

Osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika

Solter, Darko

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:059332>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Solter, Darko (2014) *Osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika [Pituitary-thyroid feedback control in hypothyroid and athyreotic patients]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2173>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darko Solter

**Osjetljivost osi hipofiza-hormoni
štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih
bolesnika**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darko Solter

**Osjetljivost osi hipofiza-hormoni
štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih
bolesnika**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Ovaj rad izrađen je u Kliničkom zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ i Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj istraživanja: prof. dr. sc. Vladimir Bedeković

Disertaciju posvećujem svojoj obitelji, roditeljima Vesni i Miljenku te supruzi Agnes i kćeri Mirti koji su mi bili potpora i oslonac i u najtežim trenucima.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Vladimiru Bedekoviću na svesrdnoj pomoći i razumijevanju u izradi ovoga rada.

Zahvaljujem akademiku Zvonku Kusiću i prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu na korisnim savjetima.

Sadržaj

Popis oznaka i kratica

1. Uvod	1
1.1. Metabolizam joda, sinteza i izlučivanje hormona štitnjače	1
1.1.1. Djelatni transport joda	2
1.1.2. Organifikacija joda - jodinacija tirozinskih rezidua	4
1.1.3. Spajanje jodtirozina i stvaranje T3 i T4	5
1.1.4. Proteoliza tireoglobulina, oslobađanje jodproteina i izlučivanje hormona štitnjače u krvotok	6
1.1.5. Dejodinacija jodtirozina i ponovno korištenje oslobođenog joda	7
1.1.6. Dejodinacija T4 u T3	7
1.2. Transport hormona štitnjače	8
1.2.1. Globulin koji veže tiroksin	8
1.2.2. Transtiretin	9
1.2.3. Albumin	9
1.3. Metabolizam hormona štitnjače	9
1.3.1. Dejodinaza tip 1	10
1.3.2. Dejodinaza tip 2	11
1.3.3. Dejodinaza tip 3	13
1.4. Kontrola funkcije štitnjače	14
1.4.1. Kontrola izlučivanja TSH	14
1.4.2. TSH i kontrola funkcije štitnjače	15
1.4.3. Autoregulacija štitnjače	16
1.5. Hipotireoza	18
1.5.1. Liječenje hipotireoze	18

2.	Hipoteza	21
3.	Cilj istraživanja	21
4.	Materijali i metode	22
4.1.	Ispitanici	22
4.2.	Metode istraživanja	23
4.3.	Statistička obrada podataka	24
5.	Rezultati	25
5.1.	Ukupni rezultati liječenja hipotireoidnih bolesnika	25
5.2.	Osnovni parametri i funkcija osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika	27
5.2.1.	Dob ispitanika	27
5.2.2.	Ciljna vrijednost TSH i doza levotiroksina u liječenju hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika	28
5.2.3.	Međuodnos hormona štitnjače i TSH u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika	30
6.	Rasprava	44
7.	Zaključak	63
8.	Sažetak	67
9.	Summary	68
10.	Popis literature	70
11.	Životopis	82

Popis oznaka i kratica

T4 – tiroksin, tetrajodtironin

T3 – trijodtironin

TSH – tireotropin

TRH – tireoliberin

rT3 – obrnuti (reverzni) trijodtironin

MIT – monojodtirozin

DIT – dijudtirozin

ATP – adenzin trifosfat

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

TPO – tireoidna jodna peroksidaza

H₂O₂ – vodikov superoksid

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina

Tg – tireoglobulin

TBG – globulin koji veže hormone štitnjače

TTR – transtiretin

LT4 – levotiroksin, sintetski lijevi oblik T4

LT3 – levotrijodtironin, sintetski lijevi oblik T3

PTU – propiltiouracil

FT4 – slobodni tiroksin

FT3 – slobodni trijodtironin

IST – indeks supresibilnosti TSH

1. Uvod

Štitnjača sintetizira i izlučuje jodtironine T4 i T3 koji djeluju na sve organske sustave (1,2,3).

1.1. Metabolizam joda, sinteza i izlučivanje hormona štitnjače

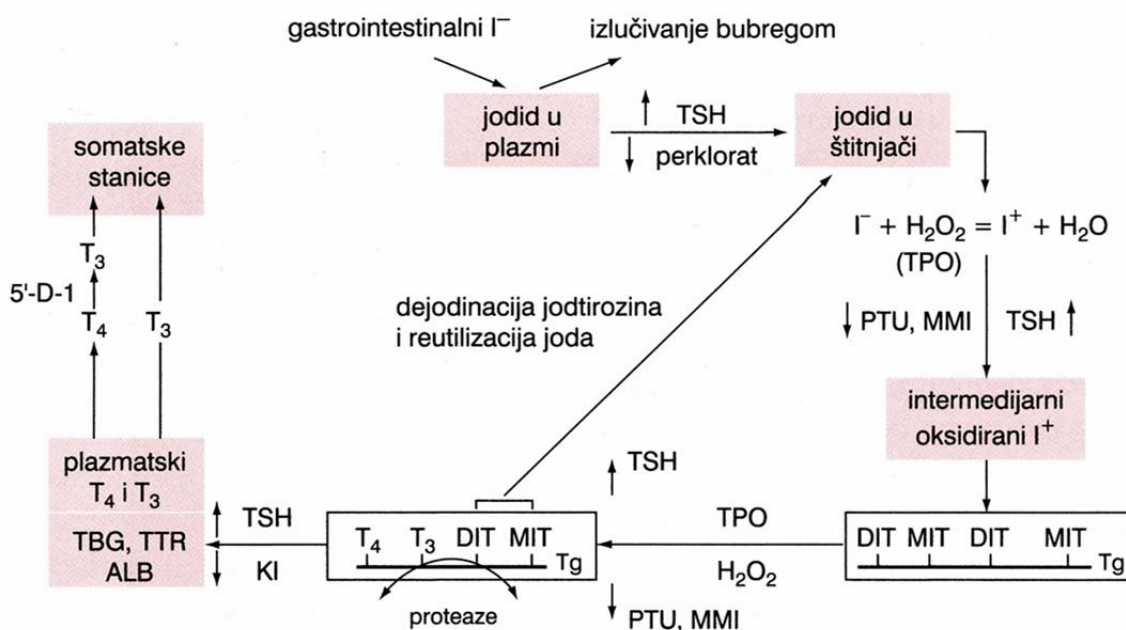
Jod je esencijalni element u sintezi hormona štitnjače. U žlijezdi se postupno veže na tirozilske rezidue stvarajući prekursore monojodtirozin i dijodtirozin, a njihovim naknadnim spajanjem nastaju djelatni hormoni štitnjače trijodtironin i tiroksin (T3 i T4).

Unos joda u organizam varira od nekoliko mikrograma dnevno u područjima s izraženim deficitom joda do više miligrama u krajevima s posebnom prehranom ili više desetaka miligrama u pojedinaца koji unose preparate koji sadrže jod. Optimalni dnevni unos joda je 150-200 ug.

Štitnjača ima dobru sposobnost adaptacije na ekstreme u unosu joda, posebice ako velika odstupanja od poželjnog unosa joda ne traju dugo. Kao odgovor na depleciju joda, štitnjača povećava nagomilavanje joda unutar žlijezde, čuva i potpuno ponovo iskorištava intratireoidnu zalihu joda koja nastaje degradacijom nedjelotvornih prekursora hormona te favorizira relativno povećano stvaranje potentnijeg T3 u odnosu na T4. U slučaju velikog opterećenja jodom, postupkom autoregulacije smanjuje se akumulacija joda u tireocitima, a intratireoidni jod se u povećanoj mjeri vraća u krvotok.

Velika odstupanja unosa joda, posebice prekomjerno opterećenje i u kratkom periodu, mogu rezultirati poremećajem funkcije i morfologije štitnjače.

Jodid se u cijelosti apsorbira, pretežito u tankom crijevu i u najvećem dijelu nakuplja u štitnjači ili izlučuje urinom (**slika 1**). Osim u ranom postapsorpcijskom periodu, koncentracija anorganskog joda manja je od 1 ug/dL. Bubrežni klirens joda je 30-50 mL/min.



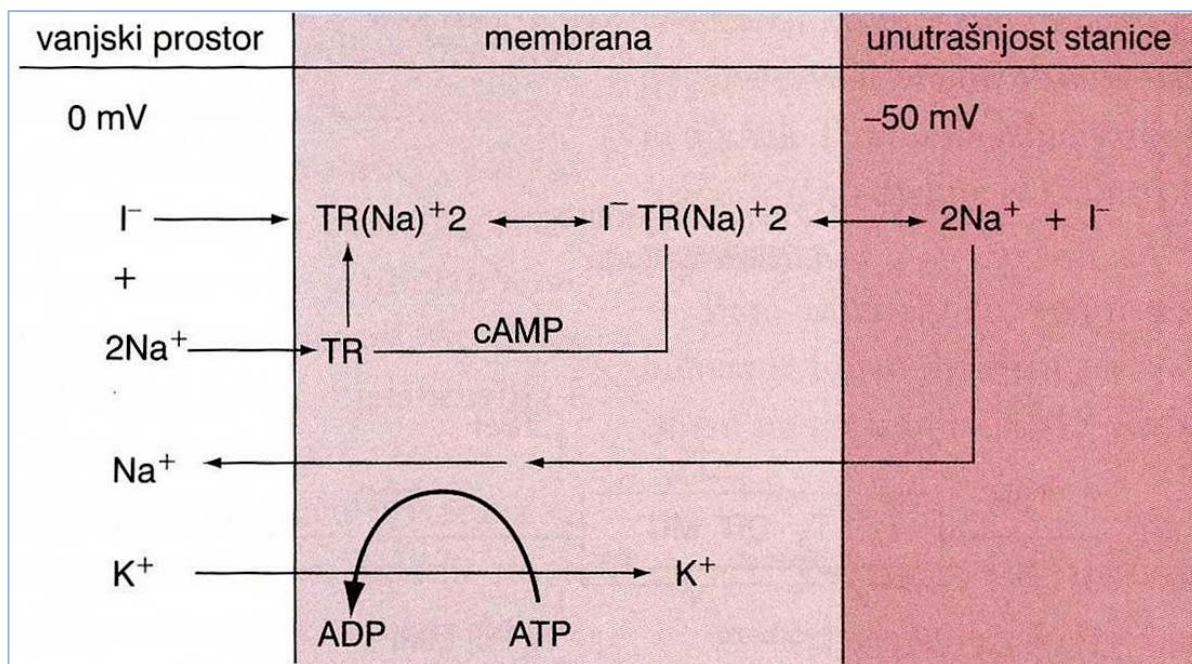
Slika 1. Ciklus joda, sinteza i izlučivanje hormona štitnjače.

(Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

1. 1. 1. Djelatni transport joda

Jod se u štitnjači nakuplja s 20%-nom učinkovitošću. Prilikom svake perfuzije jedna petina joda ostaje u žlijezdi. Primjenom tionamida koji blokiraju organifikaciju, ali ne i transport joda, može se izračunati da je koncentracija joda u normalnoj štitnjači 20 do 50 puta veća, a zbog sposobnosti autoregulacije u uvjetima nedostatka joda i 100 puta veća nego u serumu. U hipertireoidnoj štitnjači koncentracijski gradijent joda prema serumu može biti nekoliko stotina prema jedan.

Transport joda iz seruma odvija se u području bazalne membrane, a izlučivanje u suprotnom, apikalnom dijelu stanice. Transmembranski transport joda prikazan je na **slici 2**.



Slika 2. Transmembranski transport joda.

(Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

U unutrašnjosti stanice održava se negativan električni potencijal i prema izvanstaničnom prostoru i prema folikulu. Tako se jod koji se u području bazalne membrane koncentrira nasuprot električnom gradijentu može kroz apikalnu membranu, niz električni gradijent, jednostavno izlučiti.

Transport joda u tireocit je proces ovisan o potrošku energije. Transport ovisi o koncentraciji kalija u stanici i blisko je povezan s membranskom ATP-azom. Vrlo vjerojatno,

pomoću zajedničkog prijenosnika za Na^+ i I^- (Na^+/I^- symporter) jod se u stanicu unosi zbog, prema stanici usmjerenog, gradijenta Na^+ kojeg stvara aktivirana Na^+/K^+ ATP-aza.

Stimulacija štitnjače s TSH u prvoj fazi zbog povećanog izlučivanja joda hormonima štitnjače smanjuje, a potom zbog ubrzanog transporta povećava sadržaj joda u štitnjači. Proces se odvija putem cAMP koji i sam potiče transport I^- in vitro.

1.1.2. Organifikacija joda – jodinacija tirozilskih rezidua

Jod se u slobodnom, ionskom obliku nalazi tek kratko, prvih 10-20 minuta nakon transmembranskog prijenosa. U ravnotežnom stanju samo se oko 1% ukupnog joda nalazi u obliku I^- , a najveći dio te frakcije potječe od dejodinacije hormonskih prekursora monojodtirozina i dijodtirozina.

U najvećoj mjeri jod se u stanici oksidira u intermedijarni oblik (I^+) na molekuli tireoglobulina. Osim odgovarajuće opskrbljenosti jodom taj proces zahtijeva funkcijsku tireoidnu jodnu peroksidazu (TPO), nazočnost oksidansa H_2O_2 , funkcijski, zreli tireoglobulin i odgovarajuću organizaciju tih elemenata u stanici.

TPO je hemoprotein. Kongenitalna disfunkcija TPO posljedica je slabog vezanja hema za apoprotein, što rezultira nemogućnošću oksidacije i organifikacije joda. Tada štitnjača obiluje anorganskim jodom koji spontano napušta žlijezdu ili se može ekstrahirati primjenom perklorata. TPO je vrlo sličan ili identičan mikrosomskom antigenu što je važno u etiologiji autoimunskih bolesti štitnjače.

Ekspresija mRNA za TPO povećava se nakon stimulacije s TSH. TPO se pojačano sintetizira te zajedno s tireoglobulinom putuje prema apikalnoj membrani na mjesto hormonogeneze. Za razliku od tireoglobulina, TPO ne odlazi u koloid.

Za katalitički učinak TPO potreban je H_2O_2 koji nastaje u predjelu apikalne membrane oksidacijom reduciranog piridin nukleotida (NADPH u NADP^+) uz pojavu intermedijarnog aniona superoksida (O_2^-). Spajanjem aniona joda i vodikova peroksida uz posredovanje TPO nastaje I^+ i H_2O .

Tek na ovaj način stvoreni, oksidirani oblik joda ima dovoljan energetske potencijal da se može u daljnjem postupku organificirati. Cjelokupan ciklus organifikacije joda, stvaranje prekursora monojod tirozina i dijod tirozina te njihovo spajanje u hormone štitnjače odvija se na molekuli tireoglobulina (4).

Tireoglobulin čini 70%-80% ukupnih proteina štitnjače. Velik je glikoprotein (670 kDa) sedimentacijske konstante 19S. U području Golgijeva aparata se glikozilira te tada kao zreli, funkcijski tireoglobulin dopijeva do stanično-koloidne granice. Nakon organifikacije i hormonogeneze izlučuje se i pohranjuje u koloidu kao intratireoidni rezervoar hormona štitnjače i joda.

Funkcijska sposobnost tireoglobulina ovisi o jednoj opskrbljenosti. Optimalna ponuda joda pospješuje agregaciju manjih podjedinica u zreli tireoglobulin, dok se u uvjetima jednog deficita tireoglobulin razlaže na podjedinice manje sposobnosti organifikacije.

U zdravoj štitnjači se uz tireoglobulin u manjoj količini (do 10%) nalaze i drugi jodirani proteini, najviše tireoalbumin. Mogu biti od važnosti u nekim kongenitalnim poremećajima sinteze tireoglobulina.

1.1.3. Spajanje jod tirozina i stvaranje T_3 i T_4

Ubrzo nakon stvaranja reaktivnog joda nastupa organifikacija vezanjem na tirozilske ostatke. Već se nakon dvije minute pojavljuju monojod tirozin (MIT) i dijod tirozin (DIT), a 15-20 minuta poslije nastaju hormoni štitnjače u oksidativnom procesu spajanja kojeg također

katalizira TPO. U uvjetima dobre opskrbe jodom stvara se velik broj MIT i DIT, no sinteza T3 i T4 je ograničena jer se samo manji broj jodtirozina nalazi u međusobno povoljnom steričkom položaju koji omogućuje spajanje.

Relativan odnos MIT prema DIT kao i T3 prema T4 uvjetovan je raspoloživošću joda. U uvjetima jednog deficita, zbog pojačane stimulacije s TSH i sposobnosti autoregulacije, više se sintetiziraju spojevi s manje atoma joda po molekuli (5,6)

Dok je sinteza hormonskih prekursora moguća i na manjim podjedinicama tireoglobulina, završni postupak spajanja jodtirozina u jodtironine nužno ovisi o funkcijskoj molekuli zrelog tireoglobulina.

Defekt u postupku spajanja jodtirozina, zajedno s nefunkcijskim tireoglobulinom, moguć je uzrok nasljedne hipotireoze i guše. Karakteriziran je obiljem MIT i DIT u štitnjači, a suprotno zdravim osobama, mogu se u značajnijoj koncentraciji naći i u serumu.

1.1.4. Proteoliza tireoglobulina, oslobađanje jodproteina i izlučivanje hormona štitnjače u krvotok

Nakon završnog spajanja jodtirozina, tireoglobulin se kao rezervoar hormona štitnjače i joda pohranjuje u koloidu. Postupak izlučivanja hormona u krvotok započinje pinocitozom kapljica koloida u stanicu. Pojava unutarstaničnih kapljica koloida u apikalnom području najraniji je učinak stimulacije s TSH, a njihov broj odgovara funkcijskom stanju štitnjače.

Na kapljice koloida vežu se stanični lizozomi bogati proteazama stvarajući fagolizosome koji migriraju bazalno uz postupnu proteolizu tireoglobulina. T3 i T4 odlaze u krvotok. Manji dio T4 prelazi intratireoidnom dejodinacijom u T3. U fiziološkim uvjetima tek se manja količina tireoglobulina i njegovih podjedinica nalazi u krvotoku. Izlučivanje tireoglobulina pojačano je

u hiperfunkcijskom stanju štitnjače ili nakon stimulacije s TSH, a tada se u serumu mogu naći i drugi proteini štitnjače, a ponekad i MIT i DIT.

1.1.5. Dejodinacija jodtirozina i ponovno korištenje oslobođenog joda

Nasuprot hormonima štitnjače, jodtirozini, osim u nekim patološkim stanjima, uglavnom ne napuštaju žlijezdu. Pod utjecajem specifične flavoproteinske dejodinaze jodtirozini se dejodiniraju pri čemu se oslobođeni jod dijelom iskorištava u novom ciklusu sinteze hormona, a dijelom vraća u krvotok. Postupkom autoregulacije, ovisno o ukupnoj raspoloživosti joda, štitnjača regulira odnos između dijela ponovno iskorištenog i otpuštenog joda. Normalno se dnevno iz štitnjače otpusti oko 50 ug joda, no ta količina može biti mnogo veća u prilagodbi na povećano opterećenje jodom kako bi se spriječila pretjerana jodinacija tireoglobulina. Suprotno, u uvjetima nestašice joda, sav se jod oslobođen s jodtirozina reutilizira.

1.1.6. Dejodinacija T4 u T3

Najveći dio tiroksina izravno se izlučuje iz štitnjače te podvrgava postupku dejodinacije na periferiji. Manji dio (oko 10%) se unutar štitnjače dejodinira (konvertira) u T3 djelovanjem dejodinaze tip 1, enzima sličnog onom u jetrima. Stoga se T4 i T3 izlučuju u manjem omjeru (10:1) nego što se nalaze na uredno jodiranom tireoglobulinu (14:1). Dnevno se izlučuje oko 100 ug tiroksina i 10 ug trijodtironina. Dejodinaciju T4 u štitnjači stimulira TSH (i protutijelo na TSH u hipertireozii) te je omjer izlučenih hormona štitnjače pomaknut u korist T3.

1.2. Transport hormona štitnjače

Jodtironini su praktički netopljivi u vodi i u krvi cirkuliraju vezani na različite proteinske nosače. Tek se manja količina hormona nalazi u slobodnom, nevezanom obliku i u korelaciji je s funkcijskim stanjem štitnjače. Uloga transportnih bjelančevina jest u prijenosu hormona štitnjače do djelatnog mjesta. Istodobno imaju važnu ulogu pufera u osiguranju dostatne i ravnomjerne raspodjele hormona do stanica bez obzira na varijacije u koncentraciji, ali same nemaju učinak na djelovanje hormona.

1.2.1. Globulin koji veže tiroksin

Globulin koji veže tiroksin (TBG) glavni je transportni protein hormona štitnjače. Veže oko 75% cirkulirajućeg T4 i nešto veći postotak, ali znatno manju količinu T3. Molekularna masa TBG-a je 54 kDa, 20% čine ugljikohidrati. Posjeduje najveći afinitet za vezanje hormona štitnjače. Prosječna koncentracija TBG-a u serumu je 270 nmol/L. Veže jednu molekulu T4 po molu te je pri normalnoj koncentraciji tiroksina (100 nmol/L) zasićena jedna trećina ukupnog kapaciteta.

U hipertireozi sav TBG može biti zasićen, dok je u hipotireozi zasićenost vrlo mala te nadomjesno liječenje levotiroksinom treba najprije zasititi prazna vezna mjesta na TBG-u, a tek potom dovesti do metaboličkog učinka.

Različite supstancije mogu povisiti i, rjeđe, sniziti razinu TBG-a i time promijeniti njegov kapacitet. To može rezultirati povišenim, odnosno sniženim vrijednostima ukupnih hormona štitnjače, no i ovdje se očituje puferska aktivnost proteinskog nosača, jer su vrijednosti slobodnih, nevezanih hormona štitnjače pritom normalne, a metabolička funkcija uredna.

1.2.2. Transtiretin

Transtiretin (TTR) je prije nazivan „prealbumin koji veže tiroksin“ (TBPA). Serumska koncentracija TTR-a je 4,5 umol/L, stotinu puta veća od koncentracije TBG-a, ali je afinitet vezanja hormona mnogo manji. Zbog velike koncentracije i malog afiniteta u fiziološkim uvjetima zaposjednuto je svega 1%-2 % kapaciteta TTR-a.

TTR se, osim u jetrima, sintetizira u korionskom pleksusu te je glavni proteinski nosač hormona štitnjače u cerebrospinalnom likvoru i vjerojatno sudjeluje u prijenosu T4 i T3 u središnji živčani sustav.

1.2.3. Albumin

Premda je vezanje hormona štitnjače za albumin znatno manjeg afiniteta nego za TBG i TTR, albumin ima značajnu ulogu u prijenosu hormona štitnjače zbog vrlo velikog kapaciteta. Njime se transportira 20% T4 i 10% T3.

