

# Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy

**Autoři : Doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc. – za ČES JEP**

**MUDr. Richard Pikner, Ph.D. - za ČSKB JEP**

**Ing. Drahomíra Springer, Ph.D. - za ČSKB JEP**

## Obsah

<b>1. Souhrn doporučení</b> .....	<b>3</b>
1.1. Preanalytická fáze - způsob odběru a uchování biologického materiálu.....	3
1.2. Metody a referenční intervaly.....	4
1.3. Obecná doporučení .....	4
1.4. Vyšetření poruch funkce štítné žlázy.....	5
1.4.1. Rizikové skupiny.....	5
1.4.2. Pacienti léčení pro poruchu funkce štítné žlázy .....	6
1.4.3. Hospitalizovaní pacienti bez známého onemocnění štítné žlázy .....	6
1.4.4. Cílové hodnoty při terapii .....	7
<b>2. DOPORUČENÍ PRO LABORATORNÍ DIAGNOSTIKU ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY</b> .....	<b>8</b>
2.1. Štítná žláza.....	8
2.2. Onemocnění spojená se štítnou žlázou .....	9
2.2.1. Funkční tyreopatie.....	9
2.2.2. Centrální (hypofyzární a hypotalamická) tyreoidální porucha .....	11
2.2.3. Genetická – receptorová – porucha: Syndrom rezistence na tyreoidální hormony 11	
2.2.4. Syndrom nízkého T3 .....	11
2.3. Jódové zásobení.....	11
2.4. Stanovované laboratorní parametry .....	12
2.4.1. Tyroxin, T <sub>4</sub> (celkový – TT <sub>4</sub> , volný – FT <sub>4</sub> ).....	12
2.4.2. Trijodtyronin, T <sub>3</sub> (celkový – TT <sub>3</sub> , volný – FT <sub>3</sub> ).....	13
2.4.3. Tyreotropin (TSH).....	13
2.4.4. Autoprotilátky .....	14
2.4.5. Tyreoglobulin (Tg).....	17
2.4.6. Tyroxin vázící globulin (TBG) .....	17
2.4.7. Jód .....	17
2.5. Doporučená kritéria pro stanovení referenčních intervalů .....	18
2.5.1. Referenční intervaly pro TSH, FT <sub>4</sub> a FT <sub>3</sub> .....	19
2.5.2. Referenční intervaly pro Anti-TPO, Anti-Tg a Anti-TSHR .....	19
2.5.3. Referenční interval pro Tg .....	19
2.6. Indikace laboratorních vyšetření u funkčních a autoimunitních tyreopatií .....	19
2.6.1. Obecná doporučení.....	20
2.6.2. Rizikové skupiny.....	21
2.6.3. Pacienti léčení pro poruchu funkce štítné žlázy .....	21
2.6.4. Hospitalizovaní pacienti bez známého onemocnění štítné žlázy .....	22
2.6.5. Osoby léčené amiodaronem .....	23
2.7. Interpretace laboratorních vyšetření u tyreopatií.....	23
2.7.1. Laboratorní nálezy u hyperfunkce, hypofunkce a AITD .....	23

2.7.2.	Netyreoidální onemocnění .....	24
2.7.3.	Méně časté, vzácné tyreopatie.....	25
2.8.	Interference .....	26
2.8.1.	Nesouhlasný výsledek .....	27
3.	<b>SEZNAM ZKRATEK A DOPORUČENÉ NÁZVOSLOVÍ:</b> .....	<b>28</b>
4.	<b>LITERATURA</b> .....	<b>29</b>
5.	<b>SCHÉMATA VYŠETŘOVACÍCH POSTUPŮ A TABULKY</b> .....	<b>30</b>

## 1. Souhrn doporučení

Cílem doporučení je poskytnout návod, jak optimalizovat laboratorní vyšetření při diagnostice, sledování průběhu a léčbě onemocnění štítné žlázy funkčních a autoimunitních poruch štítné žlázy - zvýšené funkce (hypertyreóza), snížené funkce (hypotyreóza) i normální funkce (eutyreóza). Zvýšená či snížená funkce má formu manifestní a subklinickou. Nejčastější příčinou poruch štítné žlázy je autoimunitní onemocnění, které se často vyskytuje i u eutyreózních osob. Souhrnné příčiny hypertyreózy jsou uvedeny v Tabulce 1, příčiny hypotyreózy jsou v Tabulce 2.

Ve většině případů jde o onemocnění celoživotní, vyžadující lékařské i laboratorní kontroly. Nesprávně indikovaná nebo nesprávně vedená léčba může mít pro pacienty závažné důsledky. Základem racionální léčby je tedy přesná diagnostika, určení etiologie stadia choroby, přičemž laboratorní testy zde mají nezastupitelnou roli. Pokud jsou laboratorní parametry funkce štítné žlázy v referenčním rozmezí pro zdravou populaci, je osoba s vysokou pravděpodobností v té době eufunkční.

Doporučení laboratorních vyšetření onemocnění štítné žlázy se týkají stanovení běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů: tyreotropinu (TSH), volné frakce tyroxinu (FT4), eventuelně jeho celkové hladiny (T4), při jasné indikaci stanovení volné frakce trijódtyroninu, výjimečně i jeho celkové hladiny (FT3 resp. T3), a tří typů autoprotilátek: proti tyreoglobulinu (Anti-Tg), proti tyreoidální peroxidáze (Anti-TPO) a proti TSH receptorům (Anti-TSHR). K méně často prováděným vyšetřením patří stanovení tyreoglobulinu (Tg), tyroxin vázacího globulinu (TBG) a jodurie. Kalcitonin je produkován ve štítné žláze C buňkami (patří k neuroendokrinnímu systému), v diagnostice tyreopatií je využíván k diagnostice medulárního karcinomu a jako nádorový marker ke sledování pacientů po operaci medulárního karcinomu štítné žlázy..

### 1.1. Preanalytická fáze - způsob odběru a uchování biologického materiálu

Všechny parametry se stanovují v séru, separace do 48 hodin po odběru.

Odběr na stanovení FT4 u pacientů léčených levotyroxinem (T4) se má provádět vždy před užitím tablety obsahující T4 (ovlivnění hodnoty FT4: 4-6 h po požití - zvýšení hodnot).

Odběr: mezi 7-16 h (s ohledem na cirkadiánní rytmus TSH)

Stabilita: při 4-8°C: 1 týden, při -20°C: minimálně 1 rok.

Jodurie se stanovuje z první ranní moči nebo z 24h sběru moče.

Stabilita: při +20°C: 1 den, při 4-8°C: 14 dní, při -20°C: 1 rok.

## 1.2. Metody a referenční intervaly

- Pro stanovení všech parametrů funkce štítné žlázy (TSH, FT3, resp. T3, FT4, resp. T4), ale i protilátek (Anti-TPO, Anti-Tg a Anti-TSHR) a dalších sledovaných parametrů (Tg, TBG, kalcitonin) se používají zásadně imunoanalytické metody. Pro stanovení jodurie se používá fotometrické stanovení, kterému předchází mineralizace vzorku, což činí metodu hůře dostupnou pro běžné užití.
- K diagnostice a sledování pacientů se doporučuje užívat výhradně ty metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standardy.
- Při výběru metody na stanovení TSH užívat metody s funkční citlivostí nižší než 0,02 mIU/l.
- Referenční intervaly nejsou v dospělosti závislé na věku ani pohlaví, je však třeba mít na zřeteli, že u populace nad 85 let nebyly referenční intervaly stanovovány. Pro těhotenství se užívají zvláštní referenční intervaly obzvláště pro TSH. Hodnoty celkových T4 a T3 jsou ovlivněny řadou netyreoidálních příčin.

## 1.3. Obecná doporučení

- Testem první volby je TSH, teprve při nálezů TSH mimo referenční meze doplnit FT4, eventuelně FT3. Jsou tak podchyceny i subklinické formy tyreopatií.

### Výjimku tvoří:

- A.: podezření na centrální hypotyreózy, kdy TSH může být často i v rámci referenčních intervalů,
- B.: pacienti první měsíce po zahájení léčby tyreopatie, kdy TSH reaguje na substituční léčbu a klinický stav pomaleji než FT4.
- Ke sledování hladin periferních hormonů je doporučeno používat výhradně stanovení FT4 resp. FT3, vyšetřování celkových T4 a T3 jako tradiční metody, se již nedoporučuje vyšetřovat, rozhodně ne současně s FT4 resp. FT3
- U snížené funkce (hypotyreózy) není indikováno stanovení FT3. Stanovení FT3 je indikováno výhradně při diagnostice T3 toxikózy, hypertyreózy s převážnou sekrecí trijódtyroninu (asi 5% hypertyreóz), kdy je FT4 v referenčním rozmezí.

- Stanovení FT3 je využíváno ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypotyreóz spolu s FT4.
- Vyšetření Anti-TPO, Anti-Tg je indikováno při podezření na tyreopatii a přináší informaci o etiologii poruchy. Kontrolní vyšetření hladin Anti-TPO a Anti-Tg při jasné indikaci postačuje 1x za 2 roky, u vysoce rizikových pacientů (např. polyglandulární autoimunitní onemocnění, diabetes mellitus I. typu, céliakie) 1x ročně, dále pak před zahájením léčby některými léky (Tabulka 4)
- Vyšetření Anti-TSHR je indikováno při podezření či průkazu zvýšené funkce štítné žlázy či exoftalmu a je vysoce specifické a senzitivní pro diagnózu hypertyreózy Gravesova–Basedowova typu (G-B). Jejich hladina koreluje s aktivitou, a proto je jejich stanovení indikováno i při sledování průběhu G-B hypertyreózy, a to ve frekvenci 1x za 3 - 6 měsíců nebo při změně klinického stavu.
- Stanovení Tg (tyreoglobulinu) není přínosné pro základní diagnostiku funkčních tyreopatií. Je indikováno při průkazu odstranění štítné žlázy pro karcinom, a to jak před léčbou, tak po léčbě. Současně se stanovením Tg by měly v této indikaci být stanoveny i Anti-Tg, jejichž pozitivita upozorňuje na možnou interferenci se stanovením Tg. Další využití má Tg v pediatrické endokrinologii při diagnóze úplného kongenitálního chybění štítné žlázy (atyreózy).

