

---

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za farmacijo



Mojca Žitko-Krhin

**VPLIV NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA Z L-TIROKSINOM NA  
RAZMERJE MED PROSTIM TIROKSINOM IN PROSTIM  
TRIJODTIRONINOM PRI BOLNIKI S HASHIMOTOVIM TIROIDITISOM**  
**THE INFLUENCE OF L-THYROXIN REPLACEMENT THERAPY ON FREE  
THYROXIN TO FREE TRIIODOTHYRONINE RATIO IN PATIENTS WITH  
HASHIMOTO'S THYROIDITIS**

Magistrska naloga

Komisija za oceno in zagovor imenovana na seji senata Fakultete za farmacijo dne  
16.2.2012

Datum zagovora: 22.11.2013

Mentor: izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm.

Somentorica: doc. dr. Katja Zaletel, dr. med.

Predsednica komisije: prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

Član: doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.

---

Magistrsko nalogo sem opravljala na Kliniki za nuklearno medicino v Univerzitetnem Kliničnem Centru Ljubljana pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag farm. in somentorstvom doc. dr. Katje Zaletel, dr. med. Vse podatke, vključene v magistrsko nalogo sem pridobila na Kliniki za nuklearno medicino.

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je ocenila raziskavo kot etično neoporečno.

Zahvaljujem se mentorju, izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm. in somentorici, doc. dr. Katji Zaletel, dr. med, za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi naloge.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. ter somentorstvom doc. dr. Katje Zaletel, dr. med.

Ljubljana, november 2013

---

## VSEBINA

1	Povzetek.....	4
2	Abstract.....	5
3	Seznam okrajšav .....	6
4	Uvod.....	8
4.1	Anatomija in fiziologija ščitnice.....	8
4.1.1	Anatomija ščitnice .....	8
4.1.2	Fiziologija ščitnice .....	8
4.2	Motnje delovanja ščitnice .....	12
4.2.1	Avtoimunske bolezni ščitnice .....	13
4.3	Diagnostični pristopi pri bolnikih s sumom na Hashimotov tiroiditis .....	15
4.3.1	Anamneza .....	15
4.3.2	Vidna ocena in tipanje žleze (inspekcija in palpacija).....	15
4.3.3	Ultrazvočna preiskava.....	15
4.3.4	Laboratorijska diagnostika.....	15
4.4	Zdravljenje HT.....	17
4.5	Vpliv zdravil za zdravljenje pridruženih bolezni na delovanje ščitnice .....	17
4.5.1	Vpliv zdravil na sintezo in izločanje TSH in ščitničnih hormonov .....	17
4.5.2	Vpliv zdravil na vezavne proteine za ščitnične hormone .....	19
4.5.3	Vpliv zdravil na metabolizem ščitničnih hormonov .....	20
5	Namen dela in hipoteze.....	22
6	Metode .....	23
6.1	Preiskovanci.....	23
6.2	Laboratorijska diagnostika.....	24
6.2.1	Določanje koncentracije TSH.....	24
6.2.2	Določanje koncentracije pT <sub>4</sub> .....	24
6.2.3	Določanje koncentracije pT <sub>3</sub> .....	24
6.2.4	Določanje prisotnosti protiteles AntiTPO.....	25
6.2.5	Določanje prisotnosti protiteles AntiTg.....	25
6.3	Statistične metode .....	25
7	Rezultati .....	27
7.1	Značilnosti preiskovancev .....	27
7.2	Rezultati laboratorijskih meritev.....	28
7.3	Povezanost demografskih dejavnikov in laboratorijskih meritev .....	34
7.4	Zdravila.....	38
8	Razprava .....	44
9	Zaključki .....	54
10	Literatura.....	55

---

# 1 Povzetek

**Uvod.** Hashimotov tiroiditis (HT) je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice. V serumu bolnikov so značilno prisotna protitelesa proti ščitnični peroksidazi (AntiTPO) in/ali protitelesa proti tiroglobulinu (AntiTg). Klinične izkušnje kažejo, da je pri opredelitvi delovanja ščitnice poleg koncentracije TSH,  $pT_4$  in  $pT_3$  pomembno tudi razmerje  $pT_4/pT_3$ , poznavanje demografskih dejavnikov in zdravil, s katerimi bolnik ureja pridružene bolezni. V literaturi je malo podatkov o razmerju  $pT_4/pT_3$  pri bolnikih s HT in o spremembi razmerja ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom. Tudi podatkov, kako lahko druga zdravila za zdravljenje spremljajočih bolezni vplivajo na razmerje  $pT_4/pT_3$ , je v literaturi malo.

**Namen raziskave.** Želeli smo ugotoviti ali se razmerje  $pT_4/pT_3$  razlikuje med zdravimi preiskovanci, bolniki s HT v evtirotični fazi bolezni ter hipotirotičnimi bolniki s HT pred začetkom nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom. Želeli smo preveriti, kako nadomestno zdravljenje vpliva na razmerje in ovrednotiti vplive različnih sočasnih spremenljivk, kot so spol, starost, družinska anamneza, indeks telesne mase in kajenje. Želeli smo ugotoviti tudi morebitne vplive sočasnega jemanja drugih zdravil za zdravljenje spremljajočih bolezni na razmerje  $pT_4/pT_3$ .

**Metode.** V retrospektivno raziskavo smo vključili podatke 1488 zaporednih preiskovancev, med katerimi je bilo 559 preiskovancev z zdravo ščitnico, 519 bolnikov s HT v evtirotični fazi (HT-Ev), 410 bolnikov s HT v hipotirotični fazi (HT-Hipo), od slednjih 149 ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom (HT-Hipo/Z). Iz medicinske dokumentacije smo pridobili podatke o koncentraciji TSH,  $pT_4$ ,  $pT_3$ , protiteles AntiTg in AntiTPO, podatke o starosti, spolu, telesni višini, teži, kajenju in družinski anamnezi. Zbrali smo tudi podatke o sočasnem jemanju drugih zdravil za zdravljenje spremljajočih bolezni in ovrednotili njihov vpliv na razmerje  $pT_4/pT_3$ .

**Rezultati.** Razmerje  $pT_4/pT_3$  se je med tremi skupinami (zdravi preiskovanci, HT-Ev in HT-Hipo) statistično značilno razlikovalo ( $p < 0,001$ ). Razmerje je bilo najvišje pri zdravih preiskovancih in najnižje pri HT-Hipo. Ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom so imeli preiskovanci HT-Hipo/Z statistično značilno višje razmerje ( $p < 0,001$ ) kot zdravi preiskovanci. Pri zdravih preiskovancih se je s starostjo razmerje statistično značilno zvišalo ( $p < 0,001$ ). Moški so imeli statistično značilno nižje razmerje ( $p < 0,05$ ). Razmerje pri zdravih preiskovancih, ki so jemali zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zdravila za zniževanje krvnega sladkorja, kalcij, antitrombotike, diuretike in kortikosteroide za sistemsko zdravljenje, je bilo statistično značilno višje ( $p < 0,05$ ).

**Zaključek.** Ugotovili smo, da je razmerje  $pT_4/pT_3$  koristen podatek, ki nudi dodatne informacije v diagnostiki HT ter zdravljenju hipotirotičnih bolnikov z L-tiroksinom.

---

## 2 Abstract

**Introduction.** Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most prevalent autoimmune thyroid disorder. In the serum of patients are typically present antibodies against thyroid peroxidase (AntiTPO) and/or antibodies against thyroglobulin (AntiTg). Clinical data suggests that in addition to TSH,  $fT_3$  and  $fT_4$  concentration, also  $fT_4/fT_3$  ratio, knowledge of demographic factors and medication for the treatment of concomitant diseases to the patient play an important role in definition of thyroid function. In the literature, there is little data on the  $fT_4/fT_3$  ratio in patients with HT and the effect of the replacement therapy with L-thyroxine on the ratio. There is also a little data, how can use of other medicines for the treatment of concomitant diseases affecting the  $fT_4/fT_3$  ratio.

**Aim.** The aim of our study was to compare  $fT_4/fT_3$  ratio between healthy subjects, euthyroid patient with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis before and after L-thyroxin replacement therapy. We tried to determined impact of replacement therapy on  $fT_4/fT_3$  ratio. We also tried to evaluate the impact of age, sex, body mass index, smoking habits, family anamnesis and concomitant therapy on concentration of TSH,  $fT_4$ ,  $fT_3$  and  $fT_4/fT_3$  ratio.

**Methods.** This retrospective study included 1488 consecutive data subjects, among which 559 subjects with healthy thyroid, 519 patients with HT in euthyroid phase (HT-Ev), 410 patients with HT in the hypothyroid phase (HT-Hypo), of which were 149 already on replacement therapy with L-thyroxine (HT-Hypo/Z). From the medical documentation we obtained data on the concentration of TSH,  $fT_4$ ,  $fT_3$ , and antibodies AntiTg AntiTPO, information on age, gender, height, weight, smoking and family anamnesis. We also collected data on the use of other drugs for the treatment of concomitant diseases, and evaluate their impact on the  $fT_4/fT_3$  ratio.

**Results.** Depending on the  $fT_4/fT_3$  ratio, all three groups (healthy subjects, HT-Ev and HT-Hypo) differ significantly ( $p < 0.001$ ). The ratio was highest in healthy subjects and lowest in HT-Hypo. After replacement therapy with L-thyroxine HT-Hypo/Z had significantly higher  $fT_4/fT_3$  ratio ( $p < 0.001$ ) than healthy subjects. In healthy subjects  $fT_4/fT_3$  ratio significantly increased with age ( $p < 0.001$ ). Men had significantly lower  $fT_4/fT_3$  ratio ( $p < 0.05$ ).  $fT_4/fT_3$  ratio in healthy subjects taking medicines for acid related disorders, medications that lower blood sugar, calcium, anticoagulants, diuretics was significantly higher ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** We found  $fT_4/fT_3$  ratio as useful information that provides additional information in the diagnosis of HT and treatment of hypothyroid patients with L-thyroxine.

---

### 3 Seznam okrajšav

AntiTg – protitelesa proti tiroglobulinu

AntiTPO – protitelesa proti ščitnični peroksidazi

ATC – anatomsko terapevtsko kemična klasifikacija zdravil (Anatomical Therapeutic Chemical)

c-AMP – ciklični adenzin monofosfat

CTLA-4 – citotoksični T limfocitni antigen 4

DIT - dijodtirozin

D1 – dejodaza tip 1

D2 – dejodaza tip 2

D3 – dejodaza tip 3

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – vodikov peroksid

HLA - humani levkocitni antigen

HT – Hashimotov tiroiditis

HT-Ev – Hashimotov tiroiditis; evtirotična faza bolezni

HT-Hipo – Hashimotov tiroiditis; hipotirotična faza bolezni

HT-Hipo/Z - Hashimotov tiroiditis; hipotirotična faza bolezni ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom

ICMA - nekompetitivna kemiluminescentna imunokemijska metoda

(Immunochemyluminometric assay)

IRMA - nekompetitivna radioimunokemijska metoda (Immunoradiometric assay)

ITM – indeks telesne mase

IU – mednarodna enota (International Unit)

MIT - monojodtirozin

NIS – Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> simporter

pT<sub>3</sub> – prosti trijodtironin

pT<sub>4</sub> – prosti tiroksin

PTPN 22 - nereceptorski tip tirozin fosfataze 22

RIA – kompetitivna radioimunokemijska metoda (Radioimmunoassay)

---

rT<sub>3</sub> – reverzni trijodtironin

T<sub>2</sub> - diiodtironin

T<sub>3</sub> - trijodtironin

T<sub>4</sub> - tiroksin

TBG – thyroxine binding globulin; beljakovina, ki veže tiroksin

Tg - tiroglobulin

TPO – tiroidna peroksidaza; ščitnična peroksidaza

TRH – thyrotropin releasing hormone; tiroliberin

TSH – thyroid stimulating hormone; tirotropin

TSH-R – thyroid stimulating hormone receptor; receptor za tirotropin

TSI – thyroid stimulating immunoglobuline; stimulirajoča protitelesa proti receptorju za tirotropin

TTR - transtiretin

---

## 4 Uvod

### 4.1 Anatomija in fiziologija ščitnice

#### 4.1.1 Anatomija ščitnice

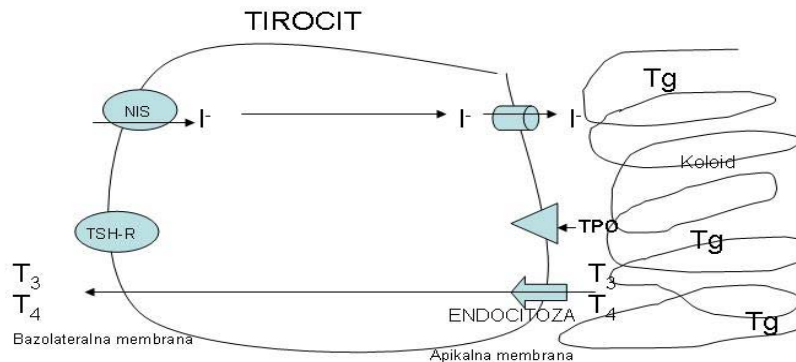
Ščitnica je endokrini žleza metuljaste oblike, sestavljena iz dveh režnjev in istimusa. Leži na vratu pred sapnikom. Je največja žleza z endokrinim izločanjem, pri odraslem človeku tehta 10 do 20 gramov. Funkcionalna enota ščitnice je ščitnični folikel. Steno folikla sestavljajo folikelske celice (tirociti), svetlino izpolnjuje koloid, ki vsebuje pretežno beljakovino tiroglobulin (Tg) ter serumske proteine. Tiroglobulin je glikoprotein z molekulsko maso 660 kDa in predstavlja matriks za sintezo ščitničnih hormonov tiroksina ( $T_4$ ) in trijodtironina ( $T_3$ ). Med posameznimi folikli se nahajajo še parafolikularne celice C, limfne in krvne žile ter mreža živčnih vlaken [1].

#### 4.1.2 Fiziologija ščitnice

##### 4.1.2.1 Sinteza ščitničnih hormonov

Tirociti tvorijo in izločajo ščitnične hormone, ki so v organizmu odgovorni za normalen potek različnih fizioloških dogodkov in stimulirajo metabolne procese. Ključni element v sintezi ščitničnih hormonov je jod v obliki jodida. Jodid ( $I^-$ ) prehaja iz krvnega obtoka v tirocit proti koncentracijskemu gradientu s pomočjo transportne beljakovine, ki jo imenujemo  $Na^+/I^-$  simporter (NIS) (Slika 1). Jodid se po vstopu v tirocit transportira od bazolateralne do apikalne membrane, kjer se skozi hitri jodidni kanal sprošča v koloid. Na meji apikalna membrana-koloid se odvija sinteza ščitničnih hormonov. Jodid se najprej pod vplivom encima tiroidna peroksidaza (TPO) in vodikovega peroksida ( $H_2O_2$ ) oksidira. Nato se s pomočjo TPO veže na tirozilne ostanke tiroglobulina, ki se nahaja v koloidu. Nastaneta predhodnika ščitničnih hormonov 3-monojodtirozin (MIT) in 3,5-dijodtirozin (DIT). TPO nato katalizira povezavo dveh DIT v  $T_4$  ter povezavo MIT in DIT v  $T_3$  [2].





Slika 1. Tirociti; shematski prikaz sinteze ščitničnih hormonov

Legenda: TSH-R - receptor za TSH;

#### 4.1.2.2 NIS

NIS je membranski glikoprotein, lociran na bazolateralni membrani tirociti, in igra ključno vlogo pri privzemu jodida v tirociti in sintezi ščitničnih hormonov. Humani NIS je velik 70-80 kD in sestavljen iz 643 aminokislin. Transport jodida skozi bazolateralno membrano poteka proti elektrokemijskemu gradientu z aktivnim transportom. NIS kot transportna beljakovina povezuje prenos  $\text{Na}^+$  ionov v celico vzdolž elektrokemijskega gradienta in sočasno translokacijo  $\text{I}^-$  v celico. Prenaša en  $\text{I}^-$  ion skupaj z dvema  $\text{Na}^+$  ionoma. Transporter poleg jodida prenaša še tiocianat, pertehnetat in druge ione [2]. Transportna beljakovina pendrin, ki je lociran na apikalni membrani tirociti, pa najverjetneje sodeluje pri prehajanju jodida skozi apikalno membrano v koloid [3].

---

#### 4.1.2.3 Sproščanje, transport in metabolizem ščitničnih hormonov

Delci koloida, ki vsebuje Tg z vezanimi ščitničnimi hormoni, prehajajo v tirocit z endocitozo, kjer se povežejo z lizosomi v fagolizosome. V fagolizosomih proteolitični encimi sprostijo z molekul Tg ščitnična hormona T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>, ki prehajata v kri. Izločanje ščitničnih hormonov iz tirocita v kri še ni popolnoma razjasnjeno, verjetno pa pri tem sodeluje transporter za ščitnične hormone [4]. V ščitnici nastane ves T<sub>4</sub> (približno 110 nmol dnevno) in samo 20 % T<sub>3</sub>. Preostali T<sub>3</sub> nastane s pretvorbo iz T<sub>4</sub> v drugih tkivih, na primer jetrih, ledvicah, srcu, centralnem živčevju, hipofizi in maščevju s pomočjo encimskih dejodaz. Celokupna količina T<sub>3</sub>, ki nastane v ščitnici in drugih tkivih je približno 50 nmol dnevno. Razpolovni čas cirkulirajočega celokupnega T<sub>4</sub> je 6,7 dni, T<sub>3</sub> pa 0,75 dni. Razlika v kinetiki metabolizma med hormonoma je v 10-15 krat nižji afiniteti T<sub>3</sub> za vezavo na transportne beljakovine – 0,3 % cirkulirajočega T<sub>3</sub> je v prosti obliki (pT<sub>3</sub>) in le 0,02 % cirkulirajočega T<sub>4</sub> predstavlja prosti T<sub>4</sub> (pT<sub>4</sub>) [5].

