

تیروئید و سالخوردگی

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۲، صفحه ۱۰۶، ۱۳۵۸

دکتر علی محمد صفا *

مقدمه:

در این مختصر سعی بر اینست تا تغییرات هورمون‌های تیروئید در روند سالخوردگی مورد بررسی قرار گیرد. نوشته‌های پزشکی مملو از اطلاعات گوناگون در زمینه تأثیر سالخوردگی و هورمون‌های تیروئید بر یکدیگر می‌باشد. کشف پدیده‌ها یا آزمون‌های جدید برای مطالعه و شناخت بیماری‌های تیروئید علاقمندی ویژه‌ای در این زمینه ایجاد کرده است. محققان همواره باین امید بوده‌اند که با شناخت پدیده‌های جدید در متابولیسم هورمون‌های تیروئید عوامل ایجادکننده کهولت را کشف کرده و از حاصل این مطالعات روش‌های مفیدی برای پیشگیری یا درمان ضایعات ناشی از سالخوردگی ابداع نمایند.

بی‌تردید کاهش مداوم در تغییرات این هورمون‌ها در سالخوردگان باعث شده تا «بیماری‌های تیروئید» از پدیده فیزیولوژیک سالخوردگی تمایز یابد. با وجود پیشرفت شگرفی که در این زمینه بوجود آمده، ولی هنوز نکات مبهمی وجود دارد که امید می‌رود با گسترش تحقیقات و دانش جدید روشن گردد.

ساختمان تیروئید:

سالخوردگی باعث تغییرات واضحی در بافت تیروئید می‌گردد (۱-۲). وزن تیروئید به علت تحلیل و فیبروز کاهش می‌یابد. گره‌های قابل لمس یا میکروسکوپی تیروئید با وفور بیشتری بوجود می‌آید و ارتشاح سلولی با افزایش سن بیشتر می‌شود (اگر چه ممکن است این ارتشاح رابطه واقعی با افزایش سن نداشته باشد و بر اثر پیشرفت بیماری تیروئید باشد).

* مرکز پزشکی امام خمینی، دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

آزمایش‌های سرم‌شناسی ممکن است همراه با افزایش سن شواهد غیرمستقیمی از احتمال پیشرفت ضایعات خودایمنی (Autoimmune) را نشان دهد. پادتن (آنتی‌بادی) ضد تیروگلوبولین را ممکن است در افرادی که بظاهر تیروئید درستکار دارند با وفور بیشتری در دوران سالخوردگی مشاهده کرد. عیار (تیترا) نسبتاً پائین این پادتن در ۲۰٪ از افراد بظاهر سالمی که در دهه هشتم زندگی بسر می‌برند وجود دارد (۳).

نتایج مشابهی در مورد پادتن ضد میکرووزومال در دوران سالخوردگی مشاهده شده است. این افزایش واضح در مورد هر دو نوع پادتن در زنان بیشتر از مردان است.

فیزیولوژی تیروئید در سالخوردگی:

میزان کلیرانس ید از راه کلیه در سالخوردگان بطور پیشرونده‌ای کاهش می‌یابد (۴، ۶) به فرض اینکه مصرف ید ثابت باقی بماند، کاهش کلیرانس کلیوی ید باعث افزایش غلظت ید غیر اورگانیک پلاسما می‌گردد. لذا تیروئید وقتی می‌تواند میزان ید ذخیره خود را ثابت نگه‌دارد که بمیزان کمتری ید پلاسما را برداشت کند و در نتیجه اگر تیروئید بخواهد وظیفه هورمون‌سازی خود را نظیر دوران جوانی حفظ کند باید همراه با کاهش کلیرانس کلیوی، میزان کلیرانس تیروئیدی ید را نیز کاهش دهد. اندازه‌گیری ید غیر اورگانیک پلاسما افزایش واضحی را در زنان سالخورده نشان داده ولی در مردان چنین شواهدی وجود نداشته است (۴، ۷). دفع ادراری ید بطور آشکار در هر دو جنس با

افزایش سن کاهش مییابد. احتمالاً بخشی از این کاهش بعلت نقصان مصرف ید در دوران سالخوردگی است (۷). همانگونه که انتظار میرود کلیرانس ید تیروئید در مرد و جنس با افزایش سن کم میشود (۷، ۶، ۴).

