

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Petra Stehlíková

EKONOMICKÝ ASPEKT VYŠETŘOVÁNÍ FUNKCE
ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Laboratory Tests for Thyroid Function Assessment
from the Economic Point of View

Bakalářská práce

Konzultant bakalářské práce: Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Markéta Martínková, Ph.D.

Praha 2013

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze, 16.5.2013

.....
Petra Stehlíková

Poděkování

Tato bakalářská práce byla vypracována pod odborným vedením paní Ing. Drahomíry Springer, Ph.D. a paní RNDr. Markéty Martínkové, Ph.D., kterým tímto velmi děkuji za mnoho cenných rad a připomínek, ale i za čas, který mi věnovaly a za jejich velkou ochotu a trpělivost.

Abstrakt

V roce 2011 bylo vydáno Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy, jehož cílem je doporučit praktickým lékařům správný postup při výběru parametrů pro vyšetřování funkce štítné žlázy a najít tak způsob, jak ušetřit peníze na zbytečných vyšetřeních, které by nemocnice mohly využít v jiné oblasti. K ověření, zda lékaři dodržují tato doporučení, byl použit soubor pacientů VFN v Praze získaný za rok 2011, který byl statisticky vyhodnocen. Sledovanými parametry byly tyreotropin (TSH), volný trijódtyronin (FT₃), celkový trijódtyronin (T₃), volný tyroxin (FT₄), celkový tyroxin (T₄), protilátky proti tyreiodální peroxidáze (anti – TPO), protilátky proti tyreoglobulinu (anti – Tg), tyreoglobulin (Tg) a tyroxin vázící globulin (TBG), z nichž základní testem by měl být podle doporučení TSH a při jeho hodnotách mimo referenční meze pak má následovat test FT₄, případně stanovení protilátek. Další parametry jsou pro prvotní vyšetření nadbytečné, některé se dnes již nepoužívají nebo by je měly vyšetřovat pouze kliniky specializované v oblasti endokrinologie. Bylo zjištěno, že mnoho lékařů tato zbytečná vyšetření stále objednáva. Jen za jeden rok bylo provedeno při vyšetřování funkce štítné žlázy 13,8 % nadbytečných stanovení parametrů z celkového počtu 44 415 vyšetření, v přepočtu se jedná o 1 095 013 bodů, což je hodnota, kterou by mohla nemocnice ročně ušetřit v oblasti vyšetřování funkce štítné žlázy.

Klíčová slova: štítná žláza, tyreotropin (TSH), volný tyroxin (FT₄).

Abstract

In 2011 Recommendation for laboratory diagnostics of functional and autoimmune thyroid diseases was published. Its target is to recommend correct method when choosing thyroid examination parameters to general practitioners and thus find a way how to save money on useless examinations which then can be used by hospital in other area. To verify physicians adhere to these recommendations file of VFN patients in Prague for year 2011 was used and statistically evaluated. Watched parameters included thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (FT₃), total triiodothyronine (T₃), free thyroxine (FT₄), total thyroxine (T₄), thyroid peroxidase antibodies (anti – TPO), thyroglobulin antibodies (anti – Tg), thyroglobulin (Tg) and thyroxine – binding globulin (TBG). Basic test according to published recommendation should include only TSH and if out of reference limits then it should be followed by FT₄ test or antidote assessment. Other parameters are unnecessary for initial examination, some of them are not used anymore or should be examined only by clinics specialized in endocrinology. Based on the file records many physicians are still ordering unnecessary examination parameters. In one year 13,8 % of unnecessary parameters out of 44 415 thyroid function examinations were determined. This is 1 095 013 points that could be saved a year by this hospital in thyroid function examination area.

Key words: thyroid gland, thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT₄).

(In Czech)

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
1. ÚVOD.....	9
1.1. Funkce a význam štítné žlázy	9
1.1.1. Regulace štítné žlázy	9
1.1.2. Účinky hormonů štítné žlázy na organismus	11
1.1.3. Parametry funkce štítné žlázy	11
1.1.3.1. Tyreotropin (TSH)	11
1.1.3.2. Tyreoidální hormony	13
1.1.3.2.1. Tyroxin (T ₄ , FT ₄)	13
1.1.3.2.2. Trijódtyronin (T ₃ , FT ₃)	14
1.1.3.3. Autoprotilátky	15
1.1.3.3.1. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (Anti – TPO, TPOAb) ..	15
1.1.3.3.2. Protilátky proti tyreoglobulinu (Anti – Tg, TgAb)	16
1.1.3.4. Tyreoglobulin (Tg)	17
1.1.3.5. Tyroxin vážící globulin (TBG)	17
1.2. Poruchy štítné žlázy	18
1.2.1. Struma	19
1.2.2. Hypotyreóza	19
1.2.3. Hypertyreóza	20
1.2.3.1. Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza	21
1.3. Doporučení odborných společností	21
2. CÍL PRÁCE.....	23
3. MATERIÁL A METODY	24
3.1. Sledovaný soubor	24
3.2. Používaný materiál	24
3.3. Používané metody	25
3.3.1. Stanovení jednotlivých parametrů	25
4. VÝSLEDKY	26
4.1. Věkové rozložení skupiny.....	26

4.2. Vyšetření v jednotlivých klinikách za rok 2011	27
4.3. Vyšetření jednotlivých parametrů	27
4.3.1. TSH, FT ₃ , FT ₄ , T ₃ a T ₄	28
4.3.2. Protilátky anti – TPO a anti – Tg	32
4.3.3. Tg	34
4.3.4. TBG	35
4.4. Bodové hodnocení parametrů	36
5. DISKUZE	38
5.1. TSH, FT₃, FT₄, T₃ a T₄.....	39
5.2. Anti – TPO a anti – Tg	40
5.3. Tg.....	41
5.4. TBG	42
6. ZÁVĚR	43
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	44

Seznam použitých zkratk

Zkratka (alternativní)	Význam
Anti – Tg (TgAb)	Protilátka proti tyreoglobulinu
Anti – TPO (TPOAb)	Protilátka proti tyreoidální peroxidáze
Anti – TSHR (TRAK)	Protilátka proti TSH – receptoru
DIT	Dijódtyronin
FT ₃	Volný trijódtyronin
FT ₄	Volný tyroxin
GB	Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza
MIT	Monojódtyronin
rT ₃	Reverzní trijódtyronin
ssTSH	Supersenzitivní TSH
T ₃	Celkový trijódtyronin
T ₄	Celkový tyroxin
TBG	Tyroxin vázající globulin
Tg	Tyreoglobulin
TPO	Tyreoidální peroxidáza
TRH	Tyreotropin uvolňující hormon, tyreoliberin
TSH	Tyroid stimulující hormon, tyreotropin
TSH – R	TSH – receptor

1. Úvod

1.1 Funkce a význam štítné žlázy

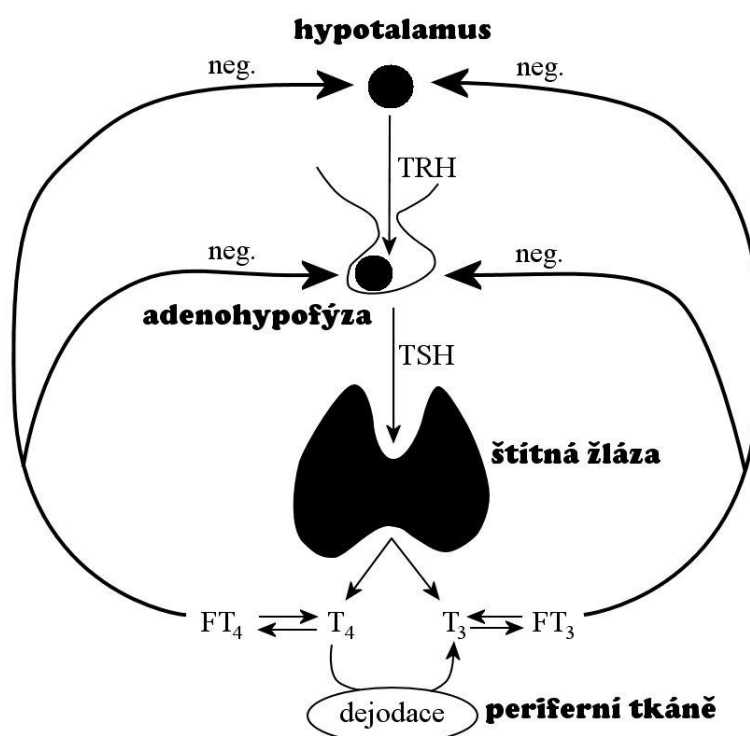
Štítná žláza (glandula thyroidea) je jedna z nejvýznamnějších žláz s vnitřní sekrecí. Vzniká jako vchlípenina ve spodině faryngu, dále sestupuje ke kořeni jazyka, až dolů před tracheu, kde se rozděluje na dva laloky, spojené můstkem žlázové tkáně. Leží po stranách štítné chrupavky hrtanu v úrovni obratlů C5 – Th1. Její velikost je závislá na příjmu jódu, na věku a tělesné hmotnosti, v dospělosti váží kolem 15 – 20 g. Krevní zásobením štítné žlázy je bohaté, průtok krve žlázou je přibližně 50 – 100 ml/min, ale při hypertyreóze se průtok značně zvýší. Tyreoida se skládá z folikulů, což jsou kulovité útvary o velikosti do 0,9 mm, které obsahují koloid a jsou vystlány vrstvou tyreoidálního epitelu. Folikulární buňky jsou v klidovém období ploché nebo mají cylindrický tvar při stimulaci tyreotropinu (TSH). Tyreocyty syntetizují tyreoglobulin (Tg), který je poté exocytózou vypuzen do lumina folikulů. Na rozhraní buňky a koloidu v Tg pak vzniká tyroxin (T_4), který je produkován v množství 80 μg za den a trijódtyronin (T_3) s produkcí 20 μg denně. T_4 má funkci prohormonu, jelikož je v organismu dejodázami přeměňován na biologicky aktivní T_3 . Ten se podílí především na tělesném růstu a diferenciaci buněk, také se účastní energetického, výživového či iontového metabolismu. Hlavní stavební jednotkou T_4 a T_3 je jód, který se do organismu dostává s potravou, kde je poté vychytáván z krve buňkami v podobě jodidového iontu. Tento aktivní transport je ovládán pomocí TSH. Štítná žláza obsahuje 6x tolik jódu, než zbytek celého těla. Doporučený denní příjem jódu je asi 150 – 200 mg, v období puberty nebo v těhotenství by měl být příjem o něco vyšší, přibližně 200 – 250 mg. Když je příjem jódu menší než 50 mg denně, štítná žláza nedokáže udržet postačující hormonální sekreci, dojde k jejímu zvětšení a ke vzniku strumy, někdy vede až k hypotyreóze [1, 2, 3, 4].

1.1.1 Regulace štítné žlázy

Tyreoidální funkce je závislá na regulačním mechanismu osy hypotalamus –

adenohypofýza – štítná žláza. V hypotalamu je syntetizován neurosekreční tyreotropin uvolňující hormon (tyreoliberin nebo TRH), což je tripeptid (pyroglutamyl – histidyl – prolinamid). Odtud je transportován hypofyzárním portálním venózním oběhem do adenohypofýzy. Jeho sekrece je tlumena vysokými hladinami T_4 a T_3 v krvi a stimulována nízkými hladinami těchto hormonů. V adenohypofýze TRH stimuluje buňky k sekreci TSH. Tento hormon usměřňuje růst tyreocytů, také stimuluje syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy. Váže se na specifické TSH – receptory (TSH – R) na membráně folikulární buňky. Jeho sekrece je inhibována stejně jako TRH vysokými koncentracemi T_4 a T_3 v krvi a stimulována nízkými koncentracemi, ale také některá onemocnění či další hormony a léky mohou inhibovat sekreci, jako např. somatostatin, dopamin nebo glukokortikoidy [5, 6].

Jedná se tedy o složitou zpětnou vazbu, kdy hypotalamus velmi citlivě reaguje na množství přítomných hormonů v oběhu. Jestliže klesne koncentrace tyreoidálních hormonů pod určitou úroveň, začne adenohypofýza uvolňovat TSH, který stimuluje štítnou žlázu k sekreci většího množství T_4 a T_3 . Naopak při vysokých hladinách těchto hormonů dojde ke snížení sekrece TSH v adenohypofýze a k redukci množství vylučovaných T_4 a T_3 . Při poklesu volné frakce tyroxinu (FT_4) se tak zvýší koncentrace TSH až 160x [2, 5, 7].



Obr. 1. Hypotalamo – hypofyzární regulace štítné žlázy

1.1.2 Účinky hormonů štítné žlázy na organismus

Účinky hormonů štítné žlázy mají prakticky vliv na celý organismus. Daný hormon se po vstupu do buňky naváže v jádře na příslušný receptor, dojde k indukci dosud ne zcela objasněných složitých dějů a cílem je tvorba různých enzymů, které později vedou ke změnám metabolické aktivity buněčných systémů. Patří sem především glukózový metabolismus, při kterém hormony štítné žlázy zvyšují resorpci glukózy ze střeva i její produkci a zároveň však zvyšují využití glukózy ve svalech a jiných tkáních. Dále je to lipidový metabolismus, kdy hormony patrně působí na organismus zvýšenou citlivostí vůči katecholaminům. Ty zesilují produkci a oxidaci volných mastných kyselin v játrech i periferních tkáních. Ale také proteinový metabolismus, v němž hormony štítné žlázy za fyziologických okolností stimulují syntézu nejrůznějších proteinů včetně některých hormonů. Avšak při chorobně zvýšených hladinách dochází k výraznému katabolismu, tudíž je vysoce akutní tyreotoxikóza spojena s prudkým úbytkem hmotnosti až 15 kg za měsíc [2, 5].

