

B. Trbojević*, S. Savić, Đ. Marina, M. Stojković

DIJAGNOZA HIPOTIROIDIZMA

Sažetak: Hipotiroidizam je sindrom hipometabolizma sa nedovoljnom proizvodnjom ili neadekvatnim dejstvom tiroidnih hormona. Klasifikuje se na osnovu vremena pojavljivanja (kongenitalni ili stečeni), prema mestu na kome se poremećaj dešava (primarni, sekundarni tercijarni i kvaternerni) i prema težini kliničke slike odnosno ispoljavanja (manifestni (klinički) ili blag (subklinički)). Hipotiroidizam može biti prolazan, kada se ispoljava samo kao faza u toku nekih zapaljenskih stanja štitaste žlezde ili tajan. Najčešći uzrok kongenitalnog hipotiroidizma je endemski nedostatak joda. Prolazni hipotiroidizam novorođenčeta može da nastane zbog transplacentnog prenošenja inhibitorskih antitirotropin receptorskih antitela od majke. U odraslih, hipotiroidizam je najčešće posledica hroničnog tiroiditisa ili ablativnih intervencija. Centralni hipotiroidizam (hipofizni i hipotalamusni) posledica je hirurške traume ili neoplazmi ovog područja. Rezistencija na tiroidne hormone je redak nasledni sindrom sa učestalošću od 1: 50 000 živorođenih.

Klinička dijagnoza hipotiroidizma nije jednostavna zbog nespecifičnosti kliničkih manifestacija i suptilnog stepena ispoljavanja hipotiroidizma.

Prvenstveno se postavlja dijagnoza hipometaboličkog sindroma. Posle toga se pristupa dijagnozi uzroka hipotiroidizma. U slučaju dovoljne kliničke sumnje pristupa se laboratorijskoj potvrdi kojom se utvrđuje stepen i priroda hipotiroidizma. Merenje tirotropina u serumu je dijagnostički test prve linije za dijagnozu hipotiroidizma. U osoba sa centralnim hipotiroidizmom nema porasta tirotropina (TSH je nizak, neadekvatno normalan ili samo blago povišen) zbog nemogućnosti da se luči iz hipofiznih tirotrofa ili se luče izoforme molekula TSH. Centralni hipotiroidizam je moguć kada postoje kliničke pojave a nema laboratorijskog dokaza porasta TSH. U kliničkoj praksi najveći izazov u dijagnozi hipotiroidizma su promene tiroidnih hormona i rezultata tiroidnih funkcijskih testova koji se vide u nekim teškim netiroidnim bolestima.

Ključne reči: hipotiroidizam, dijagnoza hipotiroidizma, klasifikacija hipotiroidizma.

*Centar za bolesti štitaste žlezde Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije. Dr Subotića br. 13, 11000 Beograd 011 3639721 E mail: btrbojev@eunet.yu

Definicija i klasifikacija

Hipotiroidizam je *sindrom* hipometabolizma sa nedovoljnom proizvodnjom ili neadekvatnim dejstvom tiroidnih hormona.

Klasifikacija hipotiroidizma je kompleksna. Može da se klasifikuje na osnovu vremena pojavljivanja (kongenitalni ili stečeni), prema mestu na kome se poremećaj dešava (primarni, sekundarni tercijarni i kvaternerni) i prema težini kliničke slike odnosno ispoljavanja (manifestni (klinički) ili blag (subklinički)). Hipotiroidizam može biti prolazan, kada se ispoljava samo kao faza u toku nekih zapaljenskih stanja štitaste žlezde.

Etiologija

Hipotiroidizam nije jedinstvena bolest već je reč o sindromu čiji su uzroci mnogostruki i nekada ne sasvim upoznati. U Tabeli 1 navedeni su najčešći razlozi za pojavu hipotiroidizma.

Kongenitalni hipotiroidizam

Ako se posmatra svet kao celina, najčešći uzrok kongenitalnog hipotiroidizma je endemski nedostatak joda. U područjima sa normalnim snabdevanjem jodom učestalost kongenitalnog hipotiroidizma je oko 1 na 4000 živorođene dece; stanje je dva puta češće u ženske dece i sporadičnog je karaktera u 85% slučajeva (1). U ovim slučajevima hipotiroidizam je posledica tiroidne ageneze ili disgeneze ili poremećaja sinteze hormona zbog dishormonogeneze. Tiroidna disgeneza je nađena u vezi sa mutacijama gena za *PAX8* i tiroidne transkripcione faktore 1 i 2 (*TITF1* i *FOXE1*) (2). Deficit u biosintezi tiroidnih hormona povezan je i sa mutirane gene koji kodiraju tiroidnu peroksidazu, natrijum jodid simporter, pendrin, tiroidnu oksidazu 2 i tiroglobulin. Mnogobrojni urođeni defekti izazivaju prekid sinteze ili sintezu neefikasnog tirotropina među kojima i mutacija gena koji kontrolišu diferencijaciju hipofiznih tirotrofa, receptora za tirotropin oslobađajući činilac, beta lanac tirotropina i receptor za tirotropin (3). Prolazni hipotiroidizam novorođenčeta može da nastane zbog transplacentnog prenošenja inhibitornih anti-tirotropin receptorskih antitela od majke. Retki uzroci hipotiroidizma u novorođenčeta i male dece su hemangiomi koji imaju tako veliku aktivnost dejodinaze 3 da katabolizam tiroksina prevazilazi kapacitet proizvodnje tiroidne žlezde (4). Sindrom urođene rezistencije na tiroidne hormone koji se pripisuje mutaciji gena za beta receptor trijodtironina interferiše sa dejstvom tiroidnih hormona u većini tkiva (5,6).

