
Jelica Bjekić-Macut*, Božo Trbojević

UČESTALOST DRUGIH ENDOKRINIH POREMEĆAJA U HIPOTIROIDIZMU

Sažetak: Hipotiroidizam predstavlja stanje snižene proizvodnje, poremećene raspodele ili izostanka dejstva tiroidnih hormona. Klinička dijagnoza hipotiroidizma nije uvek jednostavna zbog nespecifičnosti kliničkih manifestacija. Određivanje TSH u serumu predstavlja test prve linije za dijagnozu hipotiroidizma. Cilj rada je bio da se utvrdi prisustvo drugih endokrinih oboljenja i poremećaja u bolesnika sa supkliničkom (nivo TSH od 5 do 10 mIU/l) ili kliničkom (TSH veći od 10 mIU/l) formom hipotiroidizma. Analizirano je 50 bolesnika (35 sa kliničkom hipotireozom i 15 sa supkliničkom formom bolesti). Kod svih bolesnika su utvrđeni antropometrijski podaci (starost, pol, telesna težina i visina, indeks telesne mase, arterijski krvni pritisak i puls) i klinički znaci hipotireoze (kožne promene, poremećaj menstrualnog ciklusa). Iz uzorka krvi na tašte određivani su FT4, sTSH, glikemija, lipidi, jonizovani kalcijum, PTH, kortizol, ACTH, prolaktin, gonadotropini, estradiol u žena u reproduktivnom periodu i testosteron kod muškaraca. Kožne promene bile su retko zastupljene. Oligomenoreja je bila češće prisutna u supkliničkoj hipotireozu, a menopauza u kliničkoj formi bolesti. Vrednosti krvnog pritiska su bile normalne kod svih bolesnika. Kod bolesnika sa kliničkom hipotireozom u odnosu na bolesnike sa supkliničkom formom bile su više vrednosti TSH (19.5 ± 5.7 vs. 5.9 ± 0.3 mIU/l) i viša doza primenjivanog L-tiroksina (81.2 ± 4.6 vs. 21.4 ± 3.5 µg/dan). Poremećaj glikoregulacije bio je prisutan kod 18% bolesnika. Ukupni holesterol i LDL je bio statistički neznačajno viši kod bolesnika sa hipotiroidizmom u odnosu na supkliničku formu bolesti, dok se vrednosti FT4, kalcijuma, PTH, kortizola, ACTH, gonadotropina, estradiola i testosterona nisu razlikovale među grupama. Ukazano je na proaterogenu povezanost nivoa estradiola i triglicerida kod žena sa kliničkom formom bolesti.

Ključne reči: hipotireoza, supklinička hipotireoza, TSH, FT4, endokrini poremećaji.

¹ Mr sc. med dr Jelica Bjekić-Macut, endokrinolog, KBC „Bežanijska kosa“, Autoput bb, 11080 Beograd; e-mail: jbjekic@yahoo.com

Uvod

Hipotiroidizam je stanje nastalo zbog snižene proizvodnje, poremećene raspodele ili izostanka dejstva tiroidnih hormona (1). Hipotiroidizam se može pojaviti od intrauterinog perioda pa do dubokog senijuma, i to kao supklinički ili blagi, i klinički ili manifestni hipotiroidizam (1, 2). Nedavne skandinavske studije su ukazale da se incidenca manifestnog hipotiroidizma kreće od 32 do 156/100.000 bolesnika-godina u zavisnosti od zemlje i starosne dobi ispitanika (3). Za razliku od klinički manifestnog hipotiroidizma, prevalenca supkliničkog hipotiroidizma iznosi 4 do 8.5%, sa porastom do 20% kod žena starijih od 60 godina (4). Studija Dieza i Iglesiasa je analizirala tok supkliničkog hipotiroidizma i pokazala da kod 26.8% bolesnika dolazi do razvoja manifestnog hipotiroidizma, dok je kod 37.4% bolesnika došlo do normalizacije TSH (5).

Hronični autoimunski tiroiditis ili Hashimotov tiroiditis predstavlja danas najčešći uzrok stečenog hipotiroidizma. Bolest je preko sedam puta češća u žena nego u muškaraca, i sa incidencom koja raste sa starošću. Bolest ima nasledni karakter čija priroda još uvek nije rasvetljena (6).