## **1.4. Vyšetření poruch funkce štítné žlázy**

### **1.4.1. Rizikové skupiny**

Všeobecně platí, že u rizikových skupin je indikováno pravidelné kontrolní stanovení TSH. Při nálezů hladiny TSH mimo referenční interval se stanoví FT4 (při podezření na hypertyreózu i FT3) a stanovení Anti-TPO, Anti –Tg při negativním nálezů při využití stejné metodiky se doporučuje opakovat 1x za 2 roky.

Do rizikových skupin vzniku tyreopatie patří:

- Těhotné ženy - TSH, FT4 a Anti-TPO na začátku gravidity
- Pacientky s poruchou fertility – TSH a Anti-TPO
- Ženy nad 50 let- TSH 1x za 4 roky
- Pacienti s jinými autoimunitními onemocněními (především DM I. typu, céliakie atd.) - TSH 1x ročně, stanovení Anti-TPO, Anti –Tg se doporučuje při negativním nálezů 1x za 2-3 roky
- Pacienti s manifestní ICHS, tachyarytmiemi - TSH 1x ročně.

- Pacienti s léky či léčbou indukující tyreopatie (amiodaron, lithium, interferony gama i další, radioterapie v oblasti krku a hrudníku) - při léčbě každých 6 měsíců vyšetření TSH

#### **1.4.2. Pacienti léčení pro poruchu funkce štítné žlázy**

Po zahájení léčby se rychleji normalizují hladiny FT4 či FT3, TSH samotné reaguje se zpožděním i několika měsíců poté, co došlo k normalizaci klinického stavu. Obvykle jeden rok od zahájení léčby je indikováno současně stanovení TSH a FT4 u hypotyreózy, u hypertyreózy se stanovuje TSH a FT4, případně FT3.

**Hyperfunkce-** při podávání tyreostatik se normalizuje hladina FT4 za 4-6 týdnů – závisí na závažnosti tyreotoxikózy a dávce léků. I po dosažení eufunkce může dlouho přetrvávat suprese TSH. Laboratorní kontroly FT4 postačí zpočátku po 4 - 6 týdnech, po stabilizaci vyšetříme TSH a FT4 a dále po 3-6 měsících s ohledem na klinický stav a záměr dalšího léčebného postupu. Elevace TSH svědčí pro předávkování tyreostatiky, eventuelně o spontánním přechodu do hypotyreózy. Anti-TSHR sledujeme do normalizace s odběry po 3-6 měsících i s delším odstupem. Relaps choroby i po normalizaci Anti-TSHR není vzácností. U autonomie tkáně štítné žlázy ani Anti-TSHR, ani ostatní protilátky opakovaně nesledujeme, vyšetření FT3 je vhodné jen při specifické indikaci.

**Hypotyreóza** - kontrola závisí na stavu pacienta, jeho věku a intenzitě léčby. U nekomplikované hypotyreózy je 1. kontrola vhodná za 5-6 týdnů po zahájení léčby, normalizace FT4 i TSH je dosaženo obvykle za 2-4 měsíce, hladinu FT3 nevyšetřujeme. Po stabilizaci stavu postačí kontroly TSH (+ FT4) za 6-12 měsíců.

Při léčbě kombinovanými léky T4+T3 se TSH normalizuje rychleji, ale FT4 je na dolní hranici či snižené. Léky s obsahem T3 využíváme u osob, u kterých je nutná suprese TSH (např. malignity), při obtížně dosažitelné normalizaci TSH, při poruše vstřebávání T4 a poruše dejodáz.

Po 1 roce léčby postačují kontroly 1x za 6 měsíců, po 2 letech stabilního klinického stavu 1x ročně. V případě změny klinického stavu je vyšetření laboratorních parametrů štítné žlázy indikováno dle potřeby. Resorpce levotyroxinu může být ovlivněna některými léky (Tabulka 4)

#### **1.4.3. Hospitalizovaní pacienti bez známého onemocnění štítné žlázy**

Vyšetření tyreoidálních parametrů u hospitalizovaných se doporučuje při podezření na onemocnění štítné žlázy. Pokud je výsledek nejasný či hraniční, je vhodnější vyšetření

tyreoidálních parametrů zopakovat až po rekonvalescenci. Přítomnost koincidujícího akutního onemocnění a aktuální léčby může vést k mírným odchylkám v hladinách tyreoidálních parametrů. U těchto pacientů můžeme nalézt celou škálu, od pouhé suprese TSH při normálních FT4, FT3 až po „Syndrom nízkého T3“. Další možné příčiny změn v hladině TSH jsou uvedeny v Tabulce 3.

#### **1.4.4. Cílové hodnoty při terapii**

Pro pacienty, léčené pro poruchu funkce štítné žlázy, jsou užívány doporučené cílové hodnoty podle typu terapie a klinické situace:

**Substituční terapie levotyroxinem (LT4)**- TSH cílová hodnota: 0,3-3,0 mIU/l, u starších osob (nad 80 let) či individuálně se toleruje hraničně vyšší hodnota.

**Supresní terapie LT4:** u pacientů po operaci štítné žlázy pro diferencovaný karcinom štítné žlázy (FT4 může být hraničně vyšší)

TSH pod 0,1 mIU/l - vysoce a středně rizikovní pacienti, do 5 let od operace

TSH: 0,1- 0,5 mIU/l pro málo rizikové pacienty (nebo za 5-10 let od operace při příznivém stavu)

## **2. DOPORUČENÍ PRO LABORATORNÍ DIAGNOSTIKU ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

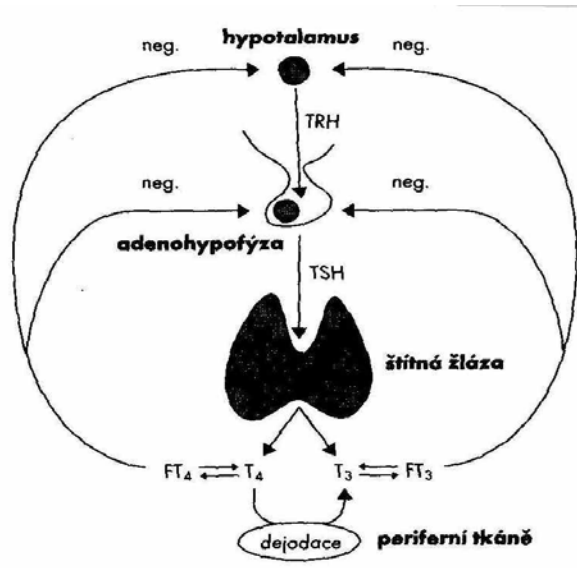
Onemocnění štítné žlázy patří spolu s diabetem mellitem mezi nejčastější endokrinopatie v populaci. Prevalence hypotyreózy se udává 3-5%, hypertyreózy 0,2-1% a tyreoidálních uzlů až 30-40%, ale poruchy funkce štítné žlázy jsou genderově a věkově zřetelně závislé. Ženy jsou postiženy častěji než muži (6-8:1) a prevalence nad 60 let u žen dosahuje až 10-15%. Výskyt je významně ovlivněn zásobením jódem v dané geografické oblasti, genetickou výbavou jedince, včetně imunologické dispozice a dalšími vlivy (iatrogenní, léky, zevní prostředí).

### **2.1. Štítná žláza**

Štítná žláza je místem produkce tyroxinu (T4) a 20 % trijódotyroninu (T3). Tyreocyt aktivně vychytává jód z cirkulace, vytváří tyreoglobulin. Vlastní syntéza T4 a T3 probíhá uvnitř folikulů štítné žlázy v koloidu, který obsahuje vysokou koncentraci tyreoglobulinu TG, TG slouží jako donátor tyrozinových zbytků, které jsou jódovány pomocí tyreoidální peroxidázy a následně slučovány v definitivní T4 a T3. T4 a T3 jsou endocytózou inkorporovány zpět do tyreocytu a na základě vazby TSH na specifický receptor jsou pak uvolňovány do cirkulace. Více 99 % cirkulujícího T4 a T3 je vázáno na vazebné transportní bílkoviny (70% na TBG, dále na tyroxin vázající prealbumin a albumin). Pouze malá frakce je metabolicky aktivní, takzvané volné frakce (FT4 a FT3), které tvoří u FT4 asi 0,02-0,05% celkového T4 a u FT3 tvoří 0,1-0,3% z celkového T3. Konverze T4 na T3 probíhá až v periferních tkáních pomocí selenodependentních enzymů dejódáz, které vytvářejí z T4 jak aktivní T3, tak biologicky neaktivní rT3 a rT2. Syntéza a sekrece tyreoidálních hormonů ve štítné žláze a proliferace tyreocytů je stimulována pomocí TSH - produkovaném a uvolňovaném z hypofýzy. Produkce a sekrece TSH je řízena TRH, zpětnovazebně hladinami FT3 a FT4 v hypofýze, dále kortikotropními, dopaminergními i dalšími látkami.



Obrázek 1: Zpětnovazebná regulace sekrece TSH



TSH může být sníženo při normální hladině FT4 i z netyreoidálních příčin- Tabulka 3. Fyziologicky v 1. trimestru gravidity, u T3 toxikózy jako důsledek léčby tyreoidálními hormony, především kombinovanými preparáty.

## 2.2. Onemocnění spojená se štítnou žlázou

### 2.2.1. Funkční tyreopatie

Funkční tyreopatie zahrnují diagnózy, u kterých dochází ke změně funkčního stavu a tyreoidálních hormonů, projevující se klinickými příznaky snížené funkce (hypotyreóza) či zvýšené funkce štítné žlázy (hypertyreóza). Nejsou tedy zahrnuty změny tvaru či struktury (eufunkční struma, uzly a nádory štítné žlázy), pokud nemění funkci štítné žlázy. Struma však někdy doprovází Gravesovu-Basedowovu chorobu i chronickou lymfocytární tyreoiditidu (Hashimotovu tyreoiditidu).

