

UDK 616.441-008.64
COBISS.SR-ID 66103817

SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

Željka Aleksić (1,2), Aleksandar Aleksić (2), Branka Đorđević (3)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „ALEKMED“ ZAJEČAR; (3) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU

SAŽETAK: Subklinički hipotiroidizam (SKH) je poremećaj štitaste žlezde u kom je normalan nivo tiroidnih hormona, tiroksina i trijodotironina u krvi, ali je povišen nivo tirotropina - TSH, hipofiznog hormona koji negativnom povratnom spregom reguliše rad štitaste žlezde. To je biohemijska dijagnoza jer su pacijenti tipično asimptomatski i bez znakova bolesti, te je otkrivanje SKH obično slučajno. Procenjena ukupna prevalenca SKH u opštoj populaciji je od 4-10% u zavisnosti od karakteristika ispitivane populacije tj. pola, životne dobi, rase, geografskog područja, jednog statusa. U zavisnosti od stepena povišenja početnog nivoa TSH, godišnje 5-8% pacijenata sa SKH ima progresiju ka kliničkom hipotiroidizmu. Najčešći uzrok subkliničkog hipotiroidizma, kao i kliničkog, u područjima sa dovoljnim unosom joda je hronični autoimuni tiroiditis. Postojeći vodiči za lečenje SKH razlikuju se među sobom, s obzirom da postoje oprečni dokazi o koristi od dugoročne supstitucije levotiroksinom u ovom stanju. Iako postoje podaci iz više sveobuhvatnih pregleda o kliničkim ishodima lečenja SKH, još uvek se nije došlo do konačnog zaključka o koristi od ovakvog pristupa. Faktori koji opredeljuju za terapiju levotiroksinom su: klinička proba zbog simptoma hipotiroidizma, želja pacijenta, depresija, neplodnost/ovulatorna disfunkcija, progresivni porast TSH, trudnoća, ili planiranje trudnoće, deca, adolescenti. Podaci istraživanja pokazuju da je kod trudnica sa SKH povećan rizik od gestacijskog dijabetesa, spontanog pobačaja, gestacijske hipertenzije, preeklampsije, prevremenog porođaja, te se u trudnoći terapijski postupak razlikuje u odnosu na ostalu populaciju odraslih. Biće kratko pomenut pristup kod dece sa SKH, kod amiodaronom indukovanoj SKH i mikronutritijentima.

Ključne reči: subklinički hipotiroidizam, levotiroksin, trudnoća, amiodaron

UVOD

Subklinički hipotiroidizam (SKH) je često kliničko stanje za koje postoje mnoge kontroverze. Sve do danas ne postoji definitivni konsenzus među tiroidolozima u pogledu nekoliko aspekata. Najpre, postavlja se pitanje da li je potrebno raditi skrining na SKH, tj. aktivno tragati za poremećajem u široj asimptomatskoj populaciji na rutinskim periodičnim/preventivnim pregledima, ili nalaziti slučajeve prema kliničkim indikacijama. Drugi aspekt problema je kako procenjivati značaj ovog kliničkog stanja, kao i moguće neželjene posledice na kardiovaskularni sistem, metaboličke parametre i mentalno zdravlje individualnog pacijenta. Iz prva dva pitanja proizlazi i treće, a to je: kakav terapijski pristup imati kod SKH – lečiti, ili ne?

ŠTA JE SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

Subklinički hipotiroidizam je poremećaj štitaste žlezde u kom je normalan nivo tiroidnih hormona (TH), tiroksina (T4) i trijodotironina

(T3) u krvi, ali je povišen nivo tirotropina (TSH), hipofiznog hormona, koji negativnom povratnom spregom reguliše rad štitaste žlezde. To je biohemijska dijagnoza jer su pacijenti tipično asimptomatski i bez znakova bolesti, te je otkrivanje SKH obično slučajno. Tokom vremena SKH može napredovati ka kliničkom hipotiroidizmu (KH). [1,2] SKH, u zavisnosti od dužine trajanja i stepena povišenja TSH, može biti udružen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih (KV) bolesti KV mortaliteta, negativnim uticajem na metaboličke parametre, kognitivnom disfunkcijom, anksioznošću i depresijom [2,3]. Predloženo je nekoliko alternativnih naziva koji opisuju stanje SKH kao što su: kompenzovani hipotiroidizam, preklinički hipotiroidizam, blagi hipotiroidizam, snižena tiroidna rezerva, blaga tiroidna slabost [4].

KOLIKA JE PREVALENCA SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA?

Procenjena ukupna prevalenca SKH u opštoj populaciji je od 4-10% u zavisnosti od

karakteristika ispitivane populacije tj. pola, životne dobi, rase, geografskog područja, jednog statusa [4]. SKH je češći kod žena i kod starijih osoba. Kod žena je prevalenca od 8-10%, a kod žena starijih od 60 godina objavljena je prevalenca čak do 20% [5,6]. Prevalenca je oko tri puta veća kod belaca nego kod crnaca [7]. Takođe, tokom povećanja unosa joda kod prethodno jod-deficitne populacije, može doći do lakog porasta prevalencije SKH i tiroidne autoimunosti [8]. Postoje istraživanja u kojima je nađena skoro dva i po puta veća prevalenca SKH kod osoba sa metaboličkim sindromom (MetS) [9]. Osim toga, SKH je češći kod pacijenta sa Diabetes Melitus-om tip 2 (DM T2), nego kod zdrave populacije i iznosi oko 10%, prema nekim izveštajima [10]. SKH je relativno često stanje kod pacijenta sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBI) i može se naći kod oko 18% pacijenta sa HBI koji nisu na dijalizi [11]. Objavljena incidenca SKH kod trudnica je 2-2.5%, a u nekim zemljama kao što je Kina, Belgija i severni deo Španija čak 4-13.7%. Kod dece je prevalenca manja od 2% [12].

Naravno, da bi se procenila prevalenca ovog stanja u populaciji/populacijama, neophodno je tačno registrovanje i adekvatna zdravstvena statistika. Procenjene prevalencije se neretko baziraju na metaanalizama objavljenih članaka u dostupnim bazama stručnih i naučnih radova, u kojima se analiziraju podaci iz ograničenih uzoraka ispitanika. Na razlike u procenjenoj prevalenci mogu uticati i različiti dijagnostički kriterijumi za ovo stanje, npr. korišćenje ili nekorišćenje specifičnih referentnih opsega serumskog nivoa TSH (u ovom slučaju gornje granice referentnog opsega za pojedine populacione grupe). Istraživanja pokazuju da je neophodno odrediti distribuciju koncentracije i opseg normalnih vrednosti TSH, verovatno uslovljenim genetičkim faktorima, prema životnoj dobi i rasi, odnosno drugim specifičnim karakteristikama populacije koji bi se koristili za procenu prisustva tiroidne disfunkcije (TD) [13]. U vezi s ovim, neki autori smatraju da je prevalenca SKH kod starijih procenjena, pošto gornja granica referentnog opsega za TSH raste sa godinama starosti [14].

