



„MURED“ KILPNÄÄRMEGA

Irina Utenko

Tallinn 16.01.2020

Kilpnääre

- Liblikakujuline organ
- Täiskasvanutel inimesel kaalub 15-25g
- **Ainevahetuse kuninganna**, esimene viiul endokrinoloogilises orkestris, endokrinoloogiline kapten
- Massiühiku kohta arvestatuna on verevool intensiivsem kui neerudes
- Hüpertüreoosi korral võib kilpnääret läbida enam kui 1L verd



Elutähtis mikroelement jood

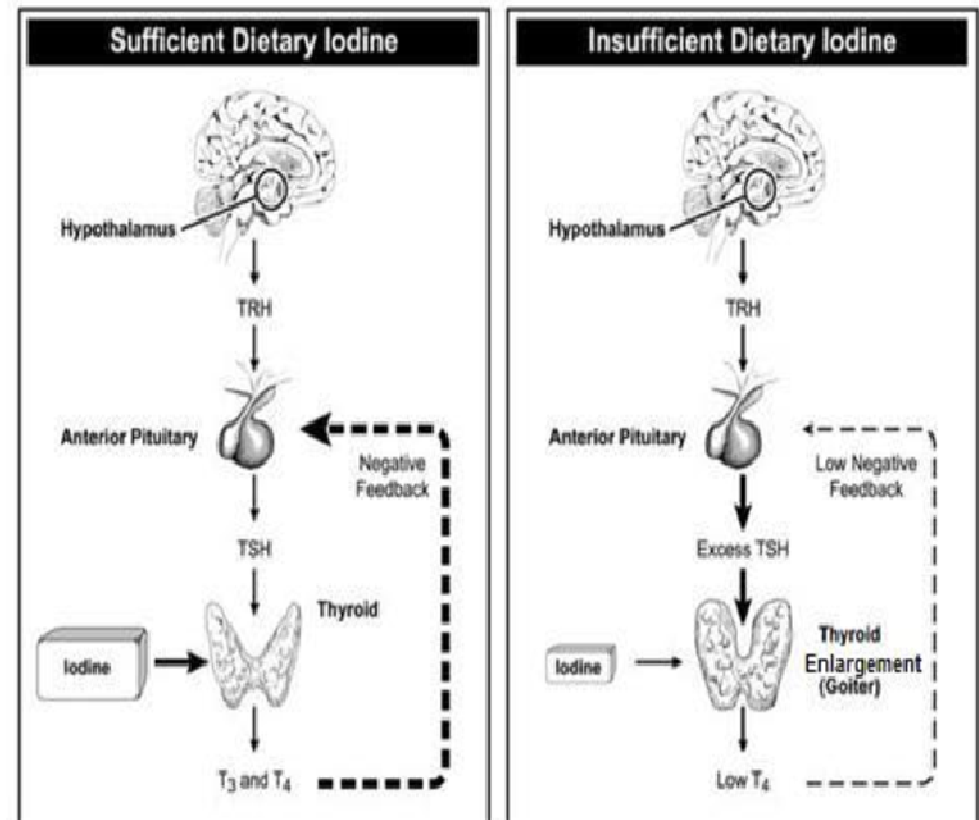
- Kilpnäärme “kütuseks“ on mikroelement jood
- Joodi kasutatakse kilpnäärme hormoonide sünteesiks, ta on kilpnäärmehormoonide koostises
- 70–80% organismi varust koondunud kilpnäärmesse (0,006 – 0,008g)
- Peale kilpnäärme on joodi veel vähesel määral plasmas, luustikus, lihastes, süljenäärmetes, mao limaskestas ja rinnanäärmetes – hormoonsünteesi neis kudedes ei toimu
- Joodipuudust on maailma mitmetes piirkondades suur probleem
- Kestva joodivaeguse korral tekib muu hulgas ka struuma, kilpnäärmehormoonide taseme langus
- Rohkem joodi võib ka põhjustada probleeme

Clinical Presentation of Iodine Deficiency



Normal Thyroid

Goitre



Joodi soovitatud kogused (toit + mujalt saadud)

4.2.9 Jood

Jood (µg/p)	Naised ¹	Mehed ¹	Imikud ja lapsed				
			6-11 kuud	12-23 kuud	2-5 a	6-9 a	10-13 a
Soovitatav kogus (RI)	150	150	60	90	90	120	150
Rase	175						
Imetav ema	200						
Keskmine vajadus (AR)	100	100					
Tarbimise alampiir (LI)	70	70					
Tarbimise ülempiir (UL)	600	600					

¹ Alates 14. eluaastast

Tabel 4.39 Joodi peamised rikkalikud ja head allikad

Rikkalikud allikad (>30 µg/100 g)	Head allikad (15–30 µg/100 g)
jodeeritud ja pan-sool	paljud leivad-saiad
kala ja teised mereannid, näiteks:	keedetud kikerherned
tursamaks	keedetud muna
soolalõhe, kalamari	verivorst
suitsulõhe, krevetid	piim, paljud jogurtid
paljud kuumtööteldud kalad (nt lõhe ja räim)	soolapähklid
heeringafilee õlis	
soolatud seemed	
keedetud munakollane	
juustud	

Allikas: NutriData toidu koostise andmebaas, versioon 6.0, www.nutridata.ee, 2014