1.3. Metabolizam hormona štitnjače

Dnevna proizvodnja T4 je oko 130 nmol, isključivo sintezom u štitnjači. Dnevna proizvodnja T3 je oko 50 nmol od čega 80% nastaje perifernom konverzijom (dejodinacijom) tiroksina. Preostalih 20% je intratireoidnog podrijetla i posljedica je izravne sinteze ili intratireoidne konverzije iz tiroksina. I jedan i drugi proces povećani su u hiperfunkcijskom stanju ili tijekom stimulacije štitnjače s TSH.

Od izlučenog T4, oko 25% se nedejodinacijskim metabolizmom izlučuje stolicom u obliku glukuronida, a najveći dio se dejodinira (konvertira) u potentniji T3.

U paralelnom dejodinacijskom postupku T4 se na periferiji dejodinira na vanjskom prstenu (položaj 5') u kalorigeno djelotvoran T3, odnosno na unutarnjem prstenu (položaj 5) u nedjelotvoran obrnuti T3 (rT3). Modulacijom smjera dejodinacijskog procesa aktivacijom, odnosno inaktivacijom specifičnih dejodinacijskih enzima, moguća je kontrola metaboličke aktivnosti hormona štitnjače.

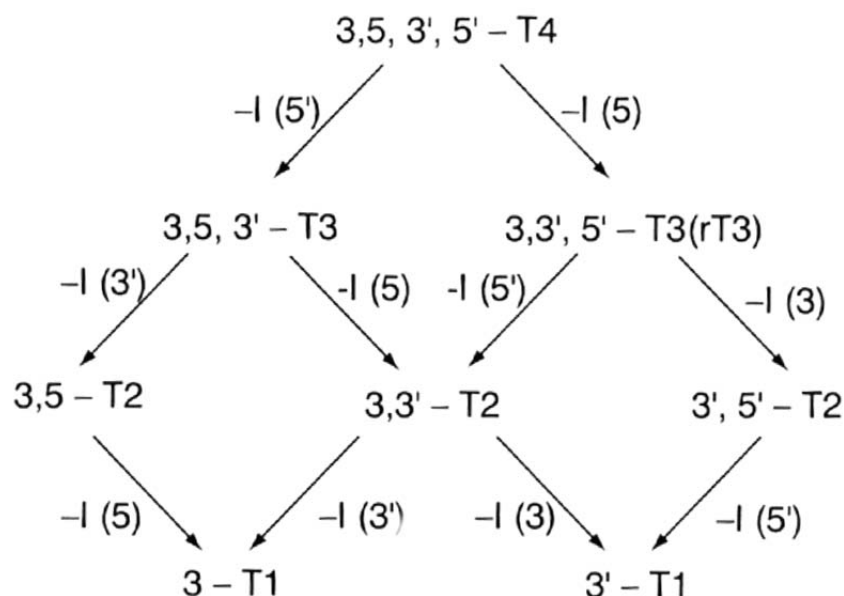
Najveći dio jodtironina izlučuje se iz štitnjače u formi T4 koji sam ima malu metaboličku aktivnost i vjerojatno je tek prohormon. Dejodinacija nije samo metabolička degradacija tiroksina nego i način nastajanja potentnog hormona. Tri su enzima različitog djelovanja i rasprostranjenosti uključena u proces dejodinacije.

1.3.1. Dejodinaza tip 1

Dejodinaza tip 1 katalizira pretvorbu T4 u T3 dejodinacijom na položaju 5' (vanjski prsten). Nalazi se pretežito u stanicama jetara, ali i u drugim tkivima uključujući i štitnjaču. Stvaranjem potentnog T3 iz T4 regulira metaboličku aktivnost hormona štitnjače u somatskim stanicama. Izoenzim te dejodinaze otcjepljuje jod s položaja 5' (unutarnji prsten) pretvarajući T4 u rT3 koji nema metaboličkog učinka. Daljnjom dejodinacijom oba trijodtironina postupno se pretvaraju u dijodtironin i monojodtironin (**slika 3**).

Dejodinaza tip 1 je selenprotein što bitno određuje razlike u djelovanju u odnosu na dejodinazu tip 2 koja ne sadrži selen (**tablica 1**).

T3 povećava ekspresiju mRNA za dejodinazu tip 1. Povišena koncentracija T3 rezultira povećanom, a snižena koncentracija smanjenom pretvorbom T4 u T3. Pojačana pretvorba u hipertireozi i smanjena pretvorba u hipotireozi tvore „*circulus vitiosus*“ i dodatno pogoršavaju oba funkcijska poremećaja. Nije sasvim izvjesno koliko je potrebno trajanje liječenja da bi se taj učinak dokinuo.



Slika 3. Sukcesivna dejodinacija T4 (Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

1.3.2. Dejodinaza tip 2

Premda dejodinaza tip 2 također konvertira T4 u T3, nema važnu ulogu u proizvodnji ukupnog trijodtironina niti u metaboličkoj aktivnosti somatskih stanica. Za razliku od dejodinaze tip 1, ne katalizira dejodinaciju na unutarnjem prstenu i ne utječe na stvaranje rT3. Također nije osjetljiva na inhibitorno djelovanje PTU.

Tijekom filogenetskog razvitka dejodinaza tip 2 ima važnu ulogu u aktivaciji kalorigenog metabolizma u smeđem masnom tkivu kao odgovor na izlaganje hladnoći, što je mnogo važnije u nižih sisavaca nego u čovjeka.

Djelovanje dejodinaze tip 2 usmjereno je održavanju stabilne opskrbe mozga trijodtironinom, bez obzira na promjene u koncentraciji tiroksina. Nasuprot proporcionalnoj ovisnosti dejodinaze tip 1 o koncentraciji T3, djelovanje dejodinaze tip 2 najviše je izraženo u

hipotireozi kao odgovor na sniženu razinu T3. Porast aktivnosti dejodinaze tip 2 istodobno s prigušenim učinkom degradacijske dejodinaze tip 3 osigurava najbolju iskoristivost oskudne količine T4 u teškoj hipotireozi. S obzirom na pogubne učinke nedostatka hormona štitnjače na razvoj i funkciju mozga, središnji živčani sustav je posljednja linija obrane.

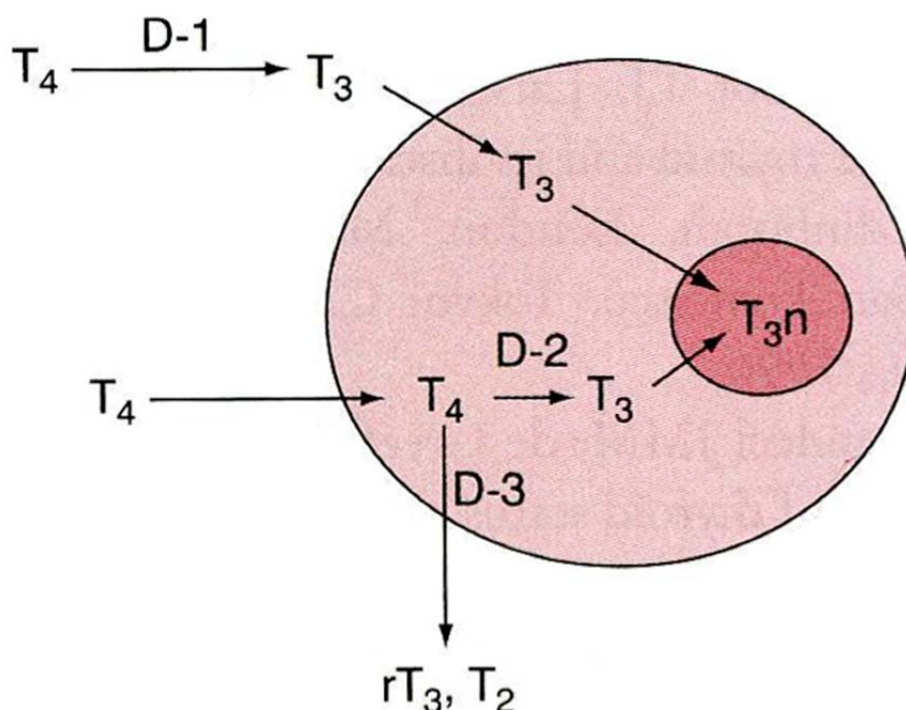
Tablica 1. Razlike između dejodinaze tip 1 i tip 2

	Dejodinaza tip 1	Dejodinaza tip 2
tkiva	jetra bubrezi štitnjača hipofiza	hipofiza kora mozga smeđe masno tkivo
aktivni dio	selencistein	cistein
dejodinacija unutarnjeg prstena (položaj 5)	da	ne
učinak PTU	inhibira	ne inhibira
hipertireoza	↑	↓
hipotireoza	↓	↑
gladovanje	↓	0

1.3.3. Dejodinaza tip 3

Dejodinaza tip 3 katalizira dejodinaciju T_4 i T_3 na unutarnjem prstenu i na taj način inaktivira hormone štitnjače. Značajno je nazočna u posteljici gdje ograničava transplacentarni prijenos majčinih hormona u fetus.

Cjelokupni metabolizam hormona štitnjače treba promatrati kroz učinkovitost opskrbe stanice jezgrovim T_3 . Teorijski bi se odgovarajuća zasićenost nuklearnih receptora somatskih stanica mogla postići postojanjem isključivo T_3 , ali bi za isto stanje bila potrebna njegova četverostruka koncentracija. Stoga je nužna nazočnost T_4 i sustava dejodinaza za stabilnu kontrolu opskrbe nuklearnim trijodtironinom, kako po količini, tako i po podrijetlu. Djelovanje sustava dejodinaza prikazano je na **slici 4**.



Slika 4. Sustav dejodinaza i dejodinacija tiroksina (Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

1.4. Kontrola funkcije štitnjače

Aktivnost štitnjače dominantno je kontrolirana djelovanjem tireotropina (TSH). Višestruki kontrolni mehanizmi sekrecije TSH osiguravaju njegovo izlučivanje u vrlo uskim, stabilnim granicama. Stoga je analiza serumskog TSH najosjetljiviji parametar funkcije štitnjače.

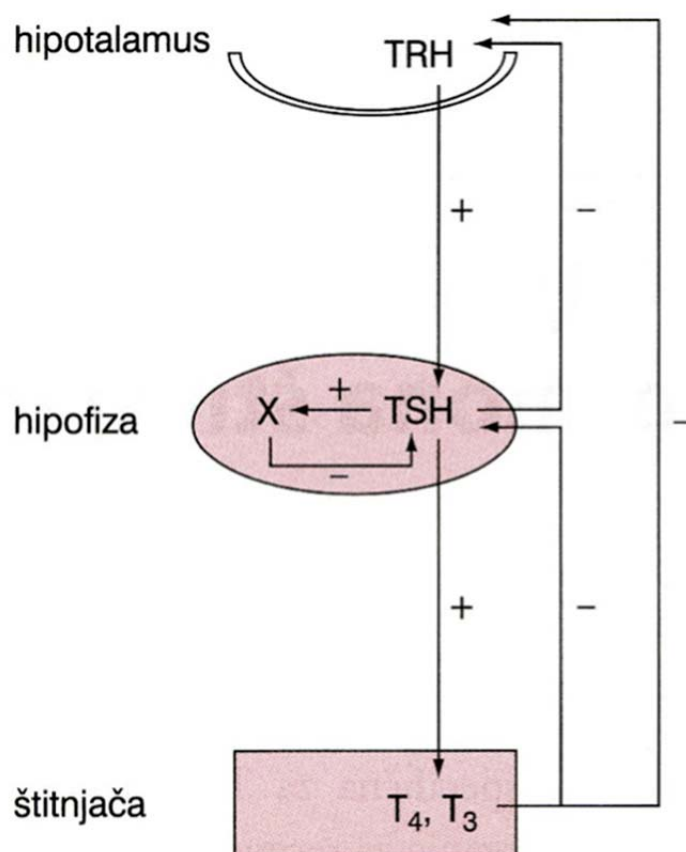
Osim putem TSH, štitnjača posjeduje i učinkovit mehanizam autoregulacije koji ovisi o raspoloživosti joda.

1.4.1. Kontrola izlučivanja TSH

TSH se sastoji od dviju podjedinica: α podjedinicu dijeli s drugim tropinima, dok je β podjedinica specifična za TSH i određuje sposobnost vezanja za TSH receptor.

Potpuni učinak postiže tek glukozilirani TSH, što zahtijeva djelovanje tireoliberina (TRH), no glavni regulator izlučivanja TSH jest koncentracija hormona štitnjače. TSH potiče sintezu i izlučivanje jodtironina, a oni negativnom povratnom spregom inhibiraju sintezu i izlučivanje TSH na više načina: inhibicijom sinteze receptora za TRH, smanjenjem stvaranja mRNA za TSH i blokadom izlučivanja već stvorenog TSH (7). T₃ se izravno veže na nuklearni receptor tireotrofa, dok se T₄ unutar stanice najprije konvertira u T₃ djelovanjem dejodinaze tipa 2. Intrapituitarni sustav kontrole izlučivanja TSH obuhvaća folikulozvjezdaste stanice hipofize koje posjeduju receptor za TSH i u odgovoru na stimulaciju inhibiraju TSH, neovisno o hormonima štitnjače (8). Trostruka kontrola izlučivanja TSH prikazana je na **slici 5**.

Izlučivanje TSH karakterizirano je pulsnom sekrecijom i dnevnim oscilacijama s najvišom razinom između 21 i 02 sata (9,10).



Slika 5. Kontrola izlučivanja TSH (Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

1.4.2. TSH i kontrola funkcije štitnjače

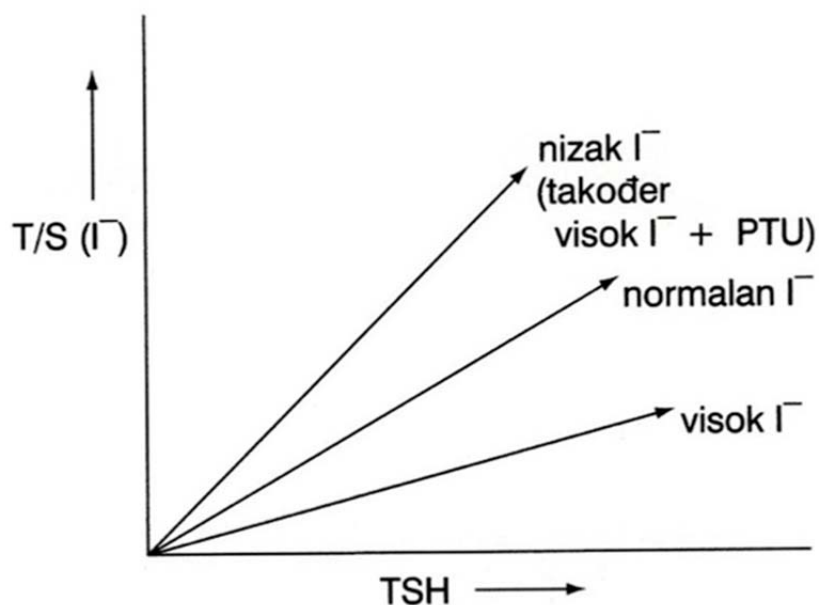
Vežanjem za specifični receptor na tireocitu, pri čemu je ključna β podjedinica, započinje učinak TSH na sintezu i izlučivanje hormona štitnjače. Proces se odvija aktivacijom adenilciklaze i stvaranjem cAMP kao drugog glasnika. Najraniji je učinak akumulacija koloida u stanici, proteoliza tireoglobulina i izlučivanje hormona, dok se povećan unos i organifikacija događaju nešto kasnije. Istodobno se aktivira i nejedni metabolizam: sinteza RNA, bjelančevina i fosfolipida te oksidacija glukoze.

1.4.3. Autoregulacija štitnjače (11,12,13,14)

Osim putem TSH, transmembranski prijenos joda reguliran je osjetljivim mehanizmom autoregulacije (**slika 6**). Na taj se način i uz nepromijenjenu razinu TSH štitnjača prilagođuje krajnostima u unosu joda. PTU, supstancija koja sprečava organifikaciju joda, narušava proces autoregulacije. Smanjena organifikacija dovodi do povećanog nakupljanja joda u štitnjači bez obzira na sadržaj joda u serumu. Stoga je, vjerojatno, autoregulacija više određena sadržajem organificiranog joda u štitnjači nego koncentracijom joda u serumu.

Akutno veliko opterećenje jodom rezultira potpunom inhibicijom prijenosa joda i njegove organifikacije (učinak po Wolffu i Chaikoffu). Produljeno opterećenje, međutim, dovodi do adaptacije štitnjače (tzv. fenomen bijega), transport joda je smanjen ali je akumulacija joda u štitnjači i dalje visoka što dovodi do pojačane organifikacije s prijelazom u jodnu hipertireozu (Jod-Basedowljev učinak).

No autoregulacijski mehanizam nije u svih štitnjača savršen. Produljeno veliko opterećenje jodom može, zbog izostanka adaptacije, rezultirati produljenom ili trajnom hipotireozom. Suprotno, Wolff-Chaikoffljev učinak može se zaobići te se, u odgovoru na veliko opterećenje jodom, promptno razvija jodna hipertireoza. Autoimune bolesti štitnjače i stanja povećane tireoidne autonomije cijele i dijela žlijezde sklone su tim poremećajima (**tablica 2**).



Slika 6. Kontrola unosa joda u štitnjaču mehanizmom autoregulacije (T/S(I⁻) - omjer joda u štitnjači i serumu, PTU – propiltiouracil) (Preuzeto s dopuštenjem iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

Tablica 2. Patološka stanja koja na veliko opterećenje jodom reagiraju trajnom hipotireozom, odnosno promptnom jodnom hipertireozom (Preuzeto iz Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007.)

Hipotireoza	← Akutni Wolff-Chaikoffljev učinak →	Hipertireoza
1. Hashimotov tireoiditis 2. nakon operacije ili primjene I ¹³¹ 3. supklinička hipotireoza starije dobi 4. nakon postpartalnog tireoiditisa 5. nakon subakutnog tireoiditisa	zdrave i neke bolesne štitnjače	1. jodna profilaksa u endemskim područjima 2. povećana autonomna funkcija štitnjače: – hipertireoza u remisiji – višečvorasta guša – autonomni adenom – autonomna difuzna guša

1.5. Hipotireoza

Najčešći uzrok hipotireoze jest smanjena funkcija štitnjače zbog različitih razloga (primarna ili tireoprivna hipotireoza). Sekundarna (tropoprivna) i tercijarna (hipotalamička) hipotireoza mnogo su rjeđe (**tablica 3**). Spominje se različita prevalencija primarne hipotireoze od 2% do 5%, ovisno o dobnim skupinama. Godišnja je incidencija u žena od 0,2% u mladih do 1,2% u starijih (15,16). Mnogo se češće nalaze bolesnici s blago do umjereno povišenom razinom TSH, ali urednih hormona štitnjače. U starijoj dobi prevalencija doseže i 20% (16). Ti bolesnici nemaju simptome bolesti te se stanje naziva supkliničkom hipotireozom. S obzirom na procjenu rizika i potrebe liječenja, supklinička hipotireoza ostaje kontroverzno područje u tireoidologiji (17-29) unatoč razrađenim smjernicama endokrinoloških društava (30).

Kako hormoni štitnjače djeluju na sve somatske stanice, tako je i hipotireoza karakterizirana poremećajem funkcije svih organskih sustava, a naročito se povezuje s ubrzanom aterogeneozom i njenim komplikacijama (31,32,33).

1.5.1. Liječenje hipotireoze

Premda naizgled jednostavno, liječenje hipotireoze u zbilji je vrlo složeno i opterećeno kontroverzama (34).

Cilj nadomjesnog liječenja hipotireoze treba biti: 1) uklanjanje svih pa i najmanjih simptoma i 2) normalizacija (ili, bolje rečeno, optimizacija) hormona štitnjače, a posebice TSH, pri čemu normalna i optimalna razina hormona nisu uvijek identične. Postići oba cilja istodobno nije uvijek jednostavno.

U novim smjernicama Američkog društva za štitnjaču, standardni lijek za liječenje hipotireoze jest i dalje levotiroksin premda su ograde prema kombiniranoj terapiji s trijodtironinom u izabranim slučajevima manje nego prije (35).

Monoterapija levotiroksinom pretpostavlja da se konverzija prema trijodtironinu odvija prema potrebama organizma. S druge strane, možemo sumnjati u dostatnost T3 u hipotireozu zbog smanjenog ili izostalog izravnog izlučivanja iz štitnjače te manje aktivnosti dejodinaze tip 1, što u zatvorenom krugu dovodi do sniženog trijodtironina. Pitanje je kada se i u kojoj mjeri taj poremećaj korigira. Tek je primjena obaju hormona uspjela uspostaviti eutireozu u svim tkivima hipotireoidnih eksperimentalnih životinja (36).

U novije vrijeme potvrđen je polimorfizam za dejodinazu tip 2, vrlo rasprostranjen u populaciji, ali vjerojatno bez učinka u zdravih osoba (37,38). U hipotireozu može dovesti do smanjene konverzije T4 u T3 u tireotrofu, dodatno smanjujući već prethodno reducirani rezervoar trijodtironina. Na taj način, ukupna sposobnost supresije TSH može biti smanjena.

Kombinirano liječenje hipotireoze bilo je opterećeno činjenicom da dva jodtironina imaju toliko različita kinetička svojstva da se nisu mogla primjenjivati na isti način. Primjena sporootpuštajućeg trijodtironina (39) bacila je novo svjetlo na liječenje hipotireoze (40) premda stoji i mišljenje da nijedno liječenje ne može ukloniti sve probleme u svih bolesnika (41). Također je u istraživanjima modificiranog trijodtironina vezanog na polimere (poly T3) sugerirana mogućnost uzimanja hormona štitnjače jednom tjedno (42).

Tablica 3. Uzroci hipotireoze

1. Primarna (tireoprivna) hipotireoza

A Bez guše

- Primarna idiopatska hipotireoza (završni stadij Hashimotova tireoiditisa)
- Nakon operacije, ablacije s radiojodom ili vanjske iradijacije
- Sporadična atireoza (agenezija ili displazija štitnjače)
- Endemski kretinizam
- Rezistencija na TSH

B S gušom

- Hashimotov (kronični limfocitarni) tireoiditis
- Riedlova struma
- Endemski jodni deficit
- Hipotireoza inducirana jodom
- Antitireoidne supstancije
- Dishormonogenetska hipotireoza

C Prolazna hipotireoza

- Prekid liječenja s hormonima štitnjače
- Operacija toksičnog adenoma ili parcijalna tireoidektomija u hipertireozi
- Subakutni de Quervainov tireoiditis
- Postpartalni tireoiditis
- Nakon liječenja hipertireoze s radiojodom

2. Sekundarna (tropoprivna) hipotireoza

- Panhipopituitarizam
- Izolirani idiopatski deficit TSH
- Poremećaj sinteze TSH (neadekvatni TSH?)

