

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

**SLEDOVÁNÍ PARAMETRŮ FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY
S OHLEDEM NA DIAGNÓZU HYPOTYREÓZY U OSOB
STŘEDNÍHO VĚKU**

diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Bohuslav Matouš, CSc.

Hradec Králové 2013

Bc. Lucie Bahenská

PROHLÁŠENÍ:

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

V Hradci Králové dne 14. 5. 2013

Bc. Lucie Bahenská

PODĚKOVÁNÍ:

„Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Bohuslavu Matoušovi, CSc. a Ing. Drahomíře Springer, PhD. za odborné vedení při vypracovávání diplomové práce a za cenné rady a připomínky. Také děkuji kolegyním z laboratoře za pochopení, a pomoc v zaměstnání a paní Bc. Ireně Procházkové za podporu a pomoc při tvorbě této práce.

ABSTRAKT

V souboru 15 412 vyšetřených pacientů (5 753 mužů a 9 659 žen) bylo ověřován výskyt poruch funkce štítné žlázy s ohledem na hypotyreózu u osob ve středním věku. Zároveň byl vypočítán výskyt těchto poruch v poměru ženy a muži. Vzhledem k tomu, že se jednalo o celkový soubor všech vyšetřených ve VFN v roce 2012, jsou zde zahrnuti i všichni pacienti léčení na endokrinologii, neprokázal se signifikantně vyšší výskyt poruch funkce štítné žlázy u žen.

Ve zkoumaném souboru bylo celkem 474 (375 žen a 99 mužů) vyšetření TSH indikováno praktickým lékařem v rámci preventivní prohlídky. Předpokládaná vyšší incidence výskytu poruch funkce štítné žlázy u žen se nepotvrdila, v souboru indikovaném praktiky mělo změněnou hodnotu TSH 7,2% žen a 9,9% mužů. Jde zřejmě o důsledek faktu, že muži vyšetřovaní na funkci štítné žlázy při preventivní prohlídce obvykle spadají do rizikové skupiny a proto je u nich výskyt poruch funkce štítné žlázy mnohem častější než u vyšetřovaných žen, kde bývají vyšetřovány i ženy bez rizikových faktorů.

Při ověřování spojitosti hypotyreózy s diabetem mellitus se signifikantně vyšší výskyt poruch funkce štítné žlázy ve sledovaném souboru pomocí hladin TSH nepodařilo prokázat. Pro posouzení poruchy štítné žlázy u diabetiků by bylo vhodnější využití protilátek anti-TPO a anti-TG, protože se obvykle jedná o spojené autoimunity. V souboru diabetiků bylo ovšem jen nehodnotitelné procento těch, kteří měli vyšetřeny i protilátky.

Pozitivita protilátek anti-TPO a anti-TG ve vyšetřovaném souboru byla velmi vysoká, celých 53,2%, mělo pozitivitu jedné nebo obou protilátek.

ABSTRACT

There was proved an occurrence of the thyroid disorders with regard to hypothyreosis in humans in the middle age in the file of 15 412 patients (5753 men, 9659 women). Simultaneously there was calculated an occurrence of these disorders in the rate on men vs women. There was a file of all patients examined in VFN during the year 2012 including all patients treating at the department of endocrinology. No significant higher occurrence of thyroid disorders at women was found.

In the examined file there were 474 TSH analysis indicated by a practitioners like a steering control. There wasn't confirmed a higher incidence of an occurrence of the thyroid disorders at women. In the file indicated by practitioners there was changed the value of TSH at 7,2% women and 9,9% men. The reason can be caused by examination the men in the risk group in comparison to women, who are examined without risk factors.

There was checked the connection between hypothyreosis and diabetes mellitus and no significant higher occurrence of thyroid disorders in the watched file by level of TSH was proved. It is better to use for determination of diabetic patients the levels of anti-TPO and anti-TG antibodies in the reason of conjunction with autoimmunity diseases. There was only insignificant percent of diabetic patients who were examined these antibodies.

Pozitivity of the anti-TPO and anti-TG antibodies in the examined file was very high, there was 53,2% positive in one or both of these antibodies.

OBSAH

1. Úvod.....	8
2. Cíl práce.....	8
3. Teoretická část.....	9
3.1. Význam a funkce štítné žlázy	9
3.1.1. Morfologie a embryologie štítné žlázy.....	9
3.1.2. Hormony štítné žlázy.....	10
3.1.2.1. Hormony folikulárních buněk štítné žlázy.....	10
3.1.2.2. Hormon parafolikulárních buněk štítné žlázy.....	12
3.1.3. Účinky hormonů štítné žlázy.....	12
3.1.3.1. Oběhové účinky hormonů štítné žlázy.....	12
3.1.3.2. Metabolické účinky hormonů štítné žlázy	12
3.1.4. Metabolismus tyreoidálních hormonů.....	13
3.1.4.1. Význam jodu.....	13
3.1.4.2. Syntéza hormonů štítné žlázy	14
3.1.4.3. Regulace sekrece hormonů štítné žlázy	15
3.1.4.4. Transport hormonů štítné žlázy	16
3.1.4.5. Receptor pro tyreoidální hormony.....	17
3.2. Přehled a klasifikace základních onemocnění štítné žlázy	17
3.2.1. Vrozené poruchy štítné žlázy	18
3.2.2. Struma.....	19
3.2.3. Poruchy funkce štítné žlázy.....	19
3.2.4. Záněty štítné žlázy	20
3.2.4.1. Akutní tyreoiditidy.....	20
3.2.4.2. Subakutní tyreoiditidy.....	21
3.2.4.3. Chronické (autoimunitní) tyreoiditidy	21
3.2.5. Nádory štítné žlázy	24

3.2.6. Ostatní tyreopatie.....	25
3.3. Vyšetřovací metody poruch štítné žlázy	25
3.3.1. Anamnéza	25
3.3.2. Somatické vyšetření.....	26
3.3.3. Zobrazovací metody	26
3.3.3.1. Sonografie	26
3.3.3.2. Počítačová tomografie CT	27
3.3.3.3. Magnetická rezonance MR	27
3.3.3.4. Aspirační biopsie štítné žlázy FNAB.....	28
3.3.3.5. Pozitronová emisní topografie PET	28
3.4. Laboratorní monitorování poruch štítné žlázy	28
3.4.1. Parametry štítné žlázy.....	29
3.4.1.1. Tyreotropní hormon TSH	29
3.4.1.2. Celkové T4 (TT4) celkové T3 (TT3).....	30
3.4.1.3. Volné T4 (FT4), volné T3 (FT3)	30
3.4.1.4. Protilátky proti štítné žláze TPOAb, TGAAb.....	30
3.4.1.5. Protilátky proti TSH receptorům TSI, TBII.....	31
3.4.1.6. Tyreoglobulin TG	31
3.4.1.7. Kalcitonin.....	32
3.4.1.8. Tyroxin vázající globulin	32
3.4.1.9. Jodurie	32
3.4.1.10. Screening kongenitální hypothyreózy	33
3.4.1.11. TRH stimulační test	33
3.5. Metody stanovení	34
3.5.1. Rozdělení imunochemických metod	34
3.5.2. Princip dnešních imunochemických analyzátorů	35
3.6. Hypothyreóza u osob středního věku	36

3.6.1. Syndrom hypofunkce štítné žlázy	36
3.6.2. Prevalence hypotyreózy.....	36
3.6.3. Příčiny hypotyreózy, typy hypotyreóz	36
3.6.4. Příznaky hypotyreózy	38
3.6.5. Vztah poruch štítné žlázy k dalším autoimunitním onemocněním	40
3.6.5.1. Hypotyreóza a diabetes mellitus	40
3.6.6. Souvislosti hypotyreózy s dalšími poruchami	40
3.6.6.1. Srdeční poruchy	40
3.6.6.2. Deprese	41
3.6.6.3. Kostní metabolismus.....	41
3.6.7. Stárnutí a štítná žláza.....	42
3.6.8. Laboratorní nálezy u hypotyreóz	42
3.6.9. Schematický postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu	43
4. Praktická část	43
4.1. Materiál a metody	43
4.1.1. Vyšetřovaná skupina	43
4.1.2. Použité přístroje.....	44
4.2. Odběr a uchování biologického materiálu, interference.....	45
4.3. Analyzované testy	45
4.3.1. Stanovení TSH.....	45
4.3.2. Stanovení FT4	46
4.3.3. Stanovení anti-TPO	48
4.3.4. Stanovení Anti TG.....	49
4.4. Statistické vyhodnocení výsledků	51
4.4.1. Grafické znázornění počtu vyšetřených mužů a žen na parametry štítné žlázy v ÚLBLD VFN za rok 2012 v procentech	51
4.4.2. Výskyt poruch štítné žlázy v procentech z celkového množství vyšetřovaných mužů.....	52

4.4.3. Výskyt poruch štítné žlázy v procentech z celkového množství vyšetřovaných žen	53
4.4.4. Prvozáchyt zvýšeného TSH u mužů a žen z preventivních prohlídek	54
4.4.5. Vizualní zobrazení dat	55
4.4.6. Grafické znázornění parametrů štítné žlázy ordinovaných jednotlivými odděleními VFN a dalšími externími lékaři	56
4.4.7. Znázornění pozitivivity Anti Tg, Anti TPO u lidí bez diagnostikované poruchy štítné žlázy	56
4.4.8. Vyjádření manifestní hypotyreózy u diabetiků v %	57
5. Diskuse.....	58
6. Závěr	61
7. Literatura.....	63
8. Abecední seznam zkratk	66

1. Úvod

Nemoci štítné žlázy představují v současné době nejčastější endokrinopatie v populaci Evropy a Severní Ameriky. Jejich prevalence je přibližně na stejné úrovni jako prevalence diabetu. Podobně jako diabetes, i poruchy funkce štítné žlázy jsou spojeny s rizikem vzniku chorob jiných systémů, včetně kardiovaskulárního, nervového a dalších. Závažný je vliv onemocnění štítné žlázy na funkci a chorobné změny systému imunitního. Metabolické změny, které jsou spojeny s poruchami funkce autoimunitním postižením štítné žlázy, hrají roli v etiopatogenezi různých metabolických poruch. Z nich nejvýznamnější je asi nepříznivý vliv hypotyreózy na lipidový metabolismus. (Zamrazil 2006)

Onemocnění štítné žlázy není tedy možno řešit pouze v rámci klasické endokrinologie a je nezbytné, aby specialisté různých oborů byli schopni využívat poznatky z oblasti klinické tyreoidologie a věnovat této problematice systematickou pozornost při léčbě svých pacientů zejména na oddělení diabetologie a imunologie. (Zamrazil 2006)

2. Cíl práce

Téma své diplomové práce „Sledování parametrů funkce štítné žlázy s ohledem na diagnózu hypotyreózy u osob středního věku“ jsem si vybrala především proto, jsou lidé ve středním věku, kterým bez jakýchkoliv příznaků, pouze na základě preventivních odběrů byla diagnostikována snížená funkce štítné žlázy. Neměla jsem dostatečné znalosti o významu a poruchách štítné žlázy, představu o tom, jak moc je důležitá a jaký dopad by mělo neodhalení poruchy štítné žlázy na celý organismus. A tak zpracování tohoto tématu bylo jednou z možností, jak se s výše uvedenou problematikou blíže seznámit.

Jako cíle práce jsem si stanovila:

1. V úvodu popsat význam a funkci štítné žlázy, přehled základních onemocnění štítné žlázy, vyšetřovací metody poruch štítné žlázy, laboratorní monitorování poruch štítné žlázy a metody stanovení štítné žlázy.
2. V dalším bodě se zaměřit na hypotyreózu u osob ve středním věku, na příčiny a typy hypotyreózy, vztah hypotyreózy k dalším onemocněním a laboratorní diagnostiku hypotyreózy
3. V praktické části zmapovat výskyt hypotyreózy na základě laboratorního stanovení parametrů štítné žlázy získaných v ÚLBDL VFN v Praze. Vyhodnotit procento pozitivitu vyšetření štítné žlázy při preventivních prohlídkách a kontrolním vyšetřování osob s diabetem mellitu.
4. Vyhodnotit výskyt protilátek proti štítné žláze ve sledovaném souboru pacientů.

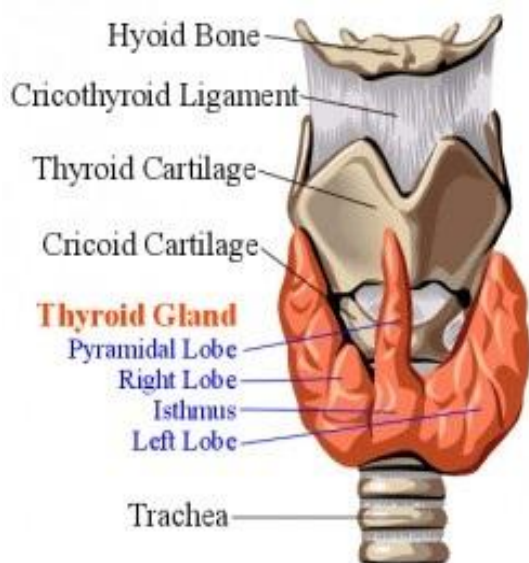
3. Teoretická část

3.1. Význam a funkce štítné žlázy

3.1.1. Morfologie a embryologie štítné žlázy

Štítná žláza */glandula thyroidea/* patří k nejvýznamnějším žlázám s vnitřní sekrecí. Znamená to, že hormony, které se v ní tvoří, jsou vylučovány přímo do krve, dostávají do celého lidského organismu a umožňují tak jeho správný vývoj a činnost.

Štítná žláza je tvořena dvěma laloky ovoidního tvaru, které jsou spojeny můstkem (tzv. istmem). Je uložena v podkoží na přední straně krku pod štítnou chrupavkou po obou stranách průdušnice. (Jiskra 2011) V embryonálním vývoji se základ štítné žlázy vytváří na kořeni jazyka a odtud sestupuje na místo definitivního uložení. (Zamrazil 2006)



Obr. 1 Štítná žláza [on-line]. Dostupné z www.stitnazlaza.estranky.cz [cit. 2007]

Za normálního stavu štítná žláza není ani hmatná, ani viditelná. (Stárka 2007) Velikost štítné žlázy je závislá na řadě faktorů (věk, rasa, tělesný povrch, zásobení organismu jodem a selenem a jiné). Podle WHO je normální velikost štítné žlázy do 18 ml pro dospělé ženy a do 22 ml pro dospělé muže. Již několik let máme v České republice k dispozici vlastní normy v závislosti na věku, kde jsou objemy poněkud nižší než podle WHO. Jakékoliv zvětšení štítné žlázy se nazývá struma. (Jiskra 2011).

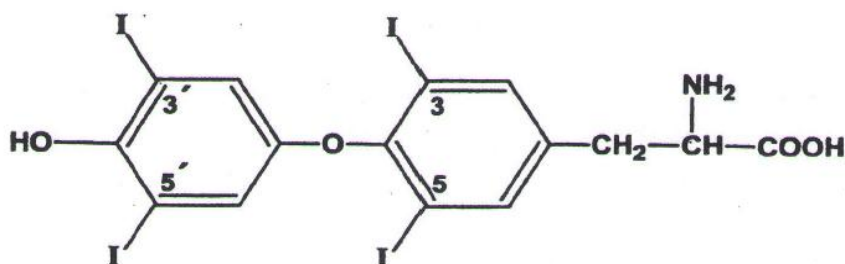
Pokud bychom prohlíželi štítnou žlázu pod mikroskopem, zjistíme, že se skládá z folikulů (jakési drobné uzlíky či měchýřky) vyplněných tekutinou, tzv. koloidem. Folikuly jsou tvořeny folikulárními buňkami, které produkují dva hormony štítné žlázy **tyroxin** (T4) a **trijodtyronin** (T3). Ty jsou v podobě molekuly tyreoglobulinu uskladněny uvnitř folikulů v koloidu a v případě potřeby jsou odtud uvolňovány do krve. Koloid tak představuje zásobárnu tyroidálních hormonů a jodu. (Jiskra 2011) Třetí hormon štítné žlázy **kalcitonin** vytváří buňky zvané parafolikulární, které se nacházejí mezi jednotlivými folikuly. (Dvořák 2002)

3.1.2. Hormony štítné žlázy

3.1.2.1. Hormony folikulárních buněk štítné žlázy

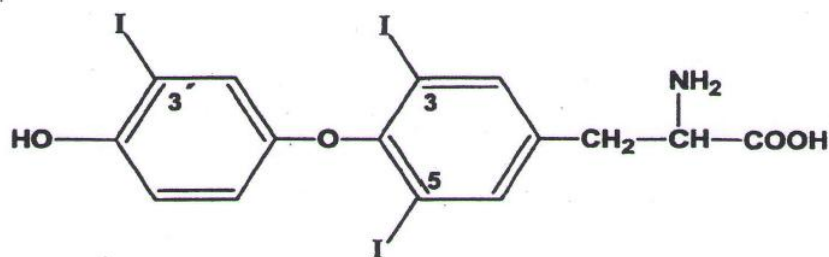
V buňkách folikulů štítné žlázy se tvoří hormony tyroxin (3,3',5,5'-tetrajódthyronin, T4) a trijodtyronin (3,3',5-trijódthyronin, T3). Strukturálně jde o jodované deriváty aromatické aminokyseliny tyroninu, složené ze dvou zbytků tyrosinu (p-hydroxyfenylalaninu). Mnohostranné metabolické účinky těchto hormonů lze charakterizovat jako urychlení reakcí v buňce, které je spojené s vyšší spotřebou kyslíku a živin a s tvorbou tepla. Jejich základní význam pro růst a vývoj organismu souvisí patrně s všeobecnou stimulací syntézy RNA a proteosyntézy. (Schneiderka 2000)

Tyroxin (T4) - 3,3',5,5'-tetrajodtyronin, chemický vzorec:



je vlastně prohormon, jehož obsah v plazmě, vázaný na bílkovinu, tvoří pool (hotovost) pro tvorbu vlastního účinného hormonu, trijodtyroninu T3

Trijodtyronin (T3) - 3,3',5-trijodtyronin, chemický vzorec:



je z 20 % tvořen ve folikulárních buňkách štítné žlázy z tyreoglobulinu, zatímco 80 % T3 vzniká v jiných tkáních, především v játrech, ledvinách a svalectech dejodací T4 v poloze 5'.

Reverzní trijodtyronin (rT3) - 3,3',5'-trijodtyronin – malá část T4 je dejodována v poloze 5, vzniká tak neúčinná forma trijodtyroninu.

