

HIPOTIREOZA – DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE DILEME

Sažetak: Uobičajene referentne vrednosti za TSH su od 0.4 do 4.0 mU/L. Međutim, 95 % zdrave populacije ima koncentraciju TSH manju od 2.6 mU/L. Stoga je predloženo je da se opseg referentnih vrednosti za TSH promeni, na 0.4 do 2.5 mU/L. Svi eksperti se ne slažu sa potrebom promene referentne vrednosti, mada prihvataju da bar polovina subjekata sa koncentracijom TSH između 2.5 i 4 mU/L ima tiroidnu disfunkciju.

Kriterijumi za lečenje subkliničke hipotireoze su vrlo raznoliki. Neki autori zastupaju da subkliničku hipotireozu ne treba lečiti dok ne dođe do pada koncentracije FT4. Drugi smatraju da treba uzeti u obzir i koncentraciju TSH i prisustvo antiTPO antitela. Ukoliko je TSH veći od 10 mU/L, ili ukoliko su prisutna antiTPO antitela, treba uvesti supstituciju.

Negro i saradnici su trudnicama sa pozitivnim antiTPO antitelima i normalnom tiroidnom funkcijom uveli terapiju tiroksinom tokom rane trudnoće. U poređenju sa trudnicama sa antiTPO antitelima koje nisu lečene tiroksinom, ishod trudnoće u lečenih trudnica bio je značajno bolji, što se manifestovalo smanjenim brojem pobačaja i pre-vremenih porođaja. U trudnoći treba koristiti specifične referentne opsege za TSH i FT4. U svakom slučaju treba agresivno dijagnostikovati hipotireozu u trudnoći, naročito kod trudnica sa drugim autoimunim bolestima ili simptomima hipotireoze.

Abstract: Usual TSH reference values are 0.4 to 4.0 mU/L. However, 95% of the reference population have TSH level less than 2.6 mU/L. Therefore, it has been suggested that the reference range should be 0.4 to 2.5 mU/L. There is no consensus regarding the new reference range, but it seems that at least half of the subject with TSH level between 2.5 and 4 mU/L have thyroid dysfunction.

Subclinical hypothyroidism treatment criteria are very variable. Some authors propose that subclinical hypothyroidism should be treated only when FT4 level drop. Others consider both TSH concentration and antiTPO antibodies presence. If TSH is over 10 mU/L, or if antiTPO antibodies are present, thyroxine treatment should be commenced.

Negro and co-workers treated euthyroid antiTPO positive pregnant women with thyroxine. Comparing with the non-treated women, treatment influenced obstetric outcome, resulting in significantly smaller number of abortions and preterm deliveries. Specific TSH and FT4 pregnancy reference ranges should be used. Anyhow aggressive hypothyroidism case finding is necessary in pregnancy, especially in females with autoimmune diseases or hypothyroidism symptoms.

Hipotireoza je bolest koja se naizgled lako dijagnostikuje i leči. Uprkos tome, danas se vode brojne diskusije o problemima na koje se nailazi prilikom susreta sa ovom bolešću. Od mnogih gorućih pitanja u savremenoj tireoidologiji izdvojio bih pitanja referentnih vrednosti za TSH, „screening-a“ na hipotireozu, dijagnostike i terapije subkliničke hipotireoze i hipotireoze u trudnoći.

Uobičajene referentne vrednosti za TSH su od 0.4 do 4.0 mU/L. Međutim, 95 % zdrave populacije ima koncentraciju TSH manju od 2.6 mU/L. Kada su isključeni subjekti sa pozitivnim tiroidnim antitelima i porodičnom istorijom tiroidne bolesti iz normalne grupe ispitanika opseg referentnih vrednosti postaje 0.4–2.5 mU/L. Ovi podaci su podstakli neke autore da predlože da se

opseg referentnih vrednosti za TSH promeni, i to upravo na ove vrednosti, odnosno 0.4 do 2.5 mU/L (1;2). Ukoliko se posmatraju rezultati NHANES III studije vidi se da se mediana koncentracije TSH ne menja sa starosti, kao ni donja granica opsega, ali da gornja granica raste. Prevalencija TPO antitela takođe značajno raste sa starenjem (3). Drugim rečima, učestalost tiroidne disfunkcije raste, što daje za pravo ovim autorima. Međutim, svi eksperti se na slažu sa potrebom promene referentne vrednosti, ali i čak i oni koji se ne slažu prihvataju da bar polovina subjekata sa koncentracijom TSH između 2.4 i 4 mU/L ima tiroidnu disfunkciju (4).

S obzirom na povećanu učestalost kliničke i subkliničke tiroidne disfunkcije sa starenjem i na uticaj hipotireoze na opšte zdravstveno stanje predloženi su različiti pristupi screening-u. Otvorena su dva problema i to rutinski pregled opšte populacije i pregled žena koje su trudne ili planiraju da ostanu trudne. Što se tiče pregleda opšte populacije stavovi su veoma različiti. American thyroid association predlaže da se prate i muškarci i žene stariji od 35 godina na svakih 5 godina (5). American association of clinical endocrinologists kao i American Academy of Family Physicians predlažu screening svih osoba starijih od 60 godina (6). Nasuprot tome, American College of Physicians predlaže samo ispitivanje kod osoba suspektnih na hipotireozu (7). Uprkos ovako raznolikim stavovima skorašnji konsenzus je da treba vrlo agresivno tražiti obolele, ali da se za sada ne preporučuje opšti screening (8). Nasuprot tome, screening tokom trudnoće se preporučuje (8).