UZROCI SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA

Najčešći uzrok subkliničkog hipotiroidizma, kao i kliničkog, u područjima sa dovoljnim unosom joda je hronični autoimuni tiroiditis: Hashimoto tiroiditis (HT), atrofični

tiroiditis (AT), postpartalni tiroiditis (PPT) [3]. Autoimune tiroidne bolesti (AITB), u koje spadaju HT, AT i PPT, su 5 do 10 puta češće kod žena, nego kod muškaraca, prevalenca raste s godinama starosti, češće su kod osoba koje imaju i druge autoimune bolesti, kao i kod njihovih krvnih srodnika [3,15-17].

AITB se karakteriše patološkom infiltracijom štitaste žlezde senzibilisanim T limfocitima i prisustvom tiroidnih autoantitela u krvi – antimikrozojskih antitela/antitela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb), antitiroglobulinskih antitela (TgAb) i antitela na TSH receptor (TRAb) [3,18,19]. Određivanje ovih antitela u serumu je jedna od ključnih dijagnostičkih metoda za dijagnozu AITB.

S druge strane, veoma čest uzrok SKH je nedostatak joda u ishrani jer je u svetskim razmerama još uvek izražen problem područja sa deficitom joda [20]. Jod je mikroelement neophodan za stvaranje tiroidnih hormona (TH), tirokisna (T4) i trijodotironina (T3) koji se mora uneti u organizam hranom, najmanje 150 µg dnevno.

Uzroci SKH mogu biti i jatrogeni, na primer stanje nakon radiojodne, ili operativne terapije benignih i malignih oboljenja štitaste žlezde tj. difuzne toksične strume, toksičnog adenoma, polinodozne toksične strume, benignih i malignih atoksičnih nodoznih struma. Takođe, do oštećenja tkiva štitaste žlezde može dovesti radijaciona terapija vrata zbog netiroidnih bolesti glave i vrata, uključujući i limfom.

Jatrogeni SKH može biti i farmakološki, uzrokovan primenom lekova za netiroidne bolesti, ili dijagnostiku, kao što su antiaritmik bogat jodom, Amiodaron, potom Litijum, koji se koristi u psihijatriji, kontrastna jodna sredstva, interferon-alfa i drugi citokini, inhibitori tirozin kinaze (TKI), antituberkulotik paraaminosalicilna kiselina (PAS), ređe aminoglutetimid. Oni dovode do SKH različitim mehanizmima npr. tiroidnom citotoksičnošću, blokadom stvaranja i oslobađanja TH viškom joda, smanjujući prokrvljenost tiroidnog tkiva, delovanjem na dejodinaze tipa 2 i 3, koje učestvuju u stvaranju TH i njihovih metabolita i drugo [21-26]. Naravno da i antitiroidni lekovi koji se daju u terapiji hipertiroidizma, tj. metimazol i propil tirouracil, mogu da dovedu do SKH.

Infiltracione bolesti, kao što su amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza,

skleroderma, cistinoza, Ridlov tiroiditis, takođe mogu zahvatiti štitastu žlezdu i biti uzrok snižene funkcijske rezerve, tj. SKH [27, 28].

Kao što je već pomenuto, SKH kao posledica AITB, može često biti održen sa drugim autoimunim bolestima, npr. DM tip 1, Adisonova bolest, reumatodni artritis [29-31], ali i hromozomskim poremećajima kao što su Daunov, ili Tarnerov sindrom [32,33], što nalaže obavezno ispitivanje tiroidne funkcije kod pacijenata sa ovim bolestima i sindromima.

Konsumptivni, ili „potrošni“ SKH je retko stanje koji se dešava kod pacijenata sa hemangiomima i drugim tumorima u kojima je eksprimirana dejodinaza tip 3, što izaziva ubranu razgradnju T4 i T3 [34].

Na kraju, prolazni SKH se može naći kod pacijenata u fazi oporavka od neautoimunih tiroiditisa, subakutnog i bezbolnog tiroiditisa, kao i tokom oporavka od težih netiroidnih bolesti (NTB) [35].

TOK SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA

Kod većine pacijenata SKH ostaje stabilan tokom vremena. U zavisnosti od stepena povišenja početnog nivoa TSH, godišnje 5-8% pacijenata sa SKH ima progresiju ka kliničkom hipotiroidizmu (KH) [36]. S druge strane, funkcija štitaste žlezde može se tokom vremena normalizovati kod 6-35% pacijenata, takođe u zavisnosti od početnog nivoa TSH, kao i nivoa tiroidnih autoantitela [37]. Kod pacijenata sa povišenim TPOAb, progresija SKH ka KH je 4.3% godišnje, a kod onih sa normalnim nivoom TPOAb, skoro duplo manja, 2.6% godišnje [38]. Stoga se po dijagnozi SKH, testovi tiroidne funkcije (TFT) ponavljaju za 8-12 nedelja i dodatno se uradi merenje nivoa tiroidnih autoantitela. Ukoliko perzistira SKH, TFT se ponavljaju na 6 meseci tokom prve dve godine praćenja, a potom jedanput godišnje, ukoliko su nalazi stabilni. Nasuprot tome, ukoliko su TFT normalni po ponovljenom određivanju, a pacijent nema simptome, strumu i povišena tiroidna autoantitela, dalje praćenje nije neophodno [3].

