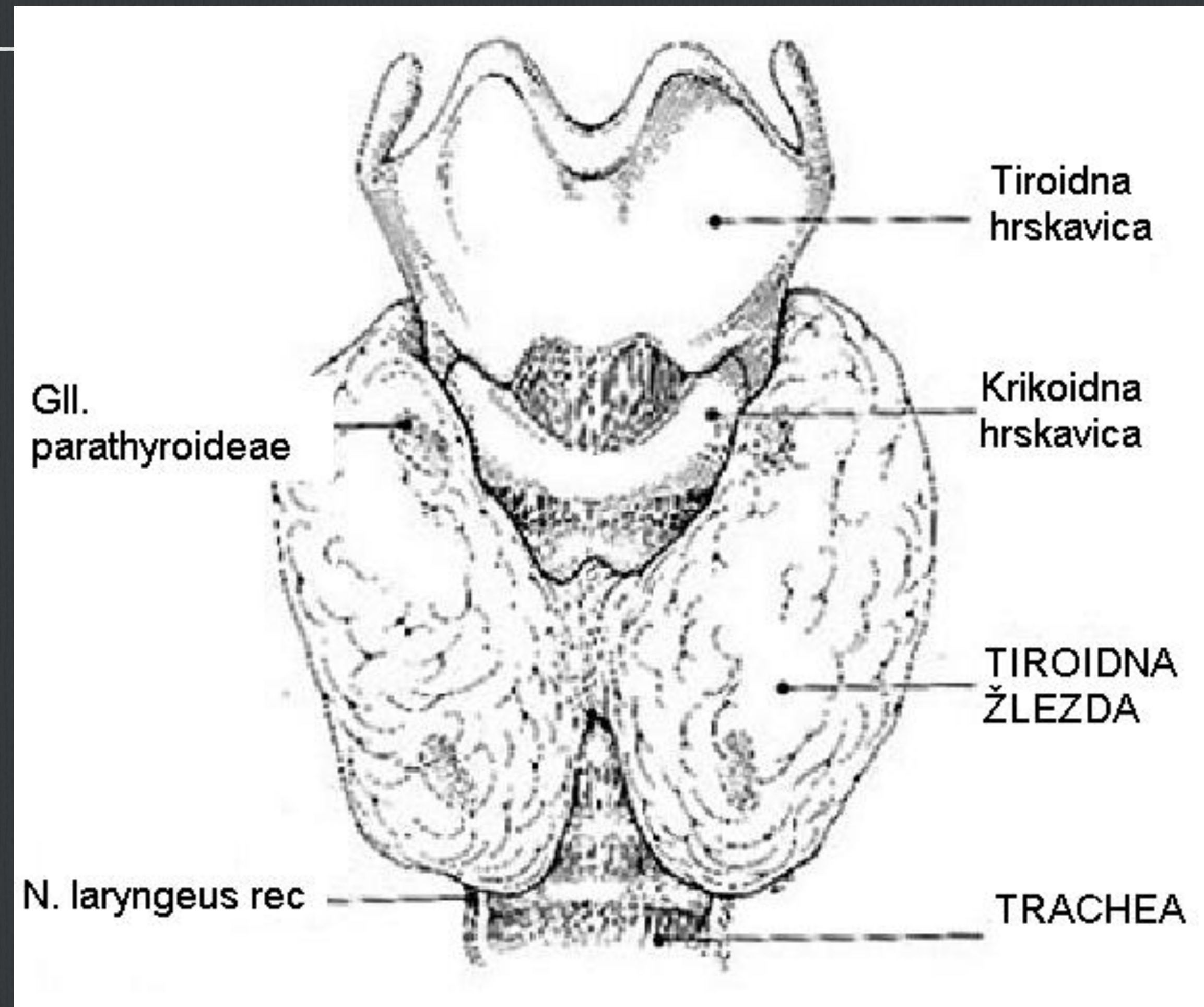


HIPOTIREOZA

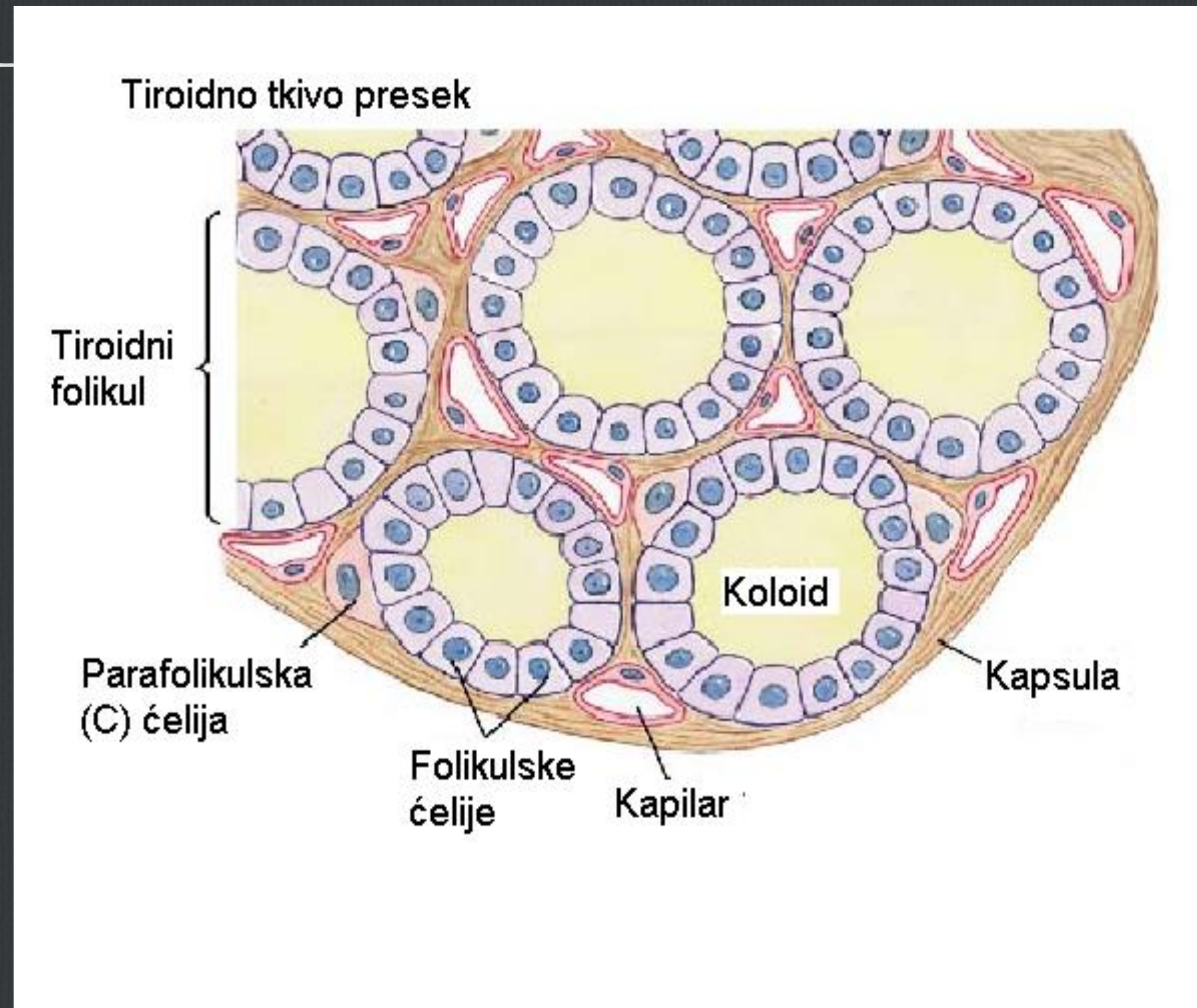
Damir Rozić, dr.med.