Dok u kliničkoj hipotireozii, pored postojanja znakova i simptoma bolesti, postoji povećan TSH i sniženi tiroksin (T_4) i trijodtironin (T_3), supklinička hipotireoza se karakteriše povećanom koncentracijom TSH uz normalan ukupni ili slobodni T_4 i T_3 . Zbog toga jasno proističe da TSH predstavlja osnovu za dijagnozu supkliničke hipotireoze. Populacione studije su pokazale da se uobičajeni referentni opseg za TSH kreće od 0.4 do 4 mU/l (7), dok neki autori smatraju da gornja granica referentne koncentracije serumskog TSH ne treba da prelazi 2.5 mU/l (8).

Poremećaji metabolizma lipida predstavljaju značajnu posledicu hipotireoze. Pokazano je da u supkliničkoj hipotireozii supstitucija tiroksinom smanjuje ukupan holesterol i LDL holesterol, a da ne utiče na HDL holesterol i trigliceride. Smatra se da je nivo TSH veći od 10 mU/l udružen sa neželjenim efektima na metabolizam lipida, što nije jasno pokazano za nivo TSH između 4 i 10 mU/l (4, 9). Poremećaji elektrolita u hipotiroidizmu su česti ali obično blagi. Najčešće zapaženi poremećaj elektrolita u hipotiroidizmu je hiponatremija u kojoj poremećaj ekskrecije vode ispoljava primarne efekte nedostatka tiroidnih hormona na bubrežnu i hipofiznu funkciju (2). Poznato je da kod bolesnika sa hipotiroidizmom postoji oštećen odgovor kortizola tokom testa insulinske hipoglikemije (10). Kod žena hipotiroidizam može biti udružen sa ovulatornom disfunkcijom (11), a kod muškaraca može da uzrokuje erektilnu disfunkciju i gubitak libida (12).

Uzimajući u obzir navedene činjenice o važnosti tiroidnih hormona u metaboličkim procesima i ulozi u funkcionisanju endokrinih osovina, cilj ovog rada je bio da se utvrdi prisustvo drugih endokrinih poremećaja u bolesnika sa supkliničkom ili kliničkom formom hipotiroidizma.

Materijal i metode

Kliničke karakteristike grupe ispitanika

Studijom je obuhvaćeno 50 bolesnika koji su se javili na ambulantni endokrinološki pregled u Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”. Bolesnici su upućivani na pregled zbog sumnje na postojanje supkliničkog ili kliničkog hipotiroidizma, ili zbog potrebe redovne kontrole i usklađivanja terapije već postojećeg supkliničkog ili kliničkog hipotiroidizma.

Za definisanje supkliničkog hipotiroidizma je, uz prisustvo kliničkih znakova i simptoma, korišćen nivo TSH od 5 do 10 mIU/l. U definisanju kliničkog hipotiroidizma služio je nivo TSH veći od 10 mIU/l.

Kod svih ispitanika su utvrđivani podaci o polu, starosti, telesnoj težini, telesnoj visini, izračunavan indeks telesne mase (ITM), određivane vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska (sistolni KP i dijastolni KP) u sedećem položaju na nivou kubitalne fose, i određivan puls. Od kliničkih karakteristika hipotiroidizma, praćeno je da li su prisutne promene na koži (suvoća, promena turgora ili elasticiteta), a kod žena izmene u menstrualnoj regularnosti (oligomenoreja ili amenoreja) ili menopauza.

Određivanje biohemijskih i hormonskih parametara

Kod svih bolesnika su iz uzorka krvi na tašte određivani biohemijski i hormonski parametri. Glikemija (mmol/l) je određivana enzimskim UV testom (metod sa heksokinazom), proizvođača Beckman, SAD. Holesterol (mmol/l), HDL holesterol (mmol/l) i trigliceridi (mmol/l) su određivani enzimskim kolor testom proizvođača Beckman, SAD. LDL holesterol (mmol/l) je određivan kalkulacijskom metodom po Friedwald-u. Jonizovani kalcijum (mmol/l) je određivan upotrebom jon selektivne elektrode, AVL 9180 Electrolyte Analyzer proizvođača Roche-Diamond Diagnostics, Nemačka. FT₄ (pmol/l), antimikrozomalna antitela (anti TPO At, IU/l), antitireoglobulinska antitela (anti Tg At, IU/l), PTH (pg/ml) i testosteron (ng/ml) su određivani metodom elektrohemiluminiscencije proizvođača Roche, Nemačka. TSH (mIU/l), kortizol (nmol/l), ACTH (pg/ml), FSH (mIU/l), LH (mIU/l), prolaktin (mIU/l), C-peptid (ng/ml), insulin (IU/ml) i estradiol (pg/ml) su određivani metodom elektrohemiluminiscencije proizvođača DPC-Siemens, Germany. Antiovarijalna antitela (IU/ml) su određivana ELISA metodom proizvođača Bioserv Diagnostics, Nemačka.