Hormony štítné žlázy mají neposlední řadě vliv i na nitroděložní vývoj organismu, jejichž nedostatek vede převážně k poruchám vývoje centrální nervové soustavy a klinickým důsledkem je kretenismus. Dále ovlivňují gastrointestinální systém, oběhovou soustavu, imunitní a hematologický systém, kosterní svalstvo, kůži a správný růst kostí [5].

1.1.3 Parametry funkce štítné žlázy

1.1.3.1 Tyreotropin (TSH)

Tyroid stimulující hormon neboli tyreotropin (TSH) o molekulové hmotnosti 28 kDa je jedním ze tří glykoproteinových hormonů, syntetizovaných a vylučovaných tyreotropními buňkami adenohipofýzy. Dalšími dvěma jsou luteinizační hormon a folikulostimulační hormon. Tyto tři hormony mají velmi podobnou chemickou strukturu a vlastnosti, skládají se z alfa a beta podjednotky, kdy alfa podjednotka je shodná u všech, zatímco beta podjednotka je pro každý z nich různá a zodpovídá za specifické vazebné vlastnosti i za biologickou aktivitu. Co se týče struktury a vlastností, patří k této skupině

ještě placentární hormon lidský choriiový gonadotropin [5, 8]. Podjednotky alfa a beta mají podobné aminokyselinové složení, avšak v obsahu kyseliny asparagové, leucinu, isoleucinu, a tyrosinu jsou značné rozdíly, které jsou zaznamenány i v cukerné složce, kde je vyšší obsah v podjednotce TSH – alfa [7].

Syntéza a sekrece TSH je řízena zpětnou vazbou přes hladinu T_3 v tyreotropních buňkách hypofýzy nebo přes TRH, který reguluje jeho glykosilaci, aktivaci a uvolnění. Inhibována je vysokými hladinami T_4 a T_3 a naopak stimulována nízkou hladinou těchto hormonů. I některé hormony, léky a onemocnění mimo jiné inhibují sekreci TSH. Jeho sekrece se uskutečňuje v 24 – hodinových pulsních vlnách, přičemž pulsová amplituda je kolem $0,6 \mu\text{U/L}$ a její vrchol je přibližně mezi půlnocí a 4. hodinou ranní a minimum mezi 7. a 13. hodinou. Denní hodnoty jsou až poloviční oproti nejvyšším nočním hladinám. Maximum není závislé na spánku, příjmu potravy či sekreci jiných hypofyzárních hormonů [1, 5, 9].

TSH působí na tyreocyty, vyvolává změny v jejich morfologii, zrychluje vstřebávání a hydrolyzu Tg, snižuje obsah koloidu a Tg, dochází k prokrvení a zvětšení štítné žlázy a může vzniknout až struma. Stimuluje také všechny fáze jodového metabolismu, přes intenzivnější jodidové vychytávání a transport až po zvýšenou jodaci Tg a sekreci tyreoidálních hormonů [5].

Stanovení bazálních hladin TSH je základní vyhledávací vyšetření v diagnostice funkce štítné žlázy, je důležité zejména v diferenciální diagnostice primárních (tyreoidálních) hypotyreóz, sekundárních (hypofyzárních) a terciálních (hypotalamických) hypotyreóz. Stanovení TSH se zvýšenou citlivostí a specificitou neboli stanovení supersenzitivního TSH (ssTSH) je dnes primární vyšetření k rozlišení hypertyreoidálních a eutyreoidálních osob. Slouží tedy k diagnostice hypotyreózy, k odlišení primární, sekundární a terciální hypotyreózy či ke sledování pacientů léčených hormony štítné žlázy. Zvýšené hodnoty jsou příznakem primární hypotyreózy, ale i karcinomu štítné žlázy, naopak snížené hodnoty naznačují, že se jedná o hypertyreózu, sekundární či terciální hypotyreózu nebo nějaký zánět štítné žlázy [10].

Vztah mezi hladinami FT_4 a syntézou TSH je logaritmicko – lineární, pokles FT_4 na poloviční koncentraci má za následek vzrůst TSH 160x, proto má stanovení TSH klíčovou úlohu. Při patologických hodnotách TSH tedy postačí stanovení FT_4 k určení, zda se jedná o hypertyreózu, kdy je koncentrace FT_4 zvýšená, nebo o hypotyreózu, kterou potvrzuje snížená hladina FT_4 [1, 9].

1.1.3.2 Tyreoidální hormony

Štítná žláza produkuje tyroxin, trijódtyronin a reverzní trijódtyronin. Jejich základním stavebním kamenem je jód, který získávají oxidací anorganických jodidů vychytaných z krve enzymem peroxidázou na molekulární jód. Tento jód se naváže na tyrozin, který je součástí tyreoglobulinu a tím vzniká monojódtyronin (MIT) a dijódtyronin (DIT). Tento proces tvorby hormonů štítné žlázy je stimulován prostřednictvím TSH a inhibován vysokou hladinou jódu v organismu. Kondenzací dvou DIT vzniká tyroxin se čtyřmi atomy jódu nebo sloučením MIT s DIT vzniká trijódtyronin se třemi atomy jódu. Vzniklé hormony jsou skladovány v koloidu štítné žlázy ve vazbě na tyreoglobulin [2, 7, 9].

Tyroxin a trijódtyronin se vyskytují v plazmě především vázané na transportní proteiny, které jsou fyziologicky neúčinné. Jen malá část hormonů se vyskytuje ve volné formě, které jsou již fyziologicky účinné. Největší význam má stanovení hladin volných frakcí tyreoidálních hormonů (FT_4 a FT_3), protože stanovení celkových koncentrací hormonů štítné žlázy (T_4 a T_3) se provádí pouze v případě, kdy není změněna vazebná kapacita transportních bílkovin [1, 2, 6].

1.1.3.2.1 Tyroxin (T_4)

Tyroxin (3,5,3',5' – tetrajódtyronin) je hlavní hormon vznikající ve štítné žláze, která jej denně vytvoří asi 80 μg . Tyroxin je vlastně prohormonem, jelikož ve tkáních se metabolizuje dejodázami na účinnější trijódtyronin. Pokud není žádoucí vysoký metabolismus, tyroxin se může přeměnit na reverzní trijódtyronin (rT_3), který se liší umístěním tří atomů jódu v molekule a je biologicky inaktivní [2, 10, 11]

V séru se váže na proteinové nosiče, hlavně na vazebný globulin pro tyroxin (TBG), na který se naváže 70 % tyroxinu a zbytek se rozdělí mezi albumin a prealbumin. Pouze 0,04 % celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT_4), která již může okamžitě pronikat do buněk. Hladina celkového tyroxinu je tedy výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů, z toho důvodu se dává přednost stanovení FT_4 . Hladiny TBG se zvyšují v graviditě, při léčbě estrogeny, u osob užívajících návykové drogy, při akutní i chronické

hepatitidě, jaterní cirhóze a akutní intermitentní porfyrii, nebo mohou být podmíněny geneticky. Snižují se u hypoproteinémií při malnutrici, renálních onemocněních, při léčbě glukokortikoidy a androgeny a při geneticky podmíněném nedostatku TBG. S hladinami FT₄ interferují pouze některá léčiva oproti TBG. Léčiva vytěšňující volný tyroxin z vazby na transportní bílkoviny (furosemid, salicyláty) nebo heparin způsobují zvýšení hladin FT₄. Naopak snížení způsobují léky zvyšující metabolismus tyroxinu v játrech (antiepileptika typu carbamazepinu, fenytoinu, phenobarbitalu) a rifampicin [10, 12].

Stanovení tyroxinu se používá k potvrzení hypotyreózy nebo hypertyreózy diagnostikované na základě vyšetření TSH. Snížení TSH při diagnostice hypertyreózy potvrzují zvýšené hladiny FT₄ a FT₃ diagnózu. Při začínající hypotyreóze hladiny FT₄ klesají dříve než T₄ a k potvrzení diagnózy slouží nález zvýšené koncentrace TSH při snížených hladinách FT₄ a T₄. Stanovení tyroxinu je tedy jediným testem, který umožňuje diagnostiku centrální hypotyreózy, a je nezbytný v diagnostice centrální hypertyreózy. Je také hlavním laboratorním testem, kterým sledujeme účinek léčby hyperfunkce štítné žlázy tyreostatiky, protože tyroxin je první hormon, který se při této léčbě normalizuje, následován později i normalizací hladin trijódtyroninu [10, 13].

Zvýšené hladiny FT₄ však nemusí vždy znamenat jen zvýšenou produkci hormonů štítné žlázy. Jak již bylo zmíněno, hladiny FT₄ mohou ovlivnit některé léky nebo závažné onemocnění, lokalizované mimo štítnou žlázu [1].

1.1.3.2.2 Trijódtyronin (T₃)

Trijódtyronin je hormon štítné žlázy, který vzniká převážně dejodací tyroxinu, ale syntetizuje jej také samotná štítná žláza v množství 20 µg. V séru se nachází ve volné formě (FT₃) 0,1 – 0,3 %, zbytek je vázán na transportní proteiny stejně jako u tyroxinu. Tato vazba na plazmatické bílkoviny je však 10x slabší oproti vazbě na T₄. Hladina T₃ je tedy závislá na změnách koncentrace transportních proteinů, proto je ze stejného důvodu jako u T₄ preferováno stanovení FT₃. Stanovení T₃ není využíváno k základním diagnózám a samotné posouzení jeho hladiny není spolehlivým testem především při podezření na hypotyreózu. Asi čtvrtina zdravých lidí má subnormální hladiny T₃, a u hypotyreózních osob se hladina T₃ snižuje mnohem později v průběhu choroby než hladina T₄. T₃ bývá často snížen u těžkých nebo protražovaných onemocnění organismu s katabolismem. Jde o

syndrom nízkého T_3 při netyreoidálním onemocnění a při těžkých stavech může dojít i ke snížení sérového tyroxinu [2, 13].

Stanovení FT_3 je potřebné při diagnostice tzv. T_3 – toxikózy nebo hypertyreózy s převážnou sekrecí trijódtyroninu (asi 5 % hypotyreózy), kdy je supromován TSH, ale zároveň je FT_4 normální. Také se využívá ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypotyreóz spolu s FT_4 [2].

1.1.3.3 Autoprotilátky

Tyreoidální autoprotilátky mají vedle vyšetření TSH a FT_4 rovněž velký význam v diagnostice. Nejčastěji se uplatňují při vyšetřování onemocnění štítné žlázy autoimunitního původu. Tyto protilátky se dělí na dvě hlavní skupiny. První skupinu tvoří protilátky proti TSH – receptoru (anti – TSHR, TRAK), protilátky proti tyreoidálním hormonům a proti některým dalším povrchovým strukturám tyreocytů, které mají přímý patogenetický význam v rozvoji autoimunitních tyreopatií. Do druhé skupiny patří protilátky proti tyreoglobulinu (anti – Tg, TgAb) a tyreoidální peroxidáze (anti – TPO, TPOAb), jejichž význam je v současné době především diagnostický a nemají přímý patogenetický vliv jako předchozí skupina. Z tohoto důvodu nemusí být přítomna korelace mezi hladinami těchto protilátek a aktivitou autoimunitního tyreoidálního procesu. Tyto protilátky nemají 100% senzitivitu ani specificitu, autoimunitní tyreoiditida může tedy od počátku probíhat bez jejich positivity, a naopak se mohou tyto protilátky nacházet až u 13 % zdravých jedinců [1, 13].

1.1.3.3.1 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti – TPO, TPOAb)

Tyreoidální peroxidáza (TPO) je glykoproteinový enzym o molekulové hmotnosti 20 000, který zabezpečuje jodaci tyrosinu na tyreoglobulin. Jeho vylučování se uskutečňuje na povrchu poškozených buněk, a tak se proti němu mohou vytvářet protilátky, proto jsou autoimunitní nemoci většinou charakterizovány přítomností anti – TPO. Bylo prokázáno, že specificita anti – TPO je různá u jednotlivých typů

autoimunitních tyreopatií. Vazba anti – TPO na TPO v oblasti aminokyselin 513 – 633 vykazuje větší specificitu pro protilátky nalézané v séru pacientů s chronickou lymfocytární tyreoiditidou, zatímco vazba na TPO v oblasti aminokyselin 633 – 933 má vyšší specificitu pro protilátky nalézané u pacientů s Gravesovou – Basedowovou tyreotoxikózou (GB) [1, 12].

Hodnoty anti – TPO jsou zvýšeny u více než 90 % pacientů s autoimunitní Hashimotovou chronickou difúzní lymfocytární tyreoiditidou. Hladiny anti – TPO jsou téměř vždy zvýšené, jestliže nemoc dospěla již do stádia hypotyreózy. Při pokročilé destrukci štítné žlázy pak hladiny anti – TPO klesají. Při hypertyreóze, kdy se jedná o GB, se vysoké hladiny anti – TPO vyskytují asi u 3/4 nemocných. Naopak jen mírné zvýšení bývá přechodně pozorováno u subakutní tyreoiditidy a u papilárního a folikulárního karcinomu štítné žlázy. Výjimku tvoří lymfom štítné žlázy, kde jsou hladiny vysoké, tzn. lymfom vznikl na bázi chronické autoimunitní tyreoiditidy [10].

