ФИЗИОЛОГИЧНИ И ВЪЗРАСТОВО ОБУСЛОВЕНИ ВАРИАЦИИ НА TSH.

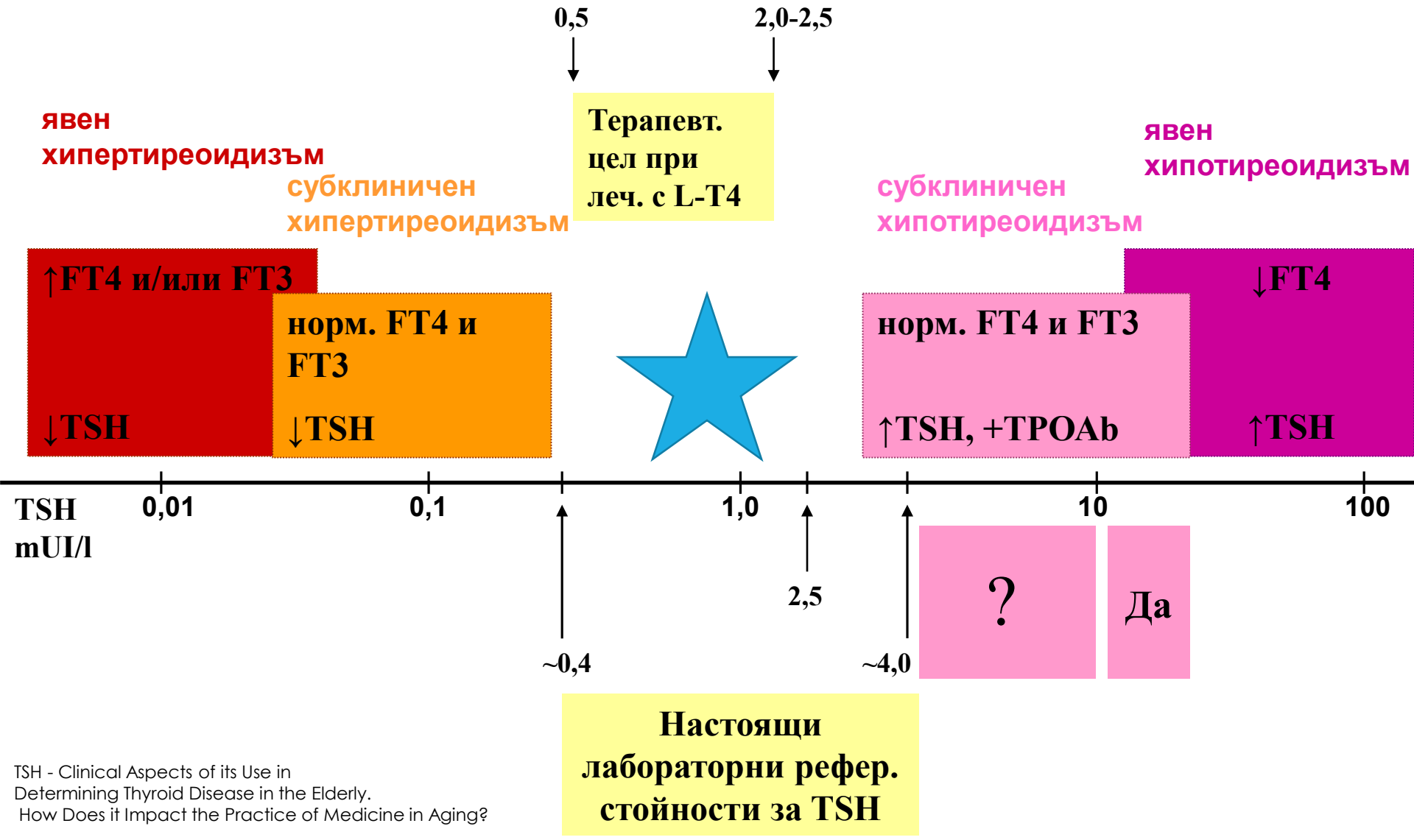
ЗАМЕСТИТЕЛНА И СУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ПАТОЛОГИЯ

Доц. Мира Сидерова, дм
МУ-Варна

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.
BG-EUT-00004
Дата на одобрение: октомври 2020
ИАЛ-xxxxxxxx

Euthyrox® е лекарствен продукт по лекарско предписание.
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД
Дата на последно одобрение на КХП: 18.03.2020г.

Субклинична тиреоидна дисфункция = отклонение в TSH?



TSH - Clinical Aspects of its Use in Determining Thyroid Disease in the Elderly. How Does it Impact the Practice of Medicine in Aging?

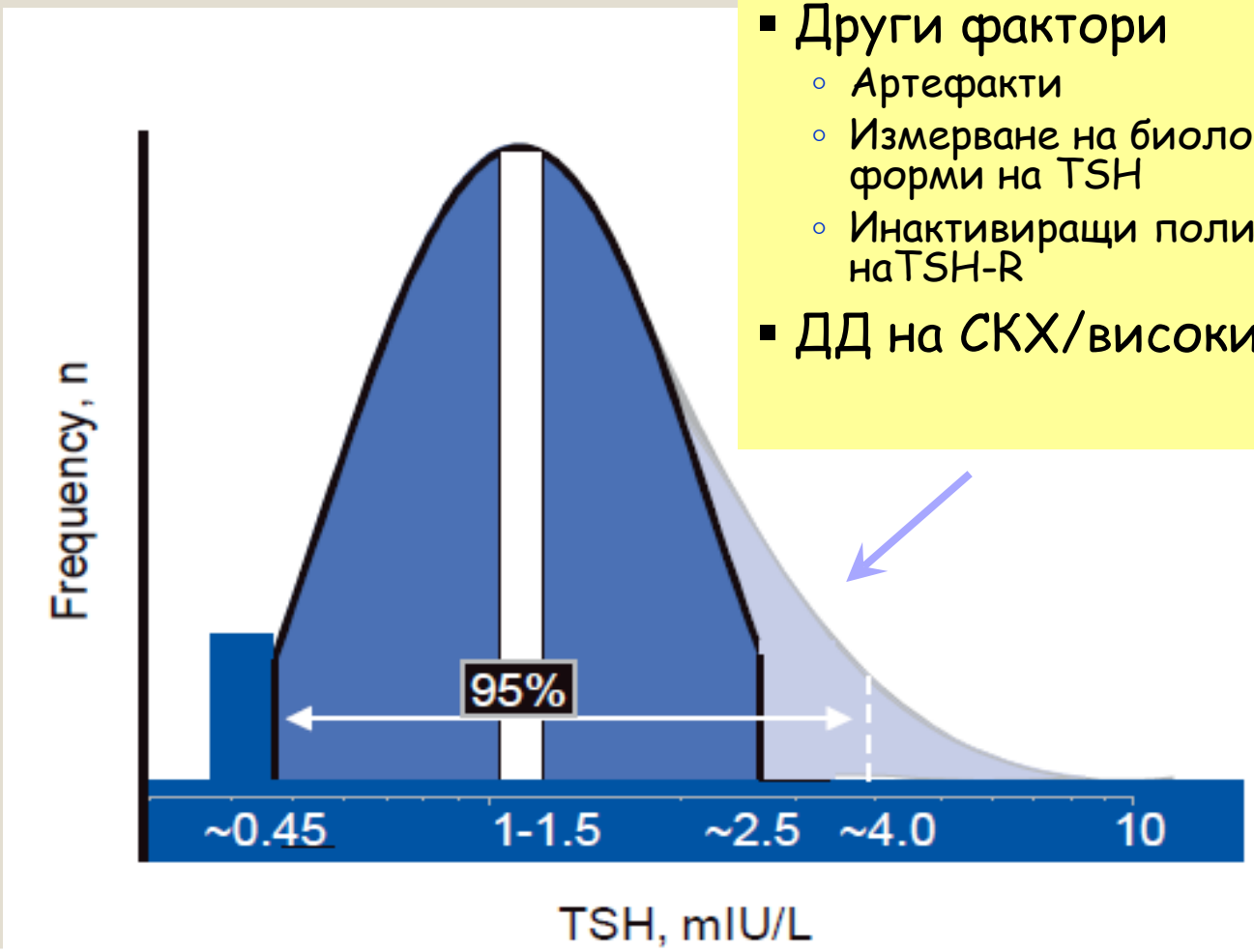
Mackenzie Deary, Timothy Buckey, and Offie P. Soldin

От какво се влияе TSH?

- Физиологични фактори – възраст, тегло, бременност и др.
- Патологични състояния, вкл. щитовидни болести
- Лекарства

Ниво на TSH в общата популация

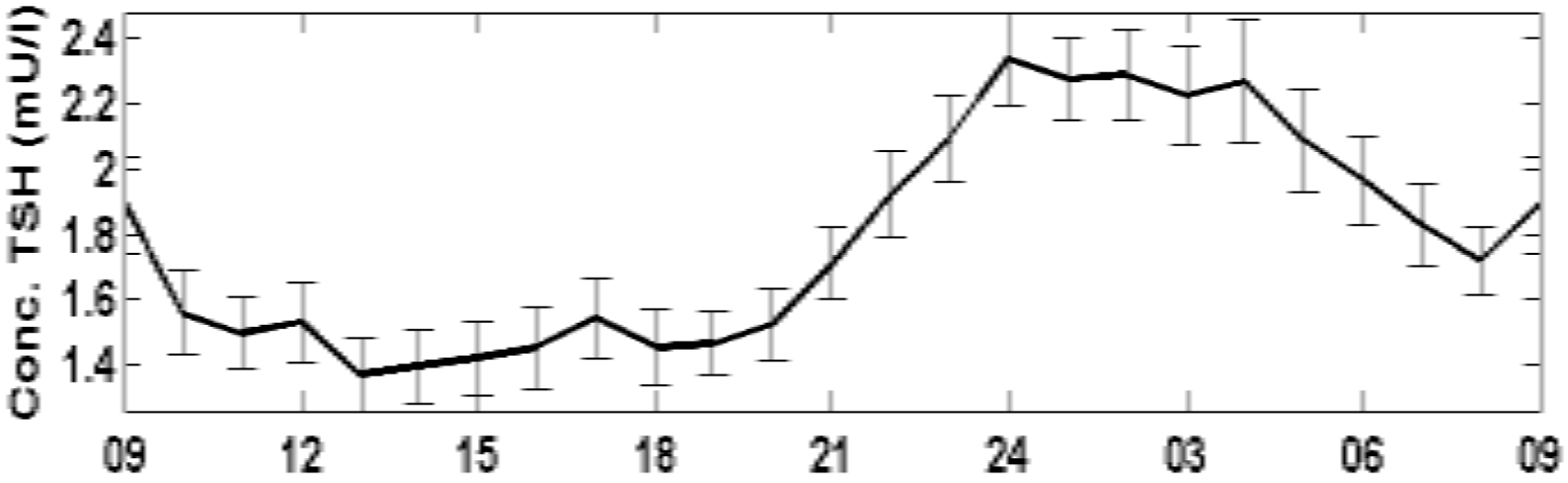
- Окултна тиреоидна дисф-ия
- Други фактори
  - Артефакти
  - Измерване на биологично неактивни форми на TSH
  - Инактивиращи полиморфизми наTSH-R
- ДД на СКХ/високия TSH



Fatourechi, Vahab. "Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians." Mayo Clinic Proceedings. Vol. 84. No. 1. Elsevier, 2009.

