

תת תריסיות - גישה מעשית לאבחון וטיפול

עמיר בשקין
מרינה נודלמן

היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת, המרכז הרפואי לגליל, נהריה

תקציר:

תת תריסיות נגרמת מחסר של הורמוני בלוטת התריס ומשפיעה על התפקוד של כל אברי הגוף. תת תריסיות היא ההפרעה האנדוקרינית השכיחה ביותר לאחר סוכרת, והיא שכיחה יותר בנשים ובגיל מתקדם. תירוקסין (T4) הוא ההורמון העיקרי האגור בבלוטת התריס, וטרייודותרונין (T3) הוא ההורמון הפעיל ומיוצר מ-T4 מחוץ לבלוטת התריס. בלוטת התריס משפיעה בעיקר על ידי הגברת ביטוי של גנים - קישור של T3 לקולטן הגרעיני שלו. מעל 99% מהדיוחים על תת תריסיות נגרמים ממחלה בבלוטת התריס, באזורים ללא חסר ביד, בעיקר דלקת כרונית אוטואימונית. יתר התחלואה נגרמת עקב הפרעה מרכזית בעיקר בבלוטת יותרת המוח (Hypophysis), ונדיר מאוד שההפרעה נגרמת בהיפותלמוס. בנוסף, תת תריסיות מסוגנת בהתאם לחומרה לתת קלינית או גלויה. בתת תריסיות תת קלינית רמת ה-TSH מוגברת, אך רמת ה-FT4 בטווח התקין, בעוד שבתת תריסיות גלויה רמת ה-FT4 היא מתחת לטווח התקין. קביעת האבחנה של תת תריסיות מתבססת על בדיקות המעבדה, ואילו הרגישות והסגוליות של התלונות והסימנים נמוכות מאוד. בקשישים רמת ה-TSH המרבית היא באופן נורמאלי גבוהה מעט מזו המדווחת במעבדות בישראל, ובצעירים בריאים היא ככל הנראה מעט נמוכה יותר. הנוגדנים המשמשים לאבחון הרס אוטואימוני של בלוטת התריס הם נוגדנים כנגד TPO (Thyroid Peroxidase) ונוגדנים כנגד TG (Thyroglobulin), אולם רק הנוגדנים כנגד TPO נמצאו קשורים משמעותית להתפתחות תת פעילות של בלוטת התריס. טיפול הבחירה הוא לבותירוקסין (Levothyroxin sodium) המכיל T4 בלבד. התרופה נוחה למתן פומי עקב ספיגה טובה וזמן מחצית חיים ארוך של שבוע, המאפשר מתן יומי ורמות יציבות של T4 ו-T3. בקשישים ובמחלת לב איסכמית חשוב להתחיל מינון קטן ולעלות מינון בהדרגה. חוסר איזון למרות נטילה של מינון גבוה של לבותירוקסין אפשרי עקב הפרעת ספיגה, אשר דווח עליה בעיקר בדלקת כרונית בקיבה ובמחלת הכרסת (Celiac disease).

מילות מפתח: תת תריסיות; ההורמון הממריץ את בלוטת התריס (TSH); תירוקסין (T4); טרייודותרונין (T3).
KEY WORDS: Hypothyroidism; Thyroid Stimulating Hormone (TSH); Thyroxine (T4); Triiodothyronine (T3)

הקדמה

תת תריסיות (תת פעילות של בלוטת התריס) נגרמת מחוסר בהורמוני בלוטת התריס, והיא ההפרעה האנדוקרינית השכיחה ביותר לאחר סוכרת. כמעט שלא נערכו בנושא מחקרים גדולים אקראיים וכפולי סמיות. בסקירה הנוכחית נתרכו במידע עם השלכה מעשית על האבחון והטיפול. לאחרונה פורסמו הנחיות קליניות לטיפול בתת תריסיות מאת האגודה האמריקאית למחלות של בלוטת התריס, וההמלצות בסקירה זו תואמות את ההנחיות הקליניות הללו [1]. באזורים ללא חסר משמעותי ביד כמו בישראל הסיבה השכיחה לתת תריסיות היא מחלת השימוטו (Hashimoto's thyroiditis), המתאפיינת בדלקת אוטואימונית אשר גורמת להרס של בלוטת התריס במשך שנים.