3.1.2.2. Hormon parafolikulárních buněk štítné žlázy

Ve štítné žláze jsou umístěny buňky difuzního endokrinního systému tzv. parafolikulární neboli C buňky, které produkují kalcitonin. Je to polypeptid složený z 32 aminokyselin. Tento hormon je zapojen do soustavy hospodaření organismu s vápníkem. Stimulem pro jeho sekreci je zvýšená koncentrace Ca^{2+} v krvi. Kalcitonin působí na kosti, ledviny a střevo, brzdí činnost osteoklastů a tím i uvolňování vápníku. Snižuje kalcemii a naproti tomu usnadňuje mineralizaci kostí. V ledvinách brání zpětné resorpci fosfátů. Kalcitonin je fyziologický antagonist parathormonu tvořeného v příštítných tělískách. Lososí kalcitonin se užívá při léčbě osteoporózy. Kalcitonin může sloužit také jako tumorový marker, jehož hladina v séru stoupá u medulárního karcinomu štítné žlázy, což je autozomálně dominantně dědičné onemocnění. (Racek 1999)

3.1.3. Účinky hormonů štítné žlázy

Hormony štítné žlázy zvyšují úroveň bazálního metabolismu a spotřebu kyslíku většiny tkání, ovlivňují látkovou výměnu přeměnu živin a potencují účinek jiných hormonů, jako jsou katecholaminy nebo kortizol. Ovlivňují intramediální metabolismus cukrů, tuků i bílkovin. (Zamrazil, 2006).

3.1.3.1. Oběhové účinky hormonů štítné žlázy

Hormony štítné žlázy zrychlují srdeční činnost a v nadbytku mohou vést k poruchám srdečního rytmu (nejčastěji k tzv. fibrilaci síní). To se projevuje bušením srdce a pocitem nepravidelné srdeční akce. Nedostatek naopak vede ke zpomalení srdečního pulzu. Nadbytek i nedostatek mohou vést až k selhání srdce. (Jiskra 2011)

3.1.3.2. Metabolické účinky hormonů štítné žlázy

Hormony štítné žlázy zvyšují energetický výdej organismu. Nadbytek hormonů štítné žlázy se často projeví i výrazným poklesem hmotnosti (5–10 kg, někdy i více). Přírůstek hmotnosti a obezita naopak nebývají způsobeny poruchou funkce štítné žlázy a pacienti se sníženou funkcí mohou být štíhlí. Při těžkém neléčeném nedostatku hormonů štítné žlázy někdy dochází k mírnému vzestupu hmotnosti (do 5 kg) z důvodu zadržování tekutin v těle. (Jiskra 2011)

Hormony štítné žlázy ovlivňují metabolismus cukrů a jejich nedostatek či nadbytek mohou být příčinou zhoršení cukrovky a kolísání glykemií u diabetiků. Nedostatek hormonů štítné žlázy může být příčinou zvýšeného cholesterolu v krvi, a být tak významným rizikovým faktorem vzniku srdečních a cévních chorob (především infarktu myokardu a cévní mozkové příhody). (Jiskra 2011)

V přiměřeném množství jsou hormony štítné žlázy nutné pro tvorbu tělesných bílkovin. To je důležité především pro správný vývoj a funkci svalů, kostí, nervů a mozku, a to nejen během nitroděložního vývoje, po narození a v dětství a dospívání, ale po celý život. Nedostatek hormonů štítné žlázy během nitroděložního vývoje vede k tzv. kretenismu. Naopak v nadbytku vedou hormony štítné žlázy k rozpadu tělesných bílkovin, což se projevuje především řídnutím kostí (osteoporóza) a ztrátou svalové hmoty. (Jiskra 2011)

3.1.4. Metabolismus tyreoidálních hormonů

3.1.4.1. Význam jodu

Dostatečný přísun jodu je nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy T3, T4. (Markalous 2007) Jod se dostává do organismu výlučně potravou, z trávicího ústrojí je dobře vstřebáván a ve formě jodidu cirkuluje v nízké koncentraci v plazmě. V tyreocytech probíhá složitý cyklus jeho přeměny k syntéze hormonů štítné žlázy. (Stárka 2007)

V současné době je hlavním rezervoárem jodu moře, proto regiony od moře vzdálené, zejména hornaté, trpí nedostatkem jodu. Jeho denní potřeba se uvádí 150-200 µg denně, u kojících a těhotných žen 200-250 µg. (Zamrazil 2003) Klesne-li denní příjem jodu dlouhodobě pod 50 µg, pak štítná žláza produkuje nedostatečné množství hormonů, zvětšuje se (vzniká struma, lidově vole) nebo vznikají příznaky onemocnění ze snížené funkce žlázy tzv. hypotyreózy. (Markalous 2007)

Česká republika patří mezi regiony historicky postižené nedostatkem jodu. Od padesátých let minulého století u nás probíhá jodová profylaxe založená na suplementaci jedlé soli sloučeninami jódu (původně KI, od roku 1994 se proto jóduje pomocí stabilnějších jodičnanů). V 80. letech byl systém profylaxe upraven, takže celopopulační přísun jodu je dnes adekvátní a lze tedy považovat jodový deficit od

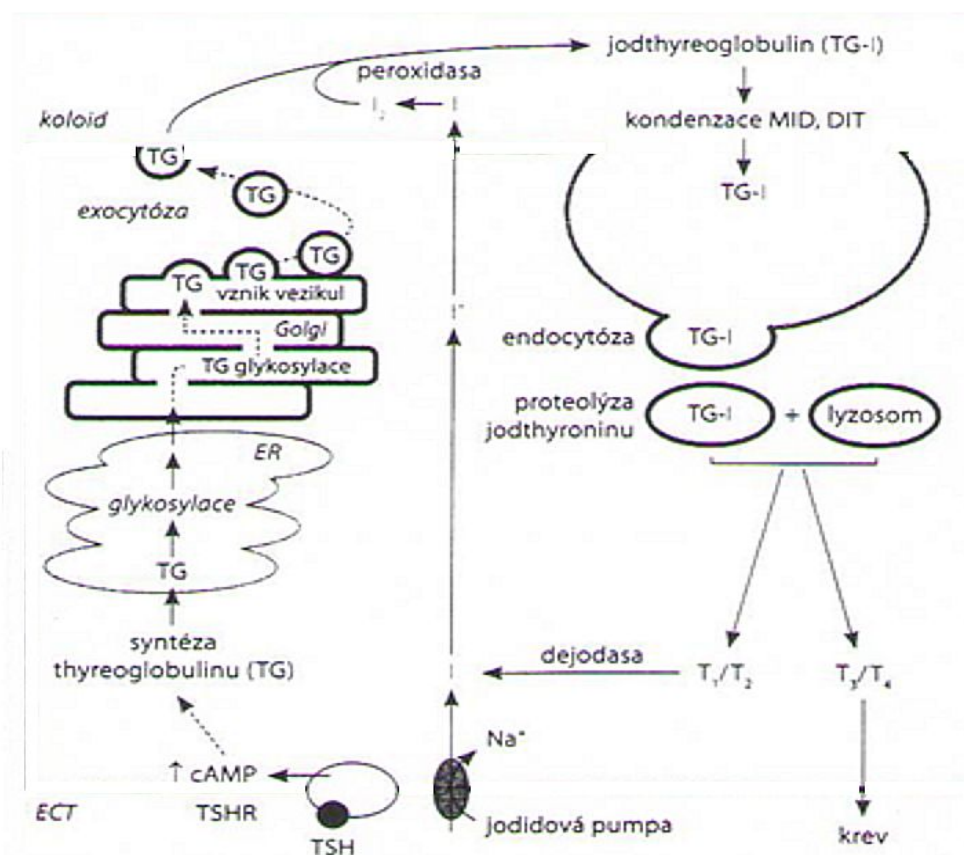
začátku 21. století v České republice za kompenzovaný. Podle současných norem musí být v 1 kg soli 27 mg jódu (+/- 7 mg). Jodový deficit zůstává i v současné době jedním z hlavních preventivních programů opatření Světové zdravotnické organizace (WHO) a UNICEF. (Límanová dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011)

3.1.4.2. Syntéza hormonů štítné žlázy

Syntéza tyreoidálních hormonů je biochemicky zvláštní děj. Přestože se jedná o deriváty tyrosinu, jejich prekurzorem je **tyreoglobulin** - heterodimerní glykoprotein velký 660 kDa, syntetizovaný ve folikulárních buňkách štítné žlázy. V lumen folikulů je tyreoglobulin jodidován na tyrosinových zbytcích za vzniku jodtyreoglobulinu. (Matouš 2010)

Aniont jodu I^- je do folikulárních buněk transportován specifickou pumpou v symportu s Na^+ z cirkulující krve a následně je translokován do lumen folikulů obsahující PAS pozitivní koloid. Zde je oxidován **tyreoidální peroxidázou** (TPO) za účasti H_2O_2 a přenášen na tyreoglobulin. (Matouš 2010)

Jodaci podléhají pouze některé z tyrosinových zbytků tyreoglobulinu v závislosti na primární struktuře polypeptidu. Kondenzací jodtyrosylů (monojodtyrosyl MIT, dijodtyrosyl DIT) s dijodtyrosylovým zbytkem vázaným v tyreoglobulinu vznikají v molekule peptidu vázané trijodtyroninové a tetrajodtyroninové zbytky. Jodidovaný tyreoglobulin je transportován endocytózou do cytoplazmy, kde podléhá proteolytickému štěpení za uvolnění T3 a T4. Z MIT a DIT, které v tyreoglobulinu nebyly kondenzovány na T3 a T4, jsou dejodásou (enzym obsahující selen) uvolňovány anionty jodu k resyntéze tyreoidních hormonů. (Matouš 2010)



Obr. 2 **Syntéza tyreoidálních hormonů** převzato z Matouš B. (2010) *Základy lékařské chemie a biochemie*, vydání 1., Galén, Praha, str. 373, ISBN 978-80-7262-702-8

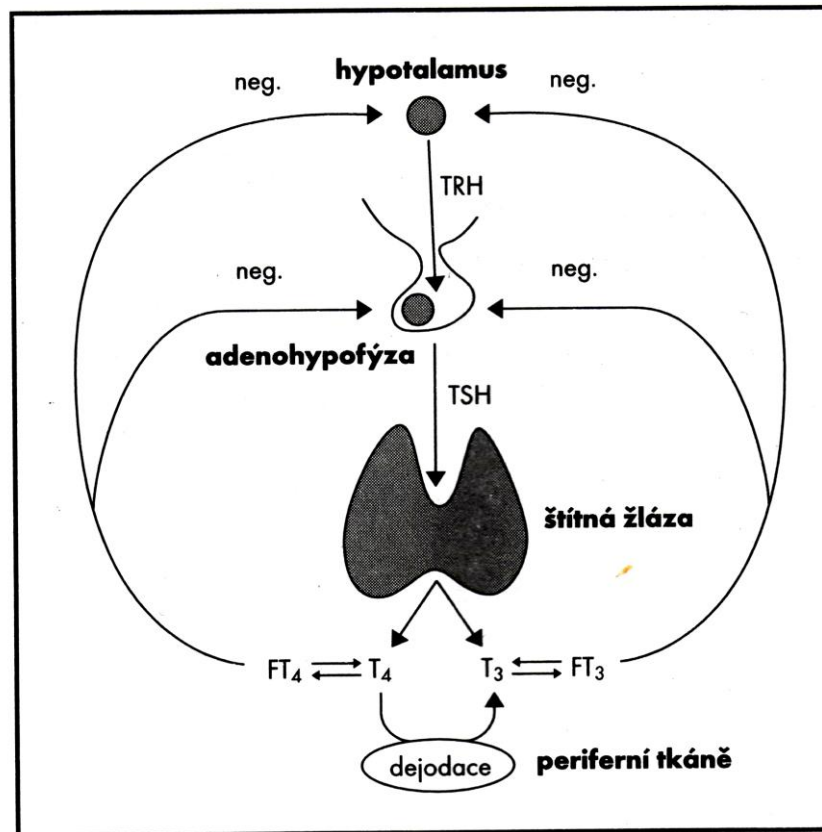
Tyreoidální hormony se tvoří kontinuálně, skladují se ve formě jodovaného tyreoglobulinu, a na podnět centrálních regulačních mechanismů se pouze rychleji nebo pomaleji uvolňují. Za fyziologických okolností štítná žláza produkuje převážně T_4 (až 100x více než T_3). T_3 je však podstatně účinnější než T_4 , takže tyroxin se někdy také označuje za prohormon. V periferních tkáních se T_4 přibližně z jedné třetiny deioduje 5'-dejordázou na směs neaktivního 3,3',5'- T_3 (tzv. **reverzní** T_3 , r T_3) a aktivního 3,3',5'- T_3 . (Schneiderka 2000)

3.1.4.3. Regulace sekrece hormonů štítné žlázy

Funkce štítné žlázy je regulována základními endokrinními mechanismy, tj. nadřazenými centry v hypotalamu a v adenohipofýze a hladinou tyreoidálních hormonů v periferní cirkulaci, tzv. systém negativní zpětné vazby. (Zamrazil 2006)

Základním regulačním mechanismem tyreoidální činnosti je tyreotropní hormon adenohipofýzy TSH. Jeho sekrece je řízena hypotalamickými centry pomocí produkce

tyreotropin uvolňujícího hormonu TRH (thyrotropin releasing hormone), který jeho sekreci stimuluje a několika tlumivými faktory, z nichž nejdůležitější je somatostatin SRIF (somatotropin release inhibiting factor). Znamená to, že zvýšená koncentrace tyroxinu a trijodtyroninu v periferní krvi tlumí sekreci TRH a TSH a při poklesu koncentrace je naopak sekrece těchto hormonů stimulována. (Zamrazil 2006)



Obr. 3 Schéma regulace tvorby a sekrece hormonů štítné žlázy (neg. = negativní zpětná vazba) převzato z Racek J. (1999) Klinická biochemie, vydání 1., Galén, Praha, str.141, ISBN 80-7262-023-1

3.1.4.4. Transport hormonů štítné žlázy

Po uvolnění z folikulárních buněk jsou tyreoidálních hormony k cílovým orgánům transportovány krví, vázané na transportní bílkoviny: na **tyroxin vázající globulin** TBG ze 60% až 70 %, na **tyroxin vázající prealbumin** TBPA ze 30 % a na **albumin** (nepatrný zbytek). Číselné údaje o relativních podílech vazby T₃ a T₄ na jednotlivé transportní bílkoviny se v literatuře velmi liší. (Schneiderka 2000)

Vazba T3 na transportní bílkoviny je o něco slabší než T4. Proto kromě vázané formy T3 cirkulují ještě asi 0,3 % **volného T3** (free T3, FT3) a kromě vázané formy T4 cirkulují jen asi 0,03 % **volného T4** (free T4, FT4). Pouze volné formy mohou vstupovat do cílových buněk. Mezi vázanými a volnými formami obou hormonů však existuje dynamická rovnováha. Rozdílnost biologických poločasů obou hormonů v plazmě se vysvětluje také existencí jejich volných forem, protože jen ty mohou být odbourávány v játrech, ledvinách a svalech: pro T4 je to 7 dní, zatímco pro T3 zhruba jeden den. Pod názvem **celkový T3** (total T3, TT3) a **celkový T4** (total T4, TT4) se rozumí součet koncentrací vázané a volné formy příslušného hormonu. (Schneiderka 2000)

3.1.4.5. Receptor pro tyreoidální hormony

Tyreoidální hormony jsou do cílových buněk přenášeny přes cytoplazmatickou membránu transportéry pro aromatické aminokyseliny (T-tyr). Z cytoplazmy pronikají do buněčného jádra, kde se vážou na tyreoidální receptory (TR). TR jsou intranukleárně lokalizované transkripční faktory s podobným výstavbovým plánem, jako mají ostatní nukleární receptory. Vazba tyreoidálních hormonů na TR vede ke zvýšení ale nezřídka i snížení exprese jimi regulovaných genů. (Matouš 2010)

Tyreoidální receptory se vyskytují v několika podobách (především TR α a TR β a jejich varianty) a jsou exprimovány v řadě tkání, především v buňkách myokardu (TR α , kde zvyšují celkovou úroveň proteosyntézy) a v hypotalamu a hypofýze (TR β , kde zajišťují zpětnovazebnou kontrolu produkce tyreoidálních hormonů). (Matouš 2010)

3.2. Přehled a klasifikace základních onemocnění štítné žlázy

Jako u většiny klinických klasifikací ani diagnostika a klasifikace tyreopatií není obecně sjednocena. Nabízí se hlediska etiopatogenetická, morfologická nebo klinická. V praxi se obvykle hlediska kombinují. Jako zjednodušenou klasifikaci používáme dělení uvedené v Tab. 1. (Zamrazil 2006), (Zamrazil 2003)

Tab. 1 **Klasifikace tyreopatií** převzato z Blahoš J., Zamrazil V. (2006) Endokrinologie-Interdisciplinární obor, vydání 1., Triton, Praha 2006, str. 32, ISBN 80-7254-788-7

1. vrozené poruchy
2. jodopenie a eufunkční struma
3. poruchy funkce - hypotyreóza - tyreotoxikóza (autoimunitní, při tyreoidní autonomii atd.)
4. záněty štítné žlázy - akutní - subakutní (deQuervain) - chronické (autoimunitní)
5. nádory štítné žlázy
6. ostatní tyreopatie (např. cysty a pseudocysty)

3.2.1. Vrozené poruchy štítné žlázy

Disgeneze štítné žlázy představující široké spektrum abnormalit (aplazie, hypoplazie, ektopie) je nejčastější příčinou kongenitální hypotyreózy u nás (60%) Postihuje častěji dívky než hochy v poměru 2-3:1. Druhou nejčastější příčinou (30%) je porucha biosyntézy tyreoidálních hormonů – dys hormonogeneze. Je způsobena buď kompletním nebo částečným chyběním některého z enzymů nutných k jejich syntéze - nejčastěji TPO. (Stárka 2007)

Mozek novorozence je závislý na tyreoidálních hormonech a jejich nedostatek může být následkem vrozeného defektu žlázy a vede k těžkému nenávratnému poškození intelektu – kretenismu. (Ledvina a kol. 2009). K odhalení poruch štítné žlázy u novorozenců slouží screening kongenitální hypotyreózy, který je u nás celoplošně prováděn od roku 1985. Do roku 1995 se u novorozenců stanovoval celkový tyroxin, ovšem test nebyl dostatečně citlivý ke zjištění částečně kompenzované primární hypotyreózy u ektopické štítné žlázy, kdy T4 je hraničně normální a TSH je zvýšené a tak od roku 1996 se u nás ke screeningu kongenitální hypotyreózy využívá stanovení TSH v suché krevní kapce. (Stárka 2007)

3.2.2. Struma

Jako struma se označuje jakékoliv zvětšení štítné žlázy, patrné při fyzikálním vyšetření nebo zjištěné měřením objemu štítné žlázy pomocí ultrazvuku. Příčinou může být autoimunitní onemocnění (Hashimotova tyreoiditida, Gravesova-Basedowova choroba), zánět (subakutní, nebo akutní tyreoiditida), nádor štítné žlázy, ukládání amyloidu nebo kongenitální defekt syntézy tyroidních hormonů. Častěji však hyperplazie štítné žlázy nemá tuto jasně definovanou příčinu a není spojena s poruchou štítné funkce, potom mluvíme o **prosté strumě**. Příčinou může být nedostatek, ale i výrazný nadbytek jodu. (Čáp 2006)

Častou příčinou je ovšem nedostatek jodu. Může se jednat o defekty enzymů, mezi které patří: porucha transportu I⁻, porucha jodace, kondenzace, chybění dejodázy nebo tvorba abnormálních jodovaných proteinů. (Granner 1998)



Obr. 4 **Struma** [on-line]. Dostupné z <http://www.vitalia.cz/clanky/struma-vole> [cit. 14.11.2012]

3.2.3. Poruchy funkce štítné žlázy

Hypothyreóza

Syndrom hypofunkce vzniká při nedostatku hormonů štítné žlázy. Má velmi širokou škálu projevů, záleží především na hloubce deficitu hormonu, délce trvání choroby, věku i celkovém stavu pacienta a na přidružených chorobných stavech. (Límanová 2006) Hypothyreóza je níže předmětem mé diplomové práce.