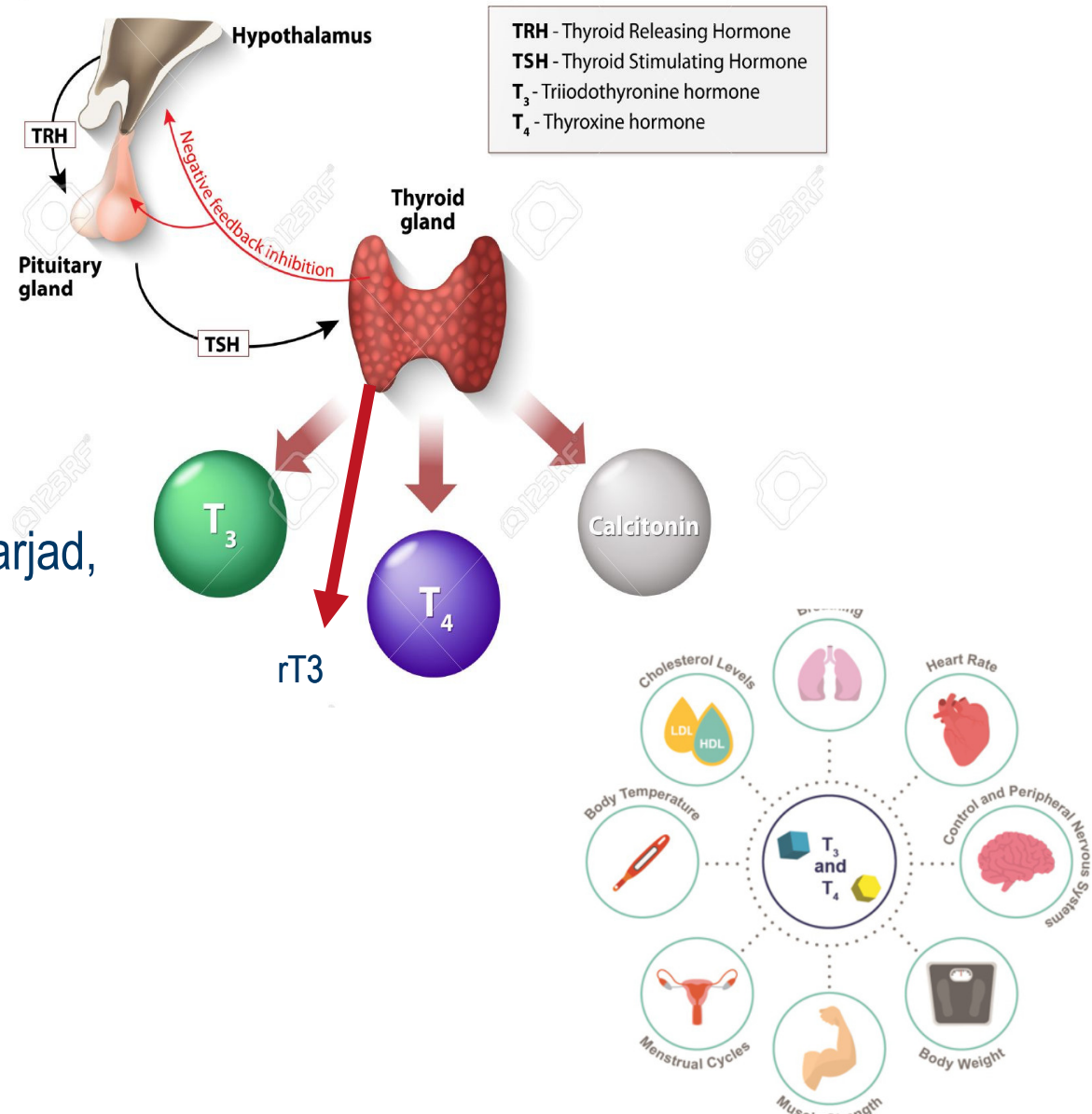


- Jodeeritud lauasool aitab kaasa joodi tarbimisele. Jodeeritud soolas esinev joodi kontsentratsioon jääb vahemikku 5–50 µg/g
- Multivitamiinid, Kelp (4 tabletti – joodi kogus 200 mcg), spirulina ja *chlorella*

Kilpnääre talitluse toime

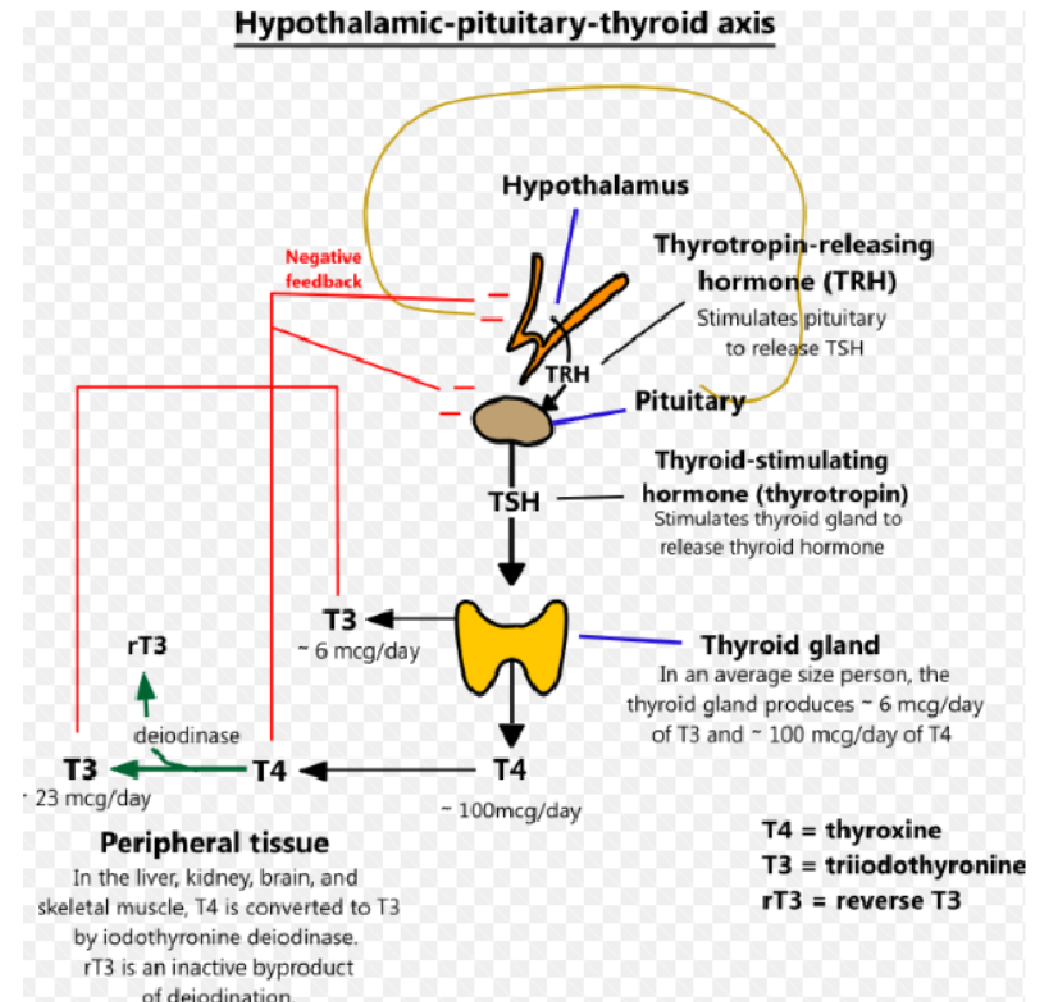
- Põhiainevahetuse kiirus (energia kulu puhkeolekus)
- Luude ainevahetus
- Immuunsüsteem
- Aju / Närvisüsteem
- Endokriinsüsteem (neerupealised, munasarjad, munandid)
- Seedetrakti, maksa ja sapipõie talitus
- Kasv
- Rasva põletamine
- Insuliini ja glükoosi ainevahetus
- Tervislik kolesterooli tase
- Mao happesus

THYROID HORMONES



Hormoonid T4 ja T3

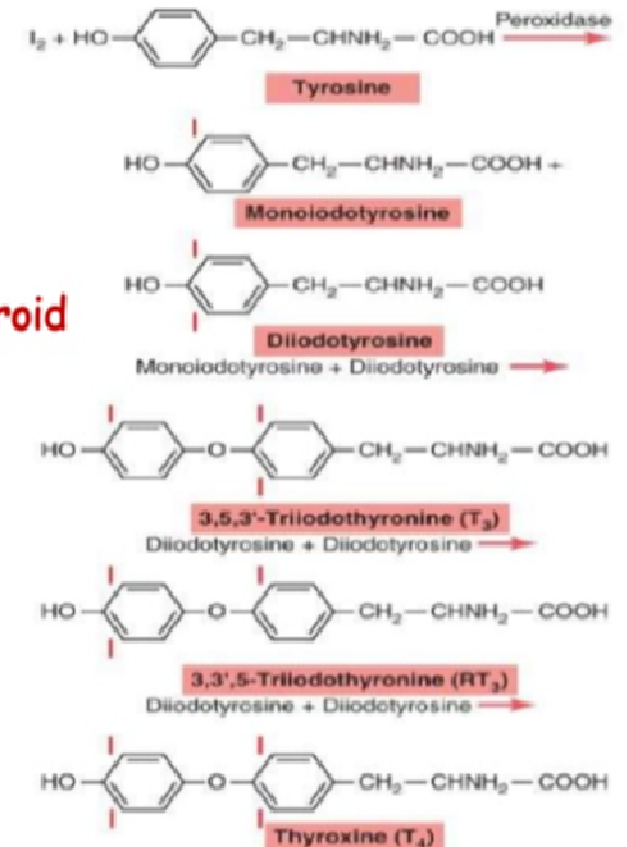
- Kilpnääre eritab päevas ligi 100 µg/p T4 ja ca 6 µg/p T3
- T4 ei teki väljaspool kilpnääret
- Suurem osa kilpnäärmeväliste kudede ja seerumi T3 tekib türoksiini dejodeerumisel T3-ks väljaspool kilpnääret (80-85% maksas, neerudes)
- Veres liikumisel on T4 ja T3 seotud kandurvalkudega
- Väike osa on vaba ja bioloogiliselt aktiivne - fT3 0.3% ja fT4 0.02%
- T3 on seotud rakutuumaga 10-15 korda tugevam kui T4