פיזיולוגיה

ההורמוני בלוטת התריס משפיעים על שיחלוף החומרים, הצמיחה, השגשוג וההבשלה של תאי הגוף, והם חיוניים לתפקוד תקין של כל אברי הגוף. בבלוטת התריס מיוצרים שני הורמונים על ידי חיבור של שתי חומצות אמיניות טירוזין בקשר קוולנטי, פעילות המולקולה המתקבלת תלויה במספר אטומי היוד והמיקום שלהן בטבעות הטירוזין. טירוקסין (Thyroxine) או T4 מורכב

משתי טבעות של טירוזין שבכל אחת שתי מולקולות של יוד. טרייודותרונין (Triiodothyronine) או T3 מורכב משתי טבעות של טירוזין שבאחת שתי מולקולות של יוד ובשנייה מולקולה אחת של יוד. שיעור של 80% מ-T3 בדם מיוצר מחוץ לבלוטת התריס על ידי האנזים דיודינאזה (Deiodinase) המפרק אטום אחד של יוד מ-T4 ורק 20% מ-T3 מופרשים ישירות מבלוטת התריס. הרוב המוחלט של הורמוני בלוטת התריס בדם קשורים לחלבונים ורק חלק קטן נמצא בצורה החופשית. דווקא ההורמונים החופשיים, T3 חופשי (Free T3 - FT3) וכן T4 חופשי (Free T4 - FT4), הם ההורמונים הזמינים ביולוגית. השפעות ההורמונים הן באמצעות קישור לקולטן הגרעיני, כאשר הזיקה לקולטן של T3 גבוהה בהרבה מזו של T4. הקישור של T3 לקולטן מפעיל ביטוי של גנים אשר מעלים את מספר המיטוכונדריות וגודלן, מגביר ביטוי של אנזימי שרשרת הנשימה וכן מגביר ביטוי של משאבת נתרן אשלגן על קרום התאים. הפעילות של הורמוני בלוטת התריס מווסתת באמצעות הפרשת ההורמון הממריץ את בלוטת התריס thyroid stimulating hormone (TSH) וכן הביטוי של האנזים דיודינאזה. ירידה ברמת הורמוני בלוטת התריס גורמת להפרשת TSH מבלוטת יותרת המוח, המגרה את בלוטת התריס להגברת ייצור והפרשת הורמונים. הדיודינאזה מסוג 1 קיים בעיקר בכבד וכליות ומזרז הורדת יוד מהטבעת החיצונית, וכך משפיעל T4 ל-T3, מזרז הורדת יוד מהטבעת הפנימית וגורם לפירוק של T3 ו-T4.

או מהפרעה מרכזית, היא שאת המבטאת ביתר דיודינאזה 3 – האנזים העיקרי שמפרק את הורמוני בלוטת התריס, אשר תואר בעיקר בהמנגיומה (Hemangioma).

קביעת אבחנה

בעידן שבו בדיקת ה-TSH לא הייתה זמינה, התבססה האבחנה על ההסתמנות הקלינית של בצקת ברקמות ההיקפיות ובפנים, עייפות, עלייה במשקל, והאטה בתפקוד האיברים. כיום, האבחון של תת תריסיות מתבסס על בדיקות המעבדה, ואילו הרגישות והסגוליות של התלונות והסימנים נמוכות מאוד. ההסתמנות הקלינית לרוב אינה מועילה, כי שכיח שהאבחנה נקבעת בשלב מוקדם, טרם הופעת התלונות והסימנים, בעוד שבאחרים המחלה מתפתחת בהדרגתיות לאורך שנים, ואז התלונות והסימנים דלים. קושי נוסף בהסתמנות הקלינית הוא הדמיון לתהליך ההזדקנות, כולל עייפות, תשישות, עצירות, איטיות בתנועות ובחשיבה, וירידה בזיכרון. נמצא מיתאם גבוה בין חומרת התת תריסיות לבין עיכוב בהרפיה של רפלקס הקרסול, אולם הבדיקה אינה מבוצעת בשכיחות גבוהה [5]. בעקבות הטיפול, אופייני שיפור במספר הפרעות קליניות ומעבדתיות כולל דופק איטי, הפרעות בשינה, הפרעות במחזור והיפר-כולסטרולמיה.