Autoimunitní tyreoiditida (AITD) je široký pojem, zahrnující různé formy chronicko autoimunitního zánětu. Často probíhá dlouho nediagnostikovaně, nemusí působit obtíže a produkce štítné žlázy může být zachována, jindy může mít krátké období hyperfunkce, nejčastěji se pozvolna produkce hormonů snižuje a přes subklinickou hypofunkci se rozvine různě závažná hypotyreóza. Toto onemocnění je většinou spojené s přítomností protilátek Anti-TPO a/nebo Anti-Tg. Je nejčastější příčinou vzniku poruchy funkce štítné žlázy v ČR. Přítomnost (pozitivita) Anti-TPO či Anti-Tg je vždy patologická a představuje dlouhodobě rizikový faktor vzniku tyreoidální dysfunkce.

Základem vyšetření funkčních tyreopatií je anamnéza, fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření, pravděpodobnost tyreoidální poruchy zvyšuje tyreopatie a autoimunitní choroby v rodinné a osobní anamnéze, důležitá je i informace o užívaných lécích (Tabulka 4). Důvodem laboratorního vyšetření funkce štítné žlázy bývá nejčastěji diagnostika symptomatického pacienta. Někdy však je indikací cílené vyhledávání tyreopatií u osob se zvýšeným rizikem či vyloučením sekundární příčiny laboratorní patologie (hypercholesterolemie, anemie, zvýšení kreatinínázy, změny na EKG). Subklinické formy tyreopatií jsou převážně diagnostikovány na základě laboratorního vyšetření.

#### **2.2.1.1. Hypotyreóza**

Nejčastější příčinou je chronická lymfocytární tyreoiditida (autoimunitní chronický zánět, lymfocytární tyreoiditida, varianta Hashimotovy tyreoiditidy), další příčiny jsou uvedeny v Tabulce 1. Toto onemocnění může probíhat asymptomaticky i bez poruchy funkce, v průběhu let většinou nastává úbytek funkce žlázy a přes rozvoj subklinického snížení funkce nastává hypotyreóza. Tomu odpovídá symptomatologie – někdy zcela chybí, ojediněle je tyreoida zvětšená, většinou je naopak menší. Nenápadný je vznik obtíží, často jsou přisuzovány klimakteriu či stárnutí. Závažným důsledkem nepoznané hypotyreózy je především negativní dopad na krevní lipidy, srdeční funkci a psychiku-deprese. Léky a cytokiny, které vyvolávají hyperfunkci, mohou obdobně vyvolat i hypotyreózu – Tabulka 4.

#### **2.2.1.2. Hypertyreóza**

Nejčastější příčinou hypertyreózy je v současné době v České republice Gravesova-Basedowova nemoc, autoimunitní onemocnění způsobené přítomností cirkulujících, stimulujících protilátek proti TSH receptoru (Anti-TSHR), dále pak toxický adenom nebo polynodózní toxická struma. Klinicky významná je i tyreotoxikóza při podávání amiodaronu, která je způsobena nadbytkem jódu v amiodaronu a její prevalence se pohybuje mezi 10-15% pacientů léčených amiodaronem. Vzácnou příčinou hyperfunkce je předávkování tyreoidálními hormony - tyreotoxicosis factitia.

Přechodně můžeme hypertyreózu zachytit u subakutní tyreoiditidy v incipientní fázi či u silentní tyreoiditidy ve fázi tyreotoxikózy. Další příčiny jsou uvedeny v Tabulce 1

Anti-TSHR u GB toxikózy mají hyperstimulující efekt na TSH receptor, méně často se vyskytují i blokující Anti-TSHR, které způsobují hypofunkci štítné žlázy spojenou s exoftalmem. Současné běžné imunoanalytické metody stanovení Anti-TSHR nejsou schopny tyto dva typy od sebe odlišit.

### **2.2.2. Centrální (hypofyzární a hypotalamická) tyreoidální porucha**

Dochází k redukci biologicky neaktivních izoform TSH, které jsou uvolňovány do cirkulace v případě poškození hypofýzy či při nedostatečné sekreci TRH u centrální hypofunkce. Naopak nadprodukce TSH při nádorech hypofýzy vede k centrální hyperfunkci štítné žlázy. TSH bývá v normálním rozmezí, zvýšení FT4, příp. FT3. Doplnuje se vyšetření hypofýzy zobrazovacími metodami (MR) a dynamickými testy.

### **2.2.3. Genetická – receptorová – porucha: Syndrom rezistence na tyreoidální hormony**

Syndrom rezistence na tyreoidální hormony je vzácné genetické onemocnění, obvykle způsobené mutací genu pro beta receptor tyreoidálního hormonu. Vyskytuje se v poměru 1:50000 živě narozených dětí. Nejde o zvýšenou činnost štítné žlázy, ale necitlivost receptorů na tyreoidální hormony. Klinické příznaky spíše chybí, nejčastější jsou projevy kardiální - tachykardie, dysrytmie, až po vznik trvalé fibrilace síní. Stav může být provázen strumou. Typické je výrazné zvýšení FT4 a mírná elevace TSH. Porucha receptoru je kompenzována vysokými hladinami tyreoidálních hormonů. Byly popsány 3 formy: generalizovaná rezistence - nejčastější, selektivní hypofyzární - vzácná a selektivní periferní - raritní.

### **2.2.4. Syndrom nízkého T3**

Syndrom nízkého T3 je důsledkem netyreoidálního celkového onemocnění (low T3 syndrom ze skupiny non-thyroidal illness – NTI). Nacházíme snížení T3 a normální nebo snížené TSH, FT4 může být v normě nebo mírně nižší. Stav je důsledkem především kalorické deprivace, u onkologických nemocných, je typický pro mentální anorexii. Na NTI se podílí i některé cytokiny (TNF a další), působící i na hypotalamohypofyzární oblast, regulačně spolupůsobí dejdázy. Zvyšuje se hladina reverzního T3 (rT3). Tato situace není obvykle indikací k podávání hormonů štítné žlázy (vyjma specifické stavy).

## **2.3. Jódové zásobení**

Česká republika patří mezi regiony historicky postižené nedostatkem jodu. Od padesátých let minulého století u nás probíhá jódová profylaxe založená na suplementaci jedlé soli

sloučeninami jódu (původně KI, od roku 1994 se proto jóduje pomocí stabilnějších jodičnanů). V 80. letech byl systém profylaxe upraven, takže celopopulační přísun jódu je dnes adekvátní a lze tedy považovat jodový deficit od začátku 21. století v České republice za kompenzovaný. Podle současných norem musí být v 1 kg soli 27 mg jódu (+/- 7 mg).

Jodový deficit zůstává i v současné době jedním z hlavních preventivních programů opatření Světové zdravotnické organizace (WHO) a UNICEF.

## 2.4. Stanovované laboratorní parametry

Ke stanovení tyroidálních hormonů, vazebných proteinů i protilátek se používají převážně imunoanalytické metod. Jejich aktuální nabídka a dostupnost je regionálně různá v závislosti na materiálním, technickém a personálním vybavení laboratoře, ale všeobecně jsou výsledky základních vyšetření k dispozici během několika hodin, u méně frekventovaných metod několika dnů. Při hodnocení laboratoře se za velmi významné považuje zajištění kvality vyšetření a mezilaboratorní srovnatelnosti, stanovení referenčních intervalů i rozhodovacích mezí a z interpretačního hlediska potom znalost analytických a biologických interferencí. Referenční intervaly je nezbytné stanovovat pomocí selekčních kritérií, která minimalizují pravděpodobnost přítomnosti manifestní či subklinické nebo autoimunitní tyreopatie v referenční populaci.

### 2.4.1. Tyroxin, T<sub>4</sub> (celkový – TT<sub>4</sub>, volný – FT<sub>4</sub>)

Tyroxin (3,5,3',5'-tetrajodtyronin, T<sub>4</sub>) je hlavní hormon secernovaný a syntetizovaný štítnou žlázou, který je ve tkáních dejodázami přeměňován na trijódtyronin (T<sub>3</sub>). Hlavním transportním proteinem je vazebný globulin pro tyroxin (TBG), který váže 70% tyroxinu. Ostatní tyroxin se dělí mezi albumin a prealbumin. Pouze 0,04% celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT<sub>4</sub>), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Hladina celkového tyroxinu je tedy výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů, při dysproteinemii při renální insuficienci, onemocnění jater, v graviditě, podávání estrogenů či androgenů, z toho důvodu se dává **přednost stanovení FT<sub>4</sub>**. Hladina FT<sub>4</sub> nejlépe odráží skutečný funkční stav tyreoidálního metabolismu.

**Vzorek:** Sérum, mohou se užít zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem.

**Odběr:** pacientů, kteří užívají levotyroxin se provádí před užitím léku (falešně zvýšené hodnoty FT<sub>4</sub> až 4 hod po užití), separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok.

#### **2.4.2. Trijodtyronin, T3 (celkový – TT3, volný – FT3)**

Většina T3 vzniká dejodací T<sub>4</sub>, méně než 20% vniká přímo ve štítné žláze. V séru se vyskytuje ve volné, biologicky aktivní formě (FT3) v 0,1-0,3%, zatímco asi 99,8% je vázáno na transportní proteiny. Stejně jako tyroxin je vázán na plazmatické bílkoviny, ale oproti T<sub>4</sub> je jeho vazba 10x slabší. Oproti TT3 je preferováno stanovení FT3.

**Vzorek:** Sérum, mohou se užít zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem.

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### **2.4.3. Tyreotropin (TSH)**

Tyreostimulační hormon (TSH) je glykoprotein, syntetizovaný a vylučovaný adenohypofýzou. Je složen ze dvou podjednotek alfa a beta. Alfa podjednotka je společná i FSH, LH a hCG. Beta podjednotka TSH je unikátní a určuje specifické biochemické a imunologické vlastnosti tohoto hormonu.