Zavod za nuklearnu medicinu SKB Mostar

Anatomija štitnjače



Folikuli: jedinica funkcije i građe štitnjače

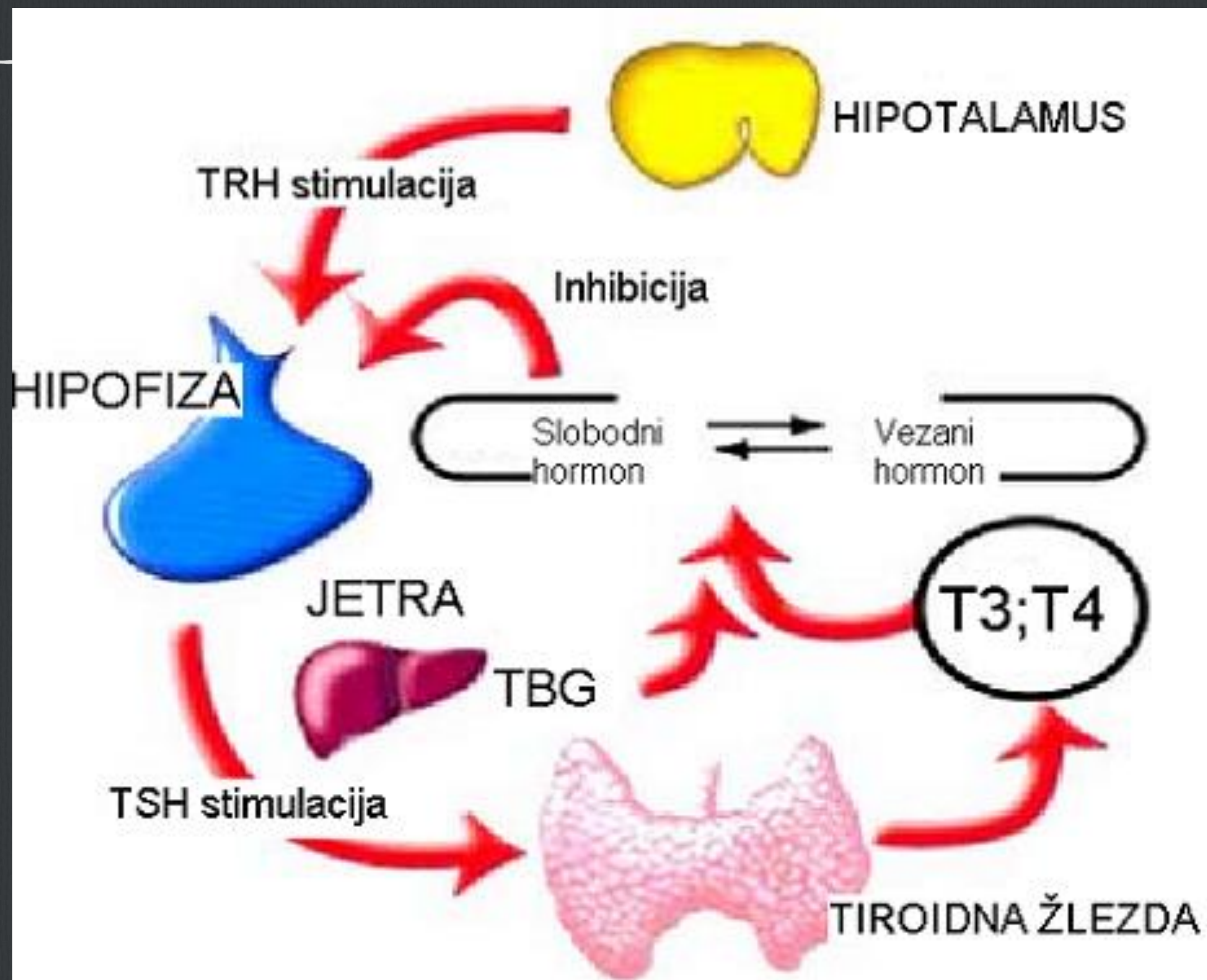


U folikulima se odvijaju ključni elementi tiroidne funkcije:

- Sinteza tiroglobulina (Tg)
- Spajanje tirozina
 - Jodinacija
 - Sinteza
 - tiroksina (T₄)
 - trijodtironina (T₃)

Hipotalamo-Hipofizno-Tiroidna osovina

Negativna povratna sprega



Proizvodnja hormona štitnjače

- Tiroksin (T₄) je primarni proizvod štitnjače i proizvodi se isključivo u samoj štitnjači.
- Štitnjača stvara oko 70-90 μg T₄ dnevno
- Trijodtironin (T₃) nastaje na dva načina
 - Ukupna dnevna proizvodnja T₃ je oko 15-30 μg
 - Oko 80% T₃ u cirkulaciji nastaje monodejodinacijom tiroksina u perifernim tkivima
 - Oko 20% trijodtironina potječe iz direktne sekrecije

T₄: Prohormon za T₃

- T₄ je biološki neaktivan u ciljnim tkivima dok se ne konvertira u T₃
 - Aktivira se uklanjanjem atoma joda na 5' položaju na vanjskom prstenu T₄
- T₃ je biološki aktivan hormon koji ostvaruje sve učinke hormona štitnjače

Transport tiroidnih hormona u cirkulaciji

- **Više od 99% cirkulirajućeg T₄ i T₃ je vezano za transportne proteine plazme**
 - **Thyroxine-binding globulin (TBG), vezuje oko 75% T₄**
 - **Transtiretin (TTR), nazivan thyroxine-binding prealbumin (TBPA), vezuje oko 10%-15% TH**
 - **Albumin vezuje 7% TH**
 - **Lipoproteini velike gustine (HDL) vezuju do 3% TH**
- **Transportni proteini se mijenjaju pod utjecajem fizioloških promjena, lijekova i bolesti**

Koncept slobodne frakcije hormona

- **Samo slobodni (nevezani) hormoni imaju metaboličku aktivnost i ostvaruju fiziološke učinke**
 - Slobodni hormoni predstavljaju ekstremno malu količinu hormona u plazmi (oko 0.03% T₄; 0.3% T₃)
- **Koncentracija ukupnih hormona**
 - Normalno je u proporciji s transportnim proteinima
 - Održava konstantan nivo slobodnih hormona u cirkulaciji

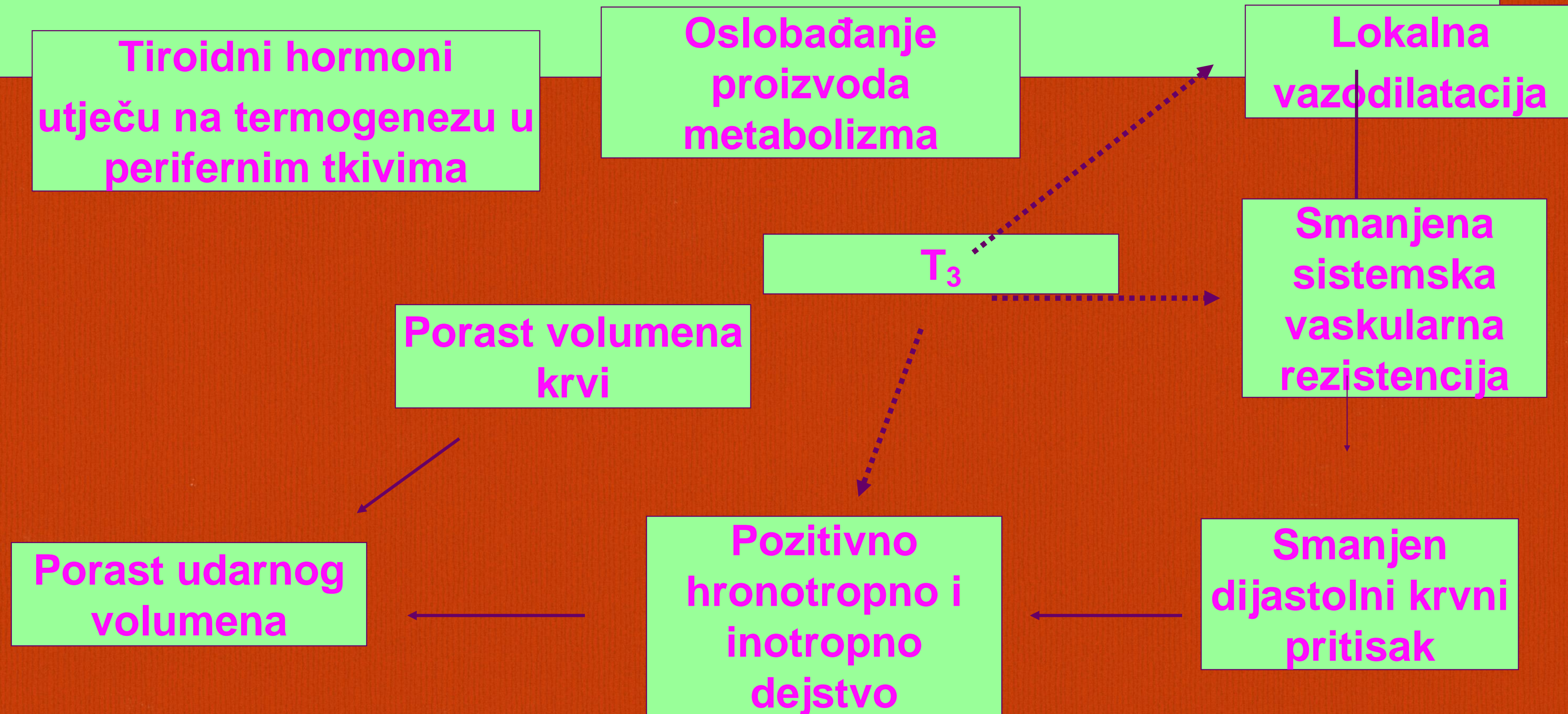
Hormoni štitnjače imaju značajnu ulogu u rastu i razvoju