U proceni glikemijskog statusa učinjena je kategorizacija glikemije na vrednosti između 6.0 i 6.9 mmol/l, i preko 7.0 mmol/l. U proceni insulinske osetljivosti korišćen je homeostatski model ili HOMA indeks, koji je izračunavan iz vrednosti insulina i glikemije (13).

Statistička analiza

Sva izračunavanja su urađena uz pomoć standardnog programskog paketa SPSS (v.10.0.1) na personalnom računaru. Kontinuirane varijable su prezentovane kao srednja vrednost \pm standardna greška (standard error, SE) u tekstu i u tabelama. U statističkoj analizi podataka korišćen je t-test, ANOVA i Spearman-ov koeficijent korelacije za kvantifikovanje korelacija među varijablama. Statistički značajnom je smatrana vrednost $P < 0.05$.

Table 1. Biochemical and hormonal characteristics of the whole group of patients and related to the type of hypothyroidism

	Whole group	Subclinical hypothyreosis (n=15)	Clinical hypothyreosis (n=35)	P (subclinical vs. clinical hypothyreosis)
Age (years)	53.4 \pm 2.2	48.2 \pm 5.0	55.7 \pm 2.2	0.114
Weight (kg)	79.2 \pm 2.6	79.3 \pm 6.3	79.2 \pm 2.7	0.982
BMI (kg/m ²)	28.8 \pm 0.8	28.0 \pm 1.9	29.2 \pm 0.9	0.569
Systolic BP (mmHg)	127.2 \pm 2.4	125.0 \pm 5.8	128.0 \pm 2.5	0.581
Diastolic BP (mmHg)	80.9 \pm 1.1	79.6 \pm 2.3	81.4 \pm 1.3	0.482
Puls (heart beats per min)	68.6 \pm 1.7	71.1 \pm 3.6	67.6 \pm 1.9	0.363
Dose L-thyroxin (μ g/day)	70.8 \pm 5.3	21.4 \pm 3.5	81.2 \pm 4.6	<0.0001

Table 2. Biochemical and hormonal characteristics of the whole group of patients and related to the type of hypothyroidism

	Whole group	Subclinical hypothyreosis (n=15)	Clinical hypothyreosis (n=35)	P (subclinical vs. clinical hypothyreosis)
Glucose	5.7 \pm 0.2	5.6 \pm 0.3	5.8 \pm 0.3	0.716
Cholesterol	6.1 \pm 0.2	5.4 \pm 0.3	6.5 \pm 0.3	0.077
HDL cholesterol	1.3 \pm 0.05	1.3 \pm 0.08	1.3 \pm 0.07	0.720
LDL cholesterol	4.0 \pm 0.2	3.5 \pm 0.3	4.3 \pm 0.3	0.107
Triglycerides	1.6 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.1	0.718
Ionized calcium	1.18 \pm 0.007	1.16 \pm 0.01	1.19 \pm 0.007	0.103
FT ₄	13.7 \pm 0.7	14.2 \pm 0.6	13.4 \pm 1.0	0.640
sTSH	15.2 \pm 4.0	5.9 \pm 0.3	19.5 \pm 5.7	0.118
Anti TPO At	522.4 \pm 123.4	346.8 \pm 88.3	596.9 \pm 171.0	0.360
Anti Tg At	1067.9 \pm 345.8	702.4 \pm 362.8	1250.7 \pm 486.8	0.462
Cortisol	462.5 \pm 20.7	481.8 \pm 47.2	454.5 \pm 22.3	0.556

	Whole group	Subclinical hypothyreosis (n=15)	Clinical hypothyreosis (n=35)	P (subclinical vs. clinical hypothyreosis)
ACTH	28.0 ± 2.2	35.0 ± 6.0	25.4 ± 1.9	0.057
FSH	6.7 ± 1.1	6.7 ± 2.0	6.7 ± 1.3	0.993
LH	6.4 ± 1.4	7.9 ± 2.8	4.9 ± 0.9	0.332
PTH	48.1 ± 2.5	41.7 ± 3.6	51.2 ± 3.1	0.073
Prolactin	273.2 ± 15.5	310.5 ± 33.2	255.2 ± 15.9	0.096
Insulin	9.2 ± 1.1	12.7 ± 3.2	7.7 ± 0.7	0.044
C-peptid	0.9 ± 0.08	0.9 ± 0.09	1.0 ± 0.1	0.766
HOMA	2.6 ± 0.3	3.3 ± 0.9	2.2 ± 0.3	0.203
Estradiol	18.4 ± 3.3	13.4 ± 11.5	20.9 ± 0.3	0.351
Testosterone	5.7 ± 1.0	5.5 ± 2.5	5.9 ± 0.3	0.873
Antiovarian At	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.368