באופן נורמאלי, ירידה קטנה ברמת ה-FT4, אפילו בטווח התקין, מובילה לעלייה גדולה יחסית ברמת ה-TSH. לכן רמת ה-TSH מהווה מעין מגבר של השינוי בתפקוד בלוטת התריס. בהתאם, רמת ה-TSH היא בדיקת הבחירה כבדיקת סקר, לאבחון ולמעקב לאחר טיפול, בתנאי שאין הפרעה מרכזית. עלייה הדרגתית של TSH לאורך שנים ללא אנמנזה של ניתוח או הקרנה בלוטת התריס מחזקת מאוד את האבחנה של מחלת השימוטו. לעומת זאת, בעלייה חד פעמית של רמת TSH, בחלק משמעותי מהחולים חוזרת הרמה לטווח התקין [6]. במרבית המעבדות בישראל נמדד המקטע החופשי של הורמוני בלוטת התריס, שהוא הזמין ביולוגית והמשמעותי, כלומר FT3 ו-FT4. מאחר שהרוב המוחלט של הורמוני בלוטת התריס קשורים לחלבון הקושר T4 (Thyroxine Binding Globulin), הרמה הכללית של T3 ו-T4 מושפעת מאוד מרמת החלבון הקושר. בהערכה של תת תריסיות, כאשר רמת ה-TSH מוגברת, השלב הבא הוא הערכה של רמת הורמוני בלוטת התריס לפי FT4 ולא FT3. בתת תריסיות, רמת FT3 גבוהה ביחס ל-FT4, עקב הביטוי המוגבר של הדיודינאזה מסוג 2 המייצר T3 מ-T4 [7]. זוהי גם הסיבה לכך שבשלב מוקדם של תת תריסיות, אף על פי שרמת FT4 פוחתת, רמת FT3 נותרת תקינה. בנוסף, במצב של רעב או מחלה חדה (Acute disease), הביטוי של הדיודינאזה מסוג 2 מדוכא ולכן רמת ה-FT3 נמוכה. האבחנה המבדלת של עלייה ברמת ה-TSH כוללת החלמה ממחלה חדה (Nonthyroidal Illness), נוכחות של נוגדנים הטרופילים (Heterophilic) המגבירים באופן מוטעה את רמת ה-TSH, חסר בגלוקוקורטיקואידים, תנגודת להורמוני בלוטת התריס ואדנומה ביוותרת המוח המפרישה TSH.

הנוגדנים המיועדים לאבחון הרס אוטואימוני של בלוטת התריס הם נוגדנים כנגד TPO (Thyroid peroxidase) וכנגד TG (Thyroglobulin), אולם רק הנוגדנים כנגד TPO נמצאו קשורים משמעותית להתפתחות תת פעילות של בלוטת התריס [8]. אם כייל הנוגדנים כנגד TPO מוגבר הבדיקה נחשבת חיובית. לרוב רמה מוגברת של נוגדנים כנגד TPO אינה חולפת מעצמה ואין צורך לעקוב אחרי כייל הנוגדנים. בתת תריסיות תת קלינית מומלץ לבדוק נוגדנים נוגדי TPO, מאחר שהם קשורים למעבר לתת תריסיות גלויה. הבדיקה מומלצת בנוכחות של מחלות

הדיודינאזה מסוג 2 קיים בעיקר בשרירי השלד, הלב, רקמת השומן, בלוטת התריס ומערכת העצבים המרכזית, הוא מזרז הפחתה ברמת היוד מהטבעת החיצונית והוא האנזים שאחראי על עיקר הייצור של T3 מ-T4. דיודינאזה מסוג 3 קיים בעיקר ברקמות העובריות ובשלייה ומזרז נטרול של הורמוני בלוטת התריס T3 ו-T4 באמצעות הוצאת אטום יוד מהטבעת הפנימית. ביטוי מוגבר של דיודינאזה מסוג 2 בתוך התאים מוביל לייצור מוגבר של ההורמון הפעיל T3, בסמוך לגרעין התא שבו נמצא הקולטן ל-T3, כמו בתת תריסיות. לאחרונה נמצא, כי הכניסה של הורמוני בלוטת התריס לתאים היא באמצעות נשאים (Transporters) סגוליים (ספציפיים) על פני קרום התאים, הממלאים תפקיד משמעותי בשמירה על הרמה של T3 בתוך התאים [2].

