



Norma TSH — czy należy ją zmienić?

Thyrotropin reference range — should it be changed?

Małgorzata Gietka-Czernel, Helena Jastrzębska

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Streszczenie

Zakres normy hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*), który jest w powszechnym użyciu, mieści się w przedziale wartości od 0,2–0,4 mj.m./l do 4,0–4,5 mj.m./l. Został opracowany na podstawie badania populacji zdrowych ochotników, ale rozkład wartości nie jest charakterystyczny dla krzywej Gaussa i wykazuje przesunięcie w stronę wartości wyższych. Z tego powodu od kilku lat kwestionuje się górny zakres normy TSH, uważając, że w badanej populacji znalazły się omyłkowo osoby z nierozpoznanym przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy. Aktualnie obowiązujące standardy doboru populacji służącej do wyznaczania normy TSH podane przez amerykańską Narodową Akademię Biochemii Klinicznej nakazują wykluczenie osób z chorobami tarczycy, wolem, dodatnimi przeciwciałami tarczycowymi i zażywających leki, z wyjątkiem estrogenów. Wielu autorów wykazało jednak, że nawet w tak starannie dobranej grupie górny zakres normy TSH nie obniża się w sposób znaczący. Wskazują ponadto, że stężenie TSH jest u każdego cechą indywidualną, uzależnioną dodatkowo od wieku, wpływów etnicznych, podaży jodu, pory pobrania krwi do badań i użytej metody analitycznej. W związku z tym trudno wyznaczyć uniwersalną normę TSH. Ponadto dotychczas publikowane wyniki badań epidemiologicznych nie dostarczają argumentów wskazujących na negatywne następstwa zdrowotne wynikające ze stężenia TSH w przedziale wartości 3,0–5,0 mj.m./l. Z tego powodu wydaje się, że obniżanie górnej granicy dotychczasowej normy TSH jest obecnie przedwczesne. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że wiele osób ze stężeniem TSH w przedziale 3,0–5,0 mj.m./l ma utajone przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy. Jest zatem uzasadnione, aby w tej grupie oznaczyć stężenie przeciwciał tarczycowych i prowadzić obserwację w kierunku rozwoju niedoczynności tarczycy. Szczególnej troski wymagają kobiety planujące ciążę lub ciężarne, u których może szybko dojść do rozwoju hipotyreozy z jej negatywnymi skutkami dla matki i dziecka.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (5): 454–460)

Słowa kluczowe: norma TSH, limfocytarne zapalenie tarczycy, wiek, podaż jodu

Abstract

Current thyrotropin (TSH) reference range established by sensitive assays is from 0.2–0.4 mj.m./l to 4.0–4.5 mj.m./l. Serum TSH reference range was performed using specimens from healthy volunteers without history of thyroid disease but the values distribution is not concordant with Gaussian curve and is skewed toward upper values. It is claimed that upper reference limit for TSH should be declined because of possible incorporation of individuals with unrecognized chronic lymphocytic thyroiditis into initial study. American National Academy of Clinical Biochemistry recommends to examine only euthyroid healthy volunteers without personal or family history of thyroid dysfunction, visible or palpable goiter, with no detectable thyroid antibodies measured by sensitive immunoassays and without any medication except estrogen. Many authors observed that even in such rigorously selected population the upper limit of TSH does not decrease significantly. The other possible factors which may influence TSH values are ethnic features, age, iodine intake, time of phlebotomy or assay sensitivity and specificity. Furthermore there are no epidemiological data showing adverse consequences of serum TSH between 3.0 mj.m./l and 5.0 mj.m./l. And because of it current upper limit for TSH should remain unchanged. However one must realize that many people with TSH values between 3.0 mj.m./l and 5.0 mj.m./l have unrecognized chronic lymphocytic thyroiditis and should be followed because of possible future hypothyroidism. The special care is needed for pregnant women or those planning to be pregnant.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (5): 454–460)