1.1.3.3.2 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti – Tg, TgAb)

Tyreoglobulin je intenzivně glykosylovaný a jodovaný protein, složený z 5496 aminokyselin a jeho molekulová hmotnost je 660 000, který představuje zásobu tyreoidálních hormonů uvnitř folikulů štítné žlázy. Čím méně jódu obsahuje, tím snadněji se štěpí a naopak u nadměrného množství jódu a lithia je proteolýza inhibována. Dle současných názorů není tyreoglobulin patrně hlavním antigenem, proti kterému je namířena tyreoidální imunita. Podobně jako u anti – TPO je různá specificita u jednotlivých typů autoimunitních tyreopatií i u anti – Tg. Mají však nižší výpovědní hodnotu než anti – TPO a jen zřídka se vyskytují zvýšené bez současného zvýšení anti – TPO, jejich stanovení se považuje tedy často za nadbytečné v diagnostice tyreoiditid. Je však nezbytné je zjistit před stanovením koncentrací tyreoglobulinu [1, 10].

Mírně zvýšené hladiny anti – Tg a anti – TPO můžeme naleznout asi u 7 % zdravých jedinců, zároveň se výskyt s věkem zvyšuje, takže jsou přítomny asi u 15 % zdravých žen po 50. roku. Nicméně se uvažuje, zda není přítomnost protilátek v tomto případě projevem počínajícího onemocnění, které se může manifestovat až po letech. Častěji se ale toto zvýšení vyskytuje u pacientů s jinými autoimunitními chorobami bez dalších známek postižení štítné žlázy [10].

1.1.3.4 Tyreoglobulin (Tg)

Lidský tyreoglobulin (Tg) je jodovaný glykoprotein syntetizovaný specificky pouze ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Skládá se ze dvou peptidických řetězců. Jedná se vlastně o prohormon, který je za účinku TSH jodován do stupně T_4 a T_3 . Samotný se do krevního oběhu dostává jen v poměrně malém množství [1, 13].

V normálním rozmezí se nachází u každého jedince. Zvýšení hladin Tg se vyskytuje u rostoucích štítných žláz v graviditě, v adolescenci nebo v případě strumy. Největší význam má však stanovení hladin Tg v tyreoidální onkologii, kdy zvýšené hodnoty Tg nalezneme u karcinomu štítné žlázy. Tg je tedy vhodným nádorovým markerem pro sledování dobře diferencovaných nádorů štítné žlázy, tvořených folikulárním typem parenchymálních buněk. Nejdůležitějším využitím je ovšem sledování postoperačního stavu pacientů. Slouží tedy k odhalení recidiv a generalizaci u nemocných po operaci a ozáření karcinomu. Předpokladem úspěšné léčby je totální tyroidektomie a eliminace zbytků štítné žlázy radiojodem nebo zevním ozářením, poté by měla být koncentrace Tg v séru nižší než 5 $\mu\text{g/l}$, v případě recidivy či manifestace metastáz však stoupají hladiny Tg v séru až na stovkové hodnoty $\mu\text{g/l}$. Dalším případem, kdy jsou hodnoty Tg výrazně zvýšené, je přítomnost plicních a kostních metastáz z nejasného zdroje nebo také existence patologických zlomenin. Stanovení Tg mohou ovlivnit i přítomné anti-Tg, které se nasytí Tg, dojde k jejich inhibici a dostaneme tedy falešně nízké hodnoty, je proto vhodné stanovit u všech vzorků zároveň i tyto protilátky [1, 10, 12].

1.1.3.5 Tyroxin vázící globulin (TBG)

Vazebný globulin pro tyroxin (TBG) vznikající v hepatocytech je kvantitativně nejvýznamnějším přenašečem thyroxinu v krvi. Až 70 % celkového T_4 a T_3 v plazmě váže tento glykoprotein, přičemž vazba T_4 je desetkrát větší než vazba T_3 [1, 10].

Stanovení TBG slouží hlavně k vyhledávání vrozených odchylek hladin TBG geneticky zvýšených či snížených. Vysoké hladiny TBG v séru se mohou nacházet v průběhu těhotenství způsobené vysokou koncentrací estrogenů u žen, při užívání

některých druhů hormonální antikoncepce, ale i osob užívajících návykové látky (např. heroin, methadon) nebo léky (např. klofibrát), také při akutní i chronické hepatidě a dalších chorobách. Naopak jsou jeho hodnoty sníženy, dochází ke snížení hladin T_4 a T_3 , koncentrace FT_4 a FT_3 se nemění. Snížení hladin TBG také způsobuje malnutrice, malabsorpce, stavy se ztrátami nebo vysokým katabolismem bílkovin, poruchy jaterní syntézy nebo při léčbě androgeny a kortikosteroidy.

Hladiny TBG v séru se stanovují při nálezů neočekávaných hodnot T_4 a T_3 ve srovnání s klinickým stavem a hladinami TSH, rovněž při nepoměru mezi koncentrací FT_4 a T_4 [1].

1.2 Poruchy štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy spolu s diabetem mellitem patří v populaci mezi nejčastější onemocnění a poruchy žláz s vnitřní sekrecí. Počet jedinců z celkové populace trpících hypotyreózou je 3 – 5 %, hypertyreózou 0,2 – 1 % a tyreoidálními uzly až kolem 30 – 40 %. Poruchy funkce štítné žlázy závisí značně na pohlaví a věku. Ženy bývají postiženy častěji než muži a to v poměru asi 6 – 8:1 a ženy ve věku nad 60 let jsou postiženy těmito poruchami z 10 – 15 %. Výskyt je významně ovlivněn jodovým zásobením v dané geografické oblasti, také genetickou výbavou jedince, imunitním systémem i dalšími vlivy jako jsou léky nebo vnější prostředí [14].

Existuje mnoho druhů onemocnění a poruch spojených s funkcí štítné žlázy, patří sem např. funkční tyreopatie, kdy dojde ke změně funkčního stavu a tyreoidálních hormonů, což se projeví klinickými příznaky snížené funkce (hypotyreóza) nebo zvýšené funkce (hypertyreóza), dále nejrůznější záněty štítné žlázy (akutní, subakutní a chronická tyreoiditida), onemocnění z nedostatku jódu, syndrom nízkého T_3 , nádory štítné žlázy, ale třeba i vzácně se vyskytne genetická – receptorová – porucha neboli syndrom rezistence na tyreoidální hormony [1, 14]

1.2.1 Struma

Jako struma se označuje jakkoli zvětšená štítná žláza. Při celkovém zvětšení se jedná o difúzní strumu, pokud se vytváří uvnitř jeden nebo více uzlů, jde o strumu uzlovou. Její příčinou může být celá škála problémů spojených s funkcí štítné žlázy, jsou to některá autoimunitní onemocnění (Hashimotova tyreoiditida, GB), zánět (akutní, subakutní i chronická tyreoiditida), nádor štítné žlázy, nedostatečný ale i nadbytečný přísun jódu, ukládání anuloidu nebo kongenitální defekt syntézy tyreoidálních hormonů. Pokud však zvětšování štítné žlázy nemá některou z těchto definovaných příčin nebo není spojena s poruchou funkce, jedná se o prostou strumu [1, 5, 15].

Nejvíce se uplatňují při diagnostice strumy kromě klinického vyšetření také zobrazovací metody jako je ultrasonografie štítné žlázy, která může být doplněna ještě cytologickým vyšetřením z aspirační biopsie tenkou jehlou nebo podle potřeby i rentgenem horní hrudní apertury, vyšetřením počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí a scintigrafií štítné žlázy [10].

Když jsou vyloučeny všechny zmíněné příčiny hyperplazie štítné žlázy, léčí se prostá struma dle potřeby konzervativně podáváním hormonů štítné žlázy a různých forem jódu nebo chirurgicky, kdy se odstraní celá štítná žláza nebo jen její část, popřípadě se využije zmenšovací terapie jódem, když není proveditelná terapie chirurgická [5].

1.2.2 Hypotyreóza

Syndrom hypofunkce vzniká při nedostatečném zásobení organismu hormony štítné žlázy. Má pestrou škálu projevů, nejvíce však záleží na hloubce nedostatku hormonů, délce trvání nemoci, věku, celkovém stavu pacienta a v neposlední řadě i na přidružených chorobných stavech. Nedostatek tyreoidálních hormonů narušuje funkci celého organismu, to se projevuje celkovou únavou, zimomřivostí, zpomalením tempa psychických i somatických aktivit, zácpou a plynatostí, potížením se suchostí i svěděním kůže a myxedémem, což je difúzní tuhé prosáknutí podkoží, které postihuje primárně obličej a končetiny [1, 15, 16].

Existují dvě formy hypotyreózy, první centrální forma je podmíněna poruchou

hypotalamo – hypofyzární regulace a vyskytuje se vzácně, běžnější je periferní forma. Její příčiny jsou rozmanité, vedou k ní třeba poruchy vývoje a enzymatického vybavení štítné žlázy nebo nedostatek jódu, nejčastěji je to však chronický zánět štítné žlázy na imunogenním podkladě neboli chronická autoimunitní tyreoiditida, která žlázu postupně poškozují. Mezi další časté příčiny patří operace štítné žlázy (tyreoidektomie), léčba radiojódem a užívání různých léků.

Základním stanovením je vyšetření TSH a T_4 , lepší ovšem je stanovit hladiny FT_4 , jejichž hodnoty nejsou nijak ovlivněny vazebnými kapacitami séra. Stanovení hladin T_3 ani FT_3 nemá u hypotyreózy podstatný význam, je tedy zbytečné ho provádět. Při normálních nebo snížených hladinách TSH i FT_4 a negativních protilátkách se jedná o centrální hypotyreózu, oproti tomu u periferní hypotyreózy jsou hodnoty TSH zvýšené a autoprotiátky jsou často pozitivní. Stanovení autoprotiátek anti – TPO a anti – Tg se používá k prokázání autoimunitního původu nemoci, nicméně negativní výsledky zcela nevylučují autoimunitní proces [12, 13, 16].

1.2.3 Hypertyreóza

Syndrom hyperfunkce neboli tyreotoxikóza vzniká při nadměrném zásobení organismu hormony štítné žlázy. Vyskytuje se v závislosti na typu populace, věku, který je ovšem méně významný než u hypotyreózy, dále na stavu zásobení jódem či výskytu autoimunitních onemocnění. Mezi její základní příznaky patří neklid, překotnost, termofobie, pocení, srdeční arytmie, svalová slabost, nespavost, sklon k průjmům a výrazný pokles hmotnosti (až 5 – 10 kg za měsíc), ale také pálení a slzení očí [15, 16].

Hlavní příčinou je v současné době v ČR Gravesova – Basedowova choroba, autoimunitní onemocnění způsobené přítomností cirkulujících a stimulujících anti – TSHR, toxický adenom nebo polynodózní toxická struma. Klinicky významná je tyreotoxikóza vzniklá při podávání amiodaronu, způsobená nadbytkem jódu v léku, která se vyskytuje asi u 10 – 15 % pacientů léčených amiodaronem. Vzácnou příčinou může být předávkování tyreoidálními hormony [14].

Základním stanovením je vyšetření hladiny TSH, které je u periferních forem vždy sníženo, také hladiny FT_4 a FT_3 jsou zvýšené. Vzácně může být zvýšená jen koncentrace FT_3 u tzv. T_3 – tyreotoxikózy, proto je tedy toto vyšetření u GB formy velmi cenné na

rozdíl od hypotyreózy. Často se vyskytují anti – TSHR, které u GB hyperstimulují TSH – receptor, ale někdy se objevují i blokující anti – TSHR, které způsobí hypotyreózu spojenou s exoftalmem, tyto dva typy ovšem současné imunoanalytické metody stanovení anti – TSHR nejsou schopny od sebe odlišit. Dále mohou být přítomny i anti – TPO či anti – Tg [14, 16].

1.2.3.1 Gravesova – Basedowova choroba

Gravesova – Basedowova choroba (GB) je častá orgánová autoimunitní tyreopatie a tyreotoxikóza je hlavní fází tohoto onemocnění. Anti – TSHR buněčné membrány tyreocytů trvale stimulují TSH – receptory a to má za následek zvýšenou produkci a sekreci tyreoidálních hormonů, vedoucí k hypermetabolickému stavu organismu.

Choroba se většinou projeví hyperfunkcí, někdy však mohou předcházet příznaky orbitopatie nebo dermatopatie. Její průběh může být velmi prudký se všemi atributy choroby nebo naopak probíhá nevýrazně, oligosymptomaticky, nebo se rozvíjí pozvolna v průběhu několika měsíců. Nemocní obvykle netrpí všemi příznaky z nadbytku hormonů, taktéž reakce na léčbu velmi individuální [1].

1.3 Doporučení odborných společností

Doporučení laboratorních vyšetření poruch funkce štítné žlázy se týkají stanovení běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů, mezi které patří TSH, FT₄, eventuálně i T₄, při jasné indikaci stanovení FT₃, výjimečně i T₃, a také protilátky anti – TPO a anti – Tg. K méně častým vyšetřením patří stanovení Tg a TBG.

Testem první volby je TSH, teprve až při nálezů TSH mimo referenční rozmezí se vyšetření doplní o stanovení FT₄, eventuálně o FT₃ při podezření na hypertyreózu. Ke sledování hladin periferních hormonů se používá výhradně vyšetřování FT₄ resp. FT₃, stanovení celkových T₄ a T₃ jako tradiční metody, se již nedoporučuje vyšetřovat, rozhodně ne současně s FT₄ resp. FT₃. Hladiny protilátek anti – TPO a anti – Tg při jasné indikaci postačuje vyšetřit 1x za 2 roky nebo 1x ročně u vysoce rizikových pacientů (např.

diabetes mellitus I. typu, céliakie), dále pak před zahájením léčby některými medikamenty. Vyšetření Tg není pro základní diagnostiku funkčních tyreopatií přínosné, stanovuje se při odstranění štítné žlázy pro karcinom. Současně s ním se stanovují i protilátky anti – Tg, které mohou interferovat při stanovení.