3. Tercijalna (hipotalamička) hipotireoza

(idiopatska, trauma, tumori, infiltrativne bolesti)

4. Periferna rezistencija na hormone štitnjače

2. Hipoteza

Osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika smanjena je u odnosu na zdrave osobe.

3. Cilj istraživanja

U istraživanju su postavljeni sljedeći ciljevi:

Opći cilj:

1. Istražiti osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika na temelju hormonskih pokazatelja.

Specifični ciljevi:

2. Ispitati učinkovitost tiroksina (T4) u supresiji izlučivanja tireotropina (TSH) u hipotireozi i atireozi.
3. Ustanoviti razlike u funkciji osi hipofiza-hormoni štitnjače između hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika
4. Procijeniti utjecaj promijenjenog metabolizma trijodtironina (T3) na funkciju osi hipofiza-hormoni štitnjače.

4. Materijali i metode

4.1. Ispitanici

Retrospektivnim istraživanjem ispitali smo opći uspjeh liječenja u 2488 hipotireoidnih bolesnika, 1920 bolesnika sa spontanom hipotireozom i 528 bolesnika s hipotireozom, odnosno atireozom nakon kirurškog liječenja ili primjene ¹³¹, koji su liječeni u Centru za bolesti štitnjače Kliničkog zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ KBC Sestre milosrdnice, u razdoblju od 2006. do 2011. godine. Svi su bolesnici liječeni levotiroksinom (LT4) kroz period od najmanje 12 mjeseci (do više godina) tijekom kojeg se mogla u potpunosti uspostaviti terapijska ravnoteža. Kao parametar uspješnosti liječenja rutinski je provjeravana serumska koncentracija tireotropina (TSH) te, nešto rjeđe, koncentracija tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Nalazi su referirani kao normalni, povišeni ili sniženi.

Od tih je bolesnika metodom slučajnog odabira izabrano 250 hipotireoidnih i 110 atireoidnih bolesnika u kojih je provedena detaljna analiza funkcije osi hipofiza (TSH) - hormoni štitnjače. Bolesnici su liječeni standardnom nadomjesnom terapijom levotiroksinom. U studiju su uključeni samo oni bolesnici koji su u zadnjoj (aktualnoj) kontroli hormonskih nalaza imali normalnu razinu TSH, što smo smatrali glavnim pokazateljem adekvatnog nadomjesnog liječenja. Hormonski nalazi TSH, T4 i T3 s posljednje (aktualne) kontrole bili su ulazni parametri istraživanja. Atireoidnim bolesnicima smatrali smo one kod kojih je izvedena totalna tireoidektomija, najčešće zbog difuzne hipertireoze, rjeđe zbog višestruke guše. Bolesnike podvrgnute totalnoj tireoidektomiji zbog karcinoma štitnjače isključili smo iz studije zbog specifičnosti nadomjesnog liječenja (u bolesnika s karcinomom štitnjače postoji onkološka potreba za supresijom TSH većim dozama LT4 sukladno smjernicama liječenja

osnovne bolesti pa se ovi podaci ne mogu smatrati objektivnim u ovom istraživanju). Kontrolnu grupu obuhvaća 210 zdravih osoba koje je tijekom istog vremenskog razdoblja uputio na pregled štitnjače i endokrinološku obradu obiteljski liječnik. U osoba iz kontrolne grupe isključena je klinički i laboratorijski bolest štitnjače (nisu imali gušu, razina TSH i hormona štitnjače bila je uredna, TPO protutijela bila su negativna – ovi klinički i laboratorijski nalazi u rutinskoj su kliničkoj praksi dostatni da se isključi bolest štitnjače).

4.2. Metode istraživanja

U ispitanika je određena koncentracija serumskih T3, T4 i TSH. Tijekom kontrole uspješnosti nadomjesnog liječenja ključni je parametar bila razina TSH, dok je T4, a posebice T3, određivan rjeđe. Koncentracije T3 (n.v. 1.1-3.1 nmol/L), T4 (n.v. 65-165 nmol/L) te TSH (n.v. 0.4-4.0 mIU/L) određivane su autoanalizatorom Immulite 1000 Immunoassay System, Siemens Medical Technologies u Endokrinološkom laboratoriju KBC Sestre milosrdnice. U svih ispitanika izračunali smo omjer T4/TSH koji, s obzirom na liječenje levotiroksinom, smatramo parametrom sposobnosti T4 u indukciji supresije (normalizacije) TSH. Ovaj parametar nazvali smo Indeks supresibilnosti TSH (IST). Također smo izračunali omjer T3/TSH (parametar doprinosa serumskog T3 u supresiji TSH) te omjer T4/T3 (parametar uspješnosti stvaranja T3 konverzijom iz egzogenog LT4).

U istraživanju sposobnosti T4 da inducira supresiju TSH, uočena je jedna definirana grupa od 15 atireoidnih bolesnika (oko 7% ukupnog broja takvih bolesnika) koji nisu uspjeli normalizirati TSH niti uz povišene vrijednosti serumskog T4 nakon povećane doze levotiroksina. Ti su bolesnici naknadno liječeni kombinacijom (niže doze) levotiroksina i fiksne doze (10 ug b.i.d) liotrijodtironina (LT3).

4.3. Statistička obrada podataka

Ispitanici su odabrani metodom slučajnog odabira uz pomoć mrežnog sučelja www.randomizer.org. Analizom snage testa za Pearsonovu korelaciju (snaga testa od 95%) određeno je najmanje 107 ispitanika po skupini uz značajnost na razini manjoj od 0,05 i pretpostavljeni učinak veličine od 0,5. Analiza je provedena programom *G*Power for Windows*, verzija 3.1.3. U istraživanju je korišten računalni statistički program *SigmaStat 3.5* (broj licence 773050002). Podaci su prikazani tablično i grafički.

Analiza raspodjele podataka načinjena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom te smo shodno dobivenim rezultatima koristili parametrijske, odnosno neparametrijske testove te odgovarajuće prikaze kontinuiranih vrijednosti (aritmetičkih sredina i standardnih devijacija, odnosno medijana i interkvartilnih raspona). Razlike između ispitivanih i kontrolne skupine analizirali smo analizom varijance (ANOVA) s odgovarajućim post-hoc testovima u slučaju normalne raspodjele, dok smo se u slučaju neparametrijske raspodjele koristili Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost između razina izmjerenih hormona (TSH, T3 i T4) u ispitivanim skupinama te u kontrolnoj skupini prikazana je kroz Pearsonove ili Spearmanove korelacijske koeficijente čime smo ustvrdili učinkovitost T4 u supresiji izlučivanja TSH. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ^2 testom. Utjecaj pojedinih kliničkih varijabli na indeks supresibilnosti TSH (IST), T3/TSH i T4/T3 u ispitivanim skupinama i u kontrolnoj skupini procijenjena je regresijskim modelom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. Provedene su sljedeće statističke analize: parni Studentov t-test, Mann-Whitney-Wilcoxonov test, Kruskal-Wallisova jednosmjerna analiza varijance s Dunnovom metodom multiplih usporedbi, Fisherov egzaktni test, Yatesov χ^2 test, test linearne regresije te Pearsonov i Spearmanov test korelacije.

5. Rezultati

5.1. Ukupni rezultati liječenja hipotireoidnih bolesnika

U **tablici 4.** prikazana je uspješnost liječenja 2488 hipotireoidnih bolesnika liječenih levotiroksinom u razdoblju od 2006. do 2011.

U grupi bolesnika sa spontanom hipotireozom, 75% bolesnika pokazuje uredan TSH kao glavni parametar uspješnosti nadomjesnog liječenja. Od ukupnog broja ostalih, 80% bolesnika ima povišen TSH, no u najvećem broju povišenje je granično ili blago (4.1- 5.5 mIU/L). Tek manji dio (5,5% od ukupnog broja) pokazuje značajno povišen TSH. Patološki snižen TSH nalazi se samo u 4% bolesnika. Suprotno nalazu TSH, serumski T4 i T3 normalni su u velikoj većini bolesnika.

U grupi bolesnika s hipotireozom nakon kirurškog liječenja ili primjene radioaktivnog joda, rezultati nisu toliko povoljni. Tek 68% bolesnika pokazuje uredan nalaz TSH, dok je u odnosu na spontanu hipotireozu značajno veća proporcija bolesnika sa sniženim i povišenim nalazom TSH. Normalna razina perifernih hormona štitnjače postignuta je u manjem broju nego u spontanoj hipotireozu, te je postotak bolesnika s povišenim jednim ili oba hormona štitnjače, sugerirajući prekomjerno nadomjesno liječenje, tri puta veći nego u spontanoj hipotireozu.

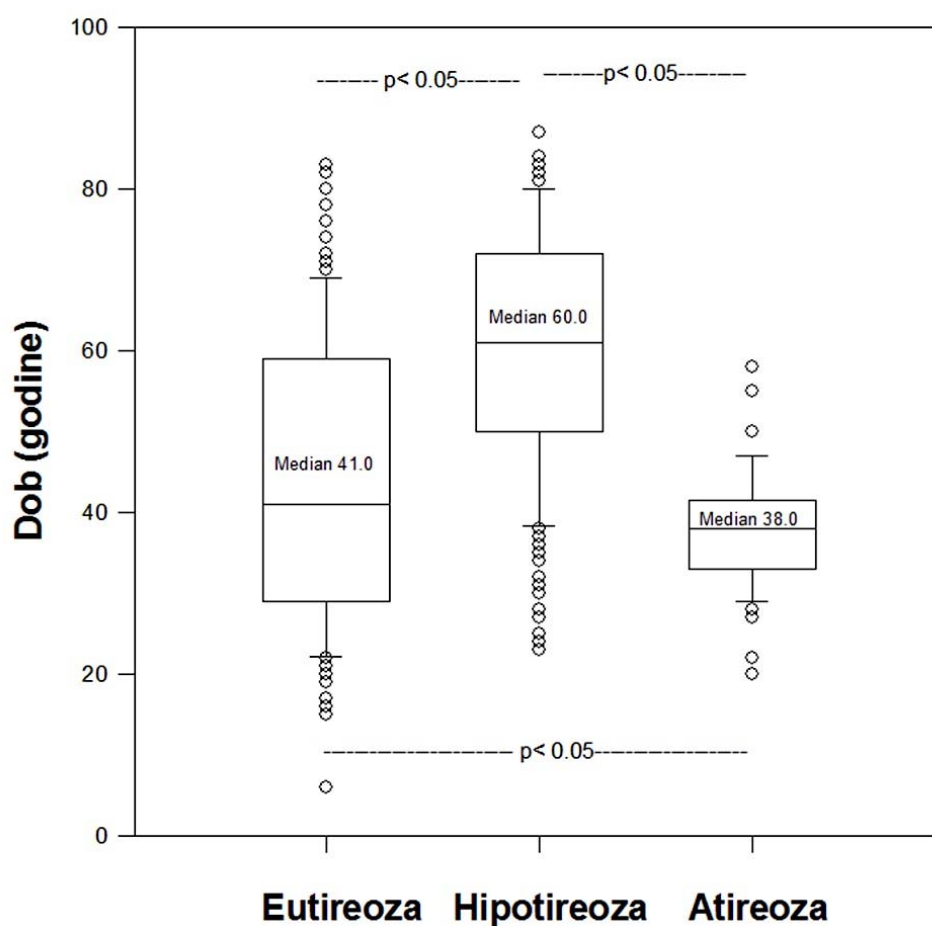
Tablica 4. Vrijednosti TSH, T4 i T3 u 2488 bolesnika s primarnom hipotireozom liječenih levotiroksinom (76)

	Spontana hipotireoza			Hipotireoza nakon operacije ili I¹³¹		
	TSH (%) (n=1920)	T4(%) (n=1670)	T3(%) (n=987)	TSH(%) (n=528)	T4(%) (n=364)	T3(%) (n=230)
Normalan	75.23	94.81	93.51	68.37**	86.41**	90.43*
Povišen	20.72	3.64	2.71	25.19*	9.78**	5.65*
TSH= 4.1-5.5	15.20			14.10 ^{ns}		
TSH >5.6	5.52			11.09 **		
Snizen	4.05	1.05	3.78	6.44*	3.81**	3.92 ^{ns}

5.2. Osnovni parametri i funkcija osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika

5.2.1. Dob ispitanika

Hipotireoza je nedvojbeno bolest starije populacije (**slika 7**). Medijan životne dobi hipotireoidnih bolesnika značajno je viši nego u kontrolnoj skupini. Nasuprot tomu, dob atireoidnih bolesnika značajno je niža nego eutireoidnih osoba.

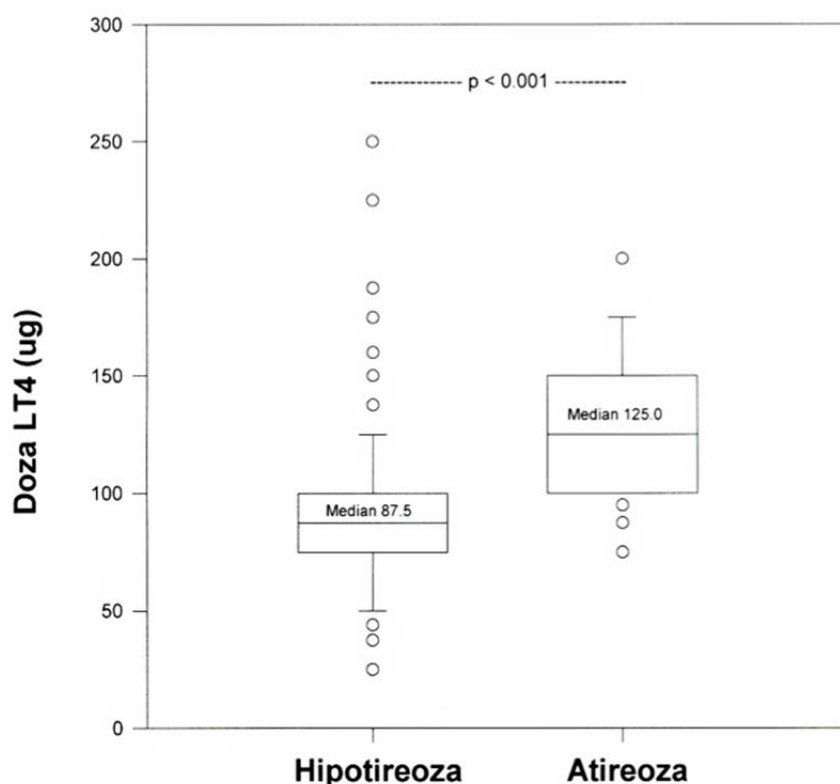


Slika 7. Životna dob triju grupa ispitanika

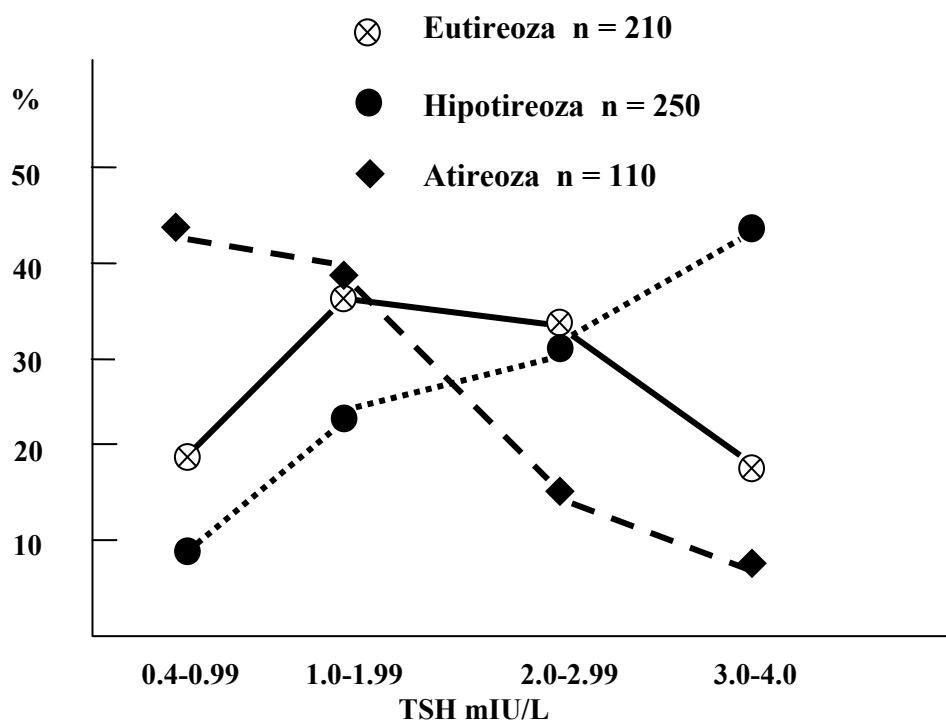
5.2.2. Ciljna vrijednost TSH i doza levotiroksina u liječenju hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika

Nasuprot normalnoj raspodjeli TSH u zdravih osoba, u hipotireozu je TSH značajno pomaknut prema višim vrijednostima normalnog raspona (treći i četvrti kvartil), dok je postotak bolesnika s nisko normalnim TSH značajno niži. U atireoidnih bolesnika raspored ciljnog TSH je suprotan. Najveći broj bolesnika ima nisko normalan TSH, a samo manji dio pokazuje TSH u gornjem kvartilu normalnog raspona.

Ta je razlika uvjetovana različitim modalitetom nadomjesnog liječenja. Srednja doza levotiroksina primijenjena u atireoidnih bolesnika značajno je (50%) viša od doze u liječenju hipotireoidnih bolesnika (**slike 8 i 9**).



Slika 8. Doza levotiroksina (LT4) u hipotireozu i atireozu



Eutireoza n=210		Hipotireoza n=250		Atireoza n=109		Yates-ov
TSH(mIU/L)	n	%	n	%	n	p
0.4-0.9	34	16	16	6*	48	44* & <0.001
1.0-1.99	73	35	52	21*	37	34 & 0.002
2.0-2.99	67	32	79	32	16	15* & 0.003
3.0-4.0	36	17	102	41*	8	7*& <0.001

* $p < 0.01$ vs. eutireza

& $p < 0.01$ vs. hipotireoza

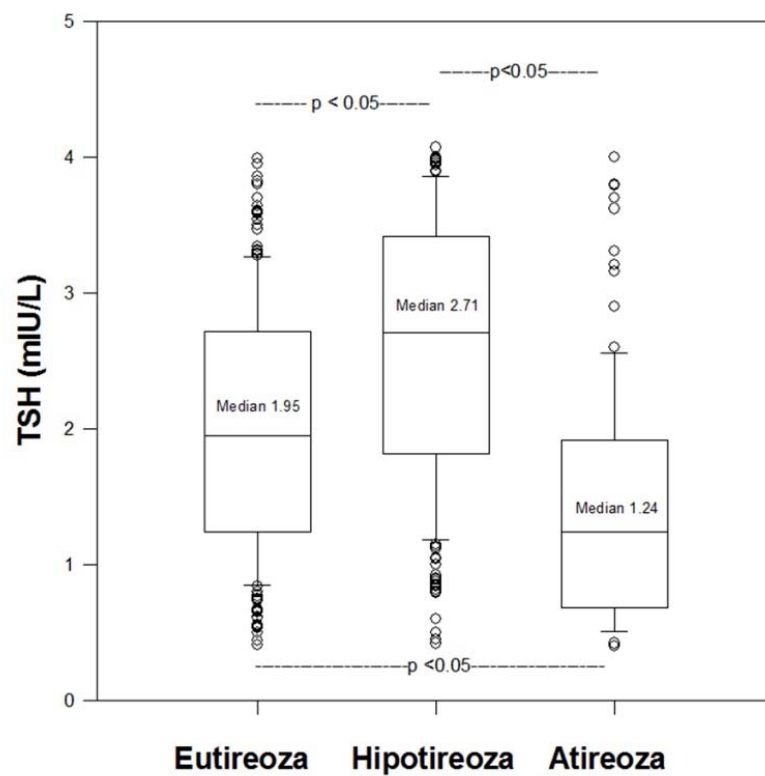
Slika 9. Distribucija ciljne vrijednosti TSH u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu.

5.2.3. Međuodnos hormona štitnjače i TSH u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika

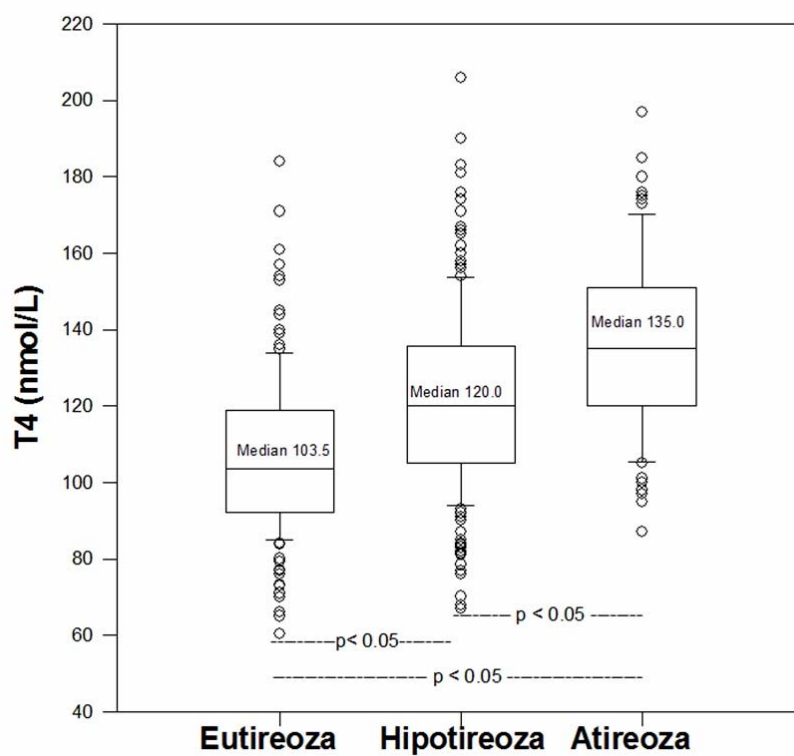
Premda su svi ispitanici imali normalnu koncentraciju TSH, medijan vrijednosti je u hipotireoidnih osoba značajno viši nego u zdravih. S druge strane, medijan TSH atireoidnih bolesnika značajno je niži od nalaza hipotireoidnih, ali i eutireoidnih osoba (**slika 10**).

