

تیر و ئید و سالخوردگی

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۲، صفحه ۱۰۶-۱۳۵۸

* دکتر علی محمد صفا

مقدمه:

آزمایش‌های سرم‌شناسی ممکن است همراه با افزایش سن شواهد غیرمستقیمی از احتمال پیشرفت ضایعات خودایمنی (Autoimmune) را نشان دهد. پادتن (آناتی بادی) ضد تیر و گلوبولین را ممکن است در افرادی که بظاهر تیر و ئید درستکار دارند با وفور پیشتری در دوران سالخوردگی مشاهده کرد. عیار (تیر) نسبتاً پائین این پادتن در ۲۰٪ از افراد بظاهر سالمی که در دهه هشتم زندگی بسیار نداشت وجود دارد (۳).

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

فیزیولوژی تیر و ئید در سالخوردگی:

میزان کلیرانس بد از راه کلیه در سالخوردگان بطور پیشروندهای کاهش می‌باید (۴، ۶) به فرض اینکه مصرف ید ثابت باقی بماند، کاهش کلیرانس کلیوی ید باعث افزایش غلظت ید غیر اورگانیک پلاسمای میگردد. لذا تیر و ئید وقتی میتوانند میزان ید ذخیره خود را ثابت نگهدارد که بمیزان کمتری ید پلاسمای را برداشت کنند و در نتیجه اگر تیر و ئید بخواهد وظیفه هورمون‌سازی خود را نظیر دوران جوانی حفظ کند باید همراه با کاهش کلیرانس کلیوی، میزان کلیرانس تیر و ئیدی ید را نیز کاهش دهد. اندازه‌گیری ید غیر اورگانیک پلاسمای افزایش واضحی را در زنان سالخوردده نشان داده ولی در مردان چنین شواهدی وجود نداشته است (۴). دفع ادراری ید بطور آشکار در هردو جنس با

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

بی‌تر دیدکاری مداوم در تغییرات این هورمون‌ها در سالخوردگان باعث شده تا «بیماریهای تیر و ئید» از پدیده‌فیزیولوژیک سالخوردگی تمايز یابد. با وجود پیشرفت شگرفی که در این زمینه بوجود آمده، ولی هنوز نکات مبهمی وجود دارد که امید میروند با گسترش تحقیقات و داشت جدید روش گردد.

ساختمان تیر و ئید:

سالخوردگی باعث تغییرات واضحی در بافت تیر و ئید میگردد (۲-۱). وزن تیر و ئید بعلت تحلیل و فیبروز کاهش می‌باید. گرهای قابل لعن یا میکروسکوپی تیر و ئید با وفور پیشتری بوجود می‌آید و ارتضاح سلولی با افزایش سن پیشتر میشود (اگر چه ممکن است این ارتضاح رابطه واقعی با افزایش سن نداشته باشد و بر اثر پیشرفت بیماری تیر و ئید باشد).

* مرکز پژوهشی امام خمینی، دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

برای مطالعه ظرفیت عملی تیروئید بوجود آمده است. پس از تجویز مقادیر کم TRH بصورت داخل وریدی، TSH سرم بطور ناگهانی ولی گذران افزایش می‌یابد (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 دامنه‌دارتر است و غلظت T3 و T4 سرم هردو افزایش می‌یابد (۱۵). آزمون TRH بنحو وسیعی در سالخوردگان مورداستفاده قرار نگرفته 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 عده‌ای نمی‌کند. ولی این نتایج اولیه باید در مطالعات کامل آینده تائید و تفسیر گردد.

هormون‌های تیروئید :

در حال عادی میزان تولید هورمون‌های تیروئید با میزان زوال متابولیکی آن برابر است و نتیجه آن ثابت ماندن غلظت هورمون در پلاسم است. بدینهی است غلظت هورمون‌های تیروئید بستگی به میزان تولید هورمون و کلیرانس متابولیکی آن دارد.

هورمون‌های تیروئید (T3, T4) بگونه‌ای قابل برگشت به پروتئین‌های پلاسما می‌چسبند و میزان کلیرانس متابولیکی این هورمون‌ها رابطه معکوس با شدت چسبندگی آنها به پروتئین‌های واپسندار است. لذا در موادی که مقدار بیشتر هورمون به پروتئین‌های 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 آنزیم‌های اختصاصی داخل سلولی دارد. لذا چنین بنظر میرسد که غلظت هورمون‌های تیروئید به سه عامل زیر بستگی دارد.

الف - با افزایش تولید هورمون افزایش می‌یابد.

ب - با افزایش میزان چسبندگی هورمون به پروتئین‌های پلاسما افزایش می‌یابد.