סיווג של חסר בהורמוני בלוטת התריס

תת תריסיות מסווגת כראשונית, כלומר הפרעה בבלוטת התריס או הפרעה מרכזית, ואילו ההפרעה המרכזית מסווגת כשניונית, כלומר הפרעה בבלוטת יותרת המוח, או כשלישונית, כאשר ההפרעה היא בהיפותלמוס. מעל 99% מהחסר ההורמונאלי נגרמים ממחלה בבלוטת התריס, והיתר עקב הפרעה מרכזית, בעיקר בבלוטת יותרת המוח. תת תריסיות מסווגת אף היא בהתאם לדרגת החומרה – תת קלינית או גלויה. בתת תריסיות תת קלינית רמת ה-TSH מוגברת, אך רמת ה-FT4 היא בטווח התקין (בטווח הנורמה), ואילו ברמה הגלויה רמת ה-FT4 היא מתחת לטווח התקין ולכן גם רמת ה-TSH גבוהה אף יותר, לרוב מעל 10 מיקרו יב"ל/ל'. הטווח התקין של TSH במעבדות בישראל הוא לרוב עד 4–5 מיקרו יב"ל/ל', בעוד שבאוכלוסייה צעירה ובריאה ללא רקע של מחלה בבלוטת התריס, נמצא כי ב-95% הרמה היא מתחת ל-2.5 מיקרו יב"ל/ל' [3]. באוכלוסיית הקשישים, הרמה התקינה של TSH היא מעט מעל לטווח התקין באוכלוסייה הכללית [4].

הסיבות לחסר בהורמוני בלוטת התריס

הסיבה השכיחה ביותר בעולם לתת תריסיות היא חסר בIOD. באזורים ללא חסר בIOD, כמו בישראל, הסיבה השכיחה היא מחלת השימוטו (Hashimoto's thyroiditis) ואחריה סיבות מחמת טיפול (Iatrogenic). מחלת השימוטו היא מחלה אוטואימונית המתאפיינת בהסגנת לימפוציטים ובהרס בלוטת התריס במהלך שנים. המחלה שכיחה פי 5–10 בנשים. שכיחות זו עולה עם העלייה בגיל, ורק בחלק מהחולים היא מלווה בשריעות (הגדלת) בלוטת התריס. שכיחה מחלה אוטואימונית של בלוטת התריס עם תפקוד תקין, וברוב החולים נמדדת רמה מוגברת של נוגדנים כנגד TPO, אם כי לא נדיר שהנוגדנים שליליים. תת תריסיות מחמת טיפול (איאטרוגנית) נגרמת בעיקר עקב ניתוח בלוטת התריס, טיפול בIOD רדיואקטיבי, הקרנה חיצונית של בלוטת התריס או תרופות. הגורמים לתת תריסיות מרכזית הם שאתות (Tumors) או נזק עקב ניתוח או קרינה באזור יותרת המוח או ההיפותלמוס וסיבות נדירות כמו דימום, תהליך דלקתי או מחלה הגורמת להסגנת אזורים אלו. בתת תריסיות מרכזית, רמת ה-TSH היא לרוב בטווח התקין או הנמוך ולעיתים מעט מוגברת (עקב הפרשה של מקטעי TSH שאינם מתפקדים אך נמדדים). כאשר רמת ה-TSH תקינה או מוגברת, קביעת האבחנה מאתגרת יותר ורמת FT4 נמוכה יחסית ל-TSH מרמזת על האבחנה. סיבה נדירה לתת תריסיות שאינה נובעת מהפרעה בבלוטת התריס ו/

אוטואימונית של בלוטת התריס, וכשקיים סיכון גבוה למחלת לב איסכמית ולאי ספיקת לב – ורוב החולים נכללים בקריטריונים אלה [14]. בתת פעילות תת קלינית מתחילים לרוב במינון נמוך של 1 מיקרוגרם לק"ג ביום.

