

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/255722992>

# ASSOCIATION OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM WITH CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

Article · January 2012

---

CITATIONS

0

READS

104

1 author:



[Velkoska Nakova Valentina](#)

Goce Delcev University

43 PUBLICATIONS 314 CITATIONS

SEE PROFILE

Оригинален труд

## АСОЦИРАНОСТ НА СУПКЛИНИЧКИОТ ХИПОТИРОИДИЗАМ СО КЛИНИЧКА СИМПТОМАТОЛОГИЈА

### ASSOCIATION OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM WITH CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

Валентина Б. Велкоска-Накова<sup>1</sup>, Бранка Л. Крстевска<sup>2</sup>, Маријан В. Бошевски<sup>3</sup>, Чедомир М. Димитровски<sup>2</sup>, Гордана Д. Пемовска<sup>2</sup> и Даниела С. Поп-Ѓорчева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев", Штип, <sup>2</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања, <sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, <sup>4</sup>Институт за нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија

#### Апстракт

**Вовед.** Во клиничката пракса супклиничкиот хипотироидизам (СКХ) често останува неоткриен поради отсуство на клинички симптоми или присуство на неспецифична клиничка симптоматологија. Цел на студијата е да откриеме дали СКХ е асоциран со соодветна клиничка симптоматологија.

**Методи.** Во студијата беа вклучени 69 последователни пациенти, кај кои за прв пат беше откриен СКХ (серумско ниво на тиростимулирачки хормон (TSH) меѓу 4,2-20 mU/l со референтни вредности на слободен тироксин (fT4) од 10,3-24,45 pmol/l) и контролна група од 30 здрави, еутироидни лица, дефинирани како лица без струма и со референтни вредности на fT4 и TSH (0,2-4,2 mU/l). Сите учесници пополнија однапред изготвен анамнестички прашалник и им се земаше крв за оцена на TSH и fT4.

**Резултати.** Пациентите со СКХ за разлика од контролната група, статистички значајно почесто презентираа: замор, сува кожа, несоница и менорагија (во сите случаи  $p < 0,05$ ). Постоеше позитивна корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и процентот на застасени симптоми на хипотироза ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ). Вредноста на TSH над 7,1 mU/l беше асоцирана со значително поголем број на симптоми.

**Заклучок.** СКХ е асоциран со присуство на замор, сува кожа, несоница и менорагија, што оправдува започнување со тироидна супституициска терапија при пониски вредности на TSH. Наместо досегашните препораки за почеток со тироидно супституициска терапија при TSH > 10 mU/l, границата

би требало да се помести на TSH > 7,1 mU/l.

**Клучни зборови:** супклинички хипотироидизам, тиростимулирачки хормон, симптоми на хипотироза

#### Abstract

**Introduction.** Subclinical hypothyroidism (SCH) often remains undetected because of the absence of clinical symptoms or unspecific symptomatology. The aim of the study was to discover whether SCH is associated with relevant clinical symptomatology.

**Methods.** The study included 69 consecutive patients, in whom SCH was detected for the first time (level of serum thyrotropin (TSH) between 4.2-20 mU/l with the reference values of free thyroxine (fT4) 10.3-24.45 pmol/l) and a control group of 30 healthy subjects without goiter and with reference values of fT4 and TSH (0.2-4.2 U/l). All participants completed a previously prepared anamnestic questionnaire and blood was taken for evaluation of TSH and fT4.

**Results.** Patients with SCH unlike the control group presented significantly more often with: fatigue, dry skin, insomnia and menorrhagia (in all cases  $p < 0.05$ ). There was a positive correlation between serum concentrations of TSH and percentage of symptoms of hypothyroidism ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.04$ ). Value of TSH over 7.1 mU/l was associated with a significantly larger number of symptoms.