Existují určité rizikové skupiny, u kterých se může rozvinout tyreopatie. Například u těhotných žen se doporučuje vyšetření TSH, FT₄ a anti – TPO za začátku gravidity, u pacientek s poruchou fertility se vyšetřuje TSH a anti – TPO, u žen nad 50 let se doporučuje stanovení TSH 1x za 4 roky, u pacientů užívajících léky indukující tyreopatie se doporučuje vyšetření TSH každých 6 měsíců [14].

2. Cíl práce

Hlavním cílem předkládané práce bylo srovnání běžné praxe při objednávání parametrů funkce štítné žlázy lékaři VFN s požadavky Doporučení odborných společností [14]. Současně se zjištěné výsledky použijí k ekonomické rozvaze úspor při cíleném vyšetřování.

3. Materiál a metody

3.1 Sledovaný soubor

Popisovaný soubor, který byl získán z databáze ÚLBLD 1. LF UK a VFN Praha, obsahuje 44 415 vyšetření parametrů štítné žlázy. Těmito parametry jsou TSH, FT₃, T₃, FT₄, T₄, protilátky anti – TPO a anti – Tg, Tg a TBG. Data byla posbírána z vyšetření, která byla provedena v období od 1. ledna 2011 do 31. prosince 2011, z celého pracoviště VFN v Praze. Celkem se jednalo o 20 klinik, z nichž nejdůležitější byla III. Interní klinika, protože tato klinika se zabývá endokrinologií a metabolismem a zaujímá tedy velmi významné místo mezi objednavateli vyšetření funkce štítné žlázy. Pacienty byli muži i ženy všech věkových kategorií. Při zpracování výsledků nebyl brán zřetel na hodnoty jednotlivých vyšetření, v této práci se nejedná o diagnostiku nemocí a poruch funkce štítné žlázy, nebylo tedy důležité, zda se hodnoty nachází či nenachází v referenčním intervalu. Tato práce má ukázat, zda lékaři dodržují Doporučení odborných společností, jehož cílem je doporučit lékařům racionální diagnostiku a tím i ušetřit peníze na zbytečných vyšetřeních, které by nemocnice mohly využít v jiné oblasti [14]. Pro statistické zhodnocení dat a tvorbu veškerých grafů byl použit Microsoft Excel 2010.

3.2 Používaný materiál

Všechny parametry štítné žlázy se stanovují v séru, separovaném z krevního vzorku do 48 hodin po odběru, který by měl být proveden mezi 7. – 16. hodinou s ohledem na biorytmus TSH. Pro odběr je vhodné použít zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem [14].

3.3 Používané metody

Ve srovnání s většinou ostatních analytů v klinické biochemii, jsou stanovované hormony štítné žlázy a její protilátky přítomny v krvi ve velmi nízkých koncentracích. Pro FT₄ a FT₃ se udává jednotka pmol/l, pro TSH mU/l a pro protilátky kU/l. Pomocí spektrofotometrických metod používaných v klinické biochemii by tedy nebylo možné tyto parametry vůbec stanovit vzhledem k jejich omezené citlivosti. Pro stanovení všech tyreoidálních parametrů se používají zásadně imunoanalytické metody, které využívají specifických protilátek vůči stanovovaným látkám jako činidel. Jsou to metody založené na specifické reakci antigen – protilátka a ke konečné detekci používají rozdílné technologie. Dělí se podle systému uspořádání reakce nebo podle používaného značení a způsobu měření odpovídajícího signálu [14, 17].

3.3.1 Stanovení jednotlivých parametrů

Tyreoidální hormony a její protilátky se stanovují ve VFN na analyzátoru ADVIA® Centaur™ (Siemens) s chemiluminiscenční detekcí. Separace komplexu antigen – protilátka je prováděn magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vzniklý rozpadem akridiniového esteru působením peroxid vodíku po přidání alkalického roztoku. Imunochemický chemiluminiscenční analyzátor ADVIA Centaur je samostatnou jednotkou zahrnující jak dávkování vzorků a reagensů, tak inkubaci, detekci a automatické vyhodnocování výsledků. Tento analyzátor je určený k nepřetržitému provozu a reagensie, které jsou uvnitř uloženy, mají vlastní chlazený prostor.

Pro kvantitativní stanovení TSH se využívá sendvičové imunoanalýzy s přímou chemiluminiscenční technologií za použití konstantního množství dvou protilátek. Původní koncentrace stanovovaného antigenu TSH je přímo úměrná velikosti měřeného signálu.

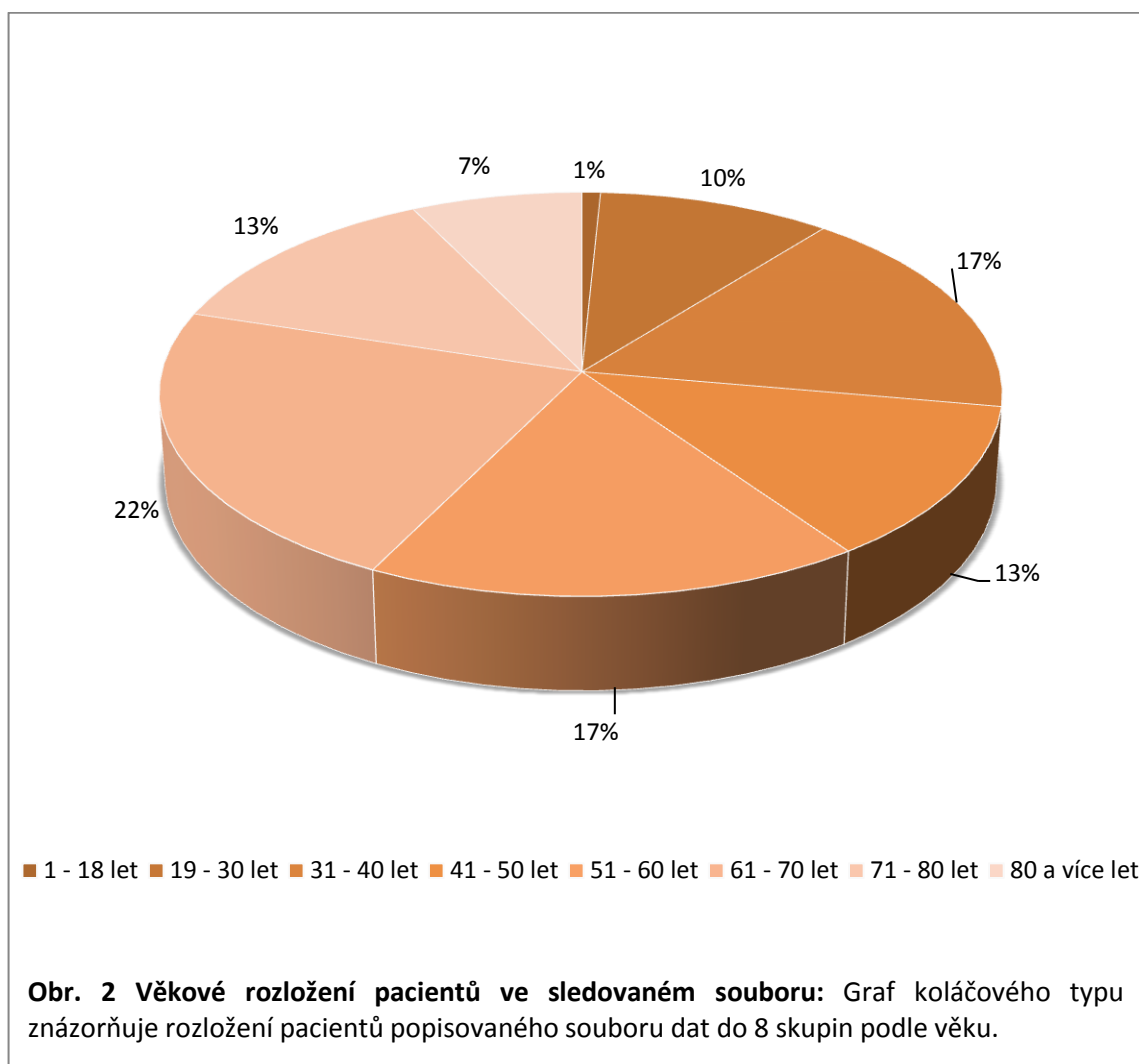
Pro stanovení FT₄, FT₃, T₄ a T₃ a protilátek anti – TPO a anti – Tg se užívá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminiscenční technologií. Koncentrace stanovovaného analytu je nepřímou závislá na výšce signálu.

Tg se stanovuje metodou IRMA v sendvičovém provedení a TBG využívá kompetitivní metody RIA [17].

4. Výsledky

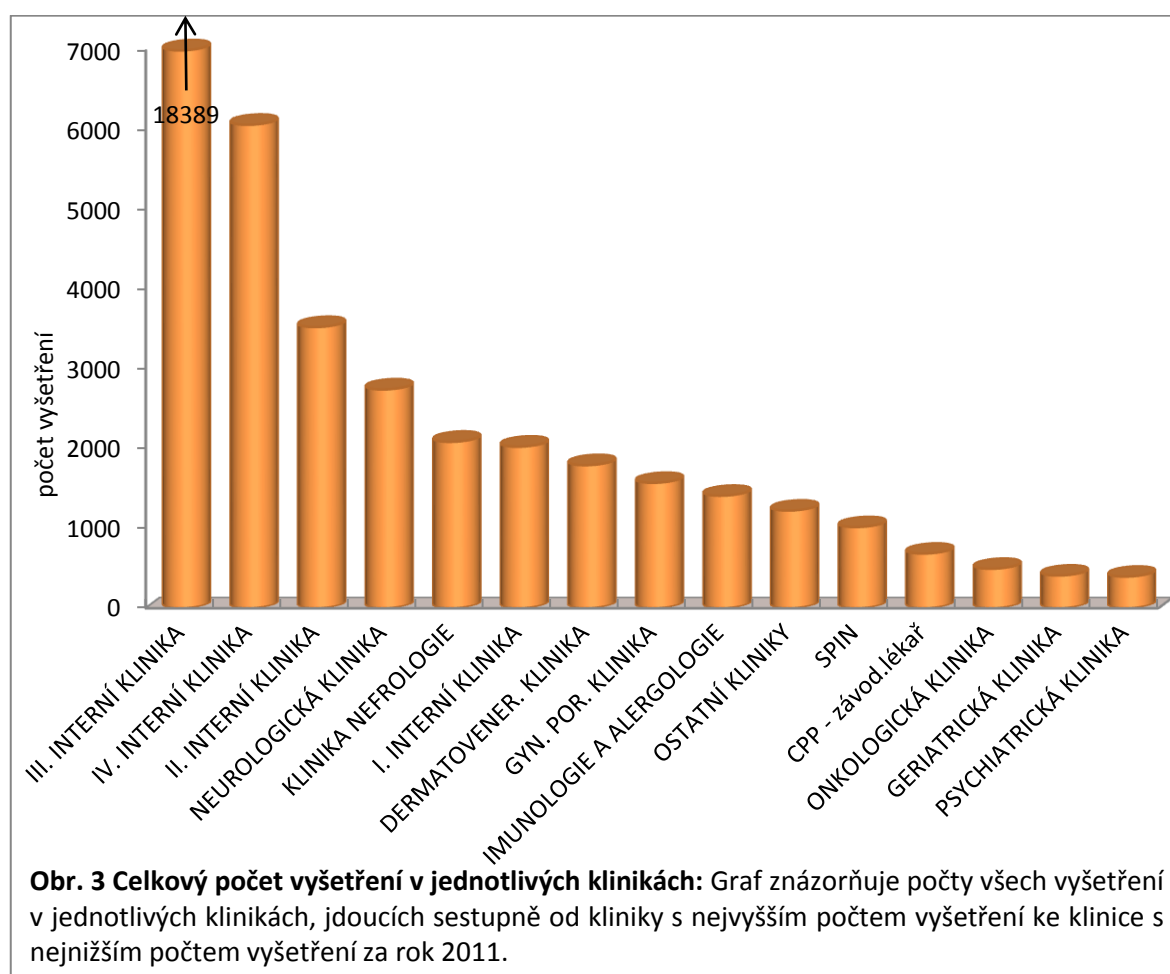
4.1 Věkové rozložení skupiny

Sledovaný soubor obsahuje pacienty všech věkových kategorií. Průměrný věk pro celou popisovanou skupinu je 54,5 let. Z grafu na obr. 2 je patrné, že nejméně se provádí vyšetřování parametrů štítné žlázy u neploletých pacientů, z celého souboru tato skupina zaujímá pouze 1 % všech vyšetření. Naopak nejvíce vyšetřovaná věková skupina jsou pacienti mezi 60. a 70. rokem.



4.2 Vyšetření v jednotlivých klinikách za rok 2011

Na 20 klinikách VFN v Praze bylo provedeno dohromady 44 415 vyšetření parametrů štítné žlázy. Na obrázku č. 3 lze vidět počty vyšetření na jednotlivých klinikách. Nejvíce převažuje III. Interní klinika, kde bylo provedeno za rok 2011 celkem 18 389 odběrů. Hned za ní je IV. Interní klinika, která má oproti III. Interní klinice jen třetinovou hodnotu v počtu vyšetření, přesná hodnota je 6070 odběrů.



4.3 Vyšetření jednotlivých parametrů

V tabulce č. 1 jsou uvedeny celkové počty vyšetření jednotlivých parametrů funkce štítné žlázy a procentuální hodnota z celkového počtu vyšetření. Jak lze vidět, nejběžnějším stanovením je parametr TSH, který zaujímá 92,8 % celkového počtu

vyšetření. Druhým nejrozšířenějším parametrem je FT₄, který tvoří 58,6 % z celku. Pro rozvedení údajů v tabulce č. 1 byla vyhotovena tabulka č. 2, která obsahuje počty veškerých parametrů provedených v jednotlivých klinikách.

