ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 65 ΕΤΩΝ

ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Δ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

# ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 65 ΕΤΩΝ

ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Δ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

Ανατομική.....σελ.4

Εμβρυολογία.....σελ.9

Θυρεοειδικές ορμόνες και ανόργανο Ιώδιο.....σελ.11

Σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών.....σελ.13

Κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών.....σελ.16

Ρύθμιση της έκκρισης.....σελ.17

Κυτταρική δράση των θυρεοειδικών ορμονών.....σελ.20

Δράση στα συστήματα.....σελ.23

Δυσλειτουργίες του Θυρεοειδή αδένα.....σελ.26

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός.....σελ.28

Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός σε άτομα άνω των 65ετών.....σελ.41

Επίπτωση του Υποκλινικού Υποθυροειδισμού.....σελ.44

Περίληψη.....σελ.55

Βιβλιογραφία.....σελ.56

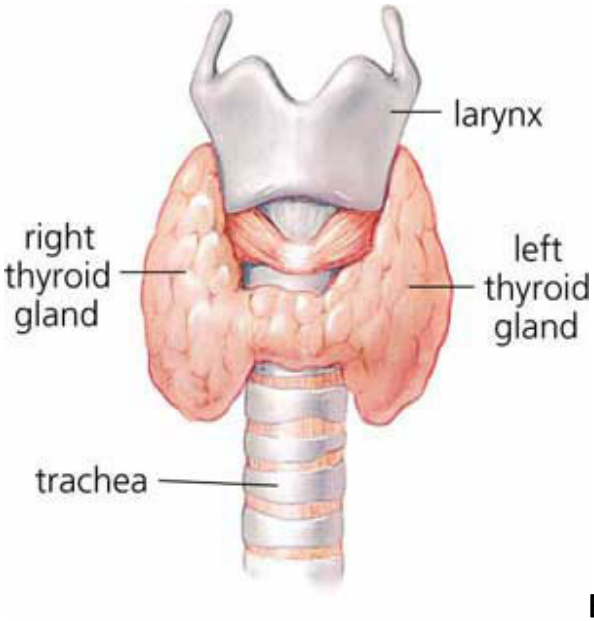
# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Ο θυρεοειδής αδένας, ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας, είναι ένα συμπαγές όργανο(σχήματος πεταλούδας) ο οποίος περιχαρακώνει την πρόσθια και πλάγια επιφάνεια του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου και της τραχείας σαν ασπίδα (θυρεός). Βρίσκεται στο πρόσθιο κάτω τμήμα του τραχήλου, κάτω από το υοειδές οστό και εμπρός από τους πρώτους κρικοειδείς χόνδρους της τραχείας.

Ο θυρεοειδής αποτελείται από δύο λοβούς ωοειδούς σχήματος, αριστερό και δεξιό, ο καθένας των οποίων έχει μήκος περίπου 5 εκατοστά. Οι λοβοί ενώνονται μεταξύ τους στο κάτω μέρος τους με ένα εγκάρσιο πέταλο, τον ισθμό. Ο ισθμός εκτείνεται κατά μήκος της τραχείας, συνήθως στο ύψος του δεύτερου έως τρίτου τραχειϊκού ημικρικίου. Ο πυραμοειδής λοβός μπορεί να προβάλλει προς τα πάνω σε σημείο κοντά στη συμβολή του ισθμού με τον αριστερό λοβό, πρόκειται για υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου και ανευρίσκεται στο 80% περίπου των ατόμων.

Το βάρος του θυρεοειδή αδένα ανέρχεται κατά τη γέννηση στα 2gr περίπου, ενώ στην ενήλικη ζωή κυμαίνεται από 15-20gr και ο όγκος του από 10-30ml. Ο θυρεοειδής είναι σχετικά μεγαλύτερος και βαρύτερος στις γυναίκες, ενώ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της καταμηνίου ο όγκος του αυξάνει κατά 50%. Επιπλέον, το βάρος του θυρεοειδή αδένα έχει συσχετιστεί με το ύψος και το βάρος του σώματος καθώς και τη λειτουργικότητά του.




**Εικόνα 1**. Σχηματική παράσταση του θυρεοειδή.

Οι λοβοί του θυρεοειδούς είναι προσαρτημένοι σε κάθε πλευρά με τον κρικοειδή χόνδρο μέσω ενός πυκνού αγγειοβριθή συνδετικού ιστού, το σύνδεσμο του Berry. Επιπλέον, οι λοβοί προσφύονται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια της τραχείας με χαλαρό συνδετικό ιστό. Λόγω αυτών των συνδέσεων, ο θυρεοειδής αδένας ταλαντεύεται κατά την ομιλία και κινείται κατακόρυφα μαζί με την τραχεία κατά την κατάποση.

Ο θυρεοειδής περιβάλλεται από μια λεπτή ινώδη κάψα συνδετικού ιστού, η οποία προεκβάλλει πολλαπλά διαφραγμάτια προς το παρέγχυμα του αδένα που το διαιρεί σε πολυπληθή λοβία. Κάθε λοβίο αποτελείται από 30-40 σφαιρικά κυστίδια, τα οποία αποτελούν τη λειτουργική μονάδα του θυρεοειδή. Κάθε κυστίδιο, αποτελείται από τη βασική μεμβράνη, τα επιθηλιακά κύτταρα και το κολλοειδές που γεμίζει την κοιλότητά τους.

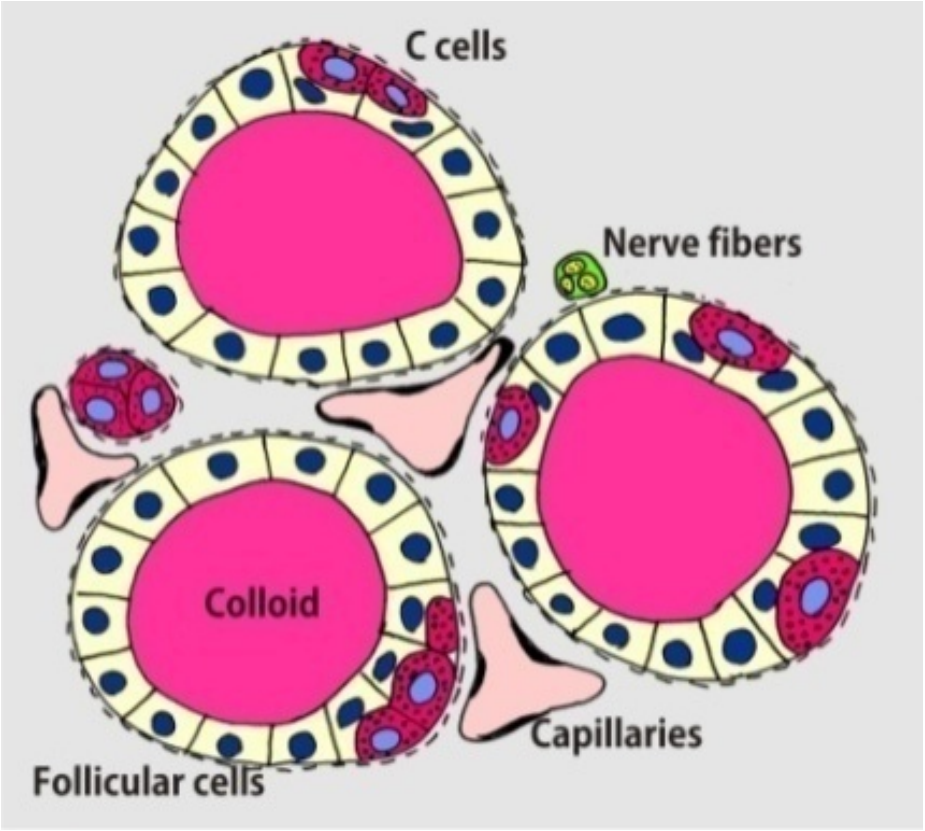
Το κολλοειδές είναι μια ουσία διαυγής, ομοιογενούς σύστασης, η οποία περιέχει μια ιωδιονισμένη γλυκοπρωτεΐνη, τη θυρεοσφαιρίνη, η οποία αποτελεί τον προπομπό των

θυρεοειδικών ορμονών. Επιπλέον, το κολλοειδές αποτελείται από μικρές ποσότητες πυρηνικών οξέων, βλεννοπρωτεινών και πρωτεολυτικών ενζύμων.

Τα επιθηλιακά κύτταρα του κυστιδίου είναι δύο ειδών:

Α) Τα θυλακιώδη (ή θυρεοειδικά) κύτταρα έχουν κυβοειδές σχήμα και αποτελούν το τοίχωμα του κυστιδίου. Η κυτταρική μεμβράνη τους έρχεται σε επαφή με το κολλοειδές και εμφανίζει μικροθηλώδεις προεκβολές. Τα θυρεοειδικά κύτταρα παράγουν τις θυρεοειδικές ορμόνες.

Β) Τα παραθυλακιώδη κύτταρα (ή κύτταρα C) είναι ολιγόριθμα κύτταρα τα οποία εντοπίζονται στη βασική μεμβράνη αλλά δεν έρχονται σε επαφή με το κολλοειδές. Τα κύτταρα αυτά παράγουν την καλσιτονίνη.




**Εικόνα 2**.Σχηματική παράσταση των κυστιδίων.

## Αρτηρίες

Η αιμάτωση του θυρεοειδή αδένα είναι πλούσια και υπολογίζεται σε 4-6 ml/min/gr, διπλάσια από εκείνη των νεφρών. Η αιμάτωσή του εξασφαλίζεται κυρίως από δύο ζεύγη αρτηριών, την άνω θυρεοειδική αρτηρία, η οποία είναι ο πρώτος κλάδος της έξω καρωτίδας και της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας, κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους.

Ενίοτε ανευρίσκεται η ασταθής μέση θυρεοειδική αρτηρία η οποία εκφύεται από το αορτικό τόξο, πορεύεται μπροστά από την τραχεία και εισέρχεται στον ισθμό ή σε έναν από τους πόλους του θυρεοειδούς. Επιπλέον, ο θυρεοειδής αιματώνεται από πολυάριθμους ανώνυμους αρτηριακούς κλάδους που εκφύονται από τον οισοφάγο και την τραχεία. Ο δεξιός λοβός έχει πλουσιότερη αιμάτωση, είναι συνήθως μεγαλύτερος και αναπτύσσει πιό συχνά όζους.

## Φλέβες

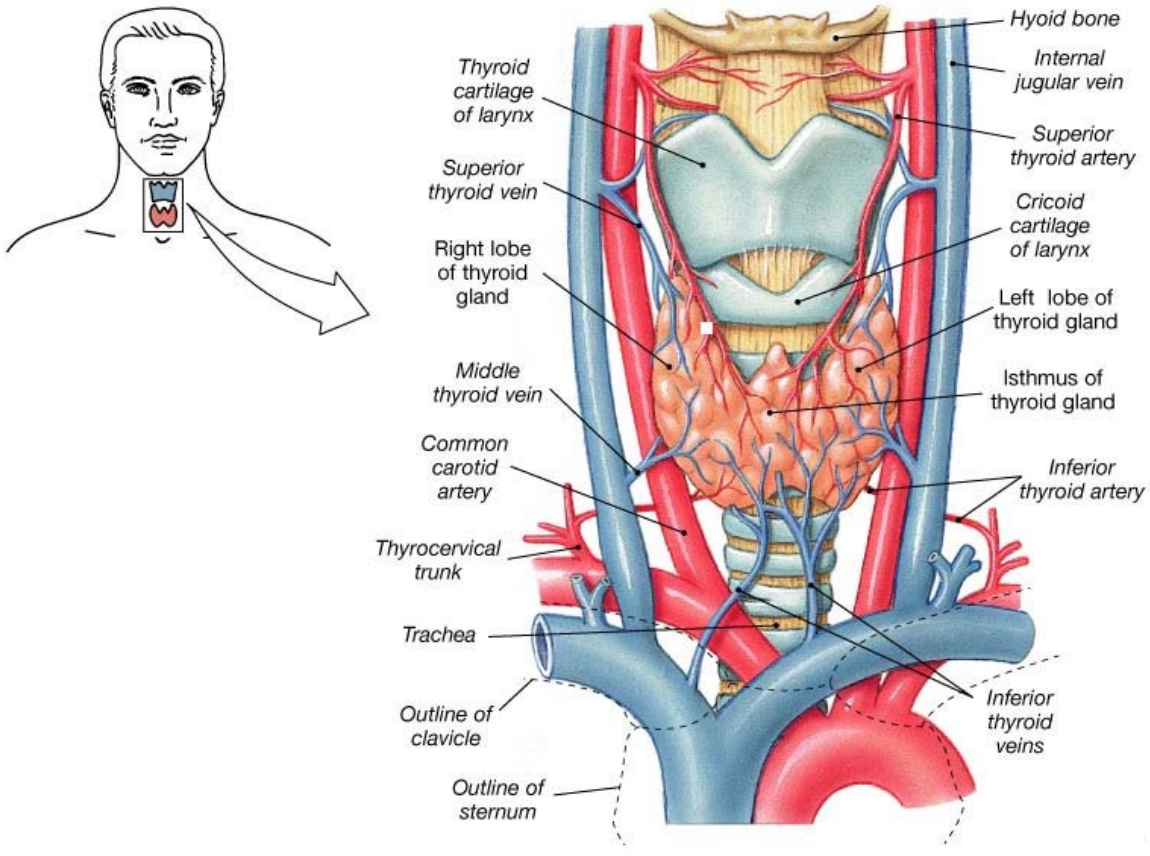
Η φλεβική παροχέτευση του θυρεοειδούς πραγματοποιείται συνήθως από τρία ζεύγη φλεβών. Η άνω θυρεοειδική φλέβα η οποία παροχετεύει τους άνω πόλους και η μέση θυρεοειδική φλέβα η οποία παροχετεύει τις πλάγιες επιφάνειες. Η άνω θυρεοειδική φλέβα και η μέση θυρεοειδική φλέβα εκβάλλουν τελικώς στις έσω σφαγίτιδες φλέβες. Οι κάτω θυρεοειδικές φλέβες παροχετεύουν τους κατώτερους πόλους του αδένα και εκβάλουν στις βραχιοκεφαλικές φλέβες.

## Νεύρα

Η νεύρωση του θυρεοειδούς πραγματοποιείται μέσω των άνω, μέσων και κάτω κεφαλικών συμπαθητικών γαγγλίων τα οποία προέρχονται από καρδιακούς και λαρυγγικούς κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου. Αυτές οι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες είναι αγγειοκινητικές και επηρεάζουν τον αδένα έμμεσα μέσω της

δράσης τους στα αγγεία. Επιπλέον, παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες κατευθύνονται προς τον θερεοειδή μαζί με τα λαρυγγικά νεύρα.