- **Hormoni štitnjače počinju ili održavaju diferencijaciju i rast**
 - **Stimuliraju stvaranje proteina koji imaju trofične efekte na tkiva**
 - **Neophodni su za normalan rast i razvoj mozga**
- **Esencijalni za rast djece**
 - **Neliječena prirođena hipotireoza ili hipotireoza u ranom djetinjstvu može dovesti do nepotpunog razvoja i mentalnog zaostajanja**

Hormoni štitnjače i središnji živčani sustav

- **Tiroidni hormoni su neophodni za neuralni razvoj, sazrijevanje i funkciju SŽS**
- **Smanjena koncentracija tiroidnih hormona može dovesti do oštećenja kognitivnih funkcija**
 - **U hipotireozi može doći do smanjene pažnje, usporenih motornih funkcija i poremećaja pamćenja**
 - **Nadoknada tiroksina može popraviti kognitivnu funkciju**

Hormoni štitnjače utječu na kardiovaskularnu hemodinamiku



Utjecaj hormona štitnjače na ženski reproduksijski sustav

Normalna tiroidna funkcija je vrlo važna za reprodukciju

- Hipotireoza može biti udružena s poremećajima menstruacija, infertilitetom, pobačajima i drugim komplikacijama trudnoće

Tiroidni hormoni stimuliraju metaboličku aktivnost u većini tkiva

Tiroidni hormoni (specifično T_3) reguliraju ukupni tjelesni metabolizam

Kalorigeni efekti

- T_3 povećava potrošnju kisika u većini perifernih tkiva
- Povećava tjelesnu proizvodnju topline

Metabolički efekti T₃

- Stimulira lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina i glicerola
- Inducira ekspresiju lipogenih enzima

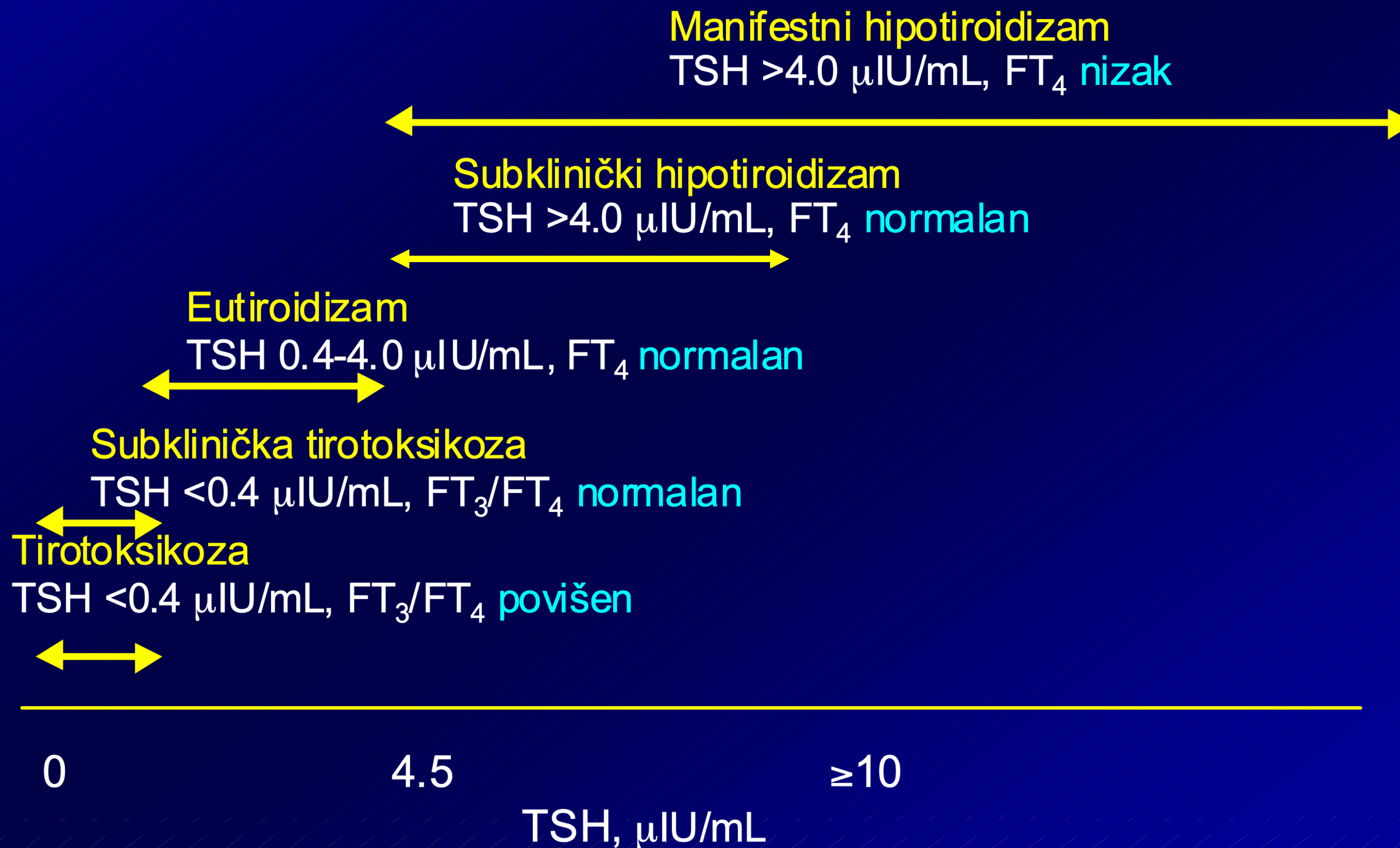
Efekti na metabolizam kolesterola

- Stimulira metabolizam kolesterola do žučnih kiselina
- Olakšava brzo uklanjanje LDL iz plazme
- Pojačava sve aspekte metabolizma ugljikohidrata i degradaciju proteina