تجاری که از اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو در دوران سالخوردگی بدست آمده، نشان میدهد که جذب ید رادیواکتیو با افزایش سن دچار تغییرات عمده ای نمیشود (۶، ۸). اگر چه طبیعی بودن جذب ید ۱۳۱ ممکنست چنین وانمود کند که همه وظایف تیروئید طبیعی است ولی با توجه به نکات پیش گفته و اینکه دفع ید روزانه با افزایش سن کاهش مییابد، طبیعی بودن جذب ید تیروئید دلیل بر کاهش مقدار مطلق ذخیره ید در داخل تیروئید است. شواهد فوق و همچنین اندازه گیریهای مستقیم نشان داده است که میزان مطلق ذخیره ید در تیروئید با افزایش سن کم میشود و این خود احتمالاً زمینه را برای کاهش سنتر هورمون های تیروئید در این دوران آماده میکند. از طرف دیگر نقصان ذخیره ید در تیروئید سالخوردگان احتمالاً یک وسیله جبرانی است که تیروئید برای مقابله با کاهش انهدام هورمون های تیروئید در نسوج محیطی بکار میرد.

سؤال دیگری که مطرح میشود مسئله ظرفیت عملی تیروئید در دوران سالخوردگی است، که میتواند بدو طریق زیر مورد مطالعه قرار گیرد.

الف - اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو توسط تیروئید قبل و بعد از تجویز هورمون محرک تیروئید (TSH) که بنام آزمون تحریک با TSH هم گفته میشود.

ب - اندازه گیری TSH سرم پس از تجویز هورمون آزاد کننده TSH که بنام آزمون TRH خوانده میشود.

الف - آزمون تحریک با TSH: تیروئید انسان نسبت به TSH گاو حساس است و میتواند پس از تجویز آن بانسان میزان افزایش تیروکسین (T4) یا جذب ید رادیواکتیو را اندازه گرفت. بعضی مطالعات کاهش ظرفیت عملی تیروئید (۹، ۱۰) را با افزایش سن نشان میدهند در حالیکه محققان دیگر (۱۱، ۱۲) باین کمبود عقیده ای ندارند. با توجه باینکه حساسیت قطعی این آزمون مورد تردید نسبی است و همچنین مواردی از آثار جانبی سوء و گاه خطرناک در انسان مشاهده شده است طرح استفاده از این ماده در مطالعات دامنه دار آینده عاقلانه بنظر نمیرسد.

ب - آزمون TRH: با در دسترس قرار گرفتن هورمون محرک TSH (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) که یک تری پتید مترشح از هیپوفالاموس است، روش سودمندی

برای مطالعه ظرفیت عملی تیروئید بوجود آمده است. پس از تجویز مقادیر کم TRH بصورت داخل وریدی، TSH سرم بطور ناگهانی ولی گذران افزایش می یابد (۱۳). این افزایش ترشح TSH باعث افزایش غلظت تری ید و تیرونین (T3) سرم میگردد، ولی ممکن است افزایش غلظت T4 سرم قابل ملاحظه نباشد (۱۴). پس از تجویز مقادیر بیشتر TRH افزایش غلظت TSH سرم بیشتر و دامنه دارتر است و غلظت T3 و T4 سرم هر دو افزایش می یابد (۱۵). آزمون TRH بنحو وسیعی در سالخوردگان مورد استفاده قرار نکرده است ولی نتایج یک مطالعه (۱۵) نشان داد که غلظت T3 پس از تحریک با TRH در سالخوردگان بطور بارزی کمتر از جوانان است و افزایش غلظت T4 در سنین مختلف تغییر عمده ای نمیکند. ولی این نتایج اولیه باید در مطالعات کامل آینده تأیید و تفسیر گردد.

هورمون های تیروئید:

در حال عادی میزان تولید هورمون های تیروئید با میزان زوال متابولیکی آن برابر است و نتیجه آن ثابت ماندن غلظت هورمون در پلاسما است. بدیهی است غلظت هورمون های تیروئید بستگی به میزان تولید هورمون و کلیرانس متابولیکی آن دارد.