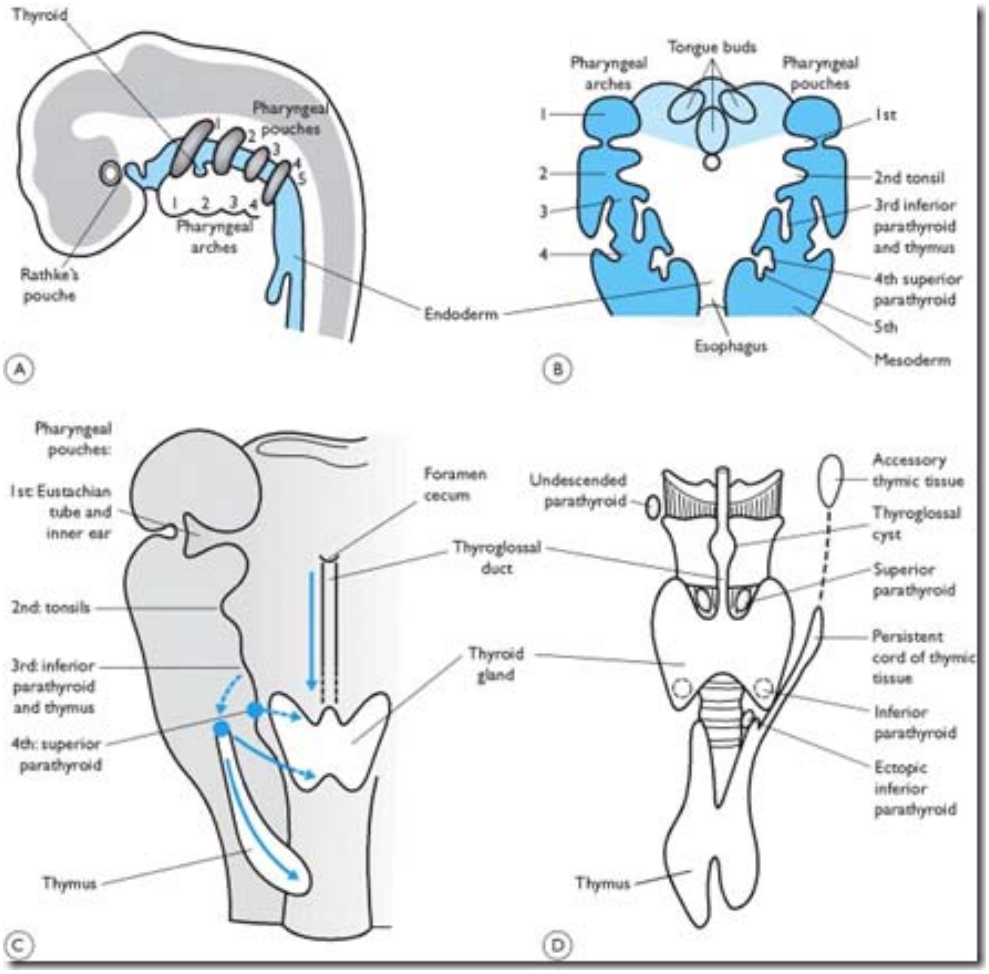
Ο θυρεοειδής αδένας έρχεται σε στενή ανατομική σχέση με το παλλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο που είναι κλάδος του πνευμονογαστρικού και βρίσκεται πολύ κοντά στην κάτω θυρεοειδική αρτηρία. Λόγω αυτής της στενής ανατομικής σχέσης κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης στην περιοχή του τραχήλου ο τραυματισμός του παλλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου προκαλλεί μόνιμη παράλυση της συστοίχου φωνητικής χορδής.




**Εικόνα 3**. Αιμάτωση και φλεβική παροχέτευση του θυρεοείδους.

## ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένας του σώματος που δημιουργείται και εμφανίζεται περίπου κατά την 24η ημέρα της εμβρυικής ζωής. Προέρχεται από 2 διαφορετικούς εμβρυικούς ιστούς , τον αρχέγονο φάρυγγα και τη νευρική ακρολοφία. Συγκεκριμένα, από την κεφαλική μοίρα του αρχέγονου εντέρου σχηματίζεται ο εμβρυικός φάρυγγας σε κάθε πλευρά του οποίου προεκβάλλουν τέσσερις φαρυγγικές πτυχές.




**Εικόνα 4.** Σχηματισμός του θυρεοειδούς αδένα κατά την εμβρυϊκή ζωή.

Κατά την 24η ημέρα της κύησης ανευρίσκεται μια πάχυνση στο μέσον της κάτω επιφάνειας του αρχέγονου φάρυγγα μεταξύ των δύο πρώτων πτυχών. Ένα εκκόλπωμα κυστικού σχήματος που κατέρχεται πρό της τραχείας όπου και σχηματίζεται ο θυρεογλωσσικός πόρος ο οποίος και προοδευτικά υποστρέφεται.

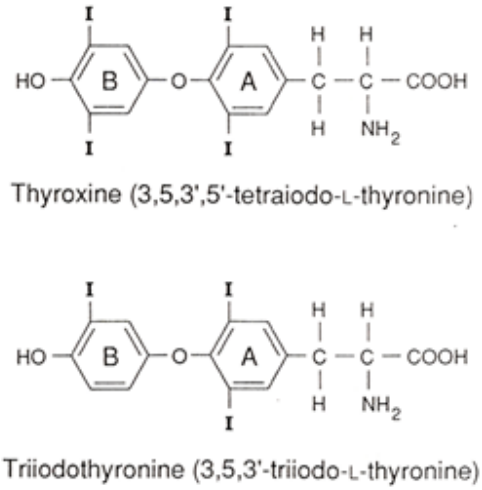
Στο ύψος του θυρεοειδικού χόνδρου αυξάνει σε μέγεθος και δημιουργεί τους λοβούς του θυρεοειδή αδένα. Έως την 7η εβδομάδα ο θυρεοειδής έχει καταλάβει τη θέση μπροστά από την τραχεία. Από την τέταρτη φαρυγγική πτυχή σχηματ΄ζονται κατά την 7η-8η εβδομάδα οι παραθυρεοειδείς και το εσχατοβραγχιακό σώμα (ultimo branchial body). Το εσχατοβραγχιακό σώμα κατά την 9η εβδομάδα κύησης διαχωρίζεται σε κεντρικά thick-walled epithelial cysts και σε παραθυλακιώδη κύτταρα. Κατά τη 10η εβδομάδα παρουσιάζονται μικρές ομάδες θυλακιωδών κυττάρων , ενώ κατά την 11η-12η εβδομάδα παρουσιάζεται η έκκριση του κολλοειδούς. Την 14η εβδομάδα εμφανίζονται πλέον καλώς σχηματισμένα θυλακιώδη κύτταρα.

Η σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης εμφανίζεται πολύ νωρίτερα από την εμφάνιση του κολλοειδούς, με άγνωστο ερέθισμα, διότι η θυρεοτροπίνη αρχίζει να εκκρίνεται κατά την 13η εβδομάδα.

Η θυροξίνη και η τριιωδοθυρονίνη αρχίζουν και εμφανίζονται με την παραγωγή του κολλοειδούς μετά από διέγερση από τον εμβρυικό υποθάλαμο και την υπόφυση. Επομένως ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει και συνθέτει τις θυρεοειδικές ορμόνες από τη 12η εβδομάδα, στοιχεία απαραίτητα για την φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη του ΚΝΣ και του σκελετικού συστήματος.

## ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΟΡΓΑΝΟ ΙΩΔΙΟ

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ένα ζωτικής σημασίας όργανο το οποίο παράγει και εκκρίνει δύο δραστικές ορμόνες, τη θυροξίνη(Τ4) και την τριιωδοθυρονίνη(Τ3). Επιπλέον παράγει μικρές ποσότητες ανάστροφης τριιωδοθυρονίνης(r T3), η οποία είναι ανενεργή, και από τα παραθυλακιώδη κύτταρα παράγει την καλσιτονίνη.




**Εικόνα 5**. Δομή των θυρεοειδικώνορμονών.

Η θυροξίνη και η τριιωδοθυρονίνη διαφέρουν από τις λοιπές ορμόνες διότι περιέχουν ιώδιο στη σύνθεσή τους.

Το ιώδιο αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδή αδένα και έχει συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους, γεγονός που υποστηρίζεται από διάφορες διαταραχές της λειτουργίας του αδένα που παρουσιάζονται σε περιοχές με πτωχή σε ιώδιο διατροφή. Υπολογίζεται ότι για τη φυσιολογική ορμονοσύνθεση η απαραίτητη ημερήσια πρόσληψη ιωδίου είναι 150μg για τους ενήλικες ενώ κατά την κύηση και τον θηλασμό αυξάνεται σε 200 και 250μg αντιστοίχως.

Το ιώδιο(οργανικό ή ανόργανο) προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής, και στο λεπτό έντερο ανάγεται σε ιόντα ιωδίου (I-), απορροφάται ταχέως και μεταφέρεται μέσω του πλάσματος στο εξωκυττάριο υγρό του θυρεοειδή αδένα. Εκλεκτική πρόσληψη του ιωδίου γίνεται επίσης στους σιελογόνους αδένες, στον γαστρικό βλεννογόνο και στο μητρικό γάλα. Επιπλέον μικρά αλλά ανιχνεύσιμα ποσά ανευρίσκονται στον ιδρώτα και στον εκπνεόμενο αέρα. Επί ημερήσιας πρόσληψης 500μg, η συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό είναι περίπου 150μg. Ο θυρεοειδής αδένας λαμβάνει τα 115μg και από αυτά ένα ποσό περίπου 75μg χρησιμοποιείται για σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και αποθηκεύεται στη θυρεοσφαιρίνη. Το υπόλοιπο επιστρέφει στο εξωκυττάριο υγρό. Συνεπώς, ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί τη δεξαμενή του οργανικού ιωδίου αποθηκεύοντας περίπου 8-10μg, προστατεύοντας τον οργανισμό από το ενδεχόμενο ιωδιοανεπάρκειας. Επιπλέον αποθηκεύει ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών και ιωδιομένων τυροσινών. Ενα ποσό του προσλαμβανόμενου ιωδίου αποβάλλεται από τα κόπρανα(10μg περίπου).

Η νεφρική απέκκριση του ιωδίου κυμαίνεται στα 30-50ml πλάσματος/1min και είναι ανεξάρτητη από το ποσό του ιωδίου στο πλάσμα. Η απέκκριση φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως από τη νεφρική κάθαρση(glomerular filtration). Επομένως ο οργανισμός απαλλάσσεται βραδέως από κάθε περίσσεια ιωδίου και το γεγονός αυτό εξηγεί το μεγάλο εύρος της στάθμης του ιωδίου στο πλάσμα(0,08-0,6μg/100ml).

Η μεγάλη πρόσληψη ιωδίου αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού, αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου και πιθανής νεοπλασίας του θυρεοειδή. Αντίθετα, η μικρή πρόσληψη ιωδίου προκαλεί υποθυρεοειδισμό και βρογχοκήλη.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την σύνθεση και την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, είναι η πραγματοποίηση μιας σειράς βιοσυνθετικών σταδίων. Τα στάδια αυτά περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

Α. Σύνθεση και αποθήκευση της θυρεοσφαιρίνης.

Η θυρεοσφαιρίνη (Tg) αποτελεί το 75% των πρωτεινών του θυρεοειδή. Πρόκειται για μα μεγάλη γλυκοπρωτείνη με ΜΒ 660 kDa, η οποία αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν ένα 19S διμερές. Οι κύριες λειτουργίες της θυρεοσφαιρίνης είναι η προσφορά του πολυπεπτιδικού υποστρώματος για τη σύνθεση των ορμονών και η αποθήκευση του ιωδίου και των ανενεργών μορφών των θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως ως MIT και DIT). Επιπλέον, αποτελεί ένα από τα αυτοαντιγόνα που ευθύνεται για την παθογένεια της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Το γονίδιο της ανθρώπινης θυρεοσφαιρίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8.

Η βιοσύνθεση της θυρεοσφαιρίνης πραγματοποιείται στα ριβοσώματα του κοκκιώδους ενδοπλασματικού δικτύου του θυρεοειδικού κυττάρου. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της θυρεοσφαιρίνης εισέρχονται στον αυλό του κοκκιώδους ενδοπλασματικού δικτύου, όπου υποβάλλονται σε γλυκοξυλίωση, διμερίζονται και στη συνέχεια μεταφέρονται στη συσκευή Golgi όπου υποβάλλονται στην τελική γλυκοξυλίωση και μεταφέρονται μέσα σε κυστίδια προς την κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου. Τα κυστίδια αποβάλλουν το περιεχόμενό τους στην κοιλότητα με εξωκύττωση.

Β. Πρόσληψη του ιωδίου στο θυρεοειδή.

Απαραίτητο βήμα για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αποτελεί η πρόσληψη του ιωδίου από τον εξωκυττάριο χώρο στα θυρεοειδικά κύτταρα. Ο φυσιολογικός θυρεοειδής

αδένας συγκεντρώνει ιώδιο 20-50 φορές περισσότερο από αυτό που κυκλοφορεί στο πλάσμα, ποσό που εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα του ιωδίου και από την κατάσταση του αδένα. Σε έναν υπερθυρεοειδικό ασθενή το ποσό αυτό αυξάνεται.

Η πρόσληψη του ιωδίου γίνεται μέσω μιάς πρωτείνης γνωστής ως συμμεταφορέας νατρίου-ιωδίου(NIS-sodium/iodine symporter). Η πρωτείνη NIS βρίσκεται στην πλαγιοβασική μεμβράνη των θυρεοκυττάρων και μεταφέρει ενεργητικά το ιώδιο στο θυρεοκύτταρο από το εξωκυττάριο υγρό. Η NIS μεταφέρει δυο ιόντα Να+ συμπαρασύροντας και ένα ιόν I- στο θυρεοειδικό κύτταρο. Για την ενεργητική αυτή μεταφορά απαιτείται κατανάλωση κατάλληλης ενέργειας(Na+-K+-ATPάση) η οποία προσφέρεται από τη διαμεμβρανική διαφορά Να+. Η ενεργητική μεταφορά ανταγωνίζεται από ανιόντα όπως τα θειοκυανικά(SCN-), τα υπερχλωρικά ,τα NO3- και τα BrO3-.

Η μεταφορά του ιωδίου από το θυρεοειδικό κύτταρο προς το εσωτερικό του θυλακίου γίνεται με παθητική μεταφορά, διαμέσου μιας διαμεμβρανικής πρωτείνης, της πεντρίνης, που βρίσκεται στην κοίτη της μεμβράνης και μεταφέρει ιώδιο και χλώριο. Το γονίδιο της ανθρώπινης πρωτείνης NIS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού προκαλλούν ελλατωματική μεταφορά του ιωδίου στους ανθρώπους. Η πεντρίνη εκφράζεται από το γονίδιο PDS και εκφράζεται και σε άλλα όργανα όπως οι νεφροί και το έσω ούς(αυτί). Πειραματικά δεδομένα σε knock out ποντίκια δεν ανέδειξαν κάποια θυρεοειδική δυσλειτουργία.

Η TSH διεγείρει την έκφραση του γονιδίου της NIS καθώς και την παραγωγής της πρωτείνης, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει την έκφραση της πεντρίνης. Η δράση της αυτή πραγματοποιείται κυρίως μέσω του συστήματος αδενυλοκυκλάσης(c AMP).

Γ.Οξέωση του ανόργανου ιωδίου και σχηματισμός ιωδοτυροσινών.

Η οξέωση του ανόργανου ιωδίου και η ιωδίωση της θυρεοξύνης πραγματοποιείται στην κορυφαία μεμβράνη του θυλακίου και για να πραγματοποιηθεί απαιτείται η παρουσία του H2O2, του ιωδίου, της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) και της θυρεοσφαιρίνης.