Tabulka 1: Počet vyšetření parametrů štítné žlázy a jejich procentuální hodnota. Tabulka udává počty vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy a jejich vyjádření v procentech vzhledem k celkovému počtu 44 415 vyšetření.

Parametr	Počet vyšetření	% z celku
TSH	41195	92,8
FT ₄	26009	58,6
FT ₃	3870	8,7
T ₄	1963	4,4
T ₃	2170	5,1
Anti – TPO	3805	8,6
Anti – Tg	3530	7,9
Tg	406	0,9
TBG	620	1,4

Tabulka 2: Počet vyšetření parametrů štítné žlázy v jednotlivých klinikách. Tabulka udává celkové počty vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy uvedených v tabulce 1, rozdělených podle klinik, kde bylo vyšetření těchto parametrů provedeno.

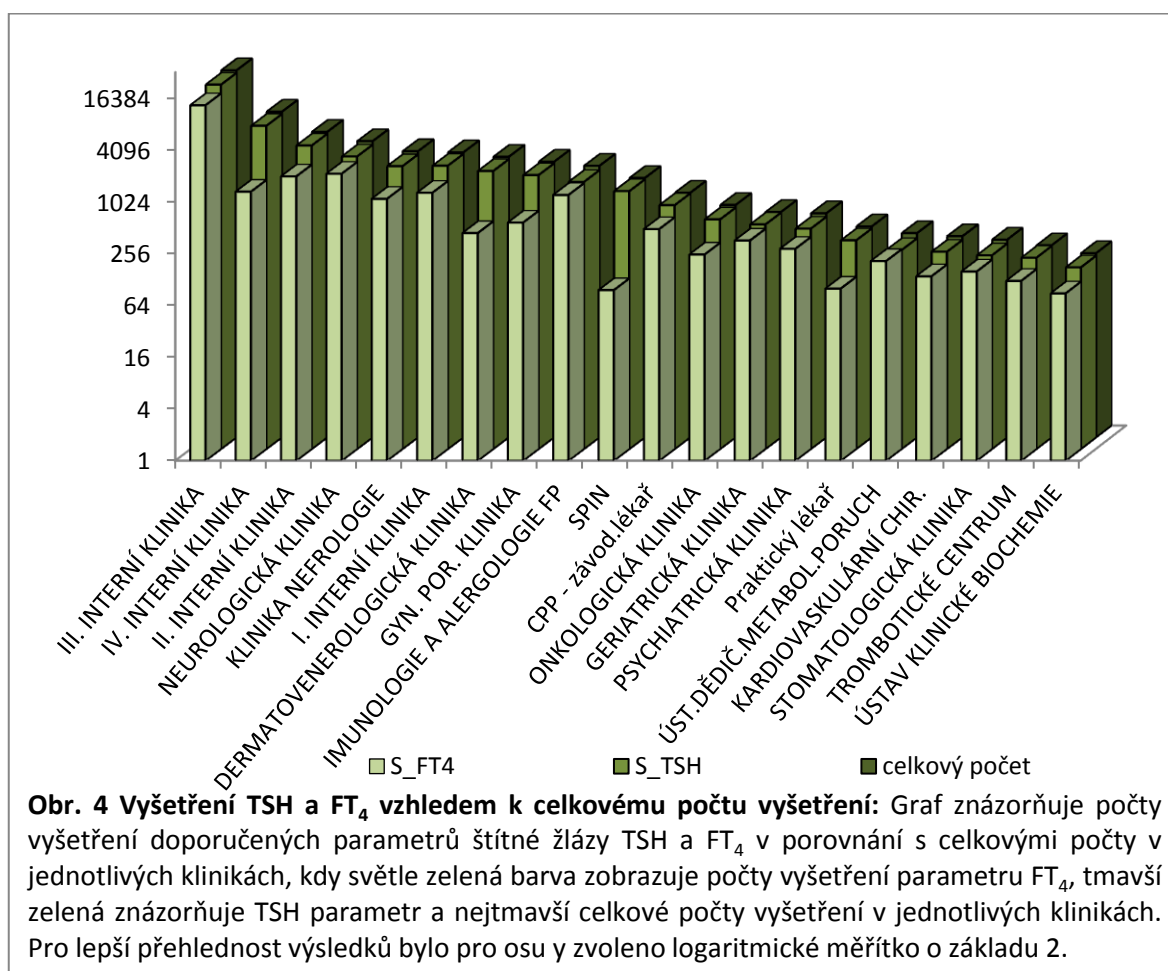
Klinika	FT3	FT4	TSH	T3	T4	Anti – TPO	Anti – Tg	TBG	TG
III. INTERNÍ KLINIKA	2158	13531	17164	251	98	1674	1600	70	138
IV. INTERNÍ KLINIKA	247	1337	5704	275	276	155	139	85	51
II. INTERNÍ KLINIKA	174	2014	3368	232	245	67	69	68	31
NEUROLOGICKÁ KLINIKA	212	2164	2512	198	267	240	248	125	48
KLINIKA NEFROLOGIE	139	1105	1936	48	41	75	61	47	32
I. INTERNÍ KLINIKA	161	1300	1961	189	194	86	84	21	15
DERMATOVENER. KLINIKA	251	442	1701	335	336	98	350	59	7
GYN. POR. KLINIKA	202	585	1525	85	98	575	184	25	9
IMUNO A ALERGOLOGIE	73	1225	1271	220	68	640	611	60	59
OSTATNÍ KLINIKY	88	817	1141	143	165	117	113	28	6
SPIN	16	96	993	14	13	9	10	4	4
CPP - závod.lékař	8	492	682	47	24	37	24	7	2
ONKOLOGICKÁ KLINIKA	85	249	466	98	105	18	23	10	1
GERIATRICKÁ KLINIKA	22	362	407	17	17	5	3	3	1
PSYCHIATRICKÁ KLINIKA	34	290	364	18	16	9	11	8	2

4.3.1 TSH, FT₃, FT₄, T₃ a T₄

Společné vyšetření parametrů TSH, FT₃, FT₄, T₃ a T₄ nemá žádný význam. Základním parametrem pro vyšetření funkce štítné žlázy je TSH, další používaný parametr

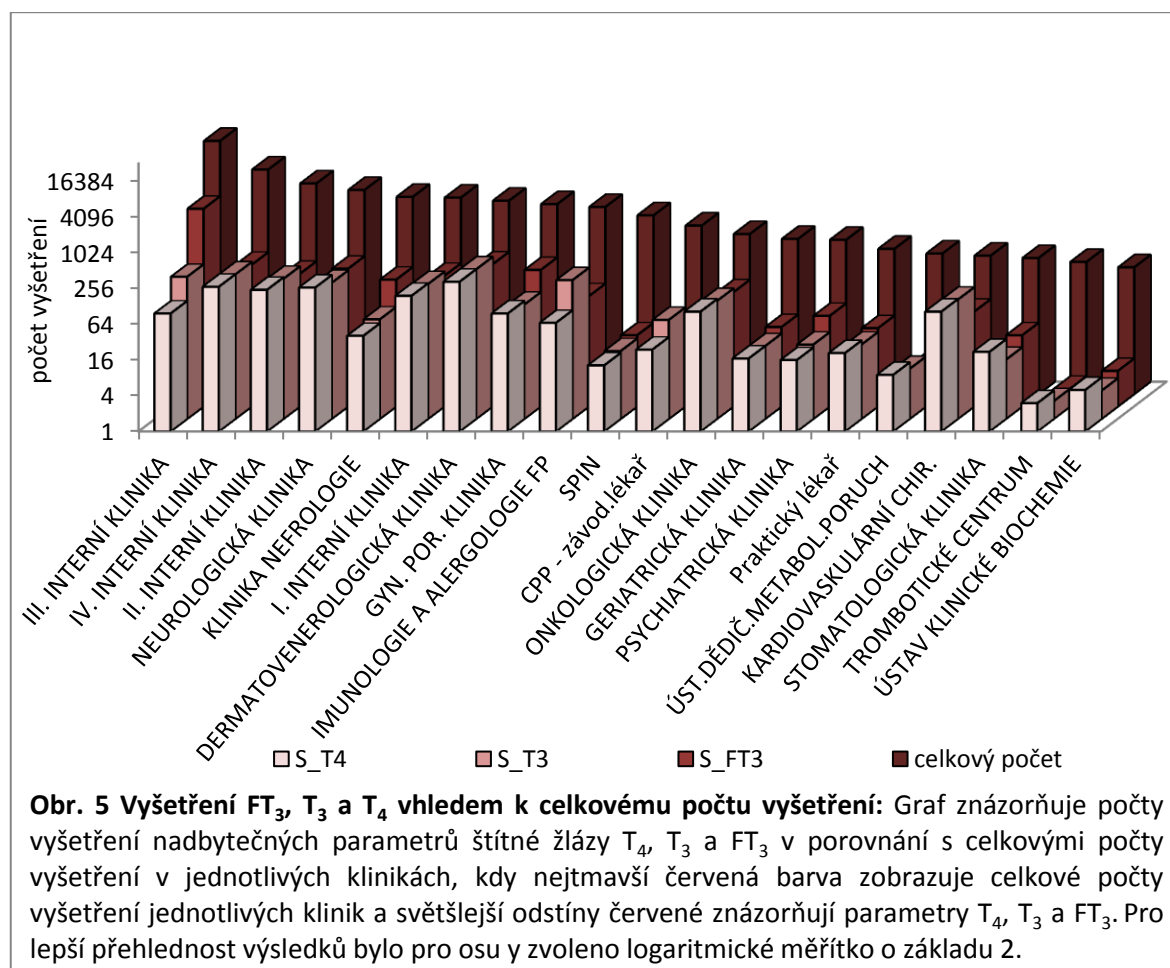
je FT₄, ostatní parametry (FT₃, T₃, T₄) jsou při základním vyšetřování nadbytečné. Následující obrázky znázorňují počty vyšetření doporučených parametrů TSH a FT₄ a nadbytečných vyšetření FT₃, T₃ a T₄ v porovnání s celkovými počty vyšetření v jednotlivých klinikách.

Na obrázku č. 4 lze vidět počty jednotlivých vyšetření parametrů TSH a FT₄ vzhledem k celkovému počtu vyšetření v jednotlivých klinikách. K sestrojení grafu bylo pro větší přehlednost použito pro osu y logaritmické měřítko se základem 2. Z grafu jasně vyplývá, že z celkových počtů vyšetření u jednotlivých klinik, tvoří většinu parametr TSH. Nejvyšší počet tohoto parametru má opět III. Interní klinika, TSH zaujímá počet 17 164 vyšetření z celkového počtu 18389 odběrů na této klinice.

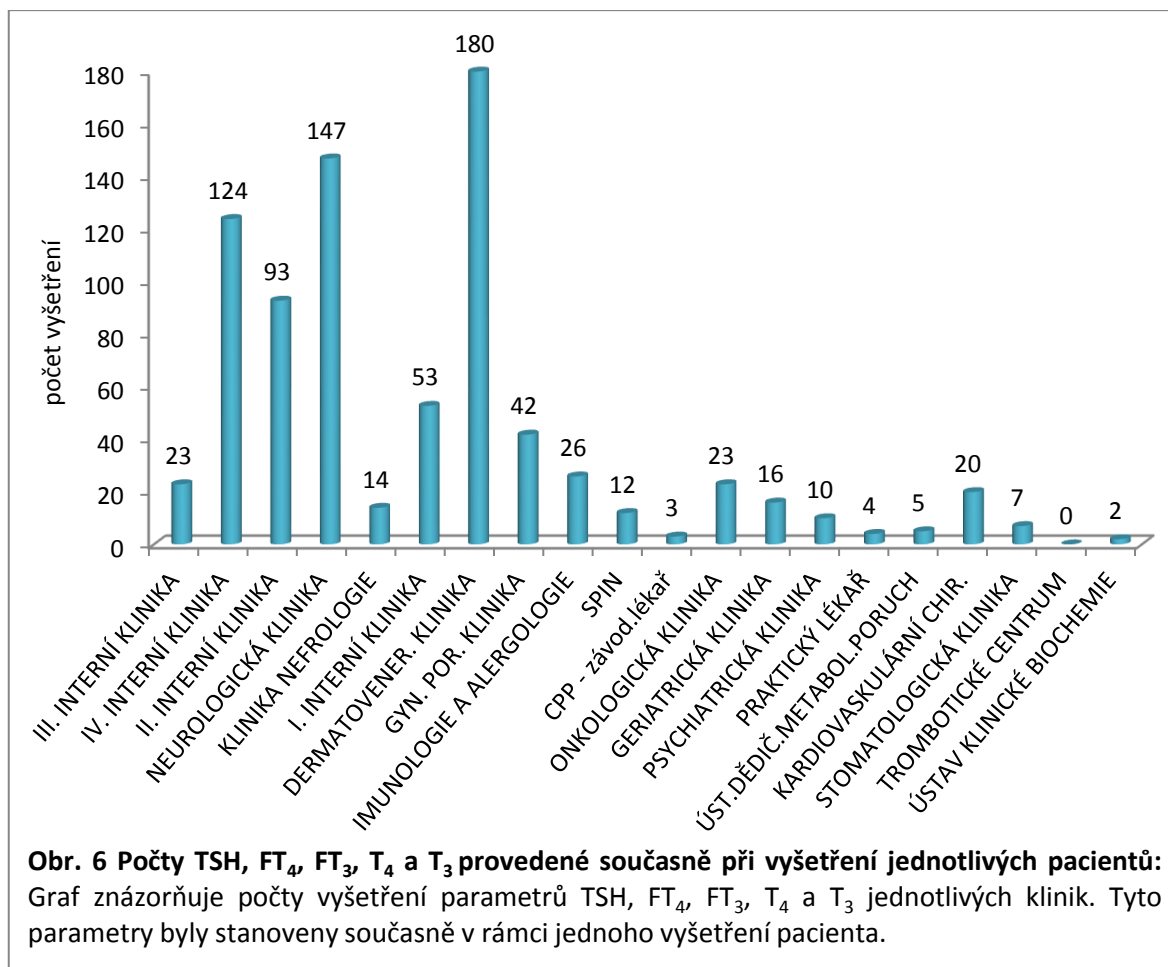


Následující obrázek č. 5 ukazuje, že stále dochází k nesprávnému objednávání parametrů funkce štítné žlázy. K sestrojení grafu bylo opět použito pro osu y logaritmické měřítko o základu 2. Z grafu je patrné, že každá z klinik požadovala alespoň několik vyšetření FT₃, T₄ a T₃, nejhůře na tom je Kardiovaskulární klinika, která z celkového počtu