V krvnem obtoku se več kot 99% ščitničnih hormonov veže na tri prenašalne beljakovine: beljakovina, ki veže tiroksin (TBG), transtiretin (TTR) in albumin (Tabela 1) [6]. Hormoni se vežejo še na številne druge serumske proteine, na primer na lipoproteine, vendar je njihov pomen za transport hormonov zanemarljiv [7]. Hormoni, vezani na transportne beljakovine predstavljajo veliko zalogo hormonov in se lahko z njih hitro sprostijo.

Tabela 1. Porazdelitev ščitničnih hormonov v plazmi – približen odstotek vezane frakcije hormonov na transportne beljakovine [6].

	<b>TBG</b>	<b>TTR</b>	<b>Albumin</b>	<b>Nevezani</b>
<b>T<sub>4</sub> (%)</b>	70	20	10-15	0,02
<b>T<sub>3</sub> (%)</b>	80	10	10-15	0,3

---

#### 4.1.2.4 Dejodaze

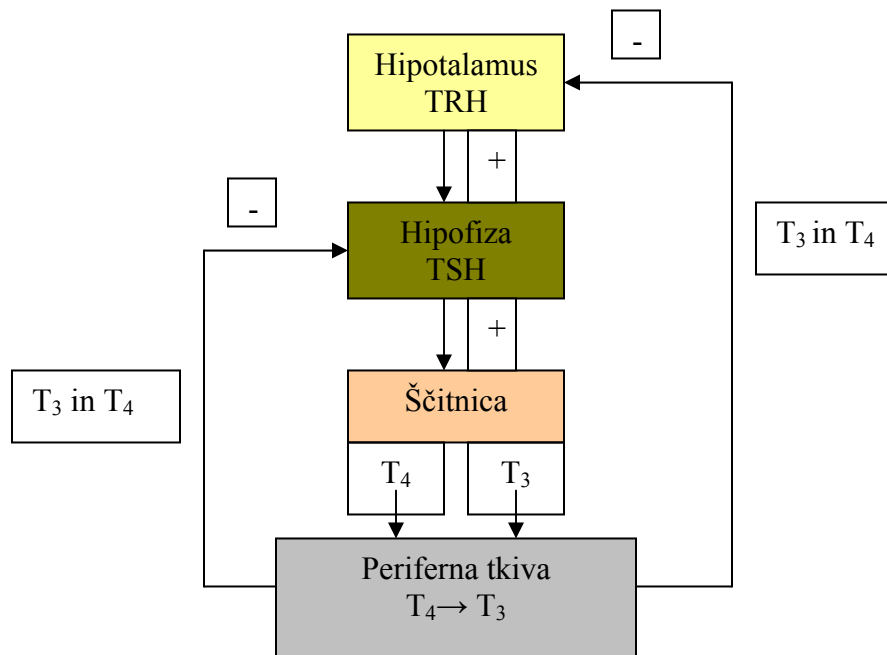
Poznamo 3 tipe dejodaz: D1, D2 in D3. Igrajo ključno vlogo pri zagotavljanju normalne ravni ščitničnih hormonov v serumu in tkivih. D1 in D2 sta v glavnem aktivirajoča encima, z dejodiranjem zunanjega obroča pretvarjata  $T_4$  v  $T_3$  ali biološko neučinkovit reverzni  $T_3$  ( $rT_3$ ) v diiodotironin ( $T_2$ ). D3 je deaktivirajoči encim, ki z dejodiranjem notranjega obroča spreminja  $T_4$  v  $rT_3$  in  $T_3$  v  $T_2$  [8].

D1 najdemo v jetrih, ledvicah, ščitnici in hipofizi. D2 je izražena v mišicah, centralnem živčnem sistemu, hipofizi, ščitnici, srcu in rjavem maščevju. D3 pa je izražena v centralnem živčnem sistemu in placenti. Vse tri dejodaze spadajo v družino oksidoreduktaz [8, 9]. D1 pretvarja  $T_4$  v  $T_3$  in  $rT_3$  v razmerju 1:1 in ima razpolovni čas daljši od 12 ur. D2 ves  $T_4$  pretvori v  $T_3$  in ima razpolovni čas 20-30 minut. V evtirotičnem stanju, ko je raven ščitničnih hormonov v serumu normalna, naj bi bila D1 odgovorna za tretjino periferne dnevne produkcije  $T_3$ , D2 pa za dve tretjini. V hipotirotičnem stanju, ko so tkiva izpostavljena znižanim ravnem ščitničnih hormonov, je produkcija  $T_3$  s pomočjo D1 majhna in je za 71% periferne produkcije  $T_3$  odgovorna D2. V hipertirotičnem stanju, ko so tkiva izpostavljena zvišanim ravnem ščitničnih hormonov, pa je D1 odgovorna za 67% periferne produkcije  $T_3$ , glavni vir  $T_3$  pri hipertirozi pa je sinteza v ščitnici [9].

#### 4.1.2.5 Uravnavanje delovanja ščitnice

Ščitnica izloča ščitnične hormone v krvni obtok glede na potrebe organizma – uravnavanje sproščanja poteka preko dveh mehanizmov (Slika 2). Prvi mehanizem je negativna povratna zanka hipotalamus-hipofiza-ščitnica. Hipotalamus izloča tiroliberin (TRH), ki stimulira izločanje tirotropina (TSH) iz hipofize. TSH se sprošča v pulzih in ima cirkadialni ritem. Raven TSH je najvišja med 2. in 4. uro zjutraj, najnižja pa med 10. in 16. uro [5]. TSH se veže na receptor za TSH (TSH-R) na tirocitu in na ta način stimulira sintezo ter sproščanje ščitničnih hormonov. Če se koncentracija ščitničnih hormonov zviša, se  $T_3$  veže na receptor hipofize, kar zavre sintezo TSH. Če se koncentracija ščitničnih hormonov zniža, pa se sinteza in izločanje TSH poveča [2].

Drugi mehanizem uravnavanja delovanja ščitnice je mehanizem avtoregulacije, s katero se ščitnica prilagaja različnemu vnosu joda. Pri vnosu večje količine joda se poveča koncentracija jodida v krvi in v tirocitu. Povečana koncentracija jodida zavrže aktivnost encima TPO v tirocitu ter reakcijo sinteze ščitničnih hormonov. Ta pojav avtoregulacije (Wolff-Chaikoffov učinek) omogoča, da žleza kljub izpostavljenosti večji količini joda ohrani normalno sintezo ščitničnih hormonov [4].



Slika 2. Shematski prikaz regulacije delovanja ščitnice.

## 4.2 Motnje delovanja ščitnice

Bolezni ščitnice lahko povzročajo simptome in znake, ki so posledica morfoloških sprememb ščitnice (spremenjena velikost, oblika in lega ščitnice) ali pa simptome in znake, ki so posledica motenj delovanja ščitnice, kamor sodita hipotiroza in hipertiroza. **Hipotiroza** je izraz za zmanjšano delovanje ščitnice oziroma pomanjkanje ščitničnih hormonov v perifernih tkivih. Je najpogostejša motnja delovanja ščitnice. Najznačilnejši

---

simptomi hipotiroze so utrujenost, brezvoljnost, porast telesne teže, suha koža, motena koncentracija in spomin ter zaprtje. **Hipertiroza** označuje prekomerno delovanje ščitnice. Najznačilnejši simptomi hipertiroze so nemir, utrujenost, hujšanje, tresenje, topla in vlažna koža, psihična labilnost, sinusna tahikardija ter pospešena prebava [10]. Med pogoste ščitnične bolezni, ki povzročajo motnje delovanja ščitnice, sodijo avtoimunske bolezni in avtonomno ščitnično tkivo, redkejše pa so subakutni tiroiditis, motnje delovanja ščitnice zaradi presežka joda in druge.

#### **4.2.1 Avtoimunske bolezni ščitnice**

Najpogostejši avtoimunski bolezni ščitnice sta Hashimotov tiroiditis in basedovka, pojavljata pa se predvsem pri ženskah. Za avtoimunske bolezni ščitnice je značilen imunski odziv proti glavnim ščitničnim antigenom: ščitnični peroksidazi (TPO), tiroglobulinu (Tg) in TSH-R. Do avtoimunskih bolezni pride zaradi medsebojnega učinkovanja genetskih dejavnikov, dejavnikov okolja (dolgotrajen povečan vnos joda, okužbe, kajenje, zdravila) ter endogenih dejavnikov (spol, stres, poporodno obdobje, nizka porodna teža).

##### **4.2.1.1 Hashimotov tiroiditis**

Hashimotov tiroiditis (HT) je najpogostejša avtoimunska bolezen. Po oceni ene največjih epidemioloških študij, ki so jo opravili na območju z zadostno jodno profilakso, je prevalenca bolezni 18%. Prevalenca bolezni je dvakrat večja pri ženskah kot pri moških in s starostjo narašča [11]. Sprožitveni dejavniki za pojav bolezni so poleg genetske nagnjenosti in ženskega spola tudi imunske spremembe v nosečnosti in po porodu, vnos joda, nekaterih zdravil in drugi dejavniki okolja [12]. Raziskave enojajčnih dvojčkov so potrdile velik vpliv genetskih dejavnikov na nastanek HT, saj je imelo 80% sorojenih dvojčkov obolelih prisotna protitelesa [13]. Znano je tudi, da se avtoimunska bolezen ščitnice pogosteje pojavlja pri sorodnikih obolelih, 32-krat pogosteje pri otrocih in 21-krat pogosteje pri bratih in sestrah obolelih [14]. Genetski dejavniki v kar 73% prispevajo k tvorbi ščitničnih protiteles. Številni specifični geni so vpleteni v razvoj bolezni, nekateri so prisotni tudi pri drugih avtoimunskih boleznih. Različice polimorfizmov v regulatornih

---

genih imunskega sistema, kot so humani levkocitni antigen (HLA), citotoksični T limfocitni antigen (CTLA-4) in nereceptorski tip tirozin fosfataze 22 (PTPN22) povezujejo z večjo pojavnostjo HT [12]. Analize družin, katerih posamezniki so imeli pozitivna ščitnična protitelesa, so zlasti pri potomkah ženskega spola pokazale avtosomno dominanten vzorec dedovanja [15]. HT so povezali tudi z motnjami na kromosomu 21 in X. Pri trisomiji kromosoma 21 (Downov sindrom) se v 15-20% pojavi HT [16-18]. Pri delni oziroma popolni deleciji kromosoma X (Turnerjev sindrom) pa HT ugotavljajo v 20% [19-21].

Pri bolnikih s HT so prisotna protitelesa proti TPO (AntiTPO) in Tg (AntiTg). AntiTPO naj bi bila prisotna pri 90% obolelih, AntiTg pa ima 20-50% obolelih [22, 23]. Kljub protitelesom je delovanje ščitnice pri bolnikih lahko normalno, kar imenujemo evtirotična faza bolezni, lahko pa je zmanjšano, kar imenujemo hipotirotična faza bolezni. V poteku bolezni so možna tudi kratkotrajna obdobja hipertiroze.

HT je najpogostejši vzrok hipotiroze, ki jo po nekaterih raziskavah ugotavljajo pri 4 - 9,5% odrasle populacije [11, 24-26]. Kljub visoki prevalenci pa natančen mehanizem, odgovoren za pojav in razvoj bolezni še ni popolnoma razjasnjen. Desetletna epidemiološka raziskava (1999-2009), ki je bila opravljena pri slovenski populaciji z namenom, da ugotovi, ali je povišanje dodatka joda v soli (z 10 mg na 25 mg kalijevega jodida na kilogram soli) vplivalo na pojavnost ščitničnih bolezni pri prebivalstvu, je pokazala, da je pojavnost HT v Sloveniji v tem obdobju narasla za več kot dvakrat. Od leta 2006 do 2009 se je pojavnost obolenja stabilizirala in sicer na 166,4 primerov na 100 000 prebivalcev. Starost preiskovancev s HT se v desetletnem obdobju ni spremenila, mediana starosti leta 1999 je bila 51 let, leta 2009 pa 50 let. Bolniki z novo odkrito hipotirozo zaradi HT so bili statistično značilno starejši v primerjavi z novo odkritimi evtirotičnimi bolniki s HT [27].

---

### ***4.3 Diagnostični pristopi pri bolnikih s sumom na Hashimotov tiroiditis***

#### **4.3.1 Anamneza**

Anamneza je zbiranje podatkov o bolnikovih težavah, preteklih boleznih, kot so operativna odstranitev ščitnice, predhodno zdravljenje s tirostatiki, aplikacija radioaktivnega joda, nosečnost, porodi in druge avtoimunske bolezni, pa tudi o boleznih ščitnice v družini. Zbrani podatki so v veliko pomoč pri prepoznavanju ščitničnih bolezni [10]. Pomemben je tudi podatek o zdravilih, ki jih bolnik jemlje za zdravljenje pridruženih bolezni in lahko vplivajo na ščitnično funkcijo.

#### **4.3.2 Vidna ocena in tipanje žleze (inspekcija in palpacija)**

Pri kliničnem pregledu sta inspekcija sprednje vratne regije pri iztegnjenem vratu in palpacija ščitnice pomembni orodji za oceno morfoloških sprememb v ščitnici [10]. Pri HT je ščitnica lahko normalna ali povečana, pogosteje je čvrstejše konsistence.

#### **4.3.3 Ultrazvočna preiskava**

Z ultrazvočno preiskavo določimo velikost, volumen, odbojnost, enakomernost in lego žleze. Ščitnično tkivo je lahko normalno odbojno (izoehogeno), manj odbojno (hipoehogeno) ali prekomerno odbojno (hiperehogeno). Z ultrazvočno preiskavo opazimo v ščitnici tudi morebitne gomolje. Pri HT ultrazvočna preiskava prikaže normalno ali difuzno povečano ščitnico, hipoehogene in nehomogene strukture [10].

#### **4.3.4 Laboratorijska diagnostika**

Laboratorijska diagnostika HT vključuje merjenje koncentracije TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, Tg, AntiTPO in AntiTg. Za evtirozo ali normalno delovanje ščitnice je značilna normalna koncentracija TSH, T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>, za hipotirozo pa je značilna zvišana koncentracija TSH, koncentraciji prostih hormonov pa sta v mejah normale ali znižana.

Pri subklinični (latentni) hipotirozi so bolniki asimptomatski, imajo zvišano koncentracijo TSH, koncentracija prostih hormonov pa je v mejah normale ali znižana. Pri polno

---

izraženi (manifestni) hipotirozi je ob zvišani koncentraciji TSH koncentracija prostih hormonov znižana, prizadeti pa so lahko vsi organski sistemi.

#### **4.3.4.1 Merjenje koncentracije TSH**

Merjenje koncentracije TSH služi za oceno funkcijskega stanja ščitnice. Današnje metode določevanja koncentracije TSH so po principu imunokemijske, saj temeljijo na uporabi protiteles, in jih lahko glede na označeno protitelo ločimo na radioaktivne, encimske, fluorescentne in luminiscentne. Metode za določanje koncentracije TSH lahko ločimo tudi glede na njihovo funkcionalno občutljivost, ki je definirana kot najnižja izmerjena koncentracija, pri kateri je koeficient variacije med serijami (interassay CV) 20%. Ločimo metode 1. generacije, metode 2. generacije in metode 3. generacije, kjer je funkcionalna občutljivost visoka, pod 0,02 mE TSH/L. Le metode 3. generacije ali več omogočajo jasno ločevanje hipertiroze od evtiroze [10].

#### **4.3.4.2 Merjenje koncentracije T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>**

Pri ščitničnih hormonih lahko merimo koncentracijo celokupnih in prostih hormonov. Patološke vrednosti celokupnih ščitničnih hormonov so pogosto posledica različnih stanj, kot so nosečnost, terapija z estrogeni, genska predispozicija in neščitnične bolezni (revmatska obolenja). Zato je primernejše merjenje koncentracije prostih ščitničnih hormonov. Pri rutinskem merjenju koncentracije prostih ščitničnih hormonov uporabljamo imunokemijske metode, kjer največkrat merimo količino prostih ščitničnih hormonov v prisotnosti vezanih na transportne beljakovine z različnimi metodologijami, kot so metode indeksov, metode ligandov s separacijo in metode ligandov brez separacije. Tudi na koncentracijo prostih ščitničnih hormonov vpliva starost, nosečnost in terapija z zdravili, ki izpodrivajo ščitnične hormone z vezavnih proteinov [28].