Stečeni primarni hipotiroidizam

Autoimunski tiroiditis

Najčešći uzrok stečenog hipotiroidizma danas je hronični autoimunski tiroiditis. Bolest je preko sedam puta češća u žena nego u muškaraca sa incidencijom koja raste sa starošću. Bolest ima nasledni karakter čija priroda još uvek nije rasvetljena. Poligenetska osnova autoimunskog tiroiditisa oslanja se na nalaz poveznosti bolesti sa nekoliko lokusa u obolele osobe (7). Uloga autoimunosti u nastanku ovog tiroiditisa pretpostavljena je na osnovu nalaza histološke slike difuzne limfocitne infiltracije tiroidne žlezde, osobine tirociti obolelog da aberantno ekspimiraju antigene II klase MHC neophodne za prezentaciju antigena CD4 T limfocitima specifičnim za tiroidne antigene, nalaza tiroidnih autoantitela u cirkulaciji kao i animalnih modela bolesti izazvanih imunizacijom tiroidnim antigenima (8). Smatra se da jod indukuje pojavu tiroiditisa delovanjem na molekulu tiroglobulina iako tačni mehanizmi delovanja spoljašnjih činilaca tek treba da budu utvrđeni.

Tabela 1. Uzroci hipotiroidizma

Autoimunski limfocitni tiroiditis	U vezi sa snabdevanjem jodom
· Atrofijski tiroiditis	· Nedostatak joda
· Hashimoto tiroiditis (struma lymphomatosa)	· Indukovan jodima Infiltrativni
Posle ablativne terapije	· Reidel-ov tiroiditis
· Radiojod (RAI) terapija	· Skleroderma
· Tiroidektomija Prolazni	· Amiloidoza
· Subakutni tiroiditis	· Hemohromatoza Neonatalni
· Postpartum tiroiditis	/kongenitalni
· Rani postablativni (RAI, subtotalna tiroidektomija) Izazvan lekovima	· Tiroidna ageneza /ektopija
· Tionamidi	· Genetski poremećaji TSH,
· Litijum	TSH receptora, tiroidne peroksidaze,
· Amiodaron	tiroglobulina, pendrin
· Interferon	· Transplacentni prolaz blokirajućih
· Lekovi i supstance koje interferišu sa apsorpcijom tiroksina kod lečenih (soli gvožđa, holestiramin, sukralfat...)	TSH-receptor antitela Centralni
	· Hipofizne ili hipotalamusne bolesti
	Ostali
	· Rezistencija na tiroidne hormone

Kod pacijenata sa autoimunskim tiroiditisom tiroidna žlezda može biti nepalpabilna, difuzno uvećana, neujednačene ali obično čvrste konzistencije, pseudolobularna, uobičajenih kontura ili izrazito asimetrična tako da se pogrešno misli da je nodozno izmenjena. Nekada može biti osetljiva ili čak izrazito bolna. Bolesnici sa autoimun-

skim tiroiditisom su dugo eutiroidni, nekada se zapažaju prolazne epizode tirotoksikozе (ne hipertiroidizma) ali su u odmaklom stadijumu više ili manje hipotiroidni (9). Nalaz antitela prema tiroidnoj peroksidazi u velikoj meri je podrška dijagnoze autoimunskog tiroiditisa u osobe sa karakterističnim kliničkim nalazom: čvrsta, elastična, lobularna struma i hipotiroidizam.

Autoimunski tiroiditis može da nastane u zajednici sa drugim stanjima endokrine insuficijencije, najčešće sa hipoparatiroidizmom, adrenalnom insuficijencijom i hroničnom mukokutanom kandidijazom ili zajedno sa dijabetesom tip 1 i insuficijencijom jajnika (Tabela 2). Pacijenti sa autoimunskim tiroiditisom imaju sklonost ka pojavi drugih organ specifičnih bolesti kao što su vitiligo, atrofijski gastritis, perniciozna anemija, sistemska skleroza i Sjögren-ov sindrom (10).

Drugi uzroci stečenog primarnog hipotiroidizma

U razvijenim delovima sveta najčešći uzrok stečenom primarnom hipotiroidizmu su operativno ili zračno uklanjanje odnosno značajna redukcija mase tiroidnog tkiva. Stečeni primarni hipotiroidizam može nastati i zbog delovanja drugih vidova zračenja (spoljašnje zračenje glave ili vrata zbog malignih bolesti), slučajnog izlaganja zračenju u akcidentima i zbog primene obeleženih globulina u lečenju maligniteta. Toksično oštećenje tiroidne žlezde može nastati posle upotrebe polihalogenisanih bifenila (polibromida ili polihlorida). Galna kiselina u vodotokovima koji spiraju nalazišta uglja može da interferiše sa jodidima i da dovede do hipotiroidizma sa strumom. Perhloratni polutanti mogu izazvati prolazni hipotiroidizam ako dospeju u tokove snabdevanja vodom (11). Infiltracija štitaste žlezde gvoždem može u retkim slučajevima u hemohromatoznih bolesnika da izazove hipotiroidizam (12). Talidomid može izazvati hipotiroidizam nepoznatim mehanizmom. Antiretrovirusni agens stavudin može da dovede do pojave subkliničkog ili manifestnog hipotiroidizma.

Više lekova može izazvati hipotiroidizam interferencijom sa sintezom tiroidnih hormona ili indukcijom pojave tiroiditisa. Litijum karbonat interferiše sa oslobađanjem hormona iz žlezde i dovodi do porasta tirotopina u serumu; oko 10% ovih osoba razvija hipotiroidizam posebno ako imaju i autoimunski tiroiditis (13). Farmakološke količine jodida kao što su one koje se nalaze u amiodaronu ili ekspektoransima mogu da interferišu sa stvaranjem tiroidnih hormona, posebno kada je indukovana i tiroiditis i izazivaju hipotiroidizam (14). Interferon alfa može da podstakne autoimunski proces u štitastoj žlezdi koji se može ispoljiti hipotiroidizmom ili prolaznom tirotoksikozom koji se obično povlače kada se prekine primena leka. Aminoglutetimid inhibiše sintezu tiroidnih hormona i može izazvati hipotiroidizam sa strumom.