**Conclusions.** SCH is associated with fatigue, dry skin, insomnia and menorrhagia, that justifies initiating thyroid replacement therapy at low values of TSH. Instead of the current recommendations for beginning thyroid replacement therapy when TSH > 10 mU/l, the cut-off value should be moved to TSH > 7,1 mU/l.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, thyrotropin, symptoms of hypothyroidism

Кореспонденција и репринт до: Валентина Велкоска Накова, Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев", 2000 Штип, Р. Македонија; E-mail: valentina.velkovska@ugd.edu.mk; valentina.velkovska@yahoo.com

## Вовед

Супклиничкиот хипотироидизам (СКХ) се дефинира како состојба кај која е присутно благо покачување на серумската концентрација на тиро-стимулирачкиот хормон (TSH), со нормални циркулирачки вредности на тироидните хормони, слободен тироксин (fT4) и тријодтиронин (T3). Прифатена е поделбата на умерена или блага форма на СКХ ( $4,2 < \text{TSH} \leq 10,0 \text{ mU/l}$ ) и тешка форма на СКХ ( $10 < \text{TSH} < 20,0 \text{ mU/l}$ ), со нормални вредности на fT4 ( $10,3-24,45 \text{ pmol/l}$ ) [1]. Преваленцата на СКХ во светот се движи од 2-20% [2].

Прашањето дали лицата со СКХ имаат симптоми останува неодоговорено. И покрај оригиналната дефиниција која се заснова на биохемиски критериуми, познато е дека некои пациенти можат да покажат симптоми и знаци на хипотироза. Повеќето пациенти кај кои со скрининг бил дијагностициран СКХ имале најмалку еден симптом на хипотироза [3]. Неколку студии сугерираат дека овие лица имаат симптоми на благо нарушување на функцијата на тироидната жлезда [4]. Zulewski и сор. која во својата студија ги споредувала пациентите со СКХ со еутироидни лица соодветни по возраст и пол, пронашла дека сите скали на здравствениот статус на прашалникот SF-36 (кратка форма на прашалник која содржи 36 прашања за проценка на здравствениот квалитет на живот) биле редуцирани [5]. Некои експерти докажувале дека ова не се популациски базирани студии и дека опфаќале лица со нетретирана хипотироза [6]. Една голема пресечна студија потврдува дека пациентите со СКХ покажале повеќе симптоми отколку еутироидните лица, но помалку од оние со манифестна хипотироза [7]. Други студии, пак, не се согласуваат со изнесеното [1].

Проблемите околу дијагнозата и третманот на СКХ стануваат се поактуелни заради зголемената фреквенција на тироидни тестирања и стареење на популацијата [1].

## Цел

Цел на студијата е да откриеме дали СКХ е навистина супклинички или е следен со клиничка симптоматологија која би го упатила клиничарот да ја тестира тироидната функција.

## Материјал и методи

Спроведовме пресечна студија во Ендокринологската амбуланта на Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања во Скопје, во периодот од 01.09.2008 до 01.08.2010 година. Во студијата беа вклучени 69 последовател-

ни пациенти, кај кои по првпат беше откриен СКХ TSH од  $4,2-20 \text{ mU/l}$  и нормални вредности на fT4 од  $10,3-24,45 \text{ pmol/l}$ . Контролната група ја сочинуваа 30 здрави, еутироидни лица, дефинирани како лица без струма и со нормални вредности на fT4 и TSH ( $0,2-4,2 \text{ mU/l}$ ).

Во студијата не беа вклучени лица со претходна историја за тироидна болест или пациенти кои земале лекови кои влијаат на тироидниот метаболизам. Сите учесници се согласија за учество во студијата.

На сите учесници им се понуди однапред изготвен прашалник, со кој се информиравме за нивните главни симптоми, со посебен акцент на ендокринологските анамнестички податоци, навиките и стилот на живеење. Прашалникот содржеше листа од 14 симптоми на хипотироза. На прашањата испитаниците одговараа со *да* или *не*. TSH и fT4 се одредуваа во Ендокринологската лабораторија при Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања во Скопје, а беше користен суперсензитивен хемилуминисцентен имуноесеј (Immulite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Функционалната сензитивност за TSH изнесуваше  $0,004 \mu\text{IU/ml}$ , а за fT4,  $0,3 \text{ ng/dl}$ .

## Статистичка анализа

Сите податоци беа обработени со програмата SPSS 11,0 за Windows. Податоците се прикажани како просек  $\pm$  стандардна девијација и проценти. За анализа на квантитативните податоци беше користен t-тестот. За анализа на квалитативните податоци беше користен  $\chi^2$  тестот. Спирмановата ранг-корелација беше користена за испитување на корелацијата помеѓу TSH и клиничките симптоми. Вредноста на  $p < 0,05$  беше земена за статистички значајна.