Hypertyreóza

Hypertyreóza neboli tyreotoxikóza je stav, kdy sekrece hormonů štítné žlázy neodpovídá aktuálním potřebám organismu. Nepřiměřeně zvýšená sekrece tyroxinu a

trijodtyroninu vyvolává chorobný stav, který se projevuje subjektivními potížemi a charakteristickým klinickým a laboratorním nálezem. Jejimi projevy jsou především příznaky z urychlení metabolismu. Obvykle v mládí převládá metabolická a nervová symptomatologie (nervozita, neklid, pocení, hubnutí), ve vyšším věku symptomatologie oběhová (poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, zvýšený krevní tlak, oběhová dekompenzace). (Verner 2008), (Zamrazil 2003)

Zvýšená činnost štítné žlázy může být vyvolána patologickou stimulací normální štítné žlázy hypotalamo-hypofyzárním systémem. Tento stav označujeme jako centrální tyreotoxikózu. Při této vzácné poruše je zvýšená hladina tyreoidálních hormonů a současně hladina TSH. (Zamrazil 2003)

Více než 95% nemocných s tyreotoxikózou trpí její periferní tedy primární formou. Hyperfunkce je zde vyvolána mechanismy obsaženými buď přímo ve štítné žláze (např. tyreoidální autonomie) nebo v imunitním systému (autoimunitně podmíněné tyreotoxikózy). V současné době jsou u nás nejčastější tyto formy, z nichž nejčastější je Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza, viz kap. 3.4.3.4. (Zamrazil 2003)

3.2.4. Záněty štítné žlázy

Záněty štítné žlázy představují nehomogenní skupinu onemocnění, které se klasifikují podle průběhu na akutní, subakutní a chronické. Dále podle původu (etiopatogeneze) na mikrobiální či virové, vyvolané fyzikálními vlivy jako je ozáření a autoimunitního původu. (Zamrazil 2006)

3.2.4.1. Akutní tyreoiditidy

Akutní záněty jsou podmíněny různým infekčním agens, nejčastěji bakteriální infekcí. Je to velmi vzácné onemocnění, které má obvykle charakter hnisavého ložiska ve štítné žláze. Častěji se vyskytuje u imunokompromitovaných osob. Má akutní průběh s horečkami a bolestivým zduřením na krku v místě abscesu. Častým nálezem je zduření regionálních lymfatických uzlin. Reagují na léčbu antibiotiky podle původce onemocnění a nezanechávají trvalou poruchu funkce štítné žlázy. (Zamrazil 2006), (Jiskra 2006)

3.2.4.2. Subakutní tyreoiditidy

Subakutní tyreoiditida je známa také pod označením granulomatózní tyreoiditida nebo de Quervainova tyreoiditida. Přesná etiopatogeneze tohoto onemocnění není známa, vzhledem k návaznosti virové infekce se předpokládá tento původ. Existují epidemie běžných viróz zejména na jaře a na podzim, na které často nasedá tato forma onemocnění. (Jiskra 2006), (Zamrazil 2003)

Vyskytuje se v každém věku, převaha u žen není tak výrazná jako u autoimunitních tyreopatií. Klinicky je počátek onemocnění obvykle skryt pod obrazem probíhající virózy. Přetrvávají teploty, celková slabost, bolesti hlavy. Mění se charakter bolestí na krku a často vyzařují do ucha, zubu, do ramenního kloubu nebo do sternu. Subakutní tyreoiditida může přecházet do chronické autoimunitní tyreoiditidy s hypotyreózou. (Zamrazil 2003), (Jiskra 2006)

3.2.4.3. Chronické (autoimunitní) tyreoiditidy

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy je nejčastější orgánově specifickou autoimunitní chorobou, jejímž důsledkem může být dysfunkce (hyperfunkce, hypofunkce) štítné žlázy. V rozvoji autoimunitního onemocnění štítné žlázy je nutná souhra vnitřních a vnějších faktorů. Vnitřním faktorem, který se podílí na rozvoji tohoto onemocnění je genetická predispozice. Zevními faktory, jsou především virové, bakteriální a parazitární infekce, některé léky, nadměrný přívod jodu a stres. Porucha štítné žlázy vzniká postupnou destrukcí endokrinní tkáně, za kterou stojí tvorba autoprotilátek. (Jiskra 2006)

Autoprotilátky

Při autoimunitní destrukci štítné žlázy dochází ke tvorbě protilátek proti antigenním strukturám štítné žlázy, proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) a tyreoglobulinu (TGAb). Vyšetřování koncentrací autoprotilátek má diagnostický a prognostický význam. (Jiskra 2006)

TPOAb, anti-TPO

Tyto protilátky proti tyreoidální peroxidáze (glykoproteinový enzym, který je zodpovědný za oxidaci jodidu na elementární jod v tyreocyty) fixují komplement,

dochází k rozpadu folikulárních buněk, a jsou cytotoxické. Specifita TPOAb je různá u jednotlivých typů autoimunitních tyreopatií. Ve zvýšené hladině se vyskytují u chronické Hashimotovy tyreoiditidy i u Gravesovy-Basedowovy choroby. (Marek 2007)

TGAb, anti-TG

Protilátky proti tyreoglobulinu (bílkovina obsažena ve folikulech štítné žlázy, kde představuje zásobu hormonů štítné žlázy) nefixují komplement a nejsou tedy cytotoxické. Tyto protilátky jsou přítomny u 70% nemocných chronickou lymfocytární tyreoiditidou a u 30% s Graves-Basedowovou chorobou. (Marek 2007)

anti-TSHR, TRAK

Protilátky proti TSH receptoru jsou dvojího typu:

TSI (Thyroid stimulating Immunoglobulins) Pokud mají tyto stimulující protilátky vyšší afinitu vůči receptoru než jeho přirozený ligand tj. TSH, dojde k déletrvající stimulaci růstu buněk štítné žlázy a tím ke zvýšené produkci T3 a T4. Tyto protilátky jsou zcela specifické u Graves-Basedowovy choroby.

TBII (Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulins) TBII jsou inhibující protilátky, které po navázání na receptor blokují jeho funkci, čímž zabraňují vazbě TSH na receptor. Protilátky blokuující TSH vedou k rozvoji atrofické tyreoiditidy. (Marek 2007)

Rozdělení chronických autoimunitních tyreopatií

Schematicky a s určitým zjednodušením lze autoimunitní tyreopatie dělit podle převažujícího typu imunologické odpovědi na choroby zprostředkované buněčnou Th1 autoimunitní odpovědí a převážně protilátkovou Th2 autoimunitní odpovědí.

Autoimunitní tyreopatie s převahou Th1 imunitní odpovědi

- Hashimotova tyreoiditida (provázena strumou a uzlovatěním)
- chronická lymfocytární tyreoiditida bez strumy nebo s různým stupněm atrofie
- chronická lymfocytární tyreoiditida dětí a dospívajících
- poporodní tyreoiditida

- fibrózní varianta chronické lymfocytární tyreoiditidy

Autoimunitním tyreopatie s převahou Th2 imunitní odpovědí

- Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza s přítomností stimulačních protilátek proti TSH receptoru
- Atrofická tyreoiditida s hypotyreózou s přítomností inhibujících protilátek proti TSH receptoru. (Jiskra 2006)

Mezi nejčastější typy autoimunitní tyreoiditidy patří dvě onemocnění:

Gravesova - Basedowova (G-B) choroba

Jedná se o autoimunitní onemocnění, kdy tělo produkuje protilátky proti tkáni štítné žlázy. Tyto protilátky se vážou na TSH receptory tyreocytů a vyvolávají dlouhodobou stimulaci žlázy. (Jiskra 2006)

Klinický obraz G-B choroby tvoří hypertyreóza, která se projevuje svými klasickými příznaky uvedenými v kap. 3.3.2., dále struma, která je častá, ale nemusí být podmínkou diagnózy a extratyreoidálními projevy mezi něž patří endokrinní orbitopatie a pretibiální myxedém. Tyto projevy mají též autoimunitní podklad. (Jiskra 2011)

Endokrinní orbitopatie je poškození očníce. Ta se projevuje pálením, řezáním a slzením očí, bolestmi za očima, vystupováním očních bulbů z očnic (protruze, exoftalmus) s nemožností dovření víček (lagoftalmus), důsledkem čehož je vysychání rohovky. V těžších případech dochází k vážnutí pohybu očních bulbů v určitých směrech, což se projevuje dvojitým viděním (diplopie) V nejzávažnějších případech může dojít i ke ztrátě zraku, způsobené útlakem očního nervu. (Jiskra 2011)



Obr. 5 **Endokrinní orbitopatie** [on-line]. Dostupné z <http://enfermedadocular tiroidea.blogspot.cz> [cit. 18.12.2007]

Poměrně vzácnou komplikací G-B choroby je pretibiální myxedém. Jde o zduření kůže a podkoží na různých místech bérce, ve tvaru uzlů i několik centimetrů velkých nebo usazenin připomínající tvar vosku stékajícího ze svíčky. Pretibiální myxedém je způsobený ukládáním mukopolysacharidů v kůži a podkoží. (Dvořák 2002)

Chronická tyreoiditida Hashimotova typu

Dalším typem autoimunitního zánětu ve štítné žláze je chronická tyreoiditida Hashimotova typu. Ta je častější než G-B choroba, podle údajů z literatury postihuje převážně ženy v naší populaci. Choroba po určitém čase vede u všech nemocných ke snížení funkce štítné žlázy (hypotyreóze), někdy také ke zvětšení štítné žlázy. (Límanová 2006) Příznaky snížené funkce štítné žlázy jsou již popsány v kap. 3.3.1.

3.2.5. Nádory štítné žlázy

Nádory štítné žlázy představují nehomogenní skupinu tumorů s širokým spektrem biologické aktivity. Může jít o nádory téměř neškodné až po nádory velice agresivní. Benigní i maligní nádory štítné žlázy vycházejí z folikulárního epitelu a jsou hormonálně aktivní. Vyskytují se častěji u žen než u mužů ve všech věkových

skupinách. Většina diferencovaných forem si ponechává schopnost vychytávat jod. Nádory z folikulárních buněk jsou ve dvou možných variantách, a to jako karcinom folikulární nebo papilární v různém stupni diferenciaci. Zvláštní postavení má medulární karcinom štítné žlázy, vycházející z buněk C. (Vlček 2006)

Nádory štítné žlázy lze zařadit mezi vzácné choroby. Mezi všemi karcinomy jsou zastoupeny necelým 1% roční incidence. Přes svoji vzácnost patří u lidí ve věku 15-45 let mezi 5 nejčastějších karcinomů. (Vlček 2006)

3.2.6. Ostatní tyreopatie

K poměrně častým abnormálním nálezům ve štítné žláze patří cystické (dutiny s epiteliální výstelkou nebo pseudocystické útvary (bez této výstelky). Skutečné cysty mohou vznikat v průběhu dráhy, po které sestupuje embryonální základ štítné žlázy z původního umístění na krku do oblasti pod chrupavkou. Často se nachází ve střední čáře na krku, ale mohou být uloženy i na kořeni jazyka. Z těchto odštěpků tyreoidální tkáně mohou vznikat i maligní nádory. Díky rozšířené ultrasonografické diagnostice je možno nalézt již poměrně malé útvary cystického charakteru. (Zamrazil 2006)

3.3. Vyšetřovací metody poruch štítné žlázy

3.3.1. Anamnéza

Stále platí, že pohovor lékaře s nemocným, při kterém se zjišťují všechny okolnosti současného onemocnění, choroby prodělané v minulosti i onemocnění v rodině je základem vyšetření nemocného. U chorob štítné žlázy se zjišťuje:

- zda rodiče nebo sourozenci nemocného nemají onemocnění štítné žlázy, rodinná zátěž se vyskytuje až ve 40 %
- oblast, ze které pacient pochází, nás upozorní na případný nedostatek jodu v dětství
- autoimunitní choroby, u kterých se častěji vyskytuje i postižení štítné žlázy např. o některé formy anémie, cukrovku, záněty kloubů, vitiligo
- užívání léků, zejména těch, co obsahují jod např. Amiodarone (tablety proti poruchám srdečního rytmu, některá léčiva užívaná v psychiatrii)

- gynekologické obtíže, které často souvisejí s poruchami štítné žlázy.
- současné potíže způsobené poruchou funkce štítné žlázy, které jsou uvedené u jednotlivých onemocnění. (Markalous 2007)

3.3.2. Somatické vyšetření

K tělesnému vyšetření štítné žlázy patří zhodnocení celkových a místních příznaků a nálezů. S chorobami štítné žlázy mohou souviset změny tělesné hmotnosti, teploty, tepové frekvence, krevního tlaku, stavu kůže, svalů, chování nemocného aj. V krční oblasti hodnotíme místní změny. Pohledem zepředu a z boku lze vidět symetrické či asymetrické vyklenutí zvětšené štítné žlázy – strumy, pohybující se nahoru a dolů při polykání. Barevné změny na kůži – zčervenání, jsou viditelné jen u vzácných akutních případů. (Dvořák 2002). Výrazně zvětšená štítná žláza se projevuje tzv. útlakovým - mechanickým příznakem. Nemocný může mít pocit tlaku v krku, dechové či polykací obtíže, chraptot aj. (Markalous 2007)

Pohmatem je třeba určit u zvětšené štítné žlázy její velikost, okraje, konzistenci, přítomnost uzlů, její pohyblivost nebo naopak upevnění. (Dvořák 2002) Některé choroby štítné žlázy, zejména záněty, se projevují bolestmi na krku a pohmatovou bolestivostí. (Markalous 2007)

Jelikož je štítná žláza uložena poměrně hluboko, nemusí být zvětšená štítná žláza na krku vždy viditelná a hmatná, proto se její velikost a struktura stanovují sonografií. (Markalous 2007)

3.3.3. Zobrazovací metody

Zobrazovací metody dávají lékaři informace o štítné žláze kvalitativního či kvantitativního rázu. Kvantitativní ukazují tvar, velikost, umístění žlázy a její vztah k okolním strukturám, kvalitativní pak biologickou aktivitu či funkci nemocné žlázy. Žádná zobrazovací technika však neurčuje diagnózu onemocnění se stoprocentní přesností. (Dvořák 2002)

3.3.3.1. Sonografie

Sonografie (sono=zvuk) je vyšetření ultrazvukem. Další zkratky a názvy jsou ultrasonografie, USG, echografie, ECHO. Zakládá se na schopnosti ultrazvuku

procházet tkáněmi a odrážet se na jejich rozhraních (hranice orgánů, chorobné útvary, tekutina, kaménky aj.) Tyto odrazy (echa) se registrují a vyhodnocují. USG je v současnosti základním vyšetřením, jde o nenáročnou a bezpečnou metodu. USG poskytuje informace o objemu, velikosti, uložení, struktuře a vztahu štítné žlázy k okolí. Pod kontrolou USG se někdy provádí aspirační punkce štítné žlázy nebo uzlin k cytologickému vyšetření pod mikroskopem. (Markalous 2007)



Obr. 6 USG štítné žlázy [on-line]. Dostupné z <http://www.ordinace.cz/clanek/hypertyreoz-a-zvysena-cinnost-stitne-zlazy> [cit. 04.05.2007]

3.3.3.2. Počítačová tomografie CT

CT je rentgenové vyšetření, při kterém se zobrazují příslušné části těla ve vrstvách. U onemocnění štítné žlázy se toto vyšetření neprovádí vždy a jeho speciální přínos je v zobrazení vztahu štítné žlázy k okolním strukturám a orgánům. Prokáže např. abnormální uložení žlázy, její šíření do dutiny hrudní, prorůstání nádorů do okolních tkání a dceřiná ložiska nádorů. (Dvořák 2002) Radiační zátěž při vyšetření CT je přibližně stejná jako zhotovení konvenčního rentgenového snímku. (Markalous 2007)

3.3.3.3. Magnetická rezonance MR

MR patří mezi nejmodernější zobrazovací metody, ukazuje podobně jako CT anatomické řezy různými vrstvami tkání lidského těla. Při vyšetření se nepoužívá RTG záření, ale obrazy vznikají na podkladě různého chování atomových jader v magnetickém poli. Vyšetření není všeobecně dostupné, je drahé a nemohou být vyšetřováni nemocní s kovovým materiálem v těle, jenž by mohl zmagnetizovat. (Dvořák 2002)