هورمون های تیروئید (T3, T4) بگونه ای قابل برگشت به پروتئین های پلاسما می چسبند و میزان کلیرانس متابولیکی این هورمون ها رابطه معکوس با شدت چسبندگی آنها به پروتئین های وابسته دارد. لذا در مواردیکه مقدار بیشتر هورمون به پروتئین های ناقل چسبیده است، مقدار هورمون آزاد کم شده و نتیجتاً مقدار هورمونی که در دسترس نسوج قرار میگیرد تا سرانجام زائل شود کمتر خواهد بود. همچنین میزان انهدام هورمون در نسوج محیطی بستگی واضحی به فعالیت آنزیم های اختصاصی داخل سلولی دارد. لذا چنین بنظر میرسد که غلظت هورمون های تیروئید به سه عامل زیر بستگی دارد.

الف - با افزایش تولید هورمون افزایش می یابد.

ب - با افزایش میزان چسبندگی هورمون به پروتئین های پلاسما افزایش می یابد.

پ - با کاهش فعالیت آنزیماتیک داخل سلولی که منجر به از بین رفتن هورمون میشود افزایش مییابد.

حال با توجه به اطلاعات بالا میتوان تغییرات غلظت هورمون های تیروئید در خون و نسوج محیطی را در دوران سالخوردگی تا آنجا که میسر است تفسیر نمود.

بررسی نوشته های پزشکی در مورد غلظت T4 سرم در دوران

سالخوردگی با تایید مبهمی همراه است. بعضی از محققان (۱۷، ۱۶) بر این عقیده اند که T4 سرم شبیه ید وابسته به پروتئین (Protein Bound Iodine, PBI) با افزایش سن تغییر نمی یابد ولی مطالعات دیگر نشان داده است که غلظت T4 یا PBI در سالخورده گان حدود ۲۰٪ کاهش می یابد (۲۲، ۱۸). بررسی دیگری نشان می دهد که این کاهش بیشتر در زنان دیده می شود (۷). مطالعات مربوط به متابولیسم T4 در نسوج محیطی مرد نشان داده است که میزان کلیرانس متابولیکی T4 با افزایش سن بطور تدریجی کاهش می یابد، بگونه ای که در دهه نهم زندگی حدود نصف مردان جوان تا میان سال میرسد (۴، ۲۳، ۲۵). در نتیجه میزان تولید T4 در مردان سالخورده نیز باید به همین نسبت کاهش یابد.

طرح مطالب بالا این سؤال را بدنبال می آورد که چرا با افزایش سن، کلیرانس متابولیکی T4 کاهش می یابد؟ با توجه به مکانیسم های پیش گفته، جواب را باید در تغییراتی که به چسبیدن تیروکسین به پروتئین ها و یا مکانیسم های داخل سلولی مسئول انهدام T4 وابسته است جستجو کرد. باید توجه داشت که غلظت پروتئین اصلی ناقل T4 (TBG) در دوران سالخوردگی تغییر قابل ملاحظه ای نمی کند و یا مختصر کاهش می یابد (۲۰، ۲۶) و غلظت T4 آزاد سرم نیز ثابت باقی مانده و یا مختصر کاهش می یابد (۷، ۱۷، ۲۰، ۲۶). با این دلائل مشهود بنظر میرسد که کاهش میزان کلیرانس متابولیکی T4 و میزان زوال این هورمون (Disposal Rate) در دوران سالخوردگی رابطه واضحی با اختلال متابولیسم داخل سلولی این هورمون دارد. سؤال اصلی در اینست که آیا تعویق در متابولیسم T4 نتیجه کاهش متابولیسم ناشی از سالخوردگی است؟ این احتمال با توجه باینکه متابولیسم T4 در کم کاری تیروئید بتأخیر می افتد و در پرکاری تیروئید تشدید می یابد (۲۷)، تقویت می شود. ازسوی دیگر ممکن است این سؤال را مطرح کرد که آیا تأخیر در زوال T4 در دوران سالخوردگی که احتمالاً با کاهش T3 سرم نیز همراه است و T3 خود هورمون فعال بشمار میرود مسئول نقصان متابولیسم سالخورده گان است؟ با توجه باینکه بخش عمده T3 از تغییر T4 در نسوج محیطی بوجود می آید نظریه دوم تقویت می شود.