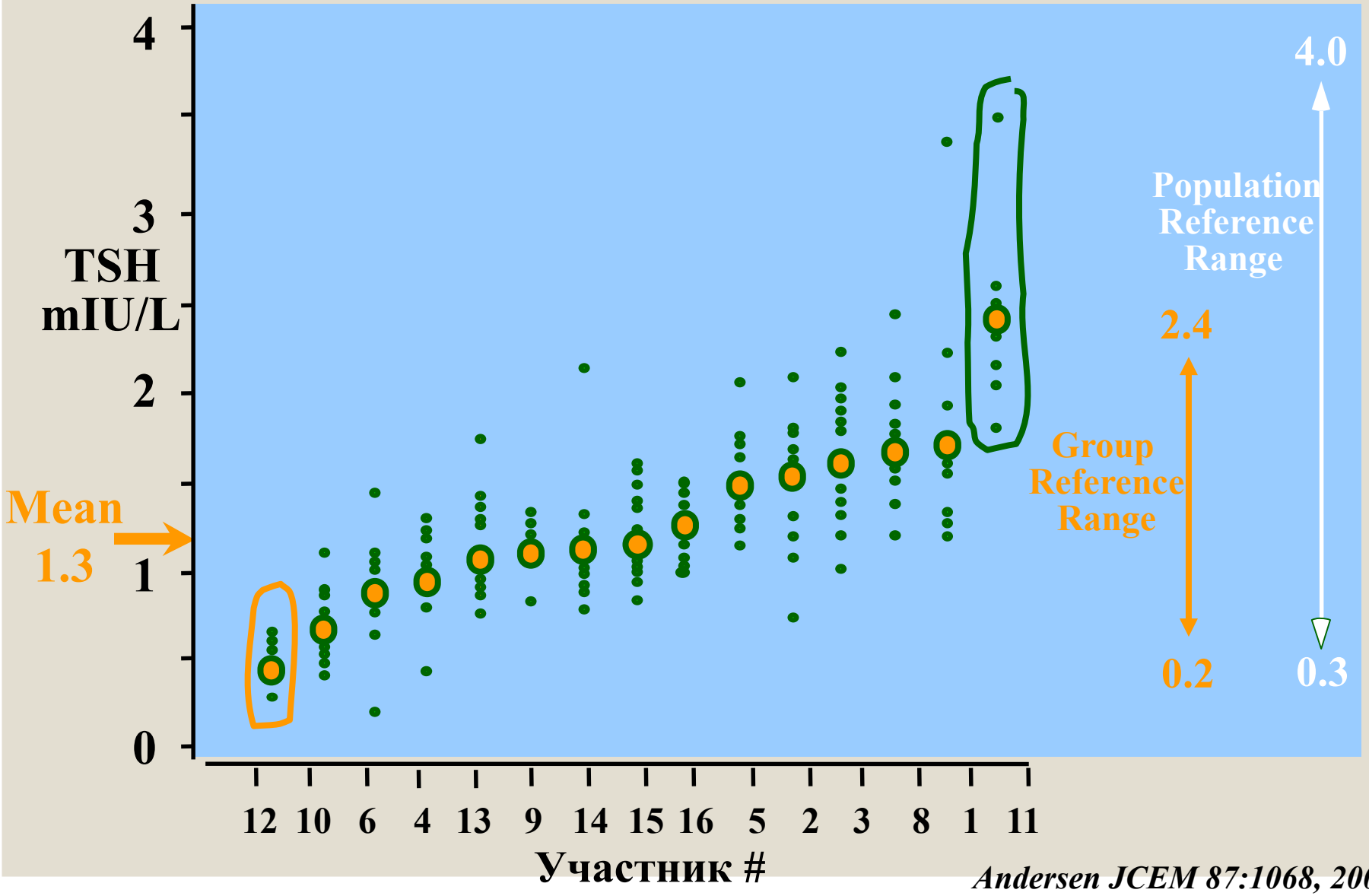
TSH – циркаден ритъм

Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels
W. Russell, R. F. Harrison, N. Smith, K. Darzy, S. Shalet, A. P. Weetman, R. J. Ross



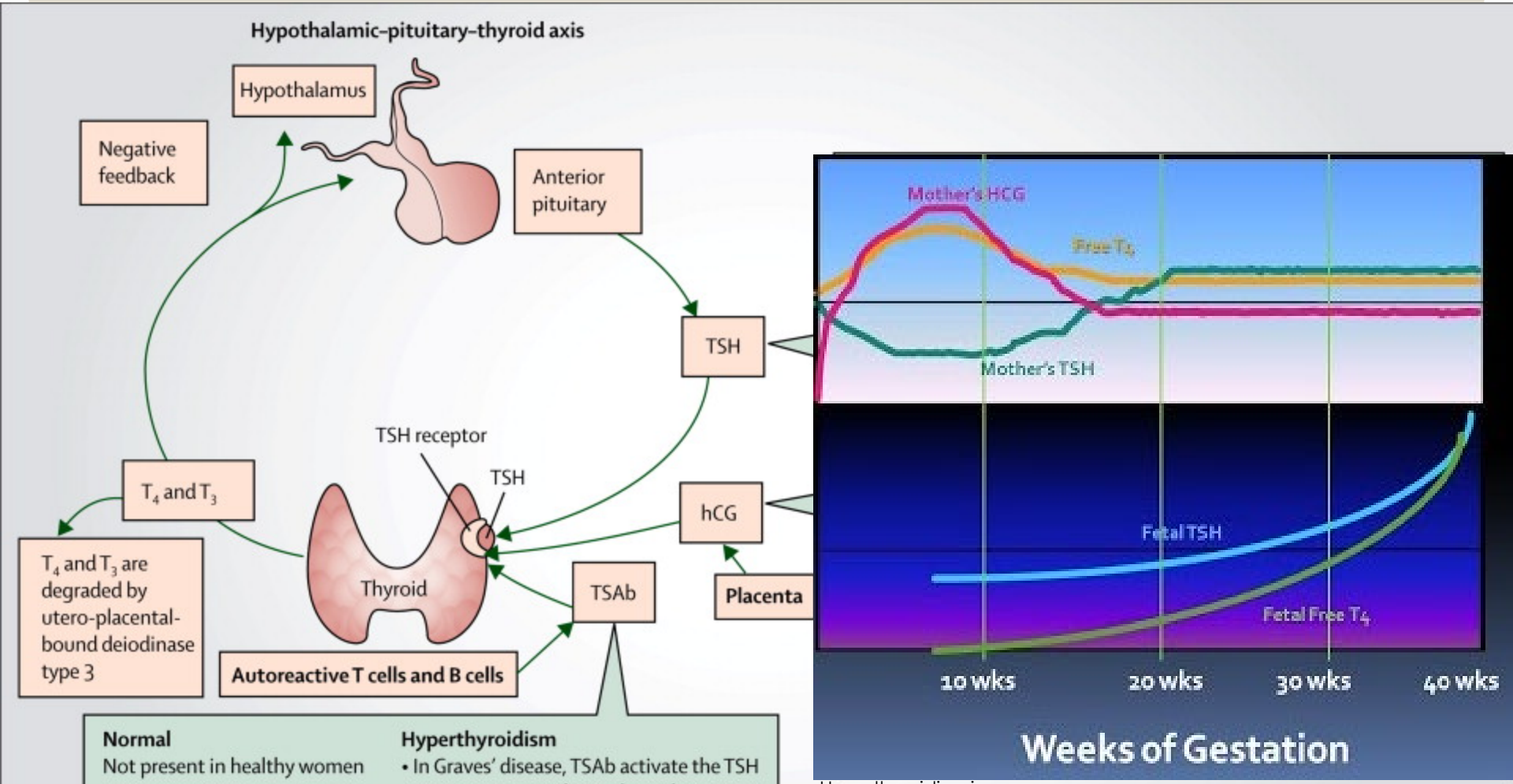
- Пикът на TSH може да бъде отложен при:
  - Нощни смени
  - Много късно лягане
  - Индивидуални флуктуации
  - Тежки физически упражнения
  - Депресия

Месечни индивидуални колебания на TSH при 15 еутиреоидни доброволци



Andersen JCEM 87:1068, 2002

Промени в ХХТ ос при бременност



Hyperthyroidism in pregnancy
Prof David S Cooper, MD
Prof Peter Laurberg, MD
Published:November, 2013•DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X•

Референтни граници при бременност

- I триместър TSH 0.1-2.5
- II триместър TSH 0.2-3.0
- III триместър TSH 0.3-3.5

- Изследване на TSH при установяване на бременността. При отклонение:
  - Допълнително FT4 иTPO-Ab, ехография
  - Проследяване
    - TSH и FT4 – на 4-6 седм. през първата половина на бременността
    - TSH и FT4 – поне веднъж през втората половина
    - TSH – 6 седм. след раждането

ATA Guidelines, 2011

Тиреоидея и репродукция

- При хипотироидни жени, дозата на Levothyroxine трябва да се увеличи по време на бременност.
- По време на бременност и лактация майката трябва да приема достатъчно йод (250 μg/ден).
- След раждането риска от тиреоидна дисфункция при майката е повишен (постпартален тиреоидит).
- Всички новородени се скринират (TSH) възможно най-рано; лечението с Levothyroxine е есенциално за нормалното развитие на детето с хипотиреоидизъм.

Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999;341:549555

Хипотиреоидизъм у майката

- Новодиагностициран
  - Тиреоидит на Хашимото
- Предшестващо тиреоидно заболяване
  - Тиреоидит на Хашимото – може да е била еутиреоидна или хипотиреоидна
  - Операция на ЩЖ
  - Радиойодтерапия
- Предшестващо хипофизарно заболяване
  - Вторичен хипотиреоидизъм

Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999;341:549□555

Тиреоидна дисфункция в общата популация и сред бременните

Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999;341:549□555

- Нарушенията в тиреоидната функция зависят от пола и възрастта
- Честотата на автоимунни тиреоидни нарушения и съотв. на субклиничен и явен хипотиреоидизъм:
  - нараства с възрастта
  - по-висока при жени
  - зависи от функционалното състояние на ЩЖ
- **Субклиничните форми** са средно **3 до 5 пъти** по-чести от клиничните

	Субклиничен хипотиреоидизъм	Явен хипотиреоидизъм
Обща популация	5-10%	1-2%
Бременни	7-15%	0.2-1%

Кога да лекуваме бременните ?

Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999;341:549□555

- При предходен нелекуван хипотиреоидизъм и желание за бременност; цел TSH < 2.5
- При предходен лекуван хипотиреоидизъм (явен и субклиничен) и последваща бременност → ↑ дозата с 30%
- При хипотиреоидизъм, открит по време на бременност → бърза корекция

- След раждането – ↓ на дозата до тази преди бременността
  - изследване на TSH 6 седм. след раждането

Кога да не лекуваме?

Haddow JE, et al. N Engl J Med 1999;341:549□555

- При Ab(+) еутиреоидни бременни - ↑ риск от развитие на хипотиреоидизъм.

  Само мониториране на TSH на 4-6 седм. през първата половина на бременността и поне веднъж през втората.

- Ab (-) TSH 2.5-4.0 през I триместър ?

- При изолирана хипотироксинемия
  - TSH – нормално за триместъра
  - FT4 - нисък

TSH и затлъстяване

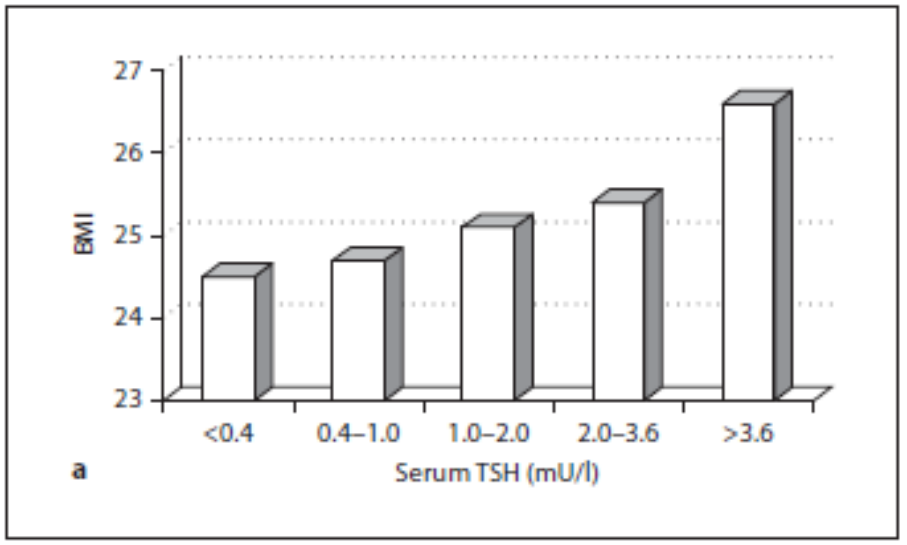
- Високите TSH нива при затлъстяване са доказани.
  - TSH > 4 mU/l при 10% от затлъстелите деца[1*]
  - TSH > 3.5mU/l се открива в 9.6% от жените и 6.8% от мъжете със затлъстяване[2]

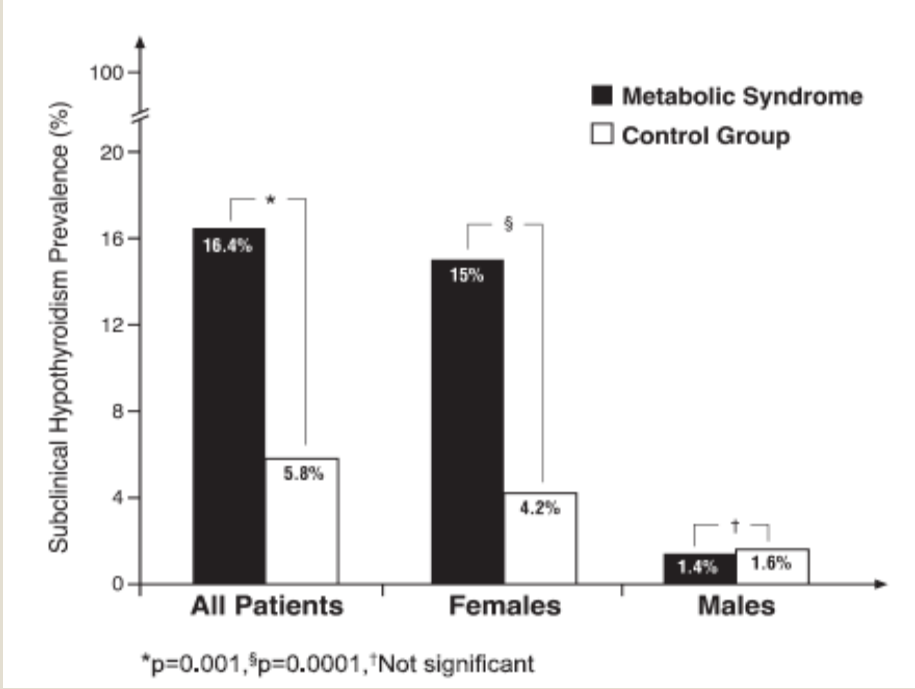
*От останалите 185 пациенти със затлъстяване, 20 (10, 8%) са имали нива на TSH> 4 mIU / L, но нито едно измерване на контролния субект не надвишава тази стойност на TSH.

  - Те не могат да се обяснят само с недостига на тиреоидни хормони, а по-скоро са пренастройка на тиреостата.
- Приемът на физиологични дози L-T4 понижават TSH, но нямат ефект върху теглото.
- Затлъстяването и инсулиновата резистентност са интерфериращи параметри при пациенти с високо TSH.

[1] Dekelbab BB; *Endocr Pract 2010*
[2] Bjørn Olav Åsvold et al.; *JCEM 2009*

Връзка между метаболитен синдром, BMI и тиреоидея



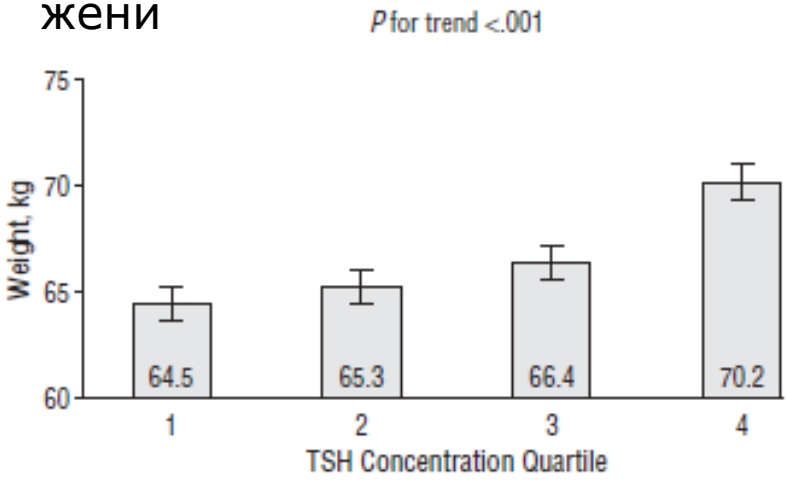


- Положителна корелация между нивото на TSH и BMI*.
- Обратна зависимост между серумния FT4 и BMI*.
- По-висока честота на СКХ сред жените с метаболитен синдром**.

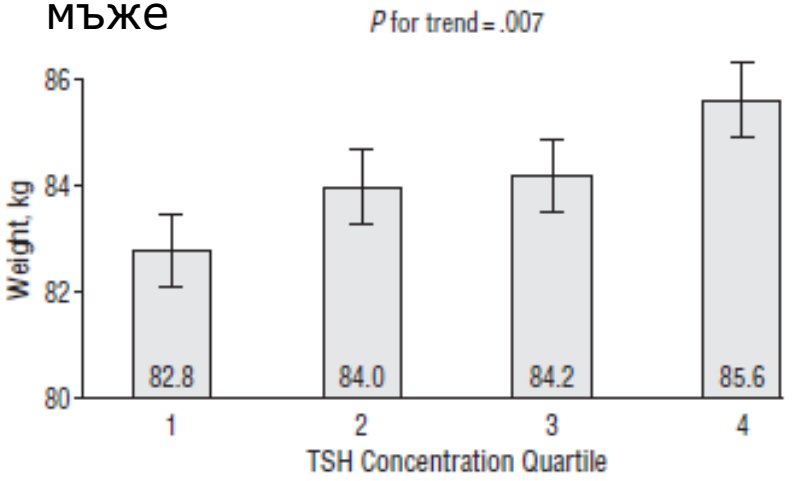
*Lauberg et al. Thyroid Function and Obesity. Eur Thyroid J 2012;1:159–167

**Uzunlulu M et al. Prevalance of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. Endocr Journal 2007; 54: 71-76

жени

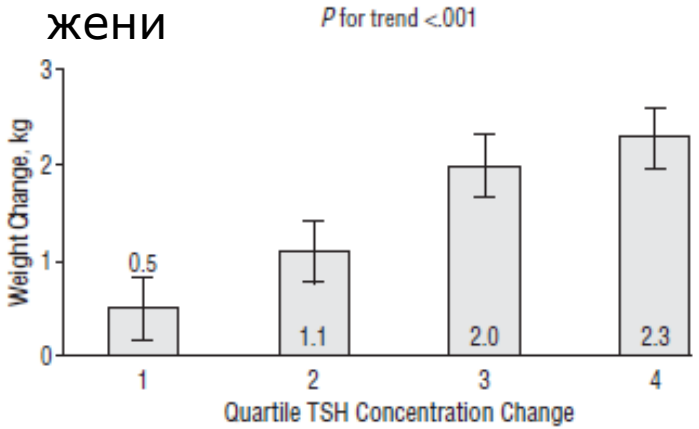


мъже

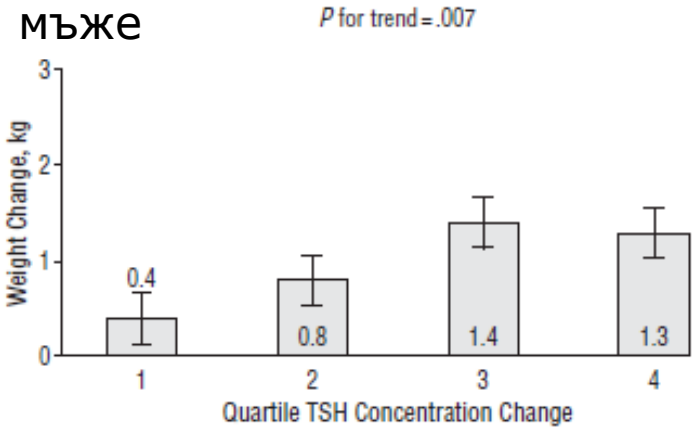


- С нарастване на TSH в рамките на референтните граници, нараства и теглото
- При проследяване на пациентите за 3.5 год. за всяка 1 mUI нарастване в TSH, теглото при жените нараства от 0.5-2.3 кг, а при мъжете с 0.4-1.3 кг.