3.3.3.4. Aspirační biopsie štítné žlázy FNAB

Jedná se o odběr tkáně štítné žlázy tenkou jehlou a následným mikroskopickým vyšetřením jejích buněk. Vyšetření se dělá ambulantně, provádí endokrinolog a hodnotí cytopatolog. Informace získané tímto vyšetřením pomáhají určit příčinu onemocnění (nádor, zánět, cysta apod.) a rozhodnout o dalším léčebném postupu tj. pokračovat v konzervativním léčení nebo doporučit chirurgický zákrok. FNAB je metoda jednoduchá, rychlá, levná, proveditelná i bez místního znecitlivění, bolestivá asi jako vpich jehlou. (Dvořák 2002)

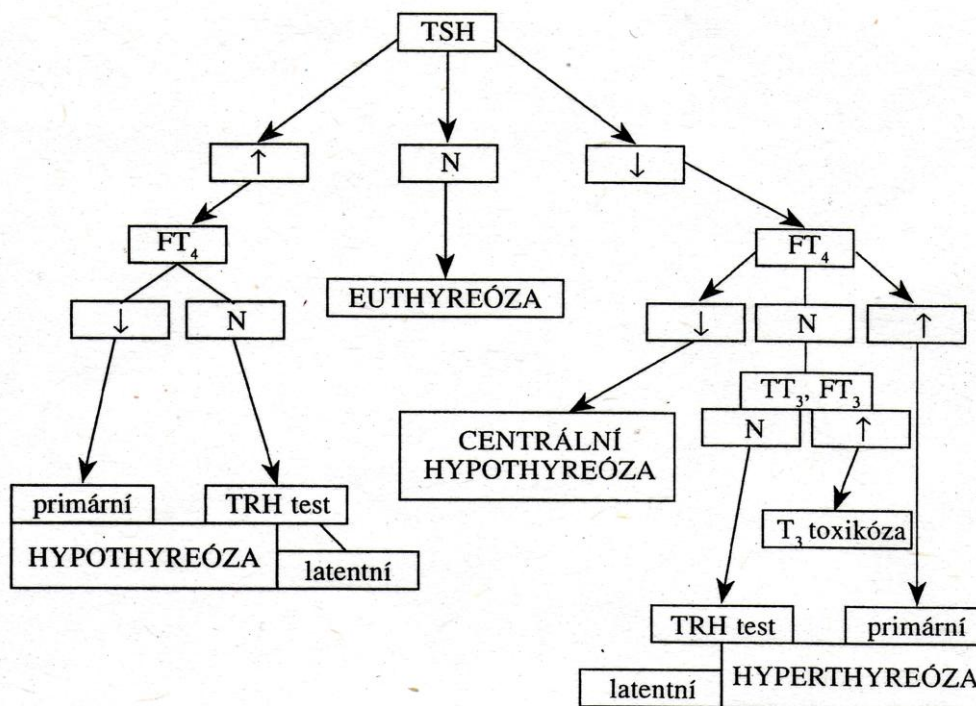
3.3.3.5. Pozitronová emisní topografie PET

PET je neinvazivní vyšetřovací metoda založená na vyhodnocování záření pocházejícího z radiofarmaka podaného pacientovi. Tato vysoce specializovaná metoda vznikla ve světě v devadesátých letech minulého století. V roce 1999 bylo instalováno PET v České republice v Nemocnici Na Homolce v Praze. (Markalous 2007)

V současnosti se k zobrazení využívá nejčastěji mechanismus metabolismu glukózy ve tkáních. K tomuto účelu se nemocnému podá do žíly radiofarmakum tj. radionuklid na vázaný na vhodném glukózovém nosiči. Na rozdíl od morfologického zobrazení ultrazvukem, CT nebo magnetickou rezonancí umožňuje PET zobrazení metabolické aktivity tkání, neboli opírá se o funkční změny v dané tkáni. (Markalous 2007)

3.4. Laboratorní monitorování poruch štítné žlázy

Pro základní diagnostiku poruch štítné žlázy jsou kromě ultrasonografie významné metody klinické biochemie soustředěné na vyšetření jak vlastních hormonů štítné žlázy tak i na tyreotropní hormon TSH, na protilátky proti jeho receptorům TSI, TBII a na protilátky proti štítné žláze TPOAb, TGAb. Laboratorní vyšetřovací algoritmus doporučený při funkčním vyšetření štítné žlázy, je uveden na obr. 3.



Obr. 7 Doporučovaný algoritmus tyreoidálního funkčního vyšetření, N – normální nález, převzato z Límanová Z. (2006) Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 26, ISBN 80-7262-400-8

3.4.1. Parametry štítné žlázy

3.4.1.1. Tyreotropní hormon TSH

Význam:

Stanovení hladiny TSH v séru je základním testem v diagnostice tyreopatií. Zavedení metod 3. generace umožnilo stanovit i koncentrace nižší než 0,01 mU/l. Vysoká senzitivita testu je dána použitím monoklonálních protilátek. Stanovení TSH je mnohem citlivější než stanovení periferních hormonů T3, T4, nález normální hladiny TSH téměř vylučuje přítomnost poruchy funkce štítné žlázy bez nutnosti dalšího biochemického vyšetřování. (Verner 2008)

Referenční mez: 0.2 – 4.5mU/l

Zvýšené hladiny TSH: primární hypotyreóza, sekundární hypertyreóza

Snížené hladiny TSH: primární hypertyreóza, sekundární hypotyreóza

Nález patologické hodnoty TSH při normální hladině tyreoidálních hormonů svědčí pro přítomnost tzv. subklinické hypotyreózy či hypertyreózy.

3.4.1.2. Celkové T4 (TT4) celkové T3 (TT3)

Význam:

Většina T4 a T3 (až 99 %) jsou v krvi vázány na transportní bílkoviny a tvoří neúčinnou frakci těchto hormonů. Stanovení TT4, TT3 vypovídá především o koncentraci transportních bílkovin, nikoliv o funkci štítné žlázy. Platí to především pro TT4, který je na bílkoviny vázán ve vyšším procentu než TT3. Od stanovení celkových T4 je z těchto důvodů v praxi postupně upouštěno. (Verner 2008)

Referenční meze: TT4: 60 – 150 nmol/l **TT3:** 1,2- 2,3 nmol/l

Zvýšené hladiny TT4, TT3: primární i sekundární hypertyreóza, stavy, kdy se zvyšuje hladina TBG např. těhotenství, ženy užívající hormonální antikoncepci (hladina volných hormonů je zde normální)

Snížené hladiny TT4, TT3: primární i sekundární hypotyreóza, stavy, kdy se snižuje hladina TBG např. užívání glukokortikoidů.

3.4.1.3. Volné T4 (FT4), volné T3 (FT3)

Význam:

Volné hormony FT4 a FT3, tedy aktivní formy hormonů štítné žlázy jsou vyšetřovány k diagnostice poruch štítné žlázy u pacientů, kterým byla zjištěna patologická hladina TSH a ke kontrole léčby onemocnění štítné žlázy. (Verner 2008)

Referenční meze: FT4: 9,1 – 23,8 pmol/l **FT3:** 2,2 – 5,3 pmol/l

Zvýšené hladiny FT4, FT3: primární a sekundární hypertyreóza. Vzácně může být hladina FT4 v normě při zvýšení FT3, tzv. T3 tyreotoxikóza.

Snížené hladiny FT4, FT3: primární a sekundární hypotyreóza

3.4.1.4. Protilátky proti štítné žláze TPOAb, TGAb

Význam:

Tyreoidální protilátky slouží k diagnostice autoimunitních onemocnění štítné žlázy, které jsou v séru přítomny u 80 – 90 % autoimunitních tyreoiditid. TGAb mají menší výpovědní hodnotu než TPOAb, zřídka se vyskytnou zvýšené bez současného zvýšení TPOAb a jejich stanovení se v diagnostice tyreoiditid považuje často za zbytečné. (Verner 2008)

Referenční meze: 0-40 IU/ml = negativní,

40-60 IU/ml = hraniční,

> 60 IU/ml pozitivní

3.4.1.5. Protilátky proti TSH receptorům TSI, TBII

Význam:

Tyto protilátky jsou známkou přítomnosti imunoglobulinů, které se váží na TSH receptory tyreocytů, a které mohou jak stimulovat TSI, tak inhibovat (blokovat) TBII aktivitu štítné žlázy. Poukazují na riziko vzniku tyreoidální dysfunkce, riziko opakovaného rozvoje Gravesovy-Basedowovy choroby a na vysoké riziko endokrinní oftalmopatie. (Schneiderka 2000)

Protilátky proti TSH receptorům jsou nacházeny u 80-90 % nemocných s imunogenní hypertyreózou Gravesova-Basedowova typu.

Referenční mez: 0,0 - 2,0 IU/l

3.4.1.6. Tyreoglobulin TG

Význam:

Tyreoglobulin patří k nádorovým markerům vhodným pro sledování dobře diferencovaných nádorů štítné žlázy, tvořených folikulárním typem parenchymálních buněk. Hladiny TG se zvyšují u rostoucích štítných žláz (strumy, růst štítné žlázy v graviditě a v adolescenci). (Marek 2007) Nejdůležitějším jeho využitím je sledování postoperačního stavu pacientů u karcinomů štítné žlázy. (Bezdičková 2006)

Referenční mez: 0-55 µg/l

3.4.1.7. Kalcitonin

Význam:

Stanovení kalcitoninu se využívá k diagnostice a při vyhledávání medulárního karcinomu. Provádí se proto u všech podezřelých a nejasných uzlů štítné žlázy při cytologickém vyšetření. (Marek 2007)

Referenční meze: sérum < 150 ng/l

plazma < 14 ng/l ženy, < 19 ng/l muži

3.4.1.8. Tyroxin vázající globulin

Význam:

Klinický význam stanovení TBG v séru vychází ze skutečnosti, že se jedná o kvantitativně nejvýznamnější přenašeč tyreoidálních hormonů v krvi. Vysoké koncentrace TBG v séru mohou být podmíněny geneticky, nalézají se i u žen v průběhu těhotenství, při hormonální antikoncepci s použitím estrogenových kontraceptiv, a dále jsou běžné u novorozenců. Nízká koncentrace TBG může být také vrozeným jevem, existuje však celá řada dalších příčin jeho nedostatku: malnutrice, malabsorpce, poruchy jaterní syntézy, působení androgenů a vysokých dávek kortikoidů. Malá přenosová funkce TBG pro tyreoidální hormony se může projevit nejen při jeho nízké koncentraci, ale (snad i častěji) při obsazení jeho transportní kapacity léčivy. (Schneiderka 2000)

Referenční meze: 12-30 mg/l

3.4.1.9. Jodurie

Význam:

Jód je významný stopový prvek nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy. Vhodným biomarkerem pro stanovení saturace jodem v populaci je stanovení koncentrace jodidového aniontu v moči (jodurie), které může eventuálně sloužit i k vyloučení intoxikace jodem jako příčiny hypertyreózy. Hlavní indikací je monitorace stavu zásobení jodem. (Bezdíčková 2006)

Nejužívanější laboratorní metodou pro stanovení jodurie je Sandell Kolthoffova metoda založená na fotometrickém stanovení Ce^{3+} iontů, které vznikají v redox systému

Ce⁴⁺/As³⁺ katalytickým působením jodidových aniontů. Fotometrickému stanovení předchází mineralizace vzorku v alkalickém prostředí. Metoda je časově náročná, nepříliš vhodná do současných klinických laboratoří. Nově byla vypracována elektrochemickou detekcí jodidového aniontu. Vyšetření je vzhledem k analytické náročnosti využíváno méně, než by bylo potřebné. (Bezdíčková 2006)

Závislosti koncentrace jodu v moči na pohlaví, stáří, sezonních a regionálních variacích nejsou významné, jodurie je vyšší u mužů v porovnání s ženami, snižuje se stářím a její nižší hodnoty se nachází v létě. Se zvyšující se koncentrací sérového tyreotropinu se zvyšuje koncentrace jodu. (Bezdíčková 2006)

Klasifikace saturace jódem navržená ICCIDD (Mezinárodní komise pro řešení chorob z nedostatku jódu)

Referenční mez: dostatečná jodurie > 100 µg/l ve vzorku ranní moče

- lehký jodový deficit: 50-99 µg/l
- závažný jodový deficit: 20-49 µg/l
- těžký jodový deficit: <20 µg/l

(Límanová dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011)

3.4.1.10. Screening kongenitální hypothyreózy

Význam:

Slouží k odhalení poruch štítné žlázy u novorozenců. Test se provádí mezi 3-4. dnem po narození, kdy se u novorozence odebere vpichem do patičky vzorek krve na filtrační papír a v suché krevní kapce se stanoví hladina TSH fluoroimunoanalytický metodou DELFIA.

Referenční mez: < 15 mIU/l

3.4.1.11. TRH stimulační test

Význam:

Tento test spočívá ve stimulaci TSH hypotalamickým hormonem uvolňující TSH – tyreoliberinem TRH. Můžeme jej použít tam, kde si nejsme jisti diagnózou

subklinické hypertyreózy, u které po stimulaci TRH nedojde k náležitému vzestupu TSH. Užívá se dnes vzácně, téměř všude jej nahrazuje supersensitivní vyšetření TSH. (Marek 2007)

3.5. Metody stanovení

Ke stanovení tyreoidálních hormonů, vazebných proteinů i protilátek v biologickém materiálu se v posledních letech používají převážně imunochemické metody. Jsou to metody založené na specifické reakci antigen-protilátka, které ke konečné detekci používají rozdílné technologie. Ve srovnání s nedávnou minulostí široký výběr metod svědčí o dynamickém vývoji na tomto poli a v endokrinologii vůbec. (Bezdíčková 2006)

3.5.1. Rozdělení imunochemických metod

Imunuanalytické stanovení můžeme dělit podle systému uspořádání reakce.

- **Kompetitivní stanovení** – antigen ze vzorku soutěží se stejným, ale značeným antigenem ze soupravy o omezené množství protilátky. Původní koncentrace stanoveného analytu je nepřímo závislá na intenzitě signálu. Čím vyšší je původní koncentrace stanovované látky, tím nižší je vyhodnocovaný signál
- **Nekompetitivní stanovení (sendvičové)** - antigen ve vzorku je vychytáván mezi dvě protilátky, které se vyskytují v reakční směsi v nadbytku. Původní koncentrace stanovovaného antigenu je přímo úměrná velikosti měřeného signálu. (Bezdíčková 2006)

Další dělení se provádí podle používaného značení měřeného signálu.

- **Radioimunoanalýza** – metoda používá ke značení nejčastěji ^{125}I . Je to γ -záření, poločas rozpadu je 60 dní. Radioimunoanalýza je dostupná jak v kompetitivním uspořádání RIA, tak v sendvičovém IRMA. Metodika je náročná na ruční práci a zkušenost pracovníků, ale také je třeba vzít v úvahu i veškeré problémy plynoucí z práce s radioaktivitou.
- **Enzymoimunoanalýza** – jako značka je využíván enzym, nejčastěji peroxidáza, ALP a β -galaktosidáza. Měření signálu je závislé na produktu konečné enzymatické reakce. Oblíbené a velmi snadno proveditelné stanovení, nenáročné

na používanou techniku je známé pod názvem ELISA. Reprodukovatelnost nebývá excelentní. Patří sem i metoda MEIA enzymová imunoanalýza na mikročásticích.

- **Fluoroimunoanalýza** – metoda používá ke značení fluorofory, měří se fluorescence. DELFIA značí protilátky chláty europa nebo samaria. Slabá fluorescence je zesílena uvolněním iontů do prostředí. Životnost takové fluorescence je mnohotisíckrát delší než u běžné fluorescence. V dnešní době využívána ke stanovení TSH v suché krevní kapce u screeningu kongenitální hypotyreózy. FPIA je homogenní kompetitivní metoda, která ke značení používá fluorescein.
- **Luminiscenční imunoanalýza** – metoda je poslední dobou využívána jako neradioaktivní varianta v mnoha analytických systémech a to i pro svou vysokou citlivost. Luminofory používané ke značení nemají interference v biologickém materiálu a jsou poměrně chemicky stabilní. (Bezdíčková 2006)

3.5.2. Princip dnešních imunochemických analyzátorů

V posledních letech se zaznamenává rozvoj a zdokonalování mnoha nových imunoanalytických principů a postupů. Důležité je přístrojové vybavení, na kterém se analýzy provádějí.