Koncentracija serumskog T4, uz postignutu normalnu razinu TSH, u eutireoidnih, hipotireoidnih i atireoidnih osoba prikazana je na **slici 11**. U tim uvjetima, medijan razine T4 je značajno viši u hipotireoidnih osoba u odnosu na kontrolnu skupinu. U atireoidnih osoba, zbog drugačijeg modaliteta nadomjesnog liječenja koji uključuje značajno veću dozu levotiroksina, postignuta razina serumskog T4 značajno je viša u odnosu na hipotireoidne i zdrave osobe.

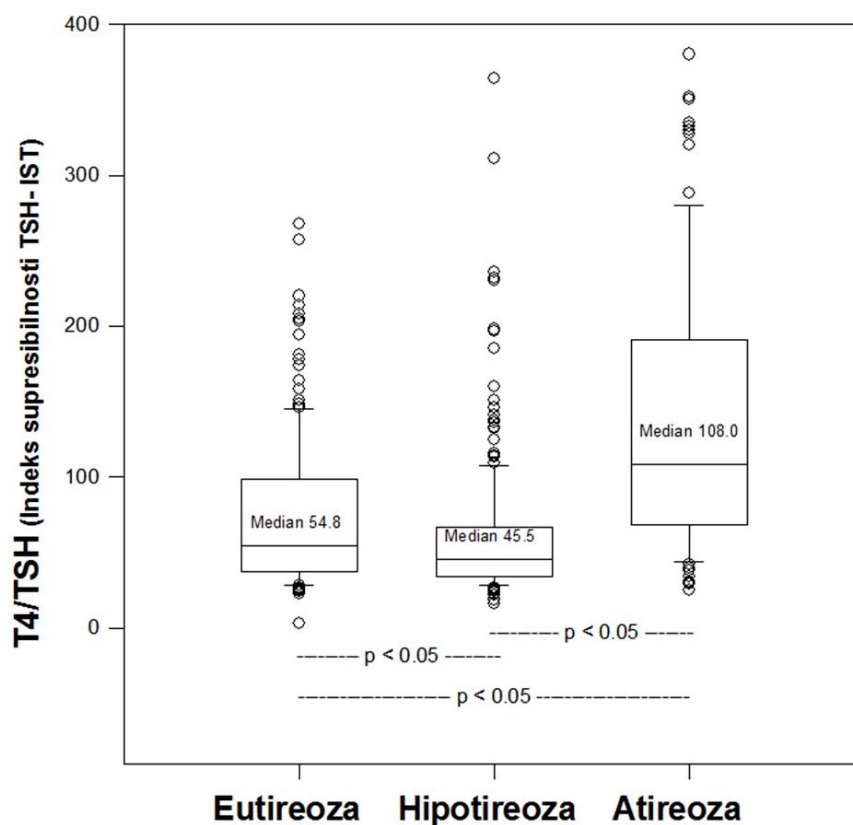
Učinak serumskog T4 na supresiju sinteze i sekrecije TSH prikazan je na **slici 12**, izražen kao omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH-IST). Indeks supresibilnosti TSH je u hipotireoidnih bolesnika značajno niži nego u eutireozu. Unatoč višoj serumskoj koncentraciji T4 u hipotireozu, njegova je sposobnost postizanja supresije (normalizacije) TSH značajno manja. Smanjena supresibilnost TSH u hipotireozu može se u atireoidnih osoba prevladati većom dozom levotiroksina. U toj je skupini bolesnika TSH značajno niži, a indeks supresibilnosti TSH značajno viši u odnosu na zdrave i hipotireoidne osobe, što je postignuto značajno većom dozom levotiroksina u nadomjesnom liječenju i dostignutom višom razinom serumskog T4.



Slika 10. Razina TSH u tri grupe ispitanika

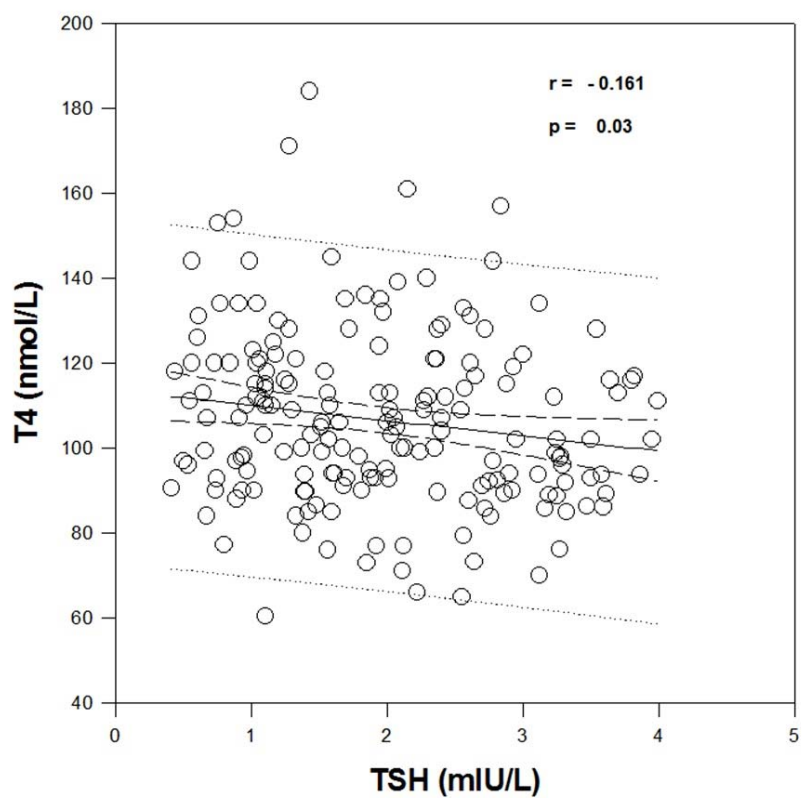


Slika 11. Koncentracija T4 u tri grupe ispitanika

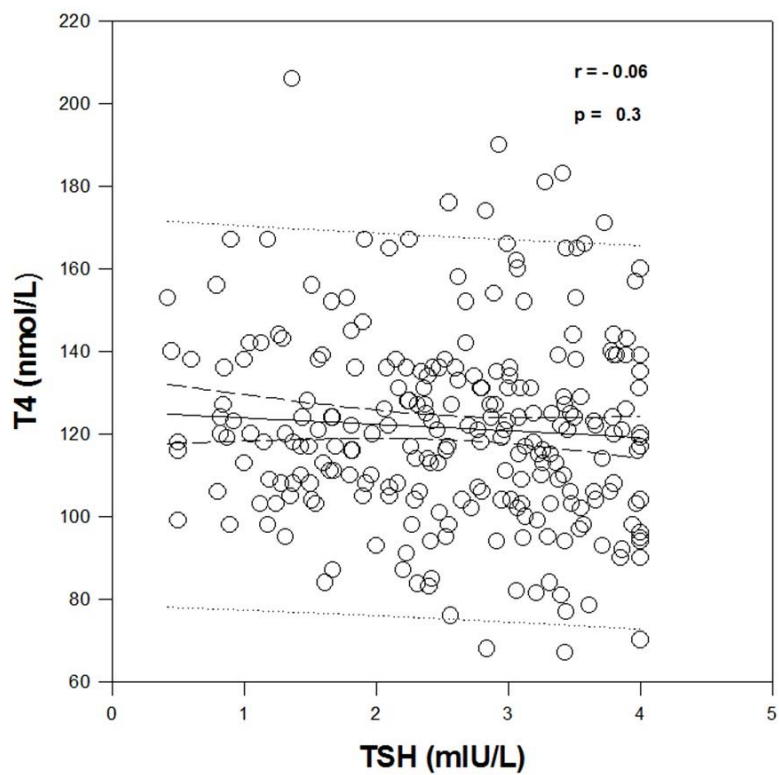


Slika 12. Omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH-IST) u tri grupe ispitanika

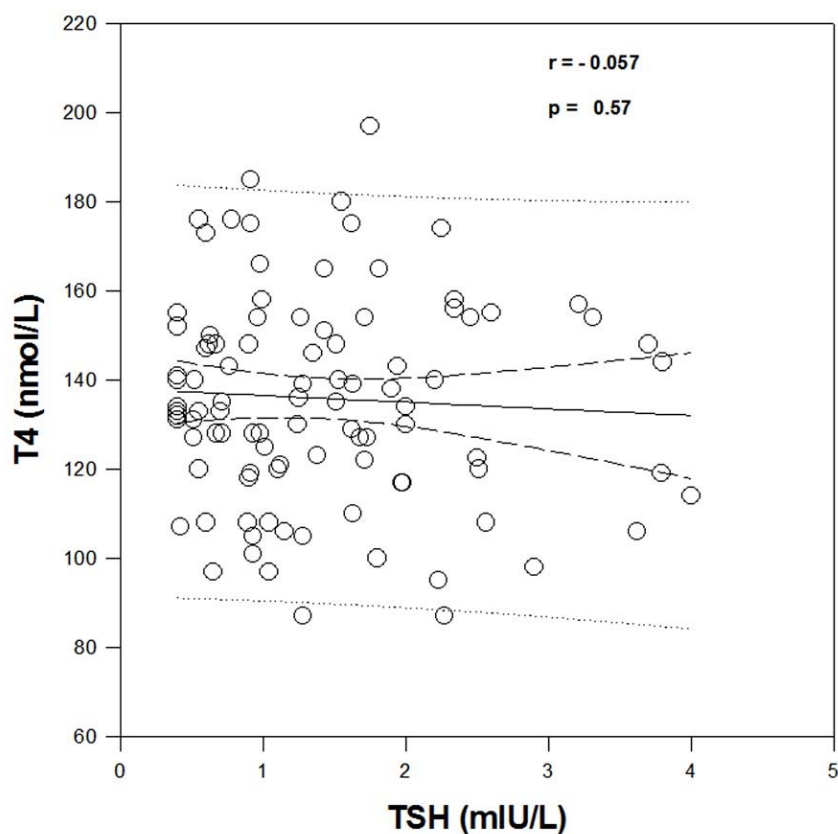
Linearna regresija T4 i TSH u eutireoidnih, hipotireoidnih i atireoidnih osoba prikazana je na **slikama 13, 14 i 15**. U eutireoidnih osoba prisutna je značajna negativna korelacija ($r = -0.161$) između koncentracija serumskog T4 i TSH. Nasuprot tomu, ta se korelacija gubi u hipotireoidnih i atireoidnih osoba ($r = 0,06$ i $r = -0,057$), što je posljedica gubitka funkcije štitnjače kao drugog pola osjetljive povratne sprege i njenog nadomještanja arbitrarnom primjenom egzogenog tiroksina, no temeljni mehanizam odnosa T4 i supresibilnosti TSH održan je u svih ispitanika.



Slika 13. Korelacija između T4 i TSH u eutireoidnih osoba



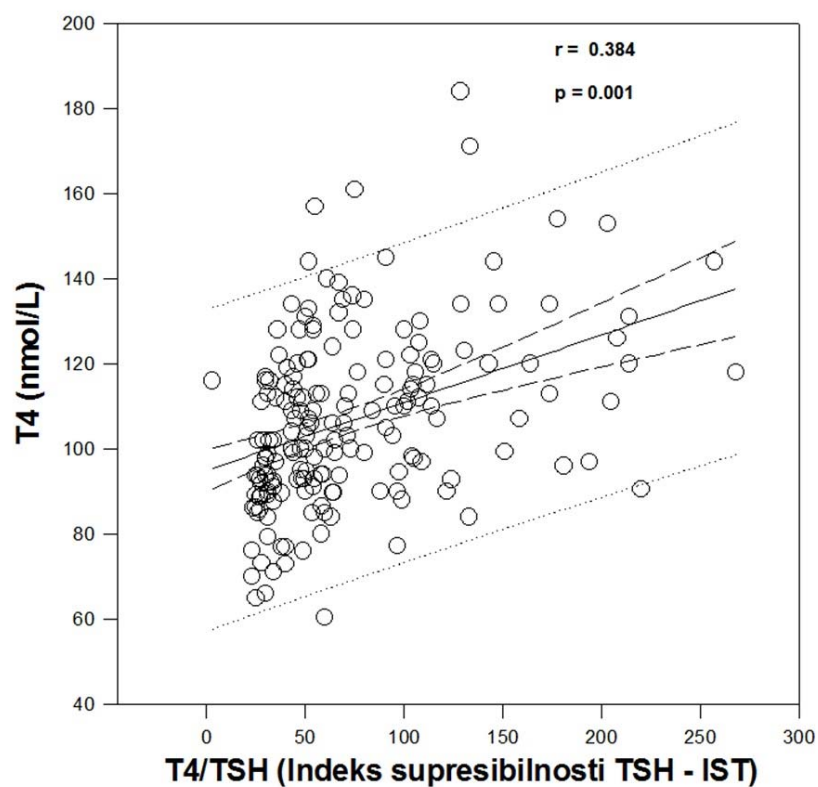
Slika 14. Korelacija između T4 i TSH u hipotireoidnih bolesnika



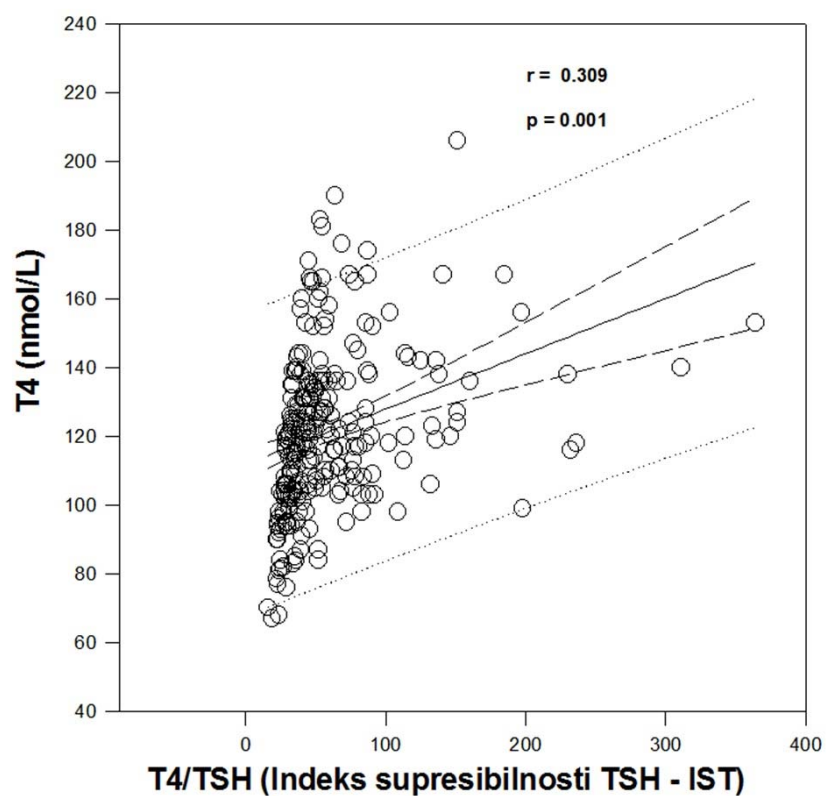
Slika 15. Korelacija između T4 i TSH u atireoidnih bolesnika

Visoko značajna korelacija između razine T4 i omjera T4/TSH (Indeksa supresibilnosti TSH) nazočna je u eutireoidnih ispitanika ($r = 0.384$) te hipotireodnih ($r = 0.309$) i atireoidnih ($r = 0.262$) bolesnika (**slike 16-18**).

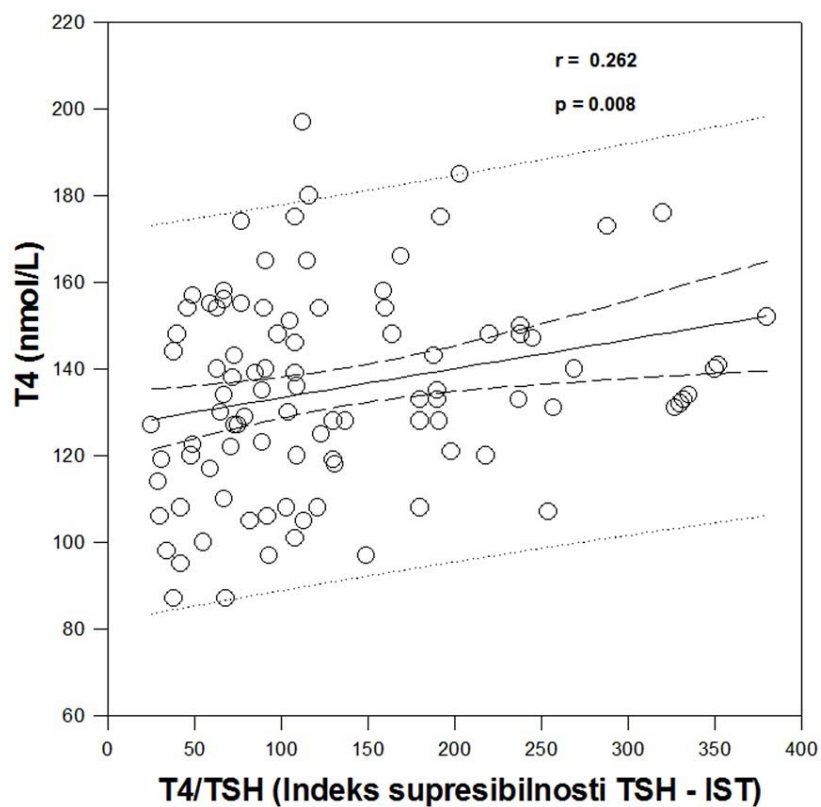
Značajna negativna korelacija između razine TSH i Indeksa supresibilnosti TSH ostvarena je također u sve tri skupine ($r = -0.803$ za eutireoidne; $r = -0.776$ za hipotireoidne i $r = -0.761$ za atireoidne ispitanike). Analogno odnosu T4 i Indeksa supresibilnosti TSH, korelacija između TSH i Indeksa supresibilnosti TSH ostvarena je u različitim područjima koncentracije TSH (**slike 19-21**).



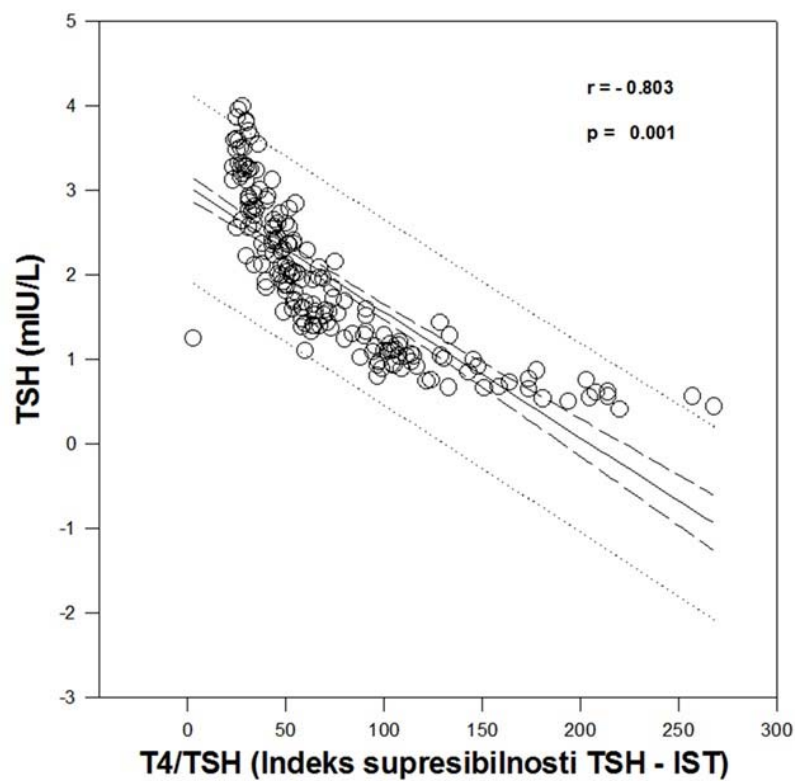
Slika 16. Korelacija između T4 i omjera T4/TSH (IST) u eutireoidnih osoba



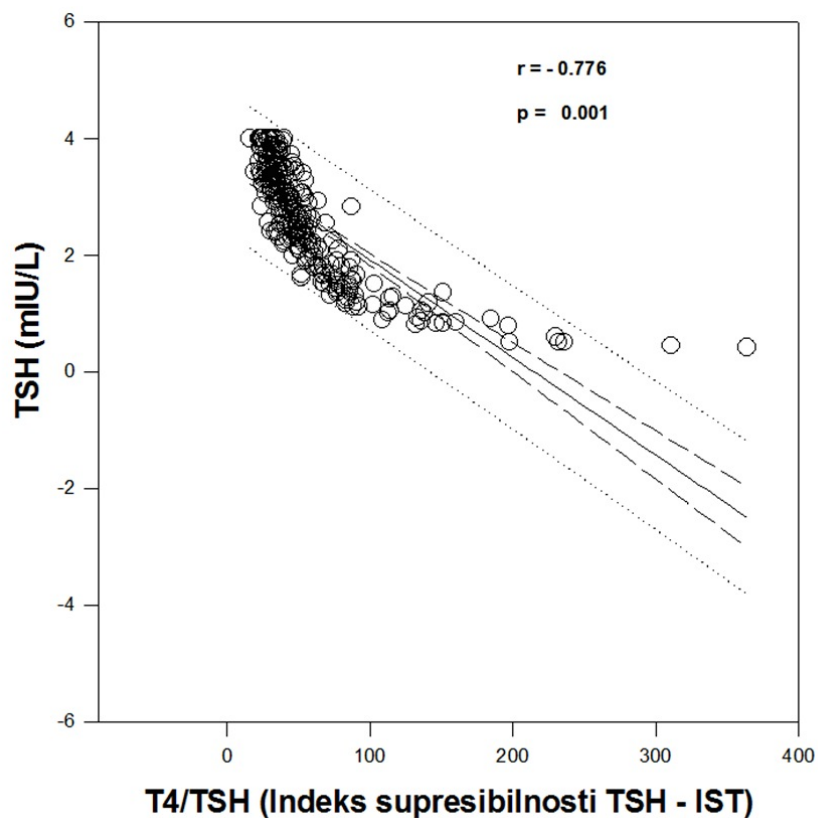
Slika 17. Korelacija između T4 i omjera T4/TSH (IST) u hipotireoidnih bolesnika



