

2. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет. Санкт-Петербург, 2003
3. Botnaru V. Dislipidemiile: ghid de practică medicală. Chișinău, 2004.
4. Buzzetti R., Di Petro S., Giaccari A., Petrone A., Locatelli M., Suraci C., Capizzi M., Apri ML., bazzigaluppi E., Dotta F., Bosi E. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*, April 2007, vol. 30, № 4, p.932-938.
5. Caixas A., Ordonez-Llanos J., de Leiva A., Payes A., Homs R., Perez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997; 46:1207-1213.
6. Davis T., Zimmet P., Davis W., Bruce D. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Med*, 2000, vol. 17, p. 667-674.
7. Gottsater A., Ahmed M., Lilja B., Fernlund P., Sundkvist G. Islet cell antibodies at diagnosis, but not leanness, relate to a better cardiovascular risk factor profile 5 years after diagnosis of NIDDM. *Diabetes Care*, 1996, vol. 19, p. 60-63.
8. Grundy S.M. Is lowering low-density lipoprotein an effective strategy to reduce cardiac risk? Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation* 2008, 117: 569-573.
9. Hosszufalusi N., Vatay A., Rajczy K., Prohaszka Z., Pozsonyi E., Hotvath L., Grosz A. et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, № 2, p. 452- 457.
10. Isomaa B., Almgren P., Henricsson M., Taskinen M., Tuomi T., Groop L., Sarelin L. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*, 1999, vol. 22, p. 1347-1353.
11. Kaukua J., Turpeinen A., Uusitupa M., Niskanen L. Clustering of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: prognostic significance and tracking. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3:17-23.
12. Poirier P., Després J.P. Lipid disorders in diabetes. In: Textbook of diabetes. Pickup J.C., Williams G. (eds), Blackwell Science, Oxford, 2003:54.1-54.21.
13. Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B., Miettinen A et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 1999, vol. 48, p. 150-157.

HIPOTIROIDIA SUBCLINICĂ – ASPECTE CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC

Ana Vîrtosu, Zinaida Anestiadi, Zinaida Alexa, Dumitru Harea, Lorina Vudu

Catedra endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Subclinical hypothyroidism – clinical and diagnostics aspects

Subclinical hypothyroidism is characterized by increased serum TSH concentrations associated with normal levels of circulating total and free thyroxine (fT4). The clinical significance of subclinical hypothyroidism is much debated. Subclinical hypothyroidism can have repercussions on the cardiovascular system and other organs and systems. The purpose of this study is to evaluate the clinical and therapeutical significance of the subclinical hypothyroidism.

Rezumat

Hipotiroidia subclinică reprezintă majorarea TSH-lui plasmatic asociată cu nivel plasmatic normal a T4 total și fT4. Semnificația clinică a acestei patologii rămîne subiect

controversat. Hipotiroidia subclinică se asociază cu risc înalt cardio-vascular și de afectare a altor organe și sisteme. Scopul acestei lucrări este evaluarea semnificației clinice și terapeutice a hipotiroidiei subclinice.

Actualitatea temei

Hipotiroidia subclinică, caracterizată prin majorarea izolată a TSH-lui plasmatic, rămîne un subiect controversat prin consecințele clinice organice și biologice, riscul înalt de progresie către hipotiroidia manifestă, alterarea calității vieții și beneficiul programelor de screening și tratament.

Prevalența hipotiroidiei subclinice este de 4 – 10% la populația adultă, fiind estimată la 8% la femei și 4% la bărbați. O creștere netă a prevalenței se remarcă la femei peste 60 ani (20%) și la persoanele cu antecedente tiroidiene sau care au administrat medicamente cu potențial tireotoxic (Amiodaronă, Litiu, Interferon ș.a.). [1,2,3].