Hlavním trendem se stalo používání monoklonálních protilátek v heterogenní fázi (vyžadují separaci volné a vázané frakce analytu), s chemiluminiscenčním značením. Tento vývoj s sebou přináší větší správnost, spolehlivost a přesnost s detekčním limitem 10^{-12} až 10^{-18} mol. (Zima 2006)

Chemiluminiscenční imunoanalýza (LIA, CLIA)

Chemiluminiscenční imunoanalýza se liší od ostatních luminiscenčních jevů tím, že excitace fotonů je vyvolána chemickou reakcí, která proběhne buď po nástřiku syntetizovaného činidla, nebo se k aktivaci činidel využívá oxidace na anodě (elektrochemiluminiscence). Chemické zesilovače zesílí kvantový výtěžek 600krát a umožní jeho dlouhodobou detekci (20 min). (Dostupné z http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/imunoreakce.pdf), (Zima 2006)

3.6. Hypotyreóza u osob středního věku

3.6.1. Syndrom hypofunkce štítné žlázy

Hypofunkce štítné žlázy neboli hypotyreóza vzniká při nedostatku hormonů štítné žlázy. Má velmi širokou škálu projevů, záleží především na hloubce deficitu hormonů, na délce trvání choroby, na věku i celkovém stavu pacienta a na přidružených chorobných stavech. Hypotyreóza je fascinující onemocnění, protože hypotyreózní pacient, někdy až těžce invalidní fyzicky i psychicky, je-li příslušně léčen, se vrací během několika týdnů do zcela normálního života. (Límanová 2006)

3.6.2. Prevalence hypotyreózy

Hypotyreóza nepatří ke vzácným chorobám. Postihuje celkově 5-8% populace, ale rozložení je nerovnoměrné a to jak mezi ženy a muže, kdy ženy jsou postiženy až 8x častěji než muži, tak i vzhledem k věkovému rozložení. S věkem výskyt hypotyreózy stoupá. Mezi ženami nad 50 let je postiženo až 20%, navíc polovina z nich o své nemoci neví. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.3. Příčiny hypotyreózy, typy hypotyreóz

Nedostatek hormonů štítné žlázy je důsledkem primární poruchy štítné žlázy nebo vzácněji nadřazených center v hypofýze (chybění TSH) či hypotalamu (chybění TRH). (Brunová 2009) Hypotalamo-hypofyzární forma označovaná též jako **centrální** či **sekundární hypotyreóza** je vzácná a tvoří méně než 1 % všech hypotyreóz. Diagnostikuje se na základě nepoměru mezi sníženými hodnotami T4 event. T3 a současně sníženou hodnotou TSH. V převážné většině je hypotyreóza způsobena nedostatečnou činností samotné štítné žlázy. Tuto formu nazýváme **primární** nebo **periferní hypotyreóza**. (Zamrazil 2003)

V současné době se u nás nevyskytují hypotyreózy z nedostatku jodu, v některých oblastech světa jsou však dosud běžné. (Zamrazil 2003)

Nejčastější příčinou hypotyreózy u nás je chronická lymfocytární tyreoiditida. Může být izolovaná nebo součástí polyglandulárního autoimunitního procesu – nejčastěji je kombinace s diabetem 1. typu. (Zamrazil 2003)

Poměrně častý je vznik hypotyreózy na základě léčebných zákroků. Vzniká pravidelně po totálním či téměř totálním odstranění štítné žlázy chirurgicky nebo radiojodem. Dále může vznikat i po léčích, samozřejmě je po tyreostaticích, ale i lithiu a amiodaronu (po něm vzniká i tyreotoxikóza). Popisují se i hypotyreózy po interferonu. (Zamrazil 2003) Přehled možných příčin hypotyreózy je uveden v tab. 2

Tab. 2 **Příčiny hypotyreózy** převzato z Brůnová J., Brůna J. (2009) Klinická endokrinologie, vydání 1., Maxdorf, Praha, str. 122, ISBN 978-80-7345-190-5

Primární hypotyreóza
- ageneze štítné žlázy
- hypoplazie štítné žlázy
- vrozená porucha tvorby hormonů
- ektopická štítná žláza
- chronická autoimunitní tyreoiditida
- subakutní virová tyreoiditida
- poporodní tyreoiditida
- destrukce žlázy radioaktivním jodem
- stav po zevní radioterapii krku
- stav po tyreoidektomii
- nadbytek nebo nedostatek jodu
- poléková hypotyreóza
Sekundární hypotyreóza
- Sheehanův syndrom
- poranění hlavy
- primární nádor hypofýzy
- metastázy hypofýzy
- aneurysma
- stav po operaci hypofýzy
Terciální hypotyreóza
- nedostatečná tvorba TRH hypotalamem

Subklinická hypotyreóza

Kromě hypotyreózy s vyjádřenými příznaky v kap. 5. 4. existuje i forma onemocnění, u které se subjektivní příznaky téměř nevyskytují. Hovoříme o subklinické hypotyreóze. Tato forma je stejně častá jako typická hypotyreóza a její výskyt vzrůstá po 50. roce věku, především u žen. Je záludná v tom, že pacient buď nemá žádné obtíže, nebo jen málo specifické. Jde o únavu, slabost a ztrátu fyzické a mentální výkonnosti. Časná hypotyreóza neboli také subklinická hypotyreóza je definována zvýšenou hladinou TSH při normálních hladinách volných hormonů štítné žlázy. Často bývá i mírně zvýšená hladina cholesterolu v krvi. Tato forma onemocnění může probíhat dlouho dobu skrytě a neléčená pak přechází do manifestní klinické hypotyreózy. Otázka preventivního plošného vyšetření funkce štítné žlázy – screeningu u osob ve vyšším věku nebyla dosud v české republice vyřešena. (Jiskra dostupné z <http://www.ulekare.cz/clanek/snizena-cinnost-stitne-zlazy-hypotyreoz-a-14529> 2011)

Syndrom nízkého T3

V diferenciální diagnóze hypotyreózy se objevuje často tzv. syndrom nízkého T3, resp. T3 i T4, což znamená snížení především T3, ale někdy obou hormonů při netyreoidálních onemocněních (chronické a těžké akutní stavy). Vyšetření TSH dává přitom obvykle normální hodnoty, pouze v zotavovací fázi dochází k přechodnému vzestupu TSH s následnou normalizací T3 a T4. Syndrom se vysvětluje účelově jako ochrana organismu v katabolickém stavu před dalším katabolickým působením hormonů štítné žlázy typické např. u mentální anorexie. Tato situace není obvykle indikací k podávání hormonů štítné žlázy (vyjma specifické stavy). (Zíma 2007), (Límanová dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011)

3.6.4. Příznaky hypotyreózy

Pro sníženou funkci štítné žlázy je typické, že obtíže bývají minimální nebo jsou nespecifické: únava, snížená výkonnost, spavost, mohou se objevit poruchy krevetvorby (především anémie), dušnost, bolesti svalů, suchá pokožka, otoky, problémy s vyprazdňováním, ale i častější pocit chladu. Nemocný může pociťovat také psychické potíže, objevují se záchvaty deprese, výrazně se zhoršuje paměť a všeobecně se snižuje celková kvalita života. Rozvoj je pomalý, plíživý a v pozdějším věku uvedené příznaky

lidé běžně zaměňují za přirozené projevy stárnutí. Postižení podstupují často zbytečná, náročná vyšetření. Včasná diagnóza a přiměřená léčba omezují výrazně vliv dlouhodobých komplikací a významně přispějí ke komfortu života těchto osob. Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf (2012)

Tab. 3 **Příznaky hypotyreózy** [on-line]. Dostupné z <http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/06/05.pdf> [cit. 2008]

Subjektivní příznaky
- únava, nevykonnost, spavost, deprese
- špatná tolerance chladu, zimomřivost
- přírůstek na váze (není však extrémní)
- pocity tlaku na krku (mohou být i při nezvětšené štítné žláze při probíhající AIT)
- suchost kůže
- bolesti ve svalech a kloubech
- konstipace
- padání vlasů
- palpitace (při prolapsu mitrální chlopně)
- poruchy menstruačního cyklu, menoragie, infertilita, galaktorea
Objektivní příznaky
- štítná žláza může být zvětšená, nodózní nebo naopak zmenšená
- zpomalené myšlení i motorika
- hypomimie, prosáknutí obličeje, otoky víček, makroglosie, hluboký hlas
- suchá, chladná kůže, může být i lehce nažloutlá (snížené odbourávání karotenů), vypadání laterální části obočí (příznak královny Anny), zhoršení kvality vlasů
- myxedém, tuhé prosáknuté podkoží (Charvátův příznak „plechového podkoží“)
- bradykardie, kardiomegalie, perikardiální výpotek u pokročilých případů
- diastolická hypertenze
- anemie (většinou normochromní, perniciózní asi v 10 % ve spojení s autoimunitou)
- spánková apnoe

3.6.5. Vztah poruch štítné žlázy k dalším autoimunitním onemocněním

U některých rizikových skupin je postižení štítné žlázy poměrně časté a je doporučeno aktivní vyhledávání poruchy funkce štítné žlázy. Jsou to např. osoby, u kterých se onemocnění štítné žlázy vyskytlo u blízkých příbuzných nebo je podezření na autoimunitní polyorgánový syndrom. Ten v praxi znamená společný výskyt nejméně dvou orgánově specifických autoimunitních chorob. Nejčastější spojení je mezi diabetes mellitus I. typu, autoimunitní tyreoiditidou a atrofickou gastritidou nebo latentní céliakií. Obecně se doporučuje u již diagnostikovaných vzácných autoimunitních chorob provést plošný screening častých autoimunit. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.5.1. Hypotyreóza a diabetes mellitus

Poruchy funkce štítné žlázy, vedou vždy k závažným problémům metabolické kompenzace, to platí i o diabetu. Při hypotyreóze se látková přeměna v buňkách zpomaluje. To může vést k labilitě diabetu, vyvolat obtížně zvládnutelné hypoglykémie a snížit účinnost inzulínu. Zvýšená aktivita štítné žlázy si obvykle vynutí zvýšené dávky inzulínu, aktivnější léčbu a může vyvolat i závažné poruchy srdečního rytmu. Mezi diabetiky I. typu je v průběhu času asi u 30% z nich diagnostikováno tyreoidální autoimunitní onemocnění. I u osob s diabetem II. typu jsou tyreopatie častější než u kontrolního souboru. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.6. Souvislosti hypotyreózy s dalšími poruchami

3.6.6.1. Srdeční poruchy

Tyreoidální hormony jsou zásadní pro funkci myokardu. Postižení srdce patří mezi klasické důsledky poruchy funkce štítné žlázy. Je známo, že hypotyreóza vede ke zvyšování hladiny cholesterolu a LDL cholesterolu. Odborné společnosti dokonce doporučují vyšetření štítné žlázy před zahájením léčby hypolipidemiky. Autoimunitní nebo i subklinická porucha funkce štítné žlázy může vést k vývoji aterosklerózy a dalších srdečních chorob. Kuřáci se subklinickou formou poruch štítné žlázy mají zřetelně horší metabolické známky hypotyreózy, včetně lipidového profilu, než

nekuřáci. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.6.2. Deprese

Deprese je onemocnění, které ve většině případů poměrně dobře reaguje na léčbu a do 3 týdnů od zahájení léčby se stav pacienta znatelně zlepšuje. Může se stát, že léčba antidepressiv je neúčinná a v tomto případě je vhodné uvažovat o depresi vzniklé na základě snížené funkce štítné žlázy, která je zcela odolná vůči takové terapii. Jedinou možnou cestou z takové deprese je pak léčba hormonů štítné žlázy, které celou situaci upraví poměrně rychle. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

U pacientů, kteří trpí hypotyreózou, se vyskytují depresivní stavy mnohem častěji než u běžné populace, proto je důležité myslet na možnou poruchu štítné žlázy při významných změnách nálady či dlouhodobém smutku, zvláště pokud se porucha štítné žlázy vyskytuje u některého příbuzného. Hypotyreóza může vést i ke snížené mentální schopnosti nemocného. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.6.3. Kostní metabolismus

Receptory pro TSH jsou primárně produkovány v tyreocytech, ale jejich přítomnost byla zjištěna i v dalších tkáních např. v mozku, ledvinách, srdci, kostech atd. V kostech byly receptory zjištěny v osteoblastech i osteoklastech, což dokládá, že TSH může ovlivňovat přímo i tyto buňky. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

Správná funkce štítné žlázy má také zásadní význam pro optimální mineralizaci kostí a jejich sílu. Existují populační studie, ze kterých vyplývá, že jak hypotyreóza, tak hypertyreóza jsou spojeny se zvýšeným rizikem výskytu zlomenin. Zvláště u postmenopauzálních žen je zvýšená hladina TSH spojena s nižší denzitou kostí a se zvýšeným rizikem zlomenin. TSH bývá často předkládán jako přímý negativní regulátor kostního obrátu, ačkoliv relativní význam T3 a TSH v kostech není zcela objasněn. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.7. Stárnutí a štítná žláza

V rámci celkových změn regulačních systémů se v průběhu stárnutí mění funkce štítné žlázy. Tyto změny probíhají na úrovni hypotalamo-hypofyzární, ve vlastní štítné žláze a v periférii. Z klinického hlediska ovlivňuje věk výskyt běžných tyreopatií (např. stoupá prevalence strumy, autoimunitních tyreopatií). Klinický obraz funkčních poruch je ve stáří méně výrazný, narůstá význam dobrého jódového zásobení. Terapie vyžaduje šetrnější přístupy substituce a uvážlivější indikaci chirurgické léčby. Polymorbidita a její léčba ve stáří vede k častým kombinacím výskytu tyreopatií, oběhových chorob a diabetu. Častý výskyt tyreopatií ve stáří vede k úvahám o vhodnosti zavedení screeningu tyreopatií v rizikových skupinách a snad i plošně u všech starších žen. (Springer dostupné z http://www.rochediagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf 2012)

3.6.8. Laboratorní nálezy u hypotyreózy

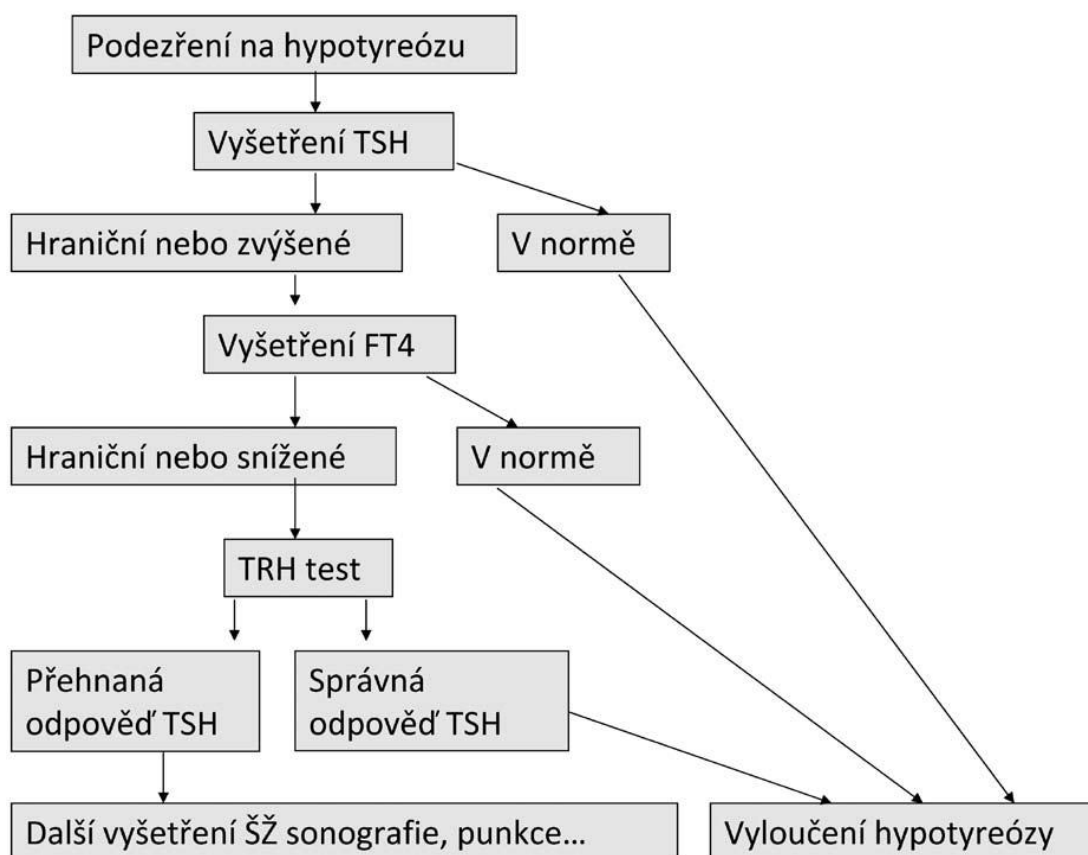
Kromě změny parametrů štítné žlázy u jednotlivých typů hypotyreózy, které jsou uvedené v tab. 4 se z obvyklých testů zjišťuje zvýšení celkového cholesterolu a dalších lipidů, kreatininkinázy (CK), transamináz (především AST) a laktátdehydrogenázy (LD), hCRP a zvýšená hladina natria v krvi - hyponatrémie. Alkalická fosfatáza (ALP) bývá snížena. U většiny nemocných s dlouhodobou hypotyreózou jsou výrazně zvýšeny hladiny sérového myoglobinu. V krevním obraze obvykle zaznamenáme anémii. (Zíma 2007)

Tab. 4 **Laboratorní nálezy u hypotyreózy** převzato z Stárka L. (2010) Endokrinologie, vydání 1., Triton, Praha, str. 145 ISBN 978-80-7387-328-8

Typ	TSH	FT4	FT3	TPO protil	Tg protil	Další nálezy
centrální	↓ N	↓	(↓)	neg.	neg.	
periferní	↑	↓	(↓)	často +	často +	poruchy lipidogramu, změny EKG
subklinická	↑	N	(N)		možná pozitivita	možné poruchy lipidogramu

N - normální hodnoty, ↑ vyšší hodnoty, ↓ nižší hodnoty, + - pozitivní protilátky při autoimunitním původu, TSH - tyreotropní hormon hypofýzy, FT4 - volný tyroxin, FT3 - volný trijodotyronin (není nutné vyšetření), TPO - tyreoidální peroxidáza, Tg - tyreoglobulin

3.6.9. Schematický postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu



Obr. 8 Schematický postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu [on-line].

Dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> [cit. 2011-01]

4. Praktická část

4.1. Materiál a metody

4.1.1. Vyšetřovaná skupina

Na pracovišti ÚLBLD VFN v Praze se rutinně stanovují parametry štítné žlázy. Vzorky pacientů pocházejí z různých oddělení VFN i z externích zdravotnických zařízení. U všech analyzovaných vzorků se dbá na dodržování podmínek správné preanalytické fáze, které jsou definovány a kontrolovány i u sváženého materiálu.

Popisovaný soubor obsahuje 15 412 vzorků od pacientů ve věku 45-65 let získaných za rok 2012. K hodnocení byly použity výsledky parametrů funkce štítné žlázy (TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG) dle požadavků jednotlivých oddělení a lékařů.

Pracoviště je akreditováno dle ČSN EN ISO/IEC 15 189. Validace metod je prováděna výrobcem diagnostických souprav, výsledky verifikace prováděné na pracovišti je možné spolu se standardními operačními postupy najít na www.lfl.cuni.cz na stránkách ÚLBLD.

4.1.2. Použité přístroje

Imunochemický analyzátor

Pro stanovení TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG. byl použit automatický analyzátor **ADVIA® Centaur XP** firmy Siemens, který využívá chemiluminiscenční detekci. Imunochemický chemiluminiscenční analyzátor ADVIA: Centaur XP je samostatnou jednotkou, která zahrnuje dávkování vzorků i reagensů, inkubaci, detekci a automatické vyhodnocení výsledků. Analyzátor je určen k nepřetržitému provozu, reagensie uložené uvnitř mají vlastní chlazený prostor.



Obr. 9 **Imunochemický analyzátor ADVIA Centaur XP** [on-line]. Dostupné z <http://www.diamedix.ro/categorii/chemiluminiscenta/produse/advia-centaur-xp> [cit. 2013]

4.2. Odběr a uchování biologického materiálu, interference

Všechny parametry se stanovují v séru separovaném do 48 hodin po odběru. Odběr na stanovení FT4 u pacientů léčených levotyroxinem (T4) se má provádět vždy před užitím tablety obsahující T4 (ovlivnění hodnoty FT4: 4-6 h po požití - zvýšení hodnot). Vzhledem k diurnální variabilitě TSH je vhodné odběry krve provádět vždy ráno.