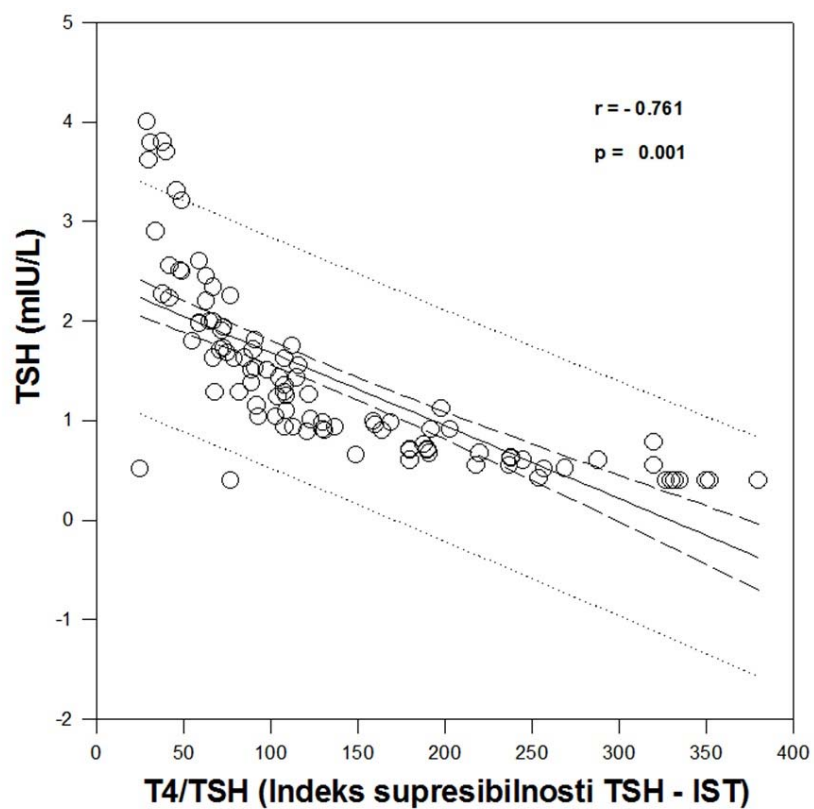
Slika 18. Korelacija između T4 i omjera T4/TSH (IST) u atireoidnih bolesnika



Slika 19. Korelacija između TSH i omjera T4/TSH (IST) u eutireoidnih osoba



Slika 20. Korelacija između TSH i omjera T4/TSH (IST) u hipotireoidnih bolesnika



Slika 21. Korelacija između TSH i omjera T4/TSH (IST) u atireoidnih bolesnika

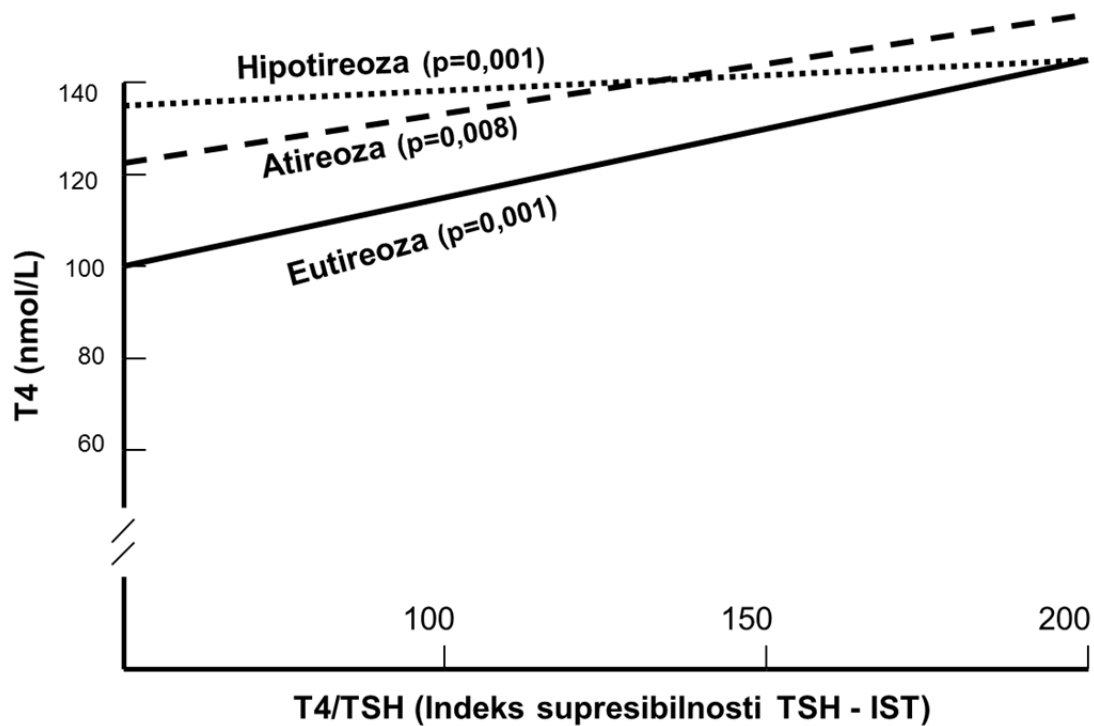
Ako se pravci korelacije T4 i Indeksa supresibilnosti TSH za sve tri grupe ispitanika unesu u isti grafikon (**slika 22**), vidljivo je da se korelacija između ta dva parametra u eutireozi postiže u nižem koncentracijskom području T4 nego u obje grupe bolesnika.

Slično, zajednički prikaz pravaca regresije TSH i Indeksa supresibilnosti TSH pokazuje da je negativna korelacija tih parametara u eutireoidnih osoba također postignuta u nižem koncentracijskom području nego u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika (**slika 23**).

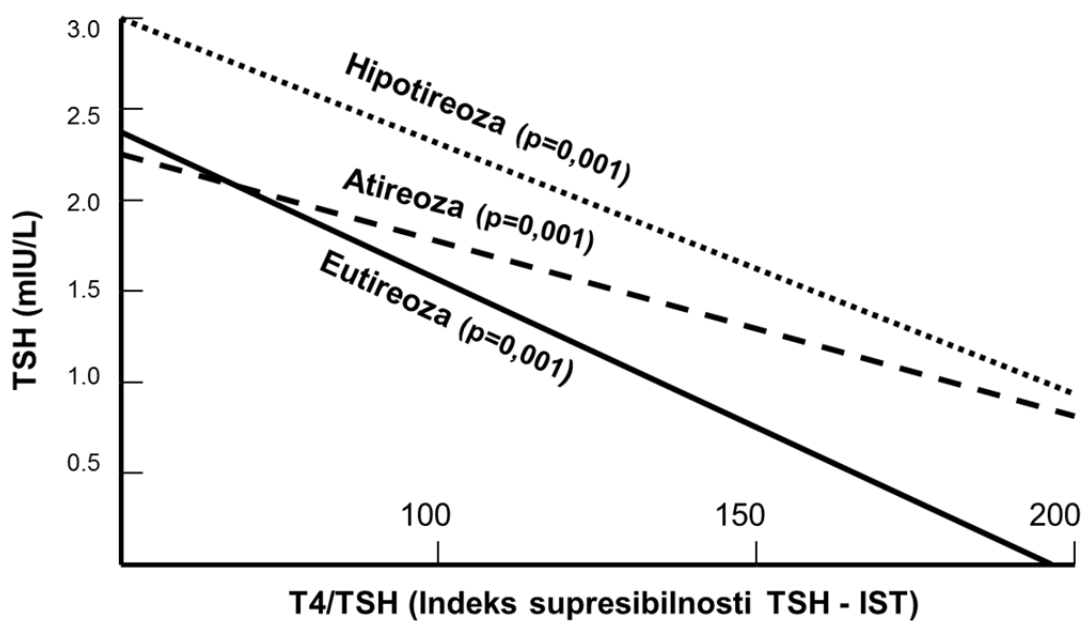
Razlika u ekonomičnosti učinka serumskog T4 na supresibilnost TSH prikazana je na **tablici 5**. Za Indeks supresibilnosti od 50 u eutireozi je potrebna koncentracija T4 od 100 nmol/L, uz što se postiže razina TSH od 2.3 mIU/L. Za isti Indeks supresibilnosti TSH potrebna je u hipotireozi, odnosno atireozi veća koncentracija T4 od 135, odnosno 125 nmol/L, a postignuti TSH također je viši u hipotireozi (3.0 mIU/L), odnosno sličan u atireozi (2.2 mIU/L). Za teorijski Indeks supresibilnosti TSH od 150, u eutireozi se uz LT4 115 nmol/L pridružuje nalaz TSH od 0.9 mIU/L, dok je u hipotireozi i atireozi potrebna razina T4 od čak 135 nmol/L, ali je istodobno postignuti TSH viši nego u kontrolnih ispitanika (1,7 odnosno 1,4 mIU/L).

Tablica 5. Popratne vrijednosti T4 i TSH za različite IST u tri grupe ispitanika

T4 (nmol/L)				TSH (mIU/L)		
IST	Eutireoza	Hipotireoza	Atireoza	Eutireoza	Hipotireoza	Atireoza
50	100	125	125	2.3	3.0	2.2
100	108	135	130	1.5	2.0	1.4
150	115	135	135	0.7	1.7	1.3



Slika 22. Pravci linearne regresije T4: omjer T4/TSH (IST) u tri grupe ispitanika



Slika 23. Pravci linearne regresije TSH: omjer T4/TSH (IST) u tri grupe ispitanika

Možemo pretpostaviti da je poremećaj u metabolizmu T3 jedan od uzroka smanjenoj ekonomičnosti funkcioniranja osi TSH - hormoni štitnjače (**slika 24**). Unatoč povišenoj razini serumskog T4 u hipotireozu i atireozu u odnosu na eutireozu, poremećaj u metabolizmu T3 rezultira smanjenom sposobnošću T4 u supresiji (normalizaciji) TSH.

I uz značajno višu koncentraciju T4 u obje grupe bolesnika, serumski T3 je značajno niži u odnosu na eutireoidnu skupinu (**slika 25**). To je posebice značajno u grupi atireoidnih bolesnika koji, zbog veće doze levotiroksina u nadomjesnom liječenju, pokazuju značajno viši serumski T4 u odnosu na hipotireoidne i zdrave osobe.

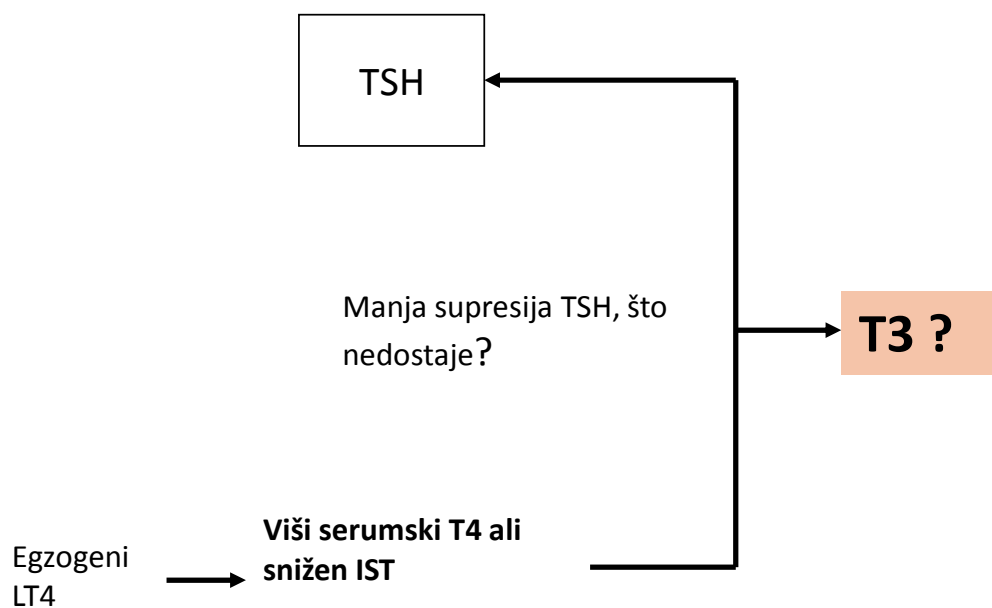
Omjer T4/T3, koji odražava sposobnost periferne pretvorbe T4 u T3, prikazan je na **slici 26**. Medijan omjera T4/T3 značajno je viši u obje grupe bolesnika (83.0 i 82.0) nego u kontrolnoj skupini (58.0), što ukazuje na to da je, unatoč povišenoj koncentraciji T4 u hipotireoidnih i, posebice, atireoidnih bolesnika, istodobno smanjena pretvorba T4 u T3, što rezultira nižom koncentracijom serumskog T3.

Omjer T3/TSH značajno je niži u hipotireoidnih nego u eutireoidnih osoba (**slika 27**). U atireoidnih bolesnika omjer T3/TSH jednak je onom u kontrolnoj skupini, ali prvenstveno zbog suprimiranog TSH značajno višom koncentracijom T4.

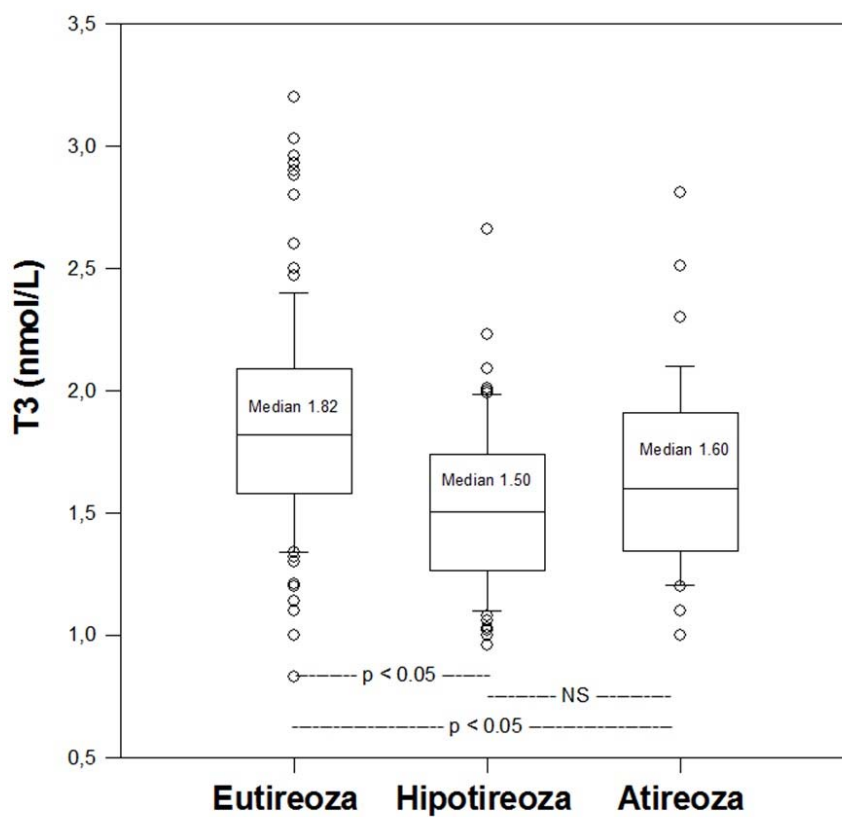
U kontinuumu različite sposobnosti supresibilnosti TSH u hipotireoidnih bolesnika, utvrđeno je da 15 atireoidnih bolesnika (oko 7% ukupnog broja) nije uspjelo suprimirati (normalizirati) serumski TSH niti uz hipertireoidne vrijednosti T4. Istodobno serumski T3 bio je niži, u nekih ispod donje granice. Nakon dodatne primjene liotrijodtironina u nadomjesnom liječenju i uz značajno smanjenu dozu levotiroksina, razina T4 je smanjena a TSH je normaliziran (**tablica 6**).

Tablica 6. Serumski T4, T3 i TSH u atireoidnih bolesnika liječenih monoterapijom levotiroksinom i kombiniranim liječenjem levotiroksinom i liotrijodtironinom.

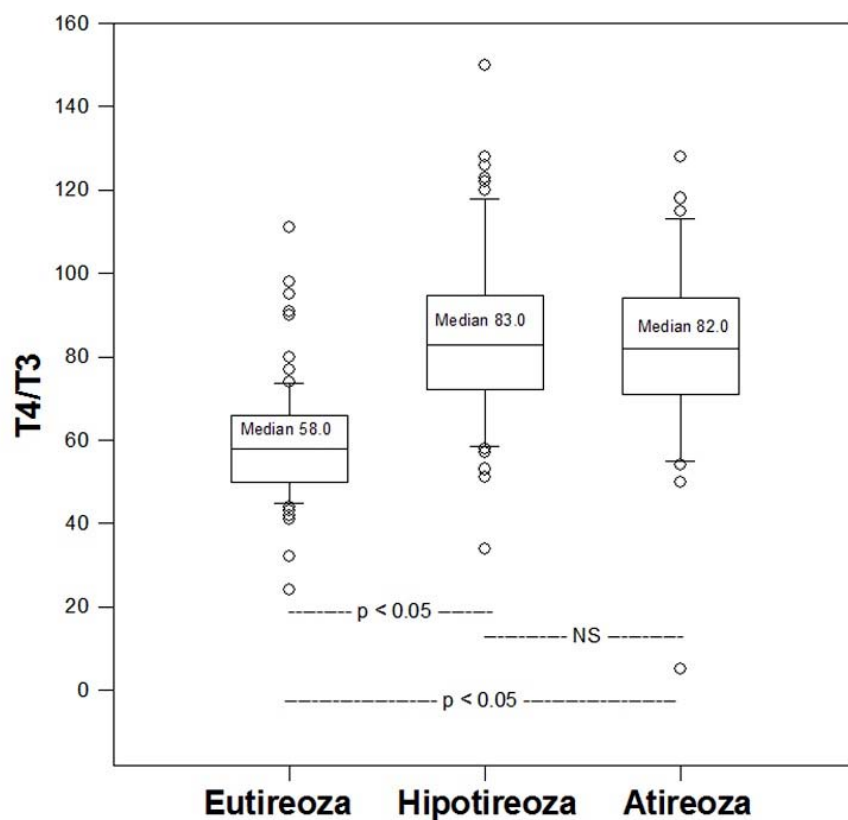
Bolesnik	Dob	LT4				LT4 + LT3 2x10 ug b.i.d.			
		LT4 (µg)	T4 (nmol/L)	T3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	LT4 (µg)	T4 (nmol/L)	T3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)
1	47	162,5	160	1,2	13,3	150	131	3	0,65
2	32	112,5	172	1	10,9	100	140	2,1	0,51
3	31	125	162	0,8	10,9	125	128	1,4	0,07
4	44	225	200	2	7,5	100	127	3,8	0,64
5	45	137,5	176	1,4	6,5	100	92,4	1,7	1,15
6	36	125	161	1,9	24,6	100	120	2,9	0,95
7	55	137,5	166	1,8	20,7	125	125	1,9	1,12
8	31	125	184	2	9,6	112,5	136	2,2	4,1
9	52	100	164	0,9	8,9	75	199	1,4	0,61
10	50	125	197	1,1	10,9	75	139	2,9	0,55
11	32	187,5	165	1,4	6,5	150	135	2	0,81
12	50	225	165	1,8	10	175	130	2,1	4,01
13	38	175	162	0,9	8	150	120	3	1,8
14	33	112,5	160	0,9	14,8	100	115	1,7	0,9
15	27	225	165	1,3	30	125	126	1,9	0,45
x		153,3	170,6	1,3	12,88	117,5*	124,3*	2,26*	1,22*
SE		11,3	3,4	0,1	1,73	7,2	3,4	0,17	0,08



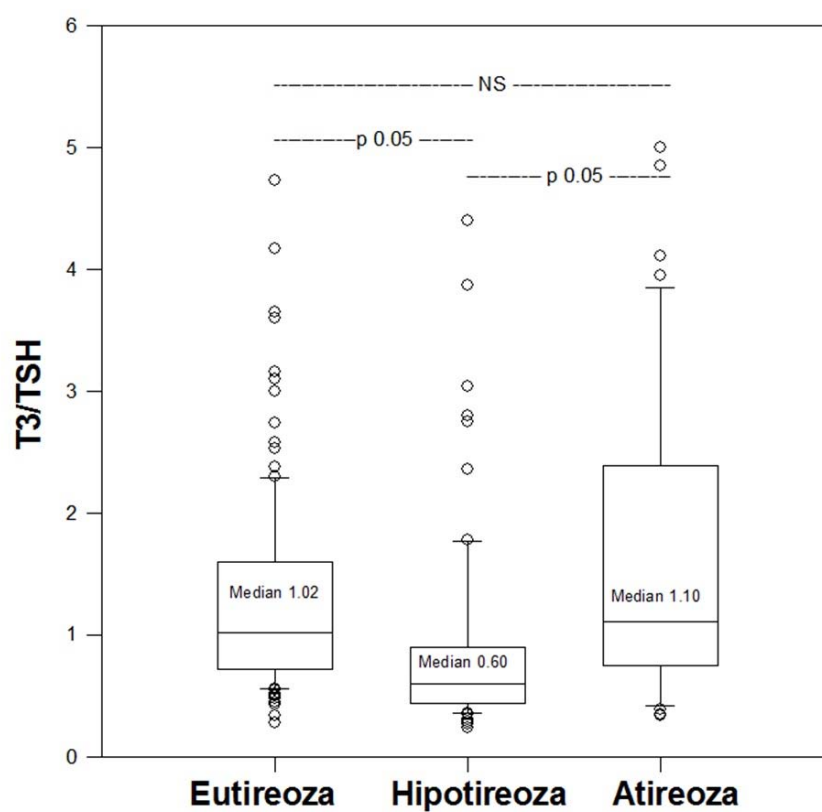
Slika 24. Da li je serumski T3 „missing link“ u smanjenoj supresibilnosti TSH u hipotireozi i atireozi?