Prolazni primarni hipotiroidizam može da se razvije u dva zapaljenska stanja, subakutnom tiroiditisu koji se često zove de Quervain-ov tiroiditis i u limfocitnom tiroiditisu koji se javlja posle porođaja i zato se često naziva posleporođajni tiroiditis. U

Tabela 2. Faktori rizika za pojavu hipotiroidizma

Autoimunska stanja	Lekovi i medicinske intervencije	Hipotalamusni i hipofizni poremećaji
<ul style="list-style-type: none"> · Prethodna Graves-ova bolest, de Quervain'-ov tiroiditis, bezbolni tiroiditis. · Posleporodajni tiroiditis. · Porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti. · Down-ov sindrom. · Turner-ov sindrom. · Lična ili porodična anamneza drugih autoimunskih bolesti. (vitiligo, perniciozna anemija, adrenalna insuficijencija, dijabetes mellitus tip 1, prevremena insuficijencija ovarijuma, celijačna bolest, Sjögren-ov sindrom). · Primarna plućna hipertenzija · Multipla skleroza. · Operacija štitaste žlezde ili drugih organa vrata. 	<ul style="list-style-type: none"> · Primena radioaktivnog joda. · Spoljašnja radioterapija. · Litijum. · Amiodaron. · Aminoglutetimid. · Interferon α. · Talidomid. · Stavudin. · Perhlorat. · Izalaganje polihalogenisanim bifenilima i rezorcinu. · Hpotalamusni ili suprase-larni tumori. 	<ul style="list-style-type: none"> · Anamneza zračenja ili operacija hipotalamusa. · Poremećaji koji mogu izazvati hipotalamusnu disfunkciju – sarkoidoza, hemohromatoza, histiocitoza. · Tumori hipofize. · Znaci drugih hipofiznih deficita. · Znaci selarne mase (glavobolje, bitemporalna hemianopsija ili diplopija). · Anamneza operacije ili radioterapije hipofize. · Anamneza traume glave. · Anamneza vaskularnog oštećenja hipofize. · Anamneza drugih oboljenja koja mogu da izazovu hipopituitarizam – metastaze kancera, limfocitni hipofizitis.

ova dva stanja hipotiroidizam traje nekoliko sedmica do nekoliko meseci i uobičajeno se javlja posle prolazne faze tirotokisikoze koja je posledica mehaničkog oštećenja folikula i nije izraz hiperfunkcije štitaste žlezde (hipertiroidizma). Zbog oštećenja folikula, nekontrolisanog izlaska deponovanih hormona i poremećaja hormonogeneze razvija se sekundarna, hipotiroidna faza. Subakutni tiroiditis je najverovatnije virusno zapaljenje štitaste žlezde sa obično veoma bolnom strumom vrlo neujednačene konzistencije uz sistemske znake viroze. Posleporodajni tiroiditis je danas relativno često stanje koje se javlja u prvoj godini posle porođaja u 5 do 20% žena; retko se javlja u muškaraca ili u žena nevezano sa trudnoćom i porođajem kada se naziva bezbolni ili „nemi” limfocitni tiroiditis. (15). Štitasta žlezda je blago do umereno uvećana, obično diskretno čvršća ali ne tvrda i neujednačene konzistencije, nije osetljiva (16). Većina pacijentkinja se oporavi bez posledica – u preko 85% osoba sa subakutnim tiroiditisom i preko 75% sa bezbolnim, limfocitnim tiroiditisom, terapija levotiroksinom je retko i samo privremeno potrebna.

Primećena je značajna verovatnoća ponovne pojave posleporodajnog tiroiditisa u svakoj sledećoj trudnoći sa produbljenijim metaboličkim poremećajem nego u pret-

hodnoj trudnoći. Zbog toga je neophodno ispitivanje svake trudnice sa anamnezom prethodnog posleporođajnog tiroiditisa jer ubrzan metabolizam tiroksina u graviditetu može da dovede do potrebe za supstitucijom tokom trudnoće (17). Ovo je naročito značajno jer i suptilni poremećaji tiroidne funkcije u graviditetu mogu da imaju posledice na razvoj kognitivnih funkcija deteta.

Centralni (sekundarni i tercijarni) hipotiroidizam

Centralni hipotiroidizam može nastati zbog hipotalamusnog poremećaja u sintezi oslobađajućeg hormona za TSH (TRH), transporta TRH do hipofize ili je posledica poremećaja sinteze tirotropina u hipofizi zbog oboljenja ili povrede hipofiznih tirotrofa. U nekim slučajevima hipofiza sintetise i luči inaktivne izoforme tirotropina koje se razlikuju u stepenu glikozilacije molekule zbog čega se menja njihova biološka aktivnost (18). Najčešći uzroci centralnog hipotiroidizma su hipofizni adenomi ili operativno odnosno zračno lečenje adenoma hipofize (20). Centralni hipotiroidizam može nastati i zbog tumora koji iz okoline prodiru u prostor turskog sedla (meningiomi, gliomi, germinomi) ili hipofizne peteljke, i supraselarnog prostora (kraniofaringiomi, hordomi). Sarkoidoza, hemohromatoza i histiocitoza mogu da utiču na proizvodnju TRH u hipotalamusu. Trauma glave koja izaziva oštećenje hipofizne peteljke može da interferiše sa distribucijom TRH (21). Limfocitni hipofizitis, infekcije, metastaze, infarkti, i retinoid X receptor selektivni ligandi mogu da utiču na funkciju tirotrofa i da izmene sekreciju tirotropina (22).

