

ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ:

ΔΑΤΣΕΡΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΚΑΡΜΑΝΙΩΛΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

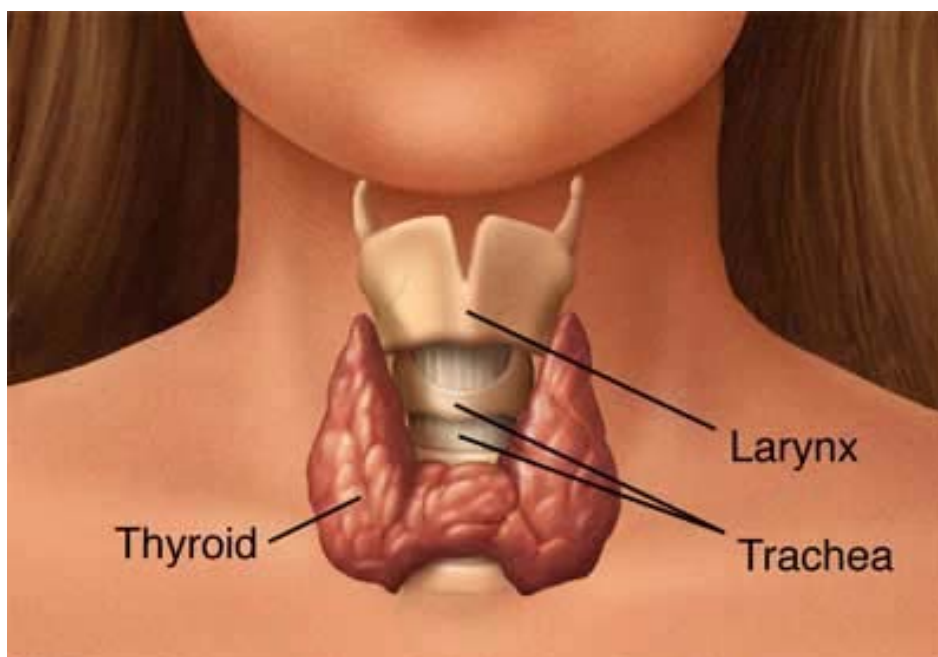
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΧΑΤΖΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ



ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ:

ΔΑΤΣΕΡΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΚΑΡΜΑΝΙΩΛΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΧΑΤΖΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά τον εισηγητή μας **κ. Χατζάκη Νικόλαο** για την πολύτιμη βοήθεια που μας προσέφερε. Επίσης να ευχαριστήσουμε την **κ. Καμπουράκη Μαρία**, υπεύθυνη βιβλιοθήκης της σχολής μας για τις συμβουλές και για την βοήθεια που μας παρείχε.

Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά τους γονείς μας για την ηθική αλλά και οικονομική υποστήριξη που μας προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	8
4. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΚΚΡΙΣΗ.....	9
5. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ.....	17
5.1. ΟΖΩΔΗΣ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ.....	18
5.2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	20
5.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ.....	24
5.3. ΕΝΔΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΟΖΩΔΗΣ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ.....	25
5.4. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΥΞΟΙΔΗΜΑ.....	27
5.5. ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	30
5.6. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ.....	37
6. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	39
7. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ	43
7.1. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	46
8. ΠΡΟΣΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	48
9. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	50
9.1. ΤΡΟΦΙΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΤΗΣ Μ.Δ.....	51
9.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΥΡΑΜΙΔΑΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	52
10. ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	55
10.1. ΙΩΔΙΟ	55

10.2. ΣΕΛΗΝΙΟ	57
10.3. ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	59
10.4. ΧΑΛΚΟΣ.....	60
10.5. ΜΑΓΓΑΝΙΟ	62
10.6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α	62
10.7. ΒΙΤΑΜΙΝΗ C	63
10.8. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....	66
10.9. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ	66
11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ.....	67
11.1. ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ.....	67
11.2. ΦΡΟΥΤΑ.....	68
11.3. ΛΑΧΑΝΙΚΑ.....	68
11.4. ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ - ΑΜΥΛΟΥΧΑ – ΣΙΤΗΡΑ.....	70
11.5. ΚΡΕΑΣ - ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ	71
11.6. ΓΑΛΑ – ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ	73
11.7. ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ.....	73
11.8. ΑΛΛΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	73
11.9. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	73
12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	74
13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του ανθρώπινου σώματος. Ο αδένας παράγει τρεις ορμόνες: τη θυροξίνη ή τετραϊωδοθυρονίνη T_4 , την τριωδοθυρονίνη T_3 που ρυθμίζουν το μεταβολισμό όλων των ιστών, και την καλσιτονίνη που ελαττώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του αίματος. Η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) που παράγεται στην υπόφυση, η οποία, με τη σειρά της, εξαρτάται από την έκκριση της ορμόνης TRH που παράγεται στον υποθάλαμο. Η παθολογία του θυρεοειδούς αδένου περιλαμβάνει: 1) Ανωμαλίες ανάπτυξης του θυρεοειδούς, 2) Παθήσεις που προκαλούν υπερθυρεοειδισμό, 3) Παθήσεις που προκαλούν υποθυρεοειδισμό, 4) Θυρεοειδίτιδες, 5) Καρκίνο του θυρεοειδούς. Κύριο κλινικό εύρημα στις παθήσεις του θυρεοειδούς είναι η διόγκωσή του η οποία αναφέρεται κλινικά ως βρογχοκήλη.