жени



мъже

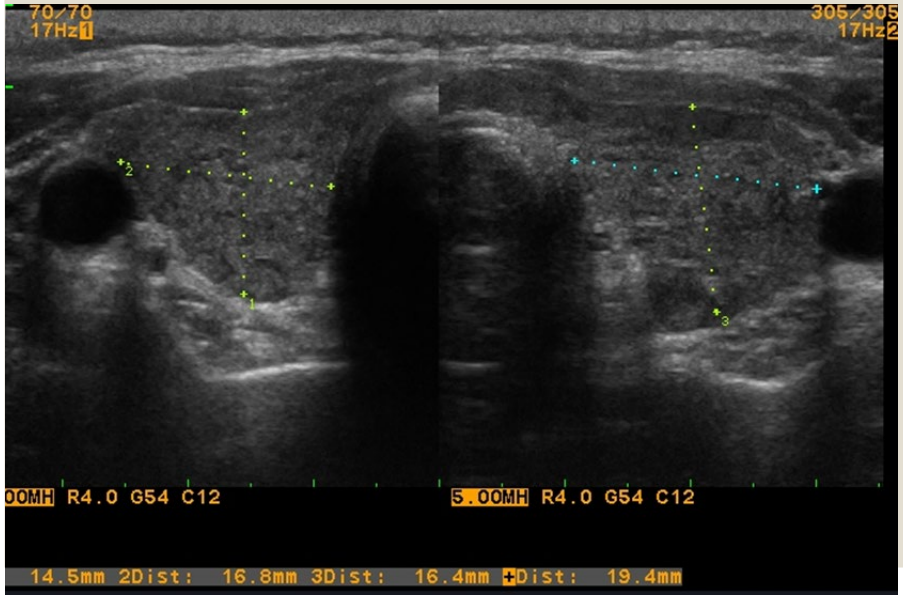


Fox et al. Relationship of thyroid function to body weight. *Arch Intern Med.* 2008;168

Субклиничен хипотиреоидизъм – тиреоидна болест или лабораторна констелация

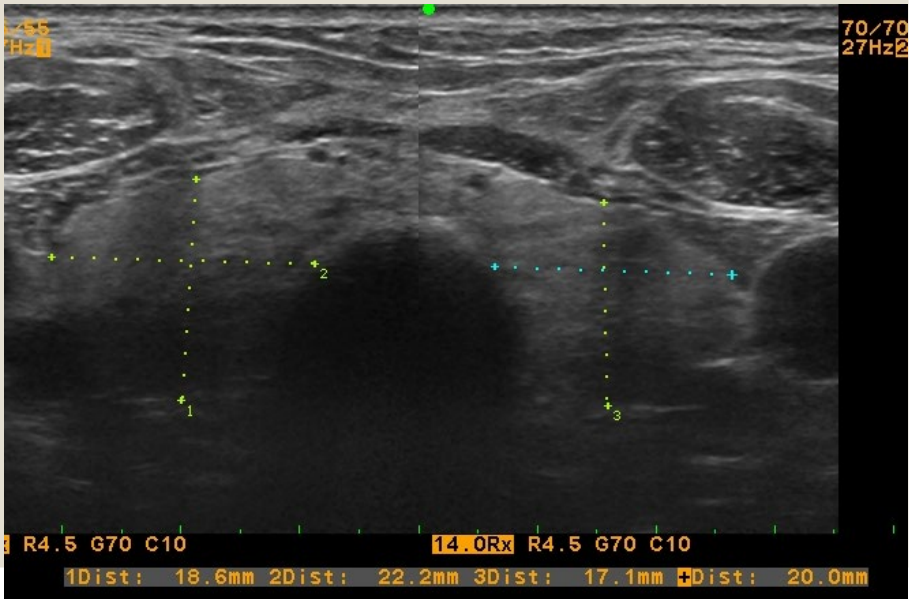
В полза на болест:

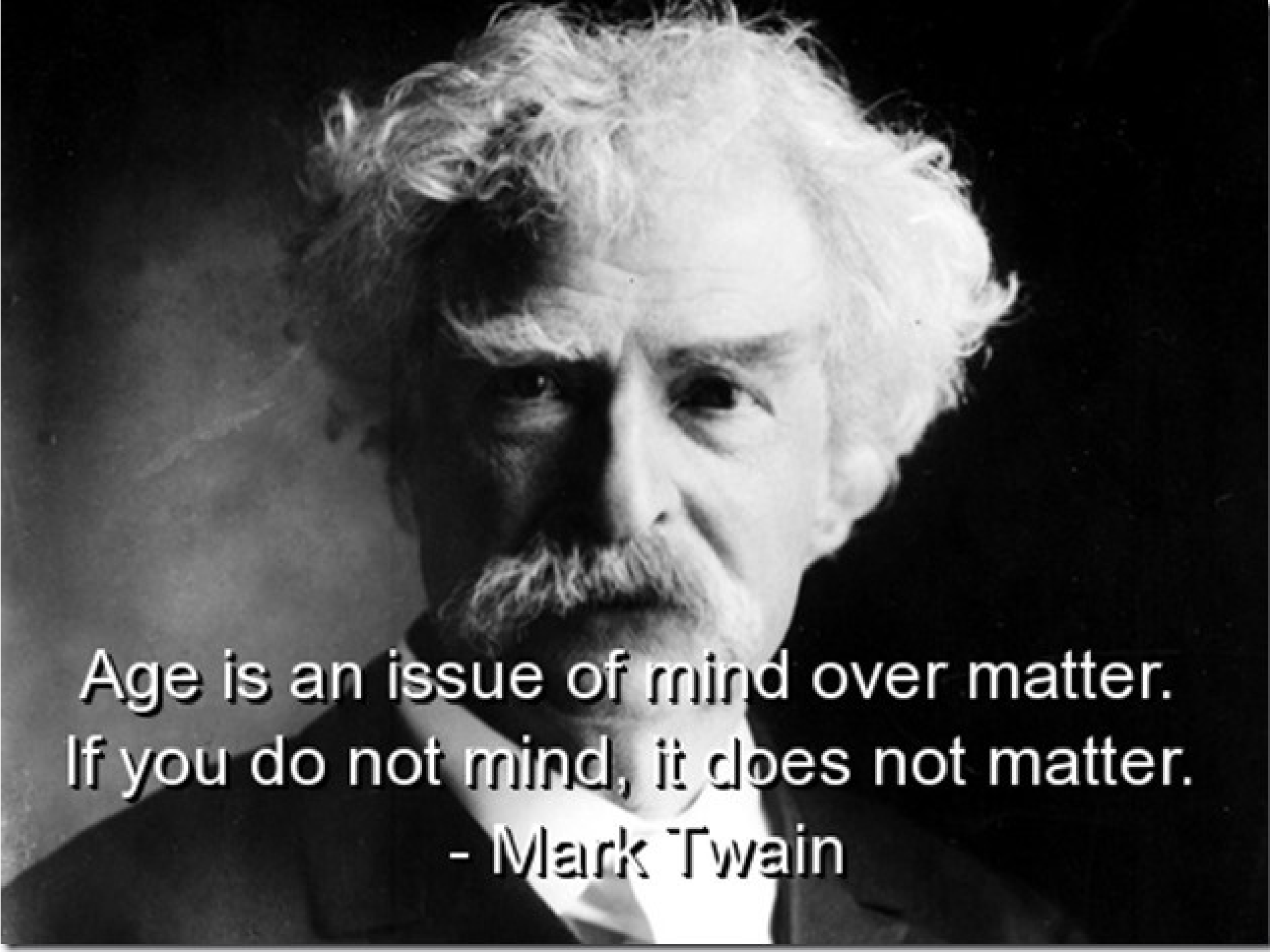
- оплаквания
- фамилност
- позитивни антитела
- гуша
- променена ехогенност



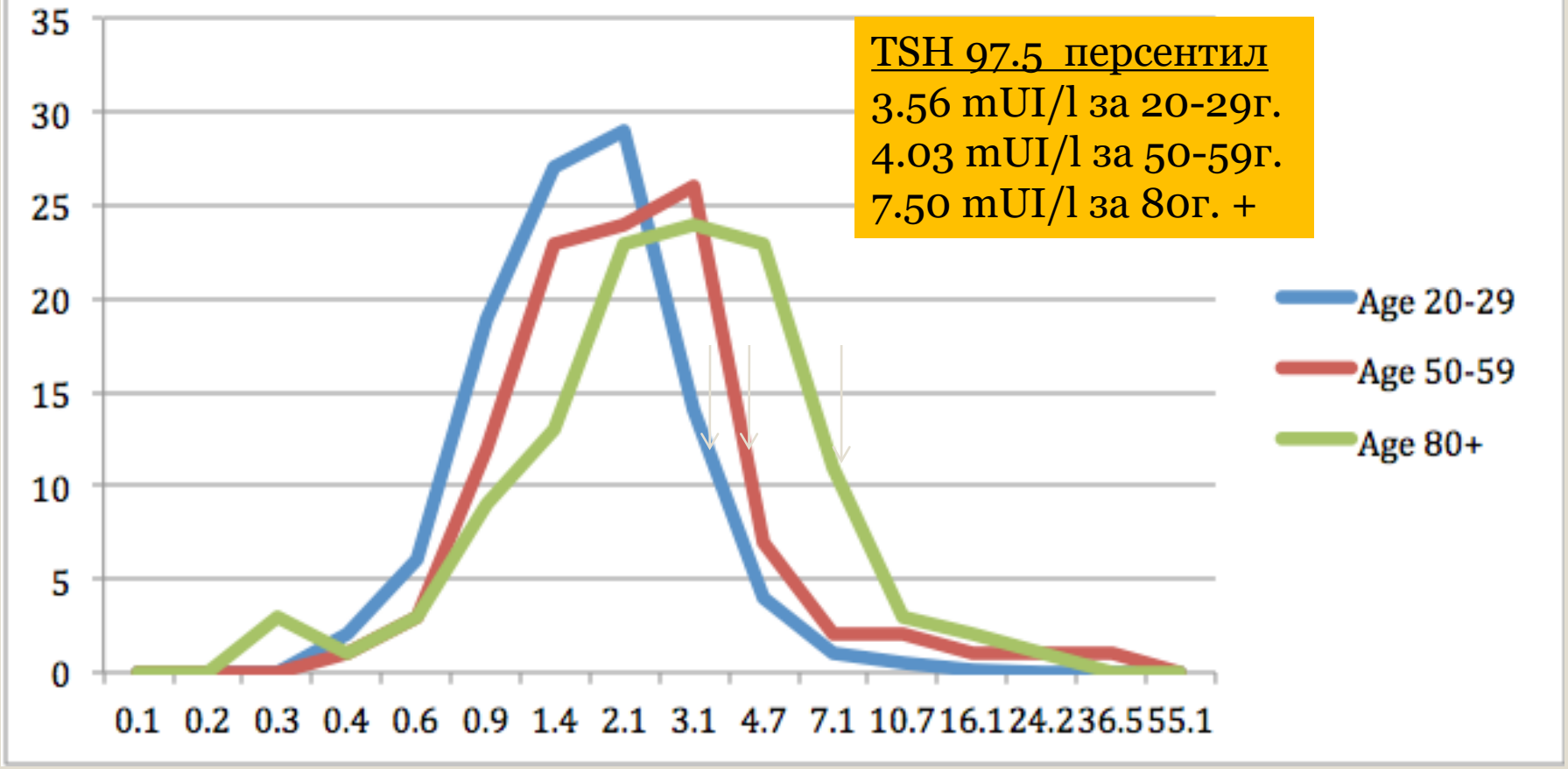
В полза на лабораторна констелация без болест:

- наднормено тегло / МС
- възраст
- възстановяване след NTI
- лекарствени въздействия




Age is an issue of mind over matter.
If you do not mind, it does not matter.
- Mark Twain

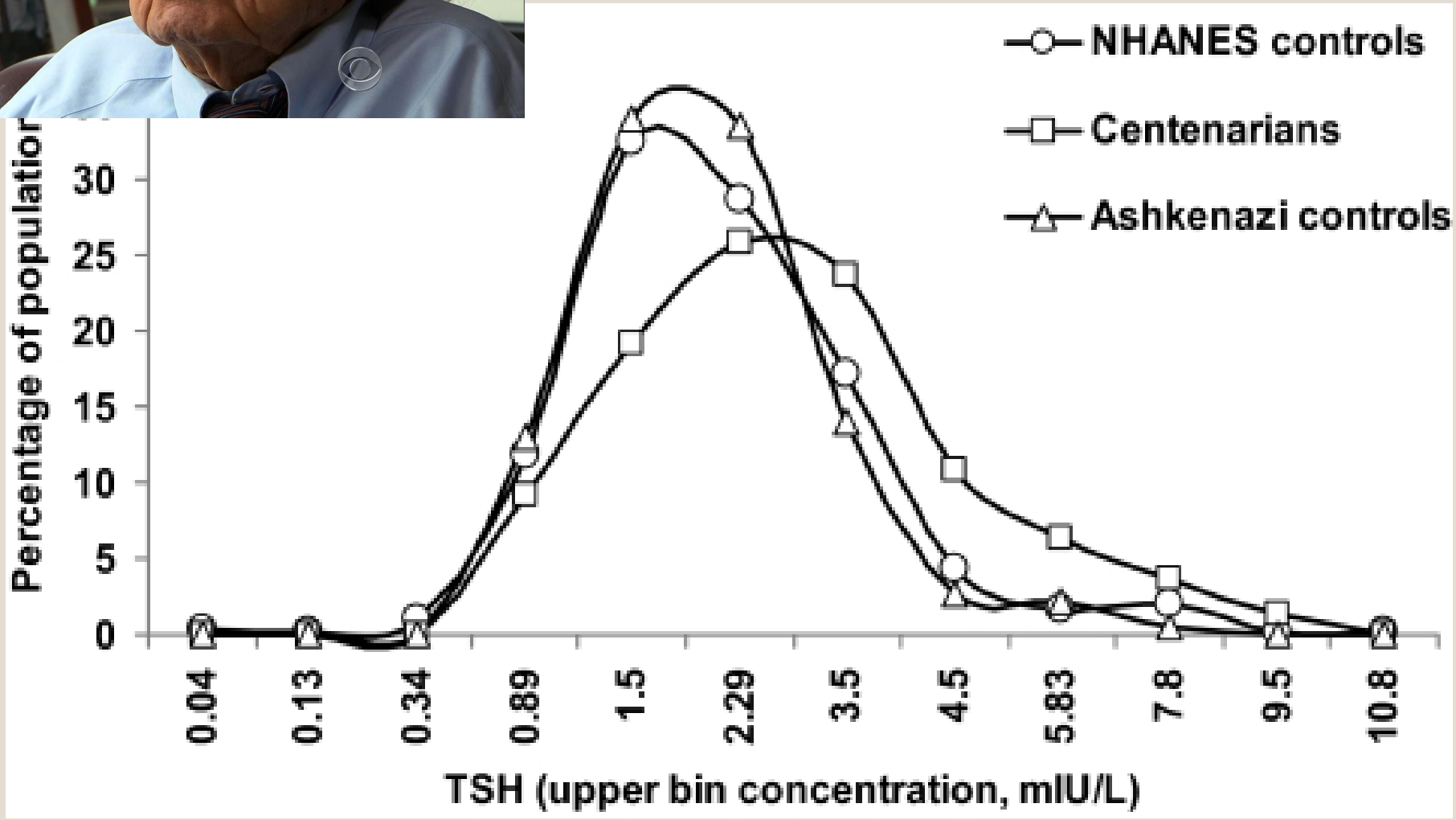
TSH нараства с възрастта



TSH 97.5 персентил
3.56 mUI/l за 20-29г.
4.03 mUI/l за 50-59г.
7.50 mUI/l за 80г. +

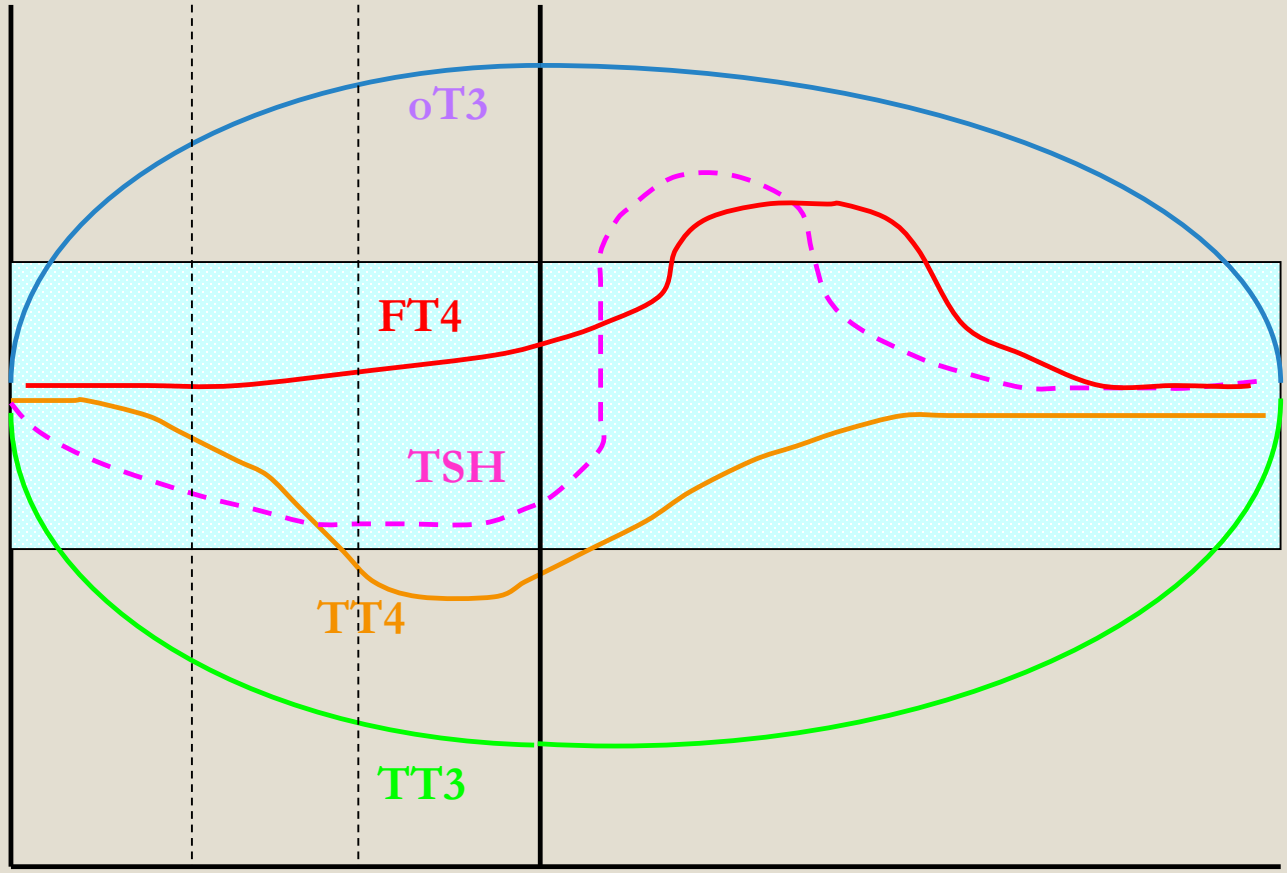
Suks MI and Hallowel JG. JCEM 92:4575-4582, 2007
Pearce et al. Eur Thyroid J 2:2015-228;,2013

TSH и дълголетие



Atzmon et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr; 94(4): 1251–1254.