Key words: TSH reference range, lymphocytic thyroiditis, age, iodine intake



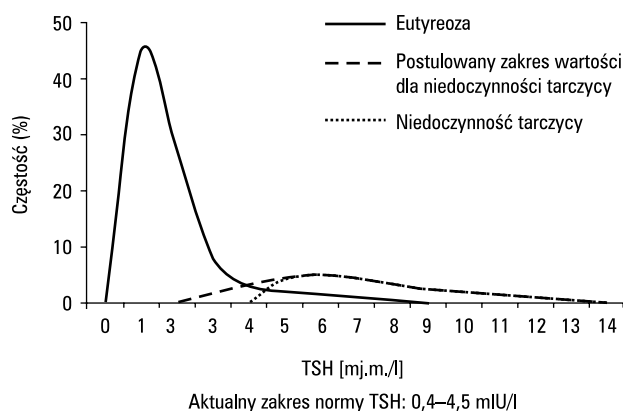
Dr med. Małgorzata Gietka-Czernel
Klinika Endokrynologii CMKP
ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa
tel.: (022) 569 02 43, faks: (022) 834 31 31
e-mail: malgietka@vp.pl

Wstęp

Obowiązujący obecnie zakres normy hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) mieści się w przedziale wartości od 0,2–0,4 do 4,0–4,5 mj.m./l. Wprowadzenie metod charakteryzujących się wysoką czułością wynoszącą 0,02 mj.m./l. i poniżej (testy III generacji) pozwoliło odróżnić głęboką supresję TSH wynikającą z choroby Gravesa-Basedowa (TSH < 0,01 mj.m./l.) od częściowej supresji związanej z zespołami pozataczycowymi (TSH 0,01–0,1 mj.m./l.). Z kolei zastosowanie dwóch przeciwciał monoklonalnych identyfikujących 2 różne epitopy cząsteczki TSH wyeliminowało reakcje krzyżowe z innymi hormonami glikoproteinowymi, takimi jak hormon folikulotropowy (FSH, *follicle-stimulating hormone*), hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*) i ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG, *human chorionic gonadotrophin*) [1, 2].

Powszechnie przyjęty zakres normy TSH ustalono na podstawie badania populacji zdrowych ochotników, negujących przebytą lub aktualną chorobę tarczycy i przyjmowanie leków. Rozkład wartości TSH w tak dobranej grupie nie ma charakteru krzywej Gaussa i wykazuje asymetryczne wydłużenie w stronę wartości wyższych (ryc. 1). Dyskusja tocząca się od kilku lat w piśmiennictwie koncentruje się wokół górnego zakresu normy TSH i wielu autorów uważa, że powinien być on obniżony, ponieważ do badań włączono osoby z nierozpoznanym limfocytarnym zapaleniem tarczycy [3, 4]. Inne, rzadkie przyczyny podwyższonego stężenia TSH, które na ogół można pominąć, przedstawiono w tabeli I.

Słuszność takiego stanowiska zdają się potwierdzać wyniki badania *Whickham* [5], w którym prowadzono prospektywną 20-letnią obserwację liczącej 2779 osób dorosłej populacji angielskiej. Wykazano, że wartość



Rycina 1. Rozkład wartości TSH w populacji zdrowych ochotników

Figure 1. TSH distribution in population of healthy volunteers

Tabela I

Rzadkie przyczyny podwyższonego stężenia TSH w surowicy

Table I

Rare causes of elevated serum TSH

Podostre zapalenie tarczycy — okres zdrowienia

Zespoły pozataczycowe — okres zdrowienia

Przeciwciała heterofilne

Niedoczynność kory nadnerczy

Oporność na TSH:

zarodkowa mutacja receptora TSH

zarodkowa mutacja podjednostki β -TSH

Oporność na hormony tarczycy

Tyreotropinoma

TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy

TSH powyżej 2,0 mj.m./l. wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niedoczynności tarczycy w ciągu 20 lat. Ryzyko jest większe w starszych grupach wiekowych, u kobiet oraz w przypadku obecności przeciwciał antymikrosomalnych i antytyreoglobulinowych (a-Tg, *anti-thyroglobulin antibodies*).