بررسی های اخیر نشان داده است که غلظت T3 سرم بطور پیشرونده ای در افراد بظاهر سالم با افزایش سن کاهش می یابد (۱۳، ۱۹، ۲۱، ۲۲، ۲۸، ۲۹). غلظت T3 سرم در جریان بی غذایی (۳۰، ۳۲) و بیماری های عمومی حاد و مزمن یا استرس کاهش می یابد (۱۷، ۳۳، ۳۴) و این احتمال را پیش می آورد که آیا کاهش T3 که در دوران پیری گزارش شده مربوط به سالخوردگی طبیعی است و یا بعلت بیماری هایی که در دوران

سالخوردگی ممکنست وجود داشته باشد، ایجاد شده است. همین مطالعات نشان می دهد که میزان متوسط کلیرانس متابولیکی T3 در دهه سوم و هفتم زندگی یکسان است ولی میزان کل تولید T3 در سالخورده گان ۲۶٪ کمتر از جوانان است (۲۲، ۲۳). در همین مطالعات میزان تبدیل T4 به T3 پس از تجویز تیروکسین خوراکی در سالخورده گان کمتر از جوانان بوده است.

اشاره باین نکته نیز ضرور است که در جریان متابولیسم T4 در نسوج محیطی T3 واژگونه (Reverse T3 ; rT3) نیز بوجود می آید (۳۳، ۳۵). در حالیکه T3 چندین بار قوی تر از T4 است ولی T3 واژگونه اصولاً فاقد فعالیت است. مطالعه درباره متابولیسم T3 واژگونه در جریان سالخوردگی اهمیت ویژه خواهد داشت.

تنظیم کار تیروئید در سالخوردگی:

تنظیم کار تیروئید در سطح هیپوفیز قدامی و از طریق تأثیر TRH هیپوتالاموس و TSH هیپوفیز انجام می پذیرد. هورمون های تیروئید باعث وقفه ترشح TSH و همچنین وقفه ترشح TSH پس از تحریک با TRH میگردند. بنظر میرسد که کلیه پدیده های کنترل کننده کار تیروئید در سطح هیپوفیز قدامی است. بنابراین هیپوفیز قدامی گیرنده فوق العاده حساسی است که بر کفایت ساختن و ترشح هورمون های تیروئید با توجه به احتیاج نسوج محیطی نظارت میکند. در نتیجه مختصر کاهش میزان هورمون های تیروئید باعث افزایش TSH سرم و افزایش بیش از معمول TSH ضمن تحریک با TRH میگردد. از طرف دیگر مختصر افزایش T3 و T4 باعث وقفه ترشح TSH و وقفه افزایش TSH پس از تحریک با TRH میگردد (۳۶).

بدلائل فوق افزایش TSH سرم و یا افزایش بیش از حد TSH پس از تحریک با TRH میتواند کمبود هورمون های تیروئید در جریان سالخوردگی را اثبات نماید.

بیماری های تیروئید در سالخوردگی:

وفور، مظاهر بالینی و نمای بیماری های تیروئید ممکنست با افزایش سن تغییر یابد. در زیر خلاصه ای از این بیماری ها ذکر میشود.

پرکاری تیروئید:

سندرم پرکاری تیروئید (هیپر تیروئیدیسم) ممکنست در هر سنی بوجود آید ولی بیماری های اصلی که باعث ایجاد این سندرم میشوند، در سنین مختلف ممکن است متفاوت باشند. بیماری Grave اگرچه در هر سنی ایجاد میشود ولی اغلب شروع آن در دهه دوم و سوم است و در این سنین اصولاً با بزرگی منتشر تیروئید همراه است. در سالخورده گان ممکنست گواتر کوچکتر بوده و یا موجود نباشد. در ۲۰٪ موارد پرکاری تیروئید سالخورده گان

شایع است و باین مناسبت اندازه گیری T3 بر روش رادیوایمونواسی در تشخیص این بیماری اهمیت ویژه پیدا میکند.