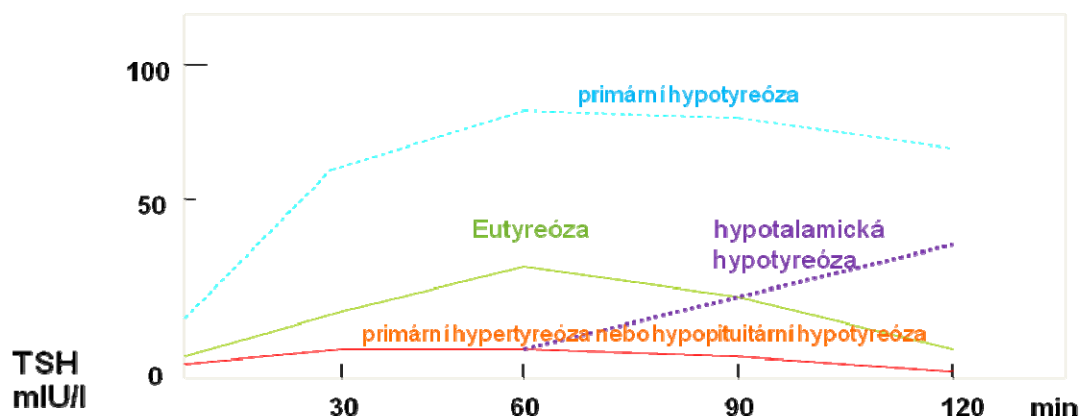
TSH má diurnální variabilitu s pulsní sekrecí, maximum mezi půlnocí a 4.h ranní, minimum 7. - 13.h. Odběry krve je vhodné provádět během dopoledne. Denní hodnoty mohou být až poloviční proti nejvyšší noční koncentraci.

Syntéza a sekrece TSH je inhibována vysokými hladinami T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> a naopak stimulována jejich nízkou hladinou. TSH se váže se na specifické receptory (TSH-R) na membráně tyreocytu, usměřuje jeho růst a také syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy.

TSH stanovení se zvýšenou citlivostí a specificitou poskytuje v dnešní době primární diagnostický nástroj k rozlišení hypertyreoidních a eutyreoidních pacientů. **Stanovení TSH má při diagnostice poruch funkce štítné žlázy klíčovou úlohu.** Vztah mezi koncentrací FT<sub>4</sub> a produkcí TSH je logaritmicke-lineární, pokles FT<sub>4</sub> na polovinu způsobí vzrůst TSH 160x.

**Funkční test s TRH** odráží sekreci TSH z hypofýzy po stimulaci tyreoliberinem. Indikuje se u sekundárních hypotyreóz při rezistenci na léčbu tyreoidálními hormony. Podává se 200 µg tyreoliberinu intravenózně a v pravidelných časových intervalech se měří TSH.

Obrázek 2: Odezva hladiny TSH na stimulaci TRH



Pro výběr metody stanovení TSH a její posouzení je nejvýznamnější funkční senzitivita metody. Je doporučeno užívat ke stanovení TSH pouze metody s funkční citlivostí pod 0,02 mU/l, které jsou kalibrovány na mezinárodní standard MRC 80/558

**Vzorek:** Sérum, mohou se užit zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem.

**Odběr:** během dne mezi 7-16. hodinou, separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### 2.4.4. Autoprotilátky

Stanovení hladin autoprotilátek patří vedle vyšetření TSH a FT4 k nejdůležitějším diagnostickým parametrům. Uplatňují se při diagnostice onemocnění štítné žlázy autoimunitního původu. Mezi tyreoidální autoprotilátky patří jednak protilátky proti TSH-receptoru (Anti-TSH), protilátky proti tyreoidálním hormonům a protilátky proti některým dalším povrchovým strukturám tyreocytů. Druhou skupinu tvoří protilátky proti tyreoidální peroxidáze – Anti-TPO a tyreoglobulinu – Anti-Tg.

Autoprotilátky mají heterogenní charakter, mohou se měnit v čase. Jednotlivé typy produkovaných protilátek mají různou vazebnou schopnost s antigeny používanými v imunoanalytických metodách. Spolu s nejednotnou standardizací to způsobuje vysoké rozdíly mezi výsledky získanými různými metodami u konkrétních pacientů, a to v řádech desítek až stovek procent.

Z výše uvedených důvodů nemusí být přítomna korelace mezi hladinou těchto protilátek a aktivitou autoimunitního tyreoidálního procesu. Tyto protilátky nemají 100% senzitivitu ani specificitu, takže autoimunitní tyreoditida může probíhat bez jejich positivity.

Nemocní s jinými autoimunitními chorobami mají častěji přítomny i protilátky proti štítné žláze.

U nemocných s jinými autoimunitními chorobami častěji prokazujeme i protilátky proti štítné žláze.

Autoprotilátky, především Anti-TSHR, přecházejí transplacentárně a vzácně mohou vyvolat těžké dysfunkce štítné žlázy jak postnatálně, tak patrně velmi vzácně in utero.

#### **2.4.4.1. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (Anti-TPO, TPOAb,)**

Anti-TPO jsou totožné s dříve užívaným názvem anti-mikrozomální protilátky. Tyreoidální peroxidáza je glykoproteinový enzym štítné žlázy, který zabezpečuje jodaci tyrosinu na tyreoglobulinu. Při poškození buněk dochází k uvolnění tyreoidální peroxidázy a tvorbě protilátek. Z toho důvodu jsou autoimunitní onemocnění štítné žlázy většinou charakterizována přítomností Anti-TPO. Zvýšená hodnota přetrvává dlouhodobě. Diskuse o tom, zda je lze léčebně ovlivnit, nejsou uzavřeny.

Hodnoty Anti TPO protilátek jsou zvýšeny u více než 90% pacientů s autoimunitní chronickou lymfocytární tyreoditidou. U Gravesovy -Basedowovy choroby jsou Anti-TPO rovněž přítomny asi u 3/4 nemocných, hodnoty obvykle nebývají příliš vysoké. Mírně zvýšené mohou být u subakutní tyreoditidy, pokud přechází do chronické autoimunitní tyreoditidy.

Anti-TPO jsou hlavním markerem autoimunitní tyreoditidy - autoimunitní chronické lymfocytární tyreoditidy (Hashimotovy tyreoditidy), Anti-Tg jsou pak častěji pozitivní v oblastech s jodovým deficitem a u pacientů se strumou.

Anti-TPO, Anti-Tg poskytují informaci o etiologii tyreopatie. Eufunkční osoby s pozitivními protilátkami mají vyšší riziko pozdější poruchy funkce s následkem postupné destrukce žlázy a rozvojem hypofunkce, spíše výjimečně může vzniknout hyperfunkce.

Ke stanovení Anti-TPO je doporučeno užívat pouze metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standard MRC 66/387

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### **2.4.4.2. Protilátky proti tyreoglobulinu (Anti-Tg, TgAb)**

Zvýšené hladiny Anti-Tg se nachází ve 20-30% u G-B choroby a vysoké hodnoty se vyskytují u 70% nemocných s chronickou tyreoditidou. Jejich přítomnost je do určité míry ovlivněna množstvím jodu v daném regionu.

Anti Tg je nezbytné vyšetřit také při sledování hladin tyreoglobulinu jako nádorového markeru, protože přítomnost zvýšených Anti-Tg může ovlivnit výsledek analýzy – interferují při stanovení Tg.

Pro opakované vyšetření platí stejné doporučení jako pro Anti-TPO.

Ke stanovení Anti-Tg je doporučeno užívat pouze metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standard MRC 65/93

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### **2.4.4.3. Protilátky proti TSH receptoru (Anti-TSH TRAb, TRAK)**

Autoimunitní protilátky proti TSH receptorům obsaženým v buněčných membránách buněk štítné žlázy, označované souhrnně Anti-TSHR, mohou podle účinku na TSH receptor blokovat nebo stimulovat činnost štítné žlázy. S vysokou citlivostí (95%) a specificitou (98%) poskytují informaci o etiologii tyreotoxikózy, jejich hladiny korelují s aktivitou i tíží onemocnění. Stanovení Anti-TSHR se indikuje při diferenciální diagnostice hypertyreózy (autoimunního a neautoimunního původu, rezistence vůči tyreoidálním hormonům) a sledování jejich léčby. Jsou hlavním markerem G-B tyreotoxikózy. Remise je provázena poklesem a opětný vzestup těchto protilátek ukazuje na relaps choroby. Vyšetření Anti-TSHR je také indikováno při podezření na endokrinní oftalmopatii, při komplikovaných formách chronické lymfocytární tyreoiditidy a při všech abnormálních klinických nálezech s podezřením na přítomnost blokujících nebo stimuluujících protilátek. Při sledování dynamiky G-B choroby postačí frekvence - 1x za 3-6 měsíců.

U fertálních žen s G-B tyreotoxikózou se mohou nacházet cirkulující Anti-TSHR i po totální strumektomii a mohou přecházet transplacentárně na plod.

Běžně užívané metody stanovení Anti-TSHR od sebe nerozlišují, zda se jedná o stimuluující či blokující protilátky.

Ke stanovení Anti-TSHR je doporučeno užívat pouze metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standard MRC 90/672

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok



#### **2.4.5. Tyreoglobulin (Tg)**

Tyreoglobulin je glykosylovaný a jodovaný protein, který je velmi silným autoantigenem. Hladiny tyreoglobulinu se zvyšují u strumy, v graviditě a při destrukci tyreoidální tkáně (subakutní tyreoiditis). Tyreoglobulin se užívá především jako nádorový marker po odstranění štítné žlázy při sledování terapie u dobře diferencovaných nádorů štítné žlázy. U atyreózních osob (včetně osob s kongenitální hypotyreózou) je hodnota nulová. Při vyšetření tyreoglobulinu je vhodné zároveň stanovit i Anti-Tg protilátky, které mohou interferovat při stanovení. Indikací k vyšetření je také přítomnost plicních a kostních metastáz z nejasného zdroje a existence patologických zlomenin – v těchto případech jsou hodnoty výrazně zvýšené.