## Резултати

Студијата ја сочинуваа вкупно 99 пациенти, од кои 69 со СКХ и контролна група од 30 здрави лица, со следната структура: возраст  $42,8 \pm 15,2$  години и според пол, 10 мажи и 89 жени. Во групата пациенти со СКХ, 56 имаа тешка, а 13 умерена форма на СКХ.

Помеѓу двете групи не постоеше разлика по возраст, пол, индекс на телесна маса, менопауза и број на пушачи на цигари (Табела 1, несигнификантно (НС) во сите случаи). fT4 иако во референтни граници, беше статистички значајно понизок во групата со СКХ.

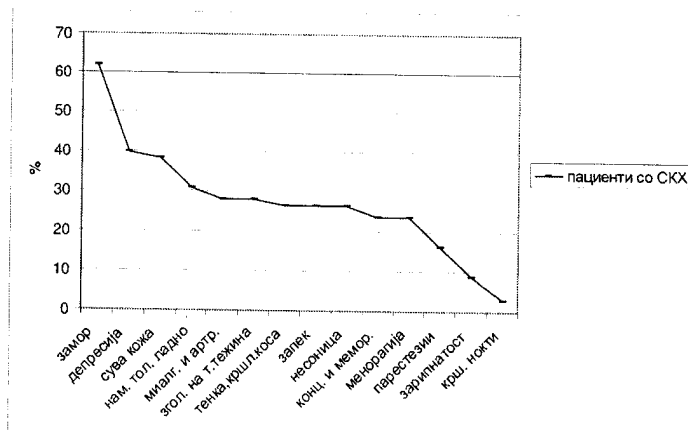
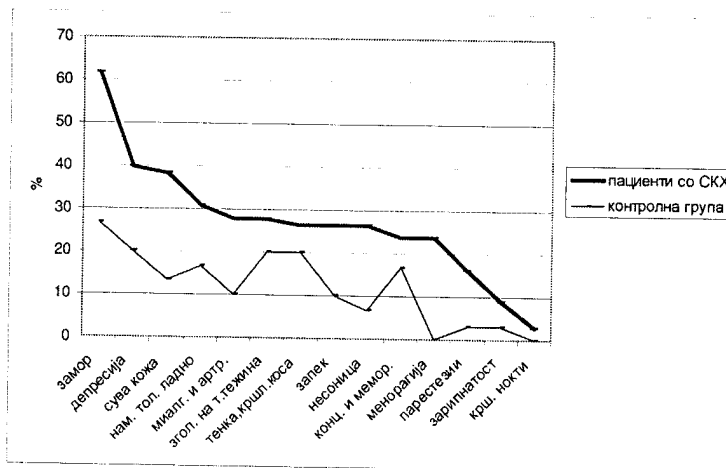
**Табела 1.** Лични и хормонални карактеристики на двете групи

	Група со СКХ n= 69	контролна група n= 30	статистичка сигнификантност или значајност
пол (м : ж)	7 : 62 (10,1%)	3 : 27 (10%)	НС
возраст (години)	42,4 ± 16,2	43,6 ± 12,8	НС
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 5,6	25,4 ± 5,1	НС
менопауза	18 (29%)	8 (29,6%)	НС
бр.на пушачи	12 (17,4%)	5 (16,6%)	НС
fT4 pmol/l	14,5 ± 2,8	15,7 ± 2,5	p= 0,04
TSH mU/l	7,9 ± 3,6	1,5 ± 0,8	p <0,000001

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти.  
НС- нема сигнификантност

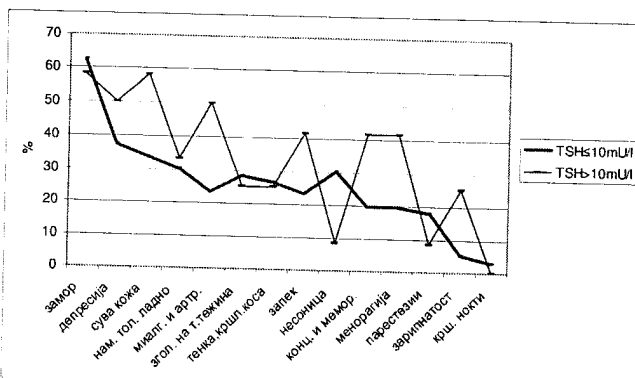
Замор, депресивно расположение и сува кожа беа најчестите симптоми на кои се пожалија пациентите со СКХ (Графикон 1). Групата со СКХ почесто презентираше симптоми на хипотироза, отколку контролната група, но само заморот, сувата кожа, несоницата и менорагија-

та статистички значајно се разликуваа (во сите случаи  $p < 0,05$ ) (Графикон 2). И кај контролната група заморот беше најчестиот симптом, но значајно поредок во споредба со групата со СКХ (61,7% наспроти 26,7%,  $p = 0,02$ ).