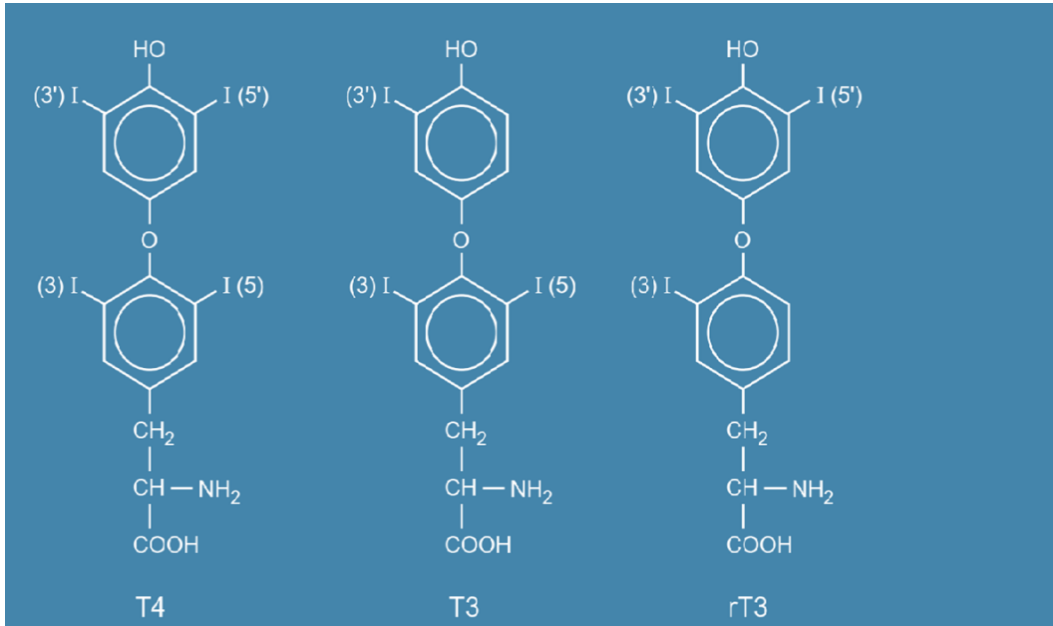
Kilpnäärme hormoonide süntees ja struktuur

- Jodiid liigub kilpnäärmesse kandurvalgu abil, TSH soodustab sisenemist kilpnäärmesse
- Vesinikperoksiidi ja ensüümi TPO toimel jodiid oksüdeerib ja seondub türeoglobuliini molekulis sisalduvate türosiinijääkidega
- Nii moodustub monojoodtürosiin (MIT) ja dijoodtürosiin (DIT)
- Edasi TPO toimel moodustuvad bioloogilised T4 ja T3 ja reversiivne T3. Selles faasis kõik hormoonid asuvad türeoglobuliini molekulis, varukolloidis
- Vajadusel lüsesoomide ensüümide toimel türeoglobuliin hüdrolüüsib ja T4, T3 ja rT3 vabanevad ja liiguvad vereringesse

Structures of Thyroid Hormone



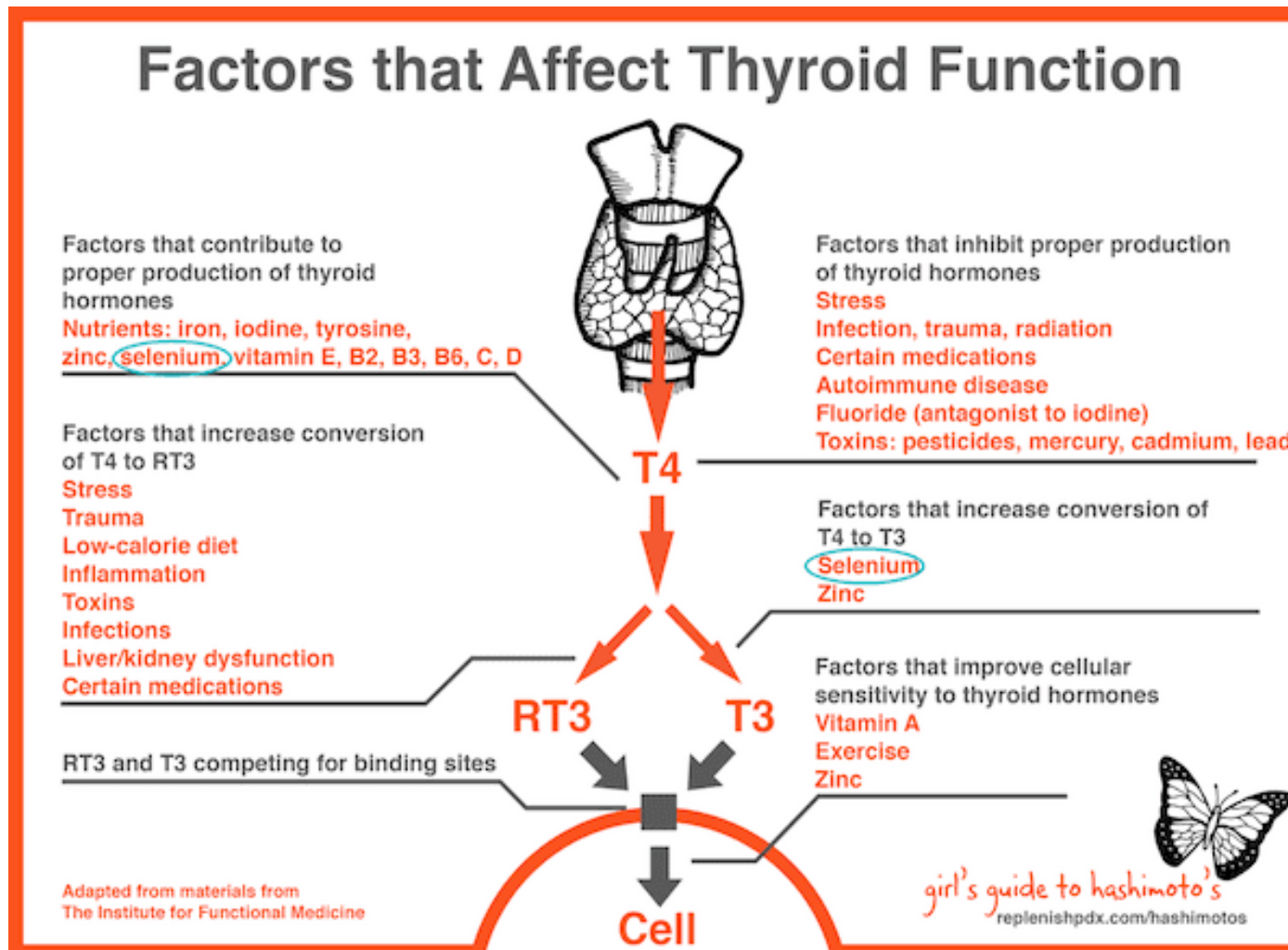
Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