Z kolei w badaniu *The Health Study of Nord-Trondelag* (HUNT), prowadzonym w latach 1995–1997 z udziałem liczącej 94 009 osób populacji norweskiej okręgu Nord-Trondelag, wykazano zależność między wartością TSH a obecnością przeciwciał antyperoksydazowych (a-TPO, *anti-thyroperoxidase antibodies*). Dodatkowo stężenie a-TPO stwierdzono u 20% kobiet i u 10% mężczyzn z TSH w przedziale wartości 2,1–4,0 mj.m./l. oraz u 40% kobiet i u 20% mężczyzn z TSH w przedziale wartości 4,1–5,0 mj.m./l. Jednocześnie w badaniu HUNT wykazano, że w populacji z negatywnymi wywiadami odnośnie chorób tarczycy mediana oraz 2,5 i 97,5 percentyl wartości TSH wynoszą u kobiet odpowiednio 1,8 i 0,49–5,70 mj.m./l, a u mężczyzn odpowiednio 1,50 i 0,56–4,60 mj.m./l. Po wykluczeniu z badanej grupy osób z dodatnimi a-TPO (> 200 j./l), 97,5 percentyl wartości TSH obniża się u kobiet do 3,60 mj.m./l, a u mężczyzn do 3,40 mj.m./l. Występowanie dodatniego stężenia a-TPO w badanej populacji dotyczyło 13,9% kobiet i 2,8% mężczyzn [6].

W opublikowanym w 2006 roku australijskim badaniu populacyjnym (*Busselton Study*), opartym na materiale 2115 dorosłych i posługującym się czulszymi metodami analitycznymi, potwierdzono częste występowanie dodatnich a-TPO w wyższych przedziałach wartości TSH: u 63% badanych z TSH powyżej 4,0 mj.m./l oraz u 7,8% badanych z TSH poniżej 4,0 mj.m./l [7].

Wyniki cytowanych prac zwróciły uwagę na konieczność opracowania norm laboratoryjnych na podstawie reprezentatywnej, ale jednocześnie tak wyselek-

Tabela II

Leki wpływające na wzrost stężenia TSH w surowicy

Table II

Drugs which can increase serum TSH concentration

Zwiększenie syntezy TSH

Amiodaron

Hamowanie syntezy i/lub wydzielania HT

Tyreostatyki — pochodne tiamazolu i tiouracylu

Lit

Jod organiczny i nieorganiczny

Amiodaron

Interferon α

Aminoglutetimid

Hamowanie konwersji obwodowej T₄ do T₃

Jod organiczny

Amiodaron

Tyreostatyki — pochodne tiouracylu

Przyspieszenie metabolizmu wątrobowego HT

Fenobarbital

Fenytoina

Karbamazepina

Rifampicyna

Zwiększenie stężenia TBG

Estrogeny

Tamoksyfen

Mitotan

5-fluorouracyl

Heroina

Metadon

TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; HT — hormony tarczycy; TBG (*thyroxine binding globulin*) — globulina wiążąca tyroksynę

Tabela III

Leki wpływające na spadek stężenia TSH w surowicy

Table III

Drugs which can decrease serum TSH concentration

Hamowanie syntezy TSH

Dopamina

Glikokortykoidy

Oktreotyd

Fenytoina

Amiodaron

Pobudzenie syntezy HT

Jod organiczny i nieorganiczny

Amiodaron

Interferon α **Destrukcyjne zapalenie tarczycy i tyreotoksykoza**

Amiodaron

Interferon α **Obniżenie stężenia TBG**

Androgeny

TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; HT — hormony tarczycy; TBG (*thyroxine binding globulin*) — globulina wiążąca tyroksynę

cjonowanej populacji, z której wyeliminuje się udział osób seropozytywnych dla przeciwciał tarczycowych i zażywających leki, które potencjalnie wpływają na uzyskiwane wyniki (tab. II i III).

Statystyczna ocena normy TSH

Obowiązujące aktualnie standardy dotyczące ustalania normy TSH zostały sformułowane przez amerykańską Narodową Akademię Biochemii Klinicznej (NACB, *National Academy of Clinical Biochemistry*) i mówią o badaniu conajmniej 120 zdrowych ochotników bez rodzinnych i osobistych wywiadów choroby tarczycy, bez widocznego i palpacyjnego wola, seronegatywnych dla a-TPO i a-Tg ocenianych czułymi metodami analitycznymi i niezażywających żadnych leków, z wyjątkiem estrogenów [2].

Jednocześnie NACB wskazuje na zasadność obniżenia górnego zakresu normy TSH do 2,5 mJ.m./l, ponieważ ponad 95% rygorystycznie dobranych zdrowych ochotników ma stężenie TSH w przedziale wartości 0,4–2,5 mJ.m./l.