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA

Dijagnoza SKH se postavlja kada se kod pacijenta detektuju povišene vrednosti TSH (referentni opseg većine testova je od 0.4 – 4.0 do 5 m IU/L) uz normalne vrednosti FT4 u krvi [39]. Imajući u vidu da se dijagnoza SKH zasniva

na rezultatima laboratorijskih analiza, treba uzeti u obzir specifičnost, senzitivnost i referentne vrednosti primenjenog testa, pa u skladu sa tim tumačiti nalaz [40]. Iako je povišena koncentracija TSH u serumu najčešće znak primarne hipotireoze, neophodno je znati da izmerene koncentracije mogu biti povišene (obično <8 mU/L) kod osoba starijih od 65 godina bez kliničkih i laboratorijskih dokaza bolesti štitaste žlezde [41]. Druga neka stanja, poput stanja nakon radioterapije vratne regije, insuficijencija nadbubrežne žlezde, trudnoće, upotreba pojedinih lekovi (litijum, AMD), ili prisustvo specifičnih antitela u krvi (HAMA, ili makro TSH) mogu da imitiraju SKH [42-44]. Osim toga, patološka gojaznost zbog efekta leptina na tireotropin oslobađajući hormon (TRH) dovodi do reverzibilnog povišenja TSH u krvi [45]. Fluktuacije u koncentraciji TSH su očekivane kod akutnih, naročito težih netiroidnih bolesti, kao i nakon operativnih zahvata – hemitiroidektomije, što treba uzeti u obzir kod tumačenja laboratorijskih nalaza [42,46]. Laboratorijsku dijagnostiku bi trebalo odložiti 2-3 meseca nakon oporavka od akutnih bolesti zbog efekata citokina na koncentraciju TSH, a suplementaciju biotinom koji ulazi u sastav brojnih multivitamina (naročito onih koji se preporučuju za zdravlje kose i noktiju) prekinuti najmanje 2 dana pre obavljanja laboratorijskih analiza zbog interferencije sa imunoesejima [42,47,48].

Postoje dve kategorije SKH prema stepenu povišenja TSH. Lako povišen TSH, od 4-10 m IU/L koji se nalazi kod 80-90% pacijenta i znatnije povišen TSH > 10 m IU/L [3]. Nakon postavljanja dijagnoze TSH, treba pristupiti utvrđivanju uzroka, tj. postavljanju etiološke dijagnoze. Dodatne laboratorijske analize u cilju postavljanja etiološke dijagnoze su merenje tiroidnih autoantitela (TAT). TPOAb uglavnom, zbog veće senzitivnosti i ređe TgAb, kao i ultrazvučni pregled štitaste žlezde kojim se mogu otkriti karakteristične parenhimske promene kod autoimunog tiroidita, koji je i najčešći uzrok SKH [49,50].

Nivo TSH kod zdrave osobe ima male varijacije tokom vremena, oko 1/3 referentnog opsega, što se naziva sopstvenim „TSH setpoint-om“ koji tokom napredovanja životne dobi ima tendenciju nalog porasta [51, 52]. Kod starijih osoba koristimo širi referentni opseg (4.0-7.0 m IU/L), tj, lako povišen nivo TSH kod starijih se smatra fiziološkom adaptacijom na starenje [41].

Kako kod zdravih, tako i kod osoba sa SKH, nivo TSH ima cirkadijalne fluktuacije serumskih koncentracija – najniža koncentracija je rano popodne, sa oko 30% višim koncentracija uveče i preko noći.

Odloženi noćni pik TSH može se naći kod: radnika koji rade u noćnoj smeni; onih koji imaju poremećaj spavanja; nakon težih fizičkih aktivnosti; kod poremećaja raspoloženja – depresije [3].

Biološki neaktivni oblici TSH mogu kod nekih osoba biti razlog izmerenih viših vrednosti TSH [53].

Nivo TSH korelira sa BMI i markerima insulinske rezistencije pa je nalaz TSH > 3.5 čest kod gojaznih [54].

KLINIČKE KARAKTERISTIKE SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA

Simptomi

Po definiciji SKH je asimptomatsko stanje, bez kliničkih znakova hipotiroidizma (Tabela 1). Međutim, da li je SKH zaista bez simptoma? Neka istraživanja pokazuju da mali,

ali statistički značajan broj pacijenta sa SKH ima češće simptoma hipotiroidizma u odnosu na zdrave i to: suvlju kožu, slabije pamćenje, sporije mišljenje, slabije mišiće, brže umaranje, češće mišićne grčeve, veću zimogrožljivost, dublji i promukliji glas, otečenije oči i češći zatvor [5]. S druge strane, s obzirom da su simptomi i znaci hipotiroidizma opšti i mogu se javiti i u drugim stanjima, neka istraživanja pokazuju da nema poboljšanja simptoma kod pacijenta sa SKH kada im se uvede supstitucije levotiroksinom [55]. Ipak, većina pacijenata sa SKH nema hipotiroidne simptome.

Poremećaj raspoloženja i mentalnog zdravlja

Na osnovu mnogih istraživanja, čini se da mogu postojati blagi poremećaji deklarativnog pamćenja (poznavanje činjenica), proceduralnog pamćenja (veštine koje se obavljaju automatski) i raspoloženja kod mlađih osoba sa SKH koji se poboljšavaju supstitucijom levotiroksinom [56]. Međutim, takvi dokazi uglavnom nisu nađeni u populaciji osoba starijih od 65 godina. [57].

Tabela 1. Simptomi i znaci hipotiroidizma

SIMPTOMI	ZNACI
Zamor, slabost, gušenje	Bradikardija
Suva koža	Suva, hrapava koža
Osećaj hladnoće/zimogrožljivost	Hladni ekstremiteti
Opadanje kose	Difuzna alopecija
Dodavanje u težini uz normalan, ili slabiji apetit	Otoci lica, šaka, stopala, miksedem
Konstipacija (zatvor)	Produženo vreme relaksacije tetiva
Promuklost	Dublji, promukao glas
Oslabljena koncentracija, oslabljeno pamćenje	Efuzije u serozne duplje
Oslabljen sluh, parestezije	Sindrom karpalnog tunela
Menoragija, oligomenoreja, amenoreja	

Gojaznost, glikoregulacija, insulinska rezistencija, dijabetes melitus, dislipidemija

Nivo serumskog TSH u pozitivnoj je korelaciji sa telesnom težinom [58] i pokazano je da za svaku jedinicu porasta log TSH, telesna težina je za 2.3 kg veća kod žena i 1.1 kg kod muškaraca [59]. Nasuprot tome, znatan pad telesne težine je udružen sa padom nivoa TSH [60]. Ipak, uzorčna veza između SKH i gojaznosti nije pokazana.

SKH bi mogao uticati na smanjenje insulinske senzitivnosti delovanjem na pad broja glukoznih transportera u plazma membrani (membrani ćelijskih organela) i direktnim

dejtvom na lučenje i klirens insulina, kao što je poznato da se dešava u hipotiroidizmu u značajnom obimu [61]. Kod pacijenata sa utvrđenim diabetes melitusom (DM) tip 2, promena glikemjske kontrole može da ukaže na SKH i druge tiroidne poremećaje, dok je prevalenca SKH sa povišenim TAT kod pacijenta sa DM tip 1 čak do 30% [62].