#### **4.3.4.3 Merjenje koncentracije protiteles AntiTPO in AntiTg**

Merjenje koncentracije AntiTPO je najobčutljivejši test za zgodnje odkrivanje avtoimunskih bolezni ščitnice. Danes uporabljamo za merjenje koncentracije AntiTPO v serumu kompetitivne in nekompetitivne imunokemijske metode, ki se zlasti zaradi



---

različnega prepoznavanja epitopov TPO precej razlikujejo oziroma imajo različna referenčna območja. To lahko predstavlja slabost, saj metoda prepozna le del epitopov. Tudi za merjenje koncentracije AntiTg v serumu uporabljamo kompetitivne in nekompetitivne imunokemijske metode. Na meritve koncentracije protiteles AntiTPO in AntiTg lahko vplivajo visoke koncentracije Tg in heterofilna protitelesa [28].

#### ***4.4 Zdravljenje HT***

Zdravljenje HT v evtirotični fazi ni potrebno, bolniki v hipotirotični fazi bolezni pa potrebujejo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom [10]. Zdravljenje običajno pričnemo z nižjim odmerkom L-tiroksina (25 µg), odmerek pa glede na laboratorijske izvide postopno prilagajamo (do 100 µg in več), dokler preiskovanec ni evtirotičen. Pri redkih bolnikih s hipertirotično fazo bolezni je hipertiroza običajno kratkotrajna in se spontano umiri, redkeje je potrebno zdravljenje s tirostatikom [29].

#### ***4.5 Vpliv zdravil za zdravljenje pridruženih bolezni na delovanje ščitnice***

Zdravila, ki jih bolnik uporablja za zdravljenje različnih bolezni, lahko vplivajo tudi na delovanje ščitnice in na ščitnične hormone na različnih stopnjah. Lahko delujejo tako, da spremenijo sintezo in izločanje ščitničnih hormonov. Nekatera zdravila spremenijo količino vezavnih proteinov za ščitnične hormone ali pa s hormoni tekmujejo za vezavo nanje. Zdravila lahko vplivajo na celični privzem ščitničnih hormonov in na njihov metabolizem ali pa izzovejo učinek na nivoju ciljnih tkiv. Čeprav je večina z zdravili povzročenih sprememb na nivoju homeostaze ščitničnih hormonov samo prehodne narave, lahko ovirajo interpretacijo rezultatov testov ščitničnih funkcij, zato moramo njihove učinke dobro poznati [30].

##### **4.5.1 Vpliv zdravil na sintezo in izločanje TSH in ščitničnih hormonov**

Številna zdravila, kot so dopamin, glukokortikoidi ter oktreatid, zavirajo izločanje TSH in zato blago znižajo serumsko koncentracijo TSH [30].

---

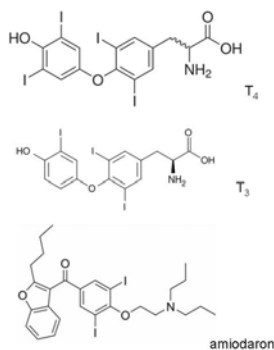
Litij, ki ga uporabljajo za zdravljenje bipolarnе motnje, se vpleta v sintezo ščitničnih hormonov in zmanjša njihovo izločanje. Terapija z litijem povzroča hipotirozo pri 5-15% bolnikov, golšavost pa pri 50% bolnikov [31]. Pri bolnikih, zdravljenih z litijem, motnje v delovanju ščitnice pogosto povezujejo tudi z avtoimunsko boleznijo ščitnice, saj ima do 24% bolnikov v serumu prisotna ščitnična protitelesa [32].

Številni citokini vplivajo na izločanje in metabolizem ščitničnih hormonov. Do 5% bolnikov s hepatitisom C, ki so bili zdravljeni z interferonom- $\alpha$ , je imelo HT, redkeje so pri njih ugotavljali bazedovko [33, 34]. Avtoimunsko bolezen ščitnice so ugotavljali pri bolniki z multiplо sklerozo, ki so jih zdravili z interferonom- $\beta$  [35]. Interferoni, interleukin-1 in tumor nekrozni faktor- $\alpha$  zavirajo sproščanje ščitničnih hormonov, vplivajo pa tudi na produkcijo Tg in rast tirocitov. Interleukin-2, ki ga uporabljajo pri imunoterapiji raka, je povzročil hipotirozo pri 15-40% bolnikov [36].

#### **4.5.1.1 Zdravila, ki vsebujejo jod**

Izločanje ščitničnih hormonov je lahko moteno zaradi uživanja zdravil, ki vsebujejo jod. Zdrava ščitnica se na presežek joda prilagodi z mehanizmom avtoregulacije. Dolgotrajen vnos joda lahko povzroči nastanek avtoimunske bolezni ščitnice. Pri bazedovki lahko jod poslabša hipertirozo, pri HT pa hipotirozo. Najpomembnejši vir joda v zdravilih je antiaritmik amiodaron. Jod v manjših količinah vsebujejo tudi rentgenska kontrastna sredstva.

200 mg tableta amiodarona vsebuje 75 mg joda, kar je do 400-krat več kot je dnevna potreba po jodu. Že enkratna aplikacija zdravila lahko povzroči motnje v delovanju ščitnice. Poleg visoke vsebnosti joda je amiodaron tudi strukturno podoben ščitničnim hormonom (slika 3). Zavira encim dejodazo-1 in s tem pretvorbo  $T_4$  v  $T_3$  v tkivih. Posledica je porast koncentracije  $T_4$ . Molekula amiodarona je lipofilna, kopiči se v maščevju, miokardu, jetrih, roženici in ščitnici. Iz teh tkiv se počasi sprošča in dejodira, tako da predstavlja vir joda v organizmu še več mesecev po prenehanju zdravljenja [10]. Dokazali so, da amiodaron izzove nastanek ščitničnih protiteles. 30-50% bolnikov, ki so imeli z amiodaronom povzročeno hipotirozo je imelo prisotna ščitnična protitelesa [37].



Slika 3. Strukturna podobnost amiodarona in ščitničnih hormonov.

#### 4.5.2 Vpliv zdravil na vezavne proteine za ščitnične hormone

Nekatera zdravila lahko povzročijo spremembo koncentracije TBG ali pa zavrejo vezavo ščitničnih hormonov na vezavne proteine.

Porast serumske koncentracije TBG je lahko odraz jemanja estrogena, progesterona, metadona, mitotana in fluorouracila. Estrogen zmanjša hitrost izločanja TBG, posledica pa je porast serumske koncentracije TBG [30]. Porast koncentracije TBG je odvisen od odmerka apliciranega estrogena, običajni odmerki etinil estradiola (20-35  $\mu\text{g}$  dnevno) in konjugiranega estrogena (0,625 mg dnevno) povzročijo na primer 30-50% porast serumske koncentracije TBG in posledično 20-35% porast koncentracije celokupnega  $T_4$  [38-42]. Koncentracija TSH in prostih hormonov ostane nespremenjena [6].

Padec serumske koncentracije TBG in  $T_4$  je lahko posledica jemanja androgenov in anabolnih steroidov. Do padca serumske koncentracije TBG pride lahko tudi med dolgo trajajočo terapijo z glukokortikoidi [30]. Študija, ki je bila opravljena na preiskovancih, ki so se zdravili zaradi hiperholesterolemije s colestipolom in niacinom je pokazala 25 % padec serumske koncentracije TBG in majhen padec serumske koncentracije  $T_4$ , koncentracija TSH in  $pT_4$  je ostala nespremenjena [43]. Sprememba koncentracije je bila najverjetneje posledica učinkovanja niacina, saj colestipol nima učinka na delovanje ščitnice [44].

---

Vezavo  $T_4$  in  $T_3$  na TBG zavirajo furosemid v visokih odmerkih, salicilati, heparin in nesteroidni antirevmatiki. Posledično najprej prehodno poraste koncentracija  $pT_4$ , dolgoročno pa se zniža koncentracija celokupnega  $T_4$ , koncentracija  $pT_3$  in TSH pa ostaja v referenčnem območju. Pri terapiji s furosemidom se serumski koncentraciji celokupnega  $T_4$  in  $pT_4$  spreminjata v odvisnosti od časa med aplikacijo zdravila in zbiranja vzorcev, ledvičnega očistka zdravila ter od koncentracije albumina in TBG, na katera se furosemid veže. Enako velja tudi za nesteroidne antirevmatike [45]. Salicilati in salsalat prav tako zavirajo vezavo hormonov na TBG, salicilati zavirajo tudi vezavo hormonov na TTR. Terapija s salicilati v odmerkih, ki so večji od 2 g dnevno povzroči 20-30% padec koncentracije celokupnega  $T_4$ , koncentracija  $pT_4$  ostane nespremenjena. Salsalat lahko povzroči še večji, 30-40% padec koncentracije celokupnega  $T_4$  [46-48]. Heparin v terapevtskih odmerkih lahko neposredno po aplikaciji tudi do petkrat poveča koncentracijo  $pT_4$ . Vzrok je v aktivaciji lipoproteinske lipaze, ki povzroči porast prostih maščobnih kislin, te pa tekmujejo s ščitničnimi hormoni za vezavo na plazemske proteine [49].

### **4.5.3 Vpliv zdravil na metabolizem ščitničnih hormonov**

$T_4$  in  $T_3$  se metabolizirata v glavnem z dejodiranjem, v manjši meri tudi z glukuronidacijo. Številna zdravila inducirajo ali zavirajo encime, odgovorne za metabolne procese.

Antiepileptik fenitoin in karbamazepin inducirata jetrne encime, ki sodelujejo v procesu metabolizma ščitničnih hormonov, posledica je padec koncentracije prostega in celokupnega  $T_4$  za 20-40 %. Učinek fenitoina na koncentracijo  $T_3$  je manj izražen [50].

Rifampicin, močan induktor jetrnih oksigenaz, povzroča znižanje koncentracij serumskega prostega in celokupnega  $T_4$  ter reverznega  $T_3$  [51-53].

Zdravila, ki zavirajo dejodaze znižajo koncentracijo serumskega  $T_3$  in zvišajo koncentracijo  $T_4$ . Visoki odmerki glukokortikoidov za 30% znižajo serumsko koncentracijo  $T_3$  v nekaj dneh [54]. Majhen padec koncentracije serumskega  $T_3$  in porast  $T_4$  so opazili pri bolnikih zdravljenih z visokimi odmerki propranolola. Bolniki so bili

---

evtirotični in so imeli normalno koncentracijo TSH. Tudi blokatorji beta receptorjev atenolol, alprenolol in metoprolol rahlo znižajo koncentracijo  $T_3$  in ne vplivajo na koncentracijo  $T_4$  [55, 56].

---

## 5 Namen dela in hipoteze

V naši raziskavi želimo preveriti, kako se razlikujeta funkcijsko stanje ščitnice ter razmerje  $pT_4/pT_3$  med zdravimi preiskovanci, bolniki s HT v evtirotični fazi ter bolniki s HT v hipotirotični fazi pred začetkom nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom. Zanimalo nas bo, kako pri hipotirotičnih bolnikih s HT nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom učinkuje na razmerje  $pT_4/pT_3$ . Pri zdravih preiskovancih in vseh bolnikih s HT bomo preverili, kako na ščitnične hormone in razmerje  $pT_4/pT_3$  vplivajo različne sočasne spremenljivke, kot so spol, starost, družinska anamneza, indeks telesne mase in kajenje. Ovrednotili bomo tudi morebitne vplive drugih zdravil za zdravljenje spremljajočih bolezni na ščitnične hormone in s tem na razmerje  $pT_4/pT_3$ . V ta namen bomo bolnike razvrstili v skupine glede na najpogosteje predpisana zdravila.

Preverili bomo naslednje hipoteze:

- Razmerje  $pT_4/pT_3$  je pri zdravih preiskovancih pomembno višje kot pri bolnikih s HT v evtirotični fazi ter bolnikih s HT v hipotirotični fazi pred začetkom nadomestnega zdravljenja.
- Pri hipotirotičnih bolnikih s HT, ki prejemajo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom, se razmerje  $pT_4/pT_3$  približa razmerju pri zdravih preiskovancih.
- Na razmerje  $pT_4/pT_3$  pomembno vplivajo starost, spol, telesna masa, družinska anamneza in kajenje.
- Na razmerje  $pT_4/pT_3$  pomembno vpliva sočasno jemanje nekaterih zdravil in sicer zdravila iz skupin diuretiki, antitrombotiki, nesteroidni antirevmatiki, kortikosteroidi, salicilati, oralni kontraceptivi ter zaviralci adrenergičnih receptorjev beta razmerje pomembno zvišajo, zdravila iz skupin antipsihotiki, antidepressivi, anksiolitiki, antiepileptiki pa razmerje pomembno znižajo.

---

## 6 Metode

### 6.1 Preiskovanci

Raziskava je retrospektivna. Zbrali smo podatke 1488 zaporednih bolnikov s HT in zdravih preiskovancev, ki smo jih prvič obravnavali v ambulanti za bolezni ščitnice Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana v obdobju od marca 2009 do februarja 2010. Pri vseh preiskovancih smo preverili laboratorijski in ultrazvočni izvid ter jih glede na izvide razvrstili v tri skupine: preiskovanci z zdravo ščitnico, bolniki s HT v evtirotični fazi in bolniki s HT v hipotirotični fazi bolezni. V skupino zdravih preiskovancev smo uvrstili bolnike z normalnim delovanjem ščitnice, brez ščitničnih protiteles in normalnim izoehogenim ultrazvočnim vzorcem ščitnice. V skupino bolnikov s HT smo uvrstili bolnike z normalnim ali zmanjšanim delovanjem ščitnice, prisotnimi ščitničnimi protitelesi AntiTPO in/ali AntiTg in značilnim hipoehogenim ultrazvočnim vzorcem ščitnice. Pri bolnikih s hipotirozo, ki smo jim uvedli nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom in so ob kontrolnem pregledu že dosegli stanje evtiroze, smo ob kontrolnem pregledu zbrali podatke o koncentracijah ščitničnih hormonov.

Iz medicinske dokumentacije smo pridobili podatke o koncentraciji TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub>, protiteles AntiTg in AntiTPO, podatke o starosti, spolu, telesni višini, teži, kajenju in družinski anamnezi. Indeks telesne mase (ITM) smo izračunali po formuli:

$$\text{ITM} = \text{telesna masa (kg)} / (\text{telesna višina (m)})^2$$

Zbrali smo tudi podatke o sočasnem jemanju zdravil. Sočasno vzeta zdravila smo razvrstili glede na anatomsko-terapevtsko-kemijsko (ATC) klasifikacijo in ovrednotili njihov vpliv na koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> in razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub>.

---

## **6.2 Laboratorijska diagnostika**

Vse laboratorijske meritve smo opravili v laboratoriju Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana. Preiskovancem je bil vzorec krvi odvzet v dopoldanskem času. Pri vseh bolnikih so v laboratoriju določili serumsko koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> ter nivo protiteles AntiTg in AntiTPO. Razmerje med pT<sub>4</sub> in pT<sub>3</sub> smo izračunali.

### **6.2.1 Določanje koncentracije TSH**

V laboratoriju smo koncentracijo TSH določili z metodo TSH3-Ultra ADVIA Centaur (proizvajalec Siemens). Funkcionalna občutljivost metode je 0,008 mIU/L in sodi v tretjo generacijo testov. Metoda je imunokemijska, temelji na uporabi specifičnih protiteles. Glede na označeno protitelo sodi med kemiluminiscentne metode, koncentracija TSH v vzorcu je sorazmerna količini signala, ki ga zazna sistem. Normalna laboratorijska vrednost TSH je med 0,35 in 5,50 mIU/L.

### **6.2.2 Določanje koncentracije pT<sub>4</sub>**

Koncentracijo pT<sub>4</sub> smo določili z metodo FT<sub>4</sub> ADVIA Centaur (proizvajalec Siemens). Metoda je po principu kompetitivna kemiluminiscentna, pT<sub>4</sub> v preiskovančevem vzorcu tekmuje z označenim pT<sub>4</sub> za vezavo na protitelo. Količina pT<sub>4</sub> v vzorcu je obratno sorazmerna z jakostjo signala, ki ga zazna sistem. Normalna laboratorijska vrednost pT<sub>4</sub> je med 11,5 in 22,7 pmol/L.

### **6.2.3 Določanje koncentracije pT<sub>3</sub>**

Koncentracijo pT<sub>3</sub> smo določili z metodo FT<sub>3</sub> ADVIA Centaur (proizvajalec Siemens). Metoda je po principu kompetitivna luminiscentna, pT<sub>3</sub> v preiskovančevem vzorcu tekmuje z označenim pT<sub>3</sub> za vezavo na protitelo. Količina pT<sub>3</sub> v vzorcu je obratno sorazmerna z jakostjo signala, ki ga zazna sistem. Normalna laboratorijska vrednost pT<sub>3</sub> je med 3,5 in 6,5 pmol/L.



---

#### **6.2.4 Določanje prisotnosti protiteles AntiTPO**

Prisotnost protiteles AntiTPO smo določili z metodo anti-TPO ADVIA Centaur (proizvajalec Siemens). Metoda je po principu kompetitivna kemiluminiscentna. Endogeno protitelo AntiTPO tekmuje z monoklonskim protitelesom za vezavo na humani TPO označen z akridinijevim estrom. Količina protiteles AntiTPO v vzorcu je obratno sorazmerna količini signala, ki ga zazna sistem. Bolniki imajo prisotna protitelesa AntiTPO, če je izmerjena koncentracija protiteles višja od 60 U/ml.