Wielu autorów zwraca ponadto uwagę na ciągle niezadawalającą czułość testów oceniających stężenie a-TPO i a-Tg w surowicy i konieczność brania pod uwagę również badania ultrasonograficznego tarczycy [2, 8, 9]. Obniżona echogeniczność gruczołu tarczowego, charakterystyczna dla autoimmunologicznej choroby tarczycy, może wyprzedzać o kilka lat pojawienie się w surowicy przeciwciał tarczycowych i rozwój hipotyreozy [10].

Istnieją jednak argumenty przemawiające przeciwko obniżaniu górnej granicy normy TSH. Okazuje się, że dystrybucja wartości TSH nawet w restrykcyjnie dobranej populacji, spełniającej kryteria NACB, nie wykazuje rozkładu krzywej Gaussa i nadal, choć w mniejszym stopniu, jest wydłużona w stronę wartości wyższych.

Prawidłowość tę potwierdzono zarówno w badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) prowadzonym w Stanach Zjednoczonych w latach 1988–1994 [11] i w badaniu *Busselton* [7], jak i we współczesnych populacyjnych badaniach niemieckich i holenderskich [12–14], w których dodatkowo posłużono się kryterium prawidłowego obrazu ultrasonograficznego tarczycy przy doborze populacji referencyjnej.

Rozkład wartości TSH niezgodny z krzywą Gaussa nakazuje, aby wyniki badań populacyjnych przedstawiać jako średnią i odchylenie standardowe ($\bar{x} \pm 2SD$) z logarytmicznie przekształconych wartości lub jako medianę oraz wyliczony 2,5 i 97,5 percentyl wartości.

W badaniu NHANES III wykazano, że w grupie 17 353 osób powyżej 12. rż. reprezentatywnej dla populacji amerykańskiej średnia $\pm SD$ wartość TSH obliczona z logarytmicznej transformacji uzyskanych wyników wynosi $1,47 \pm 0,02$ mJ.m./l, podczas gdy w grupie referencyjnej liczącej 13 344 osób, z której wyeliminowano ciężarne oraz osoby z przebytymi chorobami tarczycy, klinicznie jawnym wolem, dodatnimi a-TPO i a-Tg oraz leczone estrogenami, androgenami i litem,

obniża się zaledwie do $1,40 \pm 0,02$ mj.m./l. Wyliczona mediana TSH i zakres normy dla grupy referencyjnej wynoszą odpowiednio $1,39$ mj.m./l oraz $0,45$ – $4,12$ mj.m./l, tyle, ile obecnie obowiązująca norma. Jednocześnie w badaniu NHANES III wykazano różnice etniczne w stężeniu TSH między osobami rasy białej i czarnej. Średnie stężenie TSH w referencyjnej grupie osób białych wynosiło $1,45 \pm 0,02$ mj.m./l, a w referencyjnej grupie Amerykanów pochodzenia afrykańskiego — $1,18 \pm 0,02$ mj.m./l.

Staranne kryteria doboru populacji zgodne z zaleceniami NACB i dodatkowo uwzględniające prawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy nie wpłynęły na istotne obniżenie górnej granicy normy TSH, która według Kratzscha i wsp. wynosi $4,2$ mj.m./l [12], według Hoogendorn i wsp. — $4,66$ mj.m./l [14], a według O'Leary i wsp. — $4,0$ mj.m./l [7] i różni się znacząco od wartości odciążenia zaproponowanej przez NACB.

Wprowadzenie kryterium prawidłowego obrazu ultrasonograficznego tarczycy może prowadzić do zawężenia zakresu normy TSH. Voltzke i wsp. [13] wykazali, że obecność wola, niehomogennego obrazu ultrasonograficznego i zmian ogniskowych wiąże się z niższymi wartościami TSH nawet o 15–32%.

Wydaje się, że na wartość TSH w badanej populacji wpływają również takie czynniki, jak: wiek, podaż jodu, pora pobrania krwi do badania i użyta metoda analityczna.

Wielu autorów wykazało obniżanie się stężenia TSH w miarę starzenia populacji.