Osnovni poremećaji funkcije štitnjače

- Hipotireoza
- Hipertireoza

Spektar tiroidne disfunkcije



Hipotireoza

- Hipotireoza je posljedica nedovoljne proizvodnje ili neadekvatnog učinka tiroidnih hormona
- Najčešći poremećaj funkcije štitnjače
- Uzrokovan je poremećajem rada štitnjače, neadekvatne kontrole štitnjače ili izostankom dejstva njezinih hormona

Hipotireoza: tipovi

- **Primarna hipotireoza**
 - **Nedostatak tiroidnog tkiva ili funkcije (ageneza, operacija ili ablacija, inflamacija, dishormonogeneza)**
- **Centralna ili sekundarna hipotireoza**
 - **Nedostatak hipofiznog TSH (tumori, operacije, zračenja)**
 - **Rijetko prirođena**

Hipotireoza: tipovi

- **Centralna ili tercijarna hipotireoza**
 - **Oštećenje hipotalamusne sekrecije ili transporta TRH**
- **Rezistencija na hormone štitnjače**
 - **Parcijalna**
 - **Globalna**

Primarna hipotireoza: uzroci

- **Kongenitalna hipotireoza**
 - **Tiroidna ageneza**
 - **Dishormonogeneza**
- **Destrukcija tiroidnog tkiva zbog**
 - **Upala (Hashimoto tiroiditis)**
 - **Zračenja**
 - **Operacije**
 - **Infiltracije**
- **Lijekovi (tionamidi, litij, jod, jodidi, kontrastna sredstva, interferon alfa)**

Hakaru Hashimoto 1881-1934



Kronični limfocitni tireoiditis (Hashimoto tiroiditis)

- Kronična upalna autoimuna bolest štitnjače
- Antitiroidna autoantitijela (antiTPO, antiTg)
- Destrukcija tiroidnog tkiva
- Struma i hipotireoza
- Često udružen sa drugim AID
- Porodična anamneza AITD ili AID (DM ili perniciozna anemija)

Kriterij za dijagnozu

- Visok tittar antitijela na štitnjaču (AntiTg i antiTPO)
- Pozitivna obiteljska anamneza
- Izmijenjena struktura štitnjače na UZV

Klinička slika hipotireoze

Zamor

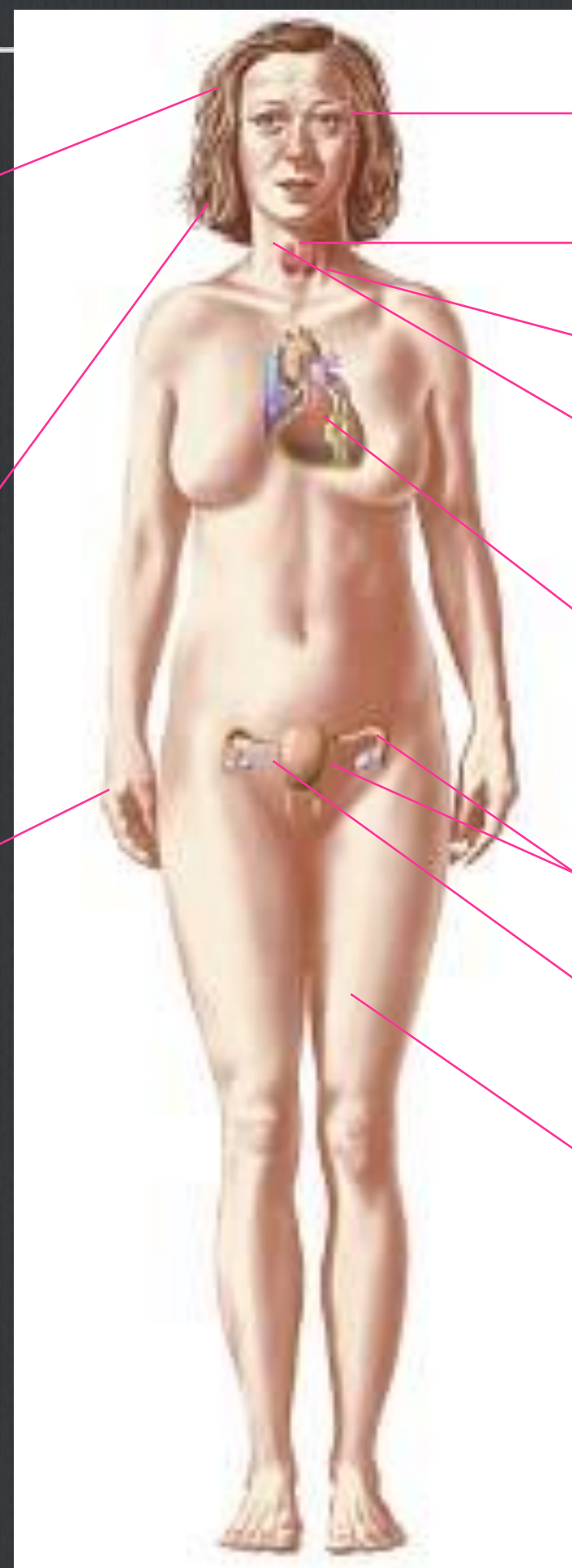
Zaboravnost, usporeno mišljenje
Bezvoljnost/ Razdražljivost

Depresija

Oslabljena koncentracija
Tanka, lomna, prorijeđena
kosa
Gubitak telesne
maljavosti
Suha, perutava koža