Velike epidemiološke studije su pokazale pozitivnu korelaciju između nivoa TSH i dislipidemije što ukazuje na potencijalan uticaj SKH na lipidni profil [5]. Slično tome, još jedno veliko istraživanje pokazalo je npr. da je porast nivoa TSH za 1.0 m IU/L udružen s prosečnim porastom nivoa ukupnog holesterola kod žena

za 0.09 mmol, što ukazuje na razlike uslovljene polom u odnosu između SKH i lipidnog profila. Takođe, veza između nivoa TSH i lipidnog profila je naglašenija sa napredovanjem životne dobi [63].

Kardiovaskularni sistem, srčana slabost i ishemijska bolest srca

SKH je udružena sa funkcijskim srčanim poremećajima, kao što su dijasolna disfunkcija leve komore i snižena sistolna funkcija u miru i fizičkom naporu [64]. Takođe su pokazane i vaskularne abnormalnosti u ovom stanju, kao što su povećana vaskularna rezistencija, krutost arterija, endotelna disfunkcija i ateroskleroza [65]. Mnoga istraživanja ukazuju na SKH kao nezavisan faktor rizika za razvoj srčane slabost, kao i za pogoršanje postojeće [64].

Neki od rezultata istraživanja o uticaju na ishemijsku bolest srca nisu pokazali udruženost AITB i ishemijske bolesti srca, ali ponovnom analizom populacione Whickham studije [66], došlo se do rezultata da je kod pacijenata sa SKH nađena značajno veća učestalost srčanih ishemijskih događaja i mortaliteta usled ishemijske bolesti srca. Slične rezultate je pokazala i metaanaliza nekoliko relevantnih prospektivnih studija [67].

Stepen povišenja TSH

Rezultati studija pokazuju da nije beznačajno koliko je povišen TSH u SKH. Postoje dve kategorije SKH prema stepenu povišenja TSH: lako povišen TSH, od 4-10 mIU/L i znatnije povišen. TSH > 10 mIU/L. Simptomi, manifestacije i potencijalne komplikacije, uključivši poremećaje endotela, lipida i kardiovaskularne poremećaje, u vezi su sa stepenom povišenja TSH, ali zavise i od pola i životne dobi [68]. Rezultati brojnih završenih kao i studija koje su u toku, biće korisni da se utvrdi, kako prag TSH, tako i prag životne dobi za razmatranje terapijske intervencije tj. supstitucije levotiroksinom.

TERAPIJSKI PRISTUP KOD SUBKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA

SKH se, kao i KH, leči supstitucijom levotiroksinom. Cilj lečenja, kao i kod KH, treba da bude otklanjanje simptoma hipotiroidizma postizanjem normalizacije TSH [69].

Međutim, s obzirom da se po definiciji radi o asimptomatskom poremećaju kod većine pacijenata, poremećaju samo na nivou krvi, pri

donošenju odluke o lečenju treba da imamo na umu dva pitanja:

-kakav je uticaj lečenja levotiroksinom na dugoročne kliničke ishode kod pacijenata sa SKH?

-kakav je ishod praćenja bez lečenja levotiroksinom na dugoročne ishode kod pacijenata sa SKH [70]? Postojeći vodiči za lečenje SKH razlikuju se među sobom, s obzirom da postoje oprečni dokazi o koristi od dugoročne supstitucije levotiroksinom u ovom stanju. Iako postoje podaci iz više sveobuhvatnih pregleda o kliničkim ishodima lečenja SKH, još uvek se nije došlo do konačnog zaključka o koristi od ovakvog pristupa [1]. Svakako, kao što je naglašeno u prethodnom tekstu, pre započinjanja supstitucije treba za 3 meseca od postavljanja dijagnoze SKH, ponoviti testiranje TSH. Ovo je važno jer se kod oko 60% pacijenata TSH normalizuje unutar 3 meseca, a kod oko 62% tokom 5 godina [71,44]. S druge strane, kod pacijenata sa SKH i hipotirodinim simptomima, treba najpre razmotriti druge moguće uzroke za postojeće simptome.

Prema većini vodiča, supstituciju levotiroksinom kod SKH treba započeti kada je TSH >10 mIU/L, bez obzira na odsustvo simptoma. Supstituciju levotiroksinom treba razmotriti u slučajevima u kojima je TSH između 5-10 mIU/L u ponovljenim merenjima i postoje simptomi slični hipotiroidizmu. Međutim, ukoliko se simptomi ne povuku nakon 3-4 meseca supstitucije levotiroksinom i normalizacije TSH, trebalo bi prekinuti lečenje [70, 1]. U ostalim slučajevima, odluku o lečenju SKH, kada je TSH između 5-10 mIU/L u ponovljenim merenjima, treba prilagoditi individualno u zavisnosti od starosti, komorbiditeta, stepena povišenja TSH, perzistentnosti i progresije povišenja TSH, prisustva TAT i prisustva strume. Smisao supstitucije bi se zasnivao na smanjenju rizika neželjenih KV događaja i eventualnom sprečavanju progresije ka KH. Pri tome treba imati na umu da supstitucija levotiroksinom može dovesti do jatrogene subkličke/kliničke tirotoksikoze, pogotovo kod starijih pacijenata, što samo po sebi može biti rizik pogoršanja KV stanja i nema dokaza da je supstitucija korisna kod osoba sa 65 godina i starijih [42]. Faktori koji opredeljuju za terapiju levotiroksinom su dakle: klinička proba zbog simptoma hipotiroidizma, želja pacijenta, bipolarni poremećaj, depresija, neplodnost/ovulatorna

disfunkcija, prisustvo TAT, progresivni porast TSH, trudnoća, ili planiranje trudnoće, deca, adolescenti.

PREPORUKE [3]