Rezultati

Kliničke karakteristike ispitivane grupe bolesnika

Od 50 ispitanika u studiji, 6 (12%) su bili muškarci, a 44 (88%) žene. Kod 15 (30%) bolesnika je postojao supklinički hipotireoidizam, a kod 35 (70%) je bio ispoljen klinički hipotireoidizam. Od svih analiziranih bolesnika sa hipotireoidizmom, 7 (20%) je bilo klinički novodijagnostikovanih, a 12 (34.2%) su bili bolesnici sa hipotireoidizmom nakon učinjene totalne tiroidektomije.

Od ukupnog broja analiziranih bolesnika, kod 10 (20%) su postojale promene na koži tipične za hipotireoidizam. Od ukupnog broja žena, uredan menstrualni ciklus je imalo 7 (14%), neurednost menstrualnog ciklusa 5 (10%), dok su 32 žene (64%) bile u menopauzi. Kada je izvršena analiza ispitivane grupe prema tipu distireoidizma, promene na koži su nađene kod jednog bolesnika (6.7%) u podgrupi bolesnika sa supkliničkom hipotireozom i kod 9 bolesnika (25.7%) u podgrupi bolesnika sa hipotireoidizmom. Kada je analizirana izmenjenost menstrualnog ciklusa, u podgrupi žena sa supkliničkim hipotireoidizmom, dve bolesnice (13.3%) su ispoljile neurednost menstrualnog ciklusa (oligomenoreja), a 6 (40%) je bilo u menopauzi, dok je u podgrupi sa kliničkim hipotireoidizmom kod dve bolesnice (5.7%) postojala neurednost menstrualnog ciklusa (oligomenoreja), a da je 26 bolesnica (74.3%) bilo u menopauzi.

Antropometrijske karakteristike cele grupe bolesnika, kao i u odnosu na tip hipotireoidizma, prikazane su na tabeli 1. Prikazane doze L-tiroksina u tabeli se kod bolesnika sa supkliničkom hipotireozom odnose na dozu leka pri uvođenju terapije, dok je za bolesnike sa kliničkom formom bolesti to bila trenutna doza leka. Kod supkliničke forme bolesti inicijalni terapijski pristup je podrazumevao samo praćenje bolesnika ili primenu malih doza L-tiroksina (12.5 do 25 µg). Odluka o jednom ili

drugom terapijskom pristupu je donošena individualno. Kod kliničke forme bolesti raspon terapijskih doza primenjenog L-tiroksina se kretao od 25 do 150 µg.

Metaboličke karakteristike ispitivanih bolesnika

Biohemijske i hormonske karakteristike cele grupe bolesnika, i u odnosu na tip hipotiroidizma, prikazane su na tabeli 2. Podaci za FSH, LH i estradiol se odnose na žene u reproduktivnom periodu.

Prema učinjenoj kategorizaciji vrednosti glikemije, u celoj grupi bolesnika njih pet (10%) je imalo vrednosti glikemije između 6.0 i 6.9 mmol/l, dok je četvero (8%) imalo vrednosti glikemije preko 7.0 mmol/l, odnosno vrednosti koje se mogu karakterisati kao glukozna intolerancija ili dijabetes; kod jednog pacijenta zabeležena je vrednost glikemije na tašte od 11.7 mmol/l.

Korelacije u podgrupama bolesnika prema tipu hipotiroidizma

U podgrupi bolesnika sa supkliničkim hipotiroidizmom dobijena je značajna pozitivna korelacija između starosti bolesnika i ukupnog holesterola ($r=0.58$, $p=0.029$) i ACTH ($r=0.58$, $p=0.048$); ITM i HOMA ($r=0.64$, $p=0.023$); dijastolnog KP i PTH ($r=0.64$, $p=0.032$); glikemije i ACTH ($r=0.64$, $p=0.023$); FT₄ i testosterona ($r=0.78$, $p=0.021$); testosterona i pulsa ($r=0.86$, $p=0.012$), testosterona i HOMA ($r=0.93$, $p=0.002$).