Dobijanje na težini
Nepodnošenje hladnoće
Porast lipida plazme

Obiteljska anamneza bolesti
štitnjače



Otoci vjeda
STRUMA

Promuklost, dubok glas
Otežano gutanje

Usporen srčani rad

Poremećaji menstruacija

Infertilitet

Zatvor

Mišićna slabost i grčevi

Major symptoms and signs of hypothyroidism

Mechanism	Symptoms	Signs
Slowing of metabolic processes	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue and weakness Cold intolerance Dyspnea on exertion Weight gain Cognitive dysfunction Intellectual disability (infantile onset) Constipation Growth failure 	<ul style="list-style-type: none"> Slow movement and slow speech Delayed relaxation of tendon reflexes Bradycardia Carotenemia
Accumulation of matrix substances	<ul style="list-style-type: none"> Dry skin Hoarseness Edema 	<ul style="list-style-type: none"> Coarse skin Puffy facies and loss of eyebrows Periorbital edema Enlargement of the tongue
Other	<ul style="list-style-type: none"> Decreased hearing Myalgia and paresthesia Depression Menorrhagia Arthralgia Pubertal delay 	<ul style="list-style-type: none"> Diastolic hypertension Pleural and pericardial effusions Ascites Galactorrhea

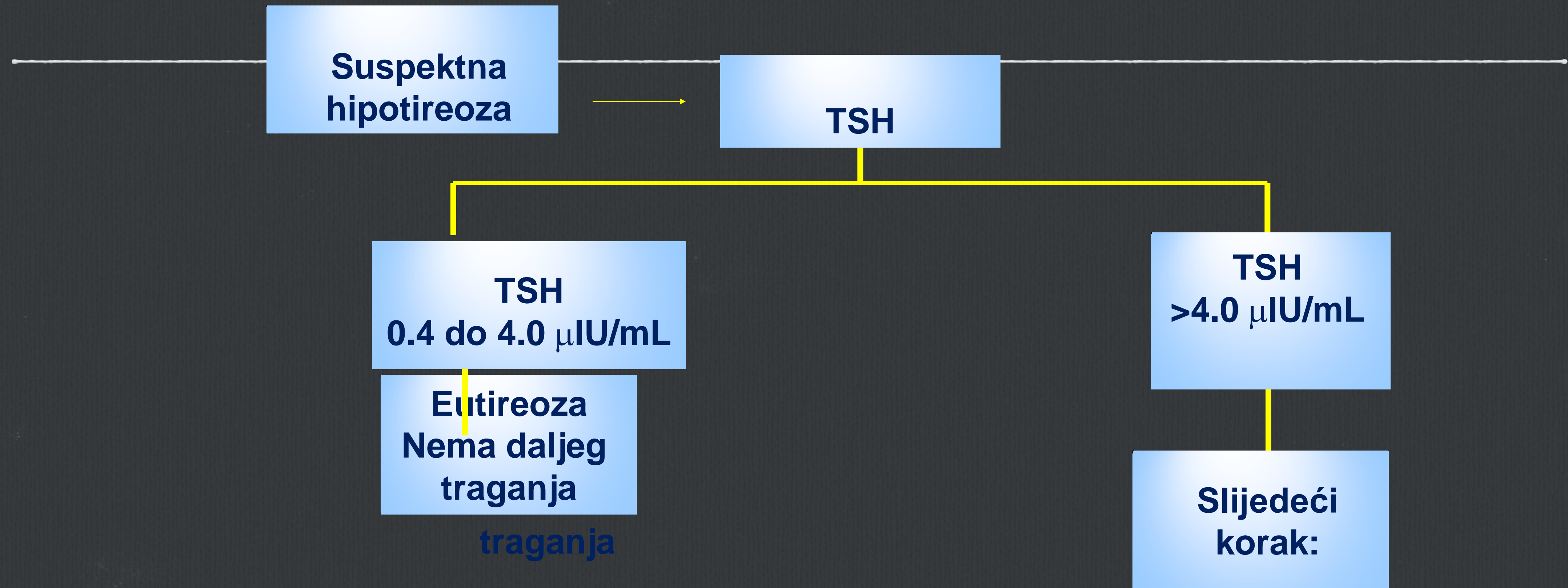
Tirostimulišući hormon (TSH)

- Ključni test u dijagnozi tiroidne disfunkcije
- Osetljivost testova za TSH je značajno poboljšana poslednjih godina
 - Prva generacija: RIA
Senzitivnost: 1.0 μ IU/mL
 - Druga generacija: IRMA
Senzitivnost: 0.1 μ IU/mL
 - Treća generacija: ELISA
Senzitivnost: 0.03 μ IU/mL