#### **6.2.5 Določanje prisotnosti protiteles AntiTg**

Prisotnost protiteles AntiTg smo določili z metodo anti-Tg ADVIA Centaur (proizvajalec Siemens). Metoda je po principu kompetitivna kemiluminiscentna, kjer endogeno protitelo AntiTg tekmuje s kompleksom dveh poliklonskih protiteles za vezavo na humani Tg označen z akridinijevim estrom. Količina AntiTg v vzorcu je obratno sorazmerna količini signala, ki ga zazna sistem. Bolniki imajo prisotna protitelesa AntiTg, če je izmerjena koncentracija protiteles višja od 60 U/ml.

### **6.3 Statistične metode**

Za statistično analizo smo uporabili programski paket IBM SPSS ver. 20. Primerjavo demografskih dejavnikov in parametrov ščitnične funkcije med zdravimi preiskovanci, bolniki s Hashimotovim tiroiditisom v evtirotični fazi ter bolniki s Hashimotovim tiroiditisom v hipotirotični fazi pred začetkom nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom smo ugotavljali s Kruskal-Wallisovim testom. Za *post hoc* primerjave parov smo uporabili Mann-Whitneyev test in kontrolirali napako I. vrste z metodo po Holmu. Vpliv zdravljenja z L-tiroksinom na parametre ščitnične funkcije smo preverili z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov. Povezavo med zveznimi spremenljivkami smo analizirali s korelacijo po Spearmannu, za analizo povezanosti med kategoričnimi spremenljivkami pa smo uporabili  $\chi^2$ -test. Za analizo vplivov na parametre ščitnične funkcije smo uporabili tudi multivariatno regresijo (spol, starost, ITM in kajenje kot sočasne spremenljivke). Pred analizo smo parametre ščitnične funkcije logaritmsko transformirali. Multivariatno

---

regresijo smo uporabili tudi za analizo vpliva jemanja zdravil za pridružene bolezni. Razlike smo opredelili kot značilne pri stopnji tveganja 0,05.

---

## 7 Rezultati

Med 1488 preiskovanci, ki smo jih vključili v preiskavo, je bilo:

- 559 zdravih preiskovancev
- 519 preiskovancev s Hashimotovim tiroiditisom v evtirotični fazi (HT-Ev)
- 410 preiskovancev s Hashimotovim tiroiditisom v hipotirotični fazi (HT-Hipo); med njimi je bilo 149 preiskovancev, pri katerih smo že v času spremljanja v ambulanti za bolezni ščitnice ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom dosegli evtirozo s koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub> in pT<sub>3</sub> v normalnem območju (HT-Hipo/Z)
- Med vsemi 1488 preiskovanci jih je 708 jemalo tudi druga zdravila za zdravljenje pridruženih bolezni.

### 7.1 Značilnosti preiskovancev

V Tabeli 2 smo prikazali značilnosti preiskovancev, ki smo jih razdelili v tri skupine glede na diagnozo. Primerjali smo spol, starost, ITM, kajenje in družinsko anamnezo. Podatke o kajenju smo pridobili pri 49 % preiskovancev, podatke o družinski anamnezi pa pri 87 % preiskovancev. V vseh skupinah je delež žensk večji od deleža moških. Skupini HT-Ev in HT-Hipo sta imeli statistično značilno večji delež žensk od skupine zdravih preiskovancev, skupini HT-Ev in HT-Hipo pa se glede na spol med seboj nista značilno razlikovali. Najstarejši so bili preiskovanci HT-Hipo, najmlajši pa zdravi preiskovanci. Delež nekadilcev je bil v vseh treh skupinah višji od deleža kadilcev. Najmanj kadilcev je bilo v skupini HT-Ev, največ pa v skupini zdravih preiskovancev, skupini sta se statistično značilno razlikovali. ITM je bil največji pri HT-Hipo in najmanjši pri zdravih preiskovancih. Skupini HT-Ev in HT-Hipo sta imeli statistično značilno višji ITM od skupine zdravih preiskovancev, skupini HT-Ev in HT-Hipo pa se med seboj nista statistično razlikovali. Pri vseh treh skupinah je bil delež preiskovancev brez sorodnikov z motnjami delovanja ščitnice večji, vendar se skupine med seboj statistično niso razlikovale.

Tabela 2. Demografski dejavniki preiskovancev. Primerjava spola, starosti, ITM, kajenja in družinske anamneze med zdravimi preiskovanci, HT-Ev in HT-Hipo.

	Zdravi (n=559)	HT-Ev (n=519)	HT-Hipo (n=410)	p-vrednost
Spol M/Ž (n,%)	135/424, 24/76	53/466, 10/90 <sup>a</sup>	61/349, 15/85 <sup>b</sup>	<0,001
Starost (leta) mediana (območje)	40 (15-85)	47 (15-88) <sup>a</sup>	54 (15-97) <sup>b,c</sup>	<0,001
ITM (kg/m <sup>2</sup> ) mediana (območje)	24,73 (8,55-46,68)	25,71 (16,49-43,25) <sup>a</sup>	26,59 (16,41-48,51) <sup>b</sup>	<0,001
Kajenje ne/da (n,%)	202/67, 75/25	218/44, 83/17 <sup>a</sup>	163/34, 83/17	0,036
Druž.an. ne/da (n,%)	322/157, 67/33	308/157, 66/34	234/120, 66/34	0,928

*Legenda: HT-Ev, evtirotični Hashimotov tiroiditis; HT-Hipo, hipotirotični Hashimotov tiroiditis; ITM, indeks telesne mase; Druž.an, družinska anamneza; p-vrednosti predstavljajo značilnosti ugotovljenih razlik med skupinami s Kruskal-Wallis testom v primeru zveznih spremenljivk in  $\chi^2$  testom v primeru dihotomnih kategoričnih spremenljivk. Za nadaljno primerjavo parov smo uporabili Mann-Whitneyev test in  $\chi^2$  test in p vrednosti popravili s Holmovo metodo. a-skupina HT-Ev se značilno razlikuje od skupine Zdravi ( $p < 0,05$ ); b-skupina HT-Hipo se značilno razlikuje od skupine Zdravi ( $p < 0,05$ ); c-skupina HT-Hipo se značilno razlikuje od skupine HT-Ev ( $p < 0,05$ ).*

## 7.2 Rezultati laboratorijskih meritev

V Tabeli 3 so prikazani laboratorijski parametri pri preiskovancih, ki smo jih razdelili glede na diagnozo. Primerjali smo koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> ter razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub>. Ko smo primerjali skupini HT-Ev in zdrave preiskovance, je bila koncentracija TSH pri HT-Ev značilno višja kot pri zdravih. Koncentracija pT<sub>4</sub> je bila pri HT-Ev značilno nižja kot pri zdravih preiskovancih. Med skupinama ni bilo značilnih razlik v koncentraciji pT<sub>3</sub>.

Razmerje  $pT_4/pT_3$  je bilo najvišje pri zdravih preiskovancih in najnižje pri HT-Hipo. Glede na razmerje  $pT_4/pT_3$  so se vse tri skupine med seboj značilno razlikovale.

Tabela 3: Rezultati laboratorijskih meritev. Primerjava koncentracij TSH,  $pT_4$ ,  $pT_3$  in razmerja  $pT_4/pT_3$  med zdravimi preiskovanci, HT-Ev in HT-Hipo.

	Zdravi (n=559)	HT-Ev (n=519)	HT-Hipo (n=410)	p-vrednost
TSH (mIU/L)	2,133	3,226	10,072	
mediana (območje)	(0,351-5,488)	(0,362-5,455) <sup>a</sup>	(5,509-328,9) <sup>b,c</sup>	<0,001
$pT_4$ (pmol/L)	14,8	13,8	11,4	
mediana (območje)	(9,2-23,1)	(9,2-20,5) <sup>a</sup>	(1,8-18,3) <sup>b,c</sup>	<0,001
$pT_3$ (pmol/L)	5,12	5,08	4,72	
mediana (območje)	(3,27-7,25)	(3,51-7,85)	(0,93-7,82) <sup>b,c</sup>	<0,001
$pT_4/pT_3$	2,89	2,71	2,35	
mediana (območje)	(1,79-5,44)	(1,84-4,65) <sup>a</sup>	(0,63-5,64) <sup>b,c</sup>	<0,001

*Legenda: HT-Ev, evtirotični Hashimotov tiroiditis; HT-Hipo, hipotirotični Hashimotov tiroiditis; ITM, indeks telesne mase; Druž.an, družinska anamneza; p-vrednosti predstavljajo značilnosti ugotovljenih razlik med skupinami s Kruskal-Wallis testom v primeru zveznih spremenljivk in  $\chi^2$  testom v primeru dihotomnih kategoričnih spremenljivk. Za nadaljno primerjavo parov smo uporabili Mann-Whitneyev test in  $\chi^2$  test in p vrednosti popravili s Holmovo metodo. a-skupina HT-Ev se značilno razlikuje od skupine Zdravi ( $p < 0,05$ ); b-skupina HT-Hipo se značilno razlikuje od skupine Zdravi ( $p < 0,05$ ); c-skupina HT-Hipo se značilno razlikuje od skupine HT-Ev ( $p < 0,05$ ).*

V Tabeli 4 je prikazan delež preiskovancev s koncentracijo protiteles AntiTg in AntiTPO pod in nad referenčno mejo v skupinah HT-Ev in HT-Hipo. 44 preiskovancev (8%) iz skupine HT-Ev in 37 preiskovancev (9%) iz skupine HT-Hipo ni imelo prisotnih niti AntiTg niti AntiTPO. Če smo združili vse preiskovance s HT jih je imelo 75,3% prisotna AntiTPO in 75,7% prisotna AntiTg.

Tabela 4: Prisotnost ščitničnih protiteles pri HT-Ev in HT-Hipo.

	HT-Ev (n=519)	HT-Hipo (n=410)
AntiTg neg/poz (n, %)	135/384, 26/74	90/320, 22/78
AntiTPO neg/poz (n, %)	156/363, 30/70	74/336, 18/82
AntiT neg/poz (n, %)	44/475, 8/92	37/373, 9/91

*Legenda: HT-Ev, evtirotični Hashimotov tiroiditis; HT-Hipo, hipotirotični Hashimotov tiroiditis; neg - koncentracija protiteles pod referenčno mejo; poz – koncentracija protiteles nad referenčno mejo*

V Tabeli 5 smo primerjali koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> ter razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> med skupino HT-Hipo/Z pred nadomestnim zdravljenjem in ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom. Najnižji odmerek L tiroksina je bil 25 µg in najvišji odmerek 200 µg (mediana 75). Največ preiskovancev (61) je prejelo 50 µg L-tiroksina. Primerjava moških in žensk ni pokazala statistično pomembnih razlik v odmerku L-tiroksina, prav tako nismo ugotovili nobene korelacije med višino odmerka ter telesno težo in starostjo. Ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom so imeli preiskovanci statistično značilno nižjo koncentracijo TSH, višjo koncentracijo pT<sub>4</sub>, višjo koncentracijo pT<sub>3</sub> ter višje razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> kot pred nadomestnim zdravljenjem.

Tabela 5: Rezultati laboratorijskih meritev. Primerjava koncentracij TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> in razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> pri skupini HT-Hipo/Z pred in po zdravljenju z L-tiroksinom.

	HT-Hipo/Z (n=149)	HT-Hipo/Z (n=149)	p-vrednost
	pred zdravljenjem	po zdravljenju	
TSH (mIU/L); mediana (območje)	15,006 (5,509-192,9)	2,812 (0,176-5,595)	<0,001

pT <sub>4</sub> (pmol/L); mediana (območje)	10,3 (2,2-18,3)	16,00 (10,4-22,0)	<0,001
pT <sub>3</sub> (pmol/L); mediana (območje)	4,50 (0,930-7,820)	4,75 (3,39-6,44)	0,01
pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub> ; mediana (območje)	2,22 (1,160-5,640)	3,326 (2,23-5,90)	<0,001

Legenda: HT-Hipo/Z, hipotirotični preiskovanci s Hashimotovim tiroiditisom zdravljeni z L-tiroksinom; HT-Hipo, hipotirotični preiskovanci s Hashimotovim tiroiditisom; p-vrednosti predstavljajo značilnosti ugotovljenih razlik z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov.

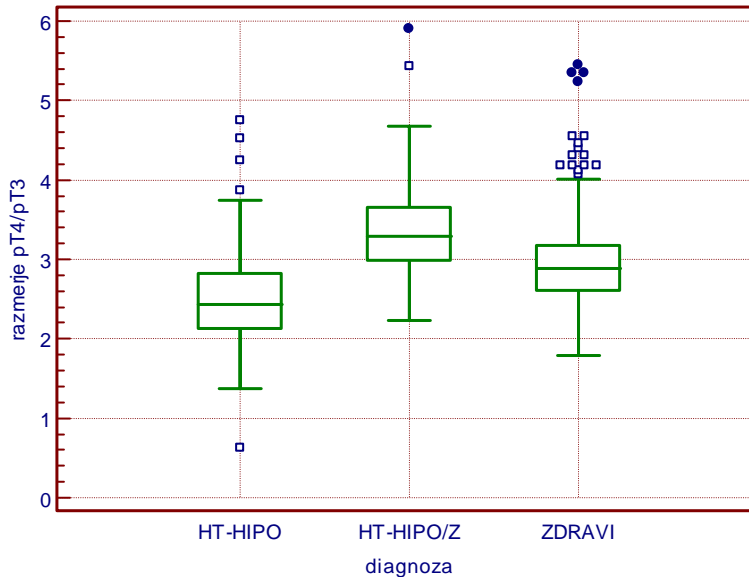
V Tabeli 6 smo primerjali laboratorijske parametre med zdravimi preiskovanci in HT-Hipo/Z, ki so bili ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom evtirotični, s koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub> in pT<sub>3</sub> v normalnem območju. Primerjali smo koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> ter razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub>. Ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom so imeli preiskovanci HT-Hipo/Z značilno višjo koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub> in višje razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub>, koncentracijo pT<sub>3</sub> pa značilno nižjo.

Tabela 6: Rezultati laboratorijskih meritev. Primerjava koncentracij TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> in razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> med zdravimi preiskovanci in HT-Hipo/Z.

	Zdravi (n=559)	HT-Hipo/Z (n=149)	p-vrednost
TSH (mIU/L); mediana (območje)	2,133 (0,351-5,488)	2,812 (0,176-5,595)	<0,001
pT <sub>4</sub> (pmol/L); mediana (območje)	14,8 (9,2-23,1)	16,00 (10,4-22,0)	<0,001
pT <sub>3</sub> (pmol/L); mediana (območje)	5,12 (3,27-7,25)	4,75 (3,39-6,44)	<0,001
pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub> ; mediana (območje)	2,89 (1,79-5,44)	3,326 (2,23-5,90)	<0,001

Legenda: HT-Hipo/Z, hipotirotični preiskovanci s Hashimotovim tiroiditisom zdravljeni z L-tiroksinom; p-vrednosti predstavljajo značilnosti ugotovljenih razlik med skupinama, določene z Mann-Whitneyevim testom.

Na Sliki 4 je prikazano razmerje  $pT_4/pT_3$  glede na diagnozo pri skupinah HT-Hipo, HT-Hipo/Z in zdravih preiskovancev. Z nadomestnim zdravljenjem z L-tiroksinom se je vrednost razmerja pri HT-Hipo/Z dvignila nad vrednost, ki so jo imeli zdravi preiskovanci.

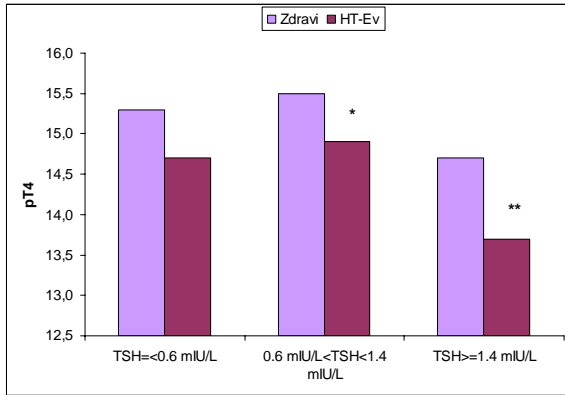


Legenda: ◻ s točkami so prikazane izstopajoče vrednosti; • ekstremi, ° osamelci

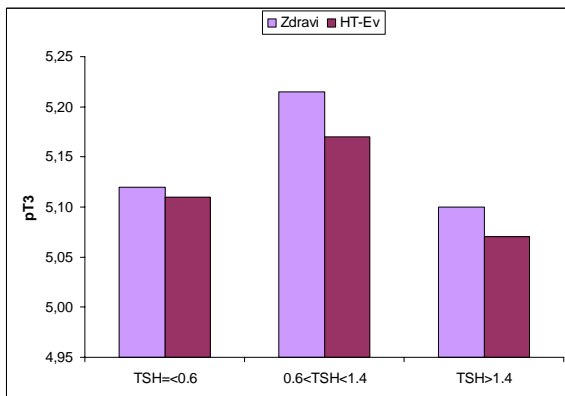
Slika 4: Razmerje  $pT_4/pT_3$  pri skupinah HT-Hipo, HT-Hipo/Z in zdravi preiskovanci.