Το ανόργανο ιώδιο οξειδώνεται από την θυρεοειδική υπεροξειδάση και από το H2O2 και μετατρέπεται σε μεταλλικό ιώδιο. Με την οξέωση δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες ιωδίου οι οποίες ενώνονται με τις τυροσίνες της θυρεοσφαιρίνης υπό τη δράση της TPO σχηματίζοντας με αυτό τον τρόπο μονοιωδοτυροσίνες (MIT). Περαιτέρω δράση μεταξύ των ελεύθερων ριζών ιωδίου και MIT δημιουργείται η διιωδοτυροσίνη (DIT).

Το ιώδιο συνδεδεμένο πλέον με τις τυροσίνες βρίσκεται σε οργανική μορφή (οργανικό ιώδιο).

Δ.Σχηματισμός των θυρεοειδικών ορμονών.

Τελικό στάδιο στη σύνθεση των ορμονών είναι η σύζευξη δύο ιωδοτυροσινών υπό τη δράση της TPO. Αυτό πραγματοποιείται είτε μέσα στο ίδιο μόριο της θυρεοσφαιρίνης είτε μεταξύ γειτονικών ιωδοτυροσινών. Ετσι, με δύο μόρια DIT σχηματίζεται η τετραιωδοθυρονίνη (T4) ή θυροξίνη και από ένα μόριο MIT και ένα μόριο DIT σχηματίζεται η τριωδοθυρονίνη (T3).

Το ποσό και η αναλογία παραγωγής T3 και T4 εξαρτάται από το βαθμό ιωδίωσης Tg.

Σε μεγάλη ανεπάρκεια ιωδίου η σύνθεση των ορμονών είναι μειωμένη, η παραγωγή της T3 σχετικά αυξημένη (T3/T4=0.5) ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες η αναλογία τους αποκαθίσταται (T3/T4=0,7).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες βρίσκονται αποθηκευμένες στο κολλοειδές του θυρεοειδικού κυττάρου αποτελόντας δομικά στοιχεία της θυρεοσφαιρίνης. Η έκκριση των

θυρεοειδικών ορμονών προυποθέτει την επαναρρόφηση της Tg εντός των θυρεοειδικών κυττάρων και την λυσοσωματική αποδόμησή της. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται υπό τη δράση της TSH, όπου διεγείρει την έναρξη της μακροπινοκύττωσης (macropinocytosis) και τη δημιουργία προεκτάσεων της κορυφαίας μεμβράνης σε μορφή ψευδοποδίων όπου περιβάλλουν και εκλύουν σταγονίδια κολλοειδούς στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα σταγονίδια κολλοειδούς στη συνέχεια μεταφέρονται στα λυσοσώματα όπου πραγματοποιείται η υδρόλυση της θυρεοσφαιρίνης από πρωτεάσες, συγκεκριμένα τις ενδοπεπτιδάσες κατεψίνες B,L,D και από εξωπεπτιδάσες, και η αποδόμησή της, ελευθερώνοντας έτσι τις θυρεοειδικές ορμόνες οι οποίες εξέρχονται στην κυκλοφορία μαζί με μικρές ποσότητες DIM, MIT, ιωδίου και θυρεοσφαιρίνης.

Το μεγαλύτερο ποσό των ιωδοτυροσινών παραμένουν μέσα στο κύτταρο όπου αποιωδιώνονται.

## ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Μετά την αποικοδόμηση της Tg, οι θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4 πρέπει να εξέλθουν από τα λυσοσώματα στο κυτταρόπλασμα και από το κυτταρόπλασμα στην κυκλοφορία από την πλαγιοβασική μεμβράνη του θυρεοκυττάρου. Για δεκαετίες θεωρούσαν ότι αυτό πραγματοποιείται μέσω απλής διάχυσης. Πλέον υπάρχουν αρκετές θεωρίες οπού βασίζονται στο γεγονός ότι οι T3 και T4 είναι λιποφυλικά στοιχεία με φορτία(charges) και στις δύο άκρες τους. Πιθανόν λοιπόν, για τη μεταφορά τους σε περιφερικούς ιστούς και για την έξοδό τους από το θυρεοκύτταρο να διαμεσολαβούν μεμβρανικοί μεταφορείς.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η ημερήσια έκκριση της T4 είναι 85-95 μg/24h, της T3 5-8μg/24h και της r T3 1-1,5μg/24h. Η T4 αποτελεί το κυριότερο παράγωγο έκκρισης του θυρεοειδούς. Το 84% περίπου της T4 που εκκρίνεται από τον θυρεοειδή υπόκειται σε 5`- και 5- αποιωδίωση και μετατρέπεται αντίστοιχα σε T4 και στην ανενεργό μορφή r T3

στους περιφερικούς ιστούς. Η ενδοθυρεοειδική παραγωγή Τ3 είναι ελάχιστη, αλλά αυξάνεται σημαντικά σε καταστάσεις σοβαρής ιωδοπενίας.

Μετά την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, μόνο ένα μικρό ποσοστό παραμένει ελεύθερο (0,03% της συνολικής Τ4 και 0,3 της συνολικής Τ3). Το μεγαλύτερο πασοστό αυτών δεσμεύεται στην κυκλοφορία από ειδικές πρωτείνες του ορού, την TBG (thyroxine binding protein) και την TBPA (thyroxine binding prealbumine). Η συνδεδεμένη μορφή των ορμονών τους προσδίδει διάφορες ιδιότητες. Παραμένουν ανενεργείς για όσο διάστημα είναι δεσμευμένες, γίνονται περισσότερο ευδιάλυτες, δεν διαπερνούν τους νεφρούς, δεν καταβολίζονται εύκολα και αποτελούν μια αποθήκη θυρεοειδικών ορμονών διθέδιμη σε κάθε σημείο του οργανισμού. Οι ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες είναι αυτές που εισέρχονται στα κύτταρα σε διάφορους ιστούς και πραγματοποιούν τη βιολογική τους δράση.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η έκκριση και η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται κυρίως από τον υποθαλαμουποφυσιακό άξονα TRH-TSH. Η TRH (thyrotropine releasing hormone) ή αλλιώς εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης είναι ένα τριπεπτίδιο που παράγεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και φτάνει στην υπόφυση μέσω του πυλαίου συστήματος. Η TRH εκκρίνεται κατά ώσεις σε ελάχιστες ποσότητες και η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι πολύ μικρή καθώς ο χρόνος ημίσιας ζωής της είναι πολύ μικρός (5-6 λεπτά) και καταβολίζεται ταχέως. Η TRH προκαλεί τη διέγερση της σύνθεσης και της έκκρισης της TSH καθώς και της προλακτίνης. Η διεγερτική δράση της πάνω στην TSH αναστέλλεται από τη σωματοστατίνη και την ντοπαμίνη, ενώ αντιθέτως αυτή δε φαίνεται να αναστέλλει τη διέγερση της προλακτίνης. Επίσης, η Τ3 και η Τ4

αναστέλλουν την έκκριση της TRH. Υπολογίζεται ότι ένα μόριο TRH προκαλεί μέσω της TSH την παραγωγή 100000 μορίων θυροξίνης.

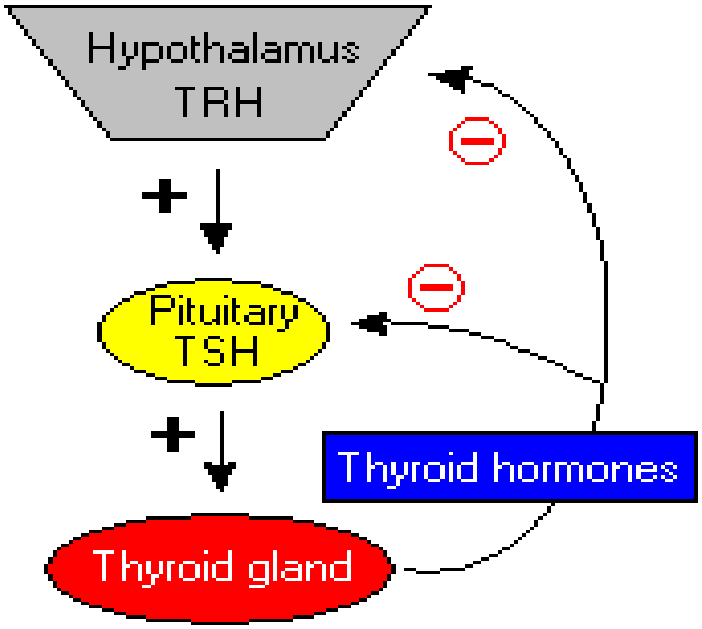
Η TSH ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη είναι μια γλυκοπρωτείνη μεγάλου μοριακού βάρους, η οποία παράγεται στα θυρεοειδοτρόφα κύτταρα της αδενουπόφυσης. Αποτελείται από δύο υποομάδες (subunits), την α-υποομάδα και την β-υποομάδα. Η α-υποομάδα είναι κοινή και για άλλες ορμόνες που παράγονται στην αδενουπόφυση όπως οι γοναδοτροπίνες FSH και LH (luteinizing hormone) και hCG (χοριακή γοναδοτροπίνη).

Η β-υποομάδα είναι διαφορετική και έχει διαφορετικές βιολογικές και ανοσολογικές ιδιότητες σε κάθε ορμόνη. Υπό την επίδραση της TRH, η TSH εκκρίνεται και αυτή κατά ώσεις και εμφανίζει ημερονύκτιο ρυθμό έκκρισης με μεγαλύτερη εκκριτική δραστηριότητα κατά τις βραδινές ώρες, ενώ είναι ανεξάρτητη από τον ύπνο. Ο χρόνος ημίσιας ζωής της είναι 70 λεπτά περίπου.

Η δράση της TSH πραγματοποιείται μέσω του υποδοχέα της (TSHr) με τον οποίο συνδέεται. Πρόκειται για έναν υποδοχέα με 7 ενδομεμβρανικές περιοχές ο οποίος συνδέεται με την πρωτείνη G. Γονιδιακές μεταλλάξεις του TSHr έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδή είτε υπό τη μορφή του υποθυρεοειδισμού είτε με αυτή του υπερθυρεοειδισμού. Σε αυτοάνοσα τοξικά αδενώματα και σε συγγενή οικογενειακό υπερθυρεοειδισμό έχουν βρεθεί μεταλλάξεις του υποδοχέα που προκαλλούν την αυτόνομη δραστηριοποίησή του με επακόλουθο την υπερέκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Ενα πλήθος θυρεοειδικών γονιδίων συμπεριλαμβανομένων των NIS, Tg και TPO, ενεργοποιούν την TSH προκαλλόντας τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα και η συγκέντρωση του ιωδίου στο πλάσμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα αυτορρύθμισης των θυρεοειδικών κυττάρων.

Τα θυρεοειδικά κύτταρα σε περιπτώσεις ιωδοπενίας, αντιρροπιστικά υπερπαράγουν T3 έναντι της T4. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις περίσσειας ιωδίου στον οργανισμό

αναστέλλεται η μεταφορά του ιωδίου ενδοκυτταρικά με αποτέλεσμα την φυσιολογική παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Επιπρόσθετα, οι Τ3 και Τ4 ασκούν δράση στην υποθαλαμική TRH και την υποφυσιακή TSH αναστέλλονταςτην έκκρισή τους.Συνεπώς, η έκκριση των ορμονών παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα μέσω της παλλίνδρομης ρύθμισης των θυρεοειδικών ορμονών.




**Εικόνα 6**. Σχηματική παράσταση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα TRH-TSH.

## ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν δράση σε ένα πλήθος ενδοκυτταρικών στόχων. Η πρωταρχική δράση τους όμως είναι η ρύθμιση της μεταγραφής σε στοχευμένα γονίδια. Μελέτες ανέδειξαν ότι στη γενομική δράση των θυρεοειδικών ορμονών διαμεσολαβούν οι πυρηνικοί θυρεοειδικοί υποδοχείς TRS (thyroid receptors), οι οποίοι λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες.

Οι θυρεοειδικοί υποδοχείς ανήκουν σε μια μεγάλη υπεροικογένεια πυρηνικών υποδοχέων, η οποία περιλαμβάνει τους υποδοχείς των στεροειδικών ορμονών, της βιταμίνης D, του ρετινοϊκού οξέος, καθώς επίσης και «ορφανούς» πυρηνικούς υποδοχείς, οι λειτουργίες των οποίων είναι ακόμα άγνωστες.

Οι θυρεοειδικοί υποδοχείς είναι δύο, ο TRα και ο TRβ και κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα, τα χρωμοσώματα 17 και 3 αντίστοιχα. Επιπλέον, ώς αποτέλεσμα του εναλλακτικού ματίσματος, τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν προιόντα ισομορφές των υποδοχέων. Επομένως, το γονίδιο του TRα κωδικοποιεί τον υποδοχέα του TRα1 καθώς επίσης και του TRα2 και TRα3. Αυτές οι ισομορφές διαφέρουν από τον TRα1 στο μήκος και στην αλληλουχία των αμινοξέων του καρβοξυτελικού άκρου. Επιπρόσθετα, δεν ενεργοποιούνται μετά από σύνδεση με την Τ3, αντιθέτως αναστέλλουν τη μεταγραφή.

Το γονίδιο του TRβ κωδικοποιεί τρείς ισομορφές Τ4, τις TRβ1, TRβ2 και TRβ3. Αυτές οι ισομορφές παρουσιάζουν μεγάλη ομολογία στην αλληλουχία τόσο στην περιοχή πρόσδεσης του DNA όσο και στην περιοχή πρόσδεσης με την Τ3, αλλά διαφέρουν στο μήκος και στην αμινοτελική περιοχή A/B. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί Δ ισομορφές του υποδοχέα. Οι TRΔα1, TRΔα2 και TRΔα3 ισομορφές στις οποίες απουσιάζουν είτε αμινοτελικά είτε καρβοξυτελικά τμήματα του υποδοχέα και κυρίως έχουν αρνητική δράση στη μεταγραφή. Οι θυρεοειδικοί υποδοχείς (TRs) παρουσιάζουν παρόμοια δομή με τους

υπόλοιπους υποδοχείς της υπεροικογένειας όπου ανήκουν. Αποτελούνται από μια κεντρική περιοχή πρόσδεσης του DNA (DNA binding domain), η οποία είναι κοινή για όλους τους πυρηνικούς υποδοχείς και αποτελείται από δύο δακτυλίους ψευδαργύρου (“zinc fingers) και από μια περιοχή καρβοξυτελικού άκρου (LBD: ligand binding domain).

Επίσης, η δομή του TRs αποτελείται από μια αμινοτελική περιοχή η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση της μεταγραφής και η αλληλουχία της ποικίλει μεταξύ των ισομορφών.

Η περιοχή πρόσδεσης (LBD) παρουσιάζει μεγάλη ομολογία μεταξύ των ισομορφών και έχει κύριο λόγο την πρόσδεση με τις θυρεοειδικές ορμόνες. Ο ρόλος της όμως είναι κρίσιμος επιπλέον στο διμερισμό των TRs προκειμένου τα ομοδιμερή να συνδεθούν με τα TREs (thyroid hormone response elements) των γονιδίων στόχων. Επιπλέον, αλληλεπιδρά με συνρυθμιστικές πρωτείνες του υποδοχέα, συνενεργοποιητές ή/και συνκατασταλτές της μεταγραφικής δραστηριότητας. Μελέτες στη δομή της περιοχής LBD έδειξαν ότι η πρόσδεσή της με την T3 έχει ως αποτέλεσμα δραματικές αλλαγές στη δομή, που διευκολύνουν την αποσύνδεση των συνκατασταλτών και τη σύνδεση των συνενεργοποιητών.