- Postoje dve kategorije SKH prema nivou TSH: Lako povišen TSH – 4-10 m IU/L koji se nalazi kod 90% osoba sa SKH; i TSH > 10 m IU/L
- Nalaz povišenog TSH uz normalan FT4 u prvom merenju, treba ponoviti za 2-3 meseca, ponovnim merenjem TSH, T4 i TPOAb
- Osobama sa povišenim TPOAb/TgAb i/ili ultrazvučnim nalazom koji ukazuje na AIT, treba uraditi merenje TSH i FT4
- Za postavljanje dijagnoze SKH u starijoj populaciji treba koristiti za životnu dob specifične referentne opsege.
- Kod pacijenata mlađih od 65 godina i TSH > 10 m IU/L, čak i u odsustvu simptoma hipotiroidizma, preporučuje se uvođenje supstitucije L-tiroksinom.
- Kod pacijenata mlađih od 65 godina koji imaju simptome hipotiroidizma i TSH < 10 m IU/L, razmotriti kliničku probu uvođenjem supstitucije L-tiroksinom.
- Nakon hemitiroidektomije, perzistentni SKH treba lečiti L-tiroksinom u cilju normalizacije TSH.
- Pacijente sa difuznom, ili nodoznom strumom i perzistentnim SKH, treba lečiti L-tiroksinom u cilju normalizacija TSH.
- Kod pacijenta sa DM tip 1, nivo TSH treba pratiti jedanput godišnje.
- Kod pacijenata sa DM tip 2 i neobjašnjivim pogoršanjem glikemijske kontrole, treba uraditi TSH i FT4.
- Ograničeni su dokazi da supstitucija L-tiroksinom kod mlađih osoba sa SKH dovodi do poboljšanja mentalne funkcije.
- Nema dokaza za korisne efekte terapije L-tiroksinom kod gojaznih osoba sa TSH < 10 m IU/L i normalnim FT4 na smanjenje telesne težine.
- Terapija L-tiroksinom kod SKH može sniziti i ukupni i LDL holesterol, ali se normalizacija lipida retko postiže.
- Efekat supstitucije L-tiroksinom na koncentracije serumskih lipida je najizraženiji kod pacijenta sa nivoima TSH > 10 m IU/L pre lečenja.

- Osobe preko 80 godina starosti, sa nivoom TSH ≤ 10 m IU/L, pažljivo pratiti, izbegavajući uvođenje supstitucije L-tiroksinom.
- Ako su u kontrolnom testiranju hormoni normalni, uz normalan nivo TAT i odsustvo strume – nije potrebno dalje testiranje.
- Ako perzistira SKH i nije započeta terapija L-tiroksinom, hormone testirati na 6 meseci najmanje tokom prve 2 godine, a potom jedanput godišnje.

TRUDNOĆA I SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

SKH u trudnoći definiše se kao stanje u kome je serumski TSH viši od gornje granice referentnog opsega specifičnog za trimestar trudnoće, dok su serumski T4 i T3u referentnim opsezima [72,73,14,74]. Javlja se kod otprilike 2-2.5% trudnica, s tim što u je u pojedinim državama taj broj znatno veći (u severnoj Španiji čak 13.7%) [75].

Izolovana hipotiroksinemija se definiše kao koncentracija FT4 u serumu ispod 2.5 percentila od referentnog opsega (0.80 ng/dL; 10.30pmol/L), uz normalnu koncentraciju TSH [72,12].

Dijagnoza SKH u trudnoći postavlja se jedino na osnovu laboratorijskih analiza, pošto su simptomi i znaci nespecifični i veoma slični tegobama koje mogu biti povezane sa varijacijama u načinu života, ili tegobama koje su posledica mnogih drugih stanja kao i same trudnoće [72,12,74]. Referentni opseg TFT kod trudnica se razlikuje od referentnog opsega opšte populacije, a takođe se razlikuje i po trimestrima trudnoće. Na osnovu objavljenih studija, uglavnom zapadnih zemalja, predložen je sledeći referentni opseg za TSH u trudnoći: prvi trimestar 0.1 - 2.5 mU/L; drugi trimestar 0.2 - 3.0 mU/L; treći trimestar 0.3-3.5 mU/L [76-78]. Međutim, savetuje se određivanje ovih vrednosti za svaku državu, odnosno region ponaosob. Treba napomenuti da tokom trudnoće dolazi do povećanja koncentracije T4 koja je najviša tokom prvog trimestra trudnoće, dok je to povećanje znatno manje tokom drugog i trećeg trimestra. Uprkos povećanom vezivanju hormona za transportne protein, koji su takođe povećani u trudnoći, mnogi autori smatraju da je pouzdanost određivanja slobodnog tiroksina (FT4) standardnim imunoesejom za FT4 zadovoljavajuća [72,12].

Kako se definicija SKH zasniva na povišenom nivou TSH u kombinaciji sa normalnim vrednostima FT4, bilo bi od ključnog značaja odrediti referentni opseg TH specifičnih za trimester. Dostupni podaci iz literature ukazuju da je u prvom trimestru trudnoće donja granica FT4 2.5-ti percentil referentnog opsega detektovan imunoesejom iznosi oko 0.80 ng/Dl (10.30pmol/L) [72,12]. Kako bi dobili referentnu vrednost specifičnu za prvi trimester trudnoće, neki autori predlažu da se normalne vrednosti ukupnog, za transportne proteine vezanog T4 (TT4), koje iznose 5–12 mg/dL, ili 50–150 nmol/L za žene koje nisu trudne, pomnože sa 1.5 i tako dobijene vrednosti koriste kao referentne vrednosti specifične za prvi trimester [72,12].

Antitela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb) prisutna su kod oko 50% trudnica sa SKH, a čak i do 80% kod trudnica sa kliničkim hipotiroidizmom. Kod trudnica sa SKH određivanje TPOAb se preporučuje u cilju utvrđivanja AITB. Antitela na tireoglobulin (TgAb) ne treba zanemariti. Kod 5% žena sa SKH i normalnim TPOAb, pronađena su povišena TgAb. Žene sa povišenim TgAb, a normalnim TPOAb, imale su značajno viši nivo TSH u serumu u poređenju sa ženama bez AITB tako da kod trudnica sa negativnim TPOAb treba odrediti i TgAb. Nakon prvog trimestral TAT mogu biti negativna zbog imunosupresije tokom trudnoće, te u prisustvu povišenih vrednosti TSH i negativnih antitela, treba uraditi i ultrazvuk štitaste žlezde [72,12].

Neželjeni efekti SKH tokom trudnoće

Ispoljeni, klinički hipotiroidizam tokom trudnoće jasno je povezan sa neželjenim događajima kao što su preeklampsija, eklampsija, gestacijska hipertenzija, kretenizam, smrt fetusa i spontani pobačaji. Međutim, manje je dokaza o komplikacijama tokom trudnoće i SKH. Studije koje se bave ovim problemom pokazuju oprečne rezultate. Većina studija ukazuje na povećan rizik od gestacijskog dijabetesa (GD), sa pozitivnom korelacijom između nivoa TSH i rizika od GD.

Nekoliko studija je potvrdilo povezanost SKH sa spontanim pobačajima, veoma ranim gubitkom embriona, gestacijskom hipertenzijom i preeklampsijom. Rizik od prevremenog porođaja, takođe je prisutan kod trudnica sa SKH. Ostale komplikacije koje se pominju kao moguće, ali dosta retke jesu: abrupcija placente, povišen perinatalni mortalitet, nizak Apgar

rezultat i niska porođajna težina. Međutim, povezanost između SKH u trudnoći i poremećaja psihomotornog razvoja potomstva nije u potpunosti dokazana [72,12].