TSH търпи промени при NTI

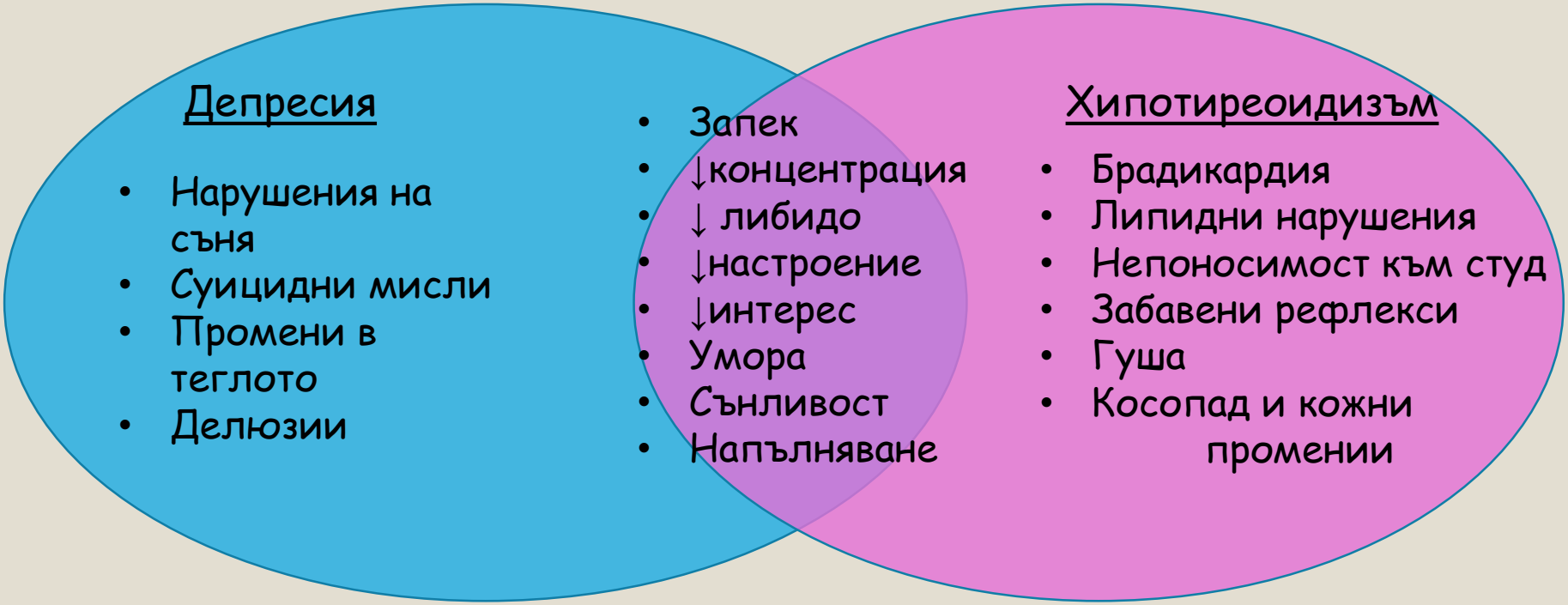


- Остри хирургични болести
- ХБН
- ОБН
- Чернодробна недостатъчност
- Пациенти в интензивни отделения
- Коронарна байпас хирургия
- Трансплантации
- Остри психози

Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol. 2010;205:1–13.

TSH и депресия

- Депресивните симптоми са чести при хипотиреоидизъм;
- Много хипотиреоидни пациенти изпълняват DMS-IV критериите за депресивно разстройство;
- Депресивните пациенти е по-вероятно да бъдат с хипотиреоидизъм в сравнение с общата популация , затова е уместна оценка на тиреоидната функция;



Colin M, Dayan a Vijay Panicker. Hypothyroidism and depression. Eur Thyroid J 2013;2:168–179

Лекарствени препарати и TSH

Медикаменти, предизвикващи хипертиреоидизъм		
Медикаменти	Амиодарон Йод	Интерлевкин 2, Интерферон алфа
Механизъм	Стимулация на синтеза и секрецията на ТХ	Имунодисрегулация

Хипотиреоидизъм						
Медикаменти	Тионамиди Перхлорат Аминоглутетимид Талидомид Йод и йод-съдържащи: Амиодарон; Контрастни в-ва; Отхрачващи; Р-р калиев йодид;	Холестирамин Холестипол Алуминиев хидрок-сид Калциев карбонат Сукралфат Железен сулфат Омепразол, Ланзо-празол Ралоксифен	Интерферон алфа Интерлевкин-2	Допамин Октрео-тид	Сунитиниб	Бексаротен
Механизъм	Инхибиране на тире-оидната хормонална синтеза/секреция	Понижена абсорб-ция на Т4	Имунна дисрегу-лация	Супресия на ТСХ	Възможно разви-тие на дестру-ктивен тиреои-дит	Повишен клирънс на Т4 и супресия на ТСХ

Иванова, Сидерова, Христозов. ТСХ при критично болни – интерпретация на лабораторните резултати и поведение. *Наука Ендокринология* 2016; 1 (48): 36-40

Хипотиреоидизъм

Първичен - загуба на функциониращa тиреоидна тъкан

- АТ на Хашимото
- отстраняване на щитовидната жлеза (оперативно, 131- I)
- транзиторен тиреоидит (послеродов, тих)
- тежък йоден дефицит
- медикаменти: йод-съдържащи (амиодарон), тиреостатици, литий
- хипоплазия/аплазия

→ **Субклиничен**
→ **Явен/манифестен**

Вторичен = Централен (хипофизарен и хипоталамичен)

- тумори
- травми
- инфилтративни заб. в областта на ХФ-ХТ
- операции/лъчеление

Резистентност към щитовидни хормони

- периферна
- централна
- генерализирана

Garber, Jeffrey R., et al. "Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association." Thyroid 22.12 (2012): 1200-1235.

Лечение с левотироксин

Заместително лечение

Цел на лечението:

- Възстановяване на клинично и биохимично еутиреоидно състояние с ниво на FT4 в референтни граници, а на TSH под долната половина на референтната граница (0,4-2,5 mU/l).
- При СКХ:
  - да се предотврати прогресията до явен хипотиреоидизъм.
  - редуциране на кардио-васкуларния риск.
- **Индивидуализирано:**
  - При млади, особ. жени във фертилна възраст ТСХ < 2.5 mU/l
  - При възрастни ТСХ ~4.0 mU/l

Супресивно лечение

- **Цел на лечението:**
- Потискане на TSH (<0.1) и съотв. пролиферацията на резидуални туморни клетки след проредено лечение за тиреоиден карцином (оперативно ± радиойод).
- Основание: пролиферацията на тиреоидните клетки е зависима от TSH и че високодиференцираните тиреоидни карциноми запазват рецепторния отговор към TSH.
- **Индивидуализирано** според вида и разпространението на карцинома, отговорът към първоначалната терапия, възраст и съпътстващи заболявания, особ. ССЗ.

Garber, Jeffrey R., et al. "Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association." Thyroid 22.12 (2012): 1200-1235.

Сърдечно-съдови клинични прояви при хипотиреоидизъм

- Брадикардия
- Артериална хипертония (диастолна)
- Стеснено пулсово налягане
- Коронарна атеросклероза, МИ (+ дислипидемия)
- Повишена камерна възбудимост – удължен QT-интервал
- Перикарден излив
- Сърдечна недостатъчност - рядко, тъй като сърдечният дебит обикновенно е достатъчен да посрещне намалените кислородни нужди.

Mohr-Kahaly S et al *Cardiovascular effects of thyroid hormones Z Kardiol. 1996;85;219-31.*

Rotterdam Study-резултати

- Кохортно проучване сред 1149 постменопаузални жени
- Оценка на ССС риск.фактори и тиреоиден статус
- Наличие на Ао калцификати и прекаран ОМИ
- Проследяване на пациентите от 1990 до 1996 г. по отношение на прекаран фатален/ нефатален МИ

- Установен субклиничен хипотиреоидизъм в 10,8%
- Средна възраст 69 год.
- По-висока честота на Ао атеросклероза и анамнеза за ОМИ (OR 1,7 и 2,2) на старта на проучването
- В периода на проследяване 12,9% от жените със субклиничен хипотиреоидизъм имат първи инцидент на ОМИ срещу 7,1% без СХ (RR 2,5).

Hak, A. Elisabeth, et al. "Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study." *Annals of internal medicine* 132.4 (2000): 270-278.

Субклиничният хипотиреоидизъм увеличава риска за миокарден инфаркт

- Субклиничният хипотиреоидизъм допринася за 60% от случаите на МИ при пациенти с диагностициран субклиничен хипотиреоидизъм.
- Субклиничният хипотиреоидизъм допринася за 14% от всички случаи на МИ при популационни проучвания.
- Субклиничният хипотиреоидизъм е независимо свързан с МИ.

Hak AE, et al. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-278.

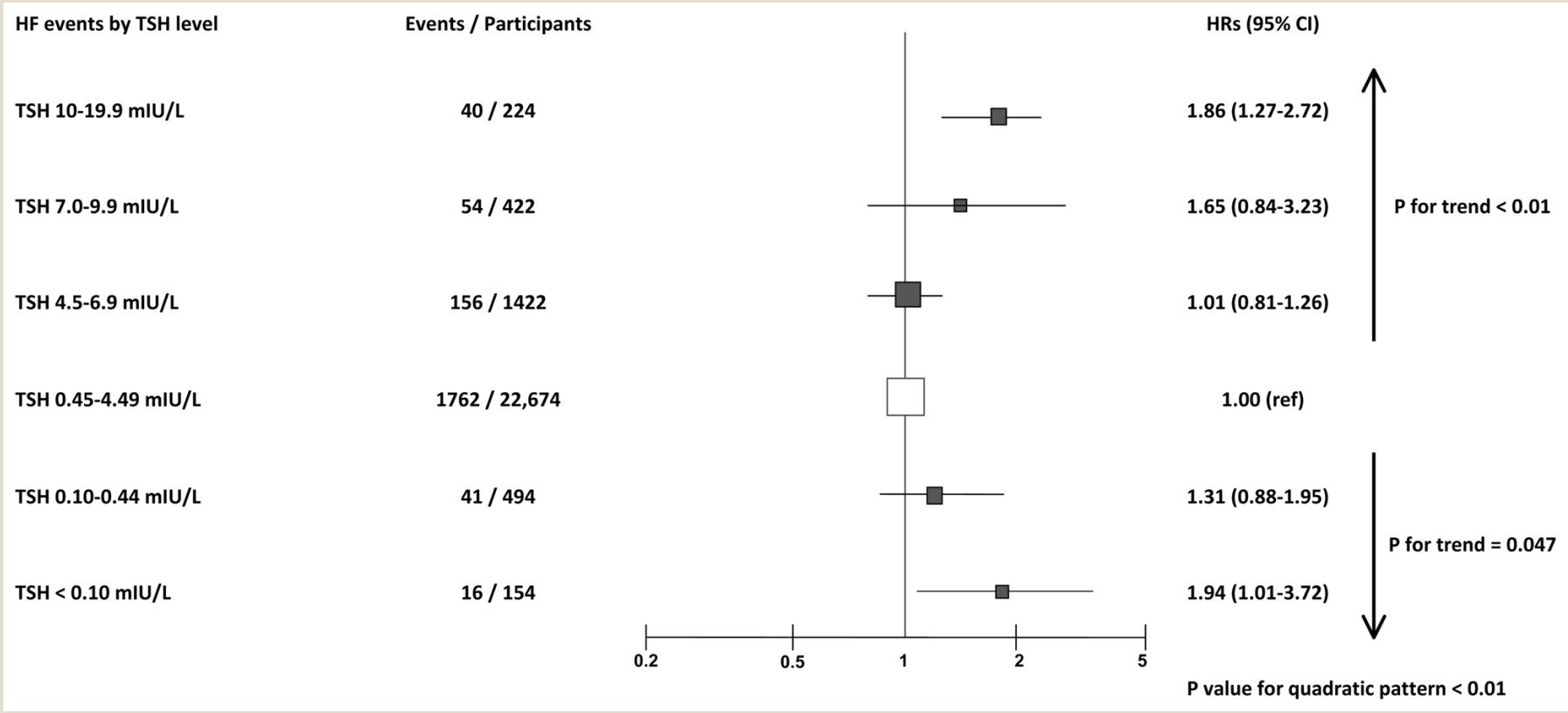
Промени в липидните показатели при хипотиреоидизъм