بسیاری مواقع پرک با بیماری مواجه است که از علائم خفیف تا متوسط پرکاری تیروئید رنج میبرد. ولی غلظت T4 و T3 سرم یا اندکی بالاتر از طبیعی است و یا در سرحد بالای طبیعی است. در بیماران مسن هراس از انجام T3 Suppression Test بعلت اضافه شدن اثر هورمون تیروئید که برای انجام این آزمون تجویز میشود وجود دارد. خوشبختانه با در دسترس قرار گرفتن TRH و تجویز آن میتوان وجود پرکاری تیروئید خفیف را با ثبات رسانید که در این صورت تجویز TRH باعث افزایش TSH سرم نمیکرد.

از نظر درمانی تجویز ید رادیواکتیو مؤثرترین نحوه درمانی پرکاری تیروئید در این بیماران است (۳۹). تنها عارضه‌ای که احتمال ایجاد آن پس از تجویز ید رادیواکتیو وجود دارد کم کاری تیروئید است که در حدود نیمی از بیماران در ده سال اول پس از درمان ممکنست ایجاد شود. در موارد خفیف ممکنست از داروهای ضد تیروئید استفاده کرد.

سندرم Plummer یا گواتر گره‌ای سمی در سالخوردگان نسبتاً شایع است و بصورت گواتر سمی چند گره‌ای و یا آدنوم خوش خیم پرکار ظاهر میکند. بنظر میرسد که این عارضه بعلت فقر ید مصرفی در ایران در سنین پائین تری عارض میشود. اگرچه آمار صحیحی در این مورد هنوز در دست نیست.

تجویز ید رادیواکتیو یا برداشتن تیروئید با عدل جراحی بستگی به وجود بیماریهای زمینه‌ای دیگر، حال عمومی بیمار و اندازه گواتر دارد که به قضاوت پزشک متخصص وابسته است.

کم کاری تیروئید:

کم کاری اولیه تیروئید بیماری است که در سنین سالخوردگی دیده میشود و نمای بالینی آن ترکیبی است از علائم ناشی از کم کاری تیروئید همراه با مظاهر سالخوردگی. از نظر علائم تفاوتی با جوانان ندارد. بدیهی است علائمی از قبیل خواب آلودگی، بی‌بوست، عدم تحمل به سرما، مختصر کاهش فعالیت روانی و خشکی پوست که در جریان سالخوردگی ایجاد میشود ممکنست با هیپو تیروئیدیسم خفیف اشتباه شود و بهمین دلیل علائم کم کاری خفیف تیروئید گاه نزد سالخوردگان با اغماض پزشک وعدم تشخیص مواجه میشود. احتمالاً بعلت وجود زمینه بیماریهای عروقی مغز، علائم عصبی کم کاری تیروئید از قبیل غش، اغما و ناتوانی عقلی در سالخوردگان مبتلا به کم کاری تیروئید بیشتر است (۴۰، ۴۱). همچنین در سالخوردگان مبتلا به بیماری، مزمن ریوی، اختلال ناشی

با تیروئید بزرگ قابل لمس همراه نیست. باین ترتیب در حالیکه عدم بزرگی تیروئید در یک جوان تاحد زیادی مغایر تشخیص پرکاری تیروئید است، در سالخوردگان ممکنست تیروئید بزرگ موجود نباشد.

بیماری چشمی مشخص بیماری گراو همراه با اگزوفتالموس حقیقی، تغییرات آماسی ملتحمه و غدد اشکی، فلج عصب حرکتی چشم (سومین زوج مغزی) و از این قبیل در بیماران سالخورده مبتلا به این بیماری شایع نیست. بعضی مواقع علائم چشمی از نوع تیروتوکسیک بصورت خیرگی و مختصر وسیع شدن شکاف پلکی ممکن است وجود داشته باشد.