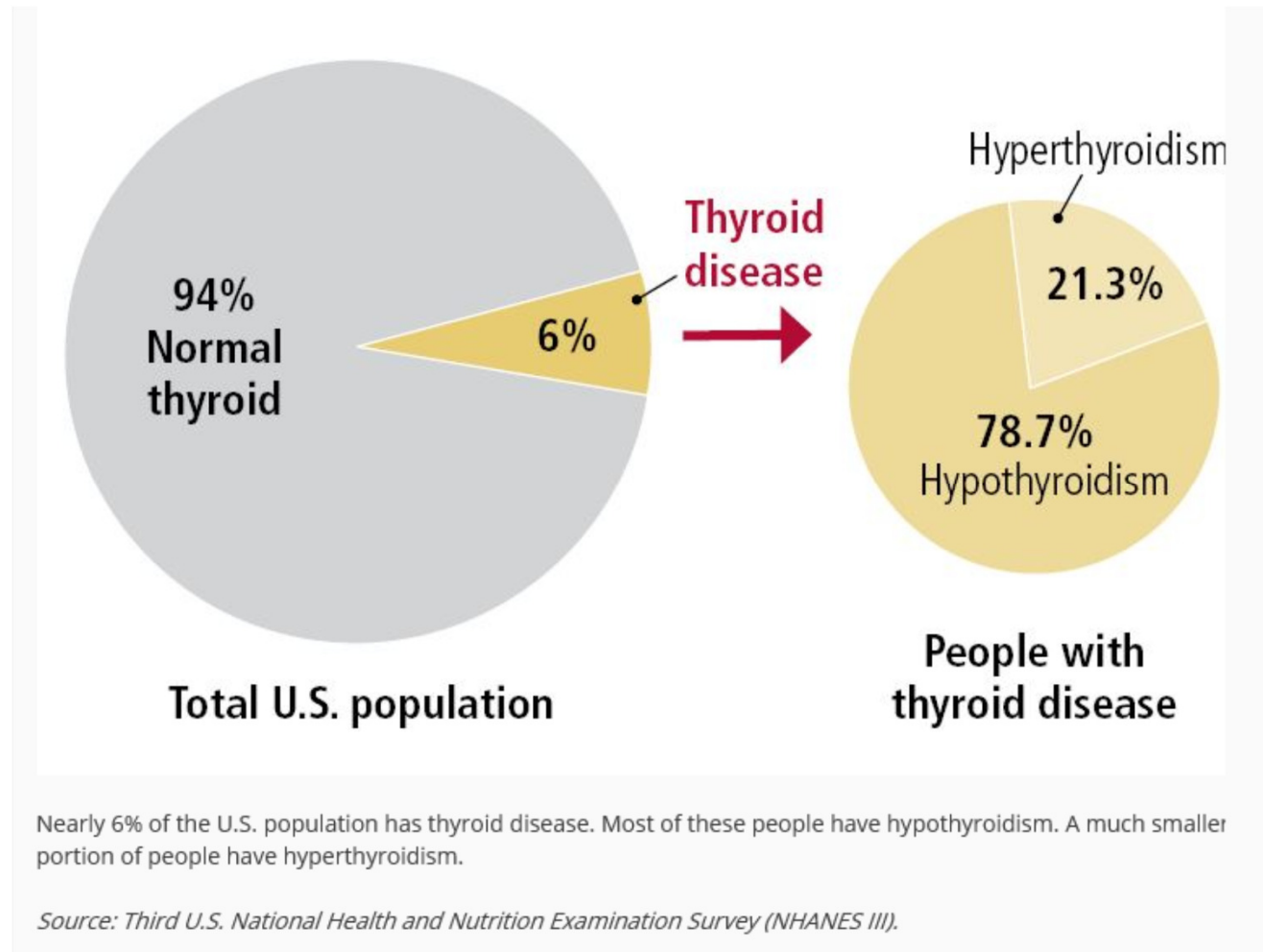

Table 2: Summary of Deiodinase Enzymes

Isoform	Location	Activity	Cofactor	Impact
Type I deiodinase	Liver, kidney, skeletal muscle	5'-deiodination	Selenium	increases T3 degrades rT3
		5-deiodination	none indentified	increases rT3 degrades T3
Type II deiodinase	Brain, pituitary, BAT	5'-deiodination	none indentified	increases T3 degrades rT3
Type III deiodinase	CNS	5-deiodination	none indentified	increases rT3 degrades T3

<http://www.altmedrev.com/archive/publications/5/4/306.pdf>

- Paljud keemilised ained vähendavad kilpnäärmehormoonide sünteesi takistades jodiidi sisenemist kilpnäärmerakku või joodi seondumist türosiiniga või joodtürosiinide ühinemist, nt türeostaatikumid
- Suures koguses jodiid ise vähendab ajutiselt TPO toimet (*Wolff-Chaikoffi* efekt) pidurdades türeoglobuliini lagunemist ja hormoonide vabanemist vereringesse
- Liitium vähendab hormoonide sünteesi ja pidurdab hormoonide vabanemist vereringesse





<p>Table 8 Recommendations of Six Organizations Regarding Screening of Asymptomatic Adults for Thyroid Dysfunction</p>	
Organization	Screening recommendations
American Thyroid Association	Women and men >35 years of age should be screened every 5 years.
American Association of Clinical Endocrinologists	Older patients, especially women, should be screened.
American Academy of Family Physicians	Patients ≥60 years of age should be screened.
American College of Physicians	Women ≥50 years of age with an incidental finding suggestive of symptomatic thyroid disease should be evaluated.
U.S. Preventive Services Task Force	Insufficient evidence for or against screening
Royal College of Physicians of London	Screening of the healthy adult population unjustified

ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 6)

TSH tulemus normis või mitte?

- 20–29aastastel
1,26 mU/l (0,4–3,56 mU/l);
- 60–69aastastel
1,67 mU/l (0,49–4,33 mU/l);
- 70–79aastastel
1,76 mU/l (0,45–5,9 mU/l)
ja
- > 80aastastel
1,9 mU/l (0,33–7,5 mU/l)



Table 7 Thyrotropin Upper Normal		
Group, study, society	TSH upper normal	Comments
NACB	2.5	When there is no evidence of thyroid disease
NHANES III, disease free	4.5	No self-reported thyroid disease Not on thyroid medications
NHANES III, reference population	4.12	No self-reported thyroid disease Not on thyroid medications Negative anti-thyroid antibodies Not pregnant Not on estrogens, androgens, lithium
Hanford Thyroid Disease Study	4.10	No evidence of thyroid disease Negative anti-thyroid antibodies Not on thyroid medications Normal ultrasound (no nodules or thyroiditis)
Pregnancy, first trimester	2.0-2.5	See sections <i>L-thyroxine treatment of hypothyroidism and Hypothyroidism during pregnancy</i>
Pregnancy, second trimester	3.0	See sections <i>L-thyroxine treatment of hypothyroidism and Hypothyroidism during pregnancy</i>
Pregnancy, third trimester	3.5	See sections <i>L-thyroxine treatment of hypothyroidism and Hypothyroidism during pregnancy</i>

Mediaan 1,39

Sources: Stagnaro-Green et al., 2011 (10); Hollowell et al., 2002 (11); Hamilton et al., 2008 (81); Baloch et al., 2003 (85).
NACB, National Academy of Clinical Biochemists; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

Wilmar M. Wiersinga: Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? Eur Thyroid J 2015;4:143–148

ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 6)

TSH referentsväärtused

- HUSLAB.fi

15-59 v	0.5 - 4	mU/l
60-69 v	0.5 - 4.5	mU/l
70-79 v	0.5 - 6	mU/l
yli 80 v	0.5 - 7.5	mU/l

- YML.fi

Aikuiset yli 18 v 0.50 - 3.6 mU/l

- SYNLAB.de

female:	from 11 Years	0.25 - 4.00 (>2.50: subclinical hypothyreosis possible)
male:	from 11 Years	0.25 - 4.00 (>2.50: subclinical hypothyre. possible)

- SYNLAB Eesti

al. 18 a 0,4 – 4,0 mIU/L

Hoiatav 2,5 – 4,0 mIU/L

- Ühendlabor, PERHi labor

- ≥ 21 a 0,27–4,2 mU/L

- ITK Kesklabor

- > 20 a: 0,3–4,2 mIU/L

Seerumi TSH määramine on kilpnäärme talitluse laboratoorse uurimise põhianalüüs

- > 95% hüpotüreoosi ja 98-99% hüpertüreoosi juhtudest on kilpnäärmepäritolu ehk primaarne
- Kilpnäärme autoimmuunhaigused:
 - Primaarse hüpertüreoosi on kõige harilikumaks põhjuseks *Basedowi* ehk *Gravesi* tõbi (põhiantikeha on **TSI**). Naistel 8-10 korda sagedasem kui meestel
 - Primaarse hüpotüreoosi on kõige harilikumaks põhjuseks *Hashimoto* türeoidiit (põhiantikeha on **anti-TPO**). Naistel 5-10 korda sagedasem kui meestel
 - Negatiivne TSI ja anti-TPO välistab kilpnäärme autoimmuunhaigusi, kõrge negatiivne ennustatav väärtus