Efekti lečenja SKH tokom trudnoće

Smatra se da lečenje SKH levotiroksinom ima potencijalne koristi koje su veće od potencijalnih rizika. SKH koja nastaje pre začeća, ili tokom gestacije, treba lečiti levotiroksinom. Nasuprot tome, nema studija koje pokazuju korist od lečenja izolovane hipotiroksinemije tokom trudnoće u pogledu akušerskih komplikacija majke. Međutim, terapija levotiroksinom može se razmotriti kod izolovane hipotiroksinemije otkrivene u prvom trimestru trudnoće, zbog povezanosti sa povoljnijim neuropsihološkim razvojem kod dece. Terapija levotiroksinom se ne preporučuje u izolovanim slučajevima hipotiroksinemije otkrivene u drugom i trećem trimestru.

Kod pacijentkinja kod kojih je u prvom trimestru TSH > 10 mU/L, nezavisno od prisustva TPOAb, treba započeti terapiju levotiroksinom. Isto tako, terapiju treba započeti i kod trudnica kod kojih je TSH > 4 mU/L i kod kojih su pozitivna TPOAb. Terapiju treba razmotriti kod trudnica kod kojih je TSH od 2.5-4mU/L sa pozitivnim TPOAb i kod trudnica sa vrednostima TSH od 2.5-10mU/L sa negativnim TPOAb. Kod pacijentkinja koje se pripremaju za trudnoću asistiranom reproduktivnom tehnikom, TSH treba da je < 2,5mU/L. Kod ovih pacijentkinja TSH treba određivati dve nedelje pre i dve nedelje nakon inseminacije i vantelesne oplodnje (VTO) [79].

Ako se donese odluka o uvođenju supstitucije kod trudnica sa SKH, predložene doze levotiroksina su: 1.20 µg/kg/dan za TSH ≤ 4.2 mU/L; 1.42 µg/kg/dan za TSH >4.2–10 mIU/L i 2.33 µg/kg/dan za TSH > 10 mU/L. Vrednosti TSH treba proveravati svakih 4-6 nedelja tokom prvog trimestra i jednom tokom drugog i trećeg trimestra.

Kod pacijentkinja sa jutarnjom mučninom, primena levotiroksina kasno uveče može biti legitimna opcija. Cilj lečenja levotiroksinom tokom trudnoće je normalizacija vrednosti TSH u serumu majke unutar referentnih vrednosti specifičnih za trimestar trudnoće.

Većina slučajeva SKH u trudnoći je prolazna i oporavlja se nakon trudnoće. Međutim, kod trudnica sa pozitivnim TPOAb i TSH > 5 mU/L, velika je verovatnoća da će imati

stalno povišen TSH, odnosno da će se hipotireoidizam zadržati i nakon trudnoće. Nakon porođaja doza levotiroksina treba da bude smanjena na dozu pre začeća. Kod žena sa dijagnozom SKH tokom trudnoće, kod kojih je TSH < 5 mU/L i koje imaju negativna TPOAb, kao i kod žena čija je supstitucionna doza bila manja od 50 µg levotiroksina, može se pokušati prekid supstitucije nakon porođaja, s tim što treba proveriti tiroidni status 6 nedelja nakon porođaja, potom na 6 i 12 meseci. Kod ostalih žena sa dijagnozom SKH nakon trudnoće, treba proveriti tiroidni status 6 meseci i godinu dana po porođaju i utvrditi potrebu za supstitucijom. Terapija levotiroksinom za eutiroidne žene sa pozitivnim antitelima se ne savetuje [72,12]. Dokazi za skrining na SKH u trudnoći su dvosmisleni. Iako još uvek nema dobro kontrolisanih studija da bi se opravdao opšti skrining, veliki broj autora preporučuje skrining. Takođe, veliki broj autora zagovara skrining samo kod trudnica koje su u posebnom riziku tj. žene sa anamnezom o tiroidnim bolestima, žene sa porodičnom anamnezom o tiroidnim bolestima, žene sa strumom, žene DM tip 1, žene sa drugim autoimunim bolestima, žene s infertilitetom nepoznatog uzroka, žene s anamnezom o radioterapiji glave i vrata, žene s anamnezom o ranijem pobačaju i preranom porođaju [72,12,74,80].

SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM KOD DECE

Predmet razmatranja je prevashodno SKH kod odrasle populacije, ali uključice se i nekoliko napomena o ovom stanju kod dece. Kada se radi o mogućem prenatalnom uticaju, rezultati mnogobrojnih istraživanja o vezi između SKH majke i oštećenog neurofiziološkog razvoja deteta nisu konzistentni, kao što je to veoma jasno kod KH [12], te su neophodna dalja istraživanja kako bi se tačan uticaj odredio. Kod novorođenčadi i u periodu ranog detinjstva, posebno u prve 3 godine života, TH imaju nezamenjivu ulogu u procesu sazrevanja i ravoja mozga, a uticaj na linearni rast perzistira do zatvaranja epifiza u adolescenciji [81]. Po porođaju se dešavaju velike promene u tirodinoj funkciji kod novorođenčeta, a nivo TSH > 5 mU/L, može se smatrati povišenim nakon 1 meseca života. Stoga je neophodno, kao i kod starije populacije, za tumačenje dijagnostičkih biohemijskih nalaza koristiti za uzrast specifične referentne vrednosti [82]. U opštoj dečijoj i adolescentnoj populaciji sa SKH, hormoni se

normalizuju kod preko 70% njih, ili perzistiraju nepromenjeni kod većine preostalih, tokom narednih 5 godina od postavljanja dijagnoze [12]. SKH je 10 puta češći kod dece sa Daunovim sindromom nego u opštoj populaciji [83]. Kod gojazne dece, nivo TSH od 5-7 m IU/L je verovatno posledica, a ne uzrok gojaznosti [84]. U područjima sa dovoljnim unosom joda, SKH kod mlađe dece je najčešće idiopatski (tzv. perzistentna „Hypertirotropinemija“ i „Ne-autoimuni“ idipopatski SKH), ili izazvan različitim perinatalnim i genetskim uzrocima. Kod starije dece i adolescenata, najčešći uzrok je AITB [12]. Za sada nema dovoljno dokaza da bi se kod većine dece sa SKH i TSH <10 mU/L preporučila supstitucija levotiroksinom [85].