از نظر بالینی نیز سالخوردگان مبتلا به پرکاری تیروئید نشانه‌های متفاوتی نشان میدهند. گاه این بیماران فقط بیایک نشانه قلبی مراجعه میکنند و این احتمالاً بساین علت است که تأثیر مستقیم هورمون‌های تیروئید روی قلب باعث افزایش کار قلب، افزایش متابولیسم نسوج محیطی و نیاز به کار بیشتر برای از دست دادن گرما میگردد. تنگ نفس وضعف مفرط وجود دارد. اگرچه گاه زمینه قلبی بیماری قلبی وجود دارد ولی مسلم آنست که پرکاری تیروئید ممکن است در غیاب بیماری قلبی، زمینه‌ای برای نارسائی قلب گردد. لرزش (فیبریلایسیون) دهلیزی در افراد مسن تر شایع است. ۱۰٪ لرزش‌های دهلیزی بی‌علت معلوم بعلت هیپر تیروئیدیسم است. در سالخوردگان ممکنست این لرزش قلبی باریتم خیلی تنده همراه نباشد. مقاومت نسبت به داروی دی‌یوتالین و درمان‌های دیگر نارسائی قلب و لرزش دهلیزی ممکنست هشدار دهنده وجود هیپر تیروئیدیسم باشد. گفته میشود انفارکتوس قلبی در سالخوردگان مبتلا به هیپر تیروئیدیسم شایع نیست (۳۷).

کاهش وزن شدید اگرچه در سالخوردگان شایع میباشد ولی ممکن است همراه با بی‌اشتهائی و بی‌بوست باشد و پزشک را بفکر وجود سرطان اندازد. سالخوردگان مبتلا به پرکاری تیروئید به میزان کمتری نسبت به جوانان تحرک و لرزش نشان میدهند و هیپر تیروئیدیسم از نوع بی تفاوت (Apathetic) اصولاً بیماری سالخوردگان است. این نام بعلت وجود علامت اصلی «بی‌فعالیتی» انتخاب شده است. این بیماران بی‌فعالیت، افسرده و مبتلا به بیماری مزمن بنظر میرسند.

در تفسیر T3 سرم که به روش رادیوایمونواسی اندازه گیری میشود، باید توجه داشت که غلظت T3 در سالخوردگان پائین تر از طبیعی است و علاوه بر آن ممکنست پرکاری تیروئید در سالخوردگان فقط با افزایش T3 تظاهر کند که بنام Toxicosis T3 گفته میشود. بنظر میرسد این سندرم در سالخوردگان

مورد بررسی قرار داد.

انواع بافتی و سایر بیولوژیکی سرطان‌های تیروئید با افزایش سن تغییر میکند (۴۴). سرطان پاپیلر با وفور بیشتری در دهه سوم و چهارم حیات دیده میشود و باروندی نسبتاً خوش‌خیم همراه است. ولی سرطان پاپیلر که ابتدا در سالخوردگان بروز کند ممکن است سرکش باشد و احتمال میرود که سرطان پاپیلر با افزایش سن حالت تهاجمی بیشتری بخود بگیرد (۳۶). سرطان‌های که بیشتر از نسج فولیکولر بوجود آمده، بیشتر در دهه پنجم و ششم و سرطان آناپلاستیک تیروئید نیز در دهه ششم به بالا دیده میشود. این سرطان باسیر سریع و متاستازهای غدد لنفاوی و دور دست همراه است. اگرچه آمار دقیقی هنوز در مورد شیوع این سرطان‌ها در ایران تهیه نشده ولی نویسنده چندین مورد سرطان آناپلاستیک را بین دهه چهارم و پنجم زندگی مشاهده کرده است.

از کاهش تهویه ریه به علت کم‌کاری تیروئید ممکنست ب‌باعث بروز نارسائی تنفسی گردد.

استفاده از اندازه‌گیری T4 و T4 آزاد و TSH سرم کمک قابل توجهی به تشخیص مینماید.