Ke stanovení Tg je doporučeno užívat pouze metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standard CRM- 457

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### **2.4.6. Tyroxin vážící globulin (TBG)**

TBG je kvantitativně nejvýznamnějším přenašečem tyroxinu v krvi. Tento glykoprotein váže až 70% celkového T3 a T4 v plazmě přičemž vazba na T4 je desetinásobně vyšší než vazba na T3. Je tvořen v hepatocytech, při interpretaci jeho zvýšených hladin je nutno brát v úvahu možnost poškození jater i jiné faktory, které TBG ovlivňují (estrogeny a gravidita, podávání antikoncepce, androgenů, vysoké dávky kortikoidů, dysproteinemie, renální insuficience). Stanovení TBG slouží především k vyhledávání vrozených odchylek v koncentracích TBG, ať geneticky zvýšených či snížených. (1:2900 narozených dětí). V některých zemích, kde se vyšetřuje jen celkový T4, je vyšetření TBG doplňkovou metodou.

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra do 48 h po odběru

**Stabilita:** 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

#### **2.4.7. Jód**

Jód je významný stopový prvek nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy. Vhodným biomarkerem pro stanovení saturace jodem v populaci je stanovení koncentrace jodidového aniontu v moči (jodurie), které může eventuálně sloužit i k vyloučení intoxikace jodem jako příčiny hypertyreózy. Hlavní indikací je monitorace stavu zásobení jodem.

Klasifikace saturace jódem navržená ICCIDD (Mezinárodní komise pro řešení chorob z nedostatku jódu): dostatečná jodurie ve vzorku ranní moče: >100 µg/l

- lehký jodový deficit: 50-99 µg/l

- závažný jodový deficit: 20-49 µg/l

- těžký jodový deficit: <20 µg/l

Nejužívanější laboratorní metodou pro stanovení jodurie je Sandell Kolthoffova metoda založená na fotometrickém stanovení  $Ce^{3+}$  iontů, které vznikají v redox systému  $Ce^{4+} / As^{3+}$  katalytickým působením jodidových aniontů. Fotometrickému stanovení předchází mineralizace vzorku v alkalickém prostředí (lze použít i kyselou mineralizaci). Metoda je časově náročná, nepříliš vhodná do současných klinických laboratoří. Nově byla vypracována elektrochemickou detekcí jodidového aniontu. Vyšetření je vzhledem k analytické náročnosti využíváno méně, než by bylo potřebné.

**Vzorek:** První ranní moč bez konzervace nebo 24 h sběr moče

**Odběr:** Zkumavka na moč - plast

**Stabilita:** +20°C: 1 den, 4-8°C: 14 dní, -20°C: 1 rok

#### 2.4.8. Kalcitonin

Kalcitonin je hormon produkovaný za normálních okolností v parafolikulárních C - buňkách štítné žlázy. Před sekrecí je kalcitonin odštěpen z velkého prekurzorového proteinu prokalcitoninu. Kalcitonin je fyziologický antagonist parathormonu v regulaci kalcia v krvi. Jeho působení na ledviny (zvýšení exkrece fosfátů) a kost (inhibice osteoresorpce) vede ke snížení hladiny kalcia a fosfátů v krvi. Kalcitonin představuje nejvhodnější marker medulárního karcinomu štítné žlázy. Referenční interval je závislý na používané metodice  
Dle NACB v plazmě < 19 ng/l, pro některé metodiky < 10 ng/l.

Poločas v cirkulaci je kolem deseti minut.

**Vzorek:** Sérum

**Odběr:** separace séra v chlazené centrifuze, co nejdříve po odebrání krve

**Stabilita:** vzorek je třeba do laboratoře transportovat v ledu, -20°C: minimálně 1 rok.

### 2.5. Doporučená kritéria pro stanovení referenčních intervalů

Orientační referenční meze tyreoidálních parametrů jsou v Tabulce 5 (uvedené referenční intervaly jsou spojením doporučení očekávaných hodnot od jednotlivých výrobců diagnostik a doporučení NACB 2002), přesné hodnoty závisí na používané metodě v konkrétní laboratoři.

### **2.5.1. Referenční intervaly pro TSH, FT4 a FT3**

Referenční intervaly by měly být stanoveny na základě 95% intervalu spolehlivosti (pro TSH log transformovaných) hodnot získaných od 120 vyšetřených zdravých eutyreoidních dobrovolníků (60 mužů a 60 žen), u kterých:

- Byly negativní hodnoty Anti-TPO a Anti-TgAb v séru – imunoanalytické stanovení
- Nemají v osobní ani rodinné anamnéze přítomnou tyreoidální dysfunkci ani jiné autoimunitní choroby
- Nemají viditelnou či hmatnou strumu
- Neužívají léky
- Optimální je věkové ohraničení dospělých do 70-75 let a vyšetření štítné žlázy ultrazvukem.

### **2.5.2. Referenční intervaly pro Anti-TPO, Anti-Tg a Anti-TSHR**

Referenční intervaly pro testy stanovující tyreoidální protilátky jsou významně metodicky závislé. Měly by být stanoveny na základě vyšetření 120 „normálních“ jedinců, kteří nemají anamnéze onemocnění štítné žlázy. Jedinci by měli být vybíráni tak, aby osoby s predispozicí k AITD byly vyloučeny. Optimální je vyšetřit u nich i UZ štítné žlázy. Za normální jsou považováni tyto jedinci:

- Muži - věk (18-30 let), bez viditelné či hmatné strumy
- S koncentracemi TSH v séru v rozmezí 0,5 – 2,0 mIU/l
- Bez tyreoidálního onemocnění v osobní nebo rodinné anamnéze
- Bez netyreoidálního autoimunitního onemocnění (např. celiakie, diabetes I. typu, lupus, a další)

### **2.5.3. Referenční interval pro Tg**

Referenční interval pro Tg by měl být stanoven podle lokality, protože koncentrace Tg v séru jsou ovlivněny příjmem jódu. Pro země s dostatečným přísunem jódu, mezi které lze v současné době počítat i ČR, se referenční interval pro Tg v séru pro eutyreoidní populaci negativní na Anti-Tg protilátky nachází v rozmezí 3 – 40 µg/l.

## **2.6. Indikace laboratorních vyšetření u funkčních a autoimunitních tyreopatií**

### 2.6.1. Obecná doporučení

Testem první volby je TSH, teprve při nálezů TSH mimo referenční meze doplnit FT4, eventuelně FT3. Jsou tak podchyceny i subklinické formy tyreopatií. Záleží na možnostech a spolupráci s laboratoří a ekonomizaci diagnostického postupu – např. dohoda s lékařem o vyšetřování podle diagnózy – při prvním vyšetřování stanovit FT4 pouze u patologických hodnot TSH.

#### Výjimku tvoří:

- A.: podezření na centrální hypotyreózy, kdy TSH může být často i v rámci referenčních intervalů,
  - B.: pacienti první měsíce po zahájení léčby tyreopatie, kdy TSH reaguje na klinický stav pomaleji než FT4.
- Ke sledování hladin periferních hormonů je doporučeno používat výhradně stanovení FT4 resp. FT3, vyšetřování celkových T4 a T3 je v současné době překonáno a nahrazeno vyšetřením volných forem hormonů.
  - U snížené funkce (hypotyreózy) není indikováno stanovení FT3, neboť majoritním produktem štítné žlázy je T4. T3 vzniká především přeměnou z T4 v periferních tkáních. Stanovení FT3 je indikováno výhradně při diagnostice T3 toxikózy, hypertyreózy s převážnou sekrecí trijódtyroninu (asi 5% hypertyreóz), kdy je FT4 v referenčním rozmezí a je ovlivněn netyreoidálními faktory (dejodázy).
  - Stanovení FT3 je využíváno ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypotyreóz spolu s FT4.
  - Vyšetření Anti-TPO, Anti-Tg je indikováno při podezření na tyreopatii a přináší informaci o etiologii poruchy. Kontrolní vyšetření hladin Anti-TPO a Anti-Tg při pozitivitě není nutné, je-li indikace (změna zdravotního stavu) 1x z 2 roky, u vysoce rizikových pacientů (např. polyglandulární autoimunitní onemocnění, diabetes mellitus I. typu, céliakie) vyšetřují se protilátky 1x ročně, dále pak před zahájením léčby některými léky (Tabulka 4)
  - Vyšetření Anti-TSHR je indikováno při podezření či průkazu zvýšené funkce štítné žlázy či exoftalmu a je vysoce specifické a senzitivní pro diagnózu hypertyreózy G–B typu. Jejich hladina koreluje s aktivitou, a proto je jejich stanovení indikováno i při sledování průběhu G-B hypertyreózy, a to ve frekvenci 1x za 3 - 6 měsíců nebo při změně klinického stavu.

- Stanovení Tg (tyreoglobulinu) není přínosné pro základní diagnostiku funkčních tyreopatií a je indikováno při průkazu thyreotoxicosis facticia (hodnota je nízká), při destrukci tyreoidální tkáně u subakutní tyreoiditis je hladina zvýšená. Jeho vyšetření je nezbytné při sledování pacientů po odstranění štítné žlázy pro karcinom, a to jak před léčbou, tak po léčbě. Současně se stanovením Tg by měly v této indikaci být stanoveny i Anti-Tg, jejichž pozitivita upozorňuje na možnou interferenci se stanovením Tg. Další využití má Tg v pediatrické endokrinologii při diagnóze úplného kongenitálního chybění štítné žlázy (atyreózy).
- **Laboratorní vyšetření** doporučená u pacientů léčených amiodaronem, cytokiny a dalšími léky vyvolávajícími poruchu štítné žlázy:  
před léčbou: TSH, FT4, Anti-TPO, Anti-Tg, palpačně štítná žláza  
při léčbě: TSH a FT4 každých 6 měsíců

### 2.6.2. Rizikové skupiny

Všeobecně platí, že u rizikových skupin je indikováno pravidelné kontrolní stanovení TSH.

Při nálezů hladiny TSH mimo referenční interval se stanoví FT4 (při podezření na hypertyreózu i FT3) a stanovení Anti-TPO, Anti –Tg se doporučuje 1x za 2-3 roky.