Kratzsch i wsp. [12] stwierdzili, że mediana TSH oraz wartość 2,5 i 97,5 percentyla w populacji poniżej 40. rż. wynosi odpowiednio $1,46$ mj.m./l oraz $0,52$ – $3,5$ mj.m./l, natomiast w populacji powyżej 40. rż. odpowiednio $1,14$ mj.m./l oraz $0,30$ – $3,94$ mj.m./l. Z obserwacji Hoogendorn i wsp. [14] wynika, że średnie stężenie TSH w grupie wiekowej 18–24 lata wynosi $1,47$ mj.m./l, a wśród osób powyżej 80. rż. — $1,07$ mj.m./l. Dodatkowo, autorzy niemieccy i holenderscy [12–14] badający populację żyjącą na terenach niedawno panującego niedoboru jodu stwierdzili, że obok odwrotnej zależności między wiekiem badanych a stężeniem TSH, istnieje tendencja do wzrostu stężenia fT_4 (*free thyroxine*) w starszej populacji. W związku z wyodrębnieniem przez tych autorów grupy badanej z prawidłowym obrazem ultrasonograficznym tarczycy, takie zjawisko może świadczyć o występowaniu rozsianej autonomii u ludzi starszych żyjących na terenach niedostatecznej podaży jodu. W tym kontekście należy zwrócić uwagę na szczególnie niski zakres normy TSH wynoszący $0,25$ – $2,12$ mj.m./l dla populacji niemieckiego Pomorza podany przez Voltzke i wsp. [13].

Kratzsch i wsp. [12] zaobserwowali, że wartość 97,5 percentyla TSH oceniona przy użyciu zestawu ELECSYS

(Roche Diagnostics) wynosi w grupie referencyjnej $3,77$ mj.m./l, podczas gdy badanie tych samych surowic metodą Centaur (Bayer Diagnostics) daje wynik $2,92$ mj.m./l, zbliżony do zaproponowanego przez NACB. Takie różnice mogą wynikać z rozpoznawania różnych epitopów TSH przez przeciwciała monoklonalne użyte w poszczególnych zestawach oraz mikroheterogenności cząsteczek TSH.

Fizjologiczny pik pulsacyjnego wydzielania TSH wynoszący średnio $3,0$ mj.m./l następuje około godziny 23.00 i następnie stopniowo obniża, uzyskując nadir — $1,0$ mj.m./l około godziny 16.00 [1]. Pobranie krwi do badań na czczo w godzinach 7.30–9.00 daje wynik TSH średnio o 26% wyższy niż po posiłku w godzinach 10.30–12.00. Surks i wsp. [15] zwracają uwagę, że szczyt wydzielania TSH u ludzi pracujących na nocnej zmianie może się przesunąć do godzin porannych, będących dla nich porą snu, i mieścić się w granicach $3,0$ – $4,5$ mj.m./l. W rezultacie interpretacja wyników nasuwająca podejrzenie zagrażającej niedoczynności tarczycy może okazać się błędna.

Andersen i wsp., [16] prowadząc 12-miesięczną, prospektywną obserwację u 12 zdrowych mężczyzn i oceniając co miesiąc stężenie TSH, T_4 , indeks T_4 i T_3 w surowicy, stwierdzili, że każdy ma prawdopodobnie indywidualny punkt regulacyjny (*set-point*) osi przysadkowo-tarczycowej. Jednorazowe pobranie krwi określa ten punkt z precyzją około 25% dla T_4 , indeksu T_4 i T_3 i około 50% dla TSH.

Indywidualne wahania stężenia TSH następują w dużo mniejszym zakresie niż ogólnie przyjęty przedział normy, a wartość TSH $3,0$ mj.m./l może dla jednej osoby oznaczać rozpoczynającą się niedoczynność tarczycy, dla drugiej zaś być osobniczą normą.

Jeśli wartość stężenia TSH w surowicy jest ściśle indywidualna i zależy między innymi od cech etnicznych, wieku, trybu życia, podaży jodu i zastosowanej metody analitycznej, istnieją wątpliwości, czy istnieje uniwersalna norma TSH jednakowa dla wszystkich i czy wobec tego warto zmieniać dotychczas obowiązującą [17].

Epidemiologiczna ocena normy TSH

W przypadku gdy trudno jest określić niekwestionowany górny zakres normy TSH metodami statystycznymi, a istnieje ogólna zgodność, że jej dolny zakres powinien wynosić $0,2$ – $0,4$ mj.m./l, należy zadać pytanie, czy wartość TSH mieszcząca się w przedziale $3,0$ – $5,0$ mj.m./l wiąże się z niekorzystnymi konsekwencjami zdrowotnymi.