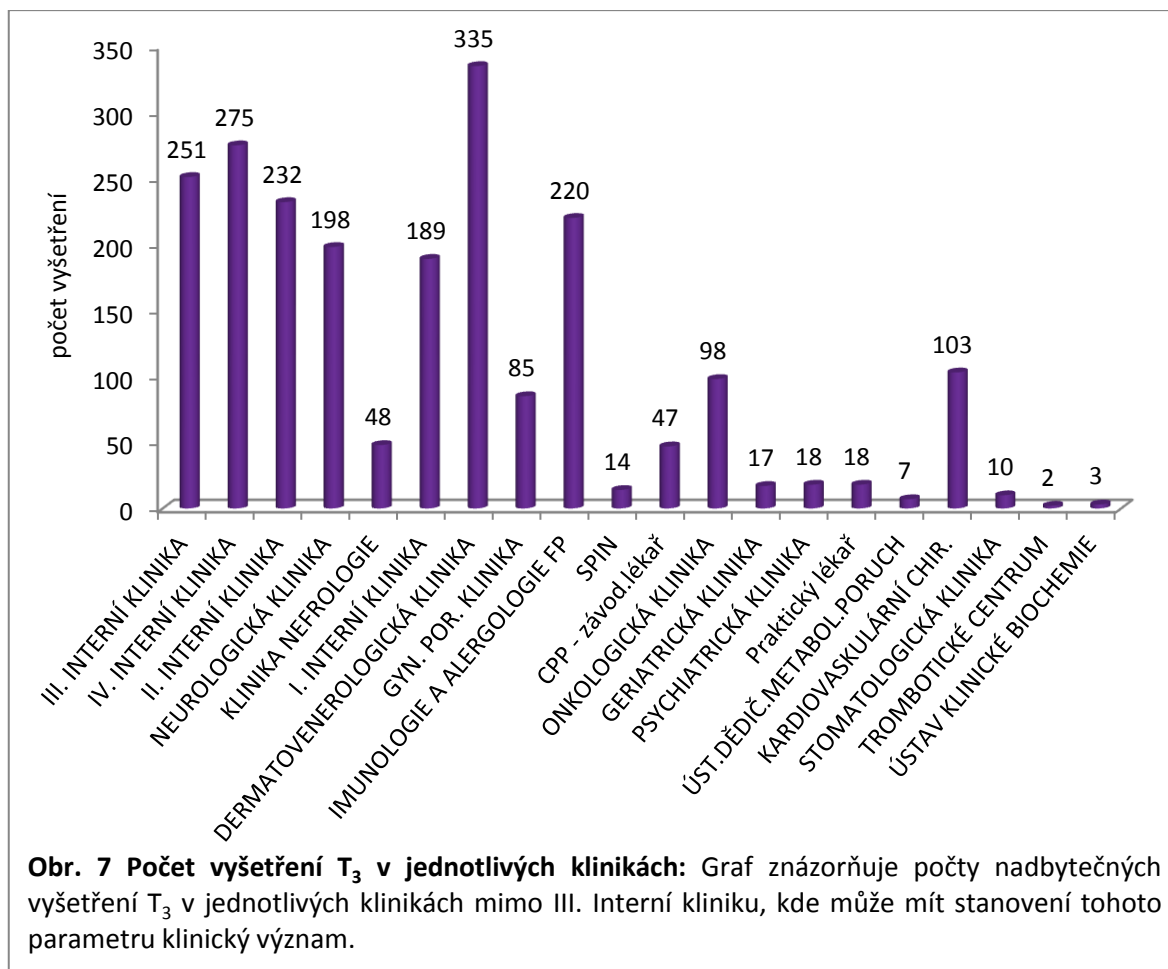
217 požadovaných vyšetření objednala hned 103 vyšetření T_3 a 105 vyšetření T_4 . Naopak mezi nejlepší by se mohla řadit III. Interní klinika, pro kterou byl parametr T_3 stanoven pouze v 251 z celkového počtu 18 389 vyšetření a parametr T_4 dokonce jen v počtu 98 vyšetření.



Obrázek č. 6 popisuje počty souboru parametrů TSH, FT_4 , FT_3 , T_4 a T_3 , které byly provedeny současně během jednoho vyšetření pacienta vzhledem k jednotlivým klinikám. V roce 2011 bylo vyšetřeno celkem 804 těchto zbytečných sad vyšetření. Z grafu je patrné, že největší podíl těchto vyšetření patří Dermatovenerologické klinice, celkem 180 vyšetření, Neurologická klinika objednala 147 takových vyšetření a IV. Interní klinika 124 vyšetření, III. Interní klinika pouze 23 těchto sad vyšetření.

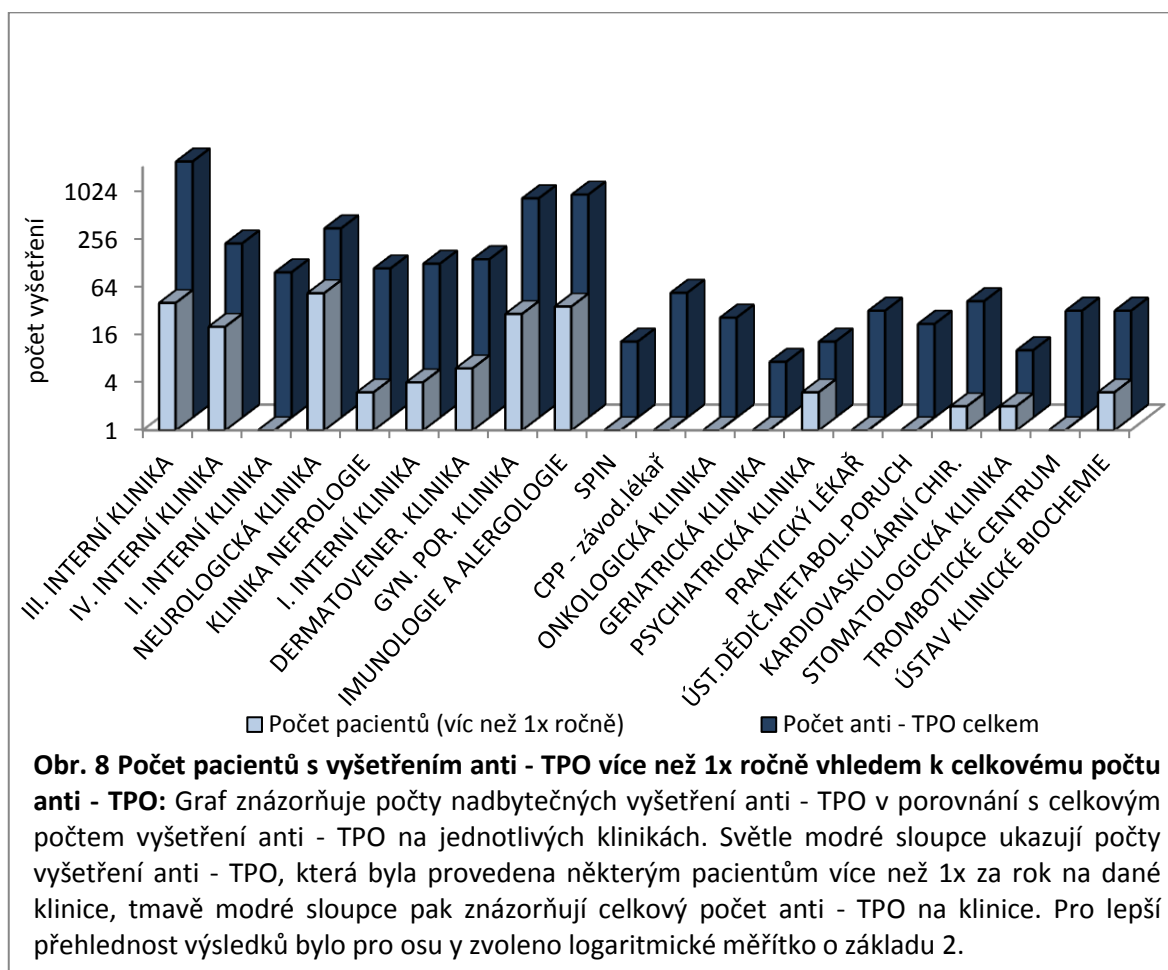


Na obrázku č. 7 lze vidět, že parametr T₃ se stále stanovuje poměrně často, za rok 2011 byl jeho celkový počet 2170 vyšetření, z toho pouze 251 vyšetření provedla III. Interní klinika. O celkem 1919 nadbytečných vyšetření se dělí všechny ostatní kliniky, přičemž nejčastěji byl parametr T₃ požadován na Dermatovenerologické klinice, 335krát z celkového počtu.

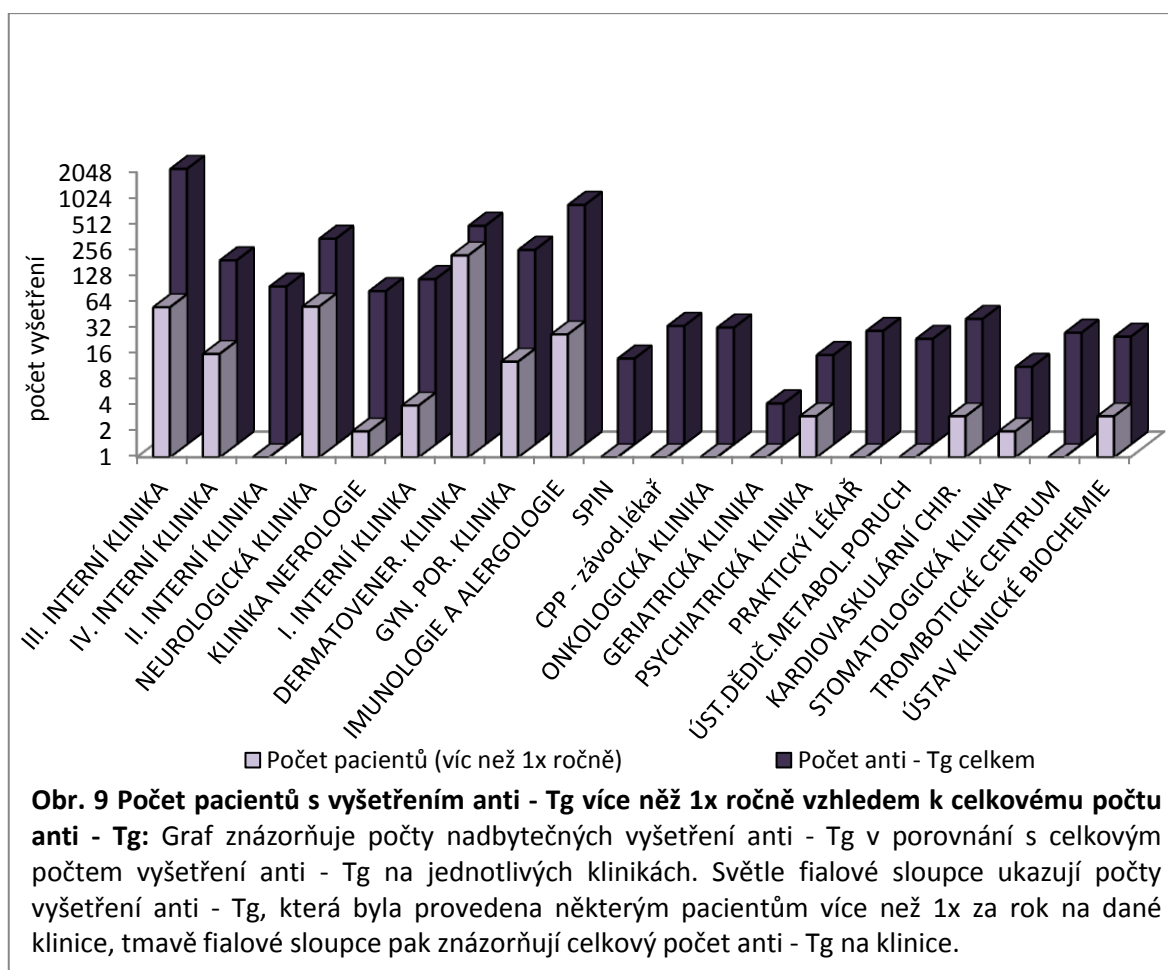


4.3.2 Protilátky anti – TPO a anti – Tg

Na obrázku č. 8 lze vidět, u kolika pacientů jednotlivých klinik bylo provedeno vyšetření protilátek anti – TPO více než 1x za rok v porovnání s celkovým počtem stanovení anti – TPO v dané klinice. Na 14 klinikách z 20 bylo provedeno vyšetření protilátek anti – TPO více než 1x ročně u jednoho pacienta. Zda bylo dodrženo doporučení pro vyšetření anti – TPO 1x za 2 roky nelze posoudit, jelikož popisovaný soubor obsahuje vyšetření pouze za 1 rok. Celkový počet vyšetření anti – TPO byl 3805, z toho bylo 203 stanovení provedených více než 1x ročně. Ovšem hned na několika klinikách došlo k vyšetření anti – TPO i více než 2x za rok, konkrétně v Neurologické klinice byl u několika pacientů počet vyšetření 5x ročně, v IV. Interní klinice byl stanoven tento parametr 4x za rok u několika pacientů a v Gynekologicko – porodnické klinice 3x. I zde bylo použito k sestrojení grafu logaritmické měřítko pro osu y o základu 2.