Rezistencija na tiroidne hormone

Većina klasičnih dejstava tiroidnih hormona ostvaruje se genomskim dejstvom posle vezivanja trijodtironina za jednu od tri izoforme receptora (TR α 1, TR α 1, i TR α 2), koji su svi članovi superporodice nukleusnih receptora. Receptori za trijodtironin imaju domene za vezivanje trijodtironina, vezivanje DNA i spajanje sa tri ostala receptora za trijodtironin odnosno nukleusna receptora (receptor X retinoične kiseline) i stvaraju dimere. Receptori se vezuju za DNA na mestima koja imaju specifičnu orijentaciju parnih elemenata sa specifičnim heksanukleotidnim sekvencama koji su tipično smešteni na 5' regulatornim delovima gena responsivnih na tiroidne hormone (23). Ocenjena prevalenca sindroma rezistencije na tiroidne hormone (TRHs) je 1 prema 50 000 živorođenih i bolest se može otkriti skriningom neonatusa određivanjem TSH i FT4. Sindrom rezistencije na tiroidne hormone se odlikuje smanjenom osetljivošću tkiva na cirkulišuće tiroidne hormone. Osnovna biohemijska odlika sindroma rezistencije na tiroidne hormone je porast nivoa tiroidnih hormona u cirkulaciji i nesuprimovan TSH čime se ispoljava neosetljivost hipotalamo-hipofizno-tiroidne osovine i ona je udružena sa različitim stepenom neosetljivosti drugih, perifernih tkiva. Najčešći nalaz je pal-

pabilna struma i ona se nalazi u 65% osoba, posebno u žena. Struma je obično difuzna dok su nodozne obično recidivne strume posle parcijalne tiroidektomije. Srčana akcija u miru je obično ubrzana dok su neki pokazatelji srčanog rada (udarni volumen, minutni volumen, maksimalni aortni protok) između nalaza u zdravih i hipertiroidnih osoba. Ovo je posledica različite tkivne distribucije rezistencije zbog različite ekspresije mutacija pojedinih receptora za tiroidne hormone.

Kliničke manifestacije

Klinički hipotiroidizam ispoljava posledicu nedostatka efekta tiroidnih hormona bilo zbog apsolutnog nedostatka hormona ili zbog nedovoljnog dejstva tiroidnih hormona. Ako se hipotiroidizam ispolji u toku intrauterinog razvoja ili u ranom postpartumnom periodu posebno je ugrožen razvoj i sazrevanje centralnog nervnog sistema. U odraslih se u većoj meri ispoljava deficit termogeneze i oksidativnog metabolizma na ćelijskom nivou (24). Tiroksin se isključivo proizvodi u štitastoj žlezdi, dok se samo oko 20% trijodtironina stvara neposredno u tiroidnom tkivu. U perifernim tkivima tiroksin se pod dejstvom nekoliko tipova selenoenzima dejodinaza pretvara u trijodtironin. Nedovoljna ekspresija gena za hepatični LDL receptor SREBP2 (sterol regulatory element binding transcription factor 2) smanjuje klirens LDL holesterola zbog čega nastaje hiperholesterolemija. Smanjena ekspresija sarkoplazmatske ATPaze miokardnog retikuluma i miozinskih beta lanaca može da ošteti kako sistolnu tako i dijasistolnu funkciju srca (25).

Mnogi drugi efekti tiroidnih hormona ne mogu se objasniti samo genomskim dejstvom. Ekstranuklearnim mehanizmima trijodtironin stimuliše ulaz aminokiselina i glikoze u ćelije i menjaju mitohondrijsku proizvodnju adenzin trifosfata. Tiroidni hormoni reaguju sa G protein receptorima površine ćelije i aktivišu mitogen aktivisane protein kinaze (MAPK) zbog čega nedovoljna negenomska aktivnost tiroidnih hormona može da utiče na pojavu nekih odlika hipotiroidizma (26).

Sistemske manifestacije hipotiroidizma su vrlo raznovrsne, zavisno od uzroka, trajanja i stepena ispoljenosti hipotiroidnog stanja (Tabela 3). Postepen i neprimetan početak i, po nekad, smanjena sposobnost obolelog da prepozna novonastale smetnje i promene mogu da budu razlog da se pacijent pojavi tek u odmaklom hipotiroidizmu sa teškim hipometabolizmom. Zbog toga je insistiranje na novim pojavama ili kombinaciji manifestacija korisna pomoć u dijagnostici (27). Ispoljen hipotiroidizam je udružen sa simptomima i znacima koji su veoma poznati i gde spadaju nepodnošenje hladnoće, dobijanje u težini, zatvor, suva koža, bradikardija, promuklost, usporeni mentalni procesi. Ako se posmatraju pacijenti sa hipotiroidizmom koji je kratko trajao, 38% do 58% pacijenata ima jedan ili više ovih znakova. U populacijskim ispitivanjima dijagnozna pouzdanost ovih kliničkih pojava je manja. Novootkriveni bolesnici sa hipotiroidizmom samo u do 30% imaju bilo koji znak dok 17% eutiroidnih kontrolnih osoba imaju

najmanje iste nespecifične smetnje. Zbog toga je pozitivna vrednost pojedinačnih hipotiroidnih simptoma samo 8% do 12%. Mnoge bolesti ali i promene u zdravih osoba mogu da liče na simptome hipotiroidizma.

Kožne promene su vrlo česte u hipotiroidizmu. Koža je hladna, suva, bleđučkasta, zadebljala i hrapava sa perutanjem. Suvoća je posledica smanjene aktivnosti lojnih i znojnih žlezda. Smanjeni protok krvi kroz kožu uzrokuje bledilo dok je žučkasti koloritet posledica nagomilavanja karotena (28). Zadebljanje i perutavost kože su posledica nagomilavanja mucilaginozne supstance u stratum corneum epidermisa i hiperkeratoze; otuda izraz „miksedem” za odmakle slučajeve teškog hipometabolizma u hipotiroidizmu (29).