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 هورمون‌های تیروئید در خون و نسوج محیطی را در دوران سالخوردگی تا آنجا که میسر است تفسیر نمود.

بررسی نوشته‌های پزشکی در مورد غلظت T4 سرم در دوران

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 مردو جنس با افزایش سن کم می‌شود (۴، ۶، ۷).

تجاری که از اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو در دوران سالخوردگی بدست آمده، نشان میدهد که جذب ید رادیواکتیو با افزایش سن دچار تغییرات عمده‌ای نمی‌شود (۸، ۹). اگرچه طبیعی بودن جذب ید ۱۳۱ میکنست چنین وانمود کند که همه‌موظایف تیروئید طبیعی است ولی با توجه به نکات پیش‌گفته 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 زمینه‌را برای کاهش سنتز هورمون‌های 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 هورمون‌های تیروئید در نسوج محیطی بکار میرد.

سؤال دیگری که مطرح می‌شود مسئله ظرفیت عملی تیروئید در دوران سالخوردگی است، که میتواند بدوطریق زینورده مطالعه قرار گیرد.

الف - اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو توسط تیروئید قبل و بعداز 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 میتوان پس از تجویز آن بانسان میزان افزایش تیروکسین (T4) یا جذب ید رادیواکتیو را با افزایش سن مطالعات کاهش ظرفیت عملی تیروئید (۱۰، ۹) را با افزایش سن نشان میدهد در حالیکه محققان دیگر (۱۱، ۱۲) باین کمبود عقیده‌ای 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 دامنه‌دار آینده عاقلانه بنظر نمیرسد.

ب - آزمون TRH : با دردسترس قرار گرفته هورمون محرک (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) که یک تری پپتید مترشحه از هیپوفیزالاموس است، روش سودمندی

سالخوردگی ممکنست وجود داشته باشد، ایجاد شده است. همین مطالعات نشان میدهد که میزان متوسط کلیرانس متاپولیکی T3 دردهه سوم و هفتم زندگی یکسان است ولی میزان کل تولید T3 در سالخوردگان ۲۶٪ کمتر از جوانان است (۲۳، ۲۲). در همین مطالعات میزان تبدیل T4 به T3 پس از تجویز تیر و کسین خوراکی در سالخوردگان کمتر از جوانان بوده است.

اشاره باین نکته نیز ضرور است که در جریان متاپولیسم T4 در نسوج محیطی T3 واژگونه (Reverse T3؛ rT3) نیز بوجود میآید (۳۳، ۳۵). در حالیکه T3 چندین بار قوی‌تر از T4 است ولی T3 واژگونه‌اصولاً فاقد فعالیت است. مطالعه‌درباره متاپولیسم 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 هیپوتalamوس و TSH هیپوفیز انجام می‌پذیرد. هورمون‌های TSH تیروئید باعث وقفه ترشح TSH و همچنین وقفه ترشح TSH پس از تحریک با TRH می‌گردند. بنظر میرسد که کلیه پدیده‌های کنترل کننده کار تیروئید در سطح هیپوفیز قدامی است. بنابراین هیپوفیز قدامی گیرنده فوق العاده حساسی است که بر کفایت ساختن و ترشح هورمون‌های تیروئید با توجه به احتیاج نسوج محیطی نظارت می‌کند. در نتیجه مختصر کاهش میزان هورمون‌های تیروئید باعث افزایش TSH سرم و افزایش بیش از حد 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 هورمون‌های تیروئید در جریان سالخوردگی را اثبات نماید.

بیماری‌های تیروئید در سالخوردگی:

وفور، مظاهر بالینی و نمایی بیماری‌های تیروئید ممکنست با افزایش سن تغییر یابد. در زیر خلاصه‌ای از این بیماریها ذکر می‌شود.

پرکاری تیروئید:

سندرم پرکاری تیروئید (هیپرتیروئیدیسم) ممکنست در هر سنی بوجود آید ولی بیماری‌های اصلی که باعث ایجاد این سندرم می‌شوند، در سنین مختلف ممکن است متفاوت باشند. بیماری 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 سالخوردگان ممکنست گواتر کوچکتر بوده و یا موجود نباشد. در ۲۰٪ موارد پرکاری تیروئید سالخوردگان

سالخوردگی با تایع مبهمی همراه است. بعضی از محققان (۱۷، ۱۶) بر این عقیده‌اند که T4 سرم شبیه ید وابسته به پرtein (Protein Bound Iodine، PBI) با افزایش سن تغییر نمی‌یابد ولی مطالعات دیگر نشان داده است که غلطت T4 یا PBI در سالخوردگان حدود ۲۰٪ کاهش می‌یابد (۲۲، ۱۸). بررسی دیگری نشان میدهد که این کاهش بیشتر در زنان دیده می‌شود (۷). مطالعات مربوط به متاپولیسم T4 در نسوج محیطی مرد نشان داده است که میزان کلیرانس متاپولیکی T4 با افزایش سن بطور تدریجی کاهش می‌یابد، بگونه‌ایکه دردهه نهم زندگی بحدود نصف مردان جوان تا میان سال میرسد (۴، ۲۳، ۲۵). در نتیجه میزان تولید T4 در مردان سالخوردگه نیز باید بهمین نسبت کاهش یابد.