U podgrupi bolesnika sa kliničkim hipotiroidizmom dobijena je značajna pozitivna korelacija između ITM i dijastolnog KP ($r=0.42$, $p=0.020$), ITM i glikemije ($r=0.40$, $p=0.032$), ITM i triglicerida ($r=0.58$, $p=0.002$), ITM i insulina ($r=0.69$, $p<0.0001$), ITM i HOMA ($r=0.78$, $p<0.0001$); glikemije i triglicerida ($r=0.57$, $p=0.001$); triglicerida i HOMA ($r=0.53$, $p=0.006$); kortizola i ukupnog holesterola ($r=0.51$, $p=0.004$). Značajna negativna korelacija je dobijena između ukupnog holesterola i pulsa ($r=-0.36$, $p=0.049$); HDL holesterola i glikemije ($r=-0.57$, $p=0.001$); triglicerida i estradiola ($r=-0.911$, $p=0.009$); FT₄ i TSH ($r=-0.82$, $p<0.0001$) i FT₄ i anti TPO At ($r=-0.42$, $p=0.027$); TSH i pulsa ($r=-0.39$, $p=0.041$).

Diskusija

Nekoliko studija sprovedenih u Evropskim zemljama sa dovoljnim unosom joda je pokazalo postojanje i do 7 puta češćeg hipotiroidizma kod žena (14–17). Kada se posmatra incidenca hipotiroidizma između regiona iste zemlje, pokazano je da se ona može znatno razlikovati usled različitosti u unosu joda (3). S obzirom na to da su naši pacijenti bili u komparabilnom opsegu godina sa navedenim studijama,

možemo zaključiti da je i kod nas postojala slična zastupljenost hipotiroidizma po polu. Pored toga što je naša grupa bolesnika bila mala, ograničenja studije se odnose na nepostojanje podataka o jednom unosu.

Retke promene na koži kod naših ispitanika mogu se objasniti blagom disfunkcijom tiroideje u slučaju supkliničke forme bolesti, odnosno već lečenim hipotiroidnim stanjem kod kliničke forme bolesti ili nedavno učinjenim hirurškim odstranjenjem štitaste žlezde, a gde se znaci na koži još nisu razvili.

Kod žena u reproduktivnom periodu hipotiroidizam dovodi do promena u dužini menstrualnog ciklusa i količini menstrualnog krvarenja. Promena u količini menstrualnog krvarenja je verovatno uzrokovana estrogenskim probojnim krvarenjem, koje je sekundarno u odnosu na anovulaciju. Neregularnosti menstrualnog ciklusa u hipotiroidizmu mogu doprineti defekti u hemostazi, kao što je snižen nivo faktora VII, VIII, IX i XI (18). Za razliku od ranijih studija koje su ukazivale da se poremećaj menstrualnog ciklusa ispoljava u 56–80% žena (19, 20), istraživanja grčkih autora su ukazala da kod 23.4% hipotiroidnih žena postoji iregularnost menstrualnog ciklusa, od kojih 42.5% imaju oligomenoreju kao i da su poremećaji menstrualnog ciklusa kod hipotiroidnih bolesnica bili 3 puta češći u odnosu na opštu populaciju (21). U objašnjenju ovako velikih razlika u obzir su uzeti genetski i drugi faktori između ispitivanih populacija ili kasnija dijagnoza hipotiroidizma (18). U naših ispitanica sa supkliničkom i kliničkom formom bolesti, oligomenoreja je bila ređe zastupljena (13.3% i 5.7%).

Hipertenzija je značajno češća u hipotiroidnih bolesnika u odnosu na eutiroidne osobe (14.8 vs. 5.5%) (22). Pokazano je da kod žena sa supkliničkom formom bolesti postoje više vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na eutiroidne kontrolne žene (23). Potencijalni mehanizmi, koji bi mogli objasniti nastanak hipertenzije u hipotiroidizmu uključuju povećanje periferne vaskularne rezistencije i vaskularne krutosti (24), odsustvo vazodilatatornog efekta T_3 na glatke mišiće krvnog suda (25) ili postojanje višeg nivoa cirkulišućeg noradrenalina i smanjenog broja beta-adrenergičkih receptora (22). Deficit tiroidnih hormona može biti udružen sa sniženjem stope glomerulske filtracije i protoka krvi kroz bubrege (26). Konačno, pokazano je da hipotiroidne osobe imaju često povećanu telesnu masu ili su gojazne, što dovodi do povišenog krvnog pritiska i povećanog kardiovaskularnog rizika (27). Vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska u naših bolesnika su se kretale u rasponu normalnih vrednosti i nisu se razlikovale između posmatranih podgrupa bolesnika. Međutim, ovakav način procene krvnog pritiska ne predstavlja prosečno dnevno kretanje pritiska i njegove moguće promene u hipotiroidizmu, zbog čega bi postojala potreba za detaljnijom analizom diurnalnog kretanja krvnog pritiska u bolesnika sa hipotiroidizmom.