Na Sliki 5 smo primerjali zdrave preiskovance in preiskovance skupine HT-Ev, ki smo jih razdelili v 3 skupine glede na različna koncentracijska območja TSH. p-vrednost označuje, v katerem koncentracijskem območju TSH so bile spremembe v delovanju ščitnice med zdravimi preiskovanci in HT-Ev preiskovanci statistično značilne. V primerjavi z zdravimi preiskovanci se je pri HT-Ev koncentracija  $pT_4$  značilno znižala pri preiskovancih s koncentracijo TSH nad 0,6 mU/L (slika 5a), razmerje  $pT_4/pT_3$  pa se je značilno znižalo pri koncentraciji TSH nad 1,400 mU/L (slika 5c), medtem ko se koncentracija  $pT_3$  v različnih koncentracijskih območjih TSH med zdravimi in HT-Ev ni razlikovala.

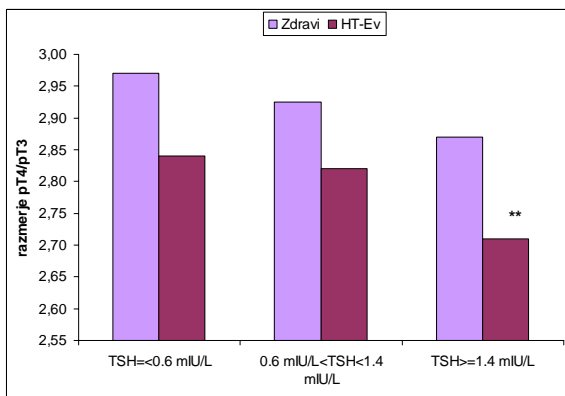




5a



5b



5c

Legenda: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Slika 5: Primerjava  $pT_4$  (5a),  $pT_3$  (5b) in razmerja  $pT_4/pT_3$  (5c) pri zdravih preiskovancih in HT-Ev, razdeljenih v 3 skupine glede na različna koncentracijska območja TSH.

---

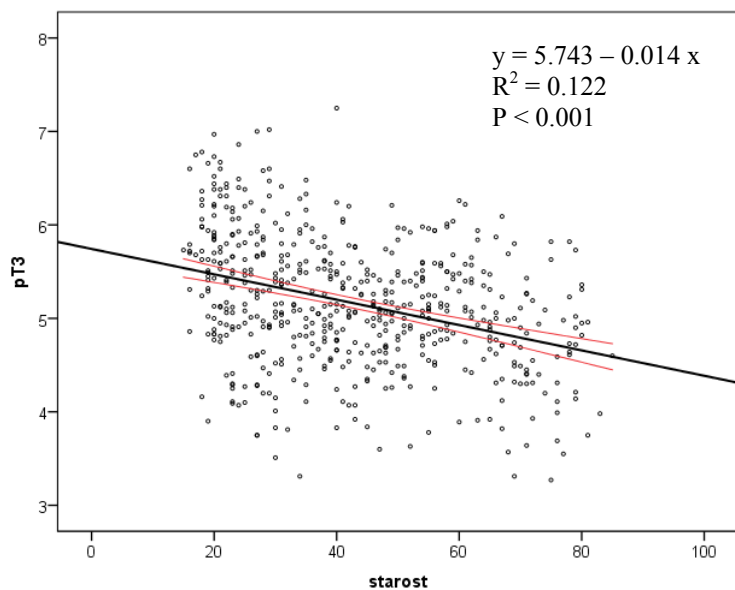
### 7.3 Povezanost demografskih dejavnikov in laboratorijskih meritev

V Tabeli 7 je prikazana povezanost koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> in razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> s starostjo in ITM pri zdravih preiskovancih. Z neparametrično korelacijo smo ugotovili, da se s starostjo koncentracija pT<sub>3</sub> značilno niža, razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> pa značilno viša. Z naraščanjem koncentracije TSH se ITM značilno zviša. Na slikah 6, 7 in 8 je prikazana povezanost koncentracije pT<sub>3</sub> ter razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> in starosti ter povezanost koncentracije TSH in ITM.

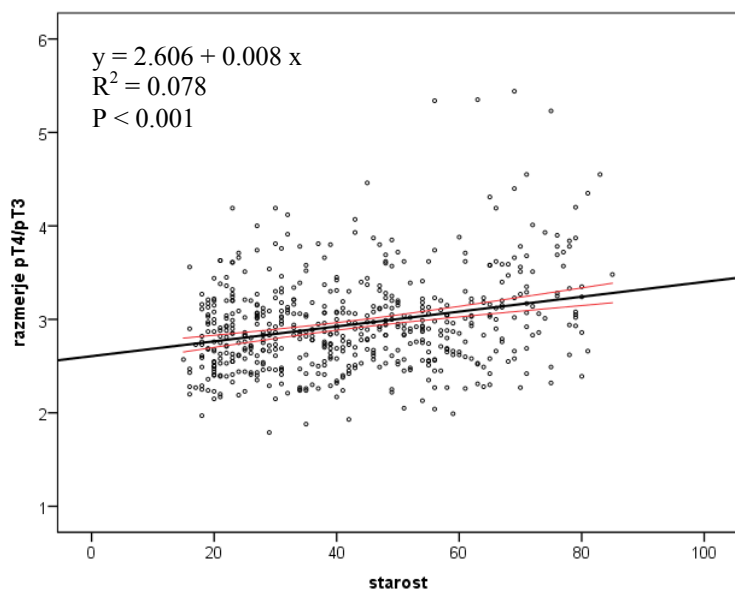
Tabela 7: Povezanost koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> in razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> s starostjo in ITM pri zdravih preiskovancih.

	starost		ITM	
	$\rho$	p-vrednost	$\rho$	p-vrednost
TSH (mIU/L)	0,077	0,07	0,110	<b>0,026</b>
pT <sub>4</sub> (pmol/L)	-0,048	0,253	-0,037	0,450
pT <sub>3</sub> (pmol/L)	-0,343	<b>&lt;0,001</b>	-0,054	0,280
pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,234	<b>&lt;0,001</b>	-0,001	0,983

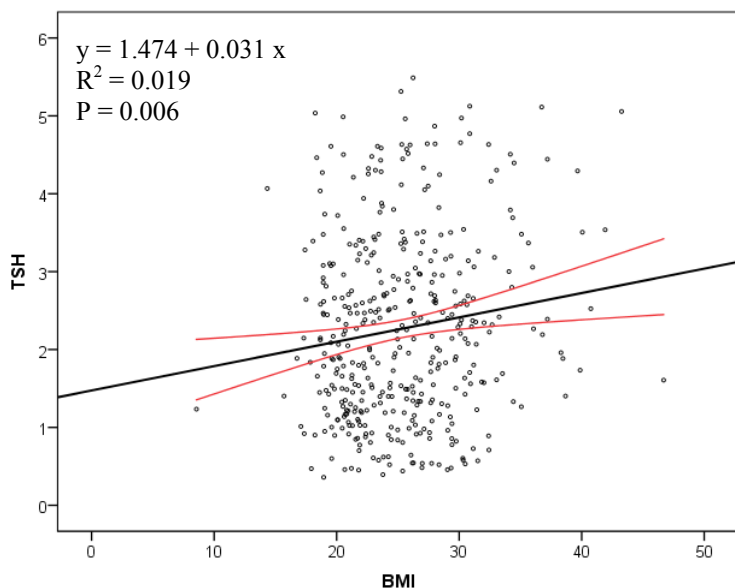
Legenda:  $\rho$  – koeficient korelacije po Spearmanu. Neparametrična korelacija, starost in ITM sta bila korelirana s koncentracijo hormonov in razmerjem pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> z uporabo koeficienta korelacije po Spearmanu.



Slika 6: Povezanost koncentracije pT<sub>3</sub> in starosti pri zdravih preiskovancih; črte predstavljajo regresijsko premico in 95% interval zaupanja.



Slika 7: Povezanost razmerja pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> in starosti pri zdravih preiskovancih; črte predstavljajo regresijsko premico in 95% interval zaupanja.



Slika 8: Povezanost koncentracije TSH in ITM pri zdravih preiskovancih; črte predstavljajo regresijsko premico in 95% interval zaupanja.

V Tabeli 8 smo primerjali skupini zdravih preiskovancev in HT-Ev bolnike. Prikazali smo odnos med ln razmerja  $pT_4/pT_3$  kot odvisno spremenljivko in neodvisnimi spremenljivkami, med katere smo poleg skupine preiskovancev uvrstili še spol, starost, ITM in kajenje. Ugotovili smo, da poleg HT, ki je bil kriterij za uvrstitev v skupino, tudi starost in spol značilno vplivata na razmerje  $pT_4/pT_3$ . Ženske so imele značilno nižje razmerje, s starostjo pa se je razmerje značilno višalo.

Tabela 8: Rezultati multivariatne regresije, ki prikazujejo odnos med ln razmerja  $pT_4/pT_3$  kot odvisno spremenljivko in neodvisnimi spremenljivkami skupino, spolom, starostjo, ITM in kajenjem.

ln razmerja $pT_4/pT_3$		
	B	p-vrednost
Zdravi/HT- Ev	-0,071	<b>0,000</b>
Spol	-0,040	<b>0,036</b>
Starost	0,002	<b>0,000</b>
ITM	-0,002	0,098
Kajenje	-0,001	0,961

*Legenda: B - regresijski koeficient*

---

## 7.4 Zdravila

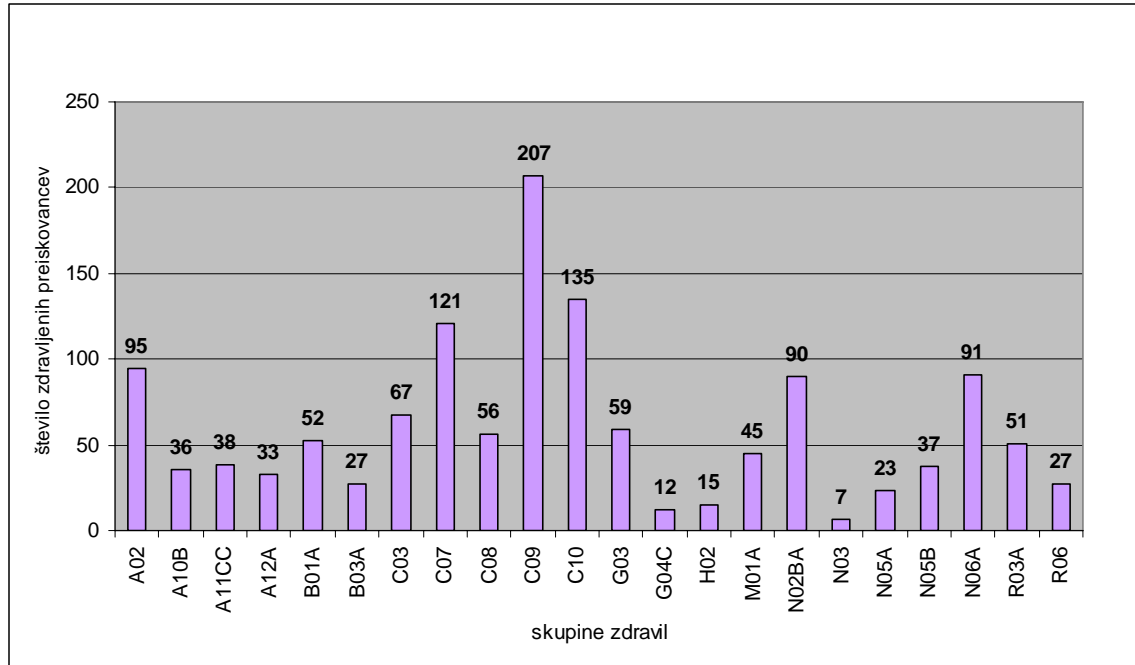
Glede na najpogosteje predpisana zdravila smo pri vseh preiskovancih spremljali jemanje zdravil razvrščenih v naslednje skupine glede na anatomsko-terapevtsko-kemijsko klasifikacijo (ATC):

- A-zdravila za bolezni prebavil in presnove
  - A02-zdravila za kislinsko pogojene bolezni
  - A10B-zdravila za zniževanje krvnega sladkorja-brez inzulinov
  - A11CC-vitamin D in analogi
  - A12A-kalcij
- B-zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov
  - B01A-antitrombotiki
  - B03A-zdravila z železom
- C-zdravila za bolezni srca in ožilja
  - C03-diuretiki
  - C07-zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
  - C08-zaviralci kalcijevih kanalčkov
  - C09-zdravila z delovanjem na renin angiotenzinski sistem
  - C10-zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov
- G-zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni
  - G03-spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil
  - G04C-zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate
- H-hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov
  - H02-kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje

- 
- M-zdravila za bolezni mišično skeletnega sistema
    - M01A-nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila
  - N-zdravila z delovanjem na živčevje
    - N02BA-salicilna kislina in njeni derivati
    - N03-protiepileptična zdravila
    - N05A-antipsihotiki
    - N05B-anksiolitiki
    - N06A-antidepresivi
  - R-zdravila za bolezni dihal
    - R03A-inhalacijski adrenergiki
    - R06-antihistaminiki za sistemsko zdravljenje

V skupini 559 ščitnično zdravih preiskovancev jih je 268 (48%) jemalo eno ali več zgoraj omenjenih zdravil, 291 (52%) jih je bilo brez terapije. V skupini HT-Ev je bilo 519 preiskovancev, od tega jih je 246 (47%) jemalo zdravila, 273 (53%) preiskovancev je bilo brez terapije. V skupini HT-Hipo je bilo 410 preiskovancev, od tega jih je 194 (47%) jemalo zdravila, 216 (53%) jih je bilo brez terapije.

Največ preiskovancev je prejelo zdravila z delovanjem na renin angiotenzinski sistem (C09) in sicer 207 (29%). Sledila so zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov (C10), ki jih je jemalo 135 (19%) preiskovancev ter zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07) ki jih je jemalo 121 (17%) preiskovancev. Slika 9 prikazuje, koliko preiskovancev se je zdravilo s posamezno skupino zdravil.



Slika 9: Prikazuje število zdravljenih preiskovancev s posamezno skupino zdravil, ki so razvrščena v skupine glede na ATC klasifikacijo

Vpliv zdravil na vrednost koncentracije TSH, pT<sub>4</sub>, pT<sub>3</sub> ter na razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> smo preverili z multivariatno analizo. V model smo vključili tudi starost in spol, saj se je v predhodnih analizah izkazalo, da imata značilen vpliv na parametre ščitnične funkcije. Rezultati multivariatne analize so prikazani v Tabeli 9.



Tabela 9: Rezultati multivariatne analize, ki prikazujejo odnos med odvisnimi spremenljivkami ln TSH, ln pT<sub>4</sub>, ln pT<sub>3</sub> in ln pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> ter terapijo pri skupini zdravih preiskovancev.