Takie epidemiologiczne obserwacje przeprowadzono między innymi w odniesieniu do stężenia cholesterolu czy wartości ciśnienia tętniczego, wykazując, że stężenie cholesterolu całkowitego powyżej $5,6$ mmol/l

niesie 1,7-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, a ciśnienie rozkurczowe powyżej 85 mm Hg u ludzi zdrowych wiąże się z większym prawdopodobieństwem udaru.

W ostatnich latach problem subklinicznej niedoczynności tarczycy charakteryzującej się prawidłowymi stężeniami fT_4 , fT_3 i podwyższonym stężeniem TSH w surowicy budzi nieustanne kontrowersje [3, 18–26]. W dyskusji pada wiele argumentów uzasadniających zarówno istotny związek subklinicznej niedoczynności tarczycy z chorobowością populacji, jak i argumentów przeciwnych [27–39]. Należy przy tym stwierdzić, że nie istnieją prace oceniające znaczenie stężenia TSH w przedziale 3,0–5,0 mj.m./l.

Konsekwencją wspomnianej debaty było ogłoszenie w 2004 roku przez Surksa i wsp. [40] wyników Konferencji Uzgodnień, podczas której analizowano 195 prac anglojęzycznych dotyczących subklinicznej hipotyreozy, publikowanych w latach 1995–2002. Oceniono wartość tych publikacji według kryteriów medycyny opartej na faktach w odniesieniu do następujących zagadnień: czy subkliniczna niedoczynność tarczycy powoduje ryzyko rozwoju jawnej hipotyreozy, niekorzystne następstwa kardiologiczne, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL (*low density lipoproteins*), ogólne objawy hipotyreozy i objawy neuropsychiczne. Stwierdzono istotny związek między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a dalszym rozwojem jawnej hipotyreozy: 4,3% w skali roku u osób z dodatnimi przeciwciałami tarczycowymi *vs.* 2,6% u osób z negatywnymi przeciwciałami.

Jednocześnie wskazano na brak dowodów lub ich niedostateczne udokumentowanie w odniesieniu do pozostałych kwestii, zwłaszcza dla przedziału wartości TSH 4,5–10,0 mj.m./l.

Komisja Uzgodnień wskazywała przede wszystkim na ustalenia badania *Whickham* mówiące o braku zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zgonu u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Ważnym argumentem były także wyniki badania *Rotterdam* [41], w którego przekrojowej części stwierdzono co prawda 2,3-krotnie większe ryzyko zawału serca i 1,9-krotnie większe ryzyko miażdżycy aorty brzusznej u kobiet z subkliniczną hipotyreozą w wieku powyżej 55 lat, ale nie potwierdzono tego w prospektywnej części badania.

Od czasu ukazania się publikacji Surksa i wsp. pojawiło się wiele nowych doniesień, z których nie płyną jednak precyzyjne wnioski.

Imaizumi i wsp. [42] wykazali, że subkliniczna niedoczynność tarczycy w populacji mężczyzn — ofiar wybuchu nuklearnego — powoduje 2,5-krotnie większe ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca i ogólnie większe ryzyko zgonu, ale z uwagi na specyficzność badanej grupy praca nie ma waloru uniwersalnego.

Walsh i wsp. [43], badając liczącą 2108 osób australijską populację Busselton, udokumentowali, że subkliniczna niedoczynność tarczycy jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Przeciwstawne są wyniki obserwacji Rodondi i wsp. [44] grupy liczącej 2730 osób: subkliniczna niedoczynność tarczycy, ale tylko z TSH powyżej 7,0 mj.m./l, a nie z TSH 4,5–6,9 mj.m./l, stanowi ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności krążenia, natomiast nie prowadzi do innych incydentów sercowych i zwiększonej śmiertelności.

Podobnie Cappola i wsp. [45], którzy badali grupę 3233 osób powyżej 65. rż., nie wykazali związku między utajoną niedoczynnością tarczycy a występowaniem migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca, incydentów mózgowych i ogólnej śmiertelności. Gussekloo i wsp. [46] na podstawie danych dotyczących 599 starszych osób obserwowanych od 85. do 89. rż., stwierdzili, że zarówno utajona, jak i jawna niedoczynność tarczycy mogą wręcz korzystnie wpływać na długość życia i nie wywierają uchwytłych negatywnych następstw zdrowotnych.