Prosečne vrednosti TSH bile su više kod naših bolesnika sa kliničkom hipotireozom u odnosu na bolesnike sa supkliničkom formom (19.5 ± 5.7 vs. 5.9 ± 0.3 mIU/l) ali bez postizanja statističke značajnosti. Dobijene više vrednosti TSH kod

bolesnika sa kliničkom hipotireozom odražavaju visoke vrednosti kod novootkrivenih, a nesupstituisanih bolesnika, ili nezadovoljavajuću supstituciju bolesnika sa već ustanovljenim hipotiroidizmom. Kod 70–80% zdravih osoba nivo TSH se nalazi između 0.3 i 2 mIU/l, a u 97% slučajeva on iznosi manje od 5.0 mIU/l. Ako se iz opšte populacije stanovništva izuzmu osobe s povećanim nivoima antitiroidnih antitela, ispostavlja se da u 95% osoba nivo TSH nije veći od 2.5 do 3.0 mIU/l (28). Bez razlike koji gornji limit normale odaberemo, može se reći da je potrebno pažljivije praćenje osoba sa nivoom TSH od 3 do 5 mIU/l, posebno ukoliko postoje i pozitivna antitiroidna antitela. Kod osoba starijih od 70 godina, vrednosti TSH do 6.0 ili čak 7.0 mIU/l, u odsustvu antitiroidnih antitela, ne bi trebalo da budu kriterijum za dijagnozu hipotiroidizma (29). Kod naših bolesnika sa supkliničkim hipotiroidizmom, TSH se kretao između 5 i 6 mIU/l, što predstavlja granične biohemijske kriterijume za ocenu postojanja disfunkcije tiroideje.

Doza primenjivanog L-tiroksina značajno se razlikovala između naših bolesnika sa supkliničkom i kliničkom hipotireozom (21.4 ± 3.5 vs. 81.2 ± 4.6 $\mu\text{g/dan}$). Prosečno primenjivana doza L-tiroksina kod naših bolesnika sa kliničkim hipotiroidizmom iznosila je 1.6 $\mu\text{g/kg}$ telesne težine i odgovarala je preporučenim dozama za starost bolesnika (28). Kod supkliničke forme bolesti se u svakom slučaju preporučuje uvođenje levotiroksina u malim dozama, počevši sa 25 μg dnevno uz kontrolu TSH posle 8 nedelja i zatim prilagođavanjem doze. Neki autori smatraju da se, zbog očekivane progresije tiroidne slabosti, već na početku može primeniti puna terapija nadoknade od 50 do 75 μg dnevno. Kod mladih osoba se zadovoljavajućim smatra postizanje ciljnog TSH u opsegu od 0.3 do 3.0 mIU/l. Nakon postizanja ovih ciljnih vrednosti TSH, naredne kontrole se određuju za 6 i 12 meseci (30).

Vrednosti bazalne glikemije za celu grupu, i kada su pacijenti analizirani prema podgrupama, kretale su se u opsegu normalnih vrednosti i nije bilo razlike između grupa. Međutim, učinjena kategorizacija vrednosti glikemije je ukazala da kod naših bolesnika postoji značajno prisustvo glukoznih poremećaja. Tiroidna bolest je često pridružena tipu 1 i tipu 2 dijabetesa sa prevalencom od 10 do 15%. Pokazano je da snižene vrednosti tiroidnih hormona poboljšavaju insulinom posredovanu raspoloživost glukoze (31). Takođe, pokazano je da bolesnici sa supkliničkim hipotiroidizmom i tipom 2 dijabetesa nisu imali češće ispoljenu dislipidemiju ili koronarnu srčanu bolest (32), kao i da nemaju povećan kardiovaskularni mortalitet u odnosu na bolesnike sa tipom 2 dijabetesa bez supkliničkog hipotiroidizma (33). Nedavno je ukazano da supklinički hipotiroidizam može delovati na smanjenje nekardiovaskularnog mortaliteta u tipu 2 dijabetesa (33). Poremećaj glikoregulacije kod naših bolesnika može se objasniti povećanim indeksom telesne mase i posledičnom insulinom rezistencijom.