Rata anuală de progresie a hipotiroidiei subclinice spre hipotiroidie clinic manifestă este 2 – 5%, fiind esențială identificarea persoanelor din grupele cu risc de progresie. Prezența anticorpilor AntiTPO și nivelul inițial înalt a TSH sunt doi factori importanți de prognostic negativ, cu risc de evoluție către hipotiroidia manifestă.[2]

Meta-analize recente au demonstrat asocierea hipotiroidiei subclinice cu creșterea riscului de boli coronariene, impactul asupra endoteliului și accelerarea dezvoltării aterosclerozei, prin anomalii a metabolismului lipidic și alterarea coagulabilității. Hipotiroidia subclinică se asociază cu disfuncții psihiatrice, ca depresia refractară și tulburări cognitive.[4]

Tratamentul hipotiroidiei subclinice suscită controverse. Inițierea tratamentului presupune confirmarea diagnosticului cu prezența FT4 normal și TSH majorat și excluderea altor cauze de majorare a TSH-lui.

Frecvența mare a hipotiroidiei subclinice în populația generală, evoluția progresivă spre hipotiroidia manifestă și riscul aterosclerotic cardio-vascular demonstrează importanța patologiei și impactul medico-social.

Scopul lucrării constă în evaluarea semnificației clinice și terapeutice a hipotiroidiei subclinice.

Rezultate și discuții

Hipotiroidia subclinică este definită prin majorarea TSH peste 4 mU/l confirmată prin dozare repetată peste 1 lună și nivel normal a FT4 cu sau fără manifestări clinice de hipotiroidie. Definiția nu specifică limita superioară a nivelului TSH-lui. Grupurile de experți în domeniu divizează pacienții cu hipotiroidie subclinică în două categorii: creșterea moderată a TSH (4,5 – 10 mU/l) și creșterea importantă a TSH (> 10 mU/l) [2, 3, 5].

Prognosticul hipotiroidiei subclinice depinde de evoluția îndelungată a afecțiunii (cu risc mai mare de afectare cardio-vasculară și aterosclerotică), tratamentul de substituție administrat adecvat și de dezvoltarea complicațiilor.

Răspîndirea hipotiroidiei subclinice este dependentă de vîrstă și sex, mai frecventă fiind la femeile vîrstnice.

Este dificilă diferențierea între hipotiroidia subclinică și alte disfuncții tiroidiene tranzitorii asociate cu majorarea TSH. Doar hipotiroidia subclinică persistentă și progresivă este considerată stadiu precoce a unei afecțiuni tiroidiene. Diagnosticul hipotiroidiei subclinice poate fi verificat prin reevaluarea TSH-lui plasmatic peste 6 sau 12 luni [3].

Diagnosticul include obligator excluderea altor cauze de creștere a TSH: creșterea tranzitorie a TSH după o tiroidită subacută și postpartum; erori de laborator (prezența anticorpilor heterofili); întreruperea tratamentului cu hormoni tiroidieni la pacienții eutiroidieni; pacienții necomplianți la tratamentul de substituție; boli renale severe; insuficiența corticosuprarenaliană primară netratată; adenom hipofizar tireotrop; rezistența hipofizară la hormoni tiroidieni [3, 6].

Etiologia hipotiroidiei subclinice este aceeași ca și în cazul hipotiroidiei manifeste, mai frecvente fiind tiroidita cronică autoimună, radioiodterapia sau tratamentul chirurgical tiroidian, tratamentul inadecvat a hipotiroidiei manifeste, excesul de iod și unele medicamente (Amiodarona, Interferon). De asemenea sarcina se asociază cu risc înalt de agravare sau de dezvoltare a unei hipotiroidii. [5] Astfel, în cadrul investigațiilor pentru stabilirea diagnosticului de hipotiroidie subclinică se vor doza obligator și AntiTPO.

Manifestările clinice ale hipotiroidiei subclinice sunt nespecifice, dar, în ansamblu și prin persistență în timp, influențează calitatea vieții. De obicei, manifestările clinice sunt depistate retrospectiv, după stabilirea diagnosticului prin metoda paraclinică (dozarea TSH). 25 – 50% din pacienți prezintă manifestări clinice moderat exprimate.