AMIODARONOM INDUKOVAN SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

Hronična terapija amiodaronom (AMD), antiaritmikom bogatim jodom, udružena je sa pojavom predvidljivih promena u TFT, kao i pojavom tirodinih disfunkcija, za čiji nastanak je odgovorno, kako opterećenje jodom, tako i cititoksičnost samog antiaritmika [86]. Prema istraživanjima autora ovog rada, amiodaronom indukovani subklinički hipotireoidizam (AISKH) se na području sa dovoljnim unosom joda, nalazi kod 10% kardioloških pacijenata lečenih ovim antiaritmikom, češće kod žena, pacijenata sa uvećanom štitastom žlezdom i pacijenata sa povišenim TPOAb [87]. Kod većine pacijenata sa AISKH, stanje ne progredira ka KH, a kod velikog broja dolazi do spontane normalizacije tiroidnog statusa, čak i uz nastavak terapije amiodaronom [88]. Opisan je i slučaj amiodaronom indukovane tirotoksikoze (AIT) nakon AISKH kod pacijenta tokom nastavka terapije amiodaronom [89]. Takođe, tokom oporavka od AIT može se razviti SKH, prolazna, ali i trajna [87,89]. Preporuka je da pre uvođenja terapije amiodaronom treba utvrditi tiroidni status i redovno ga kontrolisati (najčešće na 6 meseci) tokom terapije ovim antiaritmikom. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za tiroidnu disfunkciju, to jest kod žena, pacijenata sa strumom i sa povišenim TAT, treba razmotriti mogućnost primene drugog antiaritmika, ili češće kontrolisati tiroidni status. Smatramo da kod AISKH nije neophodno ukidati terapiju amiodaronom, već nastaviti redovno praćenje tiroidnog statusa [90,91].

MIKRONUTRIJENTI I SUBKLINIČKI HIPOTIROIDIZAM

Životne navike uključujući san, pušenje, ishranu i fizičku aktivnost su značajni faktori koji utiču na normalnu funkciju štitne žlezde u SKH [92]. Jod, selen i gvožđe su neophodni za sintezu hormona štitne žlezde. Hem-vezano gvožđe ulazi u sastav tiroidne peroksidaze (TPO) koja omogućava ugradnju atoma joda u molekule tirozina u procesu sinteze hormona štitne žlezde [93]. Mio-inozitol, kao sekundarni glasnik fosfolipaze C, takođe stimulise organifikaciju joda i njegovu ugradnju u hormone štitne žlezde kroz inozitol fosfat/Ca²⁺/diacilglicerol signalni put [94]. Selen (dnevne potrebe su 55 µg, a u trudnoći i tokom laktacije 60-70 µg) kao integralni deo enzima dejodinaze, omogućava sintezu trijodtironina, ili inaktivaciju tiroksina prevođenjem u reverzni T3. Dodatno, selenoproteini, glutation peroksidaza i tioredoksin reduktaza, kroz efekte na koncentraciju reaktivnih vrsta kiseonika, naročito H₂O₂, utiču na organifikaciju joda [93].

Adekvatan unos joda (oko 150 µg dnevno), kao i adekvatna sinteza TSH su osnovni preduslovi za sintezu hormona štitne žlezde. Nedostatak joda u ishrani dovodi do smanjene sinteze hormona štitne žlezde, ali isti efekat ima i njegov preteran unos, zbog Wolff-Chaikoff-ljevog efekta [94]. Zbog efekta na organifikaciju joda, nedostatak gvožđa (dnevne potrebe su oko

9 mg za muškarce i oko 15 mg za žene koje menstruiraju) utiče na tiroidni status kao i nedostatak mio-inozitola, koji se za razliku od gvožđa, selen i joda, ipak može sintetisati u organizmu iz glukoze, pa su deficiti retki [94,95]. Kod kombinovanog deficita joda i selen a cilju normalizacije funkcije štitne žlezde neophodno je najpre nadoknaditi deficit joda, pa tek nakon toga deficit selen a [94,96].

ZAKLJUČAK

SKH je često stanje i kod većine ne zahteva lečenje, već samo praćenje. Postoji konsenzus da supstituciju levotiroksinom treba indikovati kod odraslih pacijenata sa SKH čiji je TSH ≥ 10 m IU/L. U svim ostalim slučajevima, procena je individualna. Preporuke u pogledu skrininga na SKH veoma se razlikuju među stručnim udruženjima i ekspertskim grupama. Ukupno gledano, ne preporučuje se skrining u opštoj populaciji i treba ga ograničiti na osobe sa visokim rizikom za postojanje ovog stanja, kao što su pacijenti sa autoimunim bolestima, pozitivna lična, ili porodična anamneza na tiroidna oboljenja, te na one sa simptomima sličnim hipotiroidizmu. Čak i kod asimptomatskih trudnica, mišljenja o potrebi univerzalnog skrininga su podeljena. Najveći broj stručnih udruženja predlaže ciljani skrining samo određenih grupa pacijenata.

LITERATURA:

- Bauer SB, Azcoaga-Lorenzo A, Agrawal U, McCowan C. Management strategies for patients with subclinical hypothyroidism: a protocol for an umbrella review. *Syst Rev* 2021;10:290. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01842-y> BMC
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004;291:228-38.
- Simon H.S, Pearce HSS, Brabant G, Duntas HL, Monzani F, Peeters PR, Salman Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228. DOI: 10.1159/000356507
- Gharib H, Tuttle MR, H. Baskin J, Fish HL, Singer AP, McDermott TM. Consensus statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):581-585.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-499.
- Zimmermann BM, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
- Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Metabolic Syndrome. *Endocrine Journal* 2007;54(1):71-76.
- Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233.
- Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Conclusions: These findings suggest that subclinical primary hypothyroidism is a relatively common condition (~18%) among persons with CKD not requiring chronic dialysis, and it is independently associated with progressively lower estimated GFR in a large cohort of unselected outpatient adults.. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc*

