotropin-releasing hormone in depressed and non-depressed alcoholic men. *Biol Psychiatry* 1990;27:31-38.
- Li J, Nguyen V, French BA, Parlow AF, Su GL, Fu P, Yuan QX, French SW.** Mechanism of the alcoholic cyclic pattern: role of hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2000;279:118-125.
- Zoeller RI, Fletcher DL, Simonyl A, Rude-en PK.** Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis to central stimulation. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:954-960.
- Loosen PT, Prange AJ Jr.** The serum thyreotropin response to thyreotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982;139:405-416.
- Loosen PT, Prange AJ Jr, Wilson IC.** TRH (protirelin) in depressed alcoholic men: behavioral changes and endocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:540-547.
- Thakore JH, Dinan TG.** Serum thyreotropin response to thyreotropin-releasing hormone in Korsakoff's syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:218-220.
- Bauer HA, Kuhn S, Krueger F, Graef KJ, Rommelspacher H, Schmidt LG.** Long-term observation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in alcohol-dependent patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:470-476.
- Iturriaga H, Lioi X, Valladares L.** Sex hormone-binding globulin in non-cirrhotic alcoholic patients during early withdrawal and after longer abstinence. *Alcohol Alcoholism* 1999;34:903-909.
- Roejdmarm S, Adner N, Andersson DEH, Austern J, Lamminpaa K.** Prolactin and thyreotropin responses to thyreotropin-releasing hormone and metoclopramide in men with chronic alcoholism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:595.
- De La Fuente JR, Rosenbaum AH, Morse RM.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in alcoholics. *Alcoholism* 1983;7:35-37.
- Van Thiel DH, Smith Jr WI, Wight C, Abuid J.** Elevated basal and abnormal thyreotropin-releasing hormone induced thyroid stimulating hormone secretion in chronic alcoholic men with liver disease. *Alcoholism* 1979;3:302.
- Shank ML, Singh SP, Blivais BB, Kabir MA, Williams K, Premachandra BN.** Ethanol inhibition of pituitary-thyroid axis: and effect secondary to nutritional deficiency. *Endocr Res* 1984;10:139-150.
- Nikodemova M, Benicky J, Brtko J, Str-bak V.** Chronic ethanol drinking and food deprivation affect rat hypothalamic-pituitary-thyroid axis and thyreotropin-releasing hormone in septum. *Endocrine* 1998;9:213-218.
- Li J, French BA, Fu P, Bardag-Gorce F, French SW.** Mechanism of the alcohol cyclic pattern. Role of catecholamines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:442-448.
- Li J, Nguyen V, French BA, Parlow AF, Su GL, Fu P, Yuan QX, French SW.** Mechanism of the alcohol cyclic pattern: role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:118-125.