Hypothyroidism in the US



**1 in 5 Americans have hypothyroidism.
Only HALF of them even know it.**



**97% of hypothyroidism cases
are Hashimoto's thyroiditis.**

- = Hashimoto's thyroiditis
- = All other hypothyroidism types



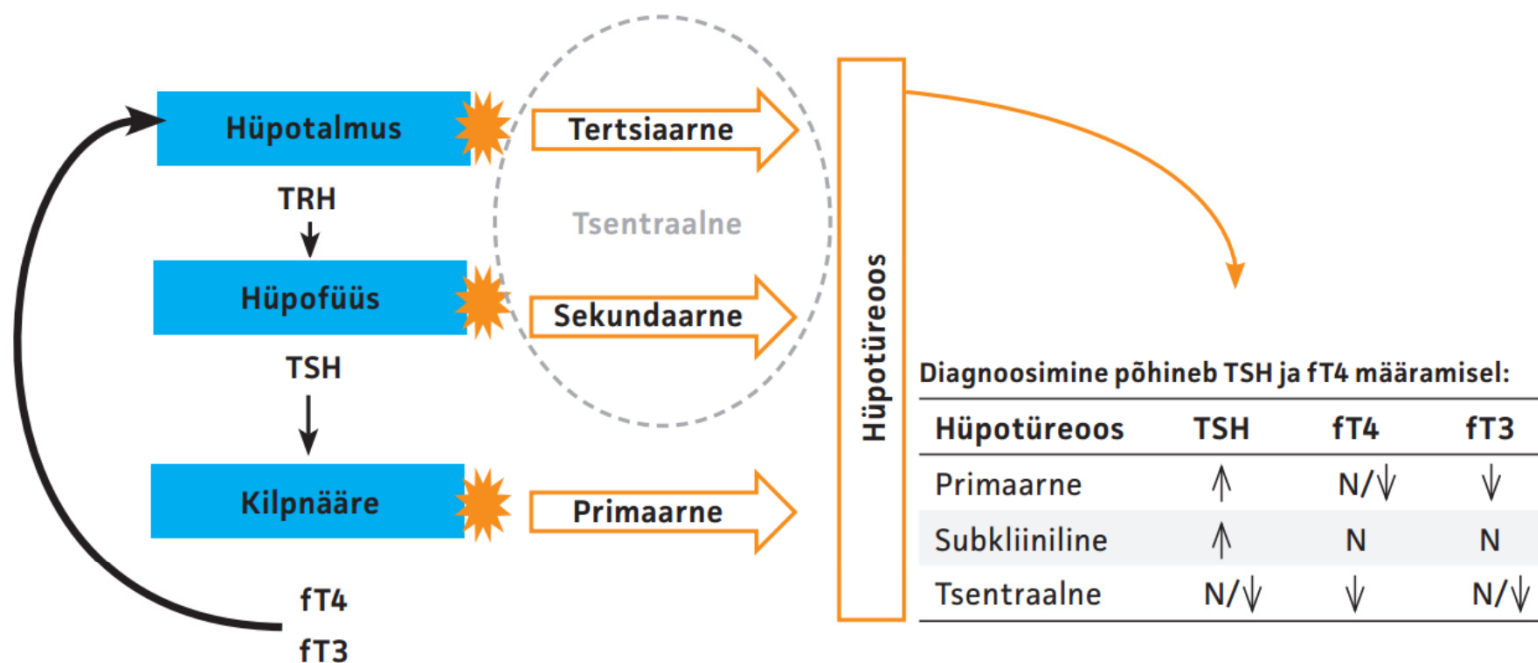
Subkliiniline hüpötüreoos

- Biokeemiline diagnoos
- TSH sisalduse suurenemine (kerge tõus 4-10 mU/L ja raskem tõus >10 mU/L) seerumi normis oleva FT4 taseme juures
- Erinevate uuringute andemetel esinemissagedus 4-15%
- TSH sisaldus võib olla suurenenud lühiajaliselt (mööduv tõus)
- Asümptomaatilistele patsientidele tuleb diagnoosi kinnituseks TSH, FT4 määramist kordama 1-3 kuu pärast

Subkliiniline hüpertüreoos

- Biokeemiline diagnoos
- TSH madal tase (< 0,5 mU/L), normis olevat FT4 ja FT3 taseme juures
- Esinemissagedus 0,7% (TSH < 0,1 mU/L); 12,4% (TSH 0,1-0,5 mU/L) (NHANESIII)
- Sümptomaatika võib olla mittespetsiifiline, väheväljundunud ja võib, eriti vanematel inimestel, puududa
- TSH sisaldus võib olla madalam lühiajaliselt (mööduv langus)
- Asümptomaatilistele patsientidele tuleb diagnoosi kinnituseks TSH, FT4, FT3 määramist kordama 1-3 kuu pärast

Hüpotüreosis



TRH – türeoliberiin; TSH – kilpnääret stimuleeriv hormoon; fT4 – vaba türoksiin; fT3 – vaba trijoodtüroniin.

Joonis 1. Kilpnäärmehormoonide taseme regulatsioon ja muutused kilpnäärmeanalüüsidest hüpotüreosis korral sõltuvalt kahjustuse asukohast.

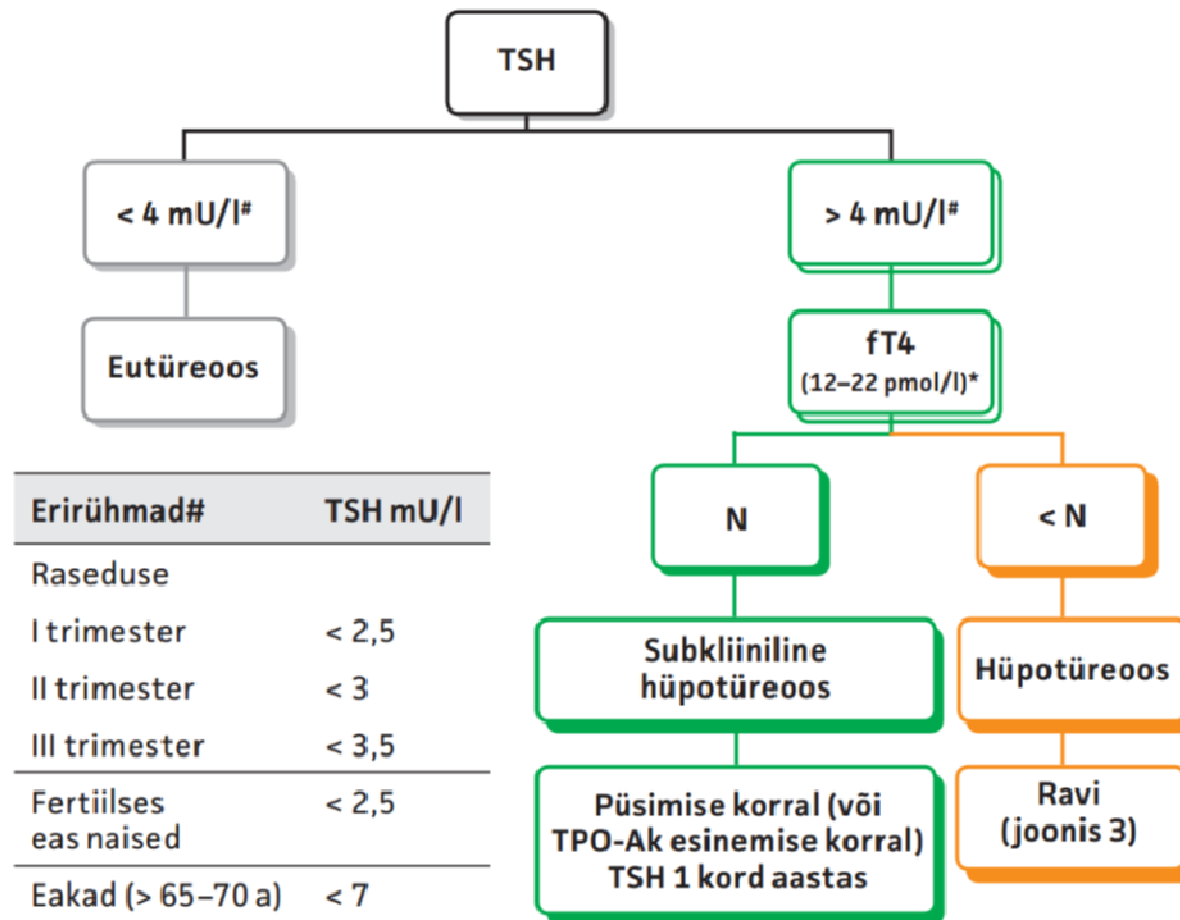
Primaarse hüpotüreosisi käsitlemine, Mart Roosimaa, Anu Ambos. Eesti Arst 2015; 94(6):358–364