Evoluția către hipotiroidia manifestă a fost demonstrată în studii randomizate, rata de progresie fiind mai mare în cazul asocierii AntiTPO și proporțională cu nivelul inițial înalt a TSH [3, 5].

Consecințele cardio-vasculare includ: disfuncție diastolică cu relaxare miocardică încetinită și deficit de umplere ventriculară, creșterea rezistenței vasculare periferice, a rigidității arteriale și disfuncție endotelială, factori de prognostic negativi, asociați cu morbiditate și mortalitate înaltă. [3] Aceste modificări sunt reversibile sub tratament hormonal.

Relația între hipotiroidia subclinică și modificările profilului lipidic este controversată, unii autori considerând această entitate ca avînd un risc aterogen înalt independent de anomaliile lipidice[5].

Manifestările neuro-musculare sunt inconstante și contradictorii, fiind mai frecvent înregistrate la o valoare a TSH peste 10 mU/l [2].

Efecte asupra sistemului osos nu au fost înregistrate.

Unii autori sugerează asocierea cu sindromul metabolic, diabetul zaharat tip 2.

Managementul hipotiroidiei subclinice, conform OMS, include dozarea TSH ca prim pas în evaluarea funcției tiroidiene și ulterior a fT4, fT3 și AntiTPO pentru diagnosticul diferențial al afecțiunilor endocrine (*figura 1*) [1]. Diagnosticul de hipotiroidie subclinică presupune diagnosticul biologic și identificarea cauzei hipotiroidiei. Criteriul de diagnostic a hipotiroidiei subclinice constituie majorarea TSH-lui plasmatic în asociere cu nivel normal a fT4.

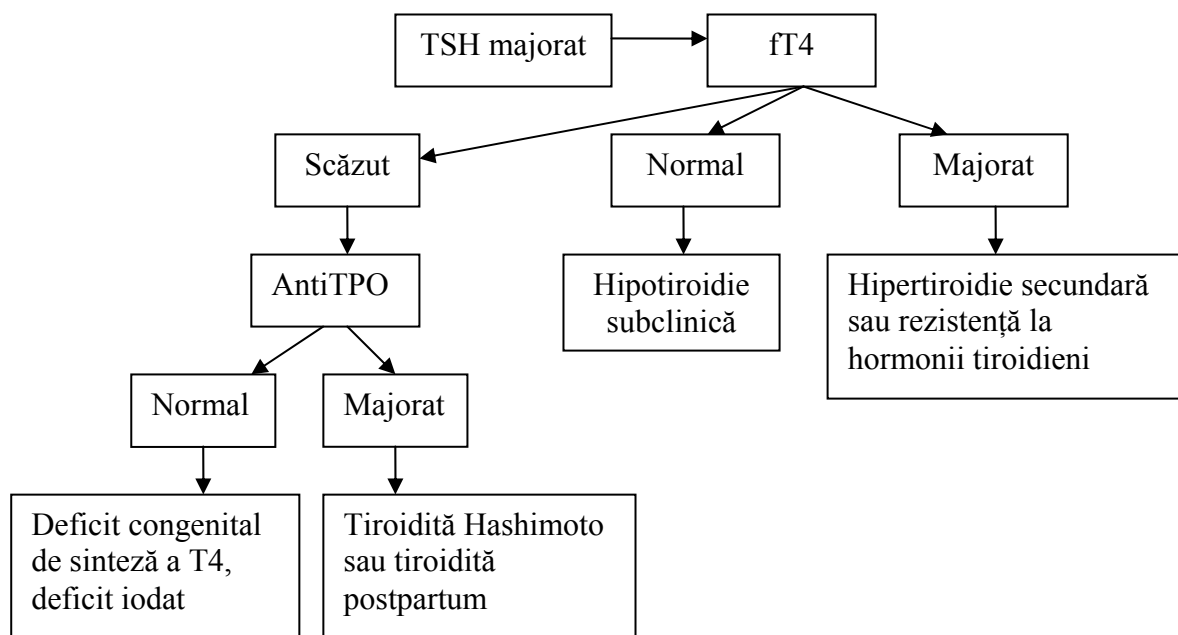


Figura 1. Strategia de diagnostic în prezența TSH majorat (WHO document WHO/00.4) [1]