בחולים עם תת תריסיות ראשונית חמורה של בלוטת התריס, הוביל הטיפול בלבוטירוקסין לשיפור בתפקוד הקוגניטיבי והמוטורי, ושיפור תסמיני דיכאון [15]. בקשישים, הרמה התקינה של TSH גבוהה מצעירים ולכן לא מומלץ לטפל כאשר רמת ה-TSH קטנה מ-10 מיקרו יב"ל/ל'. לרוב מטרת הטיפול היא השגת TSH בטווח הנורמה, בקשישים מעל גיל 70–80 שנים, יעד האיזון

■ **ירידה קטנה ברמת FT4, אך בטווח התקין (הנורמה), מובילה לעלייה גדולה יחסית ברמת ה-TSH. לכן רמת ה-TSH מהווה מעין מגבר של השינוי בתפקוד בלוטת התריס.**

■ **בתת תריסיות, רמת ה-FT3 גבוהה ביחס ל-FT4, מאחר שהביטוי של הדיודינאזה מסוג 2 שמיצר T3 מ-T4 מוגבר, לכן כאשר TSH גבוה, בדיקת הבחירה היא FT4 ואין צורך לבדוק באופן שגרתי FT3.**

■ **טיפול הבחירה הוא לבוטירוקסין (Levothyroxine) ויעד הטיפול הרצוי לרוב הוא TSH בטווח התקין ובקשישים בטווח העליון של התקין ואף מעט יותר מכך.**

לאחר ניתוח מעקף קיבה (Roux en Y Gastric Bypass) הספיגה של לבוטירוקסין תקינה, כיוון שעיקר הספיגה מתרחשת באיליאום (Ileum) [17]. חלק קטן מהמטופלים אינם חשים בטוב חרף הטיפול בלבוטירוקסין, ותוצאות מחקרים חדשים מצביעות על קשר בין חוסר שביעות רצון מהטיפול לבין שונות גנטית בדיודינאזות, וכן בין עייפות בעת הטיפול לבין שונות גנטית בנשא (Transporter) של הורמוני בלוטת התריס.

בצעירים בריאים מתחילים מינון מלא של לבוטירוקסין ואילו בקשישים ובמייוחד עם מחלת לב איסכמית, מומלץ להתחיל במינון נמוך ולעלותו בהדרגה. בתת תריסיות גלויה על רקע של מחלת השימוטו, המינון ההתחלתי של לבוטירוקסין הוא 1.6 מיקרוגרם לק"ג ליום וגבוה יותר לאחר כריתה שלמה של בלוטת התריס. בקשישים המינון של לבוטירוקסין פוחת, למרות שנמצא כי העלייה בגיל קשורה בירידה בספיגה [18]. נמצא כי דווקא במבוגרים חולים הנוטלים תרופות רבות, המינון הנדרש של לבוטירוקסין נמוך בהשוואה לאנשים באותו הגיל אשר נוטלים לבוטירוקסין בלבד [19]. אם המינון של לבוטירוקסין הנדרש על מנת להשיג את יעד ה-TSH הוא מעל 2.5 מיקרוגרם/ק"ג ביום, יש לכלול באבחנה המבדלת מחלה במערכת העיכול המפריעה לספיגה של לבוטירוקסין. במיוחד חשוב לשלול את מחלת הכרסת, ששכיחותה בחולי השימוטו גבוהה פי עשרה לעומת האוכלוסייה הבריאה ומגיעה ל-4%. כמו כן, הטווח התקין של TSH בהריון נמוך יותר ועולה מעט במהלך חודשי ההריון.

לאחר התחלת טיפול בלבוטירוקסין ולאחר כל שינוי במינון, מושגת רמת TSH יציבה לאחר שישה שבועות לפחות, לכן זהו משך הזמן המזערי (מינימאלי) שרצוי להמתין טרם החזרה על בדיקות הדם. מאקרו TSH (Macro TSH) היא מולקולה גדולה

אוטואימונית, וגם אז, בדיקה חיובית קשורה להתפתחות תת תריסיות. בשריעות (הגדלה) של בלוטת התריס עקב זפק רב-קשריות (Multinodular goiter), נדירה התפתחות של תת תריסיות אם הרקע אינו אוטואימוני [9].