Hüpotüreoosi etioloogia

- **Primaarne** kilpnäärme tasemel
- **Sekundaarne ja tertsiaarne:** tsentraalne hüpotalamuse/hüpofüüsi tasemel
- **Kõige levinum on omandatud primaarne hüpotüreoos:**
krooniline türeoidiit (sh autoimmuunne ehk Hashimoto türeoidiit), operatsioon, radiojoodravi, ravimid (liitium, amiodaroon, immuunravimid, interferoon-alfa, glükokortikoidid, PPI, vetikaid sisaldavad toidulisandid), eri põhjuste tõttu liigselt manustatav jood (radioloogilised kontrastained), joodivaegus 70-80 microg/p

Hüpotüreoosi diagnostiline algoritm

Hüpotüreoosi diagnoosimisel tuleb arvestada TSH erinevate referentsväärtustega erirühmades



! TSH normi ülemine piir suureneb vanusega

Keda tuleb kontrollida võimaliku hüpötüreoosi suhtes

- Autoimmuunhaigused: 1.tüübi diabeet, RA, vitiliigo, tsöliaakia, SLE, RA, Sjögreni sündroom, JIA, süsteemne vaskuliit jne
- Pernitsiosne aneemia
- Perekondlik anamnees (kilpnäärme üle- või alatalitus)
- Rasedad naised või 4 - 6 nädalat kuni 6 (12) kuud peale sünnitust
- Kui patsient on saanud raadiojoodravi hüpertüreoosi tõttu või pea-, kaela piirkonna kiiritusravi
- Anamneesis on olnud kilpnäärme operatsioon või kilpnäärme talitluse häire

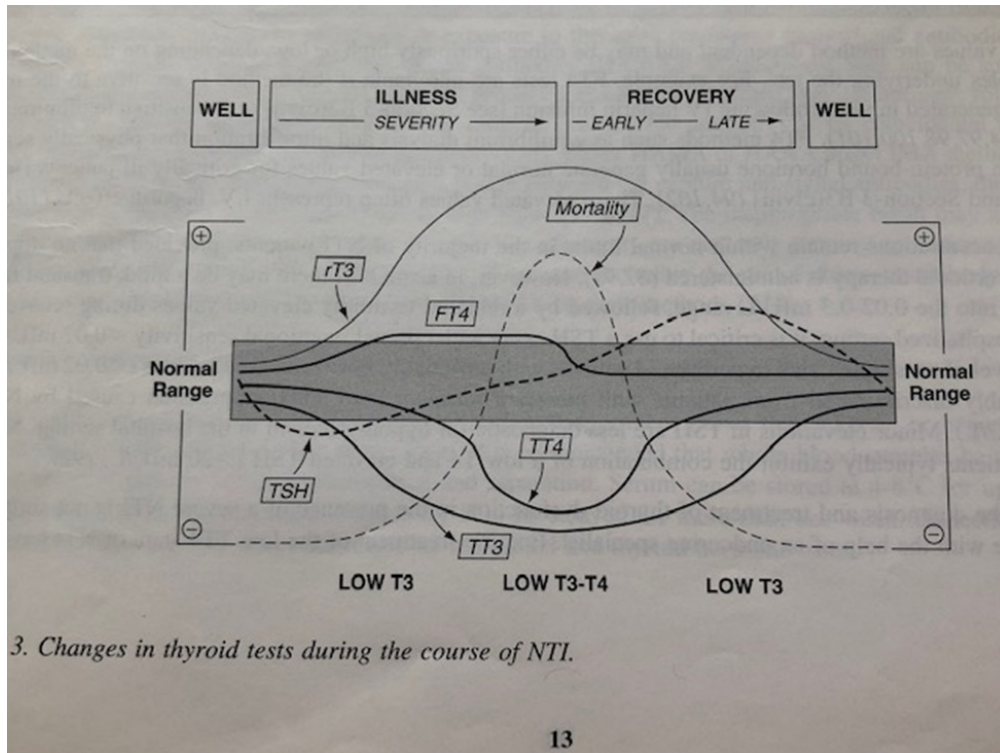
- Psühhiaatrilise diagnoosiga patsient
- Amiodarooni, liitiumi, immuunravi kasutajad
- Järgmised diagnoosid ja terviseseisundid:

Sümptomid	Terviseseisundid
Madalam ja kähedam hääl	Aneemia
Turse silmade ümbruses	Alopeetsia
Naha kuivus	Rütmihäired
Naha paksenemine ja karenemine	Sekundaarse hüpertensiooni kahtlus
Juuste väljalangemine	Südamepuudulikkus
Külmatalumatus	Müopaatia
Kõhukinnisus	Menstruatsioonihäired
Väsimus	Hüperkolesteroleemia
Mälu halvenemine	Dementsus
Mõtteaeglus	Psühhiaatrilised haigused
Lihasekrampid ja -nõrkus	
Aeglased liigutused	
Paresteesiad	
Meeleolu langus	
Bradükardia	
Kehakaalu tõus	

Primaarse hüpötüreoosi käsitus, Mart Roosimaa Anu Ambos. Eesti Arst 2015; 94(6):358–364

Üldhaigused ja kilpnääre

- Kilpnäärmeväliste ägedate ja krooniliste üldhaiguste, operatsioonide, traumade ja nälgusega kaasnevad muutused, mille puhul ingliskeelne kirjandus kasutab terminit *Euthyroid sick syndrome või nonthyroid illness syndrome (Madal T3 sündroom)*
- Erinevad mehhanismid:
- TSH erituse vähenemine (eriti pidurdub TSH öise eritumise maksimum) haigusest tingitud, stressiga kaasnev kortisooli tõus ja katehhoolitoodangu suurenemine, ravimid (dopamiin ja kortikoidid, furosemiid, mittesteroidsed põletikivastased ained, hepariin, antikonvulsandid)
- Muutub kandurvalkude sisaldus seerumis ja nende afiinsus kilpnäärmehormoonide suhtes, veres võivad kuhjuda ained, mis vähendavad kilpnäärmehormoonide seondumist kandurvalkudega → suureneb vabade fraktsioonide osakaal
- Kilpnäärmehormoonide lagundamine intensiivistub, halveneb liikumine rakkudesse, väheneb T4 muutumine T3-ks 5` - dejodaasensüüni toime pidurdamise tõttu



- Normaalne või madal TSH tase
- Madal T3 tase, kerge FT4 tõus
- Kõrge rT3 tase (neerupuudulikkuse mitte)
- Kliiniliselt eutüreoos
- Taastub aeglaselt, ravi ei vaja
- Soovitus: mitte kontrollida kilpnäärme talitlust raskes seisundis olevatel patsientidel

Analüüsid tuleb korrata tervise seisundi paranemise korral

S-TSH tulemuste tõlgendamine üldhaiguste korral

Sisaldus	Tõlgendus
Madal	Üldhaigusest või muust põhjusest tingitud sekundaarne hüpotüreoos Hüpertüreoos
Normaalne	Kilpnäärmehaigust ei ole või on tegemist kerge hüpotüreoosiga (suurenenud TSH on üldhaiguste mõjul normaliseerunud)
Kõrge	Primaarne hüpotüreoos Üldhaiguste paranemisfaas
Väga kõrge	Primaarne hüpotüreoos