Hipotireoza spada među najčešće uzročnike nastanka sekundarne dislipidemije, koja se karakteriše povećanim nivoom holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B, lipoproteina (a) ili triglicerida. Tromsø studija je pokazala udruženost nivoa TSH,

ukupnog holesterola i LDL holesterola, kao i sniženje lipida na primenu levotiroksina u hipotiroidnih bolesnika (34). Čini se da je efekat supstitucije tiroksinom značajan samo u osoba koje imaju koncentraciju TSH preko 10 mIU/l (35). Rotterdamska studija je ukazala da supklinička forma bolesti predstavlja indikator rizika za nastanak ateroskleroze i infarkta miokarda kod starijih žena (36). Supklinička hipotireoza je udružena sa kongestivnim popuštanjem srca (37), ali nije pokazana uzročna povezanost sa nastankom cerebrovaskularnog insulta kod ovih bolesnika (38). U naših bolesnika vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola bile su više u podgrupi sa hipotiroidizmom, dok se vrednosti HDL holesterola i triglicerida nisu razlikovale između podgrupa bolesnika. Analiza odnosa pojedinih lipida ili lipidnih frakcija i drugih kliničkih pokazatelja potvrdila je postojanje poznatog uticaja starosti na nastanak dislipidemije, kao i povezanost telesnog sastava, glikoregulacije i dislipidemije (39, 40).

Vrednosti jonizovanog kalcijuma i paratiroidnog hormona u našoj studiji su bile u opsegu normalnih vrednosti kod obe podgrupe bolesnika. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih autora koji govore da se markeri formiranja i resorpcije kosti kod hipotiroidnih bolesnika, čak i tokom supstitucije tiroksinom, ne razlikuju od eutiroidnih kontrola (41).

Poznato je da tiroidni hormoni učestvuju u regulaciji hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Kao što je ranije pomenuto, u hipotiroidizmu postoji oštećen odgovor kortizola tokom ITT-a (10). Takođe, postoji snižen odgovor kortikosterona na oslobođeni ACTH tokom stimulacije kortikotropin-oslobađajućim hormonom u hipotiroidnih pacova (42). Međutim, kod bolesnika sa primarnim hipotiroidizmom nije pokazana izmenjena funkcija adrenalne osovine (43). U naših ispitanika nije bilo razlika u vrednostima jutarnjeg kortizola i ACTH između dve analizirane grupe, čime se svakako ne može isključiti postojanje drugih funkcionalnih poremećaja.

Pokazano je da dugotrajni hipotiroidizam može biti udružen sa ovulatornom disfunkcijom (11) i u 1 do 3% slučajeva sa galaktorejom (44). Navedeno se objašnjava povećanom produkcijom TRH (45), smanjenim hipotalamusnim prometom dopamina (46) ili mogućim poremećajem pulsatilnosti TSH, koji bi mogao uticati na GnRH pulsni generator i ovulatornu funkciju. Međutim, studija Bals-Pratsch i saradnika je pokazala da supklinički hipotiroidizam ne remeti funkciju hipotalamusnog GnRH pulsni generatora i ne menja normalan izgled LH pulseva u ranoj folikularnoj fazi. Zbog toga se smatra da žene sa supkliničkim hipotiroidizmom i neke žene sa kliničkim hipotiroidizmom mogu imati ovulatorne cikluse i normalnu funkciju žutog tela (47). Kod muškaraca, hipotiroidizam može da uzrokuje erektilnu disfunkciju i gubitak libida (12), kao i sniženje cirkulišućeg testosterona (48). Nedavno je pokazano da kod hipotiroidnih muškaraca sniženje serumskog testosterona može biti uzrokovano manjim preuzimanjem LDL holesterola od strane Leydigovih ćelija, posledičnim sniženjem sinteze progesterona i testosterona, višom stopom konverzije testosterona u estradiol, sniženjem serumskog T_3 i hiperprolaktinemi-
jom (49). Kod naših hipotiroidnih pacijenata nisu dobijene razlike između FSH,

LH, estradiola i testosterona. Međutim, povezanost estradiola i triglicerida kod žena sa kliničkom formom bolesti potvrđuje postojanje proaterogenog stanja kod poremećene tiroidne funkcije (50).