Promene u kardiovaskularnoj dinamici u hipotiroidizmu su porast periferne vaskularne rezistencije i smanjenje minutnog volumena. Elastičnost aorte i ostalih velikih krvnih sudova je smanjena. Zbog toga dolazi do porasta krvnog pritiska, dominantno dijasolnog (30). Trijodtironin ima vazodilatacijsko dejstvo tako da nedostatak tiroidnih hormona povećava tonus glatkih mišića, pretpostavljenim mehanizmom preko uticaja na fluks jona, prvenstveno kalcijuma (31). Smanjenje minutnog volumena je na račun smanjenja udarnog volumena i usporene srčane frekvence. Preejekciono vreme i vreme izovolumske kontrakcije su produženi i relaksacija komore u dijasoli je usporena (32). Zapremina krvi je smanjena. Zbog povećane kapilarne propustljivosti može doći do izlaska albumina zbog čega se pojavljuju izlivi u preformirane telesne šupljine; mala količina izliva je posledica akumulacije mucilaginozne tečnosti u seroznim šupljinama (33).

Nedostatak tiroidnih hormona izaziva usporavanje većine metaboličkih procesa zbog čega se smanjuje stvaranje toplote, smanjena je potrošnja kiseonika i metabolička efikasnost u iskorišćenju supstrata. Smanjena proizvodnja toplote dovodi do karakterističnog nepodnošenja hladnoće koju ispoljavaju hipotiroidne osobe. Telesna težina raste zbog nagomilavanja telesne masti i zadržavanja vode uprkos smanjenom apetitu. Krivulja apsorpcije glikoze je zaravnjena ali je hepatična glikoneogeneza obično normalna.

Porast holesterola plazme je prvenstveno na račun LDL frakcije zbog smanjene ekspresije LDL receptora u jetri koji su osetljivi na delovanje trijodtironina. U nekim studijama nađen je porast lipoproteina (a) ali nije potvrđen u svim. Smanjen odnos ukupnog holesterola ili LDL holesterola sa HDL holesterolom se koriguje u toku terapije hipotiroidizma. Sve ove promene zajedno smatraju se odgovornim za aterogeni lipidni profil u hipotiroidizmu (34-38).

Neuromišićna simptomatologija je česta u hipotiroidizmu. Karakteristični su mišićni grčevi, posebno u mišićima potkolenica, mijalgije, izrazita zamorljivost i nepodnošenje napora (39). Sindrom karpalnog tunela nekada može biti prvi uzrok da se posumnja na hipotiroidizam; posledica je zadebljanja mišićnih vlakana zbog nagomilavanja mucilaginozne supstance u nervnim omotačima.

Anemija se javlja u do 30% hipotiroidnih osoba, obično je normocitna, normohromna i blaga. Mikroцитna anemija može biti posledica produženih i obilnih menstru-

acija i smanjene resorpcije gvožđa u hipotiroidnih žena (41). Makrocitna anemija je posledica deficita vitamina B12 i folne kiseline zbog hipotiroidizma po sebi ili zbog perniciozne anemije usled hroničnog atrofijskog gastritisa. Hipotiroidni bolesnici mogu ispoljavati naklonost kakrvarenju zbog promena u kvalitetu zidova sudova (vaskularne hemoragije) ili zbog poremećaja faktora koagulacije i adhezivnih osobina trombocita; to znači da su sve tri mogućnosti za pojačanu sklonost krvarenju prisutne u hipotiroidizmu (42).

Tabela 3. Klinički simptomi i znaci hipotiroidizma

Umor
Nepodnošenje hladnoće
Zatvor
Oslabljeno pamćenje
Usporeni mentalni procesi
Depresija
Sindromi uklještenja nerava
Ataksija
Mišićna slabost
Mišićni grčevi
Poremećaji menstruacija
Infertilitet
Bradikardija
Dijastolna hipertenzija
Promuklost
Struma
Periorbitalni edemi
Suva, hladna, perutava koža
Hiperkarotinizam
Dobijanje u težini
Galaktoreja

Psihijatrijske promene obuhvataju poremećaje raspoloženja, bipolarnu psihozu do potpunog gubitka svesti u terminalnoj fazi nelečenog hipotiroidizma koji se naziva miksedemska koma. Neurokognitivna sposobnost može biti izrazito smanjena ako je metabolički deficit izražen; obično se ove promene ispoljavaju kao blaži poremećaji u rangu oslabljenog memorisanja i slabije sposobnosti za rešavanje težih računskih za-

dataka. Hipotiroidizam je tradicionalno u diferencijalnoj dijagnozi reverzibilnih demencija iako supstitucija tiroidnim hormonima ne dovodi uvek do potpunog povlačenja simptoma u svih osoba.

Dijagnoza hipotiroidizma

Klinička dijagnoza hipotiroidizma nije uvek jednostavna zbog nespecifičnosti kliničkih manifestacija i suptilnog stepena ispoljavanja hipotiroidizma.

Prvenstveno je potrebno utvrditi da li postoji nedostatak tiroidnih hormona (odnosno njihovog dejstva u retkim slučajevima rezistencije); na ovaj način se postavlja dijagnoza hipometaboličkog sindroma. Posle toga se pristupa dijagnozi uzroka hipotiroidizma. Dijagnoza počinje pažljivom anamnezom u kojoj se insistira na podacima koji su napred navedeni. U slučaju dovoljne kliničke sumnje pristupa se laboratorijskoj potvrdi kojom se utvrđuje stepen i priroda hipotiroidizma (43).