Anti-TPO määramine näidustatud

- Anti-TPO on soovitatav määrata:
 - Kliinilise hüpotüreoosi põhjuse väljaselgitamiseks
 - Ka teiste autoimmunhaiguste esinemisel (1 tüübi diabeet, Addisoni tõbi, autoimmunne gastriit, tsöliaakia, SLE, RA, Sjögren sündroom, müasteenia gravis, vitiliigo, süsteemne vaskuliit jne) hüpotüreoosi väljakujunemise riski hindamiseks
 - Downi ja Turneri sündroomi korral
 - Urtikaaria korral
 - Amiodarooni, liitiumi, alfa-interferooni manustamise korral
- Referentsväärtus < 60 kU/L

TSI määramise näidustused

- Difuusse toksilise struuma (Basedow´i tõbi ehk Graves´i tõbi) diferentsiaaldiagnostika, diagnoosi kinnitamine, ravi jälgimine, haiguse remissiooni ja ägenemise hindamine. Graves´i oftalmopaatia kinnitamine.
- Vastsündinute hüpertüreoosi ennetamine
- Cut-off 0,55 IU/L (tundlikkus 98,3%, spetsiifilisus 99.7%)

N, 25a

- TSI < 0,55 IU/L

5,17 IU/l	08/10/19
2,37 IU/l	18/02/19
1,55 IU/l	30/11/18
*3,58 IU/l	25/10/17

- TSH 0.4-4.0 mIU/L

*<0,01 mIU/l	08/10/19
0,43 mIU/l	18/02/19
1,43 mIU/l	30/11/18
0,42 mIU/l	12/04/18
0,01 mIU/l	23/01/18
*<0,01 mIU/l	12/12/17
*0,01 mIU/l	28/11/17
*<0,01 mIU/l	23/10/17
0,75 mIU/l	23/08/16
1,36 mIU/l	19/01/16
1,16 mIU/l	08/05/14
3,73 mIU/l	17/02/14

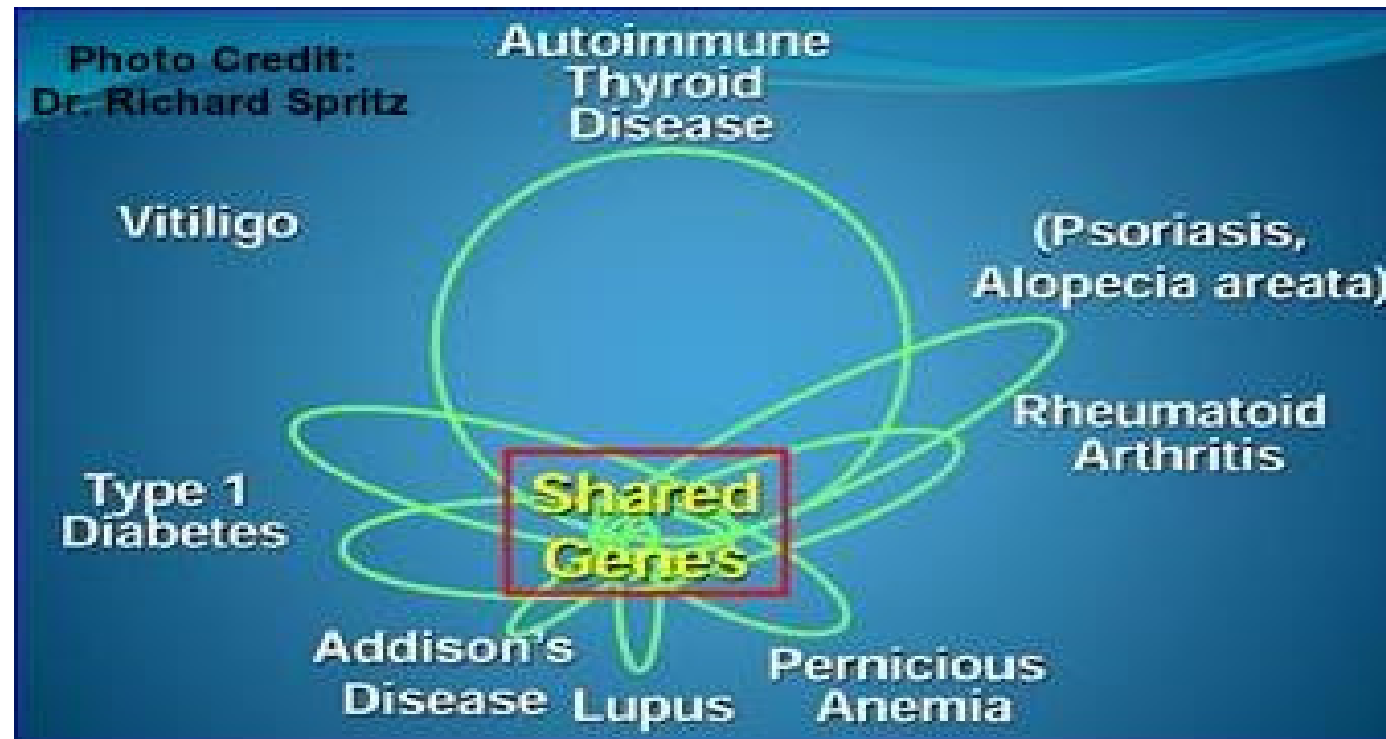
- FT4, RV 11.5-22.7

28,59 pmol/l	08/10/19
16,83 pmol/l	18/02/19
13,73 pmol/l	30/11/18
12,59 pmol/l	12/04/18
13,84 pmol/l	23/01/18
17,41 pmol/l	12/12/17
16,14 pmol/l	28/11/17
19,73 pmol/l	23/10/17
15,82 pmol/l	19/01/16
12,15 pmol/l	08/05/14

FT3, RV 3.3-6.5

10,75 pmol/l	08/10/19
5,40 pmol/l	30/11/18
4,59 pmol/l	12/04/18
5,01 pmol/l	23/01/18
6,59 pmol/l	12/12/17
6,09 pmol/l	28/11/17
8,08 pmol/l	23/10/17
4,82 pmol/l	19/01/16
4,75 pmol/l	08/05/14

Kilpnäärme autoimmuunhaigused ja teised autoimmuunhaigused

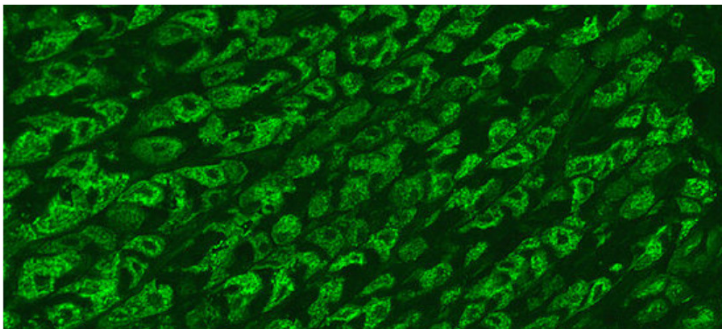
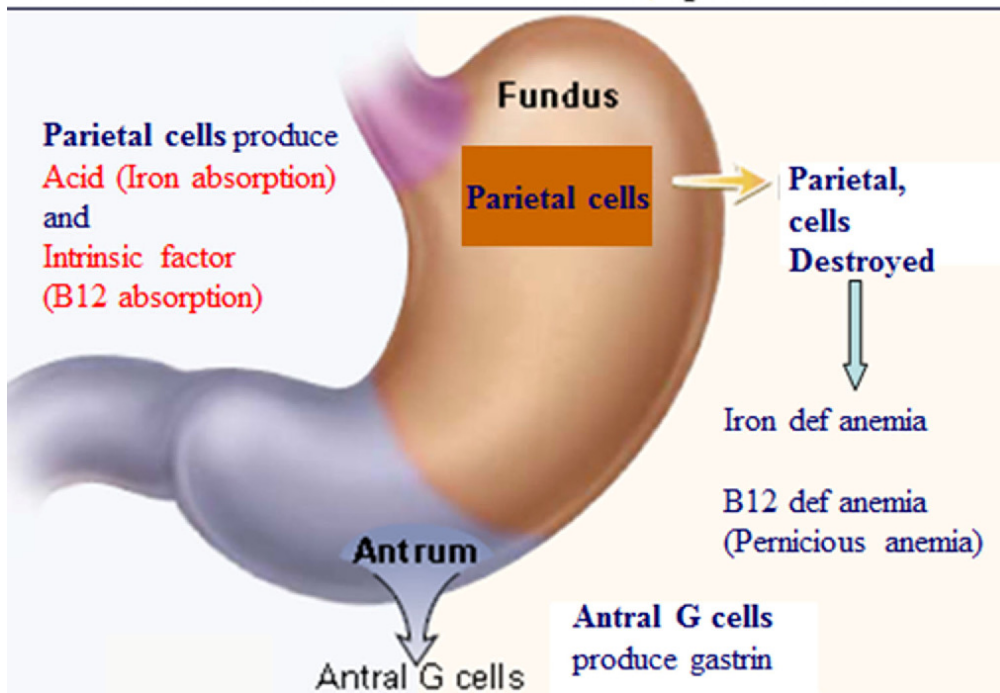