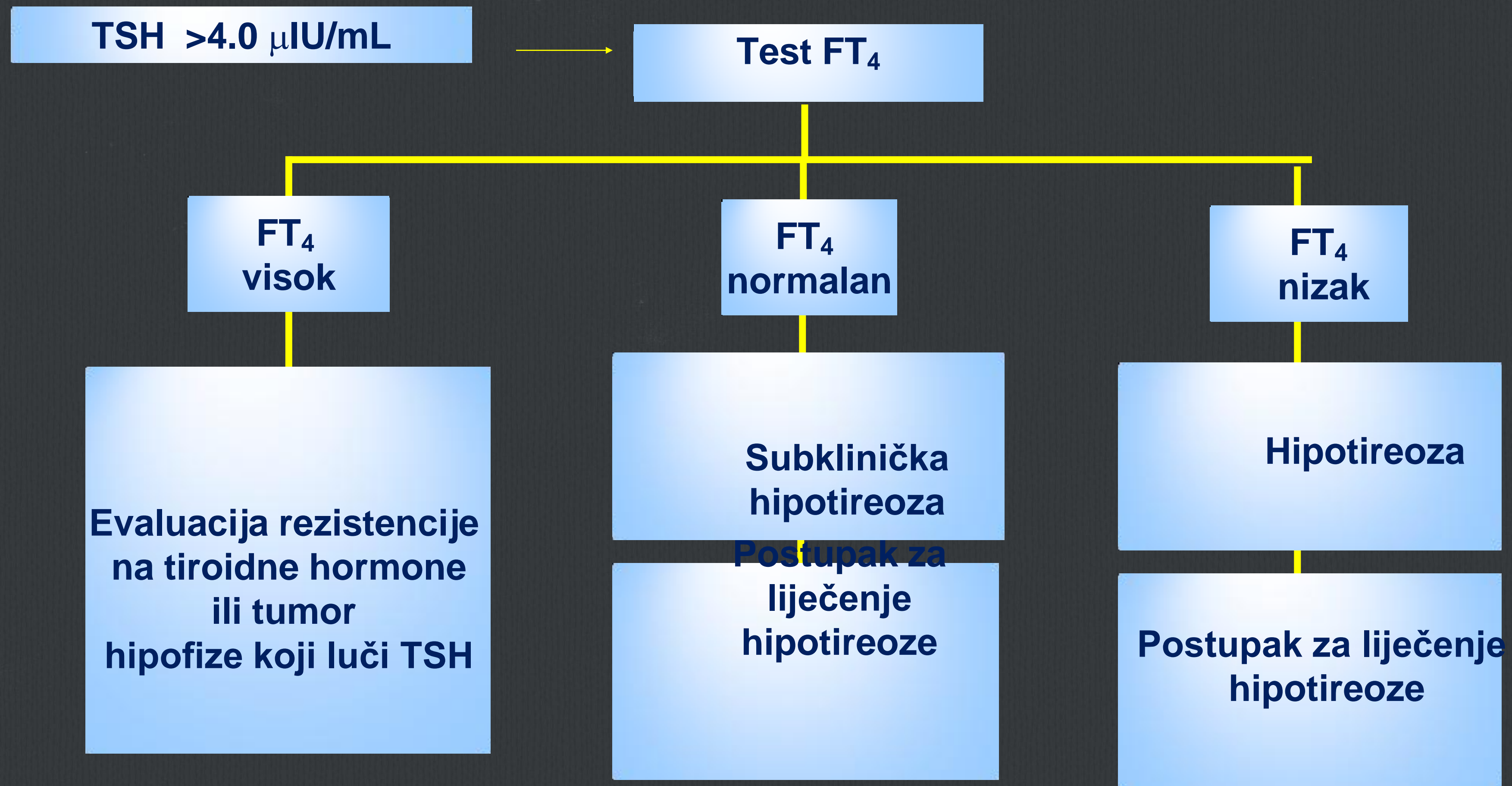
Ostali laboratorijski testovi u dijagnozi tiroidne disfunkcije

<u>Test</u>	<u>Normalne vrednosti</u>	<u>Preporuka za upotrebu</u>
Ukupni T ₄	5-11 µg/dL 50- 150 nmol	U nedostatku postupka za FT ₄
Slobodni, FT ₄	0.7-1.8 ng/dL 10.0- 22.0 pmol	Koristiti za praćenje terapije
TPOAb, TgAb	Negativna	Ukazuju na prirodu disfunkcije

Algoritam za dijagnozu hipotireoze



Algoritam za dijagnozu hipotireoze



Terapija hipotireoze

- Levotiroksin natrij je lijek izbora za rutinsko liječenje hipotireoze:
 - Odrasli: oko 1.7 (1.5 do 2.0) $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne težine/dnevno
 - Djeca: do 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne težine/dnevno
 - Stariji: <1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne težine/dnevno