Laboratorijske analize

Promene u rutinskim laboratorijskim testovima nekada mogu da budu prvi znak da postoji hipotiroidizam. Povišen holesterol može u 4 do 14% slučajeva da bude uzrokovan tiroidnom hipofunkcijom. Hiponatremija, hiperhomocistinemija, hipoglikemija, hiperprolaktinemija, porast kreatin kinaze (prvenstveno MM izoforme) mogu biti izazvani hipotiroidizmom.

Merenje tirotropina u serumu

Merenje tirotropina u serumu je dijagnostički test prve linije za dijagnozu hipotiroidizma (44). Test se primenjuje kako u pojedinačnim slučajevima tako i u ispitivanjima većih populacija (45). Povišen tirotropin u serumu identifikuje bolesnike sa primarnim hipotiroidizmom bez obzira na uzrok i u onih pacijenata u kojih je poremećaj tako blag da tiroidni hormoni još uvek ostaju u granicama referentnih vrednosti za populaciju. Normalni nivo tirotropina kod osoba bez primetnog oboljenja se uobičajeno kreće od 0.4 mU/L do 4.0 mU/L, raspodeljen logaritamski tako da je geometrijska srednja vrednost u donjoj polovini raspona vrednosti, negde oko 1.5 mU/L (46). Zbog toga čak i vrlo diskretne promene, TSH oko gornje granice normalnih vrednosti, (preko od 3.0 mU/L) mogu da ukažu na veoma blagu tiroidnu disfunkciju sa većom opasnošću od napredovanja prema hipotiroidizmu, posebno ako postoje i pozitivna peroksidaza antitela.

Ograničenja testiranja tirotopina

Testiranje vrednosti tirotopina u serumu može da ima ograničenja u nekoliko okolnosti (47). U osoba sa centralnim hipotiroidizmom nema porasta tirotopina (TSH je nizak, neadekvatno normalan ili samo blago povišen) zbog nemogućnosti da se luči iz hipofiznih tirotrofa ili se luče izoforme molekula TSH. Centralni hipotiroidizam je moguć kada postoje kliničke pojave a nema laboratorijskog dokaza porasta TSH. Isto tako, ako postoje znaci nedostatka drugih hipofiznih hormona, nalaz selarne mase ili ako u bolesnika postoji stanje za koje je poznato da može da dovede do hipopituitarizma— sarkoidoza, povrede glave ili zračna terapija, malignitet sa potencijalnim metastazama. U tim okolnostima zajedno sa tirotopinom treba meriti i slobodni tiroksin u serumu. Ako se nađe niska koncentracija slobodnog tiroksina, bez obzira na vrednost TSH, potrebno je nastaviti dalje testiranje i postupke vizualizacije područja sedla i testove za ocenu hipofizne sposobnosti sekrecije tirotopina i drugih hormona. U slučaju ozbiljne sumnje čak i ako je slobodni tiroksin u donjoj trećini normalnih vrednosti treba biti veoma oprezan i ponavljati testiranje u vremenskim intervalima (48).

Obrnuto, postoje i stanja u kojima porast tirotopina ne mora da znači hipotiroidizam, uključujući eutiroidne pacijente sa adrenalnom insuficijencijom, renalnom insuficijencijom, osobe izložene niskoj temperaturi ili ekstremnom fizičkom naporu (Tabela 4). Cirkulišuća antitela prema tirotopinu ili mišji imunoglobulini koji se koriste u testovima za TSH mogu dovesti do lažno povišenih vrednosti tirotopina. Dve retke forme hipertiroidizma izazvanog dejstvom TSH, hipofizni tumor koji luči TSH i sindrom rezistencije na tiroidne hormone mogu se ispoljiti kao klinički i biohemijski hipertiroidizam sa neodgovarajuće visokim serumskim TSH ali povišene vrednosti tiroksina ili trijodtironina (ili oba) ukazuju na dijagnozu (49).

Tabela 4. Uzroci nalaza neadekvatnog TSH uz povišen tiroksin

Povišeni vezivni proteini u serumu Familijarna disalbuminemijska hipertiroksinemija (FDH) Anti-TSH antitela Netiroidne bolesti Anti-jodotironinska antitela Akutne psihoze Neonatalni period Lekovi (amiodaron, heparin) Rezistencije na tiroidne hormone Terapija nadoknade tiroksina Tumor hipofize koji luči TSH

Uticaj netiroidnih bolesti i lekova

U kliničkoj praksi najveći izazov u dijagnozi stanja su promene tiroidnih hormona i rezultatata tiroidnih funkcijskih testova koji se vide u nekim teškim netiroidnim bolestima i stanjima. U nekim sistemskim bolestima supresija sekrecije tirotropina može da maskira blagi ali ne i težak hipotiroidizam. Tri leka koji se često koriste kod teških bolesnika, glikokortikoidi, dopamin i dobutamin, mogu da suprimuju sekrecij TSH čak i kod bolesnika sa manifestnim primarnim hipotiroidizmom. Obrnuto, pacijenti koji se oporavljaju od veoma teške netiroidne bolesti mogu da imaju prolazni porast koncentracije TSH. Zbog toga testiranje tiroidne funkcije kod veoma teških i kritičnih bolesnika treba obaviti samo ako postoje značajni klinički razlozi; rezultati laboratorijskih testova mogu da budu lažno pozitivni. Dijagnostički problem može da bude i u bolesnika koji uzimaju antiepileptike fenitoin ili karbamazepin, koji izazivaju smanjenje koncentracije tiroksina i TSH u krvi što lažno upućuje na centralni hipotiroidizam.

Zbog toga određivanje samo TSH ne može da služi u oceni tiroidnog statusa u pacijenata sa centralnim (hipofiznim i hipotalamusnim) hipotiroidizmom pošto u ovih bolesnika TSH može biti nizak, normalan ili čak i blago povišen. Istovremeno postojanje normalnog ili blago povišenog TSH i nizak nivo slobodnog T4 u serumu može biti zbog promenjene glikozilacije TSH zbog čega se smanjuje biološka aktivnost ali i imunoreaktivnost hormona. Zbog toga kod bolesnika sa centralnim hipotiroidizmom slobodne koncentracije T3 ili T4 služe kao primarni laboratorijski parametar za ocenu doze nadoknade LT4.