Stabilita hormonů a protilátek v séru při teplotě 4-8°C je minimálně 1 týden, při -20°C minimálně 1 rok.

Hemolýza, lipémie a hyperbilirubinémie obecně nezpůsobují významnou interferenci u imunoanalýz. (Límanová dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011)

4.3. Analyzované testy

4.3.1. Stanovení TSH

Pro kvantitativní stanovení tyreotropního hormonu (TSH) se používá sendvičová imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií, která užívá konstantního množství dvou protilátek. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem akridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací TSH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra. Ke stanovení je potřeba 200 µl séra. (Springer 2013)

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

- a) Solid Phase – polyklonální ovčí anti-TSH protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory a ochrannými činidly.
- b) Lite Reagent – monoklonální myší anti-TSH protilátka značená akridiniovým esterem ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory a ochrannými činidly.

Měřicí rozsah metody: 0,008 - 150 mIU/l

Vzorky séra s hladinou TSH vyšší než 150 mIU/l musí být zředěny a znovu testovány pro získání správného výsledku.

Biologické referenční rozmezí: 0,2 – 4,78 mIU/l

Verifikace:

Kontrolní materiál: Lyphocek č.šarže: 40260 exp. 31.7.2014

Mezilehlá preciznost: shoda výsledků sady opakovaných měření téhož vzorku.

Z výsledků se počítá: 1. směrodatná odchylka (SD) v jednotkách koncentrace

2. variační koeficient (CV %)

Tab. 5 **Verifikace TSH** převzato z Springer D. (2013) Verifikační protokol Stanovení arbitrální koncentrace tyreostimulačního hormonu chemiluminiscenční imunoanalýzou (TSH), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál [cit. 2013-03-09]

TSH	Definováno výrobcem		Stanovení analyzátořem			
(mIU/l)	průměr	SD	průměr	SD	CV %	n
Lyphocek 40261	0,417	0,067	0,406	0,013	3,3	24
Lyphocek 40262	6,08	0,975	5,95	0,232	3,9	25
Lyphocek 40263	36,2	5,8	34,92	0,835	2,4	24

Hodnoty variačních koeficientů pro přesnost ve stanovení imunoanalýz v rozmezí 5-10% jsou vyhovující a pod 5% vynikající.

Nejistota měření: Odhad nejistoty měření lze vyjádřit jako variační koeficient souboru dlouhodobého sledování jedné hladiny analytu. Pro všechny hladiny TSH je dlouhodobě standardní nejistota menší než 3,9%.

4.3.2. Stanovení FT4

Pro stanovení FT4 se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. FT4 ze vzorku soutěží s T4 značeným akridiniovým esterem o omezené množství anti-T4 protilátky (polyklonální králíčí), která je kovalentně vázaná na paramagnetické částice. Separace komplexu antigen -

protilátka se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem akridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací FT4 ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra. Potřebný objem vzorku je 25 µl. (Springer 2013)

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

- a) Solid Phase – polyklonální králičí anti-T4 protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice v barbitalovém pufru s proteinovými stabilizátory, EDTA a azidem sodným (< 0,1%).
- b) Lite Reagent – T4 značený akridiniovým esterem v barbitalovém pufru s proteinovými stabilizátory, EDTA a azidem sodným (< 0,1%).

Měřicí rozsah metody: 1,3 – 155 pmol/l

Vzhledem k širokému rozsahu kalibrace se s ředěním vzorků nepočítá.

Biologické referenční rozmezí: 9,8 - 23,1 pmol/l

Verifikace:

Kontrolní materiál Lyphocheck č.šarže: 40260 exp. 31.7.2014

Mezilehlá preciznost: shoda výsledků sady opakovaných měření téhož vzorku.

Z výsledků se počítá: 1. směrodatná odchylka (SD) v jednotkách koncentrace

2. variační koeficient (CV %)

Tab. 6 **Verifikace FT4** převzato z Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení látkové koncentrace volné frakce tyroxinu chemiluminiscenční imunoanalýzou (FT4), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál, [cit. 2013-03-09]

FT4	Definováno výrobcem		Stanoveno analyzátozem			
(pmol/l)	průměr	SD	průměr	SD	CV %	n
Lyphocheck 40261	11,1	1,4	10,73	0,57	5,3	24

Lyphocheck 40262	25,6	2,8	24,3	1,11	4,6	26
Lyphocheck 40263	47,9	5,3	45,88	2,45	5,3	24

Hodnoty variačních koeficientů pro přesnost ve stanovení imunoanalýz v rozmezí 5-10% jsou vyhovující.

Nejistota měření: Odhad nejistoty měření lze vyjádřit jako variační koeficient souboru dlouhodobého sledování jedné hladiny analytu. Pro všechny hladiny FT4 je nejistota menší než 5,3%.

4.3.3. Stanovení anti-TPO

Pro stanovení anti-TPO se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. Protilátka proti peroxidáze ze vzorku soutěží s monoklonální myší anti-TPO protilátkou kovalentně vázanou na paramagnetické částice o omezené množství lidské TPO, která je vázána na monoklonální myší protilátku značenou akridiniovým esterem. Separace komplexu antigen - protilátka se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem akridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací anti-TPO ve vzorku a relativními světelnými jednotkami (RLU) naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra. Potřebný objem vzorku je 30 µl. (Springer 2013)

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

- a) Solid Phase – monoklonální myší anti-TPO protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory.
- b) Lite Reagent – lidská TPO spojená s monoklonální myší protilátkou značenou akridiniovým esterem ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory.
- c) anti-TPO Diluent – lidská plazma se stabilizátory a azidem sodným.

Měřicí rozsah metody: 15 – 1300 kIU/l

Pokud je naměřená hladina vyšší než 1300 kIU/l, vzorek je automaticky ředěn v poměru 1:5 pomocí anti-TPO Diluentu. Pokud i po ředění vyjde neměřitelná hladina, vydá se výsledek: >7800 kIU/l

Biologické referenční rozmezí: Navrhovaný cut-off pro zdravou populaci je 60 kIU/l

Verifikace:

Kontrolní materiál na 2 hladinách anti-TPO QC, šarže 8420831-2 . Exsp. 27.7.2013

Mezilehlá preciznost: shoda výsledků sady opakovaných měření téhož vzorku.

Z výsledků se počítá: 1. směrodatná odchylka (SD) v jednotkách koncentrace

2. variační koeficient (CV %)

Tab. 7 **Verifikace anti-TPO** převzato z Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení arbitrální koncentrace protilátek proti tyroidální peroxidáze chemiluminiscenční imunoanalýzou (anti-TPO) vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str.1, interní materiál [cit. 2013-03-09]

Anti-TPO	Definováno výrobcem		Stanovené analyzátořem			
(kIU/l)	průměr	SD	průměr	SD	CV %	n
ATPO1 8420831	80,7	11,7	82,4	7,33	8,9	33
ATPO2 8420832	453	45,5	443	13,6	3,1	33

Hodnoty variačních koeficientů pro přesnost ve stanovení imunoanalýz v rozmezí 5-10% jsou vyhovující a do 15% dostačující.

Nejistota měření: Odhad nejistoty měření lze vyjádřit jako variační koeficient souboru dlouhodobého sledování jedné hladiny analytu. Pro všechny hladiny anti TPO je standardní nejistota stanovena na 8,9 %.

4.3.4. Stanovení Anti TG

ADVIA Centaur anti-Tg analýza je kompetitivní imunoanalytická metoda využívající přímé chemiluminiscenční technologie. Autoprotilátka proti tyreoglobulinu ve vzorku pacienta kompetuje s polyklonální lidskou anti-TG protilátkou vázanou na polyklonální kozí anti-lidskou protilátku kovalentě vázanou na paramagnetické částice v Solid Phase o omezené množství esterem značeným lidským tyreoglobulinem v Lite Reagentu. Existuje zde nepřímá úměra mezi množstvím anti-TG přítomného ve vzorku pacienta a množstvím relativního záření (RLU) detekované systémem. (Springer 2013)

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

- a) Solid Phase – polyklonální lidská anti-TG protilátka vázaná na polyklonální kozí anti-lidskou protilátku kovalentně vázanou na paramagnetické části v barbitalovém pufru, s azidem sodným a ochrannými činidly
- b) Lite Reagent – lidský tyreoglobulin značený akridinium esterem v barbitalovém pufru s azidem sodným (< 0,1%), proteinovými stabilizátory a ochrannými činidly
- c) anti-TG Diluent – lidská plazma se stabilizátory a azidem sodným a ochrannými činidly

Měřicí rozsah metody: 10 – 500 kIU/l

Pokud je naměřená hladina vyšší než 1300 kIU/l, vzorek je automaticky ředěn v poměru 1:5 pomocí anti-TG-Diluentu. Pokud i po ředění vyjde neměřitelná hladina, vydá se výsledek: > 3000 kIU/l

Biologické referenční rozmezí: Výrobcem navrhovaný a pracovištěm akceptovaný cut-off pro zdravou populaci je 60 kIU/l**Verifikace:**

Kontrolní materiál na 2 hladinách anti-TG QC, šarže 8513031-2 . Exsp. 10.5.2013

Mezilehlá preciznost: shoda výsledků sady opakovaných měření téhož vzorku.

Z výsledků se počítá: 1. směrodatná odchylka (SD) v jednotkách koncentrace

2. variační koeficient (CV %)

Tab. 8 **Verifikace Anti-TG** převzato z Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení arbitrální koncentrace protilátek proti tyreoglobulinu chemiluminiscenční imunoanalýzou (anti Tg), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str.1, interní materiál, [cit. 2013-03-09]

Anti-TG	Definováno výrobcem		Stanoveno analyzátozem			
(kIU/l)	průměr	SD	průměr	SD	CV %	n

ATG1 8513031	92,4	13,3	95,2	9,7	10,2	51
ATG2 8513032	232	14,1	232	14,1	6,1	51

Hodnoty variačních koeficientů pro přesnost ve stanovení imunoanalýz v rozmezí 5-10% jsou vyhovující a do 15% dostačující.

Nejistota měření: Odhad nejistoty měření lze vyjádřit jako variační koeficient souboru dlouhodobého sledování jedné hladiny analytu.

Pro všechny hladiny anti-TG je standardní nejistota stanovena na 10,2 %.

4.4. Statistické vyhodnocení výsledků

4.4.1. Grafické znázornění počtu vyšetřených mužů a žen na parametry štítné žlázy v ÚLBLD VFN za rok 2012 v procentech

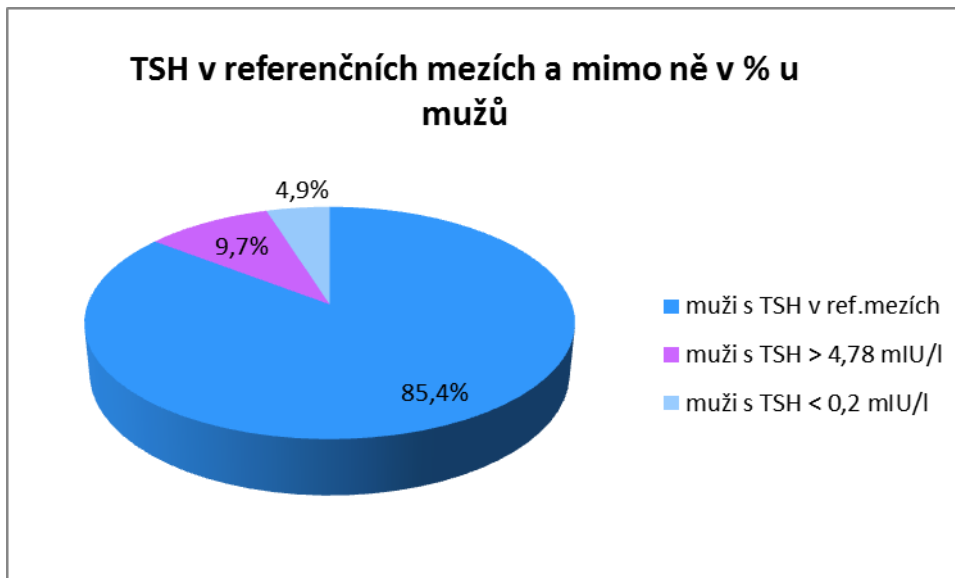
Daný soubor obsahuje 15 412 vyšetřených pacientů z toho 5 753 mužů a 9 659 žen.



Obr. 10 Procentuální znázornění počtu vyšetřených mužů a žen na parametry štítné žlázy u osob ve věku 45-65 let v ÚLBLD VFN za rok 2012

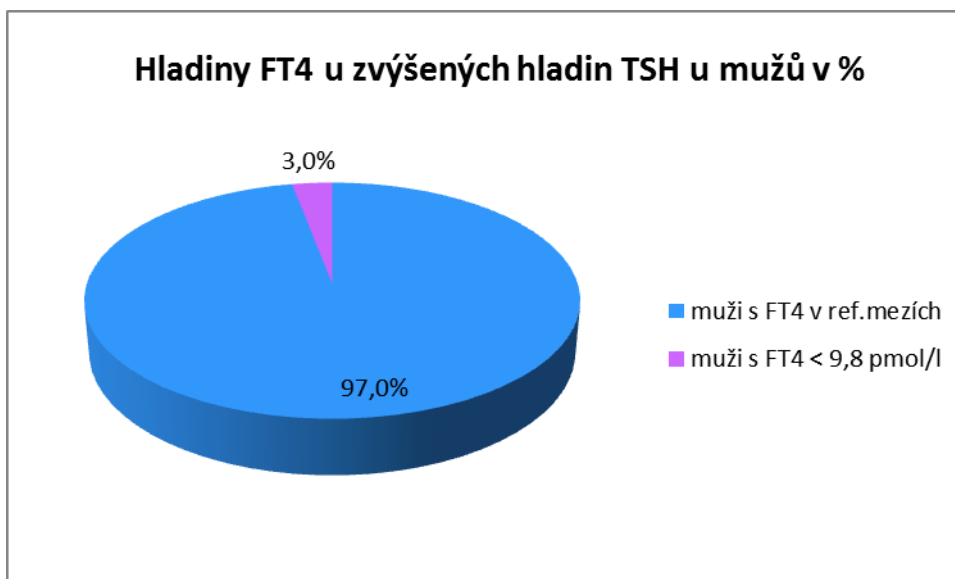
4.4.2. Výskyt poruch štítné žlázy v procentech z celkového množství vyšetřovaných mužů

Ve sledovaném období bylo u vybrané skupiny vyšetřeno TSH u 5376 mužů, z toho 4593 výsledků bylo v referenčních mezích, u 262 mužů byla nalezena snížená hladina TSH v séru a u 521 byla zvýšená.



Obr. 11 Procentuální zobrazení TSH v referenčních mezích a mimo ně u mužů

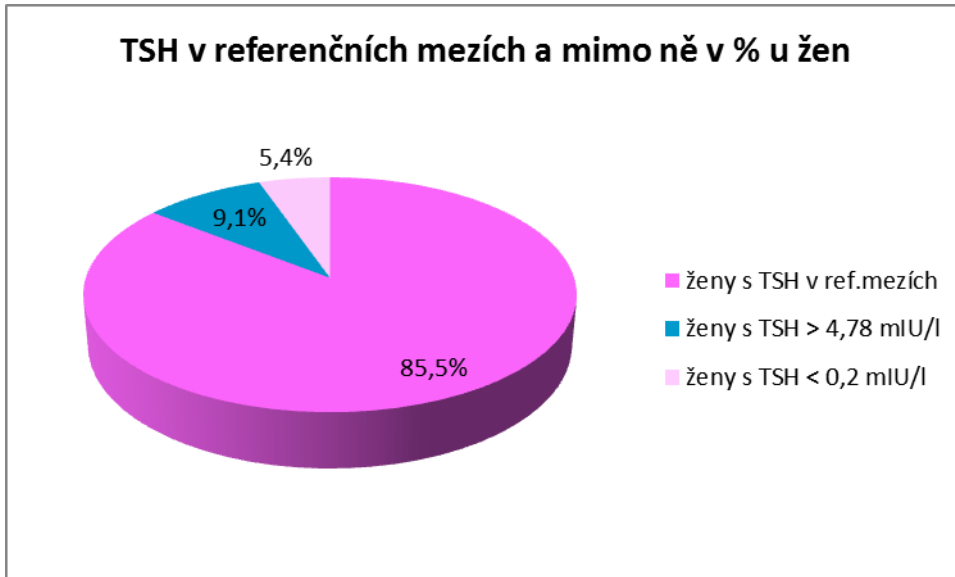
Hladina FT4 byla stanovena u 267 mužů se zvýšeným TSH. Z toho bylo 259 pacientů s FT4 v referenčních mezích a 8 pacientů pod tuto mez.



Obr. 12 Procentuální zastoupení FT4 v ref. mezích a nad u mužů se zvýšeným TSH

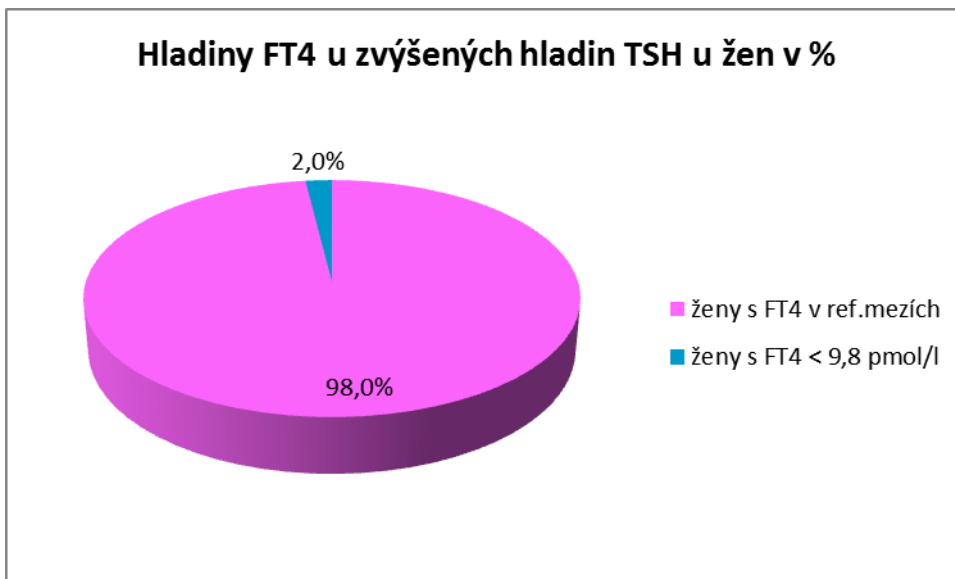
4.4.3. Výskyt poruch štítné žlázy v procentech z celkového množství vyšetřovaných žen

Ve sledovaném období bylo u vybrané skupiny vyšetřeno TSH u 9064 žen, z toho 7754 výsledků bylo v referenčních mezích, u 486 žen byla nalezena snížená hladina TSH v séru a u 824 byla zvýšená.