Slika 25. Razina serumskog T3 u tri grupe ispitanika



Slika 26. Omjer T4/T3 u tri grupe ispitanika



Slika 27. Omjer T3/TSH u tri grupe ispitanika

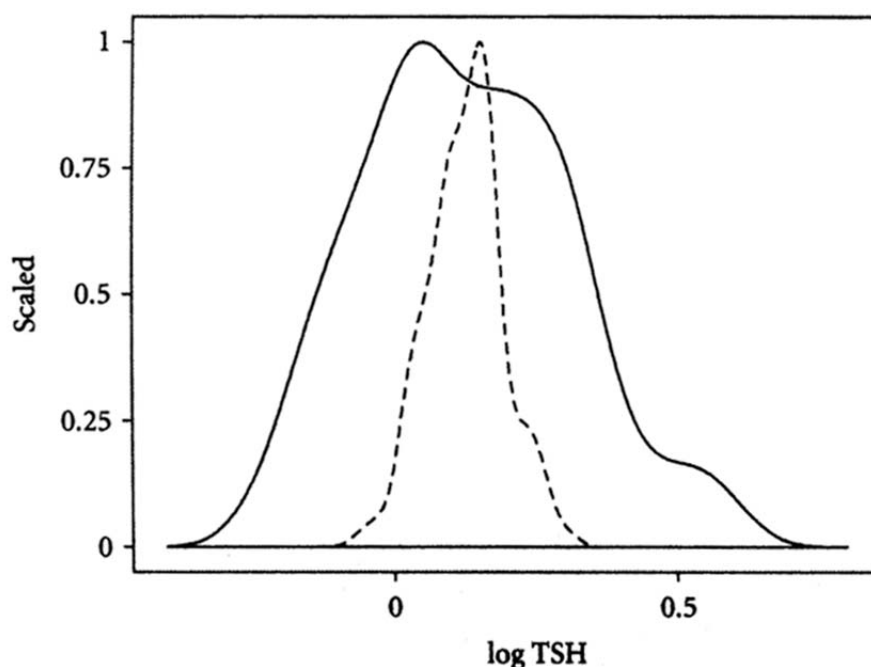
6. Rasprava

TSH je glavni regulator funkcije štitnjače (43). Postojala je tendencija da se, zbog svoje osjetljivosti, kako u fiziološkom smislu, tako i s obzirom na preciznost laboratorijske analize, uvede kao glavni ili čak jedini parametar u procjeni funkcije osi hipofiza - štitnjača. To je, međutim, dovedeno u dvojbu (44,45,46) zbog nekoliko razloga. Prvo, ne postoji jedinstvena suglasnost oko normalnog raspona TSH u populaciji. Sugerirano je da bi se gornja granica TSH koja je uobičajeno 4,0-4,5 mIU/L trebala sniziti na 2,5 mIU/L jer 95% zdrave populacije (u našoj studiji samo 65% !) pokazuje TSH unutar tog raspona (47). Ovaj je prijedlog bio podržan od jednih (48,49), ali i osporen od drugih (50,51) autora. Takvo bi omeđenje normalnih vrijednosti TSH prevelo značajan dio, posebice starijih, zdravih osoba, u grupu onih s graničnom ili čak blago hipotireoidnom funkcijom štitnjače. Problem raspona normalnih vrijednosti TSH ostaje i dalje otvoren (52), a gornje granične vrijednosti normalnog raspona TSH mogu biti iskrivljene okultnom hipofunkcijom štitnjače (53).

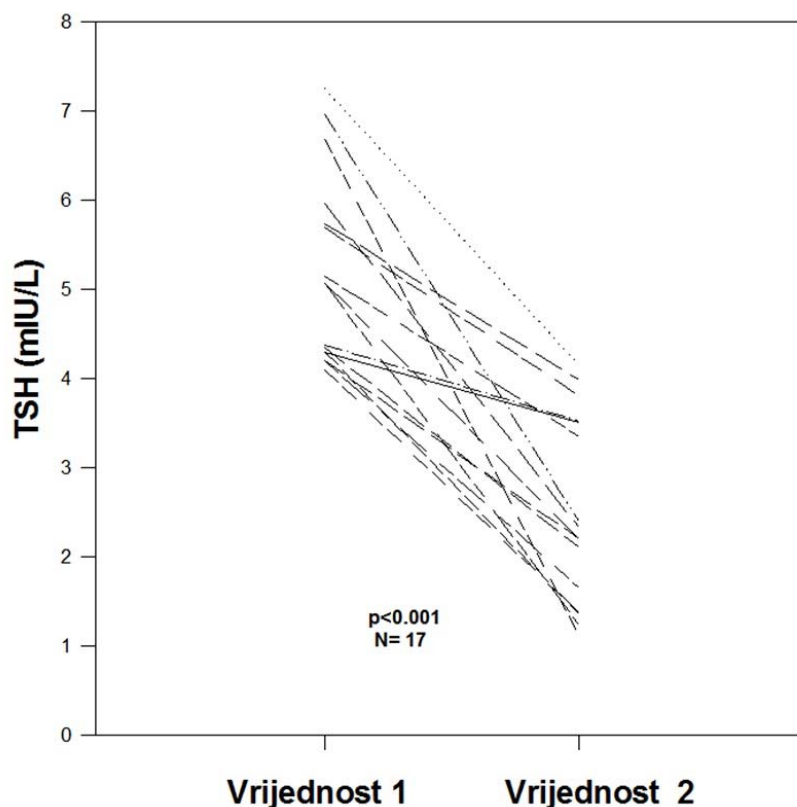
U svezi s rasponom normalnih vrijednosti TSH valja napomenuti da, premda nije uvriježeno da se normalne vrijednosti izražavaju s obzirom na dob, u procjeni tireoidne funkcije pojedinaca, posebice u ocjeni adekvatnosti nadomjesnog liječenja hipotireoze, vrijednost TSH treba dovesti u svezu sa životnom dobi. U mladih osoba niža vrijednost TSH je poželjna, dok je u starijih (pre)nizak TSH dokazano rizičan za fizičko (54-63) i mentalno zdravlje (64,65). Novija izvješća ukazuju na povezanost blago povišene razine TSH i dugovječnosti (66-69), a supklinička hipotireoza (bez TPO protutijela) može u starijoj dobi spontano prijeći u eutireozu (70,71,72). Čini se da je prilagodba vrijednosti TSH u gornjem dijelu normalnog raspona u starijoj životnoj dobi nužna (73,74).

Drugi razlog relativiziranja vrijednosti TSH kao samostalnog procjenitelja funkcije štitnjače, a povezan sa stavom o normalnom rasponu, jest činjenica da je inter-individualni

raspon normalnih vrijednosti TSH zdrave populacije znatno širi nego intra-individualni raspon (44) (**slika 28**) te se stoga procjena normalne vrijednosti TSH u populaciji ne bi mogla jednostavno transponirati na pojedinca. To bi značilo da svaki zdravi pojedinac ima „svoj“ normalan TSH koji bi se mogao uočiti jedino višekratnim uzastopnim određivanjem. Naši rezultati pokazuju da je, nasuprot zdravim osobama, intra-individualni raspon TSH, i u dobro liječenih hipotireoidnih bolesnika, znatno širi te varijacijom može nadmašiti inter-individualni raspon zdravih osoba i ponekad blago prijeći gornju granicu normalnih vrijednosti, što ne mora utjecati na odluku o promjeni doze levotiroksina. Na **slici 29** prikazana je razina TSH u 17 inače dobro liječenih hipotireoidnih bolesnika, koja je u jednom periodu kontrole bila lagano povišena. Nakon 6-8 mjeseci, uz istu dozu levotiroksina, kontrolni nalaz TSH bio je ponovno uredan. Ti rezultati potvrđuju veću intra-individualnu varijabilnost razine i supresibilnosti TSH u hipotireoidnih bolesnika i nalikuju na promjene TSH u spontanom prijelazu supkliničke hipotireoze u eutireozu (71,72).



Slika 28. Odnos između inter-individualne (puna linija) i intraindividualne (isprekidana linija) distribucije TSH (preuzeto iz 44)



Slika 29. Povišen nalaz TSH u hipotireoidnih bolesnika normalizirao se nakon 6 mjeseci uz istu dozu levotiroksina

Podjednako kao i TSH, rasap normalnih vrijednosti T4 u populaciji znatno je širi od intra-individualne distribucije, što može objasniti promjene koje nastaju u ranoj fazi tireoidne insuficijencije i objasniti činjenicu da je razlika između uredne funkcije štitnjače i supkliničke hipotireoze isključivo arbitrarna (75). Iako je u novije vrijeme naglasak stavljen na supkliničke poremećaje funkcije štitnjače, samostalan nalaz TSH ne može dobro razlikovati supkliničku hipotireozu i hipertireozu od manifestnih oblika bolesti, jer u oba slučaja može biti jednako patološki povišen, odnosno snižen.

Možemo zaključiti da samostalna vrijednost TSH može biti dobar procjenitelj pituitarno-tireoidne funkcije u zdravih osoba, posebice u epidemiološkim studijama. U hipotireozu, a posebice u procjeni adekvatnosti nadomjesnog liječenja, važno je istodobno

odrediti serumski T4, a ponekad, zbog poremećenog metabolizma, kako će kasnije biti pojašnjeno, i serumski T3. Pri tomu omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH-IST) može biti dobar dopunski pokazatelj optimalne funkcije pituitarno-tireoidne osi.

U procjeni adekvatnosti nadomjesnog liječenja hipotireoze levotiroksinom na velikoj populaciji može se zaključiti da je liječenje prihvatljivo za blizu 90% bolesnika sa spontanom hipotireozom (75% s normalnim i 15% s tek granično povišenim TSH) (76). Broj bolesnika s graničnim nalazom TSH bio je prihvatljiv, a premda su ti bolesnici označeni kao supklinička hipotireoza, razina TSH nije zahtijevala povišenje doze levotiroksina. Nasuprot nekim ranijim izvješćima (23,57), u najnovijoj studiji nije dokazana povezanost perzistentne supkliničke hipotireoze i koronarne srčane bolesti u starijih bolesnika (25,77).

U našem ispitivanju tek je 4% bolesnika pokazalo patološki suprimiran TSH, što smo smatrali čvrstim razlogom za smanjenje doze levotiroksina s obzirom na dokazane štetne učinke prekomjerno sniženog TSH na fizičko i psihičko zdravlje (60-65). Štoviše, i visoko normalna funkcija štitnjače (nisko normalan TSH) povezana je s povećanom sklonošću atrijskoj fibrilaciji, a serumski TSH je u linearnoj obrnuto proporcionalnoj korelaciji s poremećajem srčanog ritma (62). Na temelju tih spoznaja, smatrali smo da je opravdano nadomjesno liječenje postupnim titriranjem TSH, što je bio možda sporiji, ali sigurniji način u odnosu na primjenu veće, fiksne doze levotiroksina. Supkliničku hipotireozu smatrali smo manjom komplikacijom, dok smo supkliničku hipertireozu (prekomjerno suprimirani TSH) nastojali izbjeći.

Rezultati su povoljniji u odnosu na dvije manje serije selekcioniranih bolesnika (78,79) i dvije veće epidemiološke studije (16,80) u općoj populaciji (**tablica 7**), naročito s obzirom na manji broj bolesnika s prekomjerno suprimiranim TSH.

Tablica 7. Usporedba postignutih vrijednosti TSH u četiri studije

Studija	TSH (%)		
	Normalan	Povišen	Snižen
Ross et al. 1990. (78) (n=127)	68	18	14
Parle et al. 1993. (79) (n=97)	62	27	21
Canaris et al. 2000. (16) (n=1529)	60	18	22
Hollowell et al. 2002. (80) (n=820)	67	15	18
Naša studija 2011. (n=1920) (spontana hipotireoza)	75	21	4

Liječenje je manje učinkovito u hipotireoidnih bolesnika nakon operacije ili primjene radiojoda, ali i u njih se doza levotiroksina može smatrati adekvatnom u 82% bolesnika (68% s urednim i 14% s granično povišenim TSH). U skupini hipotireoidnih bolesnika nakon operacije ili primjene radioaktivnog joda, značajan je broj atireoidnih osoba u kojih se mogu pojaviti poteškoće u pokušaju ponovne uspostave normalne funkcije osi hipofiza – hormoni štitnjače. U težnji da se postigne normalna razina TSH, povećana doza levotiroksina češće rezultira povećanjem T4 i T3 i većim udjelom bolesnika s prekomjerno suprimiranim TSH.

Uz 250 hipotireoidnih i 110 atireoidnih bolesnika koji su od ukupnog broja izlučeni metodom slučajnog odabira i uključeni u istraživanje, nađeno je pretraživanjem dodatnih 56 (18% od ukupnog broja) hipotireoidnih i 28 (20% od ukupnog broja) atireoidnih bolesnika koji zbog patološkog nalaza TSH nisu uključeni u istraživanje (**tablica 8**). U tih je hipotireoidnih bolesnika TSH bio gotovo isključivo povišen (11,7% s TSH od 4,1 do 5,5 mIU/L i 5,9% s TSH > 5,6 mIU/L, ukupno 17,6%; samo 0,6% s TSH < 0,4 mIU/L), a u atireoidnih pretežito prekomjerno suprimiran (14,5% s TSH < 0,4 mIU/L i 5,8% s TSH > 4,1 mIU/L). Na tu smo

pojavu gledali kao na očekivanu posljedicu aktualnog stava o nadomjesnom liječenju koji zadaje različitu ciljnu vrijednost TSH za te dvije grupe bolesnika. U hipotireoidnih, uglavnom starijih bolesnika, doza levotiroksina značajno je manja, ciljni TSH u području viših normalnih vrijednosti, a niži te posebice prekomjerno sniženi TSH, opravdano se izbjegava. U atireoidnih bolesnika, pretežito mlađe populacije, većom se dozom levotiroksina nastoje postići vrijednosti TSH u donjem području normalnih vrijednosti koje rezultiraju dobrom fizičkom i mentalnom sposobnošću, dok se visoko normalne vrijednosti smatraju neadekvatnima. Razumljivo je da će takav izbor liječenja, u određenog broja bolesnika, rezultirati razinom TSH izvan suprotnih krajeva normalnog raspona. Usprkos tomu, takav se princip liječenja smatra opravdanim uz razuman i očekivan postotak bolesnika s prekomjerno povišenim (u hipotireozu) i prekomjerno sniženim (u atireozu) vrijednostima TSH. Takav modalitet rezultirat će dobrim nadomjesnim liječenjem u većine hipotireoidnih bolesnika.

Tablica 8. Hipotireoidni i atireoidni bolesnici koji zbog patološkog nalaza TSH nisu uvršteni u ispitivanje

Hipotireoza			Atireoza		
TSH	n	%	TSH	n	%
Normalan	250	81,6	Normalan	110	80,0
4,1-5,5	36	11,7	> 4,1	8	5,8
>5,6	18	5,9			
<0,4	2	0,6	< 0,4	20	14,5

U velikim studijama procjene učinkovitosti standardnog nadomjesnog liječenja, u hipotireoidnih bolesnika koji su liječeni tijekom više godina, usprkos prilagodbi doze levotiroksina, nađeno je 15%-27% bolesnika s povišenim (premda najčešće s graničnim ili blago povišenim) i 4%-22% bolesnika s prekomjerno suprimiranim TSH (16,80). I jedna i druga grupa neadekvatno liječenih bolesnika pripada skupini s iatrogenim supkliničkim poremećajem funkcije štitnjače. Stavovi o supkliničkoj hipotireozii i supkliničkoj hipertireozii mijenjali su se s vremenom, no vjeruje se kako ipak označavaju patološko stanje s višestrukim mogućim posljedicama. Stoga su bili predlagani i drugi modaliteti nadomjesnog liječenja, prvenstveno kombinacijom levotiroksina i liotrijodtironina. Terapija hipotireoze, premda naizgled jednostavna, praćena je nedoumicama, kontroverzama i kompleksnim pojašnjenjima (34,81), a potraga za idealnim nadomjesnim liječenjem još traje.

Distribucija TSH u zdravih osoba slijedi normalnu krivulju. Međutim, u obje grupe hipotireoidnih bolesnika koji su prema kriterijima uključenosti bili dobro liječeni (razina serumskog TSH bila je unutar normalnog raspona), raspored TSH značajno odstupa od normalne distribucije. U hipotireoidnih bolesnika, značajno je manje onih s niskom normalnom TSH (u prvom kvartilu) u odnosu na zdrave osobe (6% vs. 16%; $p < 0,01$), dok 45% bolesnika ima visoku normalnu TSH (u četvrtom kvartilu) nasuprot samo 17% zdravih ($p < 0,01$). U atireoidnih bolesnika raspored TSH je suprotan, s izrazitim skretanjem u lijevo. U prvom kvartilu normalnog raspona TSH je 44% bolesnika, a visoku normalnu vrijednost ima tek 7% atireoidnih bolesnika ($p < 0,01$ prema zdravim osobama). Ti su nalazi potpuno u skladu s ranije pojašnjenim modalitetom nadomjesnog liječenja kojim se atireoidne osobe liječe značajno većom dozom levotiroksina u odnosu na hipotireoidne (125,0 vs. 87,5 ug; $p < 0,001$), a ciljni nalaz TSH je niži, i uz realnu pretpostavku da će, zbog toga, u nekih TSH biti prekomjerno snižen. Već smo istaknuli da je razlika u modalitetu liječenja između hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika uzokovana ne samo opsegom hipotireoze nego i

životnom dobi. Hipotireoza je uglavnom bolest starije dobi (medijan 60,0 godina), dok su atireoidni bolesnici mlađe životne dobi (medijan 38,0 godina) u odnosu na hipotireoidne ali i zdrave osobe.

Premda je nalaz TSH bio unutar normalnih granica u svih ispitanika, razina je bila značajno viša u hipotireoidnih bolesnika nego u kontrolnoj skupini (2,71 vs. 1,95 mIU/L; $p < 0,05$). Uz to je nadomjesnim liječenjem, koje je u hipotireodnih bolesnika rezultiralo višim, iako normalnim TSH, postignuta istodobno i viša razina serumskog T4 u odnosu na kontrolne ispitanike (120,0 vs. 103,6 nmol/L; $p < 0,05$). Također jasno je vidljiva karakteristična disocijacija T4 i TSH, što govori o manjoj osjetljivosti hipofizno-tireoidne osi u hipotireoidnih bolesnika, odnosno o smanjenoj sposobnosti supresije TSH razinom serumskog T4. U hipotireozu je, dakle, potrebna viša razina serumskog T4 da se postigne normalizacija TSH, no i tada je dvojbeno, s obzirom na razliku prema zdravim osobama, da li su te normalne vrijednosti TSH ujedno i optimalne.

Da bismo bolje procijenili sposobnost T4 u supresiji TSH, odnosno supresibilnost TSH u hipotireoidnih i atireoidnih osoba, mjerili smo omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH - IST). U skladu s gornjim rezultatima ta je sposobnost supresije značajno manja u hipotireoidnih bolesnika nego u zdravih osoba (45,5 vs. 54,8; $p < 0,05$). To znači da niti istodobno viša koncentracija T4 u hipotireozu nije uspjela adekvatno smanjiti koncentraciju TSH do one razine koja se nalazi u zdravih osoba i uz niži serumski T4.

Čini se da se smanjena sposobnost supresije TSH u hipotireoidnih osoba može, u atireozu, prevladati tek značajno većom (da li prevelikom?) dozom levotiroksina i značajno višom razinom T4 u odnosu na zdrave osobe (135,0 vs. 103,5 nmol/L; $p < 0,05$). Uz tu razinu T4, TSH je bio jače suprimiran (1,24 mIU/L), značajno niži od vrijednosti u hipotireoidnih, ali i zdravih osoba. Zbog toga je i indeks supresibilnosti TSH (108,0) bio značajno povišen u odnosu na bolesnike s hipotireozom, ali i zdrave osobe te je, u skladu s koncentracijom T4

višom od one u hipotireozu i u zdravih osoba, budio sumnju u prekomjernu dozu levotiroksina u atireozu. Ti rezultati zorno objašnjavaju povećan rizik od prekomjerne supresije TSH u atireoidnih osoba. Stoga Indeks supresibilnosti TSH može ukazati na adekvatnost funkcije povratne sprege TSH - hormoni štitnjače u hipotireoidnih/atireoidnih bolesnika i pomoći u traganju za optimalnim nadomjesnim liječenjem.

Ustvrdili smo očekivanu značajnu obrnutu korelaciju između koncentracije T4 i TSH u skupini zdravih osoba, no zanimljivo je da se ta korelacija izgubila u obje grupe hipotireoidnih bolesnika. Jedino prihvatljivo pojašnjenje za te rezultate našli smo u činjenici da je u hipotireozu i atireozu oštećen ili potpuno nedostaje drugi pol (funkcija štitnjače) negativno povratne hipofizno-tireoidne osi. Taj se pol većim dijelom ili u cijelosti nadomješta egzogenom, arbitrarnom primjenom levotiroksina, koji očito nije jednake osjetljivosti kao endogeno kontrolirana razina T4. Na tako stvoren serumski T4 u povratnoj informaciji TSH nema nikakva učinka.

Suprotno tomu, održana je supresibilnost TSH bilo prirodnim, endogenim T4, bilo onim nastalim primjenom levotiroksina. Značajna pozitivna korelacija između T4 i Indeksa supresibilnosti TSH nađena je za sve tri skupine ispitanika na razini značajnosti od $p < 0,001$ (hipotireoidne i zdrave osobe) i $p < 0,008$ (atireoidni bolesnici).

Istodobno razina TSH značajno je obrnuto proporcionalno korelirala s Indeksom supresibilnosti TSH u sve tri grupe ispitanika ($p < 0,001$); što je Indeks supresibilnosti TSH bio veći, razina TSH je bila niža.

Pravci linearne regresije za T4 : Indeks supresibilnosti TSH i TSH : Indeks supresibilnosti TSH nanoseni na isti grafikon pokazuju da se, premda gotovo paralelni i vrlo sličnog nagiba, nalaze u jasno različitim koncentracijskim područjima. Pravci za skupinu eutireoidnih, zdravih osoba u području su nižih, a pravci za hipotireoidne/atireoidne bolesnike

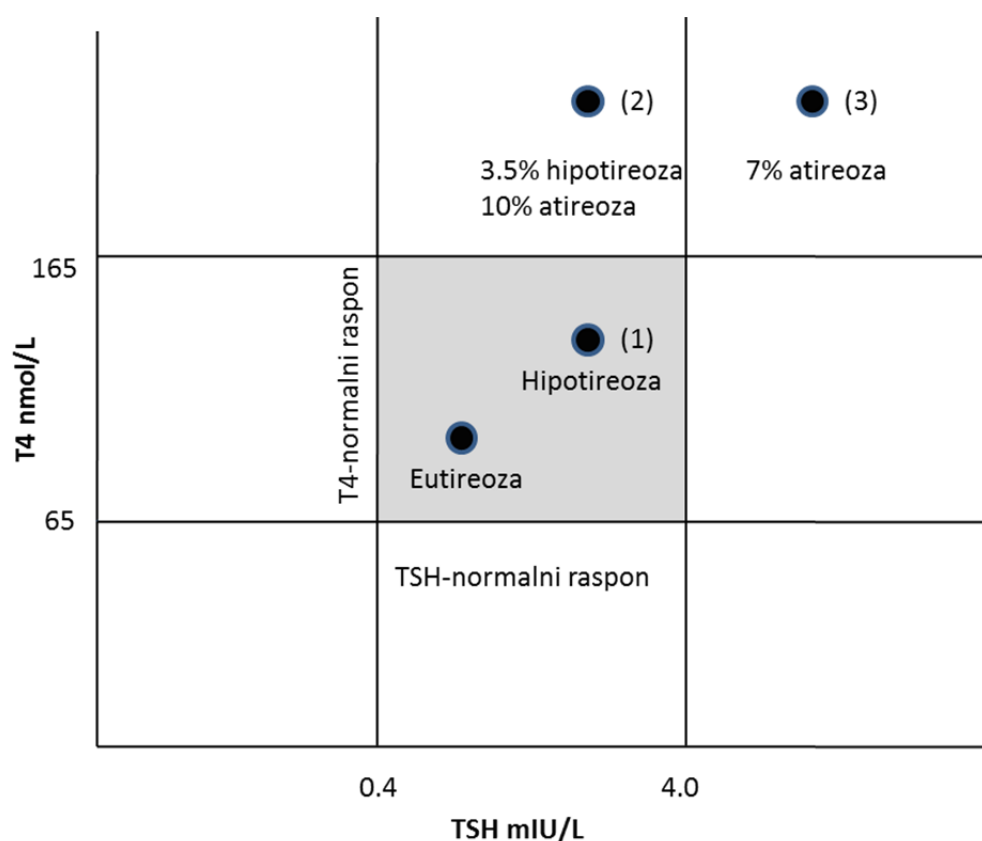
u području su viših koncentracija T4, odnosno TSH. Što to znači u procjeni ekonomičnosti funkcije pituitarno-tireoidne osi u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika?