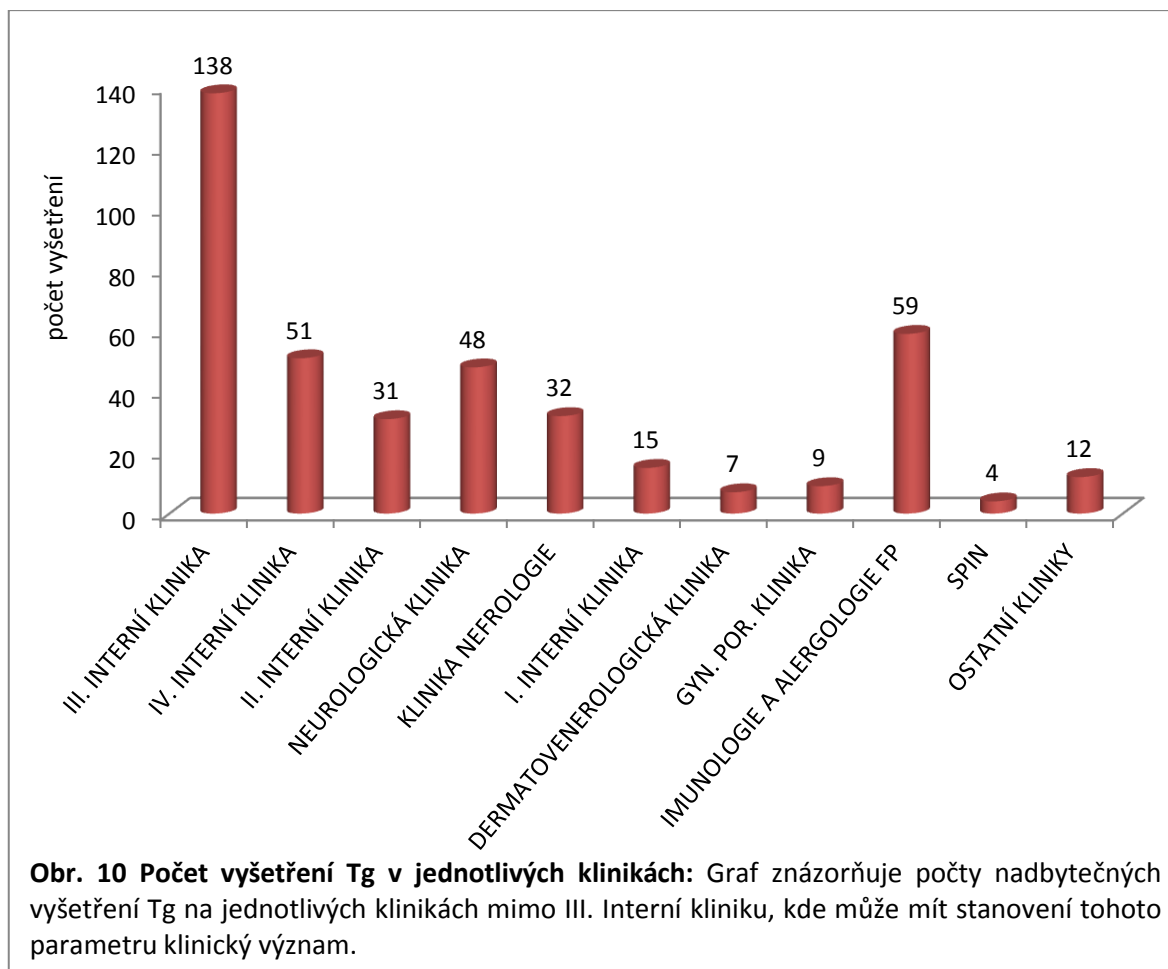


Obrázek č. 9 znázorňuje, u kolika pacientů jednotlivých klinik bylo provedeno vyšetření protilátek anti - Tg více než 1x za rok v porovnání s celkovým počtem stanovení anti - Tg v dané klinice. Na 14 klinikách z 20 bylo provedeno vyšetření protilátek anti - Tg více než 1x ročně. Stejně jako u anti - TPO nelze posoudit, zda bylo dodrženo doporučení na vyšetření anti - Tg 1x za 2 roky, jedná se o vyšetření za 1 rok. Z celkového počtu 3530 vyšetření anti - Tg bylo celkem 412 stanovení provedených více než 1x ročně. Z toho největší zastoupení z těchto 412 nadbytečných vyšetření anti - Tg má Dermatovenerologická klinika, která provedla celkem 224 nadbytečných vyšetření. Toto číslo navíc zahrnuje hned několik pacientů, u kterých bylo provedeno vyšetření anti - Tg až 11x za rok. Opět bylo použito k sestavení grafu logaritmické měřítko pro osu y.



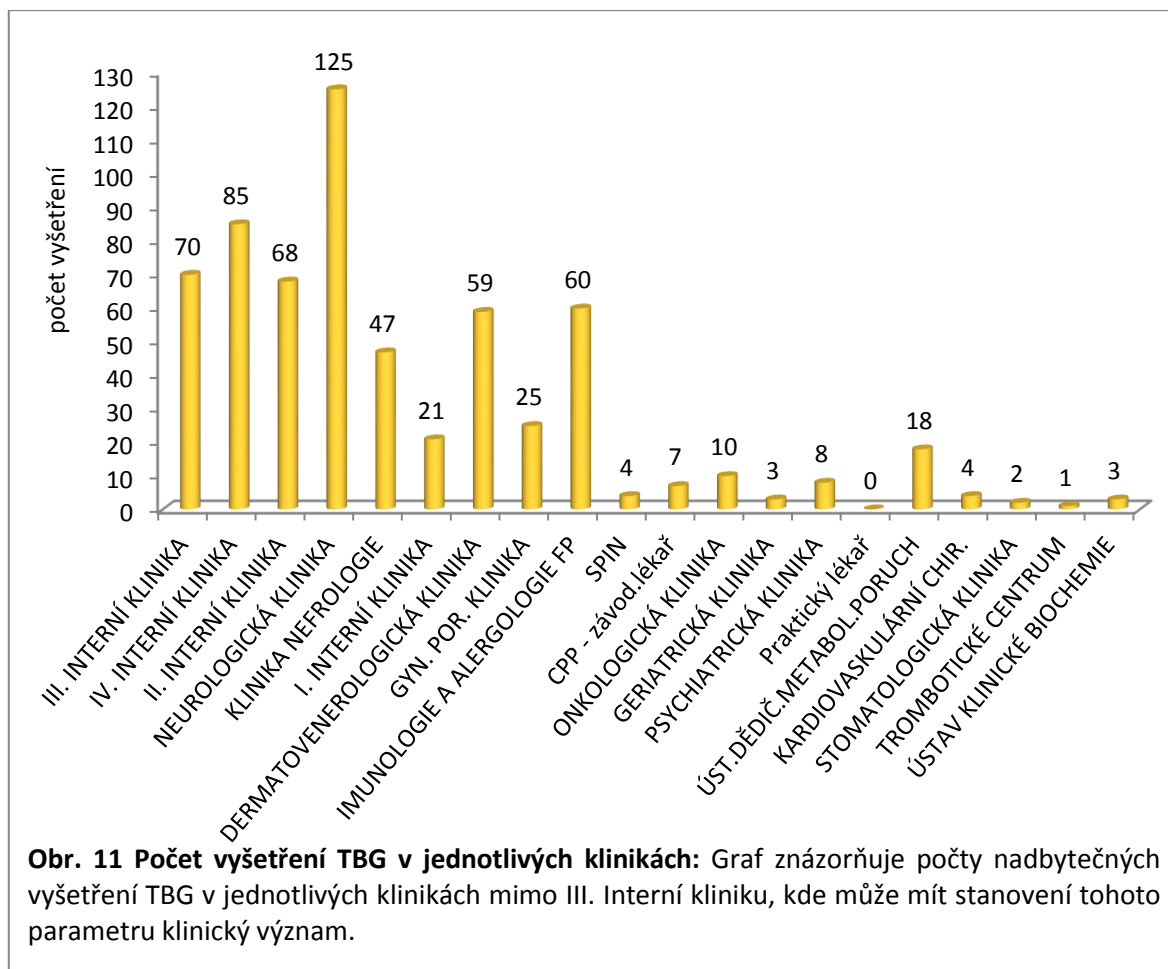
4.3.3 Tg

Na obrázku č. 10 lze vidět, že parametr Tg byl požadován nejčastěji na III. Interní klinice, 138x z celkového počtu 406 vyšetření Tg za rok 2011. O zbylých 268 vyšetření Tg se dělí 17 klinik, z nichž necelá polovina provedla vyšetření tohoto parametru pouze 1 – 2x.



4.3.4 TBG

Z obrázku č. 11 je patrné, že parametr TBG byl prováděn nejčastěji na Neurologické klinice a to v počtu 125 vyšetření z celkového počtu 620 vyšetření TBG za rok 2011.



4.4 Bodové hodnocení parametrů

V tabulce č. 3 jsou uvedeny bodová hodnocení vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy. Tyto hodnoty byly získány ze Seznamu zdravotních výkonů, vydaného ministerstvem zdravotnictví.

Tabulka 3: Bodová hodnocení jednotlivých výkonů. Tabulka udává bodová hodnocení jednotlivých parametrů štítné žlázy získaná ze Seznamu zdravotních výkonů.

Parametr	Body
TT ₃	130
FT ₃	180
TT ₄	130
FT ₄	180
TSH	173
Anti – TPO	411
Anti – Tg	393
Tg	263
TBG	236

V tabulce č. 4 jsou uvedeny celkové počty nadbytečných vyšetření pro jednotlivé parametry, jejichž součet je 6119 a následně jsou uvedena bodová hodnocení celkových počtů nadbytečných vyšetření jednotlivých parametrů, jejichž součet je 1 095 013 bodů.

Tabulka 4: Počet nadbytečných vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy a jejich bodová hodnocení. Tabulka udává celkové počty nadbytečných vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy, jejichž součet je 6119. Pro tyto hodnoty pak byly vypočteny, za použití bodů pro jednotlivé parametry z tabulky 3, celkové bodové hodnoty pro jednotlivé parametry a jejich součet činí 1 095 013 bodů.

Parametr	Počet nadbytečných vyšetření	Body celkem
T ₃	1919	249 470
FT ₃	804	144 720
T ₄	1963	255 190
Anti - TPO	203	83 433
Anti - Tg	412	161 916
Tg	268	70 484
TBG	550	129 800
	Σ	6119
		1 095 013

5. Diskuze

Problematika při objednávání zbytečných vyšetření praktickými lékaři v České republice a s tím spojené ušetření množství peněz, které by nemocnice mohly využít v jiné oblasti, je v dnešní době velmi diskutované téma. Odborné společnosti proto vydávají Doporučení, která mají lékařům usnadnit práci při výběru správných parametrů pro vyšetření.

V této práci se hodnotí nadbytečné vyšetřování parametrů funkce štítné žlázy, kterými jsou TSH, FT₄, FT₃, T₄, T₃, anti – TPO, anti – Tg, Tg a TBG. Tyto parametry byly vzhledem k Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy (viz. kap. 1.3) rozděleny do 5 skupin, v nichž po vyhodnocení byly získány počty nadbytečných vyšetření daných parametrů, které pak sloužily k ekonomické rozvaze. Bylo nutné zobecnit, že III. Interní klinika, která se zabývá endokrinologií a metabolismem může jako jediná vyšetřovat všechny parametry funkce štítné žlázy, ostatní kliniky nejsou specializované na endokrinologii a mnohé parametry se u nich tedy považují za nadbytečná vyšetření. Všechny výsledky byly pak porovnávány mezi III. Interní klinikou a ostatními klinikami.

V první skupině je vyšetřování parametru T₃, který je vhodný pouze u pacientů III. Interní kliniky, pro ostatní kliniky je nadbytečný, druhou skupinu tvoří vyšetřování parametrů TSH, FT₃, FT₄, T₃ a T₄ současně, kdy TSH a FT₄ jsou doporučené parametry a FT₃, T₃ a T₄ jsou nadbytečné, ve třetí skupině jsou protilátky anti – TPO a anti – Tg, u kterých je doporučeno vyšetření každého pacienta maximálně 1x ročně, každé další vyšetření je nadbytečné, ve čtvrté skupině se nachází parametr Tg a v páté skupině TBG, přičemž u těchto dvou parametrů je stejně jako u T₃ doporučeno vyšetření pouze pro III. Interní kliniku.

Celkový počet vyšetření parametrů štítné žlázy za rok 2011 je 44 415. Jak se dalo očekávat, největší podíl má III. Interní klinika, protože se specificky zabývá endokrinologií a metabolismem a je tedy nejčastějším objednavatelem těchto parametrů. Ve srovnání s ostatními klinikami zaujímá 41,4 % z celkového počtu vyšetření (18 389 vyšetření). IV. Interní klinika, která je druhá v počtu objednaných vyšetření má jen třetinové množství vyšetření, 13,7 % z celku (6070 vyšetření).