Retko je porast TSH artefakt zbog cirkulišućih mišjih heterofilnih antitela. Mali broj pacijenata sa kataboličnim netiroidnim oboljenjem mogu da imaju TSH ispod donjih granica ali bez ikakvih drugih dokaza tiroidnog oboljenja. Isto tako, infuzija dopamina i davanje glikokortikoida mogu da snize nivo TSH bez klinički ispoljene tiroidne disfunkcije.

Odredjivanje slobodnih tiroidnih hormona

Kada je merenjem nađena povišena vrednost TSHu serumu preporučuje se da se odredi i jedna od slobodnih frakcija tiroidnih hormona, slobodni trijodtironin ili slobodni tiroksin; nije potrebno određivanje oba hormona. Ako je dobijena vrednost slobodnih tiroidnih hormona normalna uz (obično blago) povišen TSH radi se o subkliničkoj formi hipotiroidizma. U ovom obliku hipotiroidizma TSH retko prelazi 10 mU/L. Kada su slobodne frakcije tiroidnih hormona snižene, TSH je uobičajeno znatno povišen, po pravilu preko 10 mU/L i tada se radi o klinički ispoljenom, manifestnom hipotiroidizmu (50). Iako je merenje TSH prihvaćen postupak u dijagnozi hipotiroidizma, kod uvođenja terapije ili promene doze levotiroksina u toku terapije određivanje slobodnih frakcija tiroidnih hormona je preporučeni test zbog toga što su koncentraci-

je tiroidnih hormona fleksibilnije i pogodnije za praćenje efekata terapije (51). Kada se doza leka stabilizuje u daljem praćenju može se koristiti samo određivanje TSH u serumu.

Pošto oko 20% ekstratiroidnog T3 potiče iz tiroidne sekrecije, nivo cirkulišućeg slobodnog T4 treba da bude u gornjem opsegu referentnih laboratorijskih vrednosti da bi slobodni trijodtironin bio u bezbednim optimalnim granicama. Iako procena da vrednosti FT4 u sredini normalnih granica predstavljaju potvrdu eutiroidnog statusa, niska koncentracija T3 može da bude udružena sa netiroidnim oboljenjem.

Ako se uz blago poviše TSH nađu snižene vrednosti tiroidnih hormona treba proceniti mogućnost sekundarnog ili tercijarnog (centralnog) hipotiroidizma.

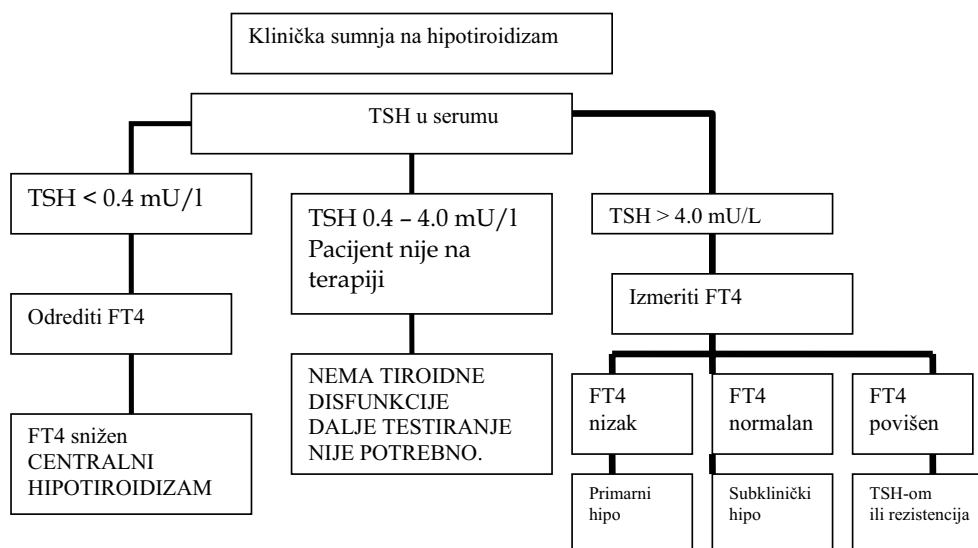
Periferna rezistencija na tiroidne hormone i hipofizni tumor koji luči TSH su vrlo retka stanja. Pored kliničke slike hipotiroidizma koja je obično blago ispoljna laboratorijski se nalaze povišene vrednosti i TSH i tiroidnih hormona. Pošto je tkivna distribucija rezistencije na tiroidne hormone uobičajeno neravnomerna, stepen hipotiroidizma u različitim organima je nejednako ispoljen.

Antitiroidna antitela

Laboratorijski testovi su retko dovoljni da definišu osnovni proces u nastanku primarnog hipotiroidizma, anamneza je obično nedovoljna i identifikuje faktore kao što su prethodno zračenje vrata, operacije ili primena izotopa, posleporođajna stanja ili uzimanje lekova koji mogu da indukuju tiroidnu disfunkciju. Kod osoba bez i jednog od tih podataka ako imaju trajni hipotiroidizam treba pretpostaviti da imaju autoimunski tiroiditis. Iako nije neophodno ipak je korisno u tim okolnostima da se dijagnoza potvrdi određivanjem tiroidnih autoantitela (52). Drugi razlozi za određivanje ovih autoantitela su predviđanje razvoja manifestnog hipotiroidizma u osoba sa blagim oblicima bolesti, u trudnica i dojilja i u diferencijalnoj dijagnozi strume.