گواتر گره‌ای و سرطان تیروئید:

همانگونه که شرح آن گذشت وفور گواتر سمی گره‌ای و شیوع نوع غیر سمی آن در دوران سالخوردگی افزایش مییابد (۴۲). معاینه دقیق میکروسکوپی گره‌های یگانه تیروئید این نکته را آشکار میکند که این گره‌ها نیز نوعی از گواتر گره‌ای هستند. گواتر گره‌ای در ایران احتمالاً به علت زمینه کمبود ید نسبتاً شایع است. خطر سرطان در گره تیروئید سالخوردگان نسبت به جوانان کمتر است. با استفاده از روش نمونه برداری تیروئید با سوزن (۴۳) نیز میتوان گره‌های مشکوک را بخصوص در سالخوردگان

REFERENCES :

- 1- Irvine, R.E.: Thyroid disease in old age. In: Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, Edited by J.C. Brocklehurst, pp. 435 - 458. Churchill Livingstone, London., 1973.
- 2- Pittman, J. A., Jr: The thyroid and aging. J. Am. Geriatr. Soc., 10: 10, 1962.
- 3- Howel Evans, A. W., Woodrow, J. C., McDougall, C. D. M., Chew, A. R., and Evans, R. W.: Antibodies in the families of thyrotoxic patients. Lancet, 1: 636, 1967.
- 4- Wayne, E.J., Koutras, D.A., and Alexander, W.D.: Clinical Aspects of Iodine Metabolism. Blackwell, Oxford., 1964.
- 5- Oddie, T. H., Meade, J. H., Jr., Myhill, J., and Fisher, D. A.: Dependence of renal clearance of radioiodine on sex, age, and thyroidal status. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26: 1293, 1966.
- 6- Gaffney, G. W., Gregerman, R. I., and Shock, N. W.: Relationship of age to the thyroidal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 784, 1962.
- 7- Hansen, J.M., Skovsted. L., and Siersbaek -Nielsen. K.: Age dependent changes in jodine metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol. (Kbh.). 79: 60, 1975.
- 8- Oddie, T. H., Myhill, J., Pirniquie, F.G., and Fisher, D. A.: Effect of age and sex on the radioiodine uptake in euthyroid subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 776, 1968.
- 9- Lederer, J., and Bataille, J. P.: Secnesence et fonction thyroïdienne. Ann. Endocrinol. (Paris), 30: 598, 1969.
- 10- Scazigga, B., Lemarchand - Beraud, T., and Vanotti.: Problems de Geriatrie, PP. 15. Sandoz, Paris. 1968.
- 11- Einhorn, J.: Studies on the effect of thyrotropic hormone on thyroid function in man. Acta Radiol. (Suppl.) (Stockh.) 160: 1 - 107, 1958.
- 12- Baker, S. P., Gaffney, G. W., Shock, N. W., and Landowne, M.: Physiological responses of five middle - aged and elderly men to repeated administration of thyroid stimulating hormone. J. Gerontol. 14: 37, 1959.
- 13- Snyder, P. J., and Utiger, R. D.: Response of thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 380, 1972.