U **tablici 5** prikazan je odnos između Indeksa supresibilnosti TSH (IST) i razine serumskog T4 te koja im je pridružena vrijednost TSH u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe. U eutireozi je za različite stupnjeve Indeksa supresibilnosti TSH i uz nižu razinu serumskog T4 pridružena niža koncentracija TSH, dok je u hipotireozi/atireozi isti Indeks postignut tek uz istodobno višu razinu T4, ali i viši TSH. Zadani Indeks supresibilnosti TSH od 50 postignut je u eutireozi s koncentracijom T4 od 100 nmol/L i uz istodobnu vrijednost TSH od 2,3 mIU/L. U hipotireozi, odnosno atireozi isti je Indeks postignut značajno višom razinom T4 od 135, odnosno 125 nmol/L uz istodobno višu (u hipotireozi), odnosno sličnu (u atireozi) razinu TSH (3,0 i 2,2 mIU/L). Teorijski, viši Indeks supresibilnosti TSH od 150 postiže se u zdravih osoba koncentracijom T4 od 115 nmol/L uz TSH od 0,9 mIU/L. Za isti Indeks supresibilnost TSH i u hipotireozi i atireozi potrebna je koncentracija T4 od 135 nmol/L, a dosegnuti TSH je značajno viši (1,7 odnosno 1,4 mIU/L). Ti podaci pokazuju značajan stupanj disocijacije odnosa T4 i TSH u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe.

Ako se funkcija pituitarno-tireoidne osi u zdravih osoba smatra ekonomičnom, a to podrazumijeva najnižu razinu serumskog T4 koja je potrebna za optimalnu supresiju TSH, onda disocirani odnos TSH i hormona štitnjače u hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika nije ekonomičan i ukazuje na promijenjenu funkciju pituitarno-tireoidne osi. I uz veću koncentraciju T4, razina serumskog TSH ostala je relativno povišena i nije dosegnula vrijednosti u zdravih osoba. Iako se neki parametri ispitivanja osi TSH–hormoni štitnjače koji su u hipotireozi u odnosu na eutireozu promijenjeni (ponajprije viši serumski TSH), u atireoidnih bolesnika mogu prevladati većom dozom levotiroksina i višom koncentracijom

serumskog T4, funkcija te osi nije niti u njih optimalna. Štoviše, ima dosta pokazatelja koji govore da je primijenjena doza levotiroksina u atireoidnih bolesnika zapravo previsoka.

Ako hipotireoidne/atireoidne bolesnike promatramo kao grupu s ukupno umanjenim potencijalom serumskog T4 u postizanju supresije TSH, lako je objasniti da se u kontinuumu smanjene supresibilnosti TSH razlikuju tri grupe bolesnika (**slika 30**). U prvoj, najvećoj grupi, hipotireoidni bolesnici uspijevaju sa značajno većom koncentracijom T4 u odnosu na zdrave osobe, normalizirati TSH, iako ne i optimizirati jer je i tada TSH, premda unutar normalnog raspona, značajno viši od onog u kontrolnoj skupini. U drugoj grupi bolesnici uspijevaju normalizirati TSH, ali tek uz prekomjerno povišenu razinu serumskog T4, dok je normalna tiroksinemija praćena supranormalnim TSH. U našoj studiji bilo je 9 (3,5%) takvih bolesnika u hipotireoidnoj i 11 (10%) u atireoidnoj skupini, a takav je odnos T4 i TSH zabilježen u samo jednog od 210 eutireoidnih ispitanika. Na posljétku, manja populacija atireoidnih bolesnika (7% od ukupnog broja atireoza) nije uspjela tijekom standardnog nadomjesnog lijećenja uopće normalizirati serumski TSH, premda je doza levotiroksina bila velika, a postignuta koncentracija T4 značajno iznad normalnih vrijednosti te daljnje povećanje doze levotiroksina nije dolazilo u obzir (82).



Slika 30. Disocijacija između T4 i TSH (oslabljena sposobnost supresije TSH) u nekih hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika.

Ti podaci ukazuju na tri važna zaključka. Prvo, samostalno određivanje TSH nije pouzdan parametar u procjeni adekvatnosti nadomjesnog liječenja u svih hipotireoidnih bolesnika. Analiza TSH tek mora biti uključena u individualiziranu odluku o režimu liječenja (44). Drugo, hipotireoidni i atireoidni bolesnici pokazuju jasan poremećaj funkcije pituitarno-tireoidne osi, karakteriziran disocijacijom odnosa T4 i TSH. I treće, levotiroksin nije optimalan lijek u nadomjesnom liječenju hipotireoze/atireoze i ne može dovesti do eutireoidnog stanja svih bolesnika (83). U našoj studiji (82) bilo je 7% takvih bolesnika. Budući da se monoterapijom levotiroksinom ne može očekivati stopostotni uspjeh

standardnog nadomjesnog liječenja hipotireoze (41), uslijedila je potraga za drugim modalitetima nadomjesnog liječenja.

Bilo je opravdano pretpostaviti da, uz ostale razloge disfunkcije osi TSH-hormoni štitnjače u hipotireozu i atireozu, važnu ulogu ima poremećen metabolizam T3. Treba istaknuti da se, nasuprot hipertireozu, koncentracija T3 u hipotireozu ne smatra važnim dijagnostičkim i terapijskim parametrom i da prema najnovijim smjernicama analiza T3 nije preporučena (35). S druge strane, istaknuta je važnost T3 koji može biti značajniji od T4 u supresiji sinteze i lučenja TSH (84), upravo zbog komponente koja nastaje intracelularnom dejodinacijom iz T4 u tireotrofu. Snižena koncentracija FT3 opažena je upravo u onih (cca 6%) atireoidnih bolesnika koji standardnim liječenjem s levotiroksinom nisu normalizirali TSH (85).

Poznato je da je u hipotireozu metabolizam T3 oštećen barem na tri razine. Ponajprije je smanjeno ili potpuno izostalo izravno izlučivanje T3 iz štitnjače (u zdravih osoba oko 20% ukupnog perifernog T3), tako da stvaranje T3 ovisi isključivo o razini periferne pretvorbe iz T4. Upravo je ta pretvorba u hipotireozu umanjena. Naime, pretvorba T4 u T3 vrši se posredovanjem dejodinacijskog enzima tipa 1. T3 na nuklearnoj razini potiče sintezu mRNA za dejodinazu tip 1. Stoga smanjena razina T3 rezultira smanjenom sintezom i aktivnošću dejodinaze tip 1 te smanjenom pretvorbom T4 u T3. Zatvara se „circulus vitiosus“ u kojem se snižena razina T3 pojavljuje i kao uzrok i kao posljedica. Na taj način umanjeno izlučivanje T3 iz štitnjače i smanjena serumska koncentracija T3 ne samo da se ne uspijeva kompenzirati perifernom pretvorbom iz T4 nego izravno utječe na to da pretvorba bude smanjena. Možemo zaključiti da hipotireoza zapravo „pogoršava samu sebe“. Istodobno se dejodinacija u kalorigeno neaktivan reverzni T3 (rT3) vrši nesmetano drugim izoenzimom, no kako je dejodinaza tip 1 nužna za degradaciju rT3 u T2, umanjena degradacija dovodi do nagomilavanja rT3 koje je obrnuto proporcionalno smanjenju T3. Već je ranije potvrđen lošiji (niži) omjer T3/rT3 u hipotireozu u odnosu na eutireozu (86), a takav je metabolički zaokret

karakterističan i za druga stanja (tzv. sindrom „niskog T3“, teške netireoidne bolesti - NTI). U nekima od tih stanja (npr. gladovanje), sniženi T3 je evolucijom stečeni adaptacijski mehanizam s ciljem uštede oskudnih energetske izvora, smanjenja negativne dušikove bilance i zaštite od katabolizma građevnih proteina. U drugim stanjima se u odgovoru na stres razvija prava hipotalamička hipotireoza. Stavovi oko potrebe primjene liotrijodtironina u tim stanjima su neusuglašeni, često suprotstavljeni (3).

U novije se vrijeme, kao treći uzrok disfunkcije T3, ističu polimorfizmi za dejodinazu tip 2. Dejodinaza tip 2 nužna je za intracelularnu konverziju T4 u T3 u stanicama središnjeg živčanog sustava pa tako i hipofize (tireotrofa). Polimorfizam za dejodinazu tip 2 prilično je rasprostranjen u populaciji (oko 15%) (87). Vjerojatno nije značajan za funkciju osi TSH-hormoni štitnjače u eutireoidnih osoba, u kojih se zbog uredne sekrecije T3 iz štitnjače i urednog perifernog pretvorbenog metabolizma, stvara dovoljno T3 i adekvatno transportira u tireotrof iz ekstracelularnog prostora pa intracelularna konverzija T4 u T3 nije presudna. U hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika, zbog smanjene ili izostale sekrecije T3 iz štitnjače i oštećenog perifernog dejodinacijskog metabolizma hormona štitnjače, smanjen je rezervoar T3. Smanjena konverzija T4 u T3 unutar tireotrofa zbog polimorfizma dejodinaze tip 2 može, u tom slučaju, biti doprinosni čimbenik smanjenoj supresibilnosti TSH (81) jer se u stanicama mozga dodatni T3 stvara dejodinacijom iz T4. U slučaju disfunkcije dejodinaze tip 2, smanjena razina i oslabljeni supresijski učinak T3 na izlučivanje TSH u tireotrofu može biti izražen i uz (nisko)normalnu serumsku koncentraciju T3. Zbog toga razina serumskog T3 nije sasvim pouzdan parametar u procjeni intracelularne aktivnosti. Smanjenu aktivnost dejodinaze tip 2 trebalo bi, pored ostalih razloga (88), uzeti u obzir u bolesnika koji i uz veliku dozu levotiroksina zadržavaju povišeni TSH.

U skladu s tim činjenicama, koncentracija serumskog T3 u hipotireoidnih bolesnika naše studije značajno je niža nego u kontrolnoj skupini zdravih osoba (1,50 vs. 1,82 nmol/L; p

< 0.05). Zbog istodobno smanjene supresibilnosti TSH i više razine serumskog TSH, omjer T3/TSH u hipotireozu gotovo je dvostruko niži nego u zdravih osoba (0,60 vs. 1,02). Rezultati ukazuju da je sniženje T3 u hipotireozu posljedica smanjene periferne pretvorbe T4 u T3. T3 je u hipotireoidnih bolesnika niži nego u kontrolnoj grupi, unatoč istodobno višoj razini T4. Stoga je omjer serumskih T4/T3 koji može ukazati na stupanj periferne konverzije značajno viši (hipotireoza=83, eutireoza=58; $p < 0,05$) i ukazuje na umanjeno stvaranje T3 pretvorbom iz T4 u hipotireoidnih bolesnika. Doza levotiroksina koja je potrebna za normalnu vrijednost TSH u hipotireozu, rezultira serumskom koncentracijom T4 višom nego u zdravih, ali istodobno ne postiže adekvatnu razinu T3 (89).

Dok se u atireoidnih bolesnika smanjena supresibilnost TSH uspjela prevladati većom dozom levotiroksina i višom razinom serumskog T4, važno je istaknuti da je i u njih periferna pretvorba T4 u T3 jednako oštećena. Usprkos značajno višoj razini T4, serumski T3 je istodobno značajno niži (1,60 vs. 1,82 nmol/L $p < 0,05$) nego u eutireoidnih, zdravih osoba i jednak je onom u hipotireozu. Omjer T4/T3 je u atireoidnih osoba (82,0) također sličan onom u hipotireozu i značajno je viši nego u kontrolnih osoba, ponovno sugerirajući oštećenu perifernu pretvorbu T4 u T3.

Na temelju navedenih rezultata možemo zaključiti da je snižena razina serumskog T3 u hipotireoidnih i atireoidnih osoba u odnosu na kontrolnu skupinu značajan, možda i glavni čimbenik smanjene supresibilnosti TSH. Pri tome čak ni viša razina serumskog T4 u hipotireozu, a posebice atireozu, ne uspijeva optimizirati niti TSH niti omjer T4/TSH do razine u zdravih osoba. Smanjena supresibilnost TSH može se u atireoidnih bolesnika prevladati znatno većom dozom levotiroksina i značajno višom razinom serumskog T4, pri čemu se TSH spušta, a omjer T4/TSH podiže do vrijednosti koje se mogu smatrati graničnim ili čak ekcesivnim, no niti tada se ne korigira oštećena periferna pretvorba T4 u T3 niti serumski T3 doseže razinu zdravih osoba.

Ovi su rezultati postavili na novu razinu razmišljanje o dodatku liotrijodtironina u kombiniranom nadomjesnom liječenju hipotireoze. Prvenstveno zbog toga što bi primjena liotrijodtironina mogla značajno smanjiti potrebu za levotiroksinom, posebice u onih bolesnika (atireoza) u kojih se u liječenju koriste veće doze, što može rezultirati povećanom tiroksinemijom i ekscesivnim omjerom T4/TSH. U hipotireozu bi smanjenje doze levotiroksina bilo poželjno u bolesnika koji supresiju TSH postižu uz povišenu razinu serumskog T4 ili je uopće ne mogu postići niti uz značajnu hipertiroksinemiju.

Povijest kombiniranog nadomjesnog liječenja započinje 1999. (90) od kada datira prvo istraživanje o boljim rezultatima psihometrijskog testiranja hipotireoidnih bolesnika liječenih s oba hormona štitnjače u odnosu na monoterapiju levotiroksinom. Ti su rezultati poslije potvrđeni i drugim istraživanjima (91,92). Možda niti jedno izvješće u tireoidologiji nije izazvalo toliko suprotnih mišljenja. Više radova (93-97), uključujući i veću metaanalizu (98), tvrdilo je da dodatak trijodtironina ne donosi prednost i da kombinirano liječenje nije potrebno. U novije je doba ponovno naglašeno kako su hipotireoidni bolesnici isticali bolji subjektivni osjećaj i preferirali kombinirano liječenje u odnosu na samostalnu primjenu levotiroksina (99), a i zadnja veća studija ponovno je ustvrdila superiornost kombiniranog liječenja u odnosu na monoterapiju levotiroksinom (100). Nasuprot nezadovoljavajućem učinku nadomjesnog liječenja levotiroksinom na tjelesnu težinu (101), primjena liotrijodtironina rezultirala je povoljnijim metaboličkim (102,103) i drugim učincima (104). Sva dosadašnja ispitivanja učinkovitosti kombiniranog liječenja počivala su na procjeni subjektivnih karakteristika psihometrijskim testovima, a ne na analizi objektivnih parametara funkcije pituitarno-tireoidne osi.

Otkrićem polimorfizma za dejodinazu tip 2, kombinirano liječenje hipotireoze dobilo je nove zagovornike uz pretpostavku da upravo oni hipotireoidni bolesnici s polimorfizmom za dejodinazu tip 2 (njih oko 10% do 15%, što je postotak polimorfizama i u općoj populaciji)

imaju korist od kombiniranog liječenja, dok se daljnje usporedne studije zbog konfliktnih rezultata više ne preporučuju (105). Nove smjernice u liječenju hipotireoze Američkog društva za štitnjaču (35) predlažu monoterapiju levotiroksinom kao standardno nadomjesno liječenje. Ipak negativan stav prema dodatnoj uporabi liotrijodtironina u odnosu na ranije preporuke znatno je ublažen. Smjernice Europskog društva za štitnjaču prihvaćaju kombiniranu primjenu levotiroksina i liotrijodtironina kao eksperimentalno nadomjesno liječenje (106). Suvremeni stavovi o nadomjesnom liječenju sugeriraju da odluka o izboru liječenja, uključujući i primjenu liotrijodtironina, mora biti personalizirana (87,107), a primjena liotrijodtironina sigurno je opravdana u izabranim slučajevima (na primjer za korekciju sniženog T3 u trudnoći) (108).

Glavna prepreka kombiniranom liječenju levotiroksinom i klasičnim liotrijodtironinom su vrlo različita kinetička svojstva dvaju hormona. Posebice se to odnosi na znatno bržu apsorpciju i izrazito kraće (nekoliko sati nasuprot nekoliko dana) vrijeme degradacije T3 u odnosu na T4. Stoga je primjena liotrijodtironina povezana s prekomjernim vršnim vrijednostima T3 neposredno nakon unošenja, koje se međutim brzo gube iz krvotoka i nakon par sati koncentracija je ponovno snižena. Nasuprot tomu, tijekom liječenja levotiroksinom, serumska koncentracija T4 ostaje stabilna. Stoga se ta dva hormona teško mogu primijeniti u istoj jednokratnoj dnevnoj dozi, već primjena liotrijodtironina treba biti višekratna, što smanjuje komplikaciju i otežava liječenje. Stoga je razumljiva potraga za „poboljšanim“ liotrijodtironinom. Liotrijodtironin sporog otpuštanja (SR-LT3) pokazao je superioran hormonski profil u odnosu na primjenu klasičnog liotrijodtironina: izbjegnute su prekomjerne vršne vrijednosti i održana stabilna koncentracija T3 (39). Ovo istraživanje bila je prekretnica u dokazivanju principa liječenja kombiniranom terapijom jer je popraćeno apologijom (40) i označeno kao korak bliže „magičnoj“ formuli liječenja hipotireoze. Potom je standardiziran pripravak liotrijodtironina produženog djelovanja (poli LT3) kojem je

vrijeme degradacije produženo na 3,5 dana te se mogao primjenjivati s levotiroksinom u jednoj dnevnoj, možda čak i tjednoj dozi (42). Pritom je dnevna doza levotiroksina u toj kombinaciji mogla biti značajno smanjena, na 60 µg, što je znatno niže od prosječne doze od 87,5 µg u naših hipotireoidnih i 125,0 µg u atireoidnih bolesnika. Dodatkom liotrijodtironina posebice bi se zaštitili oni bolesnici koji normaliziraju TSH tek uz hipertiroksinemiju ili čak niti tada. Sniženje potrebe za levotiroksinom pokazali smo i u našoj studiji (82). U njoj su bolesnici tijekom liječenja levotiroksinom imali niže, neki i značajno snižene vrijednosti T3 koje su se korigirale nakon dodatka liotrijodtironina. Snižen FT3 opažen je upravo u onih atireoidnih bolesnika (oko 6%) koji uz levotiroksin nisu uspjeli normalizirati TSH (85) iako se kombinirano liječenje nije uvodilo niti preporučivalo, a prema našim rezultatima bilo bi korisno. Samostalno, levotiroksin nije mogao osigurati eutireozu u svih atireoidnih bolesnika (83), a kombinirano liječenje opisano je uspješnim u definiranoj grupi (109). U našoj populaciji atireoidnih bolesnika koji nisu uspjeli normalizirati TSH tijekom standardnog liječenja levotiroksinom niti uz hipertiroksinemiju koja nije dopuštala daljnje povišenje doze, dodatak 20 µg liotrijodtironina učinkovito je normalizirao TSH i uz značajno manju dozu levotiroksina i nižu, sada normalnu, koncentraciju serumskog T4 (82).

Naši rezultati sugeriraju da bi bilo korisno primijeniti kombinirano liječenje u svih hipotireoidnih, a posebice u atireoidnih bolesnika u kojih postoji bojazan da je doza levotiroksina prekomjerna. Glavno je pitanje trebamo li tragati za optimalnom vrijednošću TSH koristeći sve veću (na kraju preveliku?) dozu levotiroksina ili dodati na vrijeme liotrijodtironin? Kombiniranim bi se liječenjem hipotireoidnih/atireoidnih bolesnika mogla smanjiti potreba za levotiroksinom, minucioznije titrirati razinu TSH (**slika 31**) i bez prekomjerne supresije optimizirati omjer T4/TSH i na taj način približiti parametre funkcije osi TSH-hormoni štitnjače onima u zdravih osoba.



Slika 31. Simboličan prikaz osjetljivosti levotrijodtironina u titriranju optimalne razine TSH

7. Zaključak

TSH, kao samostalni parametar procjene funkcije pituitarno-tireoidne osi, nije adekvatan u hipotireozu i atireozu, a posebice ne u procjeni učinkovitosti nadomjesnog liječenja. U obje ispitivane grupe hipotireoidnih i atireoidnih bolesnika, intra-individualni rasap vrijednosti TSH znatno je povećan i nadmašuje inter-individualnu disperziju u zdravih osoba, a nerijetko prelazi granice normalnog raspona. Izražena je individualna varijabilnost u supresibilnosti TSH, što rezultira variranjem TSH od normalnih do povišenih vrijednosti u istih bolesnika i uz istu dozu levotiroksina. Nerijetko se, uz standardno nadomjesno liječenje, postižu subnormalne (supklinička hipertireoza) i supranormalne (supklinička hipotireoza) vrijednosti TSH, čiji je značaj prijeporan, a odluka o promjeni liječenja nije jednoznačna. Uz TSH, važno je u hipotireozu/atireozu odrediti serumski T4, a ponekad i serumski T3. Uz to ustvrdili smo da je omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH) dobar dopunski pokazatelj funkcije pituitarno-tireoidne osi.

Serumska koncentracija T4 u dobro liječenih hipotireoidnih bolesnika (normalna razina serumskog TSH) značajno je viša nego u kontrolnoj skupini, no istodobno je postignuti TSH značajno povišen. Supresibilnost TSH je u hipotireoidnih bolesnika značajno smanjena u odnosu na kontrolnu skupinu. Istodobno je u hipotireoidnoj grupi značajno snižena koncentracija T3 i povišen omjer T4/T3, što sugerira da je smanjena razina T3, prvenstveno kao posljedica smanjene periferne pretvorbe T4 u T3, mogući uzrok smanjene supresibilnosti TSH.