Jedan od najinteresantnijih problema je pitanje subkliničke hipotireoze. Ispoljena hipotireoza dovodi do značajnih promena u funkciji kardiovaskularnog sistema. Najvažnije promene su povećanje vaskularne rezistencije, smanjenje frekvencije i pad minutnog volumena (9). Skorašnja meta analiza je pokazala da subklinička hipotireoza predstavlja faktor rizika za nastanak koronarne bolesti (10). Slične rezultate je pokazala i Rotterdamska studija (11). Međutim, skorašnja studija Cappola i saradnika nije pokazala povezanost kardiovaskularne bolesti i subkliničke hipotireoze (12). Osim toga, velika analiza Surksa i saradnika nije pokazala definitivnu povezanost subkliničke hipotireoze i kognitivnih i kardiovaskularnih poremećaja (13). Upravo zbog toga, kriterijumi za lečenje subkliničke hipotireoze su vrlo raznoliki. Neki autori zastupaju da subkliničku hipotireozu ne treba lečiti dok ne dođe do pada koncentracije FT4 (14). Međutim, drugi smatraju da treba uzeti u obzir i koncentraciju TSH i prisustvo antiTPO antitela. Ukoliko je TSH veći od 10 mU/L, ili ukoliko su prisutna antiTPO antitela, bez obzira na novo TSH treba uvesti tiroksin (15). Međutim, treba imati u vidu da je normalan opseg koncentracije tiroidnih hormona za pojedinca mnogo uži nego normalan opseg za populaciju. Stoga, koncentracija tiroidnih hormona ili TSH koja je u normalnom opsegu za populaciju može da bude daleko izvan odgovarajućih vrednosti za jedinku (16).

Poseban problem je pitanje hipotireoze u trudnoći, kao i značaja antitiroidnih antitela u trudnoći. Negro i saradnici su trudnicama sa pozitivnim antiTPO antitelima i normalnom tiroidnom funkcijom uveli terapiju tiroksinom tokom rane trudnoće. U poređenju sa trudnicama sa antiTPO antitelima koje nisu lečene tiroksinom, ishod trudnoće i lečenih trudnica bio je značajno bolji, što se manifestovalo smanjenim brojem pobačaja i prevremenih porođaja. Longitudinalno praćenje koncentracije TSH u trudnica sa antiTPO antitelima pokazalo je značajan porast TSH i pad FT4 posle dvadesete nedelje gestacije. TSH na kraju gestacije bio je 2.1 ± 0.6 mU/L u antiTPO negativnih žena, a 3.5 ± 0.7 mU/L kod antiTPO pozitivnih trudnica. Ovo je protumačeno kao razvoj hipotireoze u ovoj grupi žena (17).

Svi navedeni problemi se svode na problem referentnih vrednosti. Ipak, treba istaći napomenuti reči upozorenja iz skorašnjeg britanskog vodiča: „Sve numeričke vrednosti treba smatrati za tipične vrednosti, a ne za apsolutne kriterijume“ (18). Stoga se može reći da su referentne vrednosti pomoć u odlučivanju o tiroidnom statusu, i to pomoć koju treba inteligentno koristiti. U trudnoći treba koristiti specifične referentne opsege, a treba imati u vidu i prisustvo antiTPO antitela (19). U svakom slučaju treba agresivno dijagnostikovati hipotireozu u trudnoći, naročito kod trudnica sa drugim autoimunim bolestima ili simptomima hipotireoze, i hipotireozu treba što ranije supstituisati. U screening-u treba se oslanjati na simptome na koje se žali pacijent, kao i na labo-

ratorijske rezultate. Kod pacijenata sa povećanim vrednostima TSH treba odrediti i antiTPO anti-tela. U pacijenata sa naglo nastalom demencijom treba misliti i na Hashimoto encefalopatiju. I napokon, ne treba zaboraviti da za ekvilibriranje TSH treba da prođe oko 6 nedelja, te je FT4 bolji pokazatelj u periodima početka bolesti ili otpočinjanja i promene terapije (20).

Literatura

1. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid* 2005; 15(9):1035-1039.
2. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5483-5488.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499.
4. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5489-5496.
5. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(11):1573-1575.
6. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8(6):457-469.
7. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; 129(2):141-143.
8. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):581-585.
9. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344(7):501-509.
10. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119(7):541-551.
11. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(4):270-278.
12. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295(9):1033-1041.
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228-238.
14. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 2004; 291(2):239-243.
15. Owen PJ, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(6):257-261.
16. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1068-1072.
17. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2587-2591.

18. The association for clinical biochemistry, British thyroid association, British thyroid foundation. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. http://www.british-thyroid-association.org/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf . 2006. 6-12-2006.
19. Dashe JS, Casey BM, Wells CE et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106(4):753-757.
20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5):1283-1292.