Με τον όρο μεσογειακή διατροφή εννοούμε το σύνολο των διαιτητικών συνηθειών που παρατηρήθηκε ότι είχαν οι κάτοικοι της Κρήτης και της Νοτίου Ιταλίας στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Η μεσογειακή διατροφή μπορεί να παρουσιαστεί υπό μορφή τριγώνου-πυραμίδα, η βάση του οποίου αναφέρεται σε τρόφιμα που είναι να καταναλωθούν πολύ συχνά και η κορυφή σε εκείνα που είναι να καταναλωθούν σπάνια σε σχέση με τα υπόλοιπα τρόφιμα που καταλαμβάνουν τις ενδιάμεσες θέσεις. Αποτελείται από εννέα συστατικά: μεγάλη κατανάλωση ελαιολάδου, οσπρίων, δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριών, μέτρια κατανάλωση κρασιού, γαλακτοκομικών προϊόντων, και φασολιών, και μια μικρή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος. Ακολουθώντας ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής παρέχουμε στον οργανισμό μας μια επαρκή πρόσληψη ιωδίου, σεληνίου, ψευδαργύρου, αντιοξειδωτικών, βιταμινών όπως Α και C, χαλκού, μαγγανίου και φλαβονοειδών, τα οποία επιδρούν στις παθήσεις του θυρεοειδή αδένου.

Το ιώδιο είναι συστατικό της θυροξίνης, της ορμόνης που παράγεται στο θυρεοειδή αδένου. Τροφές πλούσιες σε ιώδιο είναι όλες οι θαλασσινές τροφές, όπως ψάρια, μύδια, καβούρια, πεταλίδες, αχινοί κ.ά. Άλλα συστατικά που επηρεάζουν τον θυρεοειδή, είναι ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, ο χαλκός, η βιταμίνη Α, C, κ.α. Το σελήνιο καταλύει την μετατροπή της προ-ορμόνης θυροξίνης (T_4) στην ενεργή μορφή T_3 . Η επάρκεια του σεληνίου του οργανισμού μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ιωδίου. Ως εκ τούτου, η έλλειψη σεληνίου μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα έλλειψης ιωδίου. Ο ψευδάργυρος συσχετίζεται θετικά με την ελεύθερη T_4 , καθώς επίσης και με τον λόγο της ελεύθερης T_3 /ελεύθερη T_4 . Η συγκέντρωση ψευδαργύρου στα ερυθρά κύτταρα είναι μειωμένη σε θυρεοτοξικούς ασθενείς και αυξημένη σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η επίδραση των συστατικών της Μεσογειακής Διατροφής στις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου.

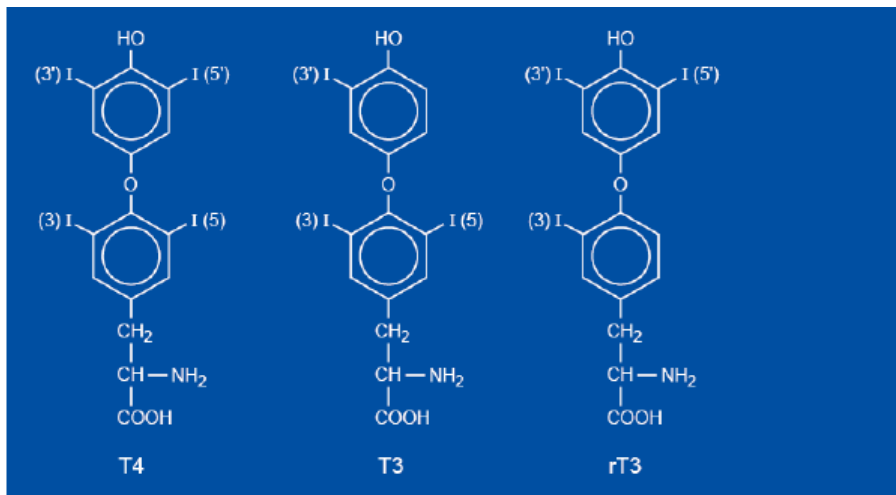
ABSTRACT

The thyroid gland is the largest endocrine gland of the human body. The gland produces three hormones: thyroxine or tetraiodothyronine T_4 and triiodothyronine T_3 , regulate the metabolism of all tissues, as well as calcitonin that decreases the levels of calcium in the blood. The synthesis and secretion of thyroid hormones is regulated by the thyroid stimulating hormone (TSH), produced in the pituitary, which in turn depends on the hormone TRH, produced in the hypothalamus. The pathology of the thyroid gland includes: 1) Development of thyroid abnormalities; 2) Diseases caused by hyperthyroidism; 3) Diseases caused by hypothyroidism; 4) Thyroiditis; 5) Thyroid cancer. The main clinical finding in disorders of the thyroid its swelling, clinically referred as goiter.