Obr. 13 Procentuální zobrazení TSH v referenčních mezích a mimo ně u žen

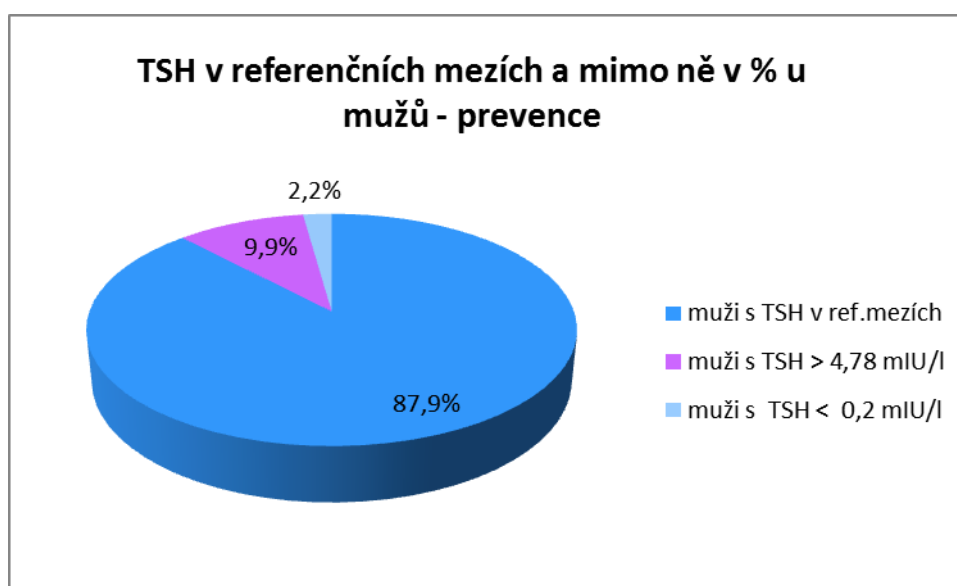
Hladina FT4 byla stanovena u 509 žen se zvýšeným TSH. Z toho bylo 492 pacientek s FT4 v referenčních mezích a 10 pacientek pod tuto mez.



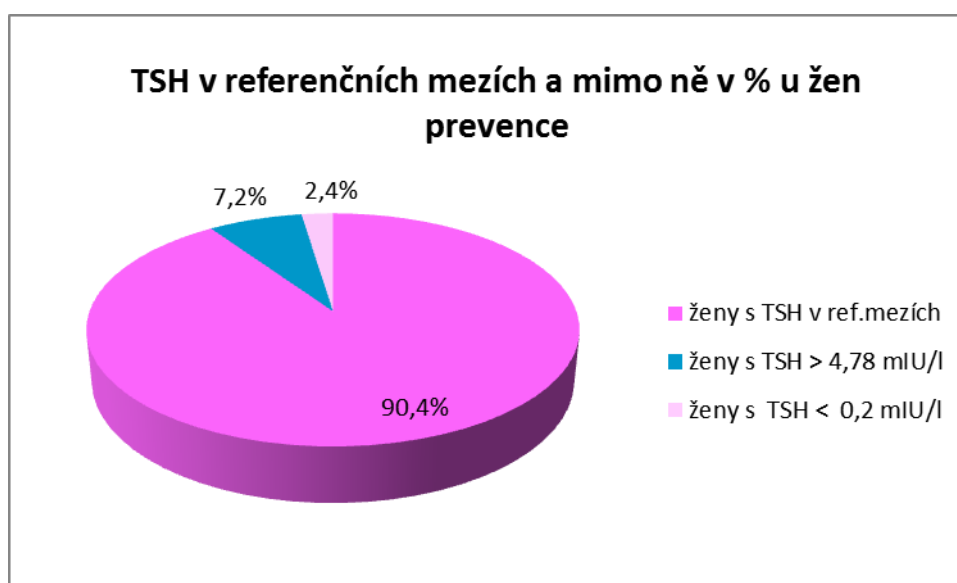
Obr. 14 Procentuální zastoupení FT4 v ref. mezích a nad u žen se zvýšeným TSH

4.4.4. Prvozáchyt zvýšeného TSH u mužů a žen z preventivních prohlídek

V rámci preventivních prohlídek bylo od praktických lékařů zasláno k vyšetření TSH celkem 474 pacientů 99 mužů a 375 žen. Z toho 88 výsledků u mužů bylo v referenčním rozmezí, u 2 byla snižená hladina TSH v séru a u 9 mužů byla zvýšená. U žen bylo 339 v referenčních mezích, 9 žen mělo sniženou hladinu TSH v séru a u 27 zvýšenou.



Obr. 15 Procentuální zobrazení hladin TSH v ref. mezích a mimo ně u mužů z prevence

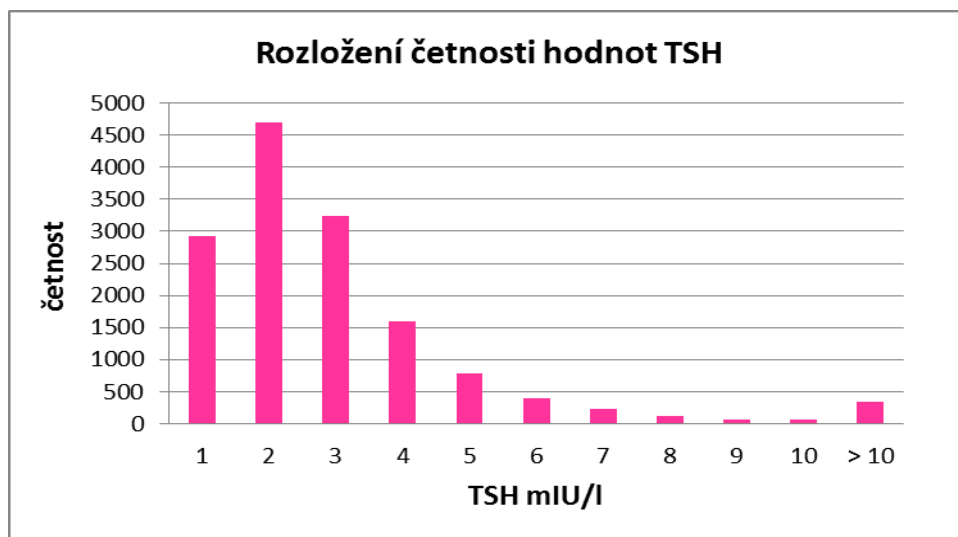


Obr. 16 Procentuální zobrazení hladin TSH v ref. mezích a mimo ně u žen z prevence

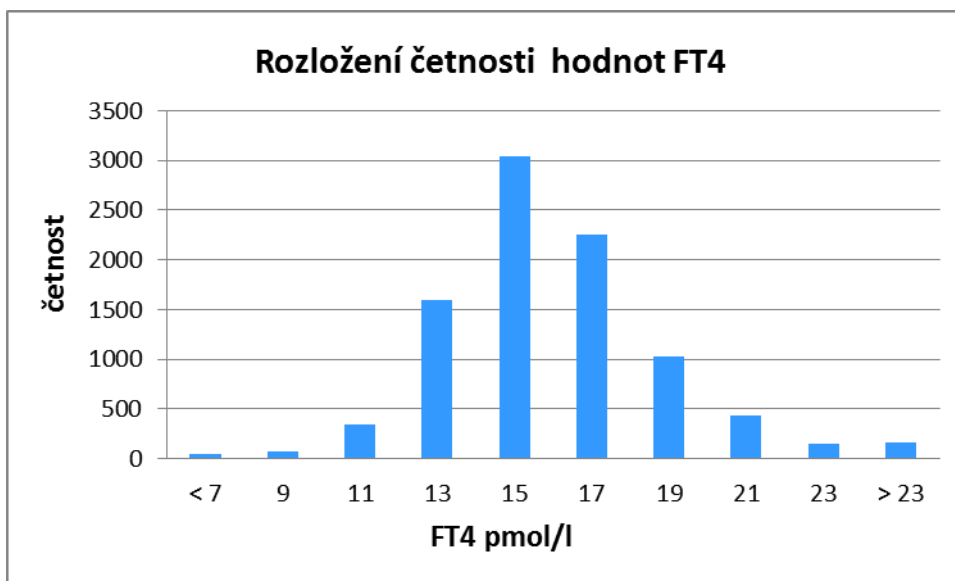
4.4.5. Vizuální zobrazení dat

Pro lepší přehlednost rozložení naměřených dat u parametrů TSH, FT4, jsou data graficky znázorněna. Data vyjadřují, kolikrát se v souboru vyskytuje dané rozmezí koncentrací TSH a FT4. Sestrojený histogram naznačuje, ke kterému typu rozdělení data náleží. Pokud je histogram přibližně symetrický kolem středního bodu, potom jsou pravděpodobně data z tzv. normálního rozdělení (Gaussova typu). Jestliže má histogram jiný tvar, znamená to, že data nemají normální distribuci. Sestrojené histogramy svědčí o tom, že rozdělení souboru TSH je s vyšším výskytem nižších hodnot, rozdělení výsledků FT4 je normální tzv. Gaussova typu.

U parametrů anti-TPO a anti-TG jsme statistickou analýzu neprováděli

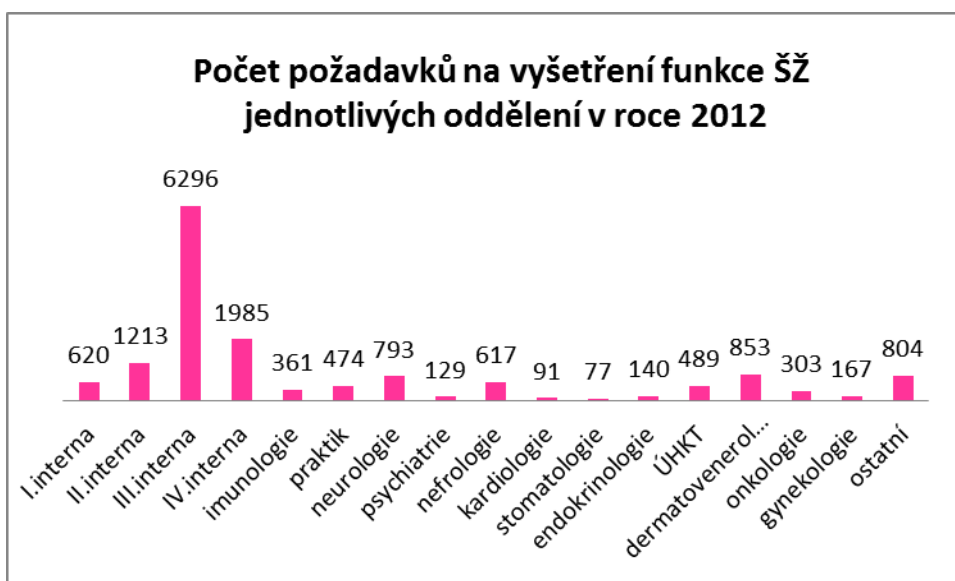


Obr. 17 Rozložení hodnot TSH. Nejvyšší frekvence naměřených koncentrací je v rozmezí 2,0-3,0 mU/l.



Obr. 18 Rozložení hodnot FT4. Nejvyšší frekvenci naměřených koncentrací jsme zaznamenali v rozmezí 15,0-17,0 pmol/l.

4.4.6. Grafické znázornění parametrů štítné žlázy ordinovaných jednotlivými odděleními VFN a dalšími externími lékaři

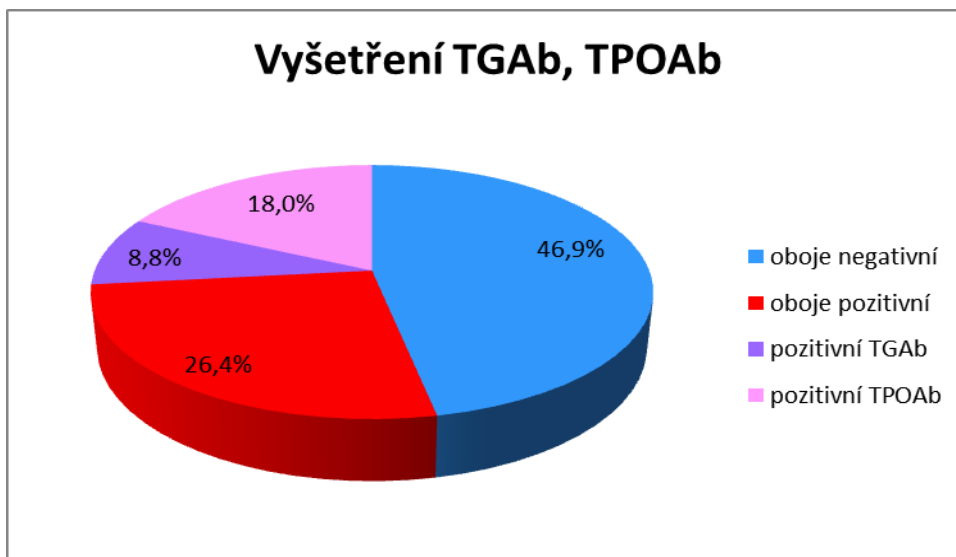


Obr. 19 Znázornění počtu požadovaných testů na vyšetření funkce štítné žlázy jednotlivými odděleními VFN a dalšími externími lékaři u osob věku 45-65 let

4.4.7. Znázornění pozitivivity Anti Tg, Anti TPO u lidí bez diagnostikované poruchy štítné žlázy

V souboru bylo nalezeno 569 pacientů s vyšetřovanými protilátkami proti štítné žláze. Mezi nimi nebyli zahrnutí ti, kteří již mají diagnostikovanou poruchu funkce

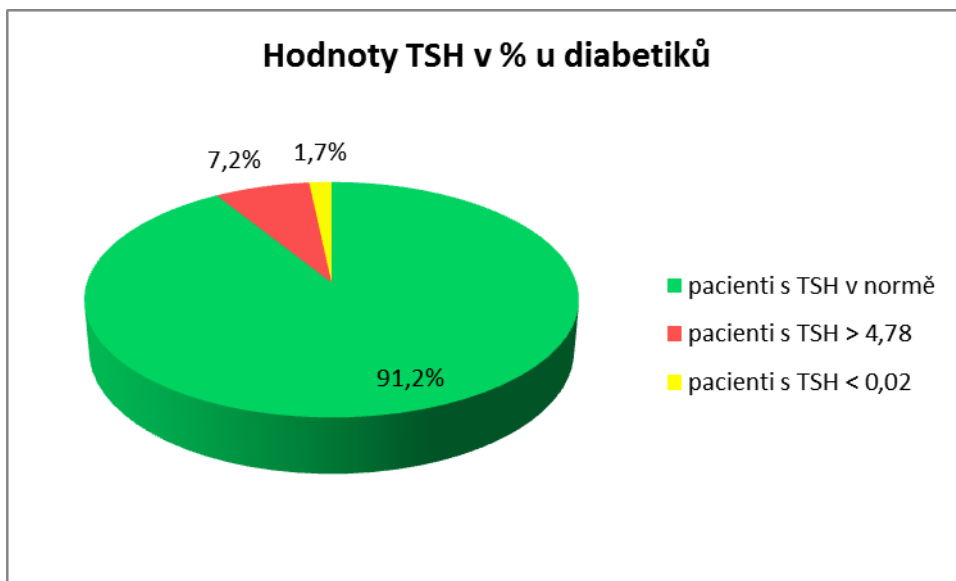
štítné žlázy. U 261 z nich byly hladiny anti-TG i anti-TPO negativní. 49 osob mělo pozitivní jen anti-TG, 100 pacientů mělo pozitivní anti-TPO a 147 osob mělo pozitivní nález u obou parametrů.



Obr. 20 Procentuální zastoupení positivity autoprotilátek z daného souboru

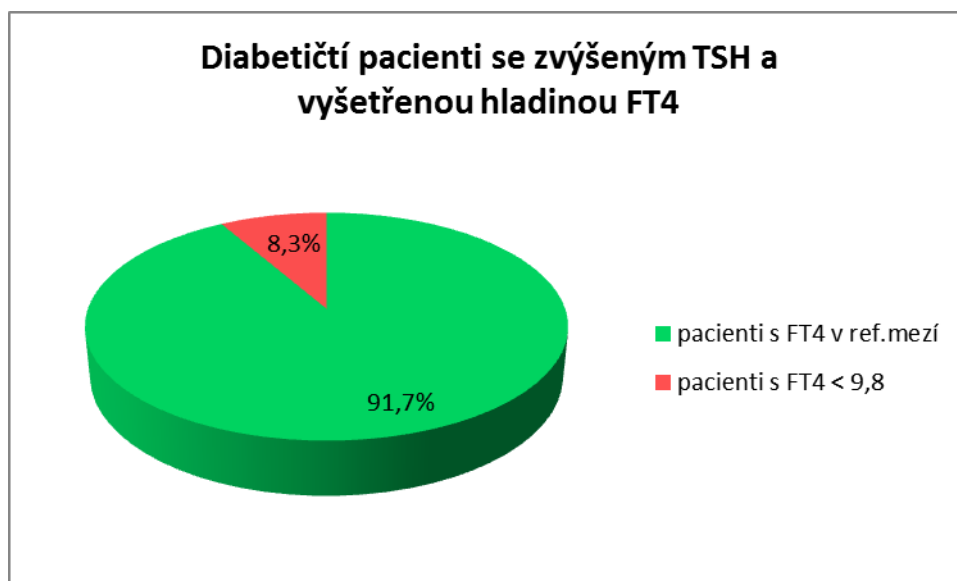
4.4.8. Vyjádření manifestní hypotyreózy u diabetiků v %

V souboru pacientů s diagnózou diabetes mellitus bylo celkem 674 osob, z nichž u 656 byla vyšetřena hladina TSH v krvi. 598 pacientů mělo TSH v normě, 47 zvýšenou hladinu a 11 pacientů hladinu sníženou.