Izjava

Ovaj rad je podržalo Ministarstvo obrazovanja i nauke Republike Srbije, projekat broj 41009.

Literatura

1. Trbojević B., Tiroidna žlezda: Hipotiroidizam. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998:305-344.
2. Larsen PR, Davies TF., Hypothyroidism and Thyroiditis. U: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition. Philadelphia: Saunders, 2003:423-455.
3. Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB et al., Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006;154:21-28.
4. Wilson GR, Curry RW Jr., Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1517-24.
5. Diez JJ, Iglesias P., Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-4897.
6. Utiger RD., Iodine nutrition-more is better. *N Engl J Med* 2006;354:2819-2821.
7. 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;87:489-499.
8. Wartofsky L, Dickey RA., The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-5488.
9. Žarković M., Stojković M., Supklinička hipotireoza. *Acta Clin* 2008;8:113-118
10. Bigos TS, Ridgway CE, Kourides LA, Maloof F., Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:317-322.
11. Del Pozo E, Wyss H, Tollis G, Alcañiz J, Campana A, Naftolin F., Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol* 1979;53:282-286.
12. Kalra S, Kalra B, Nanda G., Dehydroepiandrosterone supplementation in hypothyroidism. *Thy Res Pract* 2006;3:71-75.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
14. Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E et al., Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994; 6:49-54.

15. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55–68.
16. Laurberg P, Bulow PI, Pedersen KM, Vestergaard H., Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake. *Thyroid* 1999;9:33–38.
17. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP., The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:3879–3884.
18. Krassas GE., The male and female reproductive system in hypothyroidism. U: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid, A fundamental and clinical text* (9th Edn). Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005:824-829.
19. Scott JC Jr, Mussey E., Menstrual patterns in myxedema. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:161-165.
20. Goldsmith RE, Sturgis SH, Jacob L, Stanbury JB., The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:846-855.
21. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al., Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655-659.
22. Saito I, Saruta T., Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:379–386.
23. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L., Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421–425.
24. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD., Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004;53:278–279.
25. Ojamaa K, Klember JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6:505–512.
26. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I., Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195–198.
27. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S et al., Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens* 2007;25:993-999.
28. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al., Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
29. Surks MI, Hollowell JG., Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-4582.
30. Fatourechi V., Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:65-71.
31. Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al., Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science* 2003;104:7–15.
32. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM., Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12:622–627.

33. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Rigby AS, Atkin SL., Subclinical hypothyroidism is associated with reduced all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2010;33:e37
34. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y., Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006;260:53-61.
35. Beyhan Z, Ertuk K, Uckaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M., Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *J Clin Investig* 2006;29:505-510.
36. 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;132:270-278.
37. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al., Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-2466.
38. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J., Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36:2302-2310.
39. O'Brien T, Dineen SF, O'Brien PC, et al., Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68:860-866.
40. Pearce EN., Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-456.
41. Sabuncu T, Aksoy N, Arikan E, Ugur B, Tasan E, Hatemi H., Early changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyper- and hypothyroidism. *Endocr Res* 2001;27:203-213.
42. Kamilaris TC, DeBold CR, Johnson EO et al., Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1991;128:2567-2576.
43. Unluhizarci K, Bayram F, Guven M, Kula M, Colak R, Kelestimur F., Cortisol responses to low (1 µg) and standard (250 µg) dose ACTH stimulation tests in patients with primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001;54:699-702.
44. Kleinberg DL, Noel G, Frantz AG., Galactorrhoea: a study of 235 cases. *N Engl J Med* 1977;296:589-600.
45. Scanlon MF, Chan V, Heath M et al., Dopaminergic control of thyrotropin, alpha-subunit, thyrotropin beta-subunit, and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:360-365.
46. Thomas R, Reid RL., Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstet Gynecol* 1987;70:789-798.
47. Bals-Pratsch M, De Geyter Ch, Muller T et al., Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod* 1997;12:896-904.
48. Donnelly P, White C., Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol* 2000;52:197-201.

-
49. Kumar A, Mohanty BP, Rani L., Secretion of testicular steroids and gonadotrophins in hypothyroidism. *Andrologia* 2007;39:253–260.
 50. Petersson U, Kjellstrom T., Thyroid function tests, serum lipids and gender interrelations in a middleaged population. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:183-185.