Zdravi preiskovanci (N=559)					
terapija	N1	N2	s terapijo (N1) / brez terapije (N2)		p-vrednost
			Odvisne spremenljivke	B	
A02-zdravila za kislinsko pogojene bolezni	37	291	ln TSH	-0,124	0,254
			ln pT <sub>4</sub>	0,032	0,200
			ln pT <sub>3</sub>	-0,041	0,058
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,073	<b>0,007</b>
A10B-zdravila za zniževanje krvnega sladkorja-brez inzulinov	16	291	ln TSH	0,404	<b>0,015</b>
			ln pT <sub>4</sub>	0,070	0,066
			ln pT <sub>3</sub>	-0,089	<b>0,008</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,159	<b>0,000</b>
A11CC-vitamin D in analogi	10	291	ln TSH	-0,189	0,333
			ln pT <sub>4</sub>	0,044	0,327
			ln pT <sub>3</sub>	0,012	0,748
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,032	0,499
A12A-kalcij	9	291	ln TSH	-0,432	<b>0,036</b>
			ln pT <sub>4</sub>	0,069	0,142
			ln pT <sub>3</sub>	-0,031	0,440
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,100	<b>0,043</b>
B01A-antitrombotiki	24	291	ln TSH	0,051	0,716
			ln pT <sub>4</sub>	0,035	0,267
			ln pT <sub>3</sub>	-0,046	0,095
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,081	<b>0,018</b>
B03A-zdravila z železom	12	291	ln TSH	-0,013	0,940
			ln pT <sub>4</sub>	-0,032	0,429
			ln pT <sub>3</sub>	-0,021	0,540
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	-0,012	0,787
C03-diuretiki	26	291	ln TSH	-0,355	<b>0,014</b>
			ln pT <sub>4</sub>	0,077	<b>0,022</b>
			ln pT <sub>3</sub>	-0,073	<b>0,012</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,151	<b>0,000</b>
C07-zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	51	291	ln TSH	0,170	0,099
			ln pT <sub>4</sub>	0,019	0,430
			ln pT <sub>3</sub>	-0,002	0,917
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,021	0,414
C08-zaviralci kalcijevih kanalčkov	18	291	ln TSH	0,082	0,608
			ln pT <sub>4</sub>	0,054	0,144
			ln pT <sub>3</sub>	0,009	0,782
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,045	0,243

terapija	N1	N2	Odvisne spremenljivke	B	p-vrednost
C09-zdravila z delovanjem na renin angiotenzinski sistem	69	291	ln TSH	0,185	0,070
			ln pT <sub>4</sub>	0,028	0,229
			ln pT <sub>3</sub>	-0,015	0,468
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,043	0,099
C10-zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov	51	291	ln TSH	0,281	<b>0,013</b>
			ln pT <sub>4</sub>	0,002	0,950
			ln pT <sub>3</sub>	-0,011	0,613
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,013	0,656
G03-spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil	31	291	ln TSH	-0,014	0,903
			ln pT <sub>4</sub>	-0,011	0,665
			ln pT <sub>3</sub>	-0,026	0,252
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,015	0,593
G04C-zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate	8	291	ln TSH	0,479	<b>0,037</b>
			ln pT <sub>4</sub>	-0,005	0,919
			ln pT <sub>3</sub>	-0,115	<b>0,010</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,110	0,052
H02-kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje	8	291	ln TSH	-0,236	0,270
			ln pT <sub>4</sub>	0,067	0,174
			ln pT <sub>3</sub>	-0,134	<b>0,001</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,201	<b>0,000</b>
M01A-nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila	14	291	ln TSH	-0,074	0,660
			ln pT <sub>4</sub>	-0,044	0,256
			ln pT <sub>3</sub>	-0,002	0,959
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	-0,042	0,317
N02BA-salicilna kislina in njeni derivati	36	291	ln TSH	0,024	0,848
			ln pT <sub>4</sub>	0,008	0,771
			ln pT <sub>3</sub>	-0,017	0,488
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,026	0,412
N03-antiepileptiki	6	291	ln TSH	0,062	0,800
			ln pT <sub>4</sub>	-0,114	<b>0,040</b>
			ln pT <sub>3</sub>	-0,073	0,134
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	-0,041	0,498
N05A-antipsihotiki	11	291	ln TSH	0,089	0,626
			ln pT <sub>4</sub>	-0,106	<b>0,012</b>
			ln pT <sub>3</sub>	-0,086	<b>0,019</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	-0,019	0,663
N05B-anksiolitiki	13	291	ln TSH	-0,147	0,383
			ln pT <sub>4</sub>	-0,103	<b>0,008</b>
			ln pT <sub>3</sub>	-0,137	<b>0,000</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,033	0,420

terapija	N1	N2	Odvisne spremenljivke	B	p-vrednost
N06A- antidepresivi	32	291	ln TSH	0,122	0,274
			ln pT <sub>4</sub>	-0,057	<b>0,029</b>
			ln pT <sub>3</sub>	-0,070	<b>0,003</b>
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,013	0,643
R03A- inhalacijski adrenergiki	20	291	ln TSH	-0,151	0,278
			ln pT <sub>4</sub>	0,032	0,321
			ln pT <sub>3</sub>	-0,003	0,899
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,035	0,297
R06- antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	10	291	ln TSH	-0,062	0,745
			ln pT <sub>4</sub>	0,034	0,434
			ln pT <sub>3</sub>	0,016	0,674
			ln pT <sub>4</sub> /pT <sub>3</sub>	0,018	0,689

*N1 – število preiskovancev s terapijo; N2 – število preiskovancev brez terapije; p-vrednosti predstavljajo rezultat multivariatne regresije, v model smo poleg terapije vključili tudi starost in spol.*

V primerih, kjer smo ugotovili statistično značilno razliko katere od spremenljivk pri zdravih preiskovancih, smo preverili tudi vpliv terapije pri skupini HT-Ev in HT-Hipo. Ugotovili smo, da se pri terapiji z zdravili za kislinsko pogojene bolezni pri HT-Ev razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> statistično značilno poveča. Pri ostalih skupinah zdravil pri skupini HT-Ev in HT-Hipo ni bilo statistično značilnih razlik med preiskovanci, ki jemljejo določeno skupino zdravil in tistimi brez terapije.

---

## 8 Razprava

Z našo raziskavo smo potrdili prvo hipotezo, da je razmerje  $pT_4/pT_3$  pri zdravih preiskovancih pomembno višje kot pri bolnikih s HT. Ugotovili smo, da imajo bolniki s HT-Ev značilno višje razmerje kot bolniki s HT-Hipo pred začetkom nadomestnega zdravljenja, kar potrjuje izsledke nedavne manjše raziskave, opravljene na Kliniki za nuklearno medicino [57]. V literaturi je raziskav razmerja med  $T_4$  in  $T_3$  malo, hipotiroza pa običajno ni etiološko opredeljena. Mortoglou in Candiloros [58] sta proučevala razmerje med celokupnim  $T_3$  in  $T_4$  pri različnih funkcijskih stanjih ščitnice. Ugotovila sta, da je pri bolnikih s hipotirozo različne etiologije to razmerje 24,12, pri evtirotičnih preiskovancih pa 15,89. Naša ugotovitev, da imajo HT-Ev bolniki značilno nižje razmerje  $pT_4/pT_3$  kot zdravi preiskovanci, so nas vzpodbudili, da smo poiskali tiste koncentracije TSH, pri katerih se pojavijo statistično značilne razlike tudi v koncentracijah prostih hormonov. Kljub temu, da je koncentracija  $pT_3$  pri zdravih in evtirotičnih bolnikih primerljiva, imajo preiskovanci iz skupine HT-Ev pri koncentraciji TSH nad 1,4 mIU/L značilno nižje razmerje  $pT_4/pT_3$  kot zdravi preiskovanci, pri koncentraciji TSH nad 0,6 mIU/L pa značilno nižji  $pT_4$  kot zdravi preiskovanci. Iz tega lahko sklepamo, da so le pri nizkih koncentracijah TSH pod 0,6 mIU/L evtirotični preiskovanci s HT povsem primerljivi z zdravimi preiskovanci, kar bi lahko bil argument za uvedbo nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom že pri evtirotičnih bolnikih s HT, ki imajo višjo koncentracijo TSH.

Čeprav je bila koncentracija TSH pri vseh preiskovancih skupine HT-Ev znotraj referenčnih vrednosti, je bila mediana koncentracije TSH značilno višja kot pri zdravih preiskovancih. Predvidevamo, da je ta pojav odraz poteka HT, kjer ščitnično tkivo postopno propada [59], sočasno s postopnim zmanjševanjem sinteze ščitničnih hormonov pa koncentracija TSH počasi narašča od nizko do visoko normalnih koncentracij v evtirotični fazi do zvišane koncentracije TSH v hipotirotični fazi bolezni. To domnevo potrjuje tudi naše opažanje, da je koncentracija  $pT_4$  pri HT-Ev značilno nižja kot pri zdravih preiskovancih in da je koncentracija TSH, pri kateri lahko pričakujemo značilno znižanje koncentracije  $pT_4$ , nizka, to je 0,6 mIU/L. Ocenjujejo, da letno pri približno 4%

---

žensk bolezen iz evtirotične faze preide v hipotirotično fazo [59]. Ugotovitev, da imajo preiskovanci v skupini HT-Hipo najvišjo koncentracijo TSH, je bila pričakovana, saj je bila zvišana koncentracija TSH eden od diagnostičnih kriterijev hipotirotične faze bolezni. Zanimivo je, da se koncentracija  $pT_3$  med HT-Ev in zdravimi preiskovanci ni statistično razlikovala, pričakovano pa je imela skupina HT-Hipo značilno nižjo koncentracijo  $pT_3$  od obeh skupin evtirotičnih preiskovancev.

Ščitnična protitelesa, ki so pomemben diagnostični marker Hashimotovega tiroiditisa, so bila v naši raziskavi zvišana v 91,3%, pri ostalih bolnikih je diagnoza temeljila na ultrazvočnih kriterijih. Naša ugotovitev, da ima 75,7% bolnikov prisotna protitelesa AntiTg, je skladna s podatki iz literature. Protitelesa AntiTPO so bila pri naših bolnikih prisotna pri 75,3% bolnikov. 82% preiskovancev iz skupine HT-Hipo in le 70% preiskovancev iz skupine HT-Ev je imelo prisotna protitelesa AntiTPO. To je v primerjavi s podatki iz literature nižji odstotek, saj naj bi bila protitelesa AntiTPO pri bolnikih s HT pogostejša kot protitelesa AntiTg [22, 60-62]. Pri bolniku z le eno vrsto protiteles naj bi bila večja verjetnost, da bodo to protitelesa AntiTPO. Protitelesa AntiTPO naj bi bila boljši napovednik preobrata poteka bolezni iz subklinične v manifestno hipotirozo [22]. Razlog za nižji odstotek protiteles pri bolnikih s HT v primerjavi s podatki iz literature je lahko v diagnostični občutljivosti metode, ki je proizvajalec sicer ne navaja. Razlog za to, da kar 81 preiskovancev s HT nima dokazanih protiteles bi lahko bilo tudi referenčno območje metode za določanje protiteles AntiTPO. Laboratorijska priporočila namreč navajajo, da naj bi vsak laboratorij na podlagi določitev na lastni opremi, v svojih laboratorijskih pogojih in na lastni populaciji določil referenčna območja normalnih vrednosti za posamezen analit. Dosedanja praksa na Kliniki za nuklearno medicino je, da laboratorij prevzame referenčna območja normalnih vrednosti iz navodil proizvajalca, ki so določena z laboratorijsko opremo, v laboratorijskem okolju in na populaciji, ki jo določi proizvajalec. S tem, da uporabljamo referenčna območja proizvajalca, lahko zanemarimo razlike med populacijami ter potrebne prilagoditve zaradi razlik v laboratorijskih pogojih.

Drugo hipotezo, kjer smo domnevali, da se bo razmerje  $pT_4/pT_3$  ob nadomestnem zdravljenju z L-tiroksinom približalo razmerju pri zdravih preiskovancih, smo delno

---

potrdili. Čeprav so imeli bolniki ob nadomestnem zdravljenju koncentracijo TSH, pT<sub>4</sub> in pT<sub>3</sub> v referenčnem območju normalnih vrednosti, sta bila pri njih koncentraciji TSH in pT<sub>4</sub> značilno višji, koncentracija pT<sub>3</sub> pa značilno nižja kot pri zdravih preiskovancih. Razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub> se je v primerjavi s stanjem pred uvedbo nadomestnega zdravljenja pomembno zvišalo, značilno višje je bilo tudi v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Naše ugotovitve so skladne z redkimi podatki iz literature. Razmerje med celokupnim T<sub>3</sub> in T<sub>4</sub> je bilo pri hipotirozi različne etiologije 24,12 pred zdravljenjem in 13,42 po zdravljenju, pri evtirotičnih preiskovancih pa 15,89 [58]. Sesmilo in sodelavci [63] so pri majhni skupini preiskovancev ugotovili, da je razmerje med pT<sub>3</sub> in pT<sub>4</sub> pri bolnikih z zdravljeno primarno ali sekundarno hipotirozo manjše kot pri kontrolnih zdravih preiskovancih. Ugotovitev, da se ob nadomestnem zdravljenju ščitnični hormoni in njihovo razmerje kljub normalnim koncentracijam značilno razlikujejo od zdravih preiskovancev, bi lahko razložilo opažanje, da so nekateri zdravljeni bolniki nezadovoljni kljub temu, da so laboratorijski izvidi v mejah normale [64]. Biondi s sod. ugotavljajo, da imajo bolniki, ki prejemajo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom in imajo koncentracijo TSH znotraj referenčnih območij, lahko znake pomanjkanja ščitničnih hormonov [65]. Možnost, ki so jo v preteklih letih večkrat izpostavili pri teh bolnikih, je kombinacija terapije L-tiroksina in trijodotironina [66-69], ki naj bi bila koristna pri hipotirotičnih bolnikih zaradi avtoimunske bolezni ščitnice in tiroidektomije ali pri bolnikih z polimorfizmom encima D2 ter pri depresivnih bolnikih, ki bi lahko imeli korist od antidepressivnega učinka T<sub>3</sub> [65]. Zaenkrat pa klinične raziskave niso dokončno potrdile učinkovitosti kombiniranega zdravljenja. Opravljene so bile tri meta-analize z namenom, da ovrednotijo prednost kombinirane terapije pred monoterapijo, vendar nikjer niso potrdili večje učinkovitosti kombinirane terapije [70-72].

Na odmerek L-tiroksina naj bi po podatkih iz literature vplival spol, menstrualni status in telesna teža. V študiji, kjer so pri izračunu odmerka izključili vpliv telesne teže, je bil končni odmerek za doseg evtiroze pri moških nižji kot pri ženskah pred in v menopavzi [73]. Z našo raziskavo teh ugotovitev nismo potrdili, saj med moškimi in ženskami ni bilo pomembne razlike v odmerku L-tiroksina, prav tako ni bilo korelacije med višino odmerka ter telesno težo in starostjo. Kadar so laboratorijski izvidi neustrezni kljub

---

ustreznemu navodilu za jemanje preparata L-tiroksina, moramo pomisliti na neredno jemanje ali celo na opustitev jemanja. Po nekaterih podatkih je to problem, ki naj bi prizadel tretjino [74] oziroma kar 30-50% [64] zdravljenе populacije.

Med demografskimi dejavniki na razmerje  $pT_4/pT_3$  statistično značilno vplivata starost in spol, saj se razmerje s starostjo viša, moški pa imajo nižje razmerje od žensk. ITM in kajenje pomembnega vpliva na razmerje hormonov nimata.

Naša ugotovitev, da se s starostjo zniža koncentracija  $pT_3$ , ob nespremenjeni koncentraciji  $pT_4$  pa se zviša razmerje  $pT_4/pT_3$ , se ujema s podatki iz literature. Z leti naj bi se namreč zmanjšalo dejodiranje zunanjega obroča  $T_4$ , ki ga katalizirata encima D1 in D2, s tem pa upada koncentracija  $pT_3$  in narašča koncentracija  $rT_3$  [75-77]. Za razliko od našega opažanja, da se koncentracija TSH s starostjo značilno ne spremeni, nekateri s starostjo ugotavljajo upad koncentracije serumskega TSH, kar bi lahko bilo povezano z zmanjšanim izločanjem TSH iz hipofize pri starejših [78, 79]. V primerjavi z zdravimi preiskovanci so bili naši bolniki s HT značilno starejši, kar se ujema z ugotovitvijo, da prevalenca ščitničnih protiteles in avtoimunske bolezni ščitnice narašča z leti [11]. Ščitnična protitelesa naj bi imelo tudi do 33% žensk, starih 70 let in več [80]. Prevalenca hipotiroze s starostjo narašča [59, 79], zato je razumljivo, da so bili bolniki s Ht-Hipo v naši raziskavi z mediano starosti 54 let značilno starejši od bolnikov s Ht-Ev, pri katerih je bila mediana starosti 47 let. Podobni so bili izsledki desetletne epidemiološke raziskave (1999-2009), ki je bila opravljena na slovenskem prebivalstvu [27].

V literaturnih podatkih je avtoimunska bolezen ščitnice 5 do 10 krat pogostejša pri ženskah, pomembno vlogo pri tem imajo genetski dejavniki in imunske spremembe v poporodnem obdobju [59, 81]. Opažanje, da je bilo v naši raziskavi statistično značilno več žensk v skupinah HT-Ev in HT-Hipo v primerjavi z zdravimi preiskovanci, se ujema tudi z rezultati drugih raziskav. Po podatkih ene največjih epidemioloških raziskav, ki so jo opravili na ameriški populaciji, so ugotovili, da je prevalenca ščitničnih protiteles pri ženskah večja kot pri moških; 17% žensk in 8,7% moških ima prisotna protitelesa AntiTPO ter 15,2% žensk in 11,5% moških ima prisotna protitelesa AntiTg [11]. Raziskava poljskih otrok je pokazala, da je HT pogostejši pri deklicah [82].

---

Čeprav ITM ni pomembneje vplival na razmerje med prostima hormonoma, pa se je pomembno razlikoval med zdravimi preiskovanci ter bolniki s HT. Pri zdravih z najnižjo koncentracijo TSH je bil ITM najnižji, 24,7 kg/m<sup>2</sup>, pri HT-Hipo z najvišjo koncentracijo TSH pa je bil ITM najvišji, 26,6 kg/m<sup>2</sup>. Zanimivo je, da je bil tudi pri Ht-Ev s koncentracijo TSH v normalnem območju ITM značilno višji kot pri zdravih preiskovancih, kar lahko razlagamo z relativno višjo koncentracijo TSH pri še evtirotičnih bolnikih. Statistično značilno korelacijo med TSH in ITM smo ugotavljali tudi pri zdravih preiskovancih, kar se ujema z rezultati številnih raziskav povezave med koncentracijo TSH in debelostjo pri evtirotičnih bolnikih [83-86]. Nekateri to povezavo razlagajo z učinkovanjem hormona leptina. Leptin, ki ga proizvajajo celice adipoznega tkiva, vpliva na centralno regulacijo delovanja ščitnice. Stimulira sproščanje TRH iz hipotalamusa in posledično izločanje TSH iz hipofize. [86-89]. Ugotovitev ene od raziskav debelosti pri ženskah je tudi porast pT<sub>3</sub> ob povečanju telesne teže [83-86], te povezave pa naša in druge raziskave [90] niso potrdile.