W odniesieniu do funkcji neuropsychicznych w niedawnej publikacji Jorde i wsp. [47] nie wykazano niekorzystnych następstw utajonej niedoczynności tarczycy przebiegającej z TSH w przedziale wartości 3,5–10,0 mj.m./l.

Osobnym zagadnieniem jest kwestia podwyższonego stężenia TSH u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę. W piśmiennictwie brakuje publikacji zajmujących się ściśle oceną utajonej niedoczynności tarczycy matki na przebieg ciąży i stan potomstwa. Pewnym przybliżonym modelem może być w tej sytuacji praca Pop i wsp. [48] dokumentująca gorszy rozwój psychomotoryczny oceniany w 10. miesiącu życia u dzieci, których matki wykazywały w I trymestrze ciąży niskie prawidłowe stężenie fT_4 przy prawidłowym stężeniu TSH.

Publikacja Haddow i wsp. [49] wskazuje natomiast na gorszy rozwój intelektualny dzieci w wieku szkolnym, których matki miały w okresie ciąży niewielką niedoczynność tarczycy: średnie stężenie TSH 13,2 mj.m./l oraz średnie stężenie fT_4 0,71 $\mu\text{g/dl}$. Iloraz inteligencji ich potomstwa w wieku 7–10 lat był średnio o 7 punktów niższy i aż 19% wykazywało iloraz inteligencji poniżej 85 punktów w stosunku do 5% z grupy kontrolnej. Wydaje się zatem, że kobiety ciężarne i planujące ciążę z granicznie wysokim stężeniem TSH są grupą wymagającą ścisłego monitorowania i ewentualnego szybkiego włączenia leczenia substytucyjnego.

Podsumowując, obecny stan badań nie upoważnia do wysnuwania wniosków odnośnie negatywnych następstw zdrowotnych dla ogólnej populacji wynikających ze stężenia TSH w przedziale wartości 3,0–5,0 mj.m./l, prawdopodobnie z wyjątkiem kobiet ciężarnych.

Jest to ważnym argumentem przeciwko zasadności obniżania górnej granicy normy TSH.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy stwierdzić, że wartość stężenia TSH w surowicy jest cechą indywidualną, niepodlegającą istotnym wahaniom. Wpływają na nią ponadto cechy etniczne, wiek, podaż jodu, pora pobrania krwi i zastosowana metoda analityczna.

Można powiedzieć z dużym prawdopodobieństwem, że osoby ze stężeniem TSH w przedziale wartości 3,0–5,0 mJ.m./l mają przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy. Istnieje u nich konieczność oznaczenia przeciwciał antyperoksydazowych i antytyreoglobulinowych oraz obserwacji pod kątem rozwoju niedoczynności tarczycy.

W chwili obecnej, wobec braku dowodów wskazujących na niekorzystne następstwa zdrowotne związane ze stężeniem TSH 3,0–5,0 mJ.m./l, obniżanie górnej granicy normy TSH wydaje się nieuzasadnione. Tym bardziej że, jak ustalono w badaniach epidemiologicznych, leczenie l-tyroksyną pierwotnej niedoczynności tarczycy wiąże się ze zwiększeniem ryzyka incydentów sercowych, a u około 20% leczonych l-tyroksyną dochodzi wręcz do przedawkowania leku [50, 51].

Grupą wymagającą szczególnego nadzoru są kobiety ciężarne lub planujące ciążę z granicznie wysokim stężeniem TSH. Wydaje się, że wczesne włączenie leczenia l-tyroksyną jest w tej grupie uzasadnione z uwagi na ryzyko szybkiego rozwoju niedoczynności tarczycy w miarę rozwoju ciąży i jej niekorzystne następstwa dla matki i dziecka.