S obzirom na stupanj smanjenja supresibilnosti TSH razlikuju se tri skupine hipotireoidnih/atireoidnih bolesnika. U prvoj i najvećoj skupini hipotireoidni bolesnici uspijevaju normalizirati serumski TSH, ali sa značajno višom koncentracijom T4 nego zdrave osobe. U drugoj skupini (3,5% hipotireoidnih i 10% atireoidnih bolesnika) normalizacija TSH

uspjeva se postići tek sa supranormalnim vrijednostima T4. U trećoj skupini (oko 7% atireoidnih bolesnika) do normalizacije TSH ne dolazi ni kada su vrijednosti T4 znatno povišene.

U atireoidnih bolesnika moguće je neka obilježja disfunkcije osi TSH-hormoni štitnjače, koja su nazočna u hipotireozu, prevladati značajno većom dozom levotiroksina. Veća doza levotiroksina rezultira značajno višom razinom serumskog T4 i suprimiranim TSH te visokim omjerom T4/TSH u odnosu na hipotireodne bolesnike, ali i zdrave osobe. Istodobno koncentracija serumskog T3 ostaje jednako snižena, a T4/T3 omjer jednako povišen kao u hipotireozu. Navedeno sugerira da se poremećena periferna konverzija T4 u T3 u atireozu nije mogla kompenzirati povišenom dozom levotiroksina.

Rezultati upućuju na povoljan učinak kombiniranog liječenja hipotireoze/atireoze levotiroksinom i liotrijodtironinom. Dodatak liotrijodtironina u nadomjesnom liječenju posebice bi zaštitio one bolesnike koji uspijevaju normalizirati TSH tek uz povišene vrijednosti T4 ili čak niti tada. Liotrijodtironin bi smanjio potrebu za levotiroksinom, minucioznije bi titirao razinu TSH i bez prekomjerne supresije optimizirao bi omjer T4/TSH i tako približio parametre funkcije osi TSH-hormoni štitnjače onima u zdravih osoba.

Rezultati istraživanja ispunili su sve ciljeve.

Opći cilj:

Osjetljivost osi hipofiza-hormoni štitnjače ispitivali smo razinom TSH, T4, T3, omjerom T4/TSH kao parametrom supresibilnosti TSH u 250 hipotireoidnih i 110 atireoidnih bolesnika i usporedili vrijednosti s onima u 210 zdravih osoba. Pritom je trebalo odgovoriti na pitanje razlikuje li se i u kojoj mjeri funkcija osi hipofiza-hormoni štitnjače u hipotireoidnih/atireoidnih bolesnika, u kojih se razina serumskog T4 postiže arbitrarnim unosom levotiroksina, od fiziološke funkcije iste osi u zdravih osoba.

Specifični ciljevi:

1. Učinkovitost T4 nastalog unosom levotiroksina u supresiji TSH u hipotireoidnih osoba značajno je snižena u odnosu na zdrave osobe. Postignuta razina TSH viša je i s većom razinom serumskog T4 te ne doseže razinu TSH u zdravih osoba s nižom koncentracijom T4. Smanjena supresibilnost TSH u hipotireozu potvrđena je nižim indeksom supresibilnosti TSH u odnosu na zdrave osobe. Manji dio hipotireoidnih bolesnika uspio je postići TSH unutar normalnog raspona tek uz supranormalne vrijednosti T4 dok neki iz grupe atireoidnih bolesnika nisu normalizirali TSH niti uz značajnu hipertiroksinemiju.

2. U atireoidnih osoba umanjena supresibilnost TSH može se prevladati značajno višom dozom levotiroksina i većom razinom T4 u odnosu na hipotireoidne bolesnike i zdrave osobe. Rezultat je snižena razina TSH u odnosu na ostale dvije grupe ispitanika te vrlo visok, vjerojatno ekscesivan omjer T4/TSH. Ti rezultati sugeriraju da se u liječenju atireoidnih osoba primjenjuju prevelike doze levotiroksina. Tomu u prilog govori i značajan postotak atireoidnih bolesnika koji su imali prekomjerno suprimiran TSH i nisu uključeni u studiju.

3. Rezultati istraživanja ukazuju na to da je značajno niža koncentracija T3 u hipotireozu vjerojatni uzrok smanjene sposobnosti T4 u indukciji supresije (normalizacije)

TSH. Razina T3 jednako je smanjena i u atireoidnih bolesnika usprkos većoj dozi levotiroksina i značajno višoj razini serumskog T4. U obje grupe hipotireoidnih bolesnika prisutna je oštećena periferna pretvorba T4 u T3, što uz višu razinu T4 u hipotireoidnih, a posebice atireoidnih bolesnika, rezultira smanjenim stvaranjem T3. Manja razina T3 može u nekih hipotireoidnih/atireoidnih bolesnika rezultirati umanjenom supresijom sinteze i sekrecije TSH unatoč dostatnom, pa čak i povišenom T4. Ti rezultati govore u prilog potrebi za kombiniranim nadomjesnim liječenjem levotiroksinom i liotrijodtironinom. To bi liječenje smanjilo potrebu za levotiroksinom i posebice zaštitilo bolesnike koji normalizaciju TSH postižu tek s povišenom razinom T4 ili je uopće ne mogu postići. Kombinirano nadomjesno liječenje učinkovitije bi normaliziralo TSH i približilo parametre funkcije osi TSH-hormoni štitnjače onim u zdravih osoba.

8. Sažetak

Ukupna učinkovitost standardnog nadomjesnog liječenja hipotireoze/atireoze promatrana je u 2488 bolesnika. Liječenje je bilo prihvatljivo u 90% bolesnika sa spontanom hipotireozom i 82% bolesnika s hipotireozom nakon operacije ili primjene J-131, ali nije bilo uspješno u svih. Osjetljivost pituitarno-tireoidne osi ispitana je u propisno liječenih 250 hipotireoidnih i 110 atireoidnih bolesnika (uredan nalaz TSH) u usporedbi s 210 zdravih osoba.

Nasuprot normalnoj distribuciji TSH u kontrolnoj skupini, najveći broj hipotireoidnih bolesnika imao je visoko normalni, a najveći broj atireoidnih bolesnika nisko normalni TSH. U hipotireoidnih bolesnika medijan TSH značajno je viši nego u zdravih osoba, uz istodobno značajno veću razinu T4, ukazujući na smanjenu sposobnost supresije TSH, što potvrđuje i niži omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH).

U atireoidnih bolesnika nedostatna supresibilnost TSH mogla se prevladati značajno većom dozom levotiroksina (za 50%) u odnosu na hipotireoidne bolesnike. Postignuti serumski T4 značajno je viši, a TSH niži u odnosu na hipotireoidne bolesnike i zdrave osobe. Ti rezultati kao i ekscesivno povišen omjer T4/TSH bude sumnju u prekomjerno liječenje atireoidnih bolesnika.

U sve tri grupe ispitanika utvrđena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije serumskog T4 i omjera T4/TSH te značajna negativna korelacija između TSH i omjera T4/TSH, no u nižem koncentracijskom području za kontrolnu skupinu, a u višem za hipotireoidne i atireoidne bolesnike. Za isti omjer T4/TSH (Indeks supresibilnosti TSH) u eutireozi je potrebna niža koncentracija T4 uz niži TSH u odnosu na hipotireoidne i atireoidne bolesnike, što sugerira različitost u supresibilnosti TSH i smanjenu ekonomičnost funkcije pituitarno-tireoidne osi.

Razina serumskog T3 značajno je niža u obje skupine bolesnika u odnosu na zdrave osobe, usprkos značajno višem T4 u hipotireoidnih, a posebice u atireoidnih osoba. Značajno povišen omjer T4/T3 označava smanjenu perifernu pretvorbu T4 u T3 te sugerira sniženu razinu T3 kao uzrok smanjene sposobnosti T4 u supresiji TSH u hipotireozu.

Novo razmatranje uspješnosti dodatka liotrijodtironina u nadomjesnom liječenju potvrđeno je u definiranoj skupini atireoidnih bolesnika koji uz standardnu primjenu levotiroksina nisu uspjeli normalizirati serumski TSH niti uz povišene vrijednosti T4. Dodatkom liotrijodtironina znatno je smanjena potreba za levotiroksinom te je TSH potpuno normaliziran i uz nižu, normalnu razinu serumskog T4.

9. Summary

Pituitary-Thyroid Feedback Control in Hypothyroid and Athyreotic Patients

The overall efficiency of standard levothyroxine replacement therapy for hypothyroidism was observed in 2488 patients. The treatment outcome was acceptable in 90% of patients with spontaneous hypothyroidism and in 82% of patients with induced hypothyroidism following either surgery or I^{131} treatment. The pituitary-thyroid feedback control was investigated in properly treated randomly selected 250 hypothyroid and 110 athyreotic patients and was compared with 210 healthy subjects.

Unlike normal TSH distribution in controls, most hypothyroid patients displayed high normal, and the majority of athyreotic patients, low normal TSH values. In hypothyroid patients the TSH median was significantly higher than in controls, with a significantly higher T4 level, suggesting a decreased ability of T4 to suppress TSH, which was also supported by a lower T4/TSH ratio (TSH Suppressibility Index). Impaired TSH suppressibility in athyreotic

patients could be overcome by administering a significantly higher levothyroxine dose (by 50%) than in hypothyroid patients. This treatment resulted in a significantly higher T4 and a significantly lower TSH than in hypothyroid patients and controls. These results, together with an excessively high T4/TSH ratio, raise doubts about athyreotic patients being overtreated.

A positive correlation of the T4 vs T4/TSH ratio and a negative correlation of the TSH vs T4/TSH ratio were found in all groups but in different T4 and TSH concentration levels: lower for controls and higher for hypothyroid/athyreotic patients. For the same T4/TSH ratio (TSH Suppressibility Index) a lower serum T4, together with a lower TSH was found in euthyroid subjects than in hypothyroid and athyreotic patients. The difference in TSH suppressibility suggested an impaired pituitary-thyroid feedback control in hypothyroidism and athyreosis.

Serum T3 levels for both groups of hypothyroid patients were significantly lower in comparison to healthy subjects, in spite of simultaneously observed higher T4 concentrations. An increased T4/T3 ratio indicated a decreased peripheral T4 to T3 conversion. A decreased serum T3 emerged as a major cause of a diminished T4 ability to adequately suppress (normalize) TSH.

The beneficial role of LT3 in combined replacement therapy for hypothyroidism was observed in a defined group of athyreotic patients who failed to suppress (normalize) TSH even with a very high levothyroxine dose and supranormal T4 values. A combined therapy with liotriiodothyronine significantly decreased the need for levothyroxine and normalized both serum TSH and T4.

10. Popis literature

1. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its diseases. 6. izd. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill-Livingstone; 1996.
2. Solter M. Jod i štitnjača: fiziološki i patofiziološki aspekti. U: Kusić Z, ur. Gušavost u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti i Klinička bolnica Sestre milosrdnice; 2000, str. 17-27.
3. Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
4. Cody V. Thyroglobulin and thyroid hormone synthesis. *Endocr Res*. 1984;10:73-99.
5. Petters R, Buys N, Vanmontfort D, Van Isterdael J, Decuypere E, Kuhn ER. Preferential release of triiodothyronine following stimulation by thyrotropin or thyrotropin-releasing hormone in sheep of different age. *J Endocrinol* 1992;132:93-100.
6. Jonckheer MH, Musch W, Coomans D i sur. Preferential secretion of T3 as a normal response of the human thyroid gland to intrathyroidal iodine accumulation. U: Hall R, Kobberling J. ur. Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. New York: Raven Press; 1985. str. 405-11.
7. Rondel JMM, de Greef WJ, Visser TJ. Effect of thyroid status on hypothalamic releasing hormone: physiological regulation and biological function of thyrotropin. *Hormone Metab Res* 1989;Suppl.Ser23:1-4.
8. Prummel MF, Brokken LJS, Meduri G, Misrahi M, Bakker O, Wiersinga WM. Expression of thy thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4347-53.

9. Brabant G, Prank K, Ranft U i sur. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 403-9.
10. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, von zu Muehlen A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 145-50.
11. Ingbar SH. Autoregulation of the thyroid: The effects of thyroid iodine enrichment and depletion. U: Hall R, Kobberling J, ur. *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Sero Sym* vol 22. New York: Raven Press; 1985, str 153-61.
12. Yamada T, Takasu N, Effects of excess iodide on thyroid hormone synthesis and release. U: Hall R, Kobberling J, ur. *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Sero Sym*.vol 22. New York: Raven Press; 1985, str 319-33.
13. Braverman LE. The pathogenesis of iodine induced goiter and hypothyroidism. U: Hall R, Kobberling J, ur. *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Sero Sym*.vol 22. New York: Raven Press; 1985, str. 335-49.
14. Serafinov N, Georgievska B, Denkovska V. Transitory hyperthyroxinemia induced by iodine excess. U: Hall R, Kobberling J, ur. *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Sero Sym*.vol 22. New York: Raven Press; 1985, str 383-5.
15. Vanderpump HJP, Turnbridge WMG, French JM i sur. The incidence of thyroid disorders in the community. A twenty- year-follow- up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1995; 43:55-69.
16. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayer G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
17. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA i sur. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-7.

18. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12:505-10.
19. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S i sur. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J.Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3365-70.
20. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:421-5.
21. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665-79.
22. Kvetny J, Helgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:232-8.
23. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, i sur. Epidemiology and prevention. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events. *Circulation* 2012; 126:1040-9.
24. Hershman JM. Subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism increase the incidence of heart failure in older persons. *Clin Thyroidol* 2012; 24:6-7.
25. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:533-40.
26. Hershman JM, Coronary heart disease may not be increased in older patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Thyroidol* 2013;25:8-9.
27. Warig A, Harrison S, Samuels MH, i sur. Thyroid function and mortality in older men. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:862-870.
28. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18(3) CD003419.

29. Pearce SHS, Vaisman M, Werneau J-L. Management of subclinical hypothyroidism: The thyroidologists' view. *Eur Thyroid J* 2012;1:45-50.
30. Gharib H, Tuttle M, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott VI. Subclinical thyroid dysfunction. A joint statement on management from American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association and The Endocrine Society. *Thyroid* 2005;15:24-8.
31. Hak EA, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000, 132. 270-8.
32. Monzani F, Caraccio N, Kozakova M i sur. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2099-106.
33. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24:1-14.
34. Kasangra SM, McCudden CR, Willis MS. The challenges and complexities of thyroid hormone replacement. *Lab Med* 2010; 41:338-48.
35. Garber JR, Cobin RH, Gharib H i sur. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200-35.
36. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, deEscobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rats. *Endocrinology* 1996; 137:2490-502.
37. Panicker V, Saravan P, Vaidya B i sur. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus

- triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1623-9.
38. Dayan CM, Panicker V. Novel insight into thyroid hormones from the study of common genetic variations. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:211-8.
39. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP- Thyroxine plus low-dose slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism. Proof of principle. *Thyroid* 2004; 14: 271-5.
40. Wartofsky J. Combined levotriiodothyronine and thyroxine therapy for hypothyroidism. Are we a step closer to the magic formula? *Thyroid* 2004; 14:247-8.
41. Kaplan MM, Sarne DH, Schneider AB, In search for the impossible dream? Thyroid hormone replacement therapy that treats all symptoms in all patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4540-2.
42. Latham KR, Burman KD, Jonklaas J. A pharmacokinetic model for once per week dosing of combined T4 and polymeric T3 for treatment of primary hypothyroidism. 77 Ann. ATA Meeting, Oct 2006. *Thyroid* 2006; 16:876 (Apstr.)
43. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and thyrotropic agonists:key actors in thyroid homeostasis. *J Thyroid Res* doi 10.1155/2012/351864.
44. Hoermann R, Midgley JEM. TSH measurement and its implications for personalized clinical decision-making. *J Thyroid Res* doi.10.1155/1012/438037.
45. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? *Eur J Endocrinol* 2013;168:271-80.
46. Burger AG. Is serum TSH not the gold standard for thyroxine treatment? *Clin Endocrinol* 2013;25:33-4.

47. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B i sur. 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.
48. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference interval is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
49. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level:normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid* 2005;15:1035-9.
50. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489-96.
51. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B i sur. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006;154:633-7.
52. Laurber P, Andersen S, Carle A, Karmisholt J, Knudsen N, Buellow Pedersen I. The TSH upper reference limit:where are we at? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:232-9.
53. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan m, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4236-40.
54. Sawin CT. Subclinical hypothyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002;12:501-3.
55. Sawin CT, Geller Wolf PA, Belanger AJ i sur. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-1252.
56. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result:a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;385(9285):861-865.

57. Nanchen D, Gusseklo J, Westendorp RG, i sur. PROSPER group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 852-861.
58. Pearce EN. Does high-normal thyroid function increase risk for atrial fibrillation? *Clin Thyroidol* 2013;25:6-7.
59. Biondi B. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? *Eur J Endocrinol* 2012;167:295-9.
60. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167:609-18.
61. Collet T-H, Gusseklo J, Bauer DC, i sur. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern.Med.* 2012;172:799-809.
62. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, i sur. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation:a large population cohort study. *Br Med J* 2012; 345.e7895 doi: 10.1136/bmj.e7895
63. Waring AC, Harrison S, Fink HA i sur. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. A prospective study of thyroid function, bone loss and fractures in older men:The MrOS study. *J Bone Miner Res* 2013;28:472-9.
64. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:733-7.
65. Dobert N, Hamscho N, Menzel N i sur. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index and FDG-PET. *Acta Med Austriaca* 2003; 30:130-3.
66. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1251-4.
67. Rosing MP, Houwing-Duistermaat J, Slagboom PE i sur. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4979-84.

68. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzkova P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3944-50.
69. St.John JA, Henderson VW, Gatto NM, McCleary CA, Spencer CA, Hodis HN. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 2009;19:111-7.
70. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4124-7.
71. Somwaru LL, Rarly CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1962-9.
72. Hersman JM. Subclinical hypothyroidism may spontaneously revert to euthyroidism in elderly patients negative for TPO antibodies. *Clin Thyroidol* 24;9:6-7.
73. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:496-502.
74. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21:5-11.
75. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects : a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068-72.
76. Solter D, Solter M. Do we treat hypothyroidism properly? A survey of 2488 patients from University Hospital Center, Zagreb, Croatia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; 74:27-9.
77. Klein I. Subclinical hypothyroidism- just a high serum thyrotropin (TSH) concentration or something else? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:508-10.

78. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and the limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:764-9.
79. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993;43:107-9.
80. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD i sur. Serum TSH,T4 and Thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
81. Bianco A, Casula S. Thyroid hormone replacement therapy: Three „simple“ questions, complex answers. *Eur Thyroid J* 2012;1:88-98.
82. Solter D, Solter M. Benefit of combined triiodothyronine (LT3) and thyroxine (LT4) treatment in athyreotic patients unresponsive to LT4 alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:121-3.
83. Gulo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PlosOne* 2011 Aug 1 doi:10.1371/journal.pone.0022552.
84. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bartle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.
85. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008; 299:769-77.
86. Banovac K, Solter M, Sekso M, Bzik Lj, Petek M. Relative increase of reverse T3 in patients with hypothyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 1979; 39:387-91.

87. Acosta BM, Bianco AC. New insight into thyroid hormone replacement therapy. *F1000 Med Rep* 2010; 2:34-7.
88. Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol* 2009; 70:671-3.
89. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:106-9.
90. Bunevičius R, Kažanavičius G, Žalinkievičius R, Prange AJ. Effect of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340:424-9.
91. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001; 56: Suppl 1: 74-81.
92. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002; 18:129-33.
93. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (t4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4551-5.
94. Walsh JP, Shiels L, Lim EM i sur. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve wll-being, quality of life or cognitive function compared to thyroxine alone:A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;66:4543-50.
95. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2952-8.

96. Siegmund W, Spieker K, Giessmann T, i sur. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performace in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60:750-7.
97. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Rewiev: Treatment of hypothyroidism with combination of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4946-54.
98. Grozynsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Welzman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism:meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2592-9.
99. Wiersinga WM, Appelhof BC, Fliers E, Tijssen JG,. Combined therapy with T4 and T3 in a ratio of 5:1 and 10:1 compared with T4 monotherapy in hypothyroidism:a double blind,randomized controlled study. 76 ATA Ann Meeting 2004. Thyroid 2004; 14:875 (apstr).
100. Nygaard B, Jensen E, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine (T3) versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double blind, randomized cross-over study. Eur J Endocrinol 2009; 161:895-902.
101. Tigas S, Iduculla J, Beckett G, Toft A. Is excesssive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? Thyroid 2000; 10:1107-11.
102. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, i sur. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized,double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 22011;96: 3466-74.

103. Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jerlev A, Faber J. Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocr Connect* 2013; 2:55-60.
104. Ivkovic S. Polyneuropathy after radioactive iodine treatment of hyperthyroidism and beneficial effect of combined T4/T3 therapy of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:129-31.
105. Wiersinga W. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:955-59.
106. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA guidelines: the use of LT4+LT3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1:55-71
107. Biondi B, Wartofsky L Combination treatment with T4 and T3:toward personalized replacement therapy in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2256-71.
108. Burger AG. Is there a place for a combined treatment of athyreotic patients with thyroxine and triiodothyronine? *Clin Thyroidol* 2012; 24:2-4.
109. Strich D, Naugolny L, Gillis D. Persistent hyperthyrotropinemia in congenital hypothyroidism:successful combination treatment with levothyroxine and liothyronine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24:347-50.

11. Životopis

Darko Solter, dr. med., specijalist otorinolaringologije i plastične kirurgije glave i vrata rođen je u Zagrebu 2. listopada 1977. godine.

Studirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirao 2003. godine.

Od 2004. do 2005. bio je znanstveni novak na projektu „Suvremeni principi liječenja teške kranio cerebralne ozljede“ pri Klinici za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice (voditelj projekta: prof. dr. sc. Lucijan Negovetić).

Godine 2005. upisao je doktorski poslijediplomski studij iz područja biomedicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Specijalizaciju iz otorinolaringologije započeo je 2005. godine na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice. Specijalistički ispit položio je 2009. godine. Subspecijalizaciju iz plastične kirurgije glave i vrata započeo je 2011., a subspecijalistički ispit položio je 2013. godine.

Dodatno se profesionalno usavršavao u Velikoj Britaniji i Njemačkoj u području plastične i rekonstruktivne kirurgije glave i vrata.

Do sada je aktivno sudjelovao na brojnim domaćim i inozemnim skupovima iz područja otorinolaringologije, kirurgije glave i vrata te estetske i rekonstruktivne kirurgije.

Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Hrvatskog društva za tumore glave i vrata i European Rhinologic Society.

Autor je i koautor deset znanstvenih radova, od kojih je pet objavljeno u časopisima indeksiranim u Current Contents. Oženjen je i otac jedne kćeri.“