Do rizikových skupin vzniku tyreopatie patří:

- Těhotné ženy - TSH, FT4 a Anti-TPO na začátku gravidity
- Pacientky s poruchou fertility – TSH a Anti-TPO
- Ženy nad 50 let- TSH 1x za 4 roky
- Pacienti s jinými autoimunitními onemocněními (především DM I. typu, céliakie atd.) - TSH 1x ročně, stanovení Anti-TPO, Anti –Tg se doporučuje 1x za 2-3 roky
- Pacienti s manifestní ICHS, tachyarytmiemi - TSH 1x ročně.
- Pacienti s léky či léčbou indukující tyreopatie - amiodaron, lithium, interferony (hlavně gama), některé onkologické léky (biologická léčba), obsahující monoklonální protilátky, radioterapie v oblasti krku a hrudníku - při léčbě každých 6 měsíců vyšetření TSH

### 2.6.3. Pacienti léčení pro poruchu funkce štítné žlázy

Po zahájení léčby se rychleji normalizují hladiny FT4 či FT3, TSH samotné reaguje se zpožděním i několika měsíců poté, co došlo k normalizaci klinického stavu. Obvykle jeden

rok od zahájení léčby je indikováno současně stanovení TSH a FT4 u hypotyreózy, u hypertyreózy se stanovuje TSH a FT4, případně FT3.

**Hyperfunkce**- při podávání tyreostatik se normalizuje hladina FT4 za 4-6 týdnů – závisí na závažnosti tyreotoxikózy a dávce léků. I po dosažení eufunkce může dlouho přetrvávat suprese TSH. Laboratorní kontroly FT4 postačí zpočátku po 4 - 6 týdnech, po stabilizaci vyšetříme TSH a FT4 a dále po 3-6 měsících s ohledem na klinický stav a záměr dalšího léčebného postupu. Elevace TSH svědčí pro předávkování tyreostatiky, eventuelně o spontánním přechodu do hypotyreózy. Anti-TSHR sledujeme do normalizace s odběry po 3-6 měsících i s delším odstupem. Relaps choroby i po normalizaci Anti-TSHR není vzácností. U autonomie tkáně štítné žlázy ani Anti-TSHR, ani ostatní protilátky opakovaně nesledujeme, vyšetření FT3 je vhodné jen při specifické indikaci.

**Hypofunkce** - kontrola závisí na stavu pacienta, jeho věku a intenzitě léčby. U nekomplikované hypotyreózy je 1. kontrola vhodná za 5-6 týdnů po zahájení léčby, normalizace FT4 i TSH je dosaženo obvykle za 2-4 měsíce, hladinu FT3 nevyšetřujeme. Po stabilizaci stavu postačí kontroly TSH (+ FT4) za 6-12 měsíců.

Při léčbě kombinovanými léky T4+T3 se TSH normalizuje rychleji, ale FT4 je na dolní hranici či snižené. Léky s obsahem T3 využíváme u osob, u kterých je nutná suprese TSH (např. malignity), při obtížně dosažitelné normalizaci TSH, při poruše vstřebávání T4 a poruše dejodáz.

Po 1 roce léčby postačují kontroly 1x za 6 měsíců, po 2 letech stabilního klinického stavu 1x ročně. V případě změny klinického stavu je vyšetření laboratorních parametrů štítné žlázy indikováno dle potřeby. Resorpce levotyroxinu může být ovlivněna některými léky (Tabulka 4)

#### **2.6.4. Hospitalizovaní pacienti bez známého onemocnění štítné žlázy**

Vyšetření tyreoidálních parametrů u hospitalizovaných se doporučuje při podezření na onemocnění štítné žlázy. Pokud je výsledek nejasný či hraniční, je vhodnější vyšetření tyreoidálních parametrů zopakovat až po rekonvalescenci. Přítomnost koincidujícího akutního onemocnění a aktuální léčby může vést k mírným odchylkám v hladinách tyreoidálních parametrů. U těchto pacientů můžeme nalézt celou škálu, od pouhé suprese TSH při normálních FT4, FT3 až po Syndrom nízkého T3. Další možné příčiny změn v hladině TSH jsou uvedeny v Tabulce 3.

### 2.6.5. Osoby léčené amiodaronem

Podávání amiodaronu, který obsahuje velké množství jódu, vyvolává u zhruba 10-15 % pacientů tyreopatie:

#### **Amiodaronem indukovaná hypertyreóza (AIH)**

**AIH typ I.** - vzniká většinou již ve žláze postižené autoimunitou, klinicky němé. Bývají zvýšené Anti-TPO a/nebo Anti-Tg protilátky, někdy i Anti-TSHR. K diferenciální diagnostice oproti AIH II. typu přispěje vyšetření štítné žlázy ultrazvukem (zvýšená perfuze)

**AIH typ II.** - příčinou je toxické působení amiodaronu na tyreocyty s následnou destrukcí folikulů, později se sekundárně může iniciovat autoimunitní proces. Protilátky většinou nebývají pozitivní, na ultrazvuku štítné žlázy je normální perfuze.

**Amiodaronem indukovaná hypotyreóza** - častěji u pacientů s pozitivními Anti-TPO a Anti-Tg protilátkami, může být přechodná či trvalá.

## 2.7. Interpretace laboratorních vyšetření u tyreopatií

### 2.7.1. Laboratorní nálezy u hyperfunkce, hypofunkce a AITD

Ve většině případů se jedná o primární onemocnění štítné žlázy, často na autoimunitním podkladě.

**Subklinická (latentní) forma:** pouze změna hladiny TSH, ale FT4 či FT3 v referenčním intervalu, klinické příznaky převážně chybí nebo jsou vyjádřeny minimálně. Diagnóza subklinické tyreopatie (patologické TSH, normální FT4, příp. FT3) by měla být potvrzena nejméně dvěma patologickými výsledky TSH v odstupu 6–8 týdnů (až u 25 % je při kontrole výsledek normální).

**Manifestní forma** - porucha je plně rozvinutá: klinické příznaky, změna TSH i FT4 , u hyperfunkce i FT3.

**Zvýšená funkce štítné žlázy (primární hyperfunkce, tyreotoxikóza):** suprimovaná až nedekovatelná hladina TSH, zvýšený FT4 i FT3. U zhruba 5% případů je izolovaně zvýšený pouze FT3 (**T3-tyreotoxikóza**)

**Gravesova-Basedowova nemoc** typicky pozitivní Anti-TSH (etiologický faktor onemocnění), ale často spíše jen středně pozitivní Anti-TPO, Anti-Tg

**Tyreotoxikóza při podávání amiodaronu** je přítomná suprese TSH, elevace FT4 a jen mírná elevace FT3, protilátky mohou i nemusí být prokazatelné, přispějí k rozlišení I. a II. typu. Anti-TPO jsou pozitivní spíše u 1. typu, k rozlišení obou typů přispěje vyšetření ultrazvukem.

**Subakutní tyreoiditida** v incipientní fázi – klinický obraz (bolest, vysoká FW), laboratorní známky hyperfunkce, negativní protilátky, nízká akumulace I 131 a nerovnoměrné rozložení aktivity při scintigrafii, vysoká hladina tyreoglobulinu

#### **AITD s fází hyperfunkcei:**

**\*Hashimotova tyreoiditida v incipientní fázi-** suprese TSH a zvýšení FT4 i FT3, protilátky Anti-TPO a Anti-Tg bývají pozitivní, po několika měsících přechod do hypotyreózy (odlišení od G-B choroby na základě laboratorních nálezů je zpočátku obtížné), TSH-R mohou být pozitivní

**Silentní tyreoiditida** s fází tyreotoxikózy – suprese TSH a zvýšení FT4- obvykle jen do středních hodnot, nízká akumulace a nehomogenní distribuce radiofarmaka při scintigrafii, protilátky Anti-TPO a Anti-Tg bývají spíše pozitivní.

**Poporodní tyreoiditis s fází hyperfunkce** –suprese TSH a zvýšení FT4 po dobu 4-6 týdnů, pak přechod do hypotyreózy, protilátky Anti-TPO a Anti-Tg jsou pozitivní, často ve velmi vysokých titrech. U části žen je normalizace laboratorních nálezů a trvalá eufunkce.

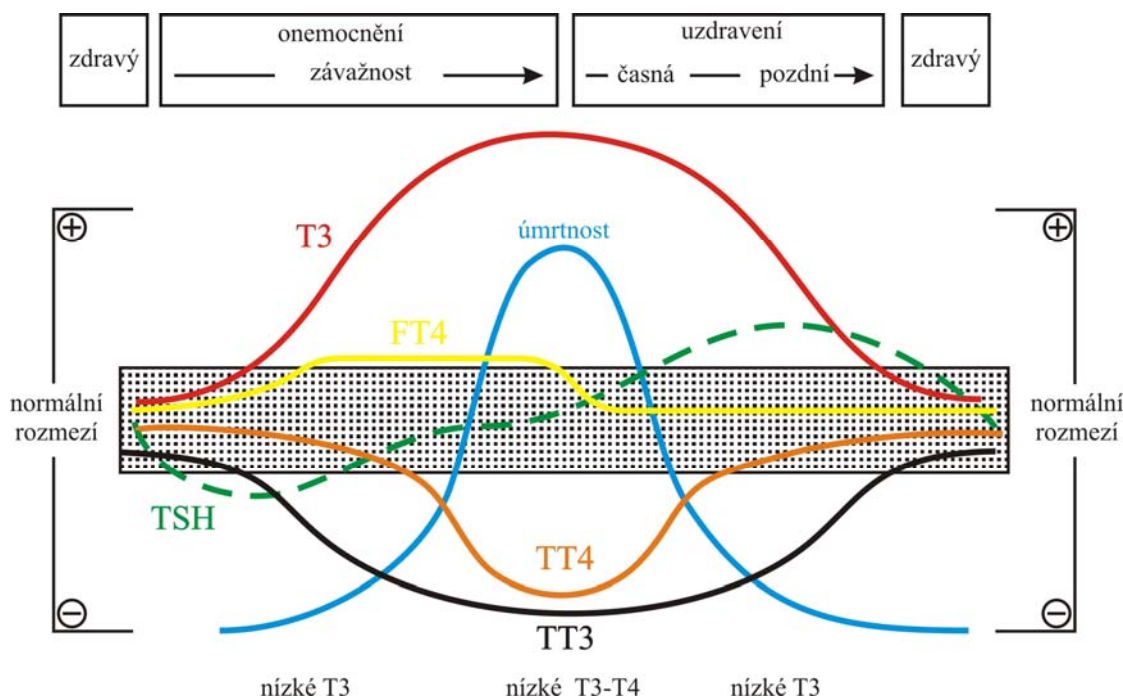
**Snížená funkce štítné žlázy (primární hypofunkce, hypotyreóza):** je potvrzena elevací TSH, doplní se hladina FT4 a stanoví se Anti-TPO a Anti-Tg v séru. Snížení FT4 je důsledkem snížené produkce hormonu, pro imunogenní původ svědčí pozitivní Anti-TPO (u 80-90%) a případně Anti-Tg (u 60-70%). Diagnosticky významná je ultrasonografie štítné žlázy. Měření FT3 není indikováno.