Stabilirea cauzei hipotiroidiei subclinice presupune efectuarea ultrasonografiei glandei tiroide, scintigrafiei glandei tiroide, puncției-biopsie tiroidiană, dozarea anticorpilor

antitireoperoxidază și anticorpilor antitireoglobulină, valoarea lor pozitivă fiind un factor prognostic pentru dezvoltarea hipotiroidiei manifeste.

Nu există un consensus privind tratamentul de substituție a hipotiroidiei subclinice. După unii autori, tratamentul ameliorează funcția cardio-vasculară, contribuind la prevenirea riscului aterogen și astfel scăzând morbiditatea coronariană.

Beneficiul tratamentului depinde de valorile inițiale ale TSH-lui, de contextul clinic, biologic și de riscul de progresie spre hipotiroidie manifestă. Se vor identifica persoanele cu risc înalt cardio-vascular (disfuncție diastolică obiectivată ecocardiografic, hipertensiune diastolică, ateroscleroză, dislipidemie sau diabet zaharat și fumătorii), tratamentul cărora va reduce morbiditatea. Conform Haute Autorite de Sante se disting trei situații:

- Risc înalt de evoluție (TSH > 10 mU/l și/sau AntiTPO pozitivi) – se recomandă tratament;
- Risc scăzut de evoluție (TSH < 10 mU/l și absența AntiTPO) – se recomandă monitorizare cu dozarea TSH la fiecare 6 luni;
- Situație intermediară (TSH 4 – 10 mU/l) – tratamentul se va institui în prezența AntiTPO sau a semnelor clinice evocatoare de hipotiroidie (risc intermediar de evoluție) sau în prezența hipercolesterolemiei.[2]

Nivelul țintă a TSH obținut prin terapia de substituție este individualizat: 1 – 2,5 mU/l la tineri și la persoanele de vârstă medie, 3 – 4 mU/l la vârsta de 60 – 75 ani și 4 – 6 mU/l la persoanele peste 70 ani. [7]

Screeningul hipotiroidiei subclinice este indicat la grupele de risc: femeii peste 60 ani cu antecedente tiroidiene, prezența AntiTPO, antecedente de tratament chirurgical și radioterapie, tratament cu risc tiroidian (Amiodaronă, Litiu, Interferon).[2]

Concluzii

Hipotiroidia subclinică este o afecțiune frecvent întâlnită în populația generală, prevalența căreia poate fi scăzută prin diagnostic și tratament precoce.

Diagnosticul hipotiroidiei subclinice este facil, prin dozarea sistematică a TSH și fT4.

Riscul de progresie spre hipotiroidia clinică manifestă, cât și riscul cardio-vascular aterogen este înalt.

Aplicarea tratamentului de substituție rămâne controversată, decizia terapeutică fiind individuală, în funcție de raportul risc/beneficiu.

Bibliografie

1. Shruti M., W. Amruthlal. Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2008 / 23 (3).
2. Recommandations Professionnelles. Hypothyroidies Frustes chez l'adulte: diagnostic et prise en charge. Annales d'Endocrinologie 69 /2008.
3. B. Biondi, D. S. Cooper. The clinical Significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Reviews 29 /2008.
4. J. H. Lazarus. Aspects of treatment of subclinical hypothyroidism. Thyroid. Volume 17, Number 4, 2007.
5. M. Malinsky. Les dysthyroidies frustes. Revista română de endocrinologie și metabolism. Vol. 7, N 3. 2008.
6. MI. Surks, E. Ortiz, GH Daniels. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004. Jan 14; 291.
7. B. Biondi. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? European Journal of Endocrinology 159/2008.