Obr. 21 Procentuální zobrazení TSH v referenčních mezích a mimo ně u diabetiků v daného souboru

Ze 47 pacientů, kteří měli zvýšenou hladinu TSH, byla u 24 vyšetřena hladina FT4. U 22 z nich nebyla naměřena snížená hladinu FT4 a 2 ano.



Obr. 22 Procentuelní zastoupení FT4 v ref. mezích a nad u diabetiků se zvýšeným TSH v daném souboru

5. Diskuse

V roce 2012 bylo v ÚLBLD na parametry štítné žlázy laboratorně vyšetřeno 15412 pacientů ve věku od 45-65 let z toho 5753 mužů a 9659 žen. Výskyt hypotyreózy u žen v tomto věku, jak uvádějí dlouhodobé statistiky v literatuře (Límanová 2006), je 5-8 krát vyšší než u mužů. Ženy v období klimakteria spadají do rizikové skupiny a dá se proto u nich očekávat zvýšená pozornost lékařů při záchyty a monitorování chorob štítné žlázy. Potvrzuje to i skutečnost, že v biochemické laboratoři VFN bylo v roce 2012 téměř o polovinu více požadavků na vyšetřování parametrů štítné žlázy u žen než u mužů.

Podle doporučení je testem první volby TSH. Teprve při nález TSH mimo referenční meze je doporučeno vyšetřit FT4, eventuálně FT3. Jsou tak podchyceny i subklinické formy tyreopatií. (Límanová dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011) Ve vyšetřovaném souboru bylo vyšetřeno 14 439 požadavků na TSH, z čehož v referenčním rozmezí bylo 12 347 výsledků, nad referenční mez 1 345 a 747 výsledků bylo pod referenčním intervalem. Hladina FT4

byla vyšetřena u 9 115 pacientů zároveň s prvním vyšetřením TSH. Z počtu stanovení FT4 vyplývá, že 1/4 byla lékaři indikována pravděpodobně zbytečně.

Z nalezených výsledků je patrné, že vyšší hladiny TSH, které mohou znamenat přítomnost hypotyreózy, byly nalezeny u žen asi v 2,0% a přibližně v 3,0% u mužů. Tyto výsledky zdánlivě nepotvrzují uváděné statistiky, že hypotyreóza postihuje ve starším středním věku až 20% žen a 8% mužů. Tato situace je zřejmě způsobena tím, že část populace, která poruchou štítné žlázy už trpí, v našem výběru byla vyřazena, protože se zabýváme prvozáchyttem hypotyreózy z preventivních prohlídek.

Od praktických lékařů bylo indikováno v tomto souboru celkem 474 vyšetření TSH, z toho u 375 žen, což je 79% a u 99 mužů tedy 21%. Z uvedeného souboru pacientů je zřejmé, že ženy jsou vyšetřovány daleko častěji než muži. Ovšem vyšší incidenci výskytu poruch štítné žlázy u žen než u mužů tento soubor nepotvrdil. To je zřejmě způsobeno faktem, že muži vyšetřovaní na funkci štítné žlázy při preventivní prohlídce zřejmě spadají do rizikové skupiny a proto je u nich výskyt poruch funkce štítné žlázy mnohem častější než u vyšetřovaných žen, kde bývají vyšetřovány i ženy bez rizikových faktorů.

U pacientů se zvýšenou hladinou TSH by mělo být doordinováno FT4 a protilátky proti štítné žláze. Tato vyšetření již ale obvykle ordinují specializovaná endokrinologická pracoviště, kam je každý záchyt poruchy štítné žlázy odeslán, aby se určila přesná diagnóza. V tomto souboru byly prakticky celkově odhaleny 36 zvýšených hodnot TSH a přesně polovina z nich měla jimi ordinováno vyšetření FT4, u druhé poloviny, již tento odběr ordinován nebyl. Předpokládám, že pacienti byli odesláni na specializované pracoviště.

O pacientech, kteří měli zvýšenou hladinu TSH a zároveň hladinu FT4 v normě, můžeme říct, že patří do rizikové skupiny a trpí subklinickou formou hypotyreózy, která se potvrdí opakovaně zvýšenou hladinou TSH v odstupu 6-8 týdnů, dle doporučení. (dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011). Neléčení tohoto stavu většinou vede k rozvoji manifestní hypotyreózy. Z 9,7% mužů se zvýšeným TSH, bylo 4,9% vyšetřeno na FT4 tj. 267 pacientů, z toho 259 bylo v referenčním rozmezí, což odpovídá 4,7%. U žen bylo z celkových 9,1% se zvýšeným

TSH vyšetřeno 5,6 % tj. 509 pacientek, z nichž 492 mělo FT4 v referenčním rozmezí, což odpovídá 5,4 %.

Největší počet požadavků na vyšetření funkce štítné žlázy v ÚLBLD má III. interní klinika VFN, jelikož pod ní spadá oddělení endokrinologie a diabetologie. Tato oddělení ordinují parametry štítné žlázy cíleně k záchytu a monitorování poruch funkce štítné žlázy. Poruchy štítné žlázy se často vyskytují souběžně s dalšími autoimunitními onemocněními, proto i další interní kliniky VFN patří mezi časté zákazníky ÚLBLD. Dále pak jsou to ambulantní neurologie, dermatovenerologie, imunologie. Proč stomatologie ordinuje parametry štítné žlázy, mi není zřejmé.

V naší populaci se vyskytuje určité procento lidí, kteří mají protilátky proti štítné žláze, jejichž hladina bývá zvýšena ještě před samotnou manifestací tyreopatie. Ze souboru jsem vyřadila pacienty s diagnózou poruchy štítné žlázy a u zbývajících, kteří měli ordinovány protilátky, jsem vyhodnotila procento pozitivitu. Z grafu vyšlo najevo, že u 26,4% byla zachycena pozitivita obou protilátek, u 18,0% bylo pozitivní pouze anti-TPO a u 8,8% pouze anti-TG. Celkové procento pozitivního nálezu protilátek (53,2%) u pacientů bez diagnózy poruchy štítné žlázy je vysoké a tito pacienti by měli být pravidelně sledováni a kontrolováni s ohledem na funkci štítné žlázy, zda nedochází k jejímu vyčerpání díky probíhajícímu chronickému zánětu.

U rizikových skupin je dle doporučení (dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> 2011) indikováno pravidelné kontrolní stanovení TSH. Při nálezu mimo referenční interval se stanoví FT4, anti-TPO a anti-TG se doporučuje vyšetřit 1x za 2-3 roky. Do této skupiny patří pacienti s jinými autoimunitními onemocněními, především DM I. typu. Ze souboru jsem vybrala pacienty s diagnózami E100 – E149, což jsou diagnózy všech typů Diabetes mellitus, a u nich byl výskyt zvýšeného TSH a zároveň sníženého FT4 8,3%. U těchto diabetiků by bylo zajímavé vyhodnotit i procento pozitivních protilátek. Z důvodů nedostatečného množství vyšetření anti-TG a anti-TPO v tomto souboru (z 674 diabetiků byly pouze 3 % lidí s vyšetřenými protilátkami), nebylo možné zastoupení tyreopatie na základě poruch spojených autoimunit vyhodnotit.

6. Závěr

V rámci diplomové práce bylo ověřováno zvýšené procento hypotyreózy u osob ve středním věku a z literatury uváděnou, vyšší incidenci u žen. V souboru 15 412 vyšetřených pacientů (5 753 mužů a 9 659 žen), jejichž výsledky parametrů funkce štítné žlázy byly k dispozici, se ovšem vyšší procento hypotyreózy u žen než u mužů neprokázalo. Vzhledem k tomu, že se jednalo o celkový soubor všech vyšetřených ve VFN v roce 2012, jsou zde zahrnuti i všichni pacienti léčení na endokrinologii.

Právě endokrinologická část (III. a IV. interní klinika VFN) tvoří více než polovinu všech požadavků na vyšetření štítné žlázy.

Ve zkoumaném souboru bylo celkem 474 (375 žen a 99 mužů) vyšetření TSH indikováno praktickým lékařem v rámci preventivní prohlídky. Z uvedeného souboru pacientů je zřejmé, že ženy jsou vyšetřovány daleko častěji než muži. Vyšší incidence výskytu poruch funkce štítné žlázy u žen (9,6%) než u mužů (12,1%) se zdánlivě nepotvrdila. To je zřejmě způsobeno faktem, že muži vyšetřovaní na funkci štítné žlázy při preventivní prohlídce zřejmě spadají do rizikové skupiny a proto je u nich výskyt poruch funkce štítné žlázy mnohem častější než u vyšetřovaných žen, kde bývají vyšetřovány i ženy bez rizikových faktorů. Další možností je, že ženy v tomto věku už mají poruchu funkce štítné žlázy dříve diagnostikovanu a jsou léčeny endokrinologem.

Při ověřování spojitosti hypotyreózy s diabetem mellitus se signifikantně vyšší výskyt poruch funkce štítné žlázy ve sledovaném souboru nepodařilo prokázat. Posouzení poruchy štítné žlázy u diabetiků by se ovšem mělo provádět pomocí stanovení protilátek anti-TPO a anti-TG, protože se obvykle jedná o spojené autoimunity. V souboru diabetiků bylo ovšem jen nehodnotitelné procento těch, kteří měli vyšetřeny i protilátky.

Pozitivita protilátek anti-TPO a anti-TG ve vyšetřovaném souboru byla velmi vysoká, celých 53%, mělo pozitivitu jedné nebo obou protilátek. To potvrzuje předpoklad, že poruchy štítné žlázy jsou v posledních letech stále častěji způsobeny autoimunitním zánětem, zatímco dříve častější poruchy způsobené nedostatkem jódu ve stravě se pomalu stávají minulostí.

Z vyhodnocení výsledků TSH z preventivních prohlídek bylo zaznamenáno nezanedbatelné procento zvýšeného TSH, proto se tento parametr jeví jako důležitá součást prevence od středního věku. Včasná diagnostika a léčba poruchy pak může zjednodušit a zlevnit léčbu celého onemocnění a zabránit výskytu komplikací.

7. Literatura

1. Zamrazil V. (2006) Nemoci štítné žlázy. V: Blahoš J., Zamrazil V. a kol. Endokrinologie-Interdisciplinární obor, vydání 1., Triton, Praha, str. 25-34, ISBN 80-7254-788-7.
2. Stárka L. (2007) Pokroky v endokrinologii, vydání 1., Maxdorf, Praha, str. 282, 288, ISBN 978-80-7345-129-5
3. Jiskra J. (2011) Poruchy štítné žlázy, vydání 1., Praha, str. 6-30, ISBN 978-80-204-2456-3
4. Schneiderka P. a kol.(2000) Kapitoly z klinické biochemie, vydání 1., Karolinum, Praha, str. 169, ISBN 80-246-0140-0, 168-176
5. Racek J. a kol., (1999) Klinická biochemie, vydání 1., Galén, Praha, str. 141, ISBN 80-7262-023-1
6. Markalous B. (2007) Nemoci štítné žlázy, vydání 3., Triton, Praha, str. 54-56, ISBN 978-80-7254-961-0
7. Zamrazil V., Holub V., Kasalický P. (2003), Endokrinologie, vydání 1, Triton, Praha, str. 22-55, ISBN 80-7254-380-6
8. Matouš B. a kol., (2010) Základy lékařské chemie a biochemie, vydání 1., Galén, Praha, str. 372-373, ISBN 978-80-7262-702-8
9. Dvořák J. (2002) Štítná žláza a její nemoci, vydání 1. SEFIFA, Praha, str. 21-23, ISBN 80-902859-1-0
10. Límanová Z. (2006) Syndrom hypofunkce, Syndrom hyperfunkce v Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 137-138, 153-154, ISBN 80-7262-400-8
11. Čáp J. (2006) Nové aspekty diagnostiky a terapie strumy. V: Límanová Z., Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 117 ISBN 80-7262-400-8
12. Granner D. (1998) Hormony štítné žlázy. V: Murray R., Granner D., Mayes P., Rodwell V., Harperova biochemie, vydání 2.,H&H, Jinočany, str. 538, ISBN 80-85787-38-5

13. Verner M. (2008) Endokrinní systém. V: Dastych M., Breinek P. a kol., Klinická biochemie bakalářský obor zdravotní laborant, vydání 1., Masarykova univerzita, Brno, str. 85-86, ISBN 978-80-210-45-72-9
14. Jiskra J. (2006) Záněty štítné žlázy. V: Límanová Z., Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 167, ISBN 80-7262-400-8. Vlček P. (2006) Nádory štítné žlázy. V: Límanová Z., Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 301, ISBN 80-7262-400-8
15. Marek J. (2007) Laboratorní diagnostika, V Zima T. vydání 2., Galén, Praha, str. 194, 200, ISBN 978-80-7262-372-3
16. Vlček P. (2006) Nádory štítné žlázy. V: Límanová Z., Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 301, ISBN 80-7262-400-8
17. Bezdíčková D. (2006) Laboratorní vyšetřování v Thyreoidologii. V: Límanová Z., Štítná žláza, vydání 1., Galén, Praha, str. 81-107 ISBN 80-7262-400-8
18. Brůnová J., Brůna J. (2009) Klinická endokrinologie, vydání 1., Maxdorf, Praha, str. 122-125, ISBN 978-80-7345-190-5
19. Zima Z. (2006) Klinická biochemie a endokrinologie. V: Blahoš J., Zamrazil V. a kol. Endokrinologie-Interdisciplinární obor, vydání 1., Triton, Praha, str. 434 - 436, ISBN 80-7254-788-7.
20. Stárka L. (2010) Endokrinologie, vydání 1., Triton, Praha, str. 145 ISBN 978-80-7387-328-8
21. Zíma T. (2007) Laboratorní diagnostika, vydání 2., Galén, Praha, str. 201 ISBN 978-80-7262-372-3
22. Springer D., Štítná žláza a života běh [online] Dostupné z http://www.roche-diagnostics.cz/download/la/0410/Stitna_Springer.pdf [2010-4]
23. Límanová Z., Pikner R., Springer D. Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy [online] Dostupné z <http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/thyreo/stitna-zlaza.pdf> [cit. 2011-01]
24. Imunoreakce se značenými protilátkami, Dostupné z http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/imunoreakce.pdf

25. Jiskra J. Snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza) [online] Dostupné z <http://www.ulekare.cz/clanek/snizena-cinnost-stitne-zlazy-hypotyreoza-14529> [cit. 2011-06-08]
26. Springer D. (2013) Verifikační protokol - stanovení arbitrální koncentrace tyreostimulačního hormonu chemiluminiscenční imunoanalýzou (TSH), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál [cit. 2013-03-09]
25. Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení látkové koncentrace volné frakce tyroxinu chemiluminiscenční imunoanalýzou (FT4), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál [cit. 2013-03-09]
27. Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení arbitrální koncentrace protilátek proti tyreoidální peroxidáze chemiluminiscenční imunoanalýzou (anti TPO) vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál [cit. 2013-03-09]
28. Springer D. (2013) Verifikační protokol, Stanovení arbitrální koncentrace protilátek proti tyreoglobulinu chemiluminiscenční imunoanalýzou (anti Tg), vydání 1., primární zdroj ÚLBLD VFN, str. 1, interní materiál [cit. 2013-03-09]

8. Abecední seznam zkratk

AIT	autoimunitní tyreopatie
ALP	alkalická fosfatáza
AST	aspartátamintransferáza
DELFLIA	disociací zvýšená fluoroimunoanalýza s lantaloidy (dissociation enhanced lanthanoide fluoro immunoassay)
CT	počítačová topografie
CLIA	chemiluminiscenční imunoanalýza
CK	kreatinkináza
CV	variační koeficient
ČSN	čeká soustava norem
DIT	dijodtyrosyl
DM	diabetes mellitus
EKG	elektrokardiogram
ELISA	imunoanalýza s enzymem vázaným na imunosorbent (enzyme linked immunosorbent assay)
ECHO	echografie
FNAB	aspirační biopsie tenkou jehlou
FPIA	fluorescenční polarizační imunoanalýza (fluorescence polarization immunoassay)
FT3	volný trijodtyronin (free T3)
FT4	volný tyroxin (free T4)
G-B	Gravesova-Basedowova choroba

H ₂ O ₂	peroxid vodíku
HLA	histokompatibilní systém (human leukocyte antigens)
hCRP	vysoce senzitivní C-reaktivní protein
ICCIDD	mezinárodní komise pro řešení chorob z nedostatku jodu
IRMA	imunoradiometrická analýza (immuno radio metric assay)
ISO	mezinárodní organizace pro standardizaci (international organization for standardization)
MEIA	enzymová imunoanalýza na mikročásticích (microparticle enzyme immunoassay)
MIT	monojodtyrosyl
LD	laktátdehydrogenáza
mRNA	informační ribonukleová kyselina (messenger ribonucleotid acid)
PAS	(periodic acid schiff)
PET	pozitronová emisní topografie
RIA	radioimunometrická analýza (radio immunoassay)
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleotid acid)
rT3	reverzní trijodtyronin
SD	směrodatná odchylka
SRIF	somatostatin (somatotropin release inhibiting factor)
T3, (TT3)	trijodtyronin (total trijodtyronin)
T4, (TT4)	tyroxin (total tetrajodtyronin)
TBG	tyroxin vázající globulin (thyroxin binding globulin)

TBII	tyreoidu inhibující IgG (thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulins)
TBPA	tyroxin vázající prealbumin (thyroxin binding prealbumin)
TG	tyreoglobulin
TGAb, (anti-TG)	protilátky proti tyreoglobulinu (thyreoglobulin antibodies)
THR	tyreotropní hormon, (thyreotrophin releasing hormone)
TPO	tyreoidální peroxidáza
TPOAb, (anti-TPO)	protilátky proti tyreoidální peroxidáze (thyroid peroxidase antibodies)
TR	tyroidní receptor
TRAK, (anti-TSHR)	protilátky proti TSH receptoru
TSH	tyreotropní hormon (thyreoid stimulating hormone)
TSI	tyreoidu stimulující IgG (thyroid stimulating Immunoglobulins)
UNICEF	dětský fond Organizace spojených národů (United nations children's fund)
ÚLBLD	ústav laboratorní biochemie a laboratorní diagnostiky
USG	ultrasonografie
VFN	všeobecná fakultní nemocnice
WHO	světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