#### **2.7.2. Netyreoidální onemocnění**

Často pozorováno u akutně hospitalizovaných pacientů v klinicky závažném stavu (šok, sepse, rozsáhlé operační zákroky, hospitalizace na JIP) můžeme nalézt jakékoliv výsledky TSH, FT4 a FT3 mimo referenční meze. Jde o důsledek více faktorů: kalorický nedostatek, hyposaturace tkání kyslíkem, vliv cytosinů působících na centrální úrovni. Typické pro **podávání dopaminu** a podobných látek je suprese TSH (až nedetekovatelné) a normální FT4, FT3. **Low T3 syndrom:** nízké FT3, normální či lehce snížené FT4, TSH. Kritický pokles hladiny T3 je špatným prognostickým ukazatelem.



Obrázek 3: Nejčastější průběh hladin TSH, FT4, TT4 a FT3, TT3 viz obr. (modifikováno a přeloženo z NACB Guidelines 2002)



### 2.7.3. Méně časté, vzácné tyreopatie

**Předávkování tyreoidálními hormony** (thyrotoxicosis factitia) – laboratorní známky hyperfunkce, ale velmi nízká hladina tyreoglobulinu, nízká akumulční schopnost radiofarmaka.

U **centrální hypotyreózy** je snížený FT4 a TSH může být hraničně nižší, normální nebo i mírně zvýšený. Test s TRH je patologický.

**Centrální hyperfunkce:** nejčastěji je důvodem adenom hypofýzy s nadprodukcí TSH, pak hodnoty TSH, FT4 a FT3 jsou zvýšené.

#### **Syndrom rezistence na tyreoidální hormony**

Obvykle je způsoben mutací genu pro beta receptor tyreoidálního hormonu, která se vyskytuje v poměru 1: 50 000 živě narozených dětí. Hodnoty FT4 a FT3 v séru jsou typicky zvýšené a jsou spojeny s normální nebo mírně zvýšenou hodnotou TSH v séru. Sekrece TSH ale není nepřiměřená, neboť odpověď tkání na tyreoidální hormon je snížena a vyžaduje vyšší hladiny tyreoidálních hormonů pro udržení normálního metabolického stavu.

Při TRH testu se TSH zřetelně zvyšuje. Chybí symptomatologie hypertyreózy, ale může být tachykardie či dysrytmie.

**Centrální (hypofyzární a hypotalamická)** tyreoidální porucha - zvýšení FT4, příp. FT3, TSH bývá v normálním rozmezí. Doplnění zobrazovacími metodami hypofýzy (MR) a dynamickými testy.

## 2.8. Interference

Některé léky, ovlivňují štítnou žlázu interferencí s imunitním systémem: jedná se o tzv. **biologickou léčbu**, která je nejčastěji využívána v onkologii a u některých autoimunitních chorob (RS, reumatoidní arthritida, melanoblastomy)

Interference mohou být také příčinou „nesouhlasného výsledku“ - výsledek neodpovídá klinickému stavu pacienta

- Hemolýza, lipémie a hyperbilirubinémie obecně nezpůsobují významnou interferenci u imunoanalýz.
- Heterofilní protilátky (HAMA - Heterophilic Antibodies) - vzácně přítomné protilátky v séru pacientů. Buď se jedná o relativně slabé multispecifické, polyreaktivní protilátky, které tvoří často revmatoidní faktor IgM, nebo to mohou být široce reaktivní protilátky indukované infekcí, případně může jít o reakci na léčbu, která zahrnovala monoklonální protilátky. Ty se někdy nazývají lidské anti-myší protilátky (HAMA - Human Anti-Mouse Antibodies). Tyto protilátky mohou způsobit falešné snížení či naopak falešné zvýšení hodnot měřených analytů.
- Anti-Tg - přítomnost cirkulujících protilátek proti tyreoglobulinu může způsobit interferenci při stanovení Tg (falešně snížení či falešné zvýšení hodnoty Tg).
- Lékové interakce jsou nejčastější příčinou vzniku nesouhlasného výsledku, především u léků ovlivňujících vazebné bílkoviny (estrogeny, androgeny, vyšší dávky kortikoidů), působící centrálně - u dopaminu, (sekrece TSH), u amiodaronu (TSH a produkce T4 a T3, snížení konverze T4 na T3), u furosemidu a heparinu vytěsněním T4 z vazby.
- Snížená hladina TSH zvláště v prvních měsících těhotenství v souvislosti s vysokou hladinou hCG.
- Důvodem nesouhlasného výsledku mohou být i vzácná tyreoidální onemocnění jako jsou: centrální hypothyreóza, nádory hypofýzy secernující TSH, rezistence na tyreoidální hormony nebo autoprottilátky proti tyreoidálním hormonům (T4 a/nebo T3), případně vrozené odchylky v produkci TBG (zvýšení či snížení).

### 2.8.1. Nesouhlasný výsledek

Pokud změřené laboratorní výsledky neodpovídají klinickému stavu pacienta, označujeme to za **nesouhlasný výsledek**. Identifikuje ho lékař a je nezbytné o něm informovat odpovědnou laboratoř. Souhrn příčin netyreoidální elevace a suprese TSH je uveden v Tabulce 3.

Důvodů vzniku nesouhlasných výsledků může být celá řada: od technické chyby včetně špatné identifikace vzorku, po chybu v laboratorním postupu či přítomnost interferujících látek či neobvyklých izoform např. TSH.

Doporučený postup řešení:

1. Informovat provádějící laboratoř o vzniku nesouhlasného výsledku
2. Porovnat nesouhlasný výsledek s možnými interferencemi léky, které pacient užívá.
3. Ověření správné identifikace vzorku
4. Požádat o opakované přeměření vzorku.
5. Požádat o přeměření vzorku v jiné laboratoři užívající jinou technologii, pokud je variabilita výsledků mezi různými laboratořemi více než 50% je pravděpodobná interference (netýká se měření Anti-TPO, Anti.Tg - kde je variabilita mezi výrobci v řádech desítek až stovek procent).

Laboratoř má povinnost postupovat dále v souladu s vlastním systémem interní kontroly kvality dle normy ISO 15189.

### **3. SEZNAM ZKRATEK A DOPORUČENÉ NÁZVOSLOVÍ:**

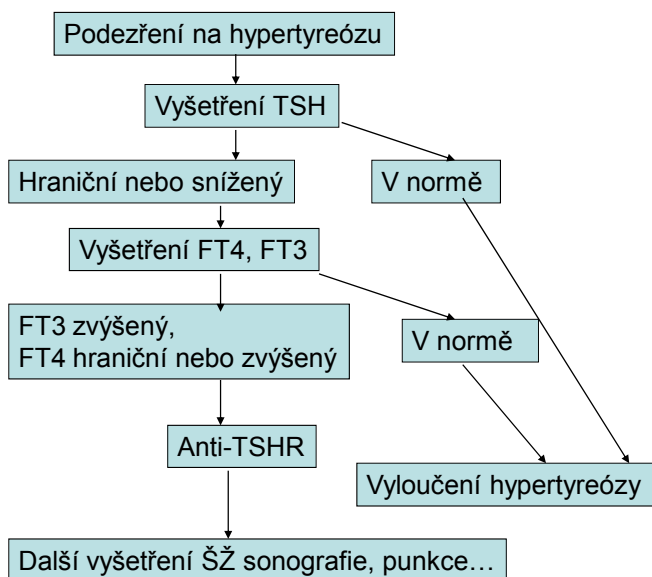
<b>Zkratka (alternativní)</b>	<b>Význam</b>
<b>AIH</b>	<b>Amiodaronem indukovaná hypertyreózy</b>
<b>AITD</b>	<b>Autoimunitní onemocnění štítné žlázy</b>
<b>Anti-Tg (TGAb)</b>	<b>Protilátka proti tyreoglobulinu</b>
<b>Anti-TPO (TPOAb)</b>	<b>Protilátka proti tyreoidální peroxidáze</b>
<b>Anti-TSHR (TRAb)</b>	<b>Protilátka proti TSH receptoru</b>
<b>DTC</b>	<b>Diferencovaný karcinom štítné žlázy</b>
<b>FT3</b>	<b>Volný T3</b>
<b>FT4</b>	<b>Volný T4</b>
<b>G-B choroba</b>	<b>Gravesova-Basedowova choroba</b>
<b>L-T4</b>	<b>Levotyroxin</b>
<b>NTI</b>	<b>Netyreoidální onemocnění</b>
<b>rT2</b>	<b>Reverzní T2 (biologicky neaktivní dijódotyronin)</b>
<b>rT3</b>	<b>Reverzní T3 (biologicky neaktivní trijódotyroninu)</b>
<b>T4</b>	<b>Tyroxin</b>
<b>T3</b>	<b>Trijódotyronin</b>
<b>TBG</b>	<b>Tyroxin vázající globulin</b>
<b>TRH</b>	<b>Tyreotropin uvolňující hormon</b>
<b>TT4</b>	<b>Celkový tyroxin</b>
<b>TT3</b>	<b>Celkový trijódotyroninu</b>
<b>Tg</b>	<b>Tyreoglobulin</b>
<b>TSH</b>	<b>Tyreotropin</b>