Η ιστική κατανομή των ισομορφών των θυρεοειδικών υποδοχέων ποικίλει ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξης και τον ιστό. Ο κύριος τύπος θυρεοειδικού υποδοχέα στον εγκέφαλο (πλην της υπόφυσης), στην καρδιά και στα οστά είναι ο TRα ενώ στο θυρεοειδή ο TRβ. Ο TRα1 εκφράζεται σε όλα τα στάδια της εμβρυικής ζωής, ενώ ο TRβ εκφράζεται κατά τα τελευταία στάδια. Κατά την ενήλικο ζωή ο TRβ1 εκφράζεται κυρίως στους νεφρούς, στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στην καρδιά και στο θυρεοειδή, ενώ σε λιγότερα επίπεδα στους πνεύμονες, στους σκελετικούς μύες και στον σπλήνα. Ο TRβ2 εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο, στον αμφιβληστροειδή και στο έσω ούς. Ο TRβ2 υπερέχει στην υπόφυση από τις άλλες ισομορφές. Οι TRα1 και TRα2 εκφράζονται σε

υψηλά επίπεδα στον εγκέφαλο και σε μικρότερα επίπεδα στους σκελετικούς μύες, στον λιπώδη ιστό, στους νεφρούς, στην καρδιά, στους πνεύμονες και στο ήπαρ.

ΓΕΝΩΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η μεταγραφική δραστηριότητα και συνεπώς η δράση των θυρεοειδικών ορμονών αρχίζει με τη σύνδεσή τους με τους θυρεοειδικούς υποδοχείς (TRs). Από τις θυρεοειδικές ορμόνες, η T3 είναι εκείνη που συνδέεται κυρίως με τους TRs, η οποία εισέρχεται στο κύτταρο από την κυκλοφορία ή προέρχεται από την ενδοκυττάρια μετατροπή της T4 σε T3 μέσω της επίδρασης των αποιωδινασών.

Η σύνδεση του TR με την T3 προκαλεί την απελευθέρωση των συνκατασταλτών και τη στρατολόγηση συνεργοποιητικών πρωτεϊνών. Οι συνδεδεμένοι TRs αλληλεπιδρούν με συνεργοποιητικούς παράγοντες, οι κυριότεροι των οποίων είναι ο SRC1 (steroid receptor co-activator 1), ο TRAM1(thyroid receptor activator molecule 1), ο CBP/p300 (CREB binding protein/p300) και ο DRIPs (vitamin D receptor interacting protein).

Οι μη συνδεδεμένοι TRs αναστέλλουν τη μεταγραφή των γονιδίων που ρυθμίζουν θετικά οι θυρεοειδικές ορμόνες, αλληλεπιδρώντας με τρεις γνωστούς συνκαταστολείς, το NCoR (nuclear receptor co-repressor), το SMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors) και το alien.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι δύναται να συμβεί και το αντίθετο,δηλαδή οι μη συνδεδεμένοι TRs να διεγείρουν τη μεταγραφή των γονιδίων στόχων, ενώ οι δεσμευμένοι να την αναστέλλουν.

Η αλληλεπίδραση των TRs με τα διάφορα μόρια συνεργοποιητών και συνκατασταλτών, αλλά και με άλλους ειδικούς κυτταρικούς μεταγραφικούς παράγοντες, έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές της ακετυλίωσης των ιστονών της χρωματίνης που καθορίζουν τη μεταγραφική δραστηριότητα και συνεπώς τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών.

### ΜΗ ΓΕΝΩΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών επιτυγχάνονται κυρίως μέσω της σύνδεσης με τους πυρηνικούς υποδοχείς τους. Επιπρόσθετα όμως υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι θυρεοειδικές ορμόνες δρούν ταχέως χωρίς να εμπλέκουν τους πυρηνικούς υποδοχείς (TRs). Αυτό πραγματοποιείται μέσω σύνδεσης της Τ4 με υποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Επιπλέον, είναι πλέον γνωστό ότι οι θυρεοειδικοί υποδοχείς μπορεί να βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και να διαμεσολαβούν στις ταχείες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών.Επομένως, η σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών με διάφορους κυτταροπλασματικούς και μεμβρανικούς υποδοχείς οι οποίοι στοχεύουν μεταξύ άλλων και σε διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, μπορεί να επηρεάσει και τη μεταγραφή.

## ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

### ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των οστών. Στα παιδιά ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί χαμηλό ύψος και καθυστερημένο «κλείσιμο» των επιφύσεων. Βιοχημικές μελέτες έδειξαν ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορούν να δράσουν στην έκφραση διαφόρων οστικών δεικτών στον ορό αντανακλώντας τις αλλαγές στον οστικό σχηματισμό και στην οστική επαναρρόφηση.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την αλκαλική φωσφατάση και την οστεοκαλσίνη στους οστεοβλάστες. Επιπρόσθετα, δείκτες των οστεοκλαστών, όπως η ουρική υδροξυπρολίνη και η ουρική πυριδίνη, αυξάνονται σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς. Αυτές οι παρατηρήσεις συνηγορούν στο ότι η δραστηριότητα και των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών διεγείρονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες.

Επιπλέον, σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί αυξημένη ασβεστοποίηση και αυξημένος σχηματισμός σε συνδιασμό με αυξημένη οστική επαναρρόφηση, ενώ η χρονική διάρκεια της οστικής ανακατασκευής μειώνεται. Τα παραπάνω έχουν ώς αποτέλεσμα οστά με μειωμένο πάχος και αυξημένο πορώδες, γεγονός που οδηγεί σε οστεοπόρωση και συχνά κατάγματα. Αντίθετα στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς η διάρκεια της οστεοκλαστικής απορρόφησης διπλασιάζεται ενώ η διάρκεια του οστεοβλαστικού σχηματισμού παρατείνεται, με αποτέλεσμα το χαμηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής.

ΚΑΡΔΙΑ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μειώνουν την αγγειακή αντίσταση, αυξάνουν τον όγκο αίματος και έχουν ινότροπη και χρονότροπη δράση στην καρδιακή λειτουργία. Ο συνδιασμός των παραπάνω δράσεων έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη καρδιακή παροχή (output). Σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς οι πιο συχνές διαταραχές που εμφανίζονται είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ο κολπικός πτερυγισμός και η κολπική μαρμαρυγή. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται ο α` βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η βράχυνση του Q-T διαστήματος και διάφορες μη ειδικές διαταραχές του κύματος Τ. Σύμφωνα δε με πρόσφατες μελέτες, ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός αποτελεί νέο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται συχνά με φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παράταση του Q-T διαστήματος, χαμηλά QRS συμπλέγματα και μείωση ή αναστροφή του Τ κύματος. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ο υποθυρεοειδισμός αυξάνει πρισσότερο τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου παρά των αρρυθμιών.

Οι προαναφερθέντες αλλαγές της καρδιακής λειτουργίας από τις θυρεοειδικές ορμόνες εξαρτώνται από την ρύθμιση των γονιδίων στόχων μέσα στον καρδιακό ιστό και από έμμεση δράση λόγω αιμοδυναμικών αλλαγών από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Οι

θυρεοειδικές ορμόνες ενισχύουν τη συνολική πρωτεινοσύνθεση της καρδιάς. Επιπλέον, ρυθμίζουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων πρωτεινών, οι οποίες έχουν σημαντικό ρόλο στην καρδιακή λειτουργία. Τέτοιες πρωτείνες αποτελούν οι βαριάς αλύσου μυοσίνη α (MHCα) και β (MHCβ). Επιπλέον ο ρυθμός της διαστολικής χάλασης σχετίζεται με τη συγκέντρωση των διαύλων ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA2).

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στη λειτουργία του λιπώδη ιστού, επάγοντας τη διαδικασία της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Συγκεκριμένα φαίνεται πως η Τ3 έχει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της βασικής κατανάλωσης οξυγόνου, στην αποθήκευση του λίπους, στην λιπογένεση καθώς και στη λιπόλυση. Επιπλέον θερμογένεση διεγείρεται σε καταστάσεις έκθεσης στο κρύο και στην υπερφαγία, η οποία εξαρτάται από τη δράση της Τ3. Σε καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού παρατηρείται απώλεια λιπώδους ιστού, ενώ σε καταστάσεις υποθυρεοειδισμού αποθήκευση λιπώδους ιστού.

Επιπρόσθετα, οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν πολλαπλές δράσεις στην λειτουργία του ήπατος, όσον αφορά στη ρύθμιση της λιπογένεσης και της λιπόλυσης, επηρρεάζοντας τη μεταγραφή γονιδίων που εκφράζονται στο ήπαρ. Ο υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί από χρόνια με την υπερχοληστεριναιμία με αυξημένες τιμές συγκέντρωσης της LDH χοληστερόλης.

ΚΝΣ

Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών στην ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά την εμβρυική ζωή και μετά τη γέννηση. Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός, είτε λόγω έλλειψης ιωδίου είτε γονιδιακών αιτιών, συνεπάγεται νοητική υστέρηση και διάφορες νευρολογικές διαταραχές. Σε

έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών στη νεογνική ζωή παρατηρείται μειωμένη ανάπτυξη τόσο του άξονα όσο και των δενδριτών του νευρώνα στον εγκεφαλικό φλοιό, στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα. Επιπλέον στην παρεγκεφαλίδα παρατηρείται καθυστερημένη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων. Η έγκαιρη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών κατά την κύηση μπορεί να ανατάξει την καθυστέρηση της εγκεφαλικής ανάπτυξης. Στον υποθάλαμο και στην υπόφυση οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν αρνητική δράση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή και έκκριση των TRH και της TSH αντίστοιχα. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί έλλειψη της αυξητικής ορμόνης (GH) σε υποθυρεοειδικούς επίμυες.

## ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα εμφανίζονται είτε με την μορφή της υπερλειτουργίας, είτε με την μορφή υπολειτουργίας, δημιουργώντας αντίστοιχα καταστάσεις γνωστές ως υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός αντίστοιχα.

Η απλή βρογχοκήλη είμαι κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία του αδένα χωρίς όμως να επιφέρει συνέπειες στην έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών.

Επιπλέον καταστάσεως δυσλειτουργίας που δικαιολογούνται από μη ειδικές φλεγμονές, γνωστές ως θυρεοειδιτίδες. Επίσης ο καρκίνος του θυρεοειδή προκαλεί διαταραχές της έκκρισης των ορμονών.

Συνοπτικά οι δυσλειτουργίες του αδένα είναι οι παρακάτω:

1) Ο Υποθυρεοειδισμός, όπου εμφανίζεται όταν η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στον οργανισμό μειώνεται. Αυτό μπορεί να γίνεται είτε λόγω καταστροφής του αδένα, θυρεογενής ή πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός, είτε λόγω αναστολής της διέγερσης των ορμονών από την υπόφυση, υποφυσιογενής ή δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός.

2) Ο Υπερθυρεοειδισμός, όπου εμφανίζεται λόγω της υπερπαραγωγής των ορμονών.

Διαχωρίζεται σε: *α)* νόσο Basedow ή Graves ή διάχυτη τοξική βρογχοκήλη όπου παρουσιάζεται υπερλειτουργία και υπερέκκριση ολόκληρου του αδένα. *β)* Το αυτόνομο τοξικό αδένωμα (ή σπάνια πολλαπλά), το οποίο παράγει και εκκρίνει ορμόνες χωρίς να υπακούει στα ανασταλτικά ή διεγερτικά ερεθίσματα.

3)Απλή ή μη τοξική βρογχοκήλη αναφέρεται σε κάθε διόγκωση του θυρεοειδή, η οποία όμως δεν συνοδεύεται από διαταραχές της έκκρισης των ορμονών. Η διόγκωση αυτή είναι κυρίως αντιρροπιστική υπερπλασία και το κυριότερο αίτιο της , είναι η ελλιπής πρόσληψη ιωδίου με τις τροφές.

4)Οι θυρεοειδιτίδες οι οποίες διακρίνονται σε :

*α*. Υποξεία θυρεοειδίτιδα(De Quervain) . Πιθανώς εμφανίζεται λόγω μη ειδικής επίδρασης σε ποικίλους ιούς, σπάνια προκαλεί υποθυρεοειδισμό.

*β*. Λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα (νόσος Hashimoto). Η πιο συχνή μορφή θυρεοειδίτιδας και πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού. Θεωρείται τυπική αυτοάνοση νόσος.

*γ*. Διηθητική θυρεοειδίτιδα (Riedel). Αγνωστης αιτιολογίας και εξαιρετικά σπάνια μορφή θυρεοειδίτιδας, η οποία χαρακτηρίζεται από την διήθηση του αδένα με πυκνό ινώδη ιστό.

*δ*. Καρκίνος του θυρεοειδή αδένα. Αναλόγως του ιστολογικού του, τύπου διακρίνεται σε θηλώδες, θηλακιώδες, αμετάπλαστο και σε μυελογενές. Αναλόγως του είδους του καρκίνου, εξαρτάται η εξέλιξη και η πρόγνωση καθώς και η βιολογική συμπεριφορά του.

Στην παρούσα εργασία θα αναλυθεί ένα είδος ήπιας μορφής υποθυρεοειδισμού, το οποίο όμως δεν δίνει σημαντική έως καθόλου συμπτωματολογία και είναι γνωστό ως Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

### ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ως υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίζεται η κατάσταση εκείνη, όπου ανευρίσκεται υψηλή τιμή συγκέντρωσης της TSH με φυσιολογικές τιμές της ελεύθερης θυροξίνης (FT4) και της T3. Οι ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό δεν έχουν σημεία ή συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς. Επομένως, πρόκειται για μία εργαστηριακή διάγνωση. Ασθενείς στους οποίους ανευρίσκονται τέτοιες τιμές, με γνωστό ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς, που λαμβάνουν ήδη αγωγή με λεβοθυροξίνη ή ασθενείς που αναρρώνουν από σοβαρές ασθένειες είτε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με σκευάσματα γνωστά ότι επηρεάζουν τις θυρεοειδικές μετρήσεις, θα πρέπει να εξαιρούνται από τη διάγνωση αυτή.

Ωστόσο, δεν είναι τόσο απλό να διεγνωσθεί με ακρίβεια ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός. Αυτό γιατί, οι τιμές της TSH στον υγιή πληθυσμό φαίνεται πως έχουν μια ασύμμετρη κατανομή, καθώς επίσης επηρεάζονται από την ηλικία ή το φύλο. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία, οι φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης της TSH και ιδίως το ανώτερο φυσιολογικό της όριο, ποικίλλουν. Πολλοί είναι οι συγγραφείς που προτείνουν ως ανώτατο φυσιολογικό όριο της TSH να είναι 2.5 mIU/L, αλλά η πρόταση αυτή δέχθηκε σημαντική κριτική καθώς με αυτή την τιμή σημαντικό ποσοστό ασθενών θα διαγνωσθούν με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό χωρίς σημαντική θεραπευτική αξία.

Ιδιαίτερα λόγω του γεγονότος ότι σε ασθενείς άνω των 80 ετών έχει βρεθεί ότι οι ανώτατες φυσιολογικές τιμές της TSH κυμαίνονται περίπου στα 7.5 mIU/L, πολλά προβλήματα θα δημιουργούνταν με βάση τις σημαντικές βιολογικές διαφορές στις τιμές της TSH. Επιπλέον λόγος που έχει προταθεί να μειωθεί το ανώτατο όριο της TSH, αποτελεί το γεγονός ότι σε τιμές TSH μεταξύ 3.0– 5.0 mIU/L έχουν ανιχνευθεί υψηλότερα

επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και υψηλότερος κίνδυνος στην εξέλιξη κλινικού υποθυρεοειδισμού. Παρά ταύτα όμως, δεν φαίνεται να υπάρχει όφελος στη θεραπεία αυτών των τιμών με λεβοθυροξίνη.

Πλέον, οι τιμές αναφοράς της TSH στην οποία στηρίζεται η διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αποδεκτές κατόπιν μιας μεγάλης επιδημιολογικής έρευνας στην Αμερική. Συγκεκριμένα η Τρίτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) εξέτασε τις τιμές συγκέντρωσης της TSH σε ένα υποσύνολο ελευθέρου νόσου πληθυσμού, 13.344 ατόμων στο σύνολο.

Το σύνολο αυτών των ατόμων αποτελούταν από άτομα ελεύθερα νόσου, ηλικίας από 12 ετών και άνω και με εξαίρεση τις εγκύους και άτομα που λάμβαναν οιστρογόνα, ανδρογόνα ή λίθιο, καθώς και εκείνα με ανιχνεύσιμα anti-TPO (αντισώματα έναντι θυρεοειδικής υπεροξειδάσης) ή με εργαστηριακές ενδείξεις υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού. Σε αυτόν τον επιλεγμένο πληθυσμό, οι τιμές αναφοράς της συγκέντρωσης της TSH ήταν από 0.45 – 4.12 mIU/L και η μέση συγκέντρωση TSH ήταν 1.4. mIU/L. Το εύρος τιμών αναφοράς διέφερε σε συνάρτηση με την ηλικία, το φύλο και την εθνότητα, αλλά επειδή οι διαφορές αυτές είναι σχετικά μικρές, δε θεωρήθηκε απαραίτητο να προσαρμόζεται το εύρος αναφοράς για αυτούς τους παράγοντες στην κλινική πράξη.

Δεδομένου όλων των παραπάνω, οι τιμές αναφοράς της φυσιολογικής συγκέντρωσης της TSH στον ορό, ορίζεται από 0.45–4.5 mIU/L και τιμές άνω του 4.5 mIU/L θεωρούνται ως ενδεικτικές υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, εφόσον φυσικά συνοδεύονται από φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης FT4 και T3.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού τεθεί η βιοχημική διάγνωση, να δημιουργηθεί μια νοσολογική διάγνωση που θα εξακριβώσει ποια κατάσταση είναι υπεύθυνη για την αυξημένη TSH. Οι πιο συχνές αιτίες είναι η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ( νόσος του Hashimoto), προηγούμενη θεραπεία με 131I ή θυρεοειδεκτομή και η ακατάλληλη

δοσολογία αντιθυρεοειδικών φαρμάκων. Επιπλέον, σε νεότερες ηλικίες, έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της TSH.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στις ΗΠΑ υπολογίζεται περίπου 4%-8.5%, στον ενήλικο πληθυσμό χωρίς γνωστή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Η συχνότητα αυτή αυξάνει με την ηλικία και σε γυναίκες άνω των 60 ετών παρουσιάζεται σε ποσοστό 20%, ενώ αντίθετα στον αντρικό πληθυσμό άνω των 65 ετών, η συχνότητα πλησιάζει το 20% αλλά όχι σε όλες τις μελέτες. Ο επιπολασμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στους έγχρωμους, ανέρχεται στο 1/3 των λευκών ατόμων. Ενώ σε περιοχές με χαμηλή πρόσληψη ιωδίου από τη διατροφή, αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης. Επιπλέον, σε κλασική μελέτη που διενεργήθηκε στην Αγγλία ( κομητεία Whickham ) ο επιπολασμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού ήταν 75 ανά 1000 γυναίκες κ 28 ανά 1000 άνδρες.

Άτομα με ιστορικό ΣΔ τύπου 1, οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδοπάθειας ή με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου του τραχήλου ή της κεφαλής όπου υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν κάποια στιγμή υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στις γυναίκες, σε σχέση με τους άνδρες, αλλά και στους γηραιότερους σε σχέση με νεότερα άτομα, φαίνεται να σχετίζεται με την μεγαλύτερη εμφάνιση των antiTPO και antiTg στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους.

## ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η φυσική εξέλιξη του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού έχει μελετηθεί σε πολλαπλές έρευνες και παραμένει ακόμα δύσκολο να προβλευθεί αν τα αυξημένα επίπεδα της TSH θα υποστρέψουν αυτόματα εντός φυσιολογικών ορίων ή θα παραμείνουν σταθερά ή θα αυξηθούν σε ακόμα μεγαλύτερες τιμές με αποτέλεμα την εμφάνιση κλινικού

υποθυρεοειδισμού. Είναι γενικώς αποδεκτό όμως, ότι όσο υψηλότερη είναι η τιμή της TSH αρχικά, τόσο αυξάνει και ο κίνδυνος μετάπτωσης σε κλινικό υποθυρεοειδισμό. Επιπλέον, η παρουσία αυξημένων τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ενισχύει τον κίνδυνο αυτό.

Η αυτόματη επαναφορά της αυξημένης τιμής TSH εντός φυσιολογικών επιπέδων, έχει περιγραφεί σε πολλές μελέτες, αλλά η συχνότητα ομαλοποίησης της διαφέρει σημαντικά μεταξύ των μελετών και κυμαίνεται από 4% έως 52%. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το γεγονός παίζουν αρκετοί λόγοι και στηρίζονται στις διαφορές κυρίως μεταξύ των ερευνών, όπως είναι η ετερογένεια του πληθυσμού κυρίως σε ηλικίες, καθώς και η χρονική διάρκεια της παρακολούθησης ( follow-up ) που κυμαίνεται από 6-60 μήνες.

Η εξέλιξη του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε κλινικό υποθυρεοειδισμό κυμαίνεται από 7.8% - 17.8% στις διάφορες μελέτες. Σύμφωνα με την μέθοδο Kaplan-Meier, υπολογίζεται ότι οι γυναίκες με αρχικές τιμές συγκέντρωσης TSH 4-6, >6-12 και >12 mIU/L έχουν αντίστοιχα 0%, 42.8% και 76.9% πιθανότητες επίπτωσης σε κλινικό υποθυρεοειδισμό. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος επίπτωσης σε κλινικό υποθυρεοεδισμό ενισχύεται σε ασθενείς με υψηλές τιμές τίτλων αντισωμάτων ( 58.5% έναντι 23.2% ). Γενικά, υπολογίζεται ότι το 2%-5% των διεγνωσθέντων με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό θα εμφανίσουν κλινικό υποθυρεοειδισμό ετησίως.

## ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

Πολλές μελέτες συσχετίζουν την καρδιακή δυσλειτουργία με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Συγκεκριμένα σε πολλές από αυτές αναφέρεται μικρή μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, η οποία ανιχνεύεται με ηχοκαρδιογραφία Doppler. Επιπλέον, μέσω της μαγνητικής καρδιογραφίας ανευρέθηκε σημαντική μείωση του προφορτίου (τελοδιαστολικός όγκος) και ταυτόχρονα σημαντική αύξηση του μεταφορτίου με αποτέλεσμα την καρδιακή δυσλειτουργία. Γενικώς ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συσχετίζεται στις μελέτες κυρίως με την μειωμένη

διασταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, με την αργή χάλαση του μυοκαρδίου και τη μειωμένη πλήρωση της δεξιάς κοιλίας.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα όπως η στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου και της αορτικής αθηρωσκλήρωσης. Επιπλέον σε πολλές μελέτες έχει ανευρεθεί υψηλή επίπτωση της διαστολικής υπέρτασης. Γεγονός που εξηγείται όπως και η αρτηριακή υπέρταση στον κλινικό υποθυρεοειδισμό και οφείλεται στην αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση, στην αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία και στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έχουν μεγαλύτερη πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα (intima media) της καρωτίδας. Οι παρατηρούμενες αυτές αγγειακές μεταβολές, δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου.

Η αύξηση της ολικής και της LDL χοληστερόλης, στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες. Σε κάποιες από αυτές αναφέρεται ότι οι τιμές συγκέντρωσης TSH άνω των 5.5 mIU/L συσχετίζονται με μια αύξηση της ολικής χοληστερόλης στον ορό κατά 0.23 mmol/lt και μια αύξηση της TSH κατά 1mIU/L συνδυάζεται με μια αύξηση της χοληστερόλης στον ορό κατά 0.09mmol/l στις γυναίκες και 0.16 mmol/lt στους άνδρες. Σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες με TSH > 5.5 mIU/L, η τιμή της LDL χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερη κατά 13% και αυτή της HDL κατά 12% σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικές τιμές TSH. Η σχέση μεταξύ της τιμής της TSH και της LDL χοληστερόλης φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και το κάπνισμα. Αντιθέτως, δεν έχει φανεί να υπάρχει κάποιος συσχετισμός της TSH με τα τριγλυκερίδια ή την Lp(a).

Επιπλέον μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να αποκαλύψουν πιθανά υποθυρεοειδικά συμπτώματα σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Φαίνεται

λοιπόν να υπάρχει η εκδήλωση υποθυρεοειδικών συμπτωμάτων στους ασθενείς αυτούς, σε σχέση με τους ευθυρεοειδικούς, αλλά σε σημαντικό μικρότερο βαθμό απ' ότι σε κλινικά υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Οι μελέτες αυτές βασίστηκαν κυρίως στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στις γνωσιακές λειτουργίες. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή γυναικείο πληθυσμό με οικογενειακό ιστορικό νόσου του θυρεοειδούς έδειξε υψηλότερη συχνότητα κατάθλιψης στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ( 56% ) σε σχέση με τα ευθυρεοειδικά άτομα ( 20% ). Επίσης, από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες φάνηκε να υπάρχει πιο χαμηλή ευημερία και μειωμένη ποιότητα ζωής ή πιο συχνά συμπτώματα κατάθλιψης ή άγχους.

Η διαταραγμένη λειτουργία της μνήμης έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ως μία πιθανή εκδήλωση στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό αλλά σε πιο πρόσφατες μελέτες δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται και ιδιαίτερα δε φαίνεται να ισχύει για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Αντίθετα, μια μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI), υποστηρίζει ότι η εργασιακή μνήμη επηρεάζεται από τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και όχι άλλες λειτουργίες της μνήμης. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύεται από μία άλλη μικρή μελέτη η οποία δείχνει πως η γνωσιακή δυσλειτουργία στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζεται κυρίως στο μνημονικό χωρίς να αποτελεί αιτία για τη γενική επιβράδυνση της γνωσιακής λειτουργίας.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός φαίνεται να είναι λιγότερο συμπτωματικός στους ηλικιωμένους. Άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στην 8η δεκαετία της ζωής τους είχαν ακόμη αυξημένη ταχύτητα βαδίσματος και διατήρηση της φυσικής τους λειτουργίας σε σύγκριση με τους ευθυρεοειδικούς συνομηλίκους τους.

Μια μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρει ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός δεν επηρεάζει τον κύκλο της οστικής ανακατασκευής, αλλά την δομή των οστών της πτέρνας. Επιπρόσθετα, μια προοπτική μελέτη στις Η.Π.Α, με άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και ένα χρονικό follow-up 13 ετών, έδειξε αυξημένη συσχέτηση μεταξύ του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και των περιστατικών με κατάγματα ισχύου

σε άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός, ότι τα παραπάνω πιθανά συμπτώματα ή σημεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, είναι εύκολο να παρερμηνευθούν από συνοσηρότητες που πιθανόν να υπάρχουν ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συνεπώς συμπτώματα όπως η κολπική μαρμαρυγή ή η εύκολη κόπωση μπορούν εύκολα να αποδοθούν σε κάποιο γνωστό ιστορικό ή στην ηλικία του ασθενούς παραβλέποντας την ύπαρξη του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με λεβοθυροξίνη. Οι μελέτες αυτές έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια έρευνα του Ηνωμένου Βασιλείου, στην οποία παρακολουθήθηκαν άτομα με νεοδιεγνωσθέντα υποκλινικό υποθυρεοειδισμό από το 2001 έως το 2009. Το 52,8% των νεότερων ατόμων (40-70 ετών) και το 49.9% των μεγαλύτερων (άνω των 70 ετών) έλαβαν αγωγή με λεβοθυροξίνη. Τα ισχαιμικά καρδιακά περιστατικά στους νεότερους, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 4,2% σε όσους λάμβαναν λεβοθυροξίνη και σε 6.6% στα μη θεραπευόμενα άτομα. Αντίθετα στους ηλικιωμένους, το ποσοστό στους θεραπευόμενους ήταν 12,7% και στους μη θεραπευόμενους 10.7%.

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με λεβοθυροξίνη, σχετίζεται με πιθανόν λιγότερα καρδιακά ισχαιμικά συμβάντα σε νεότερα άτομα, αλλά όχι σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Υποστηρίζεται δε, από πολλές μελέτες ότι η αυξημένη τιμή της TSH μπορεί να δρα προστατευτικά στους ηλικιωμένους.

Σημαντικά όμως είναι και τα αποτελέσματα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της αγωγής με λεβοθυροξίνη στα σημεία και στα συμπτώματα

του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

Μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας και της διάθεσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λεβοθυροξίνη. Επιπλέον, μια μελέτη ισχυρίζεται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 6% σε άτομα υπό αγωγή. Σε μια πρόσφατη διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη, αναφέρεται μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με λεβοθυροξίνη έναντι εκείνων με το εικονικό (placebo) φάρμακο. Η μείωση στον ορό της ολικής και LDL χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερη στα άτομα εκείνα που είχαν αρχική τιμή TSH>8,0 mIU/L.

Οι ασθενείς με μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης προ ενάρξεως της θεραπείας με λεβοθυροξίνη, συνδέθηκαν με μεγαλύτερη μείωση των τελικών τιμών της ολικής και LDL χοληστερόλης . Γενικά είναι αποδεκτό από πολλές μελέτες ότι μια μείωση κατά 10% της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά 15%.

Δεν υπάρχουν όμως μελέτες που να αποδεικνύουν μειωμένη θνητότητα με βάση την αγωγή με λεβοθυροξίνη.

Επίσης, μια άλλη διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και έλλειψη σιδήρου, έδειξε μεγαλύτερη αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στα άτομα υπό θεραπεία με λεβοθυροξίνη και σιδηροθεραπεία, σε σχέση με εκείνα που λάμβαναν μόνο σιδηροθεραπεία.

Σημαντικά είναι τα αποτελέσματα της θεραπείας και σε έγκυες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, καθώς φαίνεται να βελτιώνει τόσο την έκβαση του εμβρύου όσο και της μητέρας, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Με βάση τα παραπάνω, καθώς και μια πληθώρα ερευνών και μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, η Αμερικανική Ενδροκρινική Εταιρεία, η Αμερικανική Θυρεοειδική Εταιρεία και η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδροκρινολόγων, συνέστησε μια επιτροπή με 13 ειδικούς, οι οποίοι ανέλυσαν 195 δημοσιεύσεις, δημοσιευμένες από το 1995 έως το 2002. Η επιτροπή αυτή θεώρησε ότι οι ενδείξεις για τις πιθανές επιπτώσεις του

υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι ανεπαρκείς. Δέχτηκε όμως ότι οι ενδείξεις για τη μετάπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε κλινικό, είναι ισχυρές. Επιπλέον δέχτηκε ότι η αυξημένη τιμή της TSH σε εγκύους θα πρέπει να θεραπεύεται, ενώ για το γενικό πληθυσμό δε συνιστά θεραπεία σε άτομα με TSH > 10 mIU/L (εκτός ειδικών περιπτώσεων) και δε συνιστά τη μέτρηση της TSH ως εξέταση ρουτίνας. Οι οδηγίες αυτές, δεν έχουν γίνει διεθνώς αποδεκτές , καθώς πολλοί είναι αυτοί που υποτηρίζουν ότι η μέτρηση της TSH θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις περιοδικές εξετάσεις ελέγχου (ανά 5ετία στα άτομα άνω των 35 ετών), ότι σε αυξημένες τιμές TSH θα πρέπει να προσδιορίζονται οι τιμές των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων,ότι στις γυναίκες που πρόκειται να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να γίνεται έλεγχος προ και κατά τη διάρκεια της κύησης και επιπρόσθετα ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός θα πρέπει να θεραπεύεται με μικρές δόσεις λεβοθυροξίνης.

Όσον αφορά τη θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε άτομα με τιμές TSH 4.5–10 mIU/L , η επιτροπή δεν συνιστά την έναρξη της θεραπείας με λεβοθυροξίνη, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την βελτίωση της έκβασης της νόσου. Συνιστά όμως την παρακολούθηση των τιμών της TSH ανά 6 και 12 μήνες. Σε περιπτώσεις όμως ασθενών με αυτές τις τιμές που παρουσιάζουν κλινική συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού δεν αποκλείεται η έναρξη θεραπείας με λεβοθυροξίνη και ταυτόχρονη παρακολούθηση των τιμών της TSH.

Σε ασθενείς με τιμές TSH μεγαλύτερες από 10.0mIU/L, η επιτροπή συνιστά την έναρξη θεραπείας με λεβοθυροξίνη, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου σε κλινικό υποθυρεοειδισμό αυξάνει στο 5% σε σχέση με εκείνους με χαμηλότερες τιμές TSH. Επιπρόσθετα, από τις μελέτες φαίνεται ότι η έναρξη της θεραπείας σε τέτοιες τιμές TSH, μπορεί να εμποδίσει τις εκδηλώσεις και τα αποτελέσματα του κλινικού υποθυρεοειδισμού σε περίπτωση μετάπτωσης της νόσου. Παρ'όλα αυτά δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η θεραπεία θα μειώσει τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης.

Ωστόσο , η επιτροπή αυτή συνιστά την μέτρηση επιπέδων της TSH σε γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν ή κυοφορούσες, σε περίπτωση που έχουν οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου ή συμπτώματα που υποδηλώνουν βρογχοκήλη ή υποθυρεοειδισμό ή έχουν ατομικό ιστορικό αυτόανοσων νοσημάτων ή ΣΔ τυπ1.
Στις γυναίκες αυτές που ανευρίσκονται οι τιμές TSH άνω της ανώτερης τιμής αναφοράς θα πρέπει να θεραπεύονται με λεβοθυροξίνη, καθώς η αυξημένη TSH έχει συσχετησθεί με διάφορες επιπλοκές της κύησης ή μεταγενέστερων νευροψυχιατρικών επιπλοκών των απογόνων , των μη θεραπευμένων εγκύων.
Με βάση όλα τα ανώτερα, είναι βασικό να λαμβάνουμε πάντα υπόψην την ηλικία του ασθενούς, το τακτικό του έλεγχο για την πιθανότητα μετάπτωσης της νόσου σε κλινικό υποθυρεοειδισμό και την εξατομικευμένη πιθανή θεραπεία όπως και την συχνή παρακολούθηση των ασθενών για την πιθανή συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Θυρεοειδούς,ύστερα από ανασκόπηση όλων των δημοσιεύσεων και ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί και δημοσιευθεί από το 1970 έως το Μάρτιο του 2013, κατέληξε σε ορισμένα συμπεράσματα με βάση τις πιθανές επιπτώσεις του υποθυρεοειδισμού σε διάφορες ηλικιακές ομάδες και αναλόγως την τιμή συγκέντρωσης της TSH. Το Νοέμβριου του 2013, δημοσιεύθηκαν στο European Thyroid Journal κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις για τον ιατρικό χειρισμό και την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Θυρεοειδούς συνιστά την έναρξη θεραπείας με λεβοθυροξίνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65-70ετών σε περιπτώσεις που παρουσιάζουν συμπτωματολογία κλινικού υποθυρεοειδισμού.Τη θεραπεία εκλογής αποτελεί η λεβοθυροξίνη με δόσεις εξαρτώμενες από το βάρος του ασθενή, περίπου 1.5μg/kg ημερησίως(π.χ. 75-100μg ημερησίως σε γυναίκες και 100-125μg ημερησίως σε άνδρες). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν καρδιακή νόσο, η δόση θα πέπει να ξεκινάει από 25μg ή

50μg ημερησίως και να αυξάνεται σταδιακά κάθε 14-21 ημέρες ανά 25μg την ημέρα έως την επιθυμητή δοσολογία. Η τιμή της TSH θα πρέπει να επαναπροσδιορίζεται δύο (2) μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και η δοσολογία να προσαρμόζεται αναλόγως. Οι ιδανικές τιμές συγκέντρωσης της TSH ορίζονται περίπου στο 0.4-2.5mIU/L. Εάν η συμπτωματολογία δεν υποχωρήσει μετά από διάστημα 3-4 μηνών, τότε θα πρέπει η θεραπεία αποκατάστασης με λεβοθυροξίνη να σταματήσει.Επιπλέον, σε ασθενείς με αυξημένες τιμές της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, συνιστάται η έναρξη θεραπείας, αν και δε φαίνεται να επαναφέρει συχνά σε φυσιολογικές τιμές τις τιμές των λιπιδίων.Οι ασθενείς με εμμένον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και διάχυτη ή οζώδης βρογχοκήλη θα πρέπει να θεραπεύονται με λεβοθυροξίνη με σκοπό την επαναφορά των τιμών της TSH στα φυσιολογικά επίπεδα.

Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και με τιμές TSH κάτω από 10mIU/L που δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας, αλλά η τακτική παρακολούθησή τους και ο επαναπροσδιορισμός των τιμών της TSH καθώς και των τιμών της FT4 και των αντισωμάτων TPO μετά από 2-3 μήνες. Εάν οι θυρεοειδικές τιμές έχουν αποκατασταθεί, τότε δε συνιστάται επανέλεγχος σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν βρογχοκήλη ή θετικά θυρεοειδικά αντισώματα. Σε επιμονή των διαταραγμένων τιμών των θυρεοειδικών ορμονών συνιστάται επανέλεγχος κάθε 6 μήνες και για τουλάχιστον 2 χρόνια.

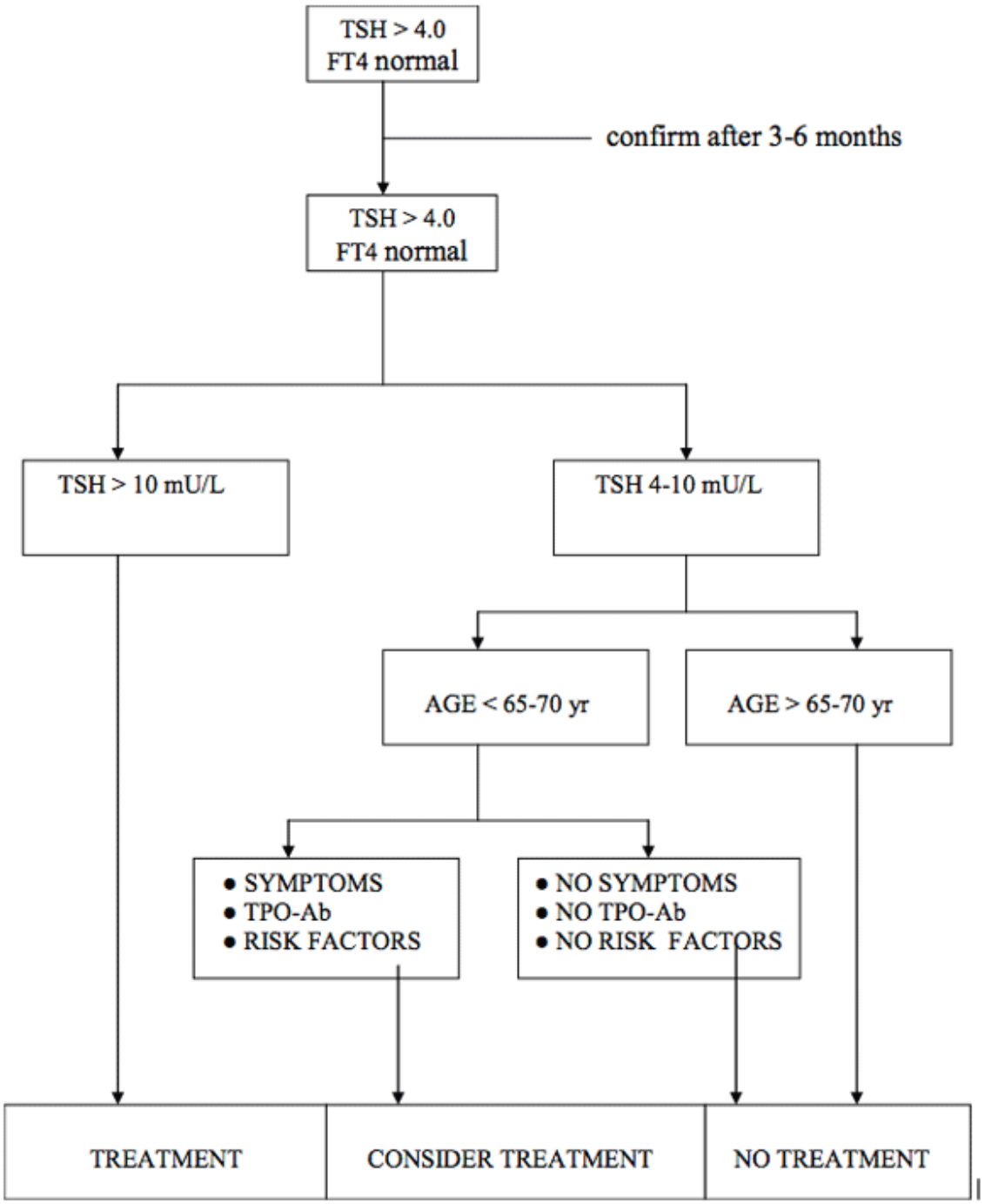
Αντίθετα, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και με τιμές TSH άνω των 10mIU/L, η θεραπεία υπακατάστασης συνιστάται ακόμα και σε απουσία συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς ηλικίας κάτω από 70 ετών και με τιμές συγκέντρωσης TSH κάτω των 10mIU/L, συνιστάται η τακτική παρακολούθησή τους και η επανάληψη των τιμών της TSH και της FT4 σε 6 μήνες.

Σε περιπτώσεις ασθενών ηλικίας άνω των 70 ετών και με τιμές TSH άνω ή ίση με 10mIU/L, στην απόφαση για έναρξη θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψην η εμφάνιση καθαρά υποθυρεοειδικής συμπτωματολογίας ή οι περιπτώσεις αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτούς τους ασθενείς η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να ξεκινάει με χαμηλότερες δόσεις λεβοθυροξίνης, της τάξεως των 25μg ημερησίως και με σταδιακή αύξηση ανά 25μg κάθε 2-3 εβδομάδες.Επίσης, η τιμή της TSH θα πρέπει να προσδιορίζεται 2 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και η δόση να προσαρμόζεται αναλόγως.Για τους γηραιότερους ασθενείς ο στόχος της τιμής της TSH κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα, περίπου 1-5mIU/L.

Ιδιαίτερα προσεκτική επιβάλλεται να είναι η αντιμετώπιση των γηραιοτέρων ασθενών, ηλικίας άνω των 80-85 ετών, με τιμές TSH μικρότερες ή ίσες με 10mIU/L και γενικώς να αποφεύγεται η ορμονική θεραπεία.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, τη θεραπεία εκλογής αποτελλεί η λεβοθυροξίνη, καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση της λιοθυρονίνης (Τ3) ή ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο, βοηθάει στη θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Η λεβοθυροξίνη θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί, μια ώρα πριν το πρωινό γεύμα ή κατα την κατάκλιση, τουλάχιστον δυο ώρες μετά το τελευταίο γεύμα.Είναι σημαντικό να αποφεύγεται η συγχορήγηση σκευασμάτων που επηρεάζουν την απορρόφησή της.Τέτοια σκευάσματα αποτελούν τα άλατα ασβεστίου, τα αντιόξινα, τα άλατα σιδήρου, η ραλοξιφένη και η χολεστυραμίνη.Επιπλέον, τρόφιμα όπως το γάλα, ο καφές, τα προϊόντα σόγιας και η παπάγια, καθώς και διάφορες γαστρεντερικές καταστάσεις όπως η ατροφική γαστρίτιδα και η κοιλιοκάκη, φαίνονται να επηρεάζουν την απορρόφησή της. Οι ασθενείς αυτοί πιθανόν να χρειάζονται αύξηση της δόσης της λεβοθυροξίνης και συνιστάται η συγχορήγηση ασκορβικού οξέος ή φρέσκων χυμών.




**Εικόνα 7.** Αλγόριθμος εξατομικευμένης αντιμετώπισης του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού.( πηγή : www.thyroidmanager.org)

## ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 65 ΕΤΩΝ

Η αύξηση της τιμής συγκεντρώσεως της TSH σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας , έχει παρατηρηθεί από πολλά χρόνια και στηριζόταν κυρίως στη φυσιολογική διαδικασία του γήρατος. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες μελέτες οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι η τιμή της TSH κατανέμεται σε μεγαλύτερα επίπεδα σε συνάρτηση με την αύξηση της ηλικίας και κυρίως σε ιωδιοπενικές περιοχές. Αντίθετα, σε υπεραιωνόβια υγιή άτομα παρατηρήθηκε τάση της τιμής TSH να μειώνεται. Βάση των παραπάνω, η διάγνωση του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού υπολογίζεται ότι μειώνεται κατά 2% σε ασθενείς ηλικίας >75ετών και κατά 5% σε άτομα ηλικίας >90 ετών. Εντούτις, υπολογίζεται οτι η επίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην τρίτη ηλικία είναι περίπου 15% για τις γυναίκες και 10% για τους άνδρες.

Μολονότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, ως ορισμός, δεν συνεπάγεται με εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας, πολλοί ασθενείς αναφέρουν την ύπαρξη κάποιων συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα αυτά είναι λιγότερο εμφανή στους ηλικιωμένους και πολύ πιο ασαφή για να καθοριστούν. Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν,κυρίως υποκειμενικά συμπτώματα, όπως η έλλειψη ενέργειας και η γενικευμένη κόπωση. Μερικοί ωστόσο, αναφέρουν συμπτώματα πιο συγκεκριμένα και πιο αντικειμενικά στην εκδήλωσή τους, όπως το άγχος, η κατάθλιψη, η μυική αδυναμία, η δυσκοιλιότητα, η μειωμένη μνήμη και η ελλειπής συγκέντρωση. Ακόμα και στις περιπτώσεις εκείνες όπου η νόσος μεταπέπτει σε κλινικό υποθυρεοειδισμό, η συμπτωματολογία στους γηρεότερους είναι μικρότερη και συχνά συγχέεται με τη συμπτωματολογία άλλων συνοσηροτήτων ή αποδίδεται συχνά στην μεγάλη ηλικία του ασθενούς, ως φυσικό αποτέλεσμα του γήρατος.

Η πιο συχνή επίπτωση του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού είναι η μετάπτωσή του σε Κλινικό Υποθυρεοειδισμό. Αυτό, όπως έχει φανεί από διάφορες μελέτες, είναι πιο πιθανό να συμβεί σε εκείνους που εμφανίζουν τιμή TSH>10mIU/L και αυξημένους τίτλους θυρεοειδικών αντισωμάτων. Υπολογίζεται ότι από αυτούς που παρουσιάζουν υποκλινική νόσο, το 2-5% περίπου θα μεταπέσει σε κλινικό υποθυρεοειδισμό ετησίως.

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια, η οποία επίσης αποτελεί συχνή κλινική εκδήλωση που αυξάνεται στις τελευταίες δεκαετίες της ζωής, έχει μελετηθεί σε σχέση με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Μια μεγάλη μελέτη (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) έδειξε πως ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός μπορεί να επιβαρύνει αυτή την ηλικιακά εξαρτώμενη αλλοίωση της καρδιακής λειτουργίας. Επιπλέον, μια πιο πρόσφατη ανάλυση έξι ερευνών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με τιμή TSH>10mIU/L είχαν αυξημένο ρυθμό εμφάνισης της καρδιάκης ανεπάρκειας, ο οποίος όμως δεν ήταν ηλικιακά εξαρτώμενος.

Πολλές είναι επίσης οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για τη Στεφανιαία Νόσο και τη σχέση της με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες είναι συχνά αντικρουόμενα. Μια πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 4863 ηλικιωμένους ασθενείς, ύστερα απο 10 χρόνια παρακολούθησης (follow-up) δεν ανέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και τη συχνότητα εμφάνισης της Στεφανιαίας νόσου ή της καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπρόσθετες αναλύσεις βασιζόμενες σε διαβαθμιζόμενες τιμές της TSH δεν έδειξαν να υπάρχει άμεση σχέση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα σε όλους τους ασθενείς με TSH>4.5mIU/L μετά από παρακολούθηση διάρκειας έξι ετών. Αντίθετα, μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε με 599 άτομα ηλικίας από 85-89 ετών, έδειξε πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υποθυρεοειδισμού και του χαμηλού ρυθμού θνητότητας, γεγονός που παρέμεινε ακόμα και μετά την αποκατάσταση των τιμών της TSH. Παρότι λοιπόν φαίνεται πως ο

υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένη θνητότητα, φαίνεται αυτή να μειώνεται ή και να εξαφανίζεται στους υπερήλικες, Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων (από το United Kingdom of General Practitioner Research Database) φαίνεται πως η θεραπεία με λεβοθυροξίνη δρα προστατευτικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μεσήλικες ή ηλικίας <70 ετών, αλλά δε φαίνεται να ισχύει το ίδιο για τους γηρεότερους ασθενείς, ηλικίας >80 ετών.

Σε πολλές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αναφέρονται και άλλες αρνητικές επιπτώσεις του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σην υγεία όπως η αυξημένη συχνότητα κατάγματος του ισχύου σε ηλικιωμένους άνδρες και η συχνή εμφάνιση Νόσου Alzheimer στις ηλικιωμένες γυναίκες.

Συμπερασματικά, από όλες τις μελέτες που έχουν γίνει κατά καιρούς, φαίνεται πως η αυξημένη τιμή συγκέντρωσης της TSH μπορεί να έχει ευεργετική ή ακόμα και προστατευτική δράση σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς. Για αυτόν το λόγο η απόφαση έναρξης θεραπείας στους ηλικιωμένους θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψην ότι οι φυσιολογικές τιμές της TSH των ηλικιωμένων έχουν αυξημένα τα ανώτερα όρια. Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας του Θυρεοειδούς για την έναρξη θεραπείας και τη διαχείρηση των ασθενών αυτών έχουν αναφερθεί ήδη στο προηγούμενο κεφάλαιο αναλυτικά. Επιγραμματικά, συνιστάται η αποφυγή της ορμονοθεραπείας και σε περιπτώσεις που θεωρείται αναγκαία, η έναρξή της θα πρέπει να γίνεται με μικρότερες δόσεις , με μεγάλη προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των ασθενών.

## ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 65 ΕΤΩΝ

1.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ.

Το υλικό της παρούσας εργασίας προέρχεται από το Εξωτερικό Ιατρείο της Γ΄ Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. Από τους ασθενείς που εξετάστηκαν διαλέχθηκαν 100 άτομα στο σύνολο, ηλικίας άνω των 65 ετών. Στα άτομα αυτά πραγματοποιήθηκε λεπτομερής κλινική εξέταση και ελήφθη το ατομικό τους ιστορικό. Οι ασθενείς που διαλέχθηκαν δεν ελάμβαναν θυρεοειδικά φάρμακα, δεν είχαν γνωστό ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ή θυρεοειδεκτομής, είτε τοπικής ακτινοβολίας στην περιοχή του τραχήλου. Επίσης, από την κλινική εξέταση δεν παρουσίαζαν ψηλαφητή διόγκωση του θυρεοειδούς.

Οι περισσότεροι από αυτούς δεν ανέφεραν και δεν παρουσίαζαν καμία αντικειμενική συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού. Αρκετοί όμως ήταν εκείνοι που ανέφεραν μια "γενικευμένη αδυναμία" ή "εύκολη κόπωση".

Η ομάδα που διαλέχτηκε αποτελείται από 100 άτομα, από τα οποία 54 είναι θύλεα με μέσο όρο ηλικίας 85 ετών και 46 άρρενα με μέσο όρο ηλικίας 82,5 ετών.

Στα άτομα αυτά έγινε λήψη φλεβικού αίματος στο Εργαστήριο της Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. όπου και πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις των θυρεοειδικών δεικτών. Συγκεκριμένα, στην ομάδα αυτή έγιναν οι παρακάτω προσδιορισμοί

1.Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) με φυσιολογικές τιμές 0.32 - 4.0mlU/L

2.Θυροξίνη (T4) με φυσιολογικές τιμές 45.0 - 130.0 ng/ml

3.Τριιωδιοθυρονίνη (T3) με φυσιολογικές τιμές 0.80 -2.00 ng/ml

4.Ελεύθερη Θυροξίνη (FT4) με φυσιολογικές τιμές 10.0 -25.0 pmol/l

5.Ελεύθερη Τριιωδιοθυρονίνη (FT3) με φυσιολογικές τιμές 3.5 -8.1 pmol/l

6.Αντισώματα υπεροξειδάσης (Ab TPO) με φυσιολογικές τιμές 0.0 - 60 AU/ml

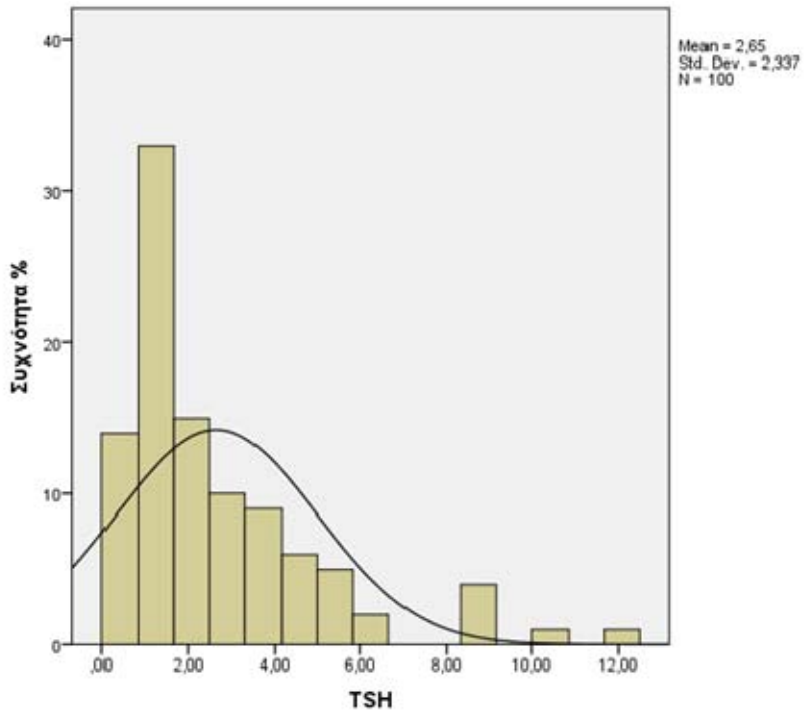
7.Αντισώματα θυρεοσφαιρίνης (Ab TG) με φυσιολογικές τιμές 0.0 - 60 AU/ml

Όλες οι παραπάνω μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ραδιοανοσομετρική μεθοδο (RIA).

## 2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Α. TSH

Από το δείγμα των 100 ατόμων που μελετήθηκε, φάνηκε ότι η μέση τιμή της TSH είναι 2.65mIU/L. Η κατανομή των συχνοτήτων της τιμής της TSH παρουσιάζεται στο παρακάτω ιστόγραμμα.




**Ιστόγραμμα 1.** Η κατανομή των τιμών της TSH.

Η μέγιστη τιμή TSH του δείγματος είναι 12.0mIU/L και η ελάχιστη 0.47mIU/L (πίνακας 1).

**Πίνακας 1**

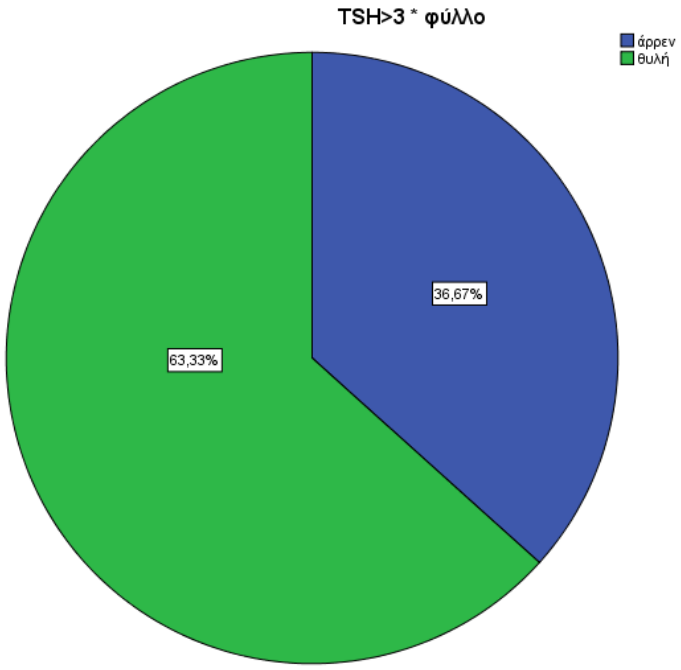
| | Μέγεθος δείγματος | Ελάχιστη τιμή | Μέγιστη τιμή | Μέση τιμή |
|---|---|---|---|---|
| TSH | 100 | ,47 | 12,00 | 2,6536 |

Από το σύνολο του δείγματος το 30% παρουσίαζει TSH>3.0mIU/L και το υπόλοιπο 70% TSH<3.0mIU/L. Η αναλογία ανδρών προς γυναικών είναι σχεδόν 1:2 ( πίνακας 2).

**Πίνακας 2.**

**TSH>3 * φύλλο**

| | Συχνότητα | Ποσοστό % |
|---|---|---|
| άρρεν | 11 | 36,7 |
| θήλυ | 19 | 63,3 |
| Σύνολο | 30 | 100,0 |
| | | |




**Σχήμα 1.** Η κατανομή της TSH>3 με το φύλο.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται η ελάχιστη, η μέγιστη και η μέση τιμή της TSH στο 30% που παρουσίασε τιμή TSH>3.0mlU/L. Η μέση τιμή TSH ήταν 5.5mlu/L.

**Πίνακας 3**

| | Μέγεθος δείγματος | Ελάχιστη τιμή | Μέγιστη τιμή | Μέση τιμή |
|---|---|---|---|---|
| TSH>3 | 30 | 3,08 | 12,00 | 5,5103 |

Από τα 30 άτομα με TSH>3, οι 28 έχουν TSH<10 και οι υπόλοιποι 2 έχουν TSH>10 (πίνακας 4).

**Πίνακας 4**

**TSH > 10**

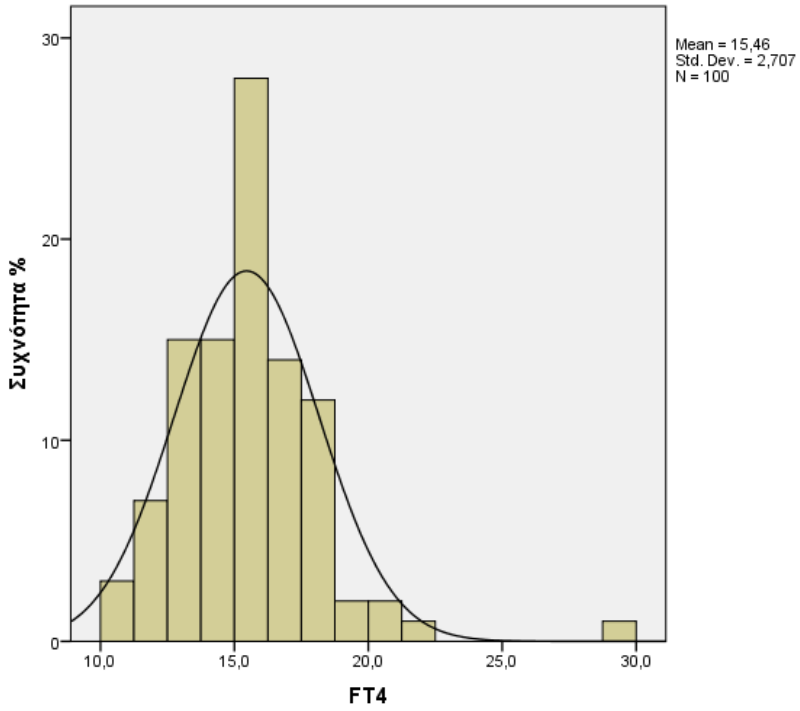
| | Συχνότητα | Ποσοστό % |
|---|---|---|
| TSH>10 | 2 | 6,7 |
| TSH<10 | 28 | 93,3 |
| Σύνολο | 30 | 100,0 |

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ΕυρωπαΪκής Εταιρίας Θυρεοειδούς, παρουσιάζονται δυο κατηγορίες υποκλίνικου υποθυρεοειδισμού. Στο δείγμα που μελετήθηκε φαίνεται πως το 93.3% του συνόλου εμφάνιζει τιμές TSH<10mIU/L, δηλαδή ανήκει στην κατηγορία της ήπιας αύξησης της TSH και μόλις το 6.7% ανήκει στην κατηγορία της σοβαρής αύξησης TSH.

**Β. TSH ΚΑΙ FT4**

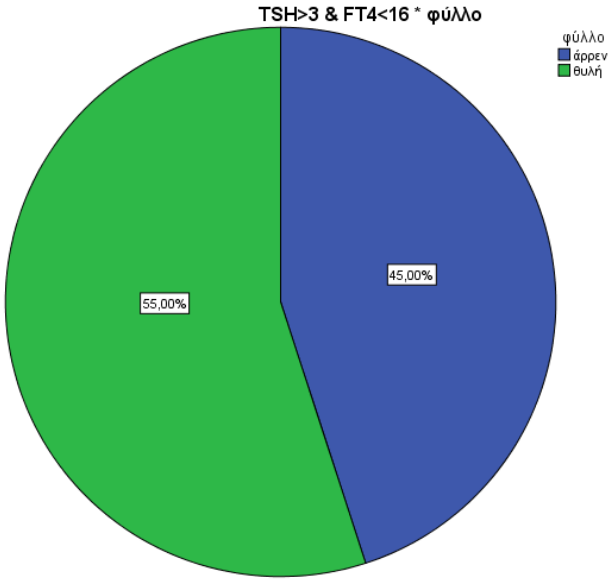
Μετρήθηκε επίσης το ποσοστό στο σύνολο του δείγματος που παρουσίαζε ταυτόχρονα αύξηση της TSH>3.0mIU/L και τιμή της FT4 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Στο

ιστόγραμμα 2 φαίνεται ότι η μέση τιμή της FT4 στο συνολικό δείγμα, είναι 15,46pmol/l (φ.τ. 10.0-25)




**Ιστόγραμμα 2.** Η κατανομή των τιμών της FT4 στο συνολικό δείγμα.

Στο σύνολο του δείγματος, το 20% παρουσίαζε ταυτόχρονα και τις δυο μεταβλητές. Επομένως σε αυτό το 20% μπορεί σχετικά σίγουρα να δωθεί η διάγνωση του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού. Το ποσοστό των θυλέων ατόμων υπερτερεί έναντι των άρρενων με ποσοστό 55% και 45% αντίστοιχα. ( Σχήμα 2 και Πίνακας 5)




**Σχήμα 2**. Συχνότητα εμφάνισης TSH>3 ΚΑΙ FT4<16 ταυτόχρονα.

**Πίνακας 5**.Συχνότητα εμφάνισης TSH>3 ΚΑΙ FT4<16 ταυτόχρονα.

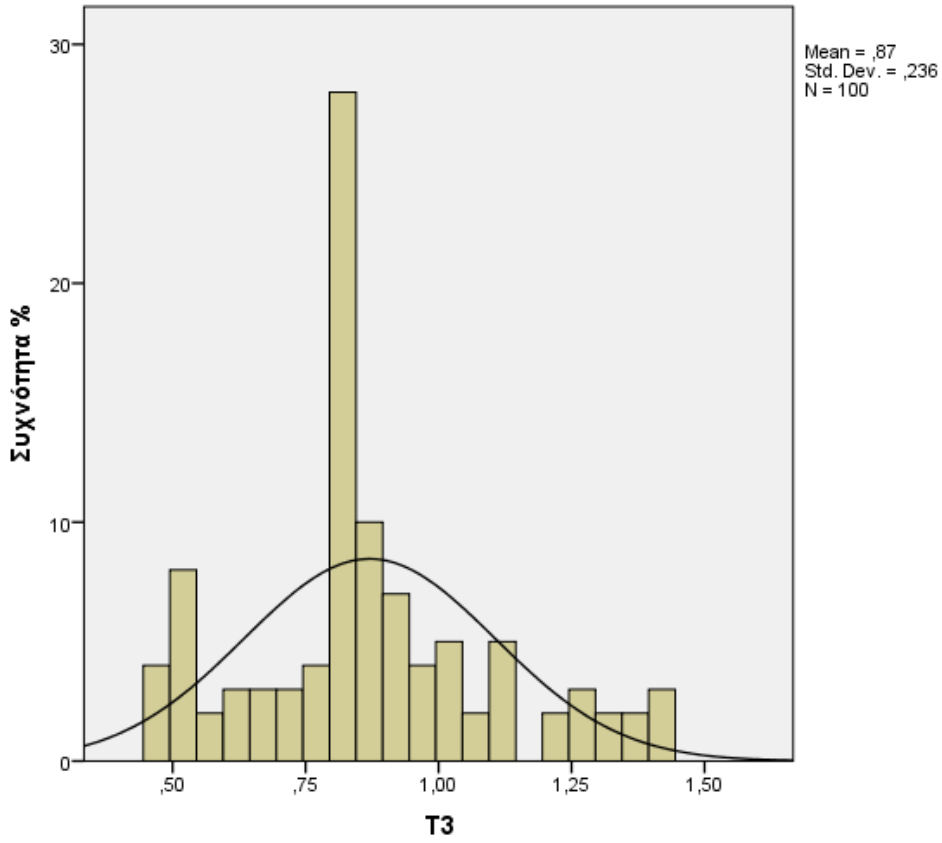
**TSH>3 & FT4<16 * φύλλο**

| | Συχνότητα | Ποσοστό % |
|---|---|---|
| άρρεν | 9 | 45,0 |
| θήλυ | 11 | 55,0 |
| Σύνολο | 20 | 100,0 |

.

## Γ. TSH, FT4 ΚΑΙ Τ3

Θεωρήθηκε ενδιαφέρον, να γίνει μια καταμέτρηση των ασθενών που παρουσίαζαν ταυτόχρονα μείωση της ολικής Τ3, καθώς παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα των τιμών της στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Αυτό φαίνεται στο παρακάτω ιστόγραμμα όπου παρατηρείται ότι η μέση τιμή της Τ3 είναι 0.87ng/m  (φ.τ. 0.80-2.00).



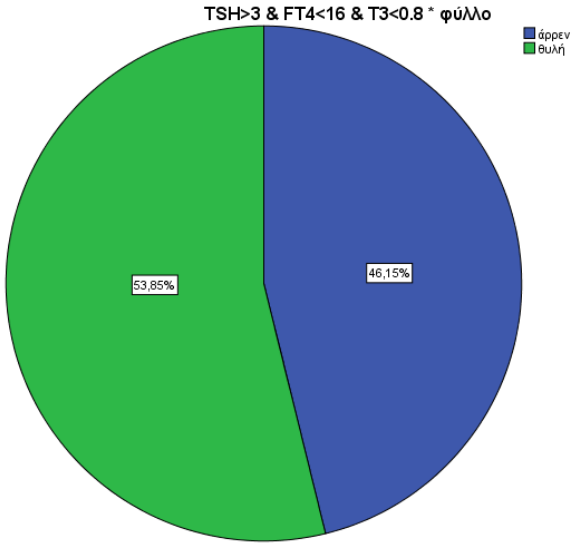

**Ιστόγραμμα 3.** Κατανομή των τιμών της Τ3 στο συνολικό δείγμα

Από τα 100 άτομα, οι 13 έχουν TSH>3 και FT4<16 και T3<0.8, δηλαδή ποσοστό 13%. Με συχνότητα 46.2% στα άρρενα άτομα και 53.8% στα θύλεα.

**Πίνακας 6.**

**TSH>3 & FT4<16 & T3<0.8 * φύλλο**

| | Συχνότητα | Ποσοστό % |
|---|---|---|
| άρρεν | 6 | 46,2 |
| θήλυ | 7 | 53,8 |
| Σύνολο | 13 | 100,0 |




**Σχήμα 3**. Ποσοστό και συχνότητα εμφάνισης TSH>3, FT4<16 και T3 ταυτόχρονα στο συνολικό δείγμα.

## Δ. TSH, FT4, T3 ΚΑΙ AbTPO

Επιπλέον, μετρήθηκε το ποσοστό των ατόμων που παρουσίαζε ταυτόχρονα αυξημένες τιμές AbTPO καθώς η ανεύρεση θετικών αντισωμάτων θεωρείται σημαντική για την απόφαση έναρξης ορμονοθεραπείας και για την εξέλιξη της νόσου σε κλινικό υποθυρεοειδισμό.

Από το συνολικό δείγμα μόλις το 2% παρουσίαζε τιμές TSH >3.0 mIU/L, FT4 τιμές εντός των φυσιολογικών τιμών αλλά στα κατώτερα όρια, T3>0.8 και επιπλέον θετικά θυρεοειδικά αντισώματα AbTPO. Το ποσοστό αυτό αποτελείται από γυναίκες.

## 3.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία φάνηκε ότι το ποσοστό εύρεσης αυξημένης τιμής της συγκέντρωσης TSH σε πληθυσμό ηλικίας άνω των 65 ετών , είναι συχνό και με μια κατανομή σχεδόν 1:2 άρρενων προς θύλεα άτομα. Δεδομένο όμως του ότι σε αυτές τις ηλικίες οι ανώτερες φυσιολογικές τιμές της TSH αυξάνονται, είναι πιθανό να μην ορίζονται όλοι με τον όρο του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Πράγματι, με μια πιο προσεκτική προσέγγιση και ορίζοντας την αύξηση της TSH σε συνδυασμό με την FT4 στις κατώτερες φυσιολογικές τιμές, φαίνεται το ποσοστό αυτό να μειώνεται.Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να τεθεί σχετικά σίγουρα η διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Επιπλέον, αρκετοί παρουσιάζουν μειωμένη τιμή της T3 και ίσως να πρέπει να τους χορηγηθεί θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, μετά από εκτεταμένο έλεγχο, όπως αυτός ορίζεται από τις οδηγίες και τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Θυρεοειδούς. Τέλος, ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό παρουσίαζε αύξηση των τίτλων

των θυρεοειδικών αντισωμάτων. Σημαντικό γιατί τα θυρεοειδικά αντισώματα είναι παρόντα στη Χρόνια Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα που αποτελεί και την πιο συχνή αιτία του Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού και οι ασθενείς με παρουσία θετικών τιμών θυρεοειδικών αντισωμάτων, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μεταπέσουν σε Κλινικό Υποθυρεοειδισμό. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία αποκατάστασης με λεβοθυροξίνη, πιθανόν να συνιστάται, κατόπιν μιας εξατομικευμένης προσέγγισης. Επιπλέον, φάνηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αυτών έχει ανάγκη από τακτική παρακολούθηση των τιμών των θυρεοειδικών ορμονών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός ορίζεται ως μια εργαστηριακή διάγνωση, όπου παρατηρείται υψηλή τιμή TSH με φυσιολογική τιμή FT4. Στην τρίτη ηλικία, η συχνότητα εμφάνισής της υπολογίζεται στο 15% στις γυναίκες και στο 10% στους άνδρες.

Πιθανές επιπτώσεις του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού θεωρούνται πως είναι η αθηροσκλήρωση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης και διάφορα νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Η κυριότερη όμως επίπτωση είναι η εξέλιξή του σε αληθή νόσο, με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Ο ρυθμός εξέλιξης υπολογίζεται στο 2-5% κατ'έτος. Η αυτόματη επαναφορά της τιμής της TSH στα φυσιολογικά όρια είναι εξίσου συχνή και σημαντική.

Σε περίπτωση όπου η νόσος εξελιχθεί σε αληθή υποθυρεοειδισμό, η συμπτωματολογία στους ηλικιωμένους είναι μικρότερη και συχνά συγχέεται με τη συμπτωματολογία άλλων χρόνιων νοσημάτων ή αποδίδεται στη φυσιολογική λειτουργία της γήρανσης, με αποτέλεσμα σημαντικός αριθμός ασθενών να παραμένουν αδιάγνωστοι και να μην λαμβάνουν την ανάλογη θεραπεία. Συνεπώς, θεωρείται απαραίτητη η παρακολούθηση των τιμών TSH και FT4 κάθε 6-12 μήνες με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του κλινικού υποθυρεοειδισμού και την αντιμετώπισή του.

Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για τα αποτελέσματα της θεραπείας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού έχουν συγκρουόμενα αποτελέσματα. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν τη συχνή παρακολούθηση των τιμών των θυρεοειδικών ορμονών και τη εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Στους ηλικιωμένους ασθενείς η χορήγηση της λεβοθυροξίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς έχει φανεί ότι η σχετική έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να έχει προστατευτική δράση καθώς ελαττώνεται ο μεταβολικός ρυθμός και ο αδρενεργικός τόνος.

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


- Moore, Keith L., Clinically oriented anatomy, 3rd edition, Williams & Wilkins
- Netter's Atlas of Human Anatomy, 4th edition, Frank H. Netter, MD, Elsevier Inc.
- Michael H. Ross, Lynn J. Rompell, Gordon I. Kaye, Histology, Text and Atlas, 3rd edition, Williams & Wilkins
- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, HARRISON'S Principles of Internal Medicine, 17th Edition, McGraw Hill
- Μενέλαος Μπατρίνος, Σύγχρονη Ενδικρινολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλιδης 2007
- Mario de Felice and Roberto di Lauro. Thyroid Development and its disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. Endocr Rev 2004; 25: 722-746
- Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawagughi A, and Onaya T. Regulation by Thyroid Stimulating Hormone of sodium/idine symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. Endocrinology 138:2227-2232,1997
- Wolf J.Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. Physiol Rev 1964;44:45
- Hennemann G., et al. 2001 Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role inThyroid Hormone Metabolism and Bioavailability Endocr. Rev. 22: 451-476
- Cheng S-Y, Leonard JL, Davis PJ. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions.Endocrine Reviews. 2010; 31:139–170

- Donald L. St. Germain, et al. 2009 Defning the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges Endocrinology 150: 1097-1107
- Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels.Mol Cell Endocrinol. 2006;246:121-7
- Wilmar M. Wiersinga, M.D., Department of Endocrinology F5-171 Academic Center Meibergdreef, Amsterdam, Adult Hypothyroidism
- K. Markou, N. Georgopoulos, V. Kyriazopoulou and A.G. Vagenakis. Iodide-Induced Hypothyroidism, 2001 Thyroid 11,5: 501-510.
- WHO, UNICEF & ICCIDD. Assessment of iodine defciency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3rd ed. World Health Organization, 2007
- Alberti, L, Proverbio, MC, Costagliola, S, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2549.
- Mariotti S 2006 Normal physiology of the hypothalamo-pituitary-thyroidal system and relation to the neural system and other endocrine gland. Chap 4. Thyroid Disease Manager. (http://www.thyroidmanager.org/Chapter4/)
- Van den Beld AW, Vissez Tj, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW (2005) Thyroid hormone concentrations, disease physical function and mortality in elderly men JCEM 90 6403-6409
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al (2004) Subclinical thyroid disease: scientifc review and guidelines for diagnosis and management JAMA 291 228-238

- Theo J. Visser, Ph.D., Cellular Uptake of Thyroid Hormones, Rotterdam THE NETHERLANDS
- Johannes W. Dietrich, Gabi Landgrafe, Elisavet H. Fotiadou, TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis, Journal of Thyroid Research, Volume 2012, Article ID 351864
- Peeters R P (2008) Thyroid hormones and aging Hormones 7 (1): 27-35
- Paul M. Yen, Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action, Physiological Reviews Vol. 81, No 3, July 2001
- Dong BJ. How medications afect thyroid function. West J Med 2000; 172:102-6
- Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Revised by Françoise Miot, PhD1, Corinne Dupuy, PhD2, Jacques E Dumont, MD, PhD1,Bernard A., (www.thyroidmanager.org)
- ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults, Endocr Practice 2012;18
- 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism**,** Simon H.S. Pearce ,Georg Brabant , Leonidas H. Duntas Fabio Monzani , Robin P. Peeters f Salman Razvi , Jean-Louis Wemeau , European Thyroid Journal 2013;2:215-228