טיפול

בשנת 1891 הוחל הטיפול בתת תריסיות באמצעות תמצית הורמוני בלוטת התריס ממקור חיה. עד שנות ה-70 של המאה ה-20, הטיפול בתרופות התבסס על מיצויים מהחי שהכילו T3 ו-T4, ובעקבות הגילוי ש-T3 נוצר בגוף מ-T4, השתנה בהדרגה טיפול הבחירה ללבוטירוקסין (Levothyroxin sodium) המכיל T4 בלבד. מהמידע שהצטבר עד כה בעבודת על בני אדם, אין עדות ליתרון בטיפול בתכשיר המשלב T4 ו-T3 על פני הלבוטירוקסין [10].

בשנת 1981 הוחל השיווק בישראל של תכשיר לבוטירוקסין בשם המסחרי אלטרוקסין של חברת גלקסו (Glaxo). בתחילת 2011 שונה ההרכב של החומרים הלא פעילים בתרופה, ופעולה זו גרמה לבהלה בציבור אשר הובילה להכנסה לטיפול של תכשירי לבוטירוקסין נוספים. לבוטירוקסין הוא טיפול הבחירה בזכות היעילות הרבה, מיעוט השפעות הלוואי והעלות הנמוכה. התרופה נוחה למתן פומי עקב ספיגה טובה עם זמינות ביולוגית (Bioavailability) של 70%–80%, וזמן מחצית חיים ארוך של שבוע המאפשר מתן יומי ורמות יציבות של T4 ו-T3. יחד עם זאת, הספיגה של תכשירי לבוטירוקסין שונים משתנה, ולכן בכל מעבר בין תכשירים יש לחזור על TSH כעבור 6–8 שבועות. התחלה של תכשיר אסטרוגן מעלה את הרמה של החלבון הקושר T4 לכן יותר T4 ו-T3 נמצאים במצב הקשור, ובכדי לשמור על החלק החופשי יש להעלות את המינון של לבוטירוקסין. תרופות אחרות מגבירות את הביטוי של הציטוכרום 3A4–P450 ולכן מוגבר הפירוק של FT4 ו-FT3 בכבד, ובהתאם לכן יש לתת מינון גבוה יותר של לבוטירוקסין. התרופות המגבירות פירוק של הורמוני בלוטת התריס כוללות תרופות נוגדות כפיון (Anti epileptic) כמו פנוברביטל, פניטואין, קרבאמזפין וגם התרופה האנטיביוטית ריפאמפיין. מזון וקפה מפריעים לספיגת לבוטירוקסין, ולכן ההמלצה היא ליטול את התרופה בצום בבוקר ולאכול או לשתות קפה כעבור שעה לפחות או ליטול את התרופה לפני השינה לפחות שלוש שעות לאחר ארוחת ערב. אולם חלק גדול מהמטופלים אינם עומדים בצום של שלוש שעות לפני השינה, ומטופלים רבים מתקשים להמתין שעה בשעות בוקר עד אכילת ארוחת הבוקר או שתיית הקפה. מרבית האנדוקרינולוגים בישראל ממליצים ליטול לבוטירוקסין בצום בבוקר ולהימנע מאכילה ושתיית קפה במשך חצי שעה, מאחר שהוריה זו לרוב אינה מקשה על השגת יעדי האיזון. מומלץ ליטול לבוטירוקסין בנפרד מתרופות אחרות, ותכשירי ברזל וסידן מומלץ ליטול לפחות ארבע שעות לאחר נטילת לבוטירוקסין.