## 4. LITERATURA

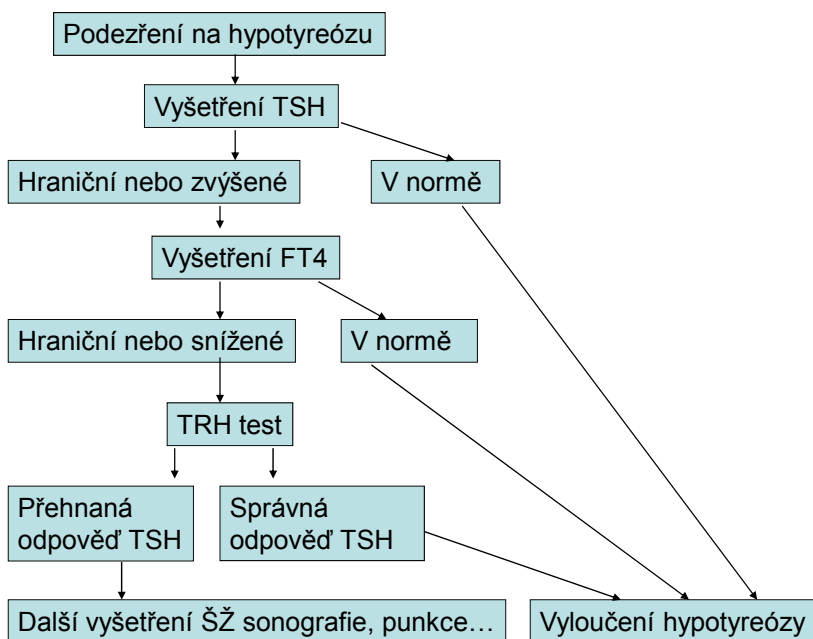
1. Hauerová D, Pikner R, Topolčan O, Mrázová D, Holubec L Jr, Pecen L. Prevalence onemocnění štítné žlázy u těhotných ve 2 trimestru těhotenství v Plzeňském regionu v roce 2000, Vnitř Lék. 2002 Jul;48(7):629-31
2. Hollowell J.O, Staehling N.W. Flanders et al, Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) J Clin Endocrinol Metab, February 2002, 87(2):489–499
3. BÍLEK R., ZAMRAZIL V. *Analytické aspekty stanovení jodu v bilančních studiích mapujících jodový deficit v ČR*, Biomarkers and Environment, 2002, Vol 5 Suppl.
4. PIKNER R. a kol. NACB - DOPORUČENÉ POSTUPY V LABORATORNÍ DIAGNOSTICE - PŘÍSPĚVEK K DIAGNOSTICE A ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY ( 2009, LFUK PLZEŇ, (<http://www.ceva-eud.cz/>) překlad originálu : DEMERS L.M., SPENCER C.A.: *Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease* 2002 NACB
5. Jodurie - Laboratorní příručka, Endokrinologický ústav, [www.endo.cz](http://www.endo.cz)
6. AACE MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM, Endocr Pract. 2002;8(No. 6) 457-467
7. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum Endocrine Society Clinical Guideline, J Clin Endocrinol Metab: 92 (8) (Supplement):S1-S47, 2007
8. Cooper D.S. et al: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer , THYROID Volume 19, Number 11, 2009:1167-1214
9. JACOBS D., KASTEN B. DEMOTT W. *Laboratory Test Handbook*, Hudson, USA, 1994, 3<sup>th</sup> ed, 1515 p
10. JIALAL I., WINTER W., CHAN D. *Handbook of Diagnostic Endocrinology*, Washington, USA, AACC Press, 1999, 275 p.
11. KOMÁREK V., KUČEROVÁ I., JELÍNEK R. et al. *Jodurie: diagnostický význam a analytické možnosti stanovení*, Sborník abstrakt, Sjezd klinické biochemie 2003
12. KOPÁČ L. *Lékařská laboratorní diagnostika*, Tiskárna Polygraf, Turnov, 2004
13. WU J. *Quantitative Immunoassay*, Washington, USA, AACC Press, 2000, 255 p.
14. ZIMA T. et al. *Laboratorní diagnostika*. Praha, Galén, 2007, 660 p.

## 5. SCHÉMATA VYŠETŘOVACÍCH POSTUPŮ A TABULKY

### 5.1. Obrázek 4: Schematický postup vyšetřování při podezření na hypertyreózu



### 5.2. Obrázek 5: Schematický postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu



### 5.1. Tabulka 1: Příčiny hypertyreózy

<b>Periferní</b>	<b>Imunogenní</b>
* vzácné	Gravesova-Basedowova nemoc
	Tyreoiditidy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- časná fáze Hashimotovy tyreoiditis</li> <li>- poporodní,</li> <li>- němá silentní – tyreoiditida *</li> </ul>
	<b>Tyreoidální autonomie</b>
	tyreoidální uzly (solitární či mnohočetné)
	difuzní autonomie
	<b>Jiná etiologie</b>
	Tyreoiditis subakutní ( de Quervainova)- časná fáze
	<b>Poléková</b>
	amiodaron, náhlý přísun jodu, cytokiny a imunomodulancia
	<b>Exogenní*</b>
	předávkování tyreoidálními hormony ( tyreotoxicosis .factitia)
	<b>Ektopická *</b>
	struma ovarií - ektopická tyreoidální tkáň v ovariích nadprodukce hCG nádorovou tkání
<b>Centrální*</b>	TSH produkující adenom

### 5.2. Tabulka 2: Příčiny hypotyreózy

<b>Periferní</b>	<b>Spontánní</b>
* vzácné	chronická lymfocytární tyreoiditida
	poporodní tyreoiditida
	konečné stradium Gravesovy-Basedowovy choroby
	<b>Iatrogenní</b>
	pooperační
	postradiační (ozáření zevní nebo radiojódem)
	poléková (amiodaron, cytokiny, lithium aj.) nadbytek strumigenů v potravě*
<b>Centrální*</b>	nádory, infekce, traumata (úrazy, operace), ozáření, vrozené defekty nedostatek/nadbytek jódu

### 5.3. Tabulka 3: Netyreoidální vlivy na hladinu TSH

Nejčastější příčiny netyreoidální suprese TSH	Příčiny nepatologické elevace TSH
Hospitalizace- stres	Rekonvalescence, individuální nastavení osy hypofýza – štítná žláza
Celková netyreoidální onemocnění, syndrom nízkého T3, mentální anorexie	Inaktivační mutace TSH-receptoru
Léky (kortikoidy, dopamin, analoga somatostatinu ), Interleukin-2	Intra-individuální variabilita (TSH se normalizuje až u 37 % během 0,5-6 let)
Diurnální variabilita (↑ v noci, ↓ nižší odpoledne-)	Diurnální variabilita (↑ v noci, ↓ odpoledne) - až 30%
1. trimestr gravidity (vliv choriového gonadotropinu)	Chyba v preanalytické a analytické fázi
Centrální hypotyreóza	Věk (mírná elevace TSH u osob nad 70 let i u osob s negativními protilátkami)

### 5.4. Tabulka 5: Referenční intervaly tyreoidálních parametrů

	jednotky	Dolní hranice	Horní hranice
<b>T3</b>	nmol/l	0,7 - 1,2	2,4 - 3,0
<b>FT3</b>	pmol/l	3,2-3,6	6,1-6,5
<b>T4</b>	nmol/l	58 - 70	142 - 160
<b>FT4</b>	pmol/l	9,0-11,0	21,0-24,0
<b>TSH</b>	mIU/l	0,35 - 0,45	2,5 - 5,5
<b>protilátky</b>	IU/l	Zcela závisí na použité metodě	
<b>TBG</b>	mg/l	13	30
	nmol/l	220	510
<b>Jodurie</b>	mg/l	80	300
	mg/24 hod	100	400
<b>Kalcitonin</b>	ng/l	závisí na metodě	< 19
			< 10

Uvedené referenční intervaly jsou spojením očekávaných hodnot uváděných jednotlivými výrobci diagnostik a doporučení NACB 2002.



## 5.5. Tabulka 4: Interference

	<b>Netyreoidální choroby</b>	
	<b>snížení</b>	<b>zvýšení</b>
<b>T3, FT3</b>	těžká onemocnění, energetická malnutrice, stáří, alkoholismus, hladovění, stres, kouření, spánek, horečnaté stavy, tělesné cvičení	zatažení paže při odběru nad 3 minuty, zvýšený příjem potravy (sacharidy), těhotenství, nádory hypofýzy produkující TSH, estrogény
<b>T4, FT4</b>	snížení katabolismu, jaterní choroby, stáří, alkoholismus, hladovění, kouření, spánek, horečnaté stavy, tělesné cvičení, renální insuficience, pravidelná dialýza	zatažení paže při odběru nad 3 minuty, zvýšený příjem potravy, nádory hypofýzy produkující TSH, estrogény, hospitalizace, těhotenství
<b>TSH</b>	akutní těžká onemocnění, hladovění, kouření, těhotenství	odběr kapilární krve, cvičení, menopauza, menstruační cyklus (max 16.den), těhotenství, stres, kouření, jaterní choroby
<b>TBG</b>	chronické jaterní choroby, vrozená deficience TBG, malnutrice, dysproteinemie	vrozené zvýšení TBG, hypotyreóza, akutní hepatitida, těhotenství, tělesná zátěž, menopauza
<b>Tg</b>	pokles od narození do dospělosti	benigní onemocnění štítné žlázy (záněty, eufunkční struma, těhotenství)
<b>Kalcitonin</b>	tělesné cvičení, menopauza, pokles s věkem	alkohol, laktace, pokročilejší těhotenství, sacharidy, hemolýza.
	<b>Lékové interference</b>	
	<b>snížení</b>	<b>zvýšení</b>
<b>T3, FT3</b>	$\beta$ – blokátory, glukokortikoidy, amiodaron, fenytoin, karbamazepin	amiodaron, kontraceptiva, metadon
<b>T4, FT4</b>	nesteroidní antirevmatika, furosemid, amiodaron, fenytoin, karbamazepin, lithiové preparáty	kys. acetylsalicylová, amiodaron, kontraceptiva, metadon, heparin, heroin
<b>TSH</b>	amiodaron, dopamin, glukokortikoidy, heparin, morfin	amiodaron, antagonisté dopaminu, fytoestrogény, neuroleptika (vzrůst až o 50%)
<b>TBG</b>	androgeny, anabolické steroidy, glukokortikoidy, kys. nikotinová	hormonální antikoncepce, HRT, estrogény, tamoxifen, methadon