Antiperoksidaza antitela se nalaze u 95 do 100% obolelih dok su tiroglobulinska nespecifična i nalaze se u do 60% obolelih (53). Test na peroksidaza antitela je najosetljiviji test za laboratorijsku podršku dijagnoze hroničnog tiroiditisa. Titar peroksidaza antitela je u daleko boljoj korelaciji sa porastom TSH nego titar tiroglobulinskih antitela.

Antitela prema tiroglobulinu su nespecifična i ne koriste se u dijagnozi uzroka hipotiroidizma.

Preporučeni algoritam za dijagnozu primarnog hipotiroidizma**Literatura**

1. Kaye CI; Committee on Genetics; Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, Schaefer GB : Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1304-12.
2. Vassart G, Dumont JE.: Thyroid dysgenesis: multigenic or epigenetic ... or both? *Endocrinology*. 2005 Dec;146(12):5035-7.
3. Kopp P.: Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology*. 2002 Jun;143(6):2019-24.
4. SA Huang, HM Tu and JW Harney et al., Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas, *N Engl J Med* 343 (2000), pp. 185–189.
5. Gillam MP, Kopp P.: Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Aug;13(4):364-72.
6. Gruters A, Biebermann H, Krude H.: Neonatal thyroid disorders. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:24-9.
7. Utiger RD.: Iodine nutrition--more is better. *N Engl J Med*. 2006 Jun 29;354(26):2819-21.
8. CM Dayan and GH Daniels, Chronic autoimmune thyroiditis, *N Engl J Med* 335 (1996), pp. 99–107.
9. Slatosky J, Shipton B, Wahba H.: Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000 Feb 15;61(4):1047-52, 1054.
10. Kassan SS, Moutsopoulos HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1275-84.

11. Lawrence JE, Lamm SH, Pino S, Richman K, Braverman LE.: The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid*. 2000 Aug;10(8):659-63.
12. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C.: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81 (1 Suppl):230S-242S.
13. Bocchetta A, Loviselli A.: Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006 Sep 12;2:23.
14. Basaria S, Cooper DS.: Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005 Jul;118(7):706-14.
15. Lazarus JH.: Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol*. 2005;4(1):31-41
16. Roberts CG, Ladenson PW: Hypothyroidism. *Lancet* 2004, *Lancet*. 2004; 6;363(9411):793-803.
17. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG.: Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):44-53.
18. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P.: Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3631-5.
19. Waise A, Belchetz PE.: Lesson of the week: unsuspected central hypothyroidism. *BMJ*. 2000 Nov 18;321(7271):1275-7.
20. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA.: Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1796-801.
21. Benenvenga S, Vigo T, Ruggeri RM, Lapa D, Almoto B, LoGiudice F, Longo M, Blandino A, Campenni A, Cannavo S, Trimarchi F.: Severe head trauma in patients with unexplained central hypothyroidism. *Am J Med*. 2004 Jun 1;116(11):767-71.
22. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK.: Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Feb;76(2):357-61.
23. RJ Koenig, Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors, *Thyroid* 8 (1998), pp. 703–713.
24. PM Yen, Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81 (2001), pp. 1097–1142
25. PW Ladenson, SI Sherman, KL Baughman, PE Ray and AM Feldman, Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism, *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992), pp. 5251–5255.
26. PJ Davis and FB Davis, Nongenomic actions of thyroid hormone, *Thyroid* 6 (1996), pp. 497–504.
27. PW Ladenson, Diagnosis of hypothyroidism. In: LE Braverman and RD Utiger, Editors, *The thyroid: a fundamental and clinical text* (8th edn.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2000), pp. 848–852.
28. Burman KD, McKinley-Grant L: Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol*. 2006 Jul-Aug;24(4):247-55.
29. Jabbour SA.: Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31.

30. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, Hollenberg NK, Williams GH.: Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul; 89 (7):3455-61.
31. Dernellis J, Panaretou M.: Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002 Apr;143(4):718-24.
32. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M.: Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005 Aug 3;103(1):1-6.
33. A Gottehrer, J Roa, GG Stanford, B Chernow and SA Sahn, Hypothyroidism and pleural effusions, *Chest* 98 (1990), 1130–1132.
34. Schlienger JL, Vinzio S, Grunenberger F, Luca F, Goichot B.: [Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor? *Rev Med Interne.* 2006 Dec;27(12):927-31. Epub 2006 Jun 28.
35. 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 Tromso Study. *J Intern Med.* 2006 Jul;260(1):53-61.
36. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V.: Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Dec;63(6):670-5.
37. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH.: Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):491-6.
38. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T.: The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):181-6.
39. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, Monzani F, Ferrannini E.: Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4057-62.
40. Umbreit J.: Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol.* 2005 Mar;78(3):225-31.
41. Weeks AD.: Menorrhagia and hypothyroidism. Evidence supports association between hypothyroidism and menorrhagia. *BMJ.* 2000 Mar 4;320(7235):649.
42. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G.: Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):732-7.
43. Wiersinga WM: Hypothyroidism and myxoedema coma in De Groot LJ *Endocrinology*, 2005., Elsevier, ch 105.
44. DS Ross, Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 30 (2001), pp. 245–264.
45. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM.: Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol.* 2006 May;154(5):633-7.
46. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L.: Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in he-

- althy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(7):824-32.
47. Jensen E, Blaabjerg O, Petersen PH, Hegedus L.: Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. *Clin Chem*. 2007 Feb;53(2):355-6.
 48. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G, Thiery J.: New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1480-6.
 49. : Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD.: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):476-86.
 50. Trbojevic B.: Subclinical thyroid disease--should we treat, should we screen for it? *Srp Arh Celok Lek*. 2003 Nov-Dec;131(11-12):467-73.
 51. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVolsi VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry.: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jan;13(1):3-126.
 52. Sinclair D.: Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006 May;43(Pt 3):173-83.
 53. Prummel MF, Wiersinga WM.: Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;19(1):1-15.