ПОКАЗАТЕЛ	ЯВЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ	СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ
ОБЩ ХОЛЕСТЕРОЛ	↑↑	↑
VLDL	↑	↑
LDL	↑↑	↑
HDL	↓	N/↓
Apo B	↑	↑
Apo A-I	↓	N/↑
ТРИГЛИЦЕРИДИ	N/↑	N/↑
Lp (a)	N/↑	N

Duntas LH *Thyroid disease and lipids Thyroid 2002; 12:287-293*

Субклинична тиреоидна дисфункция и сърдечна недостатъчност

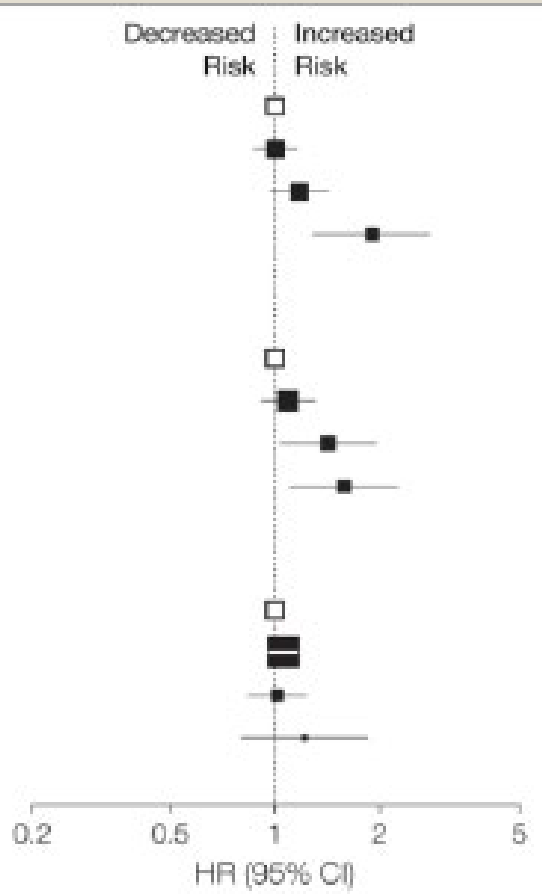
25390 участника в 6 проспективни проучвания в САЩ и Европа,;
216 248 човеко-години проследяване
Честота на субклиничния хипотиреоидизъм 8.1%
Честота на субклиничния хипертиреоидизъм 2.6%



Gencer et al. Circulation 2012; 126

СС риск при субклиничен хипотиреоидизъм

CHD Events by TSH Level, mIU/L[b]	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	4040	23957	1 [Reference]
4.5-6.9	264	1344	1.00 (0.86-1.18)
7.0-9.9	96	441	1.17 (0.96-1.43)
10-19.9	70	235	1.89 (1.28-2.80)
			P<.001 for trend
CHD Mortality by TSH Level, mIU/L[c]			
0.5-4.49	1958	50953	1 [Reference]
4.5-6.9	132	2363	1.09 (0.91-1.30)
7.0-9.9	50	652	1.42 (1.03-1.95)
10-19.9	28	333	1.58 (1.10-2.27)
			P = .005 for trend
Total Mortality by TSH Level, mIU/L[d]			
0.5-4.49	8749	51837	1 [Reference]
4.5-6.9	640	2431	1.06 (0.96-1.17)
7.0-9.9	170	672	1.02 (0.84-1.24)
10-19.9	105	347	1.22 (0.80-1.87)
			P = .39 for trend

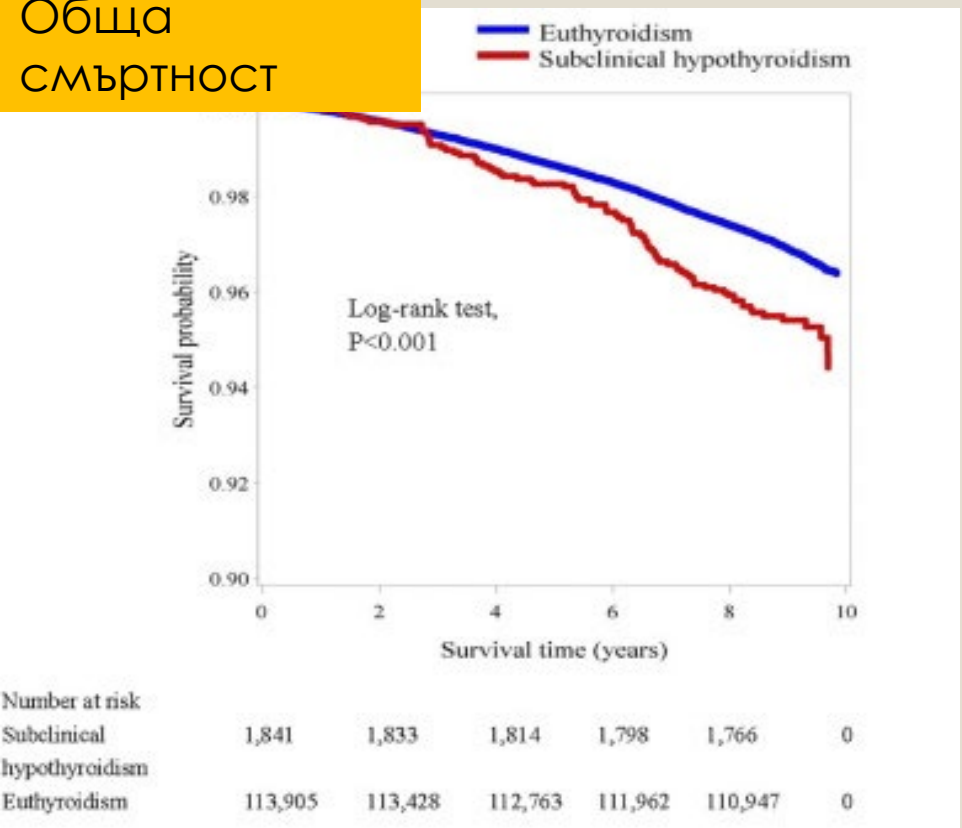


- 55 287 участници, 11 проспективни проучвания в САЩ, Европа, Бразилия, Австралия и Япония.
- Оценена тиреоидна функция – еутиреоидизъм и СХХ (6.2%).
- Проследени от 1972 до 2007 г. за СС събития, СС и обща смъртност
- СКХ се свързва с повишен риск от СС събития и СС смъртност, особено при лицата с TSH > 10 mUI/l .

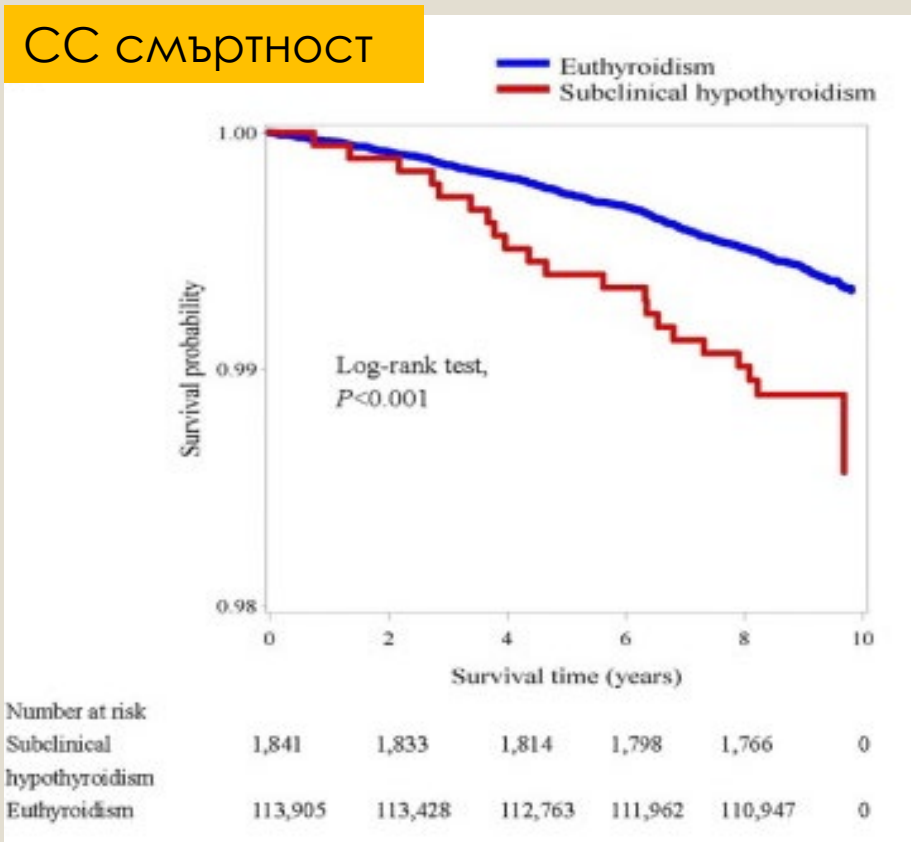
Rodondi N et al. JAMA 2010; 304: 1365-1374

Субклиничен хипотиреоидизъм – връзка с повишен риск за СС и обща смъртност при лица ≥ 20 г.