5.1 TSH, FT₃, FT₄, T₃ a T₄

Při vyšetřování parametrů štítné žlázy bývá prvním testem stanovení hladiny TSH. Teprve při jeho nálezů mimo referenční meze se stanoví FT₄, popřípadě FT₃. Ke sledování hladin periferních hormonů štítné žlázy je doporučeno používat výhradně stanovení FT₄ resp. FT₃, vyšetřování celkových T₄ a T₃ jako tradiční metody, se dnes již nedoporučuje vyšetřovat a už vůbec ne současně s FT₄ resp. FT₃. [14]

Z celkového počtu vyšetření tvoří parametr TSH 41 195 položek, což je 92,8 %. Rozdělení mezi klinikami je rovnoměrné, parametr TSH tvoří v jednotlivých klinikách 87 – 98 % z celkového počtu vyšetření. Z toho byl v 38,3 % případů stanoven samostatně. Dalo by se tedy říct, že základní pravidlo při vyšetřování funkce štítné žlázy bylo dodrženo a parametr TSH byl testem první volby.

Následujícím vyšetřením při diagnostice poruchy funkce štítné žlázy po stanovení TSH bývá FT₄, který byl vyšetřen v počtu 26 009 vyšetření, což je 58,6 % z celkového počtu vyšetření. Samostatně byl volen pouze v 2,8 % případů, často byl totiž volen zároveň s parametrem TSH. Z celkového počtu to bylo právě 18 927 vyšetření v kombinaci s parametrem TSH, tedy 72,7 % a zbylých 6360 vyšetření FT₄ tedy bylo použito v nesprávné či nadbytečné kombinaci s jinými parametry.

Při podezření na hypertyreózu se používá po primárním vyšetření TSH stanovení parametru FT₃, který byl vyšetřen v 3870 případech, což je 8,7 % z celkového počtu vyšetření. Samostatně byl volen pouze v 1,1 % vyšetření. Protože však stanovení tohoto parametru nemá v jiných vyšetřeních význam, bylo tedy celých 3826 vyšetření použito v nesprávné kombinaci s ostatními parametry.

Stanovení T₄ by se nemělo používat nikdy, a to jak samostatně tak v jakékoli kombinaci s jinými parametry. Za nesprávná či nadbytečná vyšetření lze tedy považovat veškerá stanovení parametru T₄, jejichž celkový počet je 1963, což je 4,4 % z celkového počtu vyšetření.

Pro parametr T₃ je to podobné jako pro T₄, stanovení T₃ je v běžné praxi vyšetřování funkce štítné žlázy bezcenné, pouze pro III. Interní kliniku může mít při specializovaném vyšetření klinický význam. Celkem byl stanoven tento parametr 2170x, což je 5,1 % z celkového počtu vyšetření a III. Interní klinika zaujímá pouze 11,6 % z celkového počtu T₃, zbylých 1919 vyšetření T₃ byl tedy nadbytečný počet. Při počtu 130 bodů za jedno vyšetření T₃ je výsledná hodnota za 1919 nadbytečných vyšetření 249 470

bodů. Parametr T_3 tvoří tedy 22,8 % z celkového počtu 1 095 013 bodů.

Největší chybou ovšem je současné vyšetření těchto parametrů během jednoho odběru. Doporučení je kombinace parametrů TSH a FT_4 , každý další přidaný parametr je nadbytečný. Ačkoli byla tato kombinace parametrů provedena jen 804x, což je pouhých 1,8 % z celkového počtu 44 415 vyšetření, je nutné uvážit to, že jeden odběr obsahuje 3 nadbytečné parametry a výsledný počet vyšetření se tedy ztrojnásobí, což se už značně promítne při ekonomické rozvaze, kdy při bodovém hodnocení pro jednotlivé parametry (viz. tab. 3) náleží jednomu odběru se 3 nadbytečnými parametry 440 bodů a při počtu 804 vyšetření je celková hodnota 353 760 bodů, což už není zanedbatelné a tedy i počet 804 nesprávných vyšetření stojí za zmínku.

5.2 Anti – TPO a anti – Tg

Vyšetření autoprotilátek patří vedle stanovení TSH a FT_4 k nejdůležitějším diagnostickým parametrům. Vyšetření anti – TPO a anti – Tg je indikováno při podezření na tyreopatii a kontrolní vyšetření hladin těchto protilátek se neprovádí častěji než 1x za 2 roky a u vysoce rizikových pacientů 1x ročně. U těhotných žen se pak provádí vyšetření anti – TPO společně s TSH a eventuálně FT_4 za začátku gravidity, také u pacientek s poruchou fertility se provádí stanovení anti – TPO společně s TSH. [14, 18]

Parametr anti – TPO byl stanoven celkem 3805x, což je 8,6 % z celkového počtu vyšetření za rok 2011. Jelikož popisovaný soubor obsahuje vyšetření parametrů funkce štítné žlázy jen za 1 rok, není možné posoudit interval vyšetření protilátek 1x za 2 roky, ovšem lze zobecnit doporučení, že by protilátky anti – TPO neměly být vyšetřovány více než 1x ročně. Těchto nadbytečných vyšetření bylo v roce 2011 provedeno celkem 203, což je 5,3 % z celkového počtu vyšetření anti – TPO, přičemž III. Interní klinika se na tom podílela 2,4 % z celkového počtu 1674 vyšetření anti – TPO na této klinice a o zbývajících 163 vyšetření se podělilo dalších 13 klinik, přičemž v Gynekologicko – porodnické klinice bylo hned u několika pacientů vyšetřeno anti – TPO 3x za rok, ve IV. Interní klinice 4x ročně a v Neurologické klinice dokonce 5x. Na Gynekologicko – porodnické klinice je lékařům doporučováno vyšetřit protilátky anti – TPO společně s TSH pacientkám s diagnózou neplodnosti. Z celkového množství 660 vyšetření neplodných pacientek bylo provedeno stanovení anti – TPO s TSH v 302 případech a toto doporučení tedy bylo dodrženo je ve 45,8 %. Při ekonomickém posouzení je nutné podotknout, že parametru anti

– TPO náleží 411 bodů, což je mezi parametry funkce štítné žlázy nejvyšší počet bodů, tudíž i pouhých 203 nadbytečných vyšetření má významnou roli v šetření peněz na zbytečných vyšetřeních funkce štítné žlázy. Z celkového počtu 1 095 013 bodů tvoří protilátky anti – TPO dohromady 7,6 %.

U parametru anti – Tg platí podobná doporučení jako u anti – TPO, tedy nepřekročit u vyšetření anti – Tg hranici 1x ročně. Z počtu 3530 vyšetření anti – Tg, což odpovídá 7,9 % z celkového množství vyšetření bylo provedeno 412 vyšetření více než 1x za rok, což je dvojnásobná hodnota oproti nadbytečným anti – TPO vyšetřením a odpovídá 11,7 % z celkového počtu vyšetření anti – Tg. III. Interna provedla 3,5 % ze svého celkového počtu 1600 vyšetření anti – Tg a o zbylých 356 vyšetření se podělilo dalších 13 klinik, z nichž největší zastoupení měla Dermatovenerologická klinika s počtem 224 nadbytečných vyšetření. Číslo je natolik vysoké, protože u několika pacientů této kliniky byly stanoveny protilátky anti – Tg dokonce až 11x za rok, na Dermatovenerologické klinice tedy nebylo v žádném případě dodrženo doporučení. Při bodovém hodnocení 393 bodů za jedno vyšetření anti – Tg tvoří z celkového počtu 1 095 013 bodů tyto protilátky dohromady 14,8 %.

5.3 Tg

Tg není přínosný parametr pro základní diagnostiku funkčních tyreopatií, používá se výhradně jako nádorový marker pro karcinom štítné žlázy. Parametr Tg má tedy určitý klinický význam pouze pro III. Interní kliniku [14]. Toto doporučení kliniky s velké části dodržují, jelikož parametr Tg zaujímá 406 vyšetření, což je 0,9 % z celkového počtu 44 415 vyšetření a na III. Interní klinice byl tento parametr vyšetřen nejčastěji a to celkem 138x, o zbylých 268 nadbytečných vyšetření se dělí 17 klinik, z nichž celkem 8 klinik stanovilo Tg pouze 1 – 2x. Při počtu 263 za jedno vyšetření Tg je výsledná hodnota za 268 zbytečných vyšetření 70 484 bodů. Parametr Tg zaujímá pouhých 6,4 % z celkového počtu 1 095 013 bodů a má tedy i při vyšším počtu bodů za jedno vyšetření nejmenší podíl na výsledné hodnotě bodů.

5.4 TBG

Pro TBG platí stejná pravidla jako pro Tg, jeho stanovení může mít určitý klinický význam pouze pro III. Interní kliniku, u ostatních oddělení je jeho stanovení bezvýznamné [14]. TBG byl stanoven celkem 620x, což je 1,4 % z celkového počtu vyšetření, přičemž III. Interní klinika zaujímá 11,3 % z celkového počtu vyšetření parametru TBG, avšak nejčastěji bylo stanovení TBG prováděno v Neurologické klinice a to v počtu 125 vyšetření. Při počtu 236 bodů za jedno vyšetření TBG je výsledná hodnota zbylých a nadbytečných 550 vyšetření celkem 129 800 a to je 11,9 % z celkového počtu bodů.

6. Závěr

Důkladným posouzením všech objednávaných vyšetření parametrů funkce štítné žlázy ve VFN v roce 2011 bylo zjištěno, že mnoho lékařů v dnešní době nedodržuje Doporučení vydaná odbornými společnostmi. Stále se objednávají analýzy zbytečných parametrů, které jsou dnes považovány za obsolentní nebo by je měly vyšetřovat pouze endokrinologické specializované kliniky při diagnostice vzácných onemocnění. Mezi nadbytečné parametry vyšetřování funkce štítné žlázy se podle Doporučení řadí veškerá stanovení a T₄, T₃, Tg a TBG požadovaná jakýmkoliv jiným oddělením, než je ve VFN III. Interní klinika a také protilátky anti – TPO a anti – Tg stanovené více než 1x ročně u jednotlivých pacientů. Statisticky zpracovaný soubor dat obsahoval 44 415 vyšetření a z toho bylo nadbytečných 6119 vyšetření. Závěrem tedy je, že celkem 13,8 % vyšetření štítné žlázy bylo objednáno lékaři VFN zbytečně.

Tento výsledek byl následně použit k ekonomické rozvaze úspor pro nemocnici. V seznamu zdravotních výkonů, vydaném Ministerstvem zdravotnictví, byly vyhledány počty bodů pro jednotlivé parametry štítné žlázy a poté z nich byla spočtena výsledná hodnota 1 095 013 bodů za nadbytečných 6119 vyšetření.

Závěrem předkládané práce tedy je, že ve VFN v Praze bylo možné za rok 2011 ušetřit na vyšetřování parametrů funkce štítné žlázy celkem 1 095 013 bodů.

Seznam použité literatury

1. Límanová, Z.: *Trendy soudobé endokrinologie 2 : Štítná žláza*. Praha, Galén 2006.
2. Pokorný, J.: *Přehled fyziologie člověka I. díl*. Praha, Karolinum 2001.
3. Guyton, A. C.: Thyroid metabolic hormones. In: *Textbook of medical physiology*. Guyton, A. C., Hall, J. E. (Ed.). 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2011, p. 907-920.
4. Zamrazil, V.: Jodový deficit. In: *Aktuální endokrinologie: Vybrané kapitoly ze současné aktuální problematiky endokrinologie*. Stárka, L. (Ed.). Praha: Maxdorf, 1999, p. 366-391.
5. Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil, V.: *Nemoci štítné žlázy: Diagnostika a terapie*. Praha, Galén 1995.
6. Gogakos, A. I., Bassett, J. H. D., Williams, G. R.: Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **503**:1, p. 129-136 (2010)
7. Hanč, O., Pádr, Z.: *Hormony – Úvod do jejich chemie a biologie*. 2. vyd. Praha, Academia 1982.
8. Marešová, D.: Periferní žlázy řízené hypotalamo – hypofyzární osou. In: *Lékařská fyziologie*. Kittnar, O. a kol. (Ed.). Praha: Grada Publishing, a.s., 2011, p. 512-516.
9. Ganong, W. F.: The thyroid gland. In: *Review of medical physiology*. Ganong, W. F. (Ed.). 22nd ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2005, p. 317-332.
10. Zima, T.: *Laboratorní diagnostika*. Praha, Galén 2002.
11. Spät, A.: Endocrine system. In: *Lecture notes: Human physiology*. Petersen, Ole H. (Ed.). 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2007, p. 239-289.
12. Němec, J., Zamrazil, V.: Štítná žláza. In: *Základy klinické endokrinologie*. Stárka, L.,

- Zamrazil, V. a kol. (Ed.). 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2005, p. 81-108.
13. Greenspan, F. S., Baxter, J. D., Schreiber, V.: *Základní a klinická endokrinologie*. 1. čes. vyd. Praha, H+H 2003.
14. Límanová, Z., Pikner, R., Springer, D.: Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy. *Klinická biochemie a metabolismus* **19**:40, p. 48-61 (2010).
15. Trojan, S.: Hormony. In: *Atlas patofyziologie člověka*. Silbernagl, S., Lang, F. (Ed.). Praha: , p. 256-297.
16. Stárka, L.: *Endokrinologie*. Praha, Triton 2010.
17. Springer, D.: Vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství a stanovení referenčních intervalů užívaných laboratorních tyroidálních markerů. Dizertační práce 1. lékařská fakulta UK v Praze, Praha, 2009.
18. Límanová, Z.: Šedá eminence v medicíně – štítná žláza: 2. část. *Časopis lékařů českých* **148**:3, p. 124-128 (2009).