Autoimmuunne türeoidiit, autoimmuune gastriit ja pernitsioosne aneemia

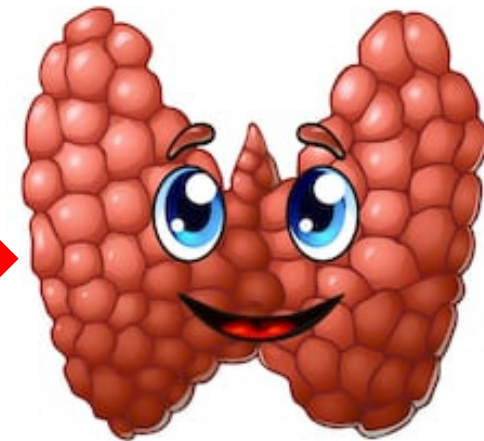
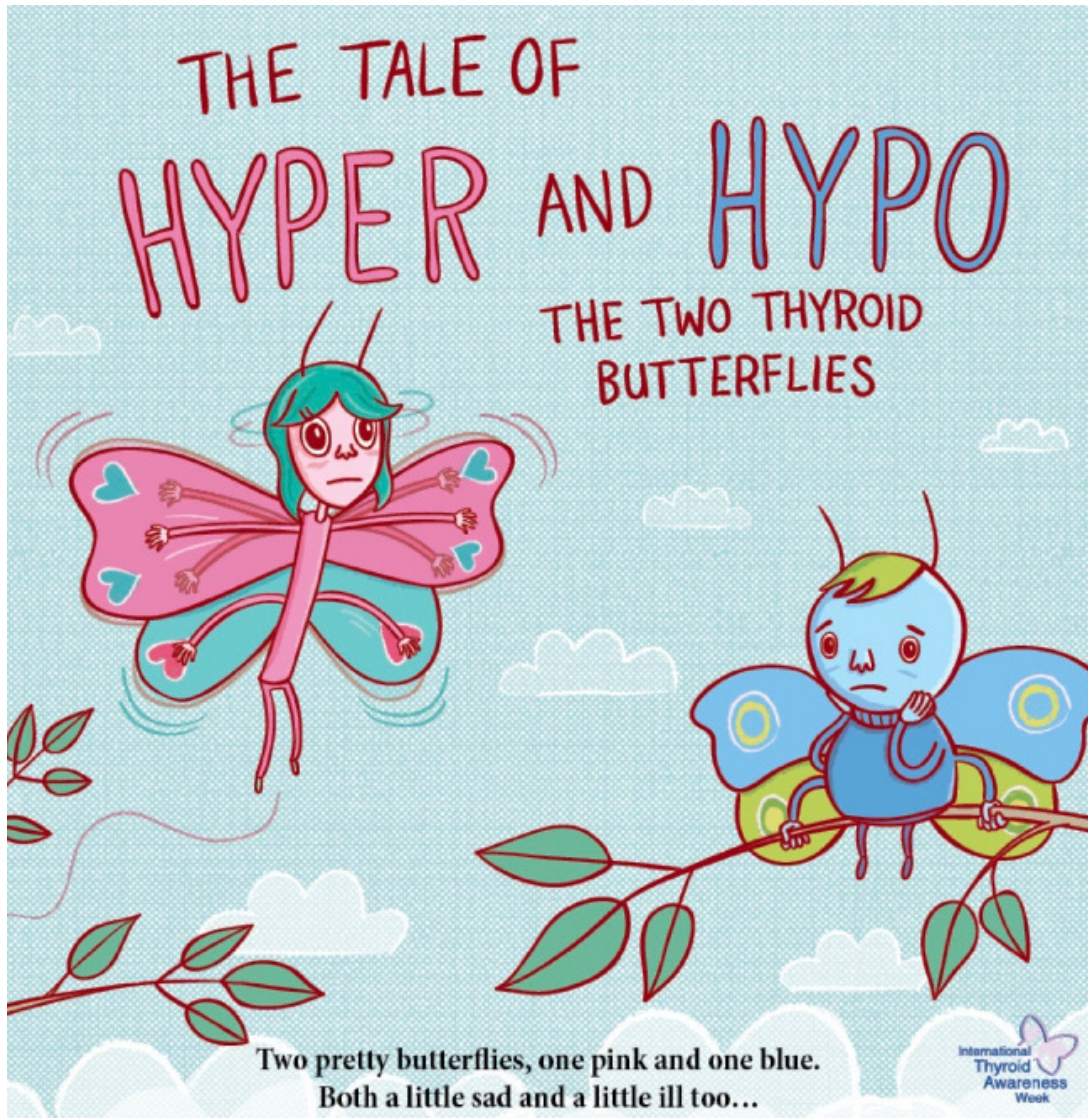
- PCA (parietaalrakkude vastased antikehad) sihtantigeeniks on mao prootonpump H⁺/K⁺-ATPaas
- PCA positiivne leid viitab mao parietaalrakkude kahjustuse ja autoimmuunse atroofilise gastriidi kujunemise riskile
- Võimalik on ennustatav väärtus: PCA tsirkuleerivad 20-30 aastat enne gastriidi väljakujunemist
- Mao parietaalrakkude autoimmuunne kahjustus → krooniline autoimmuunne gastriit → sisemise faktori puudus → vitamiin B12 defitsiit → pernitsioosne aneemia
- **45%**-l autoimmuunse türeoidiidiga patsientidel ringlevad veres PCA
- Kuni ca **14%**-l pernitsioosse aneemiaga patsientidest esineb primaarne hüpotüreos
- Positiivseid PCA leitakse ka vitiliigo, 1 tüüpi diabeedi, pankreatiidi ja pankrease kartsinoomi korral, samuti on PCA positiivne ca 10-20% tervetel üle 70 aastastel inimestel (s.h. ka pernitsioosse aneemia patsientide sugulastel)

Pernitsioosse aneemia diagnostika

Autoimmune Gastritis affects **Fundus**, spares Antrum



- Veres on megaloblastne aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, madal vitamiin B12, positiivsed PCA ja sisemise faktori vastased antikehad, madal pepsinogeen 1 ja hüpergastrineemia
- PCA vastased antikedad esinevad 90%-l ja sisemise faktori vastased antikedad 70%-l pernitsioosse aneemia haigetel
- PCA vastased antikehad ja hüpergastrineemia võivad põhjustada refraktaarse raupuudusaneemia tekket enne pernitsioosse aneemia tekket
- Põhjusks on raua imendumisehäireid hüpo- või aklorhüdria tõttu



shutterstock.com • 1056637010

https://www.thyroidaware.com/content/dam/web/health-care/biopharma/thyroidweek/ITAW_Storybook_EN.pdf