With the term Mediterranean diet we mean all the dietary habits that were observed to be followed by the inhabitants of Crete and southern Italy in the early 1960s. The Mediterranean diet may be visualized in the form of triangle-pyramid, the base of which shows the foods that are consumed very frequently and the top to those that are consumed rarely compared to other foods occupying intermediate positions. It consists of several components: high consumption of olive oil, legumes, cereals, fruits, vegetables; moderate to high fish consumption; moderate consumption of wine, dairy products, beans, and a low consumption of meat and meat products. Following a Mediterranean diet pattern we provide our bodies with an adequate intake of iodine, selenium, zinc, antioxidants like vitamins A and C, copper, manganese and flavonoids, which have an impact on diseases of the thyroid gland.

Iodine is a constituent of thyroxine, a hormone produced in the thyroid gland. Foods rich in iodine are all sea foods such as fish, mussels, crabs, limpets, sea urchins etc. Other components that affect thyroid, are zinc, selenium, copper, vitamin A, C, etc. Selenium catalyzes the conversion of pro-hormone thyroxine (T_4) to the active form T_3 . The adequacy of body selenium can affect the metabolism of iodine. Therefore, the lack of selenium can cause symptoms of deficiency of iodine. Zinc is positively correlated with free T_4 , as well as the ratio of free T_3 /free T_4 . The concentration of zinc in red blood cells is reduced in thyreotoxic patients and increased in patients with hypothyroidism.

The purpose of this study is to record current knowledge on the impact of components of the Mediterranean Diet in diseases of the thyroid gland.



Σχήμα: Δομή Θυρεοειδικών ορμονών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3. ANATOMIA

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ένα συμπαγές όργανο που αποτελείται από δύο λοβούς, σχήματος πυραμίδας ή ωοειδούς, οι οποίοι ενώνονται στο κάτω μέρος τους με ένα εγκάρσιο πέταλο, τον ισθμό. Από τον ισθμό προβάλλει ενίοτε προς τα πάνω μικρή προσεκβολή, ο πυραμοειδής λοβός. Το βάρος του θυρεοειδή ανέρχεται σε 15-20g περίπου.

Ελληνική στατιστική σε νεκροτομικό υλικό των Λάππα και συνεργατών διεπίστωσε μέσο βάρος 21g στους άνδρες και 15g στις γυναίκες και θετική συσχέτιση του βάρους του θυρεοειδή με το ύψος του ατόμου.

Ο θυρεοειδής βρίσκεται στο κάτω τμήμα του τραχήλου, κάτω από το υοειδές οστό και μπροστά από τους πρώτους κρικοειδείς χόνδρους της τραχείας. Περιβάλλεται από ινώδη κάψα, η οποία εκτέμνει διαφράγματα από τον αδένα που το χωρίζουν σε πολυπληθή λοβία. Κάθε λοβίο αποτελείται από 30-40 σφαιρικά κυστιδία ποικίλου μεγέθους, τα οποία παριστάνουν τη λειτουργική μονάδα του θυρεοειδή και αποτελούνται από τη βασική μεμβράνη, τα επιθηλιακά κύτταρα και το κολλοειδές που γεμίζει την κοιλότητά τους. (Εικόνα 5.2)

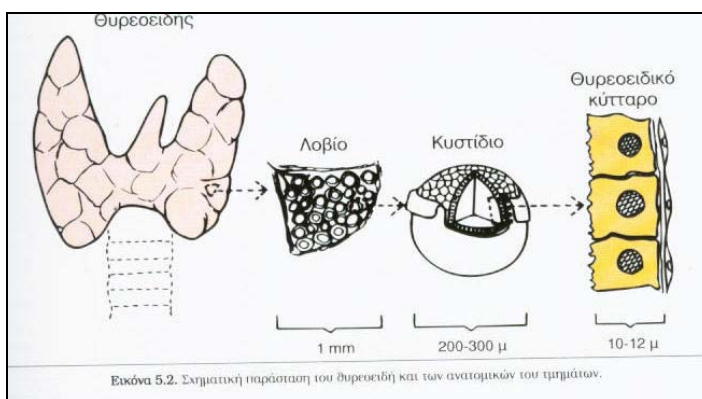