קיימת תמימות דעים בחשיבות הטיפול בתת פעילות ראשונית של בלוטת התריס כאשר רמת ה-TSH מעל 10 מיקרו יב"ל/ל', אולם כאשר רמת ההורמון הממריץ מוגברת אך פחותה מ-10 מיקרו יב"ל/ל', הדעות חלוקות [11,12]. במטה אנליזה חדשה נמצאה עלייה בשיעור התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם, כאשר רמת ההורמון הממריץ את בלוטת התריס הוא מעל 7 מיקרו יב"ל/ל' [13]. בתת פעילות תת קלינית של בלוטת התריס, כאשר הורמוני בלוטת התריס עדיין בטווח התקין, אך ה-TSH מוגבר עד 10 מיקרו יב"ל/ל', מומלץ לשקול טיפול כאשר יש תסמינים של חסר בהורמוני בלוטת התריס, כשיש עדות למחלה

מחבר מכותב: עמיר בשקין

היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת
המרכז הרפואי לגליל, ת.ד. 21 נהרייה, מיקוד 2210000
טלפון: 04-9107558
דוא"ל: amir.bashkin@naharia.health.gov.il

של מספר יחידות של TSH המחוברות על ידי נוגדנים, לאחרונה דווח בקבוצה של 681 מטופלים שרובם נוטלים לבותירוקסין על נוכחות מאקרו TSH ב-1.62% מהמטופלים. עדיין לא ברורה משמעות המימצא, אך ככל הנראה שמאקרו TSH פחות פעיל ביולוגית, כך שרמת ה-TSH המדווחת גבוהה מהפעיל [20].

ביבליוגרפיה

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ & al, Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 2014;24:1670-751.
- van der Deure WM, Peeters RP & Visser TJ, Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol*, 2010;44:1-11.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B & al, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003;13:3-126.
- Völzke H, Alte D, Kohlmann T & al, Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*, 2005;15:279-85.
- Lambert EH, Underdahl LO, Beckett S & Mederos LO, A study of the ankle jerk in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab*, 1951;11:1186-1205.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM & Cappola AR, The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012;97:1962-9.
- Lum SM, Nicoloff JT, Spencer CA & Kaptein EM, Peripheral tissue mechanism formaintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest*, 1984;73:570-5.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD & al, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:489-99.
- Kubota S, Fujiwara M, Hagiwara H & al, Multiple thyroid cysts may be a cause of hypothyroidism in patients with relatively high iodine intake. *Thyroid*, 2010;20:205-8.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ & Morreale de Escobar G, Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015;29:57-75.
- McQuade C, Skugor M, Brennan DM & al, Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*, 2011;21:837-43.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC & al, Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2008;148:832-45.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC & al, Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*, 2010;304:1365-74.
- Osario PW & Calsolari MR, How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? *Thyroid*, 2013;23:562-5.
- Smith CD, Grondin R, LeMaster W & al, Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism. *Thyroid*, 2014 Nov 8.
- Gussekloo J, van Exel E & de Craen AJ, Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, 2004;292:2591-9.
- Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I & al, Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid*, 2013;23:414-9.
- Hays MT & Nielsen KR, Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid*, 1994;4:55-64.
- Kabadi UM, Variability of L-thyroxine replacement dose in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Fam Pract*, 1987;24:473-7.
- Hattori N, Ishihara T, Yamagami K & Shimatsu A, Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014.

כרוניקה

הפרשת נתרן בשתן וסיכון למחלות לב בקרב חולי כליות במצב כרוני



בהתאמה, המתאימים להיארעות מצטברת של 18.4%, 16.5%, 20.6% ו-29.8% בהתאמה. ההיארעות המצטברת לפי רבעוני הפרשה של נתרן בשתן הלכה וגדלה מהנמוך לגבוה והייתה גדולה יותר באופן משמעותי ברבעונים הגבוהים. המחברים מצאו שיעור ליניארי מצטבר של אירועי לב וכלי דם עם הגברת הפרשת הנתרן בשתן בקרב מטופלי במחלת כליות כרונית.

איתן ישראלי

מטופלים במחלת כליות כרונית נמצאים בסיכון מוגבר ללקות באירועי לב וכלי דם לעומת האוכלוסייה הכללית. מילס וחב' (JAMA 2016;315:2200) בדקו את הקשר בין צריכת נתרן, על פי כמויות הפרשתו בשתן במשך 24 שעות, לבין אירועי לב וכלי דם בקרב 3,757 נכללים בגיל ממוצע של 58 שנים, כש-45% מהם היו נשים. נאספו נתונים במשך חציון זמן של 6.8 שנים ונמצא כי מהרבעון הנמוך (2,894 מ"ג ל-24 שעות) עד הרבעון הגבוה (מעל 4,548, 174,159,198 ו-273 אירועי לב וכלי דם,