Podobno kot ITM tudi kajenje ni pomembno vplivalo na razmerje med prostima hormonoma. Ugotovili pa smo, da je pri bolnikih s HT manjši delež kadilcev kot v skupini zdravih preiskovancev, vendar je bila razlika samo za skupino HT-Ev statistično značilna. Do sedaj opravljene raziskave kažejo, da je kajenje pomemben dejavnik tveganja za razvoj basedovke [91-93] in endokrine oftalmopatije [94, 95], medtem ko je podatkov o vplivu kajenja na razvoj HT malo, oziroma si nasprotujejo. V preteklosti so kajenje izpostavili kot dejavnik tveganja za razvoj avtoimunske hipotiroze pri ženskah [96] in tudi kot dejavnik tveganja za pojav avtoimunske bolezni ščitnice pri ženskah [97], med bolniki s HT pa naj bi imeli kadilci večjo verjetnost za razvoj hipotiroze kot nekadilci [98]. Kasnejša večja meta-analiza povezave med kajenjem in HT ni potrdila [91]. V veliki ameriški epidemiološki raziskavi, ki je zajela več kot 15.000 preiskovancev, je bilo kajenje podobno kot pri naših preiskovancih negativno povezano s ščitničnimi protitelesi, negativno je bilo povezano tudi s hipotirozo. Glede na višji delež kadilcev pri zdravih preiskovancih rezultati govorijo v prid razlagi, da naj bi bilo kajenje zaščitni dejavnik za razvoj protiteles, saj je tiocianat, ki se tvori pri kadilcih, kompetitivni



---

inhibitor NIS-a. NIS igra ključno vlogo pri privzemu jodida v tirocit, ki je dejavnik tveganja za razvoj avtoimunske bolezni ščitnice [99-101].

Podatek o družinski anamnezi je pri avtoimunski bolezni ščitnice pomemben, saj je dokazano, da je tveganje za bolezen pri genetsko obremenjenih posameznikih večje. Prisotnost ščitničnih protiteles so veliko pogosteje dokazali pri preiskovancih, ki so imeli enega od bližnjih sorodnikov z avtoimunsko boleznijo ščitnice [99, 102]. Če sta prizadeta oba starša, se bodo protitelesa izrazila pri 42% hčera in 33% sinov. Če je prizadet le eden od staršev bo odstotek 28,9 pri hčerah in 16,7 pri sinovih [103]. Podatek o družinski anamnezi se v naši raziskavi ni razlikoval med skupinami, kar je lahko odraz dejstva, da je podatek zgolj anamnestične narave in zato nezanesljiv. Nekateri preiskovanci te informacije niso poznali, nekateri s pozitivno družinsko anamnezo pa so sicer vedeli, da ima eden od sorodnikov težave s ščitnico, niso pa znali natančno opredeliti, za katero bolezen gre.

Pri analizi podatkov, povezanih z jemanjem različnih zdravil za pridružene bolezni, lahko izpostavimo več problemov. Večina preiskovancev ni jemala le enega zdravila, temveč so kombinirali več različnih zdravil. V nekaterih skupinah je bilo število preiskovancev, ki so jemali določeno zdravilo, majhno in je bila zato moč testa majhna. Podatka o tem, kdaj preiskovanec jemlje zdravilo in kdaj je bil odvzet vzorec krvi za analizo, iz dokumentacije nismo pridobili. Vseeno smo skušali ugotoviti, ali obstaja statistično pomembna razlika v parametrih ščitnične funkcije med preiskovanci, ki jemljejo določeno zdravilo oziroma skupino zdravil, in preiskovanci, ki zdravila oziroma skupine zdravil ne jemljejo.

Z diuretiki, najpogosteje s furosemidom, indapamidom in spironolaktonom, se je zdravilo 26 ščitnično zdravih preiskovancev. Pri njih smo ugotavljali statistično značilno nižjo koncentracijo TSH in  $pT_3$  ter višjo koncentracijo  $pT_4$  in višje razmerje  $pT_4/pT_3$ . Furosemid zavira vezavo  $T_4$  in  $T_3$  na TBG, posledica je porast serumske koncentracije  $pT_4$ . Porast koncentracije  $pT_4$  je odvisen od časa med aplikacijo zdravila in odvzemom vzorca, od ledvičnega očistka zdravila ter od serumske koncentracije vezavnih proteinov [45]. Stockigt s sod. je ugotovil, da koncentracija  $pT_4$  poraste ob višjih intravenskih

---

odmerkih furosevida [104]. Pri naših preiskovancih smo ugotavljali statistično značilne spremembe v ščitnični funkciji kljub peroralnemu jemanju terapevtskih odmerkov diuretikov, kar vseeno lahko najverjetneje pripišemo učinku zdravila na vezavo prostih hormonov na transportne beljakovine.

Antitrombotike, varfarin in nizkomolekularne heparine (nadroparin, dalteparin, enoksaparin) je jemalo 24 ščitnično zdravih preiskovancev, pri katerih smo ugotovili statistično značilno višje razmerje  $pT_4/pT_3$ . Po podatkih iz literature povzroči nizkomolekularni heparin, apliciran subkutano, velik porast serumske koncentracije  $pT_4$  in vitro, tudi do 171 %, če je vzorec krvi za analizo vzet 2-6 ur po aplikaciji heparina, oziroma do 40%, če je vzorec vzet 10 ur po aplikaciji heparina [105]. Da ne pride do napačne interpretacije povišane koncentracije  $pT_4$  in vitro pri preiskovancu, ki ima sicer normalno koncentracijo  $pT_4$ , je zelo pomembno, da je vzorec za analizo odvzet več kot 10 ur po aplikaciji heparina. Heparin namreč in vivo aktivira lipaze, ki in vitro povzročijo sproščanje prostih maščobnih kislin. Te izpodrinejo  $T_4$  z vezavnih proteinov, zato se koncentracija  $pT_4$  zviša [106, 107]. Podatka o tem, koliko časa po aplikaciji heparina je bil vzet vzorec krvi za analizo v naši študiji, nismo pridobili. Najverjetneje pa je razlog za zvišano razmerje  $pT_4/pT_3$  zvišana koncentracija  $pT_4$ , do katerega je prišlo zaradi izpodrivanja  $T_4$  z vezavnega mesta na proteinu zaradi aktivacije lipaze in sprostitve prostih maščobnih kislin, ki jo je povzročil apliciran heparin.

Kortikosteroide za sistemsko zdravljenje je jemalo 8 ščitnično zdravih preiskovancev, ki so imeli značilno nižjo koncentracijo  $pT_3$  in višje razmerje  $pT_4/pT_3$ . Kortikosteroidi lahko povzročijo padec koncentracije  $pT_3$  in  $pT_4$  [108]. Njihov učinek je predvsem odraz inhibitornega delovanja na dejodaze D1, kar povzroči zmanjšano sintezo  $T_3$  iz  $T_4$  in padec serumske koncentracije hormona. Odmerki 4 mg in več deksametazona dnevno lahko povzročijo 30% znižanje serumske koncentracije  $T_3$  v nekaj dneh [54, 109]. Preiskovanci v naši študiji so jemali metilprednizolon, ki je prav tako kot deksametazon sintetični kortikosteroid.

Vsi ščitnično zdravi preiskovanci, ki so se zdravili z antipsihotiki (11 preiskovancev), anksiolitiki (13 preiskovancev) in antidepresivi (32 preiskovancev) so imeli značilno

---

nižje koncentracije  $pT_4$  in  $pT_3$ . Depresija lahko vpliva na parametre ščitnične funkcije v območju normalnih vrednosti [110, 111]. Koncentracija prostega in celokupnega  $T_4$  je lahko zvišana, koncentracija  $T_3$  pa znižana, kar je lahko odraz učinkovanja višje koncentracije kortizola, ki moti pretvorbo  $T_4$  v  $T_3$  in je značilna za depresivne bolnike [112-114]. Pokazali so, da koncentracija  $T_4$  pade po uspešnem zdravljenju z antidepresivi, saj naj bi antidepresivi zavrli sproščanje TRH iz hipotalamusa [115], nižje vrednosti v koncentraciji  $T_4$  naj bi bile celo pokazatelj uspešnosti terapije z antidepresivi [116]. Na ta način bi lahko razložili tudi nižjo koncentracijo  $T_4$  v naši raziskavi. Druga možna razlaga za nižjo koncentracijo  $T_4$  pa je sočasno jemanje protiepileptičnih zdravil, namreč vsi preiskovanci, ki so jemali protiepileptična zdravila, ki prav tako preko aktivacije jetrnega encimskega sistema P450 znižajo serumsko koncentracijo  $pT_4$ , so le te kombinirali z antidepresivi [117-120]. Možen vzrok za nižjo koncentracijo  $T_3$  ali sindrom »low  $T_3$ « [121], ki je značilen za depresivne bolnike, je v deaktivaciji dejodaz D2, ki jo povzroči povišan nivo kortizola pri depresivnih bolnikih [122].

Jemanje protiepileptičnih zdravil, med njimi karbamazepin, lamotrigin, valprojska kislina, pregabalin in klonazepam, pri 6 ščitnično zdravih preiskovancih, je povzročilo statistično značilno nižje koncentracije  $pT_4$ . Večina preiskovancev je protiepileptična zdravila kombinirala z drugimi zdravili kot so antidepresivi, anksiolitiki in antipsihotiki. V literaturi opisujejo, da protiepileptična zdravila lahko vplivajo na ščitnično funkcijo. Največ podatkov je za karbamazepin, za katerega je že leta 1978 Liewendahl s sod. [117] ugotovil, da zniža serumsko koncentracijo  $pT_4$ . To so kasneje potrdili tudi drugi [117-120]. Karbamazepin kot induktor jetrnega encimskega sistema P450 povzroči zvečan metabolizem ščitničnih hormonov in padec serumske koncentracije  $pT_4$ . Tudi valproat naj bi vplival na ščitnično funkcijo, rezultati raziskav pa se med seboj precej razlikujejo. Nekateri opisujejo znižano koncentracijo  $pT_4$  in zvišano koncentracijo TSH [123] ali zvišano koncentracijo  $pT_3$  in nespremenjeno koncentracijo  $pT_4$  [120], nekateri pa sprememb v koncentraciji ščitničnih hormonov niso zaznali [124, 125].

Zdravila za kislinsko pogojene bolezni je jemalo 37 ščitnično zdravih preiskovancev in sicer najpogosteje inhibitorje protonske črpalke, kot so omeprazol, esomeprazol, pantoprazol in lansoprazol. Le inhibitor protonske črpalke je jemalo 12 zdravih

---

preiskovancev, vsi ostali pa so imeli poleg predpisano še drugo terapijo. Inhibitorji protonske črpalke so povzročili značilno višje razmerje  $pT_4/pT_3$  v primerjavi s preiskovanci brez terapije. Podobno kot pri zdravih preiskovancih se je tudi pri skupini HT-Ev razmerje  $pT_4/pT_3$  statistično značilno povišalo, če so jemali inhibitor protonske črpalke. V literaturi nismo zasledili podatkov o tem, da bi inhibitorji protonske črpalke lahko vplivali na koncentracijo ščitničnih hormonov. Glede na to, da je bila zelo pogosta kombinacija teh zdravil z antidepressivi in anksiolitiki, je morda vzrok za spremembe v ščitnični funkciji potrebno iskati pri drugih zdravilih oziroma bolezenskih stanjih.

Zdravila za zniževanje krvnega sladkorja - brez inzulinov, najpogosteje metformin, glikvidon in gliklazid, je jemalo 16 ščitnično zdravih preiskovancev. Imeli so značilno višjo koncentracijo TSH, nižjo koncentracijo  $pT_3$  ter višje razmerje  $pT_4/pT_3$ . Metformin naj bi znižal koncentracijo TSH pri bolnikih z diabetesom tipa II [126], zdravljenje debelih žensk s sindromom policističnih ovarijev in hipotirozo z metforminom pa je povzročilo značilen padec serumske koncentracije TSH [127]. V literaturi ni podatkov, da bi ostala zdravila za zniževanje sladkorja lahko vplivala na ščitnično funkcijo. Za višjo koncentracijo TSH in nižjo koncentracijo  $pT_3$  pri naših preiskovancih je vzrok lahko bolezensko stanje, saj več raziskav izpostavlja večje tveganje za motnje v delovanju ščitnice pri sladkornih bolnikih v primerjavi z zdravo populacijo [128-132]. Celani in sod. so ugotovili, da je med 290 preiskovanci z diabetesom tipa II kar 31,4 % preiskovancev imelo koncentracijo TSH izven normalnega območja. Motnje v delovanju ščitnice so bile pogostejše pri ženskah [128].

Jemanje zdravil za zniževanje ravni holesterola pri 51 ščitnično zdravih preiskovancih je bilo povezano z značilno višjo koncentracijo TSH. Ta zdravila so preiskovanci v večini primerov kombinirali z drugimi zdravili, najpogosteje z zdravili z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, diuretiki, z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ter z zaviralci kalcijevih kanalčkov. V literaturi nismo zasledili podatkov o tem, da bi zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi lahko vplivala na koncentracijo ščitničnih hormonov. Glede na to, da je bila zelo pogosta kombinacija teh zdravil z drugimi zdravili, je mogoče vzrok za spremembe v ščitnični funkciji potrebno iskati pri drugih zdravilih oziroma bolezenskih stanjih. Zanimivo je, da je Asvold s sod. dokazal linearno pozitivno

---

povezavo med koncentracijo TSH in ne-HDL holesterolom tudi v območju normalnih vrednosti TSH, kar lahko razloži višji holesterol kot odraz višje koncentracije TSH in ne obratno. Koncentracija TSH pri preiskovancih z zdravo ščitnico in zvišanimi serumskimi lipidi je lahko dolgoročno vzrok za srčno-žilna obolenja [133].

Osem zdravih preiskovancev, ki je jemalo zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate, med njimi terazosin, finasterid in tamsulozin, so imeli statistično značilno višjo koncentracijo TSH in nižjo koncentracijo pT<sub>3</sub>. V literaturi nismo zasledili podatkov, da bi zdravila za zdravljenje prostate vplivala na ščitnično funkcijo. Glede na to, da je samo en zdrav preiskovanec jemal le zdravila za zdravljenje prostate, vsi ostali so jih kombinirali z drugimi zdravili, bi lahko bila vzrok za spremembe v ščitnični funkciji ponovno druga zdravila oziroma bolezenska stanja.

Zdravi preiskovanci, ki so jemali kalcij (9 preiskovancev), so imeli statistično nižjo koncentracijo TSH in višje razmerje pT<sub>4</sub>/pT<sub>3</sub>. V literaturi nismo zasledili, da bi jemanje kalcija lahko vplivalo na teste ščitnične funkcije.

Pri preiskovancih, ki so jemali salicilate, oralne kontraceptive, nesteroidne antirevmatike in beta blokatorje naši rezultati niso pokazali statistično značilnih sprememb v ščitnični funkciji. Salicilati, oralni kontraceptivi in nesteroidni antirevmatiki, ki so bili pri naših preiskovancih pogosto predpisana terapija, dokazano vplivajo na vezavne proteine za transport ščitničnih hormonov in s tem na koncentracijo hormonov v krvi. Salicilati naj bi v odmerkih večjih od 2 g dnevno zavirali vezavo T<sub>4</sub> na TBG in posledično povzročili povišanje koncentracije pT<sub>4</sub> [30]. Naši preiskovanci so verjetno prejeli prenizke odmerke, da bi ti vplivali na vezavne proteine in s tem na laboratorijske parametre. Estrogen v oralnih kontraceptivih povzroči zvišanje serumske koncentracije TBG in vpliva na koncentracijo celokupnega T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>, ne vpliva pa toliko na koncentracijo prostih hormonov. Nesteroidni antirevmatiki z zaviranjem vezave T<sub>4</sub> na TBG povzročijo porast koncentracije pT<sub>4</sub>, vendar se dolgoročno koncentracija pT<sub>4</sub> normalizira. Beta blokatorji vplivajo na raven ščitničnih hormonov preko inhibicije dejodaz in naj bi rahlo znižali serumsko koncentracijo T<sub>3</sub>.

---

## 9 Zaključki

Glede na rezultate in zastavljene hipoteze lahko zaključimo:

- Razmerje  $pT_4/pT_3$  pri zdravih preiskovancih, bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom v evtirotični fazi ter bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom v hipotirotični fazi pred začetkom zdravljenja z L-tiroksinom se je statistično značilno razlikovalo.
- Z nadomestnim zdravljenjem z L-tiroksinom se je razmerje  $pT_4/pT_3$  povišalo in je bilo statistično značilno višje kot razmerje  $pT_4/pT_3$  pri zdravih preiskovancih.
- Na razmerje  $pT_4/pT_3$  sta značilno vplivala starost in spol preiskovancev. S starostjo se razmerje značilno zviša, moški pa imajo značilno nižje razmerje kot ženske.
- Sočasno jemanje diuretikov, antitrombotikov, kortikosteroidov, kalcija, zdravil za kislinsko pogojene bolezni in zdravil za zniževanje krvnega sladkorja je razmerje  $pT_4/pT_3$  povišalo. Ostala zdravila niso značilno vplivala na razmerje.