- 14- Shenkman, L., Mitsuma, T., Suphavia, A., and Hollander, C. S.: Triiodothyronine and thyroid - stimulating hormone response to thyrotrophin - releasing hormone, *Lancet*, 1: 111, 1972.
- 15- Azizi, F., Vagenakis, A. G., Portnay, G. I., Rapoport, B., Ingbar, S. H., and Braverman, L. E.: Pituitary - thyroid responsiveness to intramuscular thyrotropin - releasing hormone based on analyses of serum thyroxine, Triiodothyronine and thyrotropin concentrations. *New Engl. J. Med.*, 292: 273, 1975.
- 16- Wenzel, K.W. Meinhold, H. et al.: TRH Stimulationstest mit alters - und geschlechtsabhangigem TSH-anstieg bei normalpersonen. *Klin. Wochenschr*, 52: 721, 1974.
- 17- Ohara, H., Kobayashi, T., Shiraishi, M., and Wada, T.: Thyroid function of the aged as viewed from the pituitary - Thyroid system. *Endocrinol. Jpn.*, 21: 377, 1974.
- 18- Gaffney, G.W., Gergerman. R.I., Yiengst, M. J., and Shock, N. W.: Serum protein - bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years. *J. Gerontol.*, 15: 234, 1960
- 19- Herman, J., Rusche, H. J., Kroll, H. J., Hilger, P., and Kruskemper, H. L.: Free triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) serum levels in old age. *Horm. Metab. Res.* 6: 239, 1974.
- 20- Hesch, R. D., Gatz, J., Pope, J., Schmidt, E., and von zur Huhlen, A.: Total and free triiodot-hyronine and thyroid - binding globulin concentration in elderly human persons. *Eur. J. Clin. Invest.*, 6: 139, 1976.
- 21- Bermudez, F., Surks, M. I., and Oppenheimer, J. H.: High incidence of decreased serum triiodo-thyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 27, 1975.
- 22- Wenzel, K. W., and Horn, W. R.: Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) Kinetics in aged men. *Excerpta Medica, International Congress Series* 361: 89, 1975,
- 23- Gregerman, R.I., Gaffney, G.W., and Shock, N. W.: Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. *J. Clin. Invest.*, 41: 2065., 1962.
- 24- Inada, M., Koshiyame, K., Torizuka, K. A., Kagi, H., and Miyake, T.: Clinical studies of the metabolism of I^{131} - labeled L - thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24: 775, 1964.
- 25- Oddie, T. H., Meade, J. H., and Fisher, D. L.: An analysis of published data on thyroxine turn-over in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26: 425., 1966.
- 26- Braverman, L.E., Dawber, N.A., and Ingbar, S.H.: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. *J. Clin. Invest.* 45: 1273, 1966.
- 27- Ingbar, S.H.: Clinical and physiological implications of thyroxine turnover in man. *Clin. Endocrinol.* 1: 91, 1960.
- 28- Brunelle, P.H., and Bohuon, C. : Baisse de la triiodothyronine serique avec l'age. *Clin. Chim. Acta*, 42: 201, 1972.
- 29- Rubenstein, H.A., Butler, V.P., Jr., and Werner, S.C.: Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: Radioimmunoassay following extraction of serum. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 37: 247, 1973.
- 30- Chopra, I. J., and Smith, S.R.: Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: 221, 1975.
- 31- Portnay, G.I., O'Brien, J.T., Rudolph, M., Vagenakis, A G., Azizi, F., Arky, R.A., Ingbar, S H , and Braverman, L. E.: The effects of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 191, 1974.
- 32- Moshang. T., J.S., Baker, L., Vaidya, V., Utiger, R.D., Bongiovanni, A.M., and Snyder. P.J.: Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: 470., 1975.

- 33- Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M., and Solomon, D.H.: Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3, 3', 5'-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 41: 1043, 1975.
- 34- Nomura, S., Pittman, C.S., Chambers, J.B., Buck, M.W., and Shimizu, T.: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 59: 643, 1975.
- 35- Vagenakis, A.G., Burger, A., Portnay, G.I., Rudolph, M., O'Brien, J.T., Azizi, F., Arky, R., Nicod, P., Ingbar, S.H., and Braverman, L.E.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 191, 1975.
- 36- Ingbar, S.H.: The influence of aging on the human thyroid Hormone economy, In *Geriatric Endocrinology*, P. 13, Raven press 1978.
- 37- Littman, D.S., Jeffers, W.A., and Rose, E.: The infrequency of myocardial infarction in patients with thyrotoxicosis. *Am. J. Med. Sci.*, 233: 10, 1957.
- 38- Thomas, F.B., Mazzaferri, L., and Skillman, T.G.: Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann. Intern. Med.* 72: 679, 1970.
- 39- Safa, A.M. and Skillern, P.G.: Treatment of Hyperthyroidism with a large initial dose of sodium Iodide I¹³¹. *Arch. Int. Med.* 135: 673-675, 1975.
- 40- Jellinek, E.H., and Oxon, D.M.: Fits, faints, coma and dementia in myxedema. *Lancet*, 2:1010, 1962.
- 41- Sanders, V.: Neurologic manifestations of myxedema. *New. Engl. J. Med.*, 266: 547, 1962.
- 42- Schlesinger, M.J., Gargill, S.L., and Saxe, I.H.: Studies in nodular goiter. Incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region. *J.A.M.A.* 110: 1638, 1938.
- 43- Wang, C., Vickery, A.L., and Maloof, F.: Needle, Biopsy of the Thyroid, *Surg. Gynecol. Obstet.* 143:365, 1976.
- 44- McDermott, W.V., Morgan, W.S., Hamlin, E., and Cope, O.: Cancer of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14: 1336, 1954.