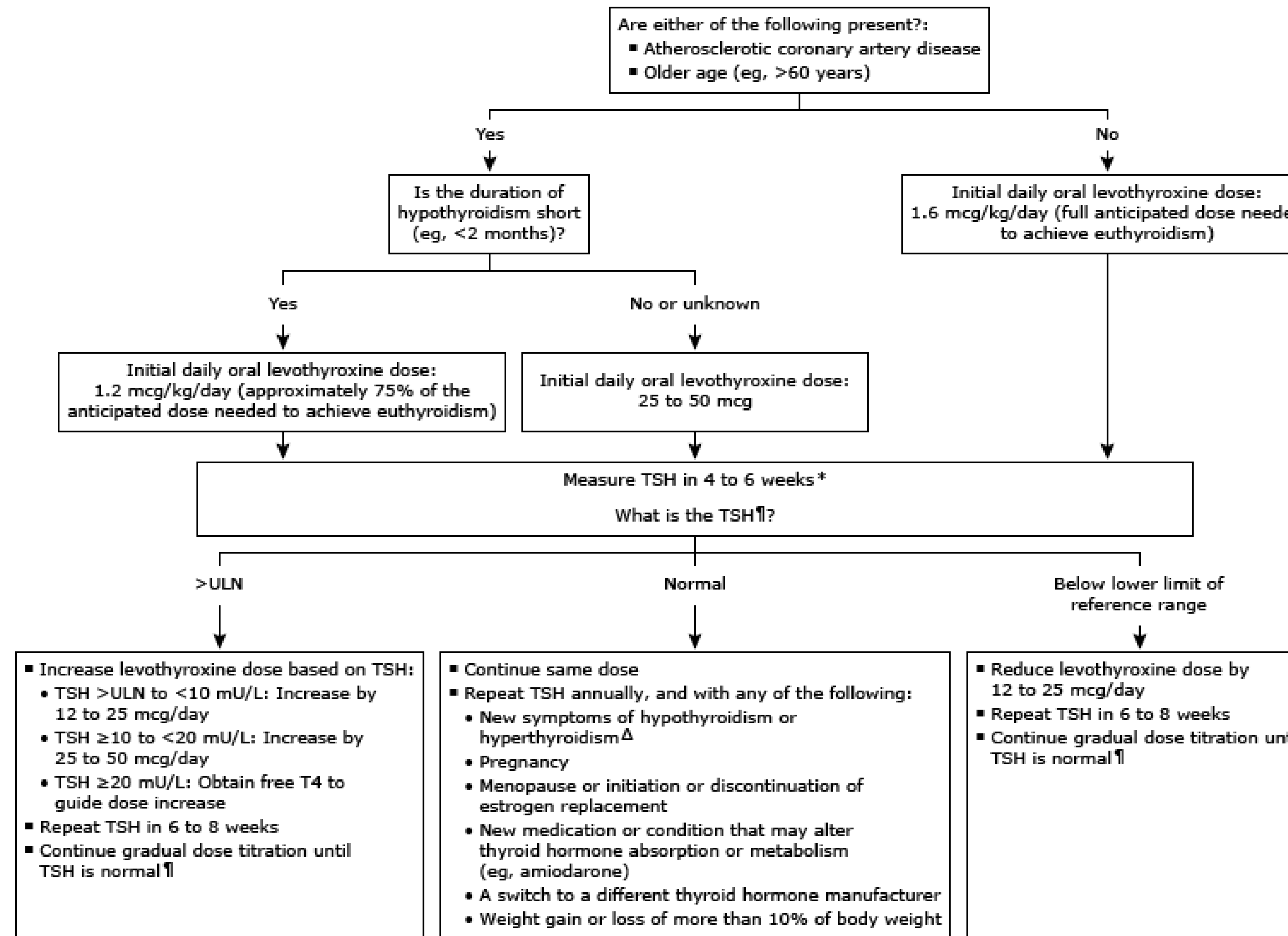
Terapija hipotireoze

- **Levotiroksin se daje u jednoj dozi, ujutro natašte.**
- **Na resorpciju utječe hrana i naročito drugi lijekovi .**
- **Levotiroksin je lijek s malom terapijskom širinom.**
- **Kada se uspostavi doza ona je trajna i kontrole su rijetke**

Individualizacija terapije levotiroksinom

- Individualna doza ovisi o
 - Dobi pacijenta i tjelesnoj masi
 - Stanju kardiovaskularnog sistema
 - Težini i trajanju hipotireoze
 - Pratećih bolesti, stanja i terapije

Initial management of primary hypothyroidism in adults



This algorithm depicts an approach to the initial treatment of primary hypothyroidism, defined as a high TSH and a low free T4. The algorithm is not intended for use in patients with transient hypothyroidism (eg, postpartum thyroiditis) or central hypothyroidism. In central hypothyroidism, serum TSH levels are typically low or inappropriately normal, but TSH may be slightly elevated due, in part, to the secretion of TSH that has reduced biologic activity but normal immunoactivity. Refer to other UpToDate content on thyroiditis and central hypothyroidism.

TSH: thyroid-stimulating hormone; ULN: upper limit of normal; T4: thyroxine.

* Assumes adherence to medication regimen.

¶ There is an age-related shift towards higher TSH concentrations in older patients, with a ULN of approximately 7.5 mU/L in 80 year olds. Older patients with a TSH up to 7.5 mU/L may not require a dose increase, and treatment resulting in TSH levels under 1 mU/L should be avoided.

Δ Symptoms of hypothyroidism may include cold intolerance, fatigue, constipation. Symptoms of hyperthyroidism may include palpitations, heat intolerance, tremulousness. Refer to UpToDate topics on clinical manifestations of hypothyroidism and hyperthyroidism.

Hipotireoza u trudnoći: problemi dijagnoze

- **Simptomi i znaci mogu biti slični**
- **U trudnoći simptomi i znaci su podjednako raspodjeljeni u tri grupe**
 - **Malo ili nema simptoma**
 - **Umjereno prisutni simptomi**
 - **Klasično ispoljavanje potpune hipotiroidne simptomatologije**

Opasnost od neadekvatne (visoke) doze tiroksina

Opasnost od predoziranja tiroksinom (TSH <0.5 μ IU/mL)

Jatrogena tireotoksikoza

Ubrzan srčani rad

U koronarnoj bolesti, veći rizik od pogoršanja angine i MI

Smanjena gustina kosti /osteoporoza

Anksioznost, poremećaji sna, razdražljivost i zamor

Opasnost od subdoziranja

**Opasnost od nedovoljne doze tiroksina (TSH >5.0
 μ IU/mL)**

Kontinuirano hipotiroidno stanje

Hiperlipidemija

Usporena srčana radnja i hipokontraktilnost

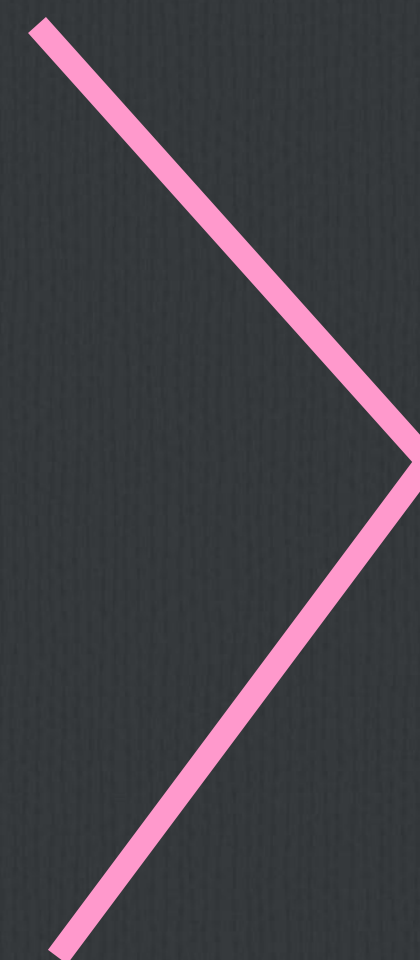
**Porast periferne vaskularne rezistencije i
dijastoličkog RR**

Slabije pamćenje, zamor, dobijanje na težini

Depresija

Potreba za češćim kontrolama

- Simptomi koji imitiraju druge česte bolesti
- Uži terapijski prozor za preparate LT_4
- Populacije sa povećanim rizikom
 - Subklinički hipotireoza
 - Trudnice
 - Starije osobe
- Prelazak na LT_4 proizvod bez sigurne terapijske ekvivalence



- Učestalije kontrole mjerenjem senzitivnog TSH
- Promjena preparata i intervencija promjenom doze LT_4



Hvala na pozornosti