- Nephrol. 2008; 3(5):1296–1300. doi: 10.2215/CJN.00800208
12. Lazarus J, Brown SR, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94. DOI: 10.1159/000362597
 13. Surks IM, Boucai L. Age- and Race-Based Serum Thyrotropin Reference Limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):496–502. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1845>
 14. Hennessey VJ, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(7):771–782. doi: 10.1111/ijcp.12619
 15. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2983-2992.
 16. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000;123:1102-1111.
 17. Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93: 479-491.
 18. Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:14034-14039.
 19. Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Concepcion E, Tomer Y. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3589-3596.
 20. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*. 2007;10:1606-1611.
 21. Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:338-346.
 22. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:587-593.
 23. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22:240-254.
 24. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3087-3094.
 25. Santen RJ, Misbin RI. Aminoglutethimide: review of pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy* 1981;1(2):95-120.
 26. Matveyeva SL, Shevchenko OS, Pogorelova OO. The function of the thyroid gland in patients with multi-drug resistant tuberculosis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2017;6:82-84. DOI 10.1186/s13756-017-0238-4
 27. Moreno DM, Miguélez González M, González Fernández L, Percovich Hualpa HC. A review of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed.) 2021;68:312-320.
 28. Ozen Oz Gul, Soner Cander, Canan Ersoy. . An uncommon infiltrative disease of thyroid: Riedel's thyroiditis. *Endocrine Abstracts* 2014; 35:P282. DOI: 10.1530/endoabs.35.P282
 29. Payami H, Joe S, Thomson G. 1989 Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families. *Genet Epidemiol*. 1989;6:137-141.
 30. Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1974;76:127-141.
 31. Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 1986;38:170-187.
 32. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:453-458.
 33. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr*. 1995;84:909-912.
 34. Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:701-703.
 35. Robin P. Peeter. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-2565. DOI: 10.1056/NEJMcp1611144
 36. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221–3226.
 37. Diez JJ, Iglesias P: Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4890–4897.
 38. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al: Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007;167:1533–1538.
 39. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;95:1095–1104.
 40. Kalaria T, Sanders A, Fenn J, et al. The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent– Implications for clinical practice. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2021;94:1012–1016.
 41. Surks MI & Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92:4575–4582.
 42. Biondi B, Cappola AR & Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* 2019;322:153–160.
 43. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, et al. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015;83:923–930.
 44. Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function

- tests. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;27:745.
45. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:R137–R152.
 46. Kim WG, Park S, Jeon MJ, et al. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After Lobectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:1317–1324.
 47. Ardabilgazar A, Afshariyamchlou S, Mir D, et al. Effect of High-dose Biotin on Thyroid Function Tests: Case Report and Literature Review. *Cureus* 2018;10.
 48. Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, et al. Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin. Biochem.* 2018;60:11–16.
 49. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al: Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200–1235.
 50. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, et al: The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10:251–259.
 51. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P: Narrow individual variations in serum T₄ and T₃ in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068–1072.
 52. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al: Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 1554–1562.
 53. Persani L, Borgato S, Romoli R, et al: Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2486–2492.
 54. Asvold BO, Bjoto T, Vatten LJ: Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5023–5027.
 55. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN: Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003419.
 56. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al: Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;25:2545–2551.
 57. Parle J, Roberts L, Wilson S, et al: A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community- living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3623–3632.
 58. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, et al: Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. *PLoS One* 2012;7:e34979.
 59. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al: Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008;168:587–592.
 60. Wolters B, Lass N, Reinehr T: TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013;168:323–329.
 61. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al: Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160:785–790.
 62. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al: Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011;34:1211–1213.
 63. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, et al: Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study. *Thyroid* 2012;22:1096–1103.
 64. Biondi B: Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167:609–618.
 65. Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingoe LE, et al: Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:319–322.
 66. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al: The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6:155–160.
 67. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al: Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832–845.
 68. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365–1374.
 69. Jonklaas J, Bianco, A.C.; Bauer, A.J.; Burman, K.D.; Cappola, A.R.; et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670–1751.
 70. Calissendor J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina* 2020;56:40. doi:10.3390/medicina56010040
 71. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M., Ford I., Westendorp R.G.J. et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2534–2544.
 72. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389.
 73. Brenda S. Bauer, Amaya Azcoaga-Lorenzo, Utkarsh Agrawal and Colin McCowan. Management strategies for patients with subclinical hypothyroidism: a protocol for an umbrella review. *Syst Rev* 2021;10:290.
 74. Galina Khachikovna Safarian, Alexander Mkrtichevich Gzgyan, Kharryasovna Dzhemlikhanova Lyailya and Dariko Alexandrovna Niauri. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature. *Gynecological Endocrinology.* 2019;35(Sup1):56–59.
 75. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castano L, Rica IJ: Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *Trace Elem Med Biol* 2013;27:302–306.

76. Haddow JE, Palomaki GE, McClain MR: Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2006;107:205-206.
77. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M: Gestationspecific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-559.
78. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium: Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3341-3347.
79. Kris Poppea, Peter Bisschopb Laura Fugazzolac, Gesthimani Minziorid, David Unuane Andrea Weghofer. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2020;9:281-295.
80. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):203-7.
81. Brown RS: The thyroid; in Brook CGD, Clayton PE, Brown RS (eds): *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, ed 6. Chichester, Wiley-Blackwell, 2009; pp 250-282.
82. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich Vet al.: Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 885-890.
83. King K, O'Gorman C, Gallagher S: Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 2014;107:118-119.
84. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Volzke H: Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 828-834.
85. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, Bracken SS, Lane AH, Wilson TA: Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord* 2006;6:2.
86. Aleksić Ž, Aleksić A, Mitov V, Jolić A, Vešović D. Vrednosti in vitro pokazatelja funkcijskog tiroidnog statusa kod pacijenata na terapiji Amiodaronom. *Medicinski glasnik Zlatibor*. 2012;17(44 Suppl):90.
87. Aleksić Ž, Aleksić A. Incidenca amiodaronom indukovanih tiroidnih disfunkcija i prediktivni faktori za njihov nastanak. *Timočki medicinski glasnik* 2011;36(Suppl 1):28.
88. Aleksić Ž, Aleksić A. Amiodaronom indukovani supklinički hipotiroidizam. *Timočki medicinski glasnik* 2015;40(Suppl 1):31.
89. Aleksić Ž, Aleksić A, Mitov V, Jolić A, Vešović D. Amiodaronom indukovana tirotoksiakoza kod prethodno subklinički hipotiroidnog pacijenta na terapiji amiodaronom - prikaz slučaja. *Timočki medicinski glasnik* 2012;37(Suppl 1):92.
90. Aleksić Ž. Subklinički hipotiroidizam - dijagnostičke i terapijske dileme. *Timočki medicinski glasnik* 2018;43(Suppl 1):38.
91. Aleksić ŽP, Aleksić AZ, Mitov VM, Jolić AD, Vešović DM. Amiodarone induced subclinical thyroid dysfunction - what to expect during follow up? Is there reason for amiodarone withdrawal? *Eur Thyroid J* 2012;1(suppl 1):188.
92. Wu K, Zhou Y, Ke S, et al. Lifestyle is associated with thyroid function in subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2021;21:1-11.
93. Zimmermann MB & Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12:867-878.
94. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS, et al. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2021;12:458.
95. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, et al. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2017;88:119.
96. Ventura M, Melo M & Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017;1297658. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>