طرح مطالب بالا این سوال را بدنبال می‌آورد که چرا با افزایش سن، کلیرانس متاپولیکی T4 کاهش می‌یابد؟ با توجه به مکانیسم‌های پیش‌گفته، جواب را باید در تغییراتی که به چسبیدن تیر و کسین به پروتئین‌ها و یا مکانیسم‌های داخل سلولی مسئول انعدام T4 وابسته است جستجو کرد. باید توجه داشت که غلطت پروتئین اصلی ناقل T4 (TBG) در دوران سالخوردگی تغییر قابل ملاحظه‌ای نمی‌کند و یا مختصر کاهش می‌یابد (۲۰، ۲۶) و غلطت T4 آزاد سرم نیز ثابت باقی مانده و یا مختصر کاهش می‌یابد (۷، ۱۷، ۲۰، ۲۶). با این دلایل مشهود بنظر میرسد که کاهش میزان کلیرانس متاپولیکی T4 و میزان زوال این هورمون (Disposal Rate) در دوران سالخوردگی رابطه واضحی با اختلال متاپولیسم داخل سلولی این هورمون دارد. سوال اصلی در اینست که آیا تعویق در متاپولیسم T4 نتیجه کاهش متاپولیسم ناشی از سالخوردگی است؟ این احتمال با توجه باینکه متاپولیسم T4 در کم کاری تیروئید بتأخیر می‌افتد و در پن کاری تیروئید تشیدید می‌یابد (۲۷)، تقویت می‌شود. ازسوی دیگر ممکن است این سوال 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 فعل بشمار میرود مسئول نقصان متاپولیسم سالخوردگان است؟ با توجه باینکه بخش عمده T3 از تغییر T4 در نسوج محیطی بوجود می‌آید نظریه دوم تقویت می‌شود.

بررسی‌های اخیر نشان داده است که غلطت T3 سرم بطور پیش‌روندگای در افراد بظاهر سالم با افزایش سن کاهش می‌یابد (۱۲، ۱۹، ۲۱، ۲۲، ۲۸، ۲۹). غلطت T3 سرم در جریان بی‌غذائی (۳۰، ۳۲) و بیماری‌های عمومی حاد و مزمن یا استرس کاهش می‌یابد (۱۷، ۳۳) و این احتمال را پیش‌می‌آورد که آیا کاهش T3 که در دوران پیری گزارش شده مربوط به سالخوردگی طبیعی است و یا بعلت بیماری‌هایی که در دوران

شایع است و باین مناسبت اندازه گیری T3 بر روی ایمونو اسی در تشخیص این بیماری اهمیت ویژه پیدا می‌کند. بسیاری مواقع پر کاری تیروئید رنج می‌برد. ولی غلظت T4 و Srm متوجه پر کاری تیروئید است و با در حد بالای طبیعی است. در بیماران مسن هر اس از انجام T3 Suppression Test بعلت اضافه شدن اثر هورمون تیروئید که برای انجام این آزمون تجویز نمی‌شود وجود دارد. خوشبختانه با درست قرار گرفتن TRH و تجویز آن میتوان وجود پر کاری تیروئید خفیف را با ثبات رسانید که در این صورت تجویز TRH باعث افزایش TSH سرم نمیگردد.

از نظر درمانی تجویز ید رادیواکتیو مؤثرترین نحوه درمانی پر کاری 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 نیمن 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 گرهای چندگرهای و یا آدنوم خوش خیم پر کار تظاهر 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 عمل جراحی بستگی به وجود بیماریهای ذمینه‌ای 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. بدینه ای از قبیل خواب آلودگی، یبوست، عدم تحمل بدسرما، مختصر کاهش فعالیت روانی و خشکی پوست که در جوانان سالخوردگی ایجاد می‌شود ممکنست باهیپو تیروئیدیسم خفیف اشتباه شود و بهمین دلیل علائم کم کاری خفیف تیروئید گاه نزد سالخوردگان با اغماس پزشک و عدم 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، زمان دیوی، اختلال ناشی