**Граф. 1.** Застапеност на клинички манифестации кај пациентите со СКХ**Граф. 2.** Клинички манифестации кај двете групи

Кај пациентите со тешка форма на СКХ најчести симптоми беа: замор, сува кожа, депресивно расположение, мијалгии и артралгии. Овие пациенти, во споредба со пациентите со блага форма на СКХ, почесто имаа симптоми на хипотироза,

единствено поретко имаа несоница и парестезии (Графикон 3). Статистички значајно се разликуваа само во зарипнатост на гласот, која беше почеста кај пациентите со тешка форма на СКХ (25% наспроти 5,3%,  $p = 0,02$ ).



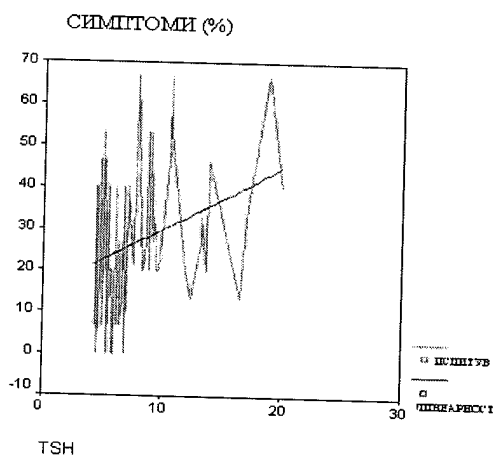
Граф. 3. Преваленца на симптоми и знаци кај пациентите со умерена и тешка форма на СКХ

Со зголемување на просечните вредности на TSH се зголемуваше и просечниот број на присутни симптоми за хипотироза во групата со СКХ (Графикон 4). Според графиконот, очигледно е дека вредност на TSH над 7,1m U/l е поврзана со значително поголем број симптоми. Клиничките симпто-

ми за хипотироза во групата со СКХ беа застапени со 27%. Постоеше позитивна корелација (Слика 1) помеѓу серумските концентрации на TSH и процентот на застапени симптоми на хипотироза ( $r=0,25, p=0,04$ ). Шест пациенти со СКХ не се пожалија на ниту еден симптом на хипотироза.



Граф. 4. Просечен број на застапени симптоми кај секој испитаник од СКХ групата одделно, според висината на TSH



Сл. 1. Корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и процентуалната застапеност на позитивни симптоми на хипотироза

### Дискусија

Резултатите покажуваат дека пациентите со СКХ имаат повеќе симптоми на хипотироза во однос на контролната група. Исто така и пациентите со тешка форма на СКХ имаат повеќе симптоми во споредба со пациентите со блага форма на СКХ. Во една студија се споредувани присутните симптоми и знаци кај 33 пациенти со СКХ во споредба со 20 еутироидни лица [8], а во друга [9] се споредувани присутните симптоми и знаци кај 69 жени со СКХ. И во двете студии: сувата кожа, заморот и намалената толеранција на ладно биле опишани како најчесто присутни симптоми. Во клинички засновани студии заморот бил најчестиот симптом кој го имале пациентите со СКХ и со клинички манифестен хипотироидизам [10]. Во други студии депресија [11] и слаба меморија [12]