---

## 10 Literatura

1. Santisteban, P., *The Thyroid; Development and Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis*, ed. L.E. Braverman and R.D. Utiger. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
2. Gaberšček, S., K. Zaletel, and S. Hojker, *Fiziologija ščitnice: vloga Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>simporterja in metabolizem jodida*. Zdravniški vestnik, 2000. **69**: p. 261-5.
3. Bizhanova, A. and P. Kopp, *Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid*. Endocrinology, 2009. **150**(3): p. 1084-90.
4. Mansourian, A.R., *Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of article..* Pak J Biol Sci, 2011. **14**(1): p. 1-12.
5. Russell, W., et al., *Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2300-6.
6. Davies, P.H., *The effects of drugs on tests of thyroid function*. Eur J Clin Pharmacol, 1991. **40**: p. 439-451.
7. <http://www.thyroidmanager.org/>; julij 2013
8. Panicker, V., et al., *A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(8): p. 3075-81.
9. Maia, A.L., et al., *Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans*. J Clin Invest, 2005. **115**(9): p. 2524-33.
10. Hojker, S., et al., *Bolezni ščitnice*. Podiplomska šola za zdravnike, 2011.
11. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
12. Zaletel, K. and S. Gaberšček, *Hashimotos Thyroiditis: From Genes to the Disease*. Current Genomics, 2011. **12**: p. 576-588.
13. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, *A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 536-9.
14. Dittmar, M., et al., *Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases*. Horm Metab Res, 2011. **43**(3): p. 200-4.
15. Phillips, D., et al., *Autosomal dominant inheritance of autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin--studies in families not selected for autoimmune thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **72**(5): p. 973-5.
16. Friedman, D.L., et al., *Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome*. Arch Intern Med, 1989. **149**(9): p. 1990-3.
17. Karlsson, B., et al., *Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity*. Arch Dis Child, 1998. **79**(3): p. 242-5.
18. Murdoch, J.C., et al., *Thyroid function in adults with Down's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **44**(3): p. 453-8.

- 
19. Medeiros, C.C., et al., *Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(4): p. 357-62.
  20. Elsheikh, M., J.A. Wass, and G.S. Conway, *Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(2): p. 223-6.
  21. Radetti, G., et al., *Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome*. Acta Paediatr, 1995. **84**(8): p. 909-12.
  22. McLachlan, S.M. and B. Rapoport, *Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies?* Thyroid, 2004. **14**(7): p. 510-20.
  23. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, *Thyroiditis*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2646-55.
  24. Aghini-Lombardi, F., et al., *The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 561-6.
  25. Tunbridge, W.M., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): p. 481-93.
  26. Canaris, G.J., et al., *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(4): p. 526-34.
  27. Zaletel, K., S. Gaberscek, and E. Pirnat, *Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization*. Croat Med J, 2011. **52**(5): p. 615-21.
  28. Krhin, B., *Laboratorijska diagnostika bolezni ščitnice*. Zbornik predavanj za inženirje in laboratorijske tehnike, 2009.
  29. Zaletel, K., et al., *Interna medicina; Avtoimunske bolezni ščitnice*, ed. M. Košnik. 2011, Ljubljana: Littera Picta.
  30. Surks, M.I. and R. Sievert, *Drugs and thyroid function*. N Engl J Med, 1995. **333**(25): p. 1688-94.
  31. Hullin, R.P., *The place of lithium in biological psychiatry*. Lithium in medical practice, ed. F.N. Johnson and S. Johnson. 1978. 433.
  32. Lazarus, J.H., et al., *Lithium therapy and thyroid function: a long-term study*. Psychol Med, 1981. **11**(1): p. 85-92.
  33. Russo, M.W. and M.W. Fried, *Side effects of therapy for chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2003. **124**(6): p. 1711-9.
  34. Deutsch, M., et al., *Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy*. Hepatology, 1997. **26**(1): p. 206-10.
  35. Rotondi, M., et al., *Long-term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves' disease*. J Endocrinol Invest, 2000. **23**(5): p. 321-4.
  36. Atkins, M.B., et al., *Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells*. N Engl J Med, 1988. **318**(24): p. 1557-63.
  37. Safran, M., et al., *Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies*. Bmj, 1988. **297**(6646): p. 456-7.
  38. Knopp, R.H., et al., *Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use*. Obstet Gynecol, 1985. **66**(5): p. 682-90.



- 
39. Steingold, K.A., et al., *Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure.* J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(2): p. 275-80.
  40. Kuhl, H., et al., *The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters.* Contraception, 1993. **47**(1): p. 55-68.
  41. Geola, F.L., et al., *Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 1980. **51**(3): p. 620-5.
  42. Ben-Rafael, Z., et al., *Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin.* Fertil Steril, 1987. **48**(2): p. 318-20.
  43. Cashin-Hemphill, L., et al., *Alterations in serum thyroid hormonal indices with colestipol-niacin therapy.* Ann Intern Med, 1987. **107**(3): p. 324-9.
  44. Witztum, J.L., L.S. Jacobs, and G. Schonfeld, *Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride.* J Clin Endocrinol Metab, 1978. **46**(5): p. 838-40.
  45. Stockigt, J.R., et al., *Interaction of furosemide with serum thyroxine-binding sites: in vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors.* J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(5): p. 1025-31.
  46. McConnell, R.J., *Abnormal thyroid function test results in patients taking salsalate.* Jama, 1992. **267**(9): p. 1242-3.
  47. Kabadi, U.M. and S. Danielson, *Misleading thyroid function tests and several homeostatic abnormalities induced by "disalcid" therapy.* J Am Geriatr Soc, 1987. **35**(3): p. 255-7.
  48. Bishnoi, A., et al., *Effects of commonly prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs on thyroid hormone measurements.* Am J Med, 1994. **96**(3): p. 235-8.
  49. Hollander, C.S., et al., *Effect of an Ovulatory Suppressant on the Serum Protein-Bound Iodine and the Red-Cell Uptake of Radioactive Tri-Iodothyronine.* N Engl J Med, 1963. **269**: p. 501-4.
  50. Smith, P.J. and M.I. Surks, *Multiple effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid hormone system.* Endocr Rev, 1984. **5**(4): p. 514-24.
  51. Ohnhaus, E.E. and H. Studer, *The effect of different doses of rifampicin on thyroid hormone metabolism [proceedings].* Br J Clin Pharmacol, 1980. **9**(3): p. 285P-286P.
  52. Ohnhaus, E.E. and H. Studer, *A link between liver microsomal enzyme activity and thyroid hormone metabolism in man.* Br J Clin Pharmacol, 1983. **15**(1): p. 71-6.
  53. Ohnhaus, E.E., et al., *The effect of antipyrine, phenobarbitol and rifampicin on thyroid hormone metabolism in man.* Eur J Clin Invest, 1981. **11**(5): p. 381-7.
  54. LoPresti, J.S., et al., *Alterations in 3,3'5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man.* J Clin Invest, 1989. **84**(5): p. 1650-6.
  55. Perrild, H., et al., *Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf), 1983. **18**(2): p. 139-42.

- 
56. Reeves, R.A., et al., *Nadolol, propranolol, and thyroid hormones: evidence for a membrane-stabilizing action of propranolol*. Clin Pharmacol Ther, 1985. **37**(2): p. 157-61.
  57. Gaberšček, S., Grmek, J., Zaletel, K., Pirnat, E., Hojker, S., *The role of Serum Free Thyroxine to Free Triiodothyronine Ratio in the Diagnostics of Thyroid Dysfunction*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(2): p. S394.
  58. Mortoglou, A. and H. Candiloros, *The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy*. Hormones (Athens), 2004. **3**(2): p. 120-6.
  59. Vanderpump, M.P., et al., *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **43**(1): p. 55-68.
  60. Amino, N., et al., *Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab, 1976. **42**(2): p. 296-301.
  61. Gordin, A., *Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin antibodies in subjects with non-toxic goitre and in euthyroid subjects who had undergone subtotal thyroidectomy or radioiodine therapy*. Acta Endocrinol (Copenh), 1973. **74**(2): p. 283-95.
  62. Nordyke, R.A., et al., *The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis*. Arch Intern Med, 1993. **153**(7): p. 862-5.
  63. Sesmilo, G., et al., *Serum free triiodothyronine (T3) to free thyroxine (T4) ratio in treated central hypothyroidism compared with primary hypothyroidism and euthyroidism*. Endocrinol Nutr, 2011. **58**(1): p. 9-15.
  64. Okosieme, O.E., *Thyroid hormone replacement: current status and challenges*. Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**(15): p. 2315-28.
  65. Biondi, B. and L. Wartofsky, *Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism?* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(7): p. 2256-71.
  66. Bunevicius, R., et al., *Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 424-9.
  67. Appelhof, B.C., et al., *Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2666-74.
  68. Escobar-Morreale, H.F., et al., *Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone*. Ann Intern Med, 2005. **142**(6): p. 412-24.
  69. Nygaard, B., et al., *Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(6): p. 895-902.
  70. Grozinsky-Glasberg, S., et al., *Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2592-9.

- 
71. Ma, C., et al., *Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism*. Nucl Med Commun, 2009. **30**(8): p. 586-93.
  72. Joffe, R.T., et al., *Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis*. Psychosomatics, 2007. **48**(5): p. 379-84.
  73. Devdhar, M., et al., *Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age*. Thyroid, 2011. **21**(8): p. 821-7.
  74. Okosieme, O.E., et al., *Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population*. Qjm, 2010. **104**(5): p. 395-401.
  75. Herrmann, J., et al., *Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. Low T3-syndrome in old age?* Klin Wochenschr, 1981. **59**(7): p. 315-23.
  76. Gregerman, R.I., et al., *Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 2065-74.
  77. Bianco, A.C., et al., *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. Endocr Rev, 2002. **23**(1): p. 38-89.
  78. van Coevorden, A., et al., *Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **69**(1): p. 177-85.
  79. Mariotti, S., et al., *The aging thyroid*. Endocr Rev, 1995. **16**(6): p. 686-715.
  80. Mariotti, S., et al., *Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians*. Lancet, 1992. **339**(8808): p. 1506-8.
  81. Barbesino, G. and L. Chiovato, *The genetics of Hashimoto's disease*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000. **29**(2): p. 357-74.
  82. Zak, T., et al., *Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland*. Hormones (Athens), 2005. **4**(1): p. 45-8.
  83. Kok, P., et al., *High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(8): p. 4659-63.
  84. De Pergola, G., et al., *Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(2): p. 265-9.
  85. Reinehr, T., G. de Sousa, and W. Andler, *Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(8): p. 3088-91.
  86. Knudsen, N., et al., *Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4019-24.
  87. Chan, J.L., et al., *The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men*. J Clin Invest, 2003. **111**(9): p. 1409-21.
  88. Welt, C.K., et al., *Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea*. N Engl J Med, 2004. **351**(10): p. 987-97.
  89. Zimmermann-Belsing, T., et al., *Circulating leptin and thyroid dysfunction*. Eur J Endocrinol, 2003. **149**(4): p. 257-71.

- 
90. Gilkar, S.A., S.u.-d. Lone, and J.A. Khan, *Association between Thyroid Function and Body Mass Index in Normal Population*. Al Ameen J Med Sci, 2011. **4**(3): p. 254-262.
  91. Vestergaard, P., *Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2002. **146**(2): p. 153-61.
  92. Bartalena, L., et al., *More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy*. J Endocrinol Invest, 1989. **12**(10): p. 733-7.
  93. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, *Smoking and risk of Graves' disease*. Jama, 1993. **269**(4): p. 479-82.
  94. Hagg, E. and K. Asplund, *Is endocrine ophthalmopathy related to smoking?* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **295**(6599): p. 634-5.
  95. Shine, B., et al., *Association between Graves' ophthalmopathy and smoking*. Lancet, 1990. **335**(8700): p. 1261-3.
  96. Nystrom, E., et al., *Smoking--a risk factor for hypothyroidism*. J Endocrinol Invest, 1993. **16**(2): p. 129-31.
  97. Vestergaard, P., et al., *Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism*. Thyroid, 2002. **12**(1): p. 69-75.
  98. Fukata, S., K. Kuma, and M. Sugawara, *Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 1996. **19**(9): p. 607-12.
  99. Strieder, T.G., et al., *Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **59**(3): p. 396-401.
  100. Belin, R.M., et al., *Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 6077-86.
  101. Pedersen, I.B., et al., *Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(3): p. 367-73.
  102. Hall, R. and J.B. Stanbury, *Familial studies of autoimmune thyroiditis*. Clin Exp Immunol, 1967. **2**: p. Suppl:719-25.
  103. Phillips, D.I., et al., *Complex segregation analysis of thyroid autoantibodies: are they inherited as an autosomal dominant trait?* Hum Hered, 1993. **43**(3): p. 141-6.
  104. Stockigt, J.R. and D.J. Topliss, *Assessment of thyroid function during high-dosage furosemide therapy*. Arch Intern Med, 1989. **149**(4): p. 973.
  105. Stevenson, H.P., et al., *Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment*. Clin Chem, 1998. **44**(5): p. 1002-7.
  106. Stockigt, J.R., *Drug effects on thyroid function*. Thyroid International, ed. G. Hennemann and E.P. Krenning. 2000, Darmstadt, Germany.
  107. Jaume, J.C., et al., *Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis*. Thyroid, 1996. **6**(2): p. 79-83.

- 
108. Gamstedt, A., et al., *Corticosteroids and thyroid function. Different effects on plasma volume, thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins after oral and intravenous administration.* Acta Med Scand, 1979. **205**(5): p. 379-83.
  109. Degroot, L.J. and K. Hoye, *Dexamethasone suppression of serum T3 and T4.* J Clin Endocrinol Metab, 1976. **42**(5): p. 976-8.
  110. Loosen, P.T., *Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a psychoneuroendocrine perspective.* Pharmacopsychiatry, 1986. **19**(6): p. 401-15.
  111. Vandoolaeghe, E., et al., *Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis function in treatment resistant depression.* J Affect Disord, 1997. **43**(2): p. 143-50.
  112. Baskin, H.J., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism.* Endocr Pract, 2002. **8**(6): p. 457-69.
  113. Jackson, I.M., *The thyroid axis and depression.* Thyroid, 1998. **8**(10): p. 951-6.
  114. Bahls, S.C. and G.A. de Carvalho, *[The relation between thyroid function and depression: a review].* Rev Bras Psiquiatr, 2004. **26**(1): p. 41-9.
  115. Jackson, I.M. and L.G. Luo, *Antidepressants inhibit the glucocorticoid stimulation of thyrotropin releasing hormone expression in cultured hypothalamic neurons.* J Investig Med, 1998. **46**(9): p. 470-4.
  116. Esposito, S., A.J. Prange, Jr., and R.N. Golden, *The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects.* Psychopharmacol Bull, 1997. **33**(2): p. 205-17.
  117. Liewendahl, K., H. Majuri, and T. Helenius, *Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs.* Clin Endocrinol (Oxf), 1978. **8**(3): p. 185-91.
  118. Verrotti, A., et al., *Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid.* Pediatr Neurol, 2001. **25**(1): p. 43-6.
  119. Isojarvi, J.I., A.J. Pakarinen, and V.V. Myllyla, *Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine.* Arch Neurol, 1989. **46**(11): p. 1175-8.
  120. Aggarwal, A., et al., *Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate.* Pediatr Neurol, 2011. **45**(3): p. 159-62.
  121. Premachandra, B.N., M.A. Kabir, and I.K. Williams, *Low T3 syndrome in psychiatric depression.* J Endocrinol Invest, 2006. **29**(6): p. 568-72.
  122. Nemeroff, C.B., *Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal.* J Clin Psychiatry, 1989. **50** Suppl: p. 13-20; discussion 21-2.
  123. Attilakos, A., et al., *Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study.* Clin Neuropharmacol, 2009. **32**(1): p. 32-4.
  124. Isojarvi, J.I., A.J. Pakarinen, and V.V. Myllyla, *Thyroid function with antiepileptic drugs.* Epilepsia, 1992. **33**(1): p. 142-8.
  125. Isojarvi, J.I., et al., *Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy.* Epilepsia, 2001. **42**(7): p. 930-4.
  126. Cappelli, C., et al., *TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients.* Diabetes Care, 2009. **32**(9): p. 1589-90.

- 
127. Morteza Taghavi, S., Rokni, H., Fatemi, S., *Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism.* Diabetes and Vascular Disease Research, 2011. **8**(1): p. 47-48.
  128. Celani, M.F., M.E. Bonati, and N. Stucci, *Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res, 1994. **27**(1): p. 15-25.
  129. Perros, P., et al., *Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening.* Diabet Med, 1995. **12**(7): p. 622-7.
  130. Ramasamy, V., et al., *Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus.* Endocr Pract, 2011. **17**(1): p. 26-32.
  131. Kadiyala, R., R. Peter, and O.E. Okosieme, *Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies.* Int J Clin Pract, 2010. **64**(8): p. 1130-9.
  132. Lambadiari, V., et al., *Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes.* Endocrine, 2011. **39**(1): p. 28-32.
  133. Asvold, B.O., et al., *The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study.* Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 181-6.