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

بیماری چشمی مشخص بیماری گرا و همراه با اگزوفتالموس حقیقی، تغییرات آماسی ملتحمه و غدد اشکی، فلنج عصب حرکتی چشم (سومین زوج مغزی) و از این قبیل در بیماران سالخوردگان 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 پر کاری تیروئید نشانه‌های متفاوتی نشان میدهند. گاه این بیماران فقط بایک نشانه قلبی مراجعت می‌کنند و این احتمالاً باین علت است که تأثیر مستقیم هورمون‌های تیروئید روی قلب باعث افزایش کار قلب، افزایش متabolism نسوج محیطی و نیاز بدکار بیشتر برای از دست دادن گرما می‌گردد. تنگ نفس وضعف مفرط وجود دارد. اگرچه گاه زمینه قبلی بیماری قلبی وجود دارد ولی مسلم آنست که پر کاری تیروئید ممکن است در غایب بیماری قلبی. زمینه‌ای برای نارسانی قلب گردد. لرزش (Fibrillation) دهلیزی در افراد مسن تر شایع است. ۰.۱٪ لرزش‌های دهلیزی بی علت معلوم بعلت همین تیروئیدیسم است. در سالخوردگان ممکنست این لرزش قلبی باریتم خیلی تند همراه نباشد. مقاومت نسبت به داروی دیزیتالین و درمان‌های دیگر نارسانی قلب و لرزش دهلیزی ممکنست هشدار دهنده وجود همین تیروئیدیسم باشد. گفته می‌شود انفارکتوس قلبی در سالخوردگان مبتلا به همین تیروئیدیسم شایع نیست (۴۲).

کاهش وزن شدیداً گرچه در سالخوردگان شایع نیاشد ولی ممکن است همراه با بی اشتیاقی و یبوست باشد و پزشک را بفکر وجود سرطان اندازد. سالخوردگان مبتلا به پر کاری تیروئید بهمین کمتری نسبت به جوانان تحرک لرزش نشان میدهند و همین تیروئیدیسم از نوع بی تفاوت (Apathetic) اصولاً بیماری سالخوردگان است. این نام بعلت وجود علامت اصلی «بی فعالیتی» انتخاب شده است. این بیماران بی فعالیت، افسرده و مبتلا به بیماری هم‌زمان بمنظور میرسند.

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

مورد بررسی قرار داد.

انواع بافتی و سیر بیولوژیکی سرطان‌های تیروئید با افزایش سن تغییر می‌کند (۴۴). سرطان پاپیلر با فوریتی 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). سرطان‌هایی که بیشتر از نسج فولیکولر بوجود آمد، بیشتر در دهه پنجم و ششم و سرطان آناپلاستیک تیروئید نیز در دهه ششم به بالا دیده می‌شود. این سرطان با سیر سریع و مقاستازه‌ای غدد لنفاوی و دور دست همراه است. اگرچه آمار دقیقی هنوز در مورد شیوع این سرطان‌ها در ایران تهیه نشده ولی نویسنده‌چندین مورد سرطان آناپلاستیک را بین دهه چهارم و پنجم زندگی مشاهده کرده است.

از کاهش تهویه ریه بعلت کم کاری تیروئید ممکنست بساعت بروز نارسائی تنفسی گردد.

استفاده از اندازه گیری T4 و TSH سرم کمک قابل توجهی به تشخیص مینماید.

گواه گره‌ای و سرطان تیروئید:

همانگونه که شرح آن گذشت وفور گواه سمعی گره‌ای و شیوع نوع غیر سمعی آن در دوران سالخوردگی افزایش می‌باید (۴۲). معاینه دقیق میکروسکوپی گره‌های یگانه تیروئید این نکته را آشکار می‌کند که این گردها نیز نوعی از گواه گره‌ای هستند. گواه گره‌ای در این احتمالاً بعلت زمینه کمبود ید نسبتاً شایع است. خطر سرطان در گره تیروئید سالخوردگان نسبت بدجو انان کمتر است. با استفاده از روش نمونه برداری تیروئید با سوزن (۴۳) نیز میتوان گردهای 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 iodine metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol. (Kbh.). 79: 60, 1975.
- 8- Oddie, T. H., Myhill, J., Pirnique, 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.: Seunesence et fonction thyroïdiennes. Ann. Endocrinol. (Paris), 30: 598, 1969.
- 10- Scaviga, B., Lemarchand - Beraud, T., and Vanotti.: Problèmes 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 geschlechtsabhängigem 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 triiodothyronine 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 triiodothyronine 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 turnover 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- Litman, 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., Mazzaferrri, 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 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- Sandrs, 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.