се среќаваат како почести симптоми кај СКХ. Високо ниво на TSH било асоцирано со зголемен ризик за развој на депресија во општата популација. Затоа се предлага депресивните симптоми посебно да се разгледаат кај пациентите со тироидна дисфункција, а кај депресивните пациенти да се испита TSH [6]. Овие наоди се во согласност со резултатите од нашата студија. Замор, сува кожа, депресивно расположение и намалена толеранција на ладно се четирите најчести симптоми на кои се пожалија пациентите со СКХ. На слаба меморија се пожалија 23,5% од групата со СКХ. Заморот и сувата кожа се покажаа и како статистички значајно почести симптоми, во споредба со контролната група. Според последното, анамнестички наод на замор и сува кожа кај еден ист пациент индицира можен СКХ, односно потреба од тестирање на тироидната функција. Студија која испитувала корелација на TSH со симптоми на хипотироза, заклучила дека зарипнатиот глас статистички значајно повеќе го имаат хипотироидни пациенти во споредба со еутироидни [14]. Во нашата студија пациентите со тешка форма на СКХ имаа повеќе симптоми од пациентите со блага форма, но статистички значајно се разликуваа само по зарипнатиот глас. При тоа еднаков беше бројот на пушачи на цигари во двете испитувани групи. За останатите симптоми немаше статистичка значајност веројатно поради малиот број на пациенти со тешка форма, наспроти оние со лесна форма на СКХ. Интересен е и податокот дека несоницата и парестезиите беа почести кај пациентите со умерена форма на СКХ. Веројатно и ова се должи на малиот број на пациенти со тешка форма на СКХ. Во пресечната студија во која се испитувани пациенти од Colorado, тироидните хормони биле одредувани кај 25862 лица. Од нив 2336 имале СКХ [7]. Застапеноста на симптоми на хипотироза кај еутироидните, пациентите со СКХ и пациентите со клинички манифестна хипотироза биле 12,1%, 13,7% и 16,6%, соодветно. Швајцарска студија пронашла 24% застапеност на симптомите на хипотироза кај пациенти со СКХ [5]. Во нашата студија добивме 27% застапеност на симптомите на хипотироза. Високиот процент во ова студија можно е да се должи на фактот што сите испитувани пациенти беа упатени и испитани во терциерна здравствена установа. Пронајдовме и позитивна корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и застапеноста на симптомите на хипотироза. Поголемиот број на присутни симптоми укажува на повисоки вредности на TSH. Според резултатите, вредност на TSH над 7,1mU/l е асоцирана со поголем број симптоми. Пациентите со блага форма на СКХ, чии вредности на TSH беа над 7,1mU/l имаа повеќе од 3 симптоми

на хипотироза. Присуството на повеќе од 3 симптоми е доволна индикација за почеток со тироидна супституциска терапија. Ако до сега вредноста на TSH над 10,0 mU/l се сметаше за права индикација за почеток со терапија, според нашите резултати таа би требало да биде 7,1mU/l. Според Canaris *и сор.* [13] мало зголемување на бројот на вкупните симптоми укажувало на прогресивно влошување на тироидната функција. И нашите резултати говорат во прилог на истото. Пациентите со вредности на TSH меѓу 4,2-7,1 mU/l имаат просечно до 3 симптоми, додека оние со вредности на TSH меѓу 16,0-20,0 mU/l имаат во просек не повеќе од 6. Шест пациенти со СКХ не се пожалија на ниту еден симптом на хипотироза. Но нивната просечна вредност на TSH беше близу долната референтна граница, односно 5,6mU/l.

### Заклучок

СКХ е асоциран со присуство на замор, сува кожа, несоница и менорагија. Големите број на симптоми кај пациентите со  $7,1 < TSH < 10 \text{ mU/l}$  го оправдува започнувањето со тироидна супституциска терапија при пониски вредности на TSH. Наместо досегашните препораки за почеток со тироидна супституциска терапија при  $TSH > 10 \text{ mU/l}$ , границата би требало да се помести на  $TSH > 7,1 \text{ mU/l}$ .

*Конфликт на интереси.* Не е декларирани.

### Литература

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al.* Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:495-508.
3. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, *et al.* Assessment of a screening process to detect patients aged 60 years and over at high risk of hypothyroidism. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 414-6.
4. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *American Family Physician* 1998; 57(4): 776-80.
5. Zulewski H, Muller B, Exer P, *et al.* Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6.
6. Razvi S, Weaver JU, Pearce SHS. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol* 2010; 63: 379-86.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000; 160: 526-34.
8. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, *et al.* L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
9. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, *et al.* Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on periph-

- ral target tissues. *Am Journal of Medicine* 1992; 92: 631-42.
10. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, *et al.* Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease-a community-based study. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 548-56.
  11. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, *et al.* Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71: 367-71.
  12. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, *et al.* Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 925-35.
  13. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12: 544-50.