Piśmiennictwo

1. Stockigt JR. Serum Thyrotropin and Thyroid Hormone Measurements and Assessment of Thyroid Hormone Transport. W: Werner and Ingbar's The Thyroid. Edited by Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 377–393.
2. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B i wsp. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
3. Wartofsky L, Dickey RA. Controversy in Clinical Endocrinology. The evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5483–5488.
4. Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better — yours or mine? *Lancet* 2002; 360: 353–354.
5. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM i wsp. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68.
6. Bjoro T, Holmen J, Kruger O i wsp. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Europ J Endocrinol* 2000; 143: 639–647.
7. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP i wsp. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 97–104.
8. Bergoglio LM, Vilchez PE, Fatemi S i wsp. TPOAb assay limitations may be responsible for the skew in the upper reference limit [Abstract]. 10th International Thyroid Congress, April 10–16 2003, Cordoba, Argentina, Amsterdam: Elsevier 2003.
9. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O i wsp. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults: the importance of environmental factors including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 824–832.
10. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB i wsp. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251–259.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD i wsp. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
12. Kratzsch J, Fielder GM, Leichtle A i wsp. New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480–1486.
13. Voltzke H, Alte D, Kohlman T i wsp. Reference Intervals of Serum Thyroid Function Tests in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid* 2005; 15: 279–285.
14. Hoogendorn EH, Hermus AR, De Vegt F i wsp. Thyroid Function and Prevalence of Anti-Thyroperoxidase Antibodies in a Population with Borderline Sufficient Iodine Intake: Influences of Age and Sex. *Clin Chem* 2006; 52: 104–111.
15. Surks MI, Goswami G, Daniels G. The Thyrotropin Reference Range Should Remain Unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489–5496.
16. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH i wsp. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–1072.
17. Zophel K, Wunderlich G, Kotzerke J. Should We Really Determine a Reference Population for the Definition of Thyroid-Stimulating Hormone Reference Interval? *Clin Chem* 2006; 52: 329–330.
18. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical Hypothyroidism Is Mild Thyroid Failure and Should be Treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585–4590.
19. Gharib H, Tuttle M, Baskin J i wsp. Consensus Statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581–585.
20. Weetman AP. Whose thyroid hormone replacement is it anyway? *Clin Endocrinol* 2006; 64: 231–233.
21. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol* 2004; 60: 410–412.
22. Ringel MD, Mazzaferri EL. Editorial: Subclinical Thyroid Dysfunction — Can There Be a Consensus about the Consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 588–590.
23. Chu JW, Crapo LM. The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591–4599.
24. Hefland M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128–141.
25. Surks MI. Commentary: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 586–587.
26. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous Normalization of Thyrotropin Concentrations in Patients with Subclinical

- Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4124–4127.
27. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G i wsp. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904–914.
 28. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA i wsp. Left ventricular Diastolic Function In Patients with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064–2067.
 29. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533–1538.
 30. Cappola A, Ladenson PW. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438–2444.
 31. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS i wsp. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Study. *Thyroid* 2003; 13: 595–600.
 32. Taddei S, Carraccio N, Virdis A i wsp. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731–3737.
 33. Monzani F, Carraccio N, Kozakowa M i wsp. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099–2106.
 34. Owen PJD, Rajiv C, Vinereanu D i wsp. Subclinical Hypothyroidism, Arterial Stiffness, and Myocardial Reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2126–2132.
 35. Meier C, Staub JJ, Roth CB i wsp. TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860–4866.
 36. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL i wsp. Effect of Thyroxine Therapy on Serum Lipoproteins in Patients with Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993–3001.
 37. Monzani F, Del Guerra P, Carraccio N i wsp. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71: 367–371.
 38. Cooper SC. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260–265.
 39. Franklyn J. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat, that is the question. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 443–444.
 40. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i wsp. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA* 2004; 291: 228–243.
 41. Hak AE, Pols HA, Visser TJ i wsp. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
 42. Imaizumi SA, Akanoshi M, Ichimaru S i wsp. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality In Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365–3370.
 43. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK i wsp. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467–2472.
 44. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E i wsp. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460–2466.
 45. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM i wsp. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA* 2006; 295: 1033–1041.
 46. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJM i wsp. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA* 2004; 292: 2591–2599.
 47. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H i wsp. Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 145–153.
 48. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL i wsp. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 149–155.
 49. Haddow JE, Palomaki GE, Walter BS i wsp. Maternal Thyroid Deficiency During Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–555.
 50. Flynn RW, MacDonald TM, Jung RT i wsp. Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2159–2164.
 51. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G i wsp. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.