Обща смъртност

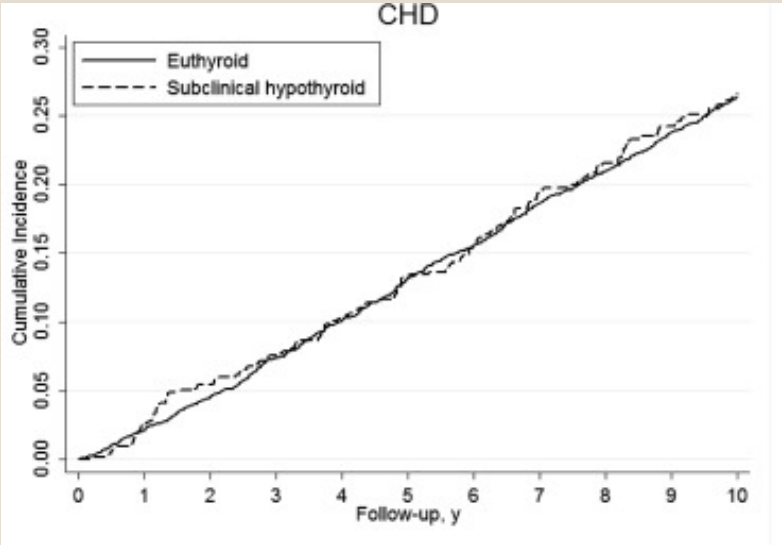


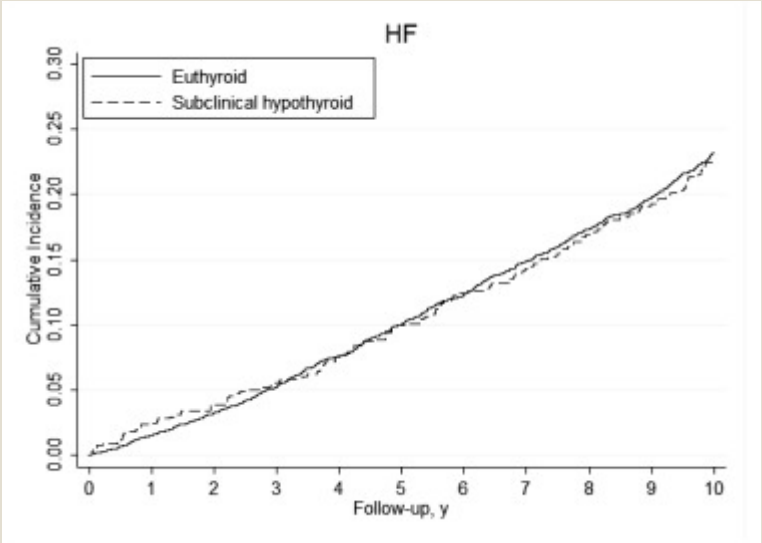
СС смъртност

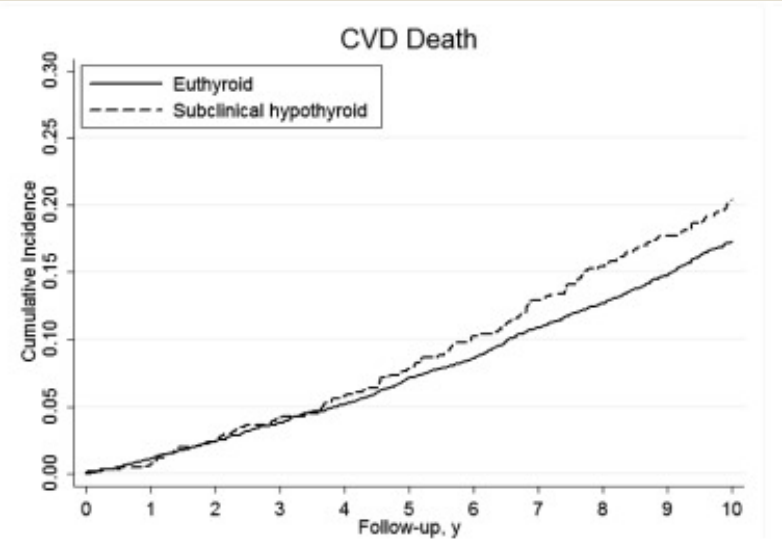


Tseng FY, et al. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:730-7

Липсва връзка м/у субклиничния хипотиреоидизъм и честотата на ИБС, СН и СС смъртност при по-възрастни лица ≥ 65 г.

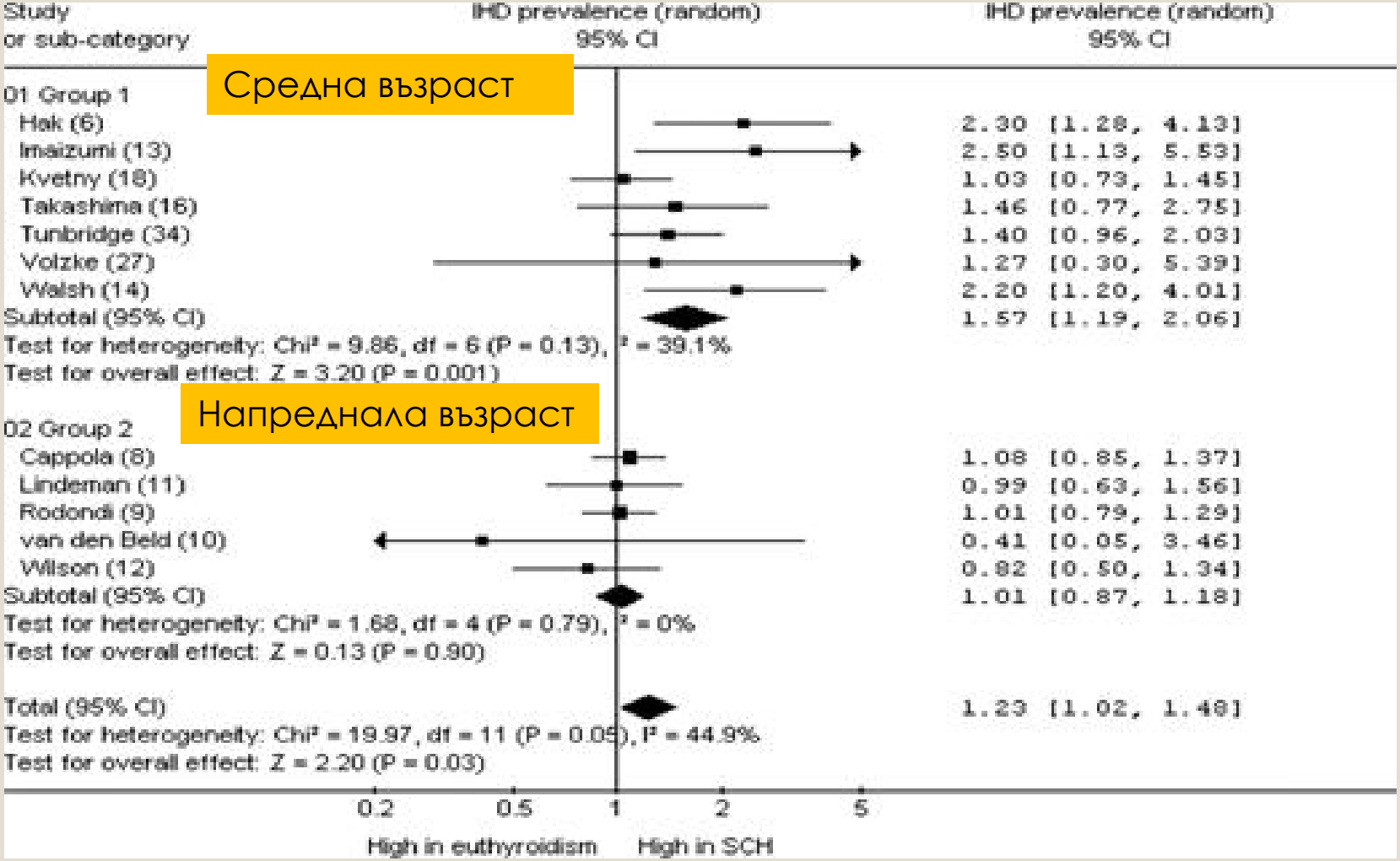






Hyland KA, et al. J Clin Endocrinol Metab 98: 533-540, 2013

Субклиничен хипотиреоидизъм се свързва с повишен риск за ИБС и СС смъртност само при млади и в средна възраст



Ravzi S et al. J Clin Endocrinol Metab 93:2998-3007, 2008

TSH 4-10 mU/l + Сърдечно-съдов риск
- ЗД - ТП
- ДЛ
- ХБ - Диаст. дисф-ия - МИ
- Гуша
- anti-TPO (+)
- Симптоми

< 65-70 години

TSH > 10 mU/l

Ravzi S et al. J Clin Endocrinol Metab 93:2998-3007, 2008

Всеки СКХ

Лечение

> 65-70 год

TSH 4-10 mU/l ----> Наблюдение на 6 мес.

TSH > 10 mU/l и симптоми на хипотиреоидизъм ----> Леч.с по-ниска доза LT4

TSH супресия при пациенти с ДТК

Начална терапия с LT4

Висок риск

Междинен риск

Нисък риск с ТТ и РЙА и недоловим Tg

Нисък риск с ТТ и РЙА и нисък Tg

Нисък риск с лобектомия и остатък

0.1 0.5 2.0 TSH mUI/l

структурно или биохимично непълен отговор при липса на КИ

непълен отговор
+ начален АТА риск
Tg и Tg динамика
рискове от TSH супресия

отличен или **междинен отговор** при **начален нисък риск**
TSH в долната половина на референтните граници

Отличен или межд.отг. при **начален висок риск за 5 години**,
след което се облекчава TSH супресията,
остават под наблюдение

Ако няма аблация на остатъка и са с **отличен или межд. отговор**,
с нормален УЗ,
нисък нестимулиран Tg,
неповишаващи се Tg и TgAb

Дългосрочна терапия с LT4

Ravzi S et al. J Clin Endocrinol Metab 93:2998-3007, 2008

Таргетно TSH в дългосрочната супресионна левотироксинова терапия

Риск	Отличен терапевтичен отговор	Междинен терапевтичен отговор	Биохимично непълен отговор *	Структурно непълен отговор
Без известен риск	Без супресия, таргетно TCX = 0.5 - 2.0	Лека супресия, таргетно TCX 0.1 - 0.5	Умерена/изразена супресия, таргетно TCX < 0.1	
Менопауза				
Тахикардия				
Остеопения				
Възраст > 60 г.				
Остеопороза				
Предсърдно мъждене				

*Собствен опит в клиничната практика

Супресионно лечение с тироксин?

- Голям брой болни (тиреоидният карцином е най-често срещаното злокачествено заболяване на ендокринната система*) + добра прогноза →→→нарастващ регистър
- Нужда от интердисциплинарен екип - ендокринолози, хирурзи, патолози, радиолози и онколози.

- Налага се утвърждаването на стриктни критерии за диагноза, лечение и проследяване, с цел:
  - минимизиране на потенциалната вреда от свръхлечението на нискорискови пациенти
  - осигуряване на адекватна терапия на пациентите с висок риск.

* https://doi.org/10.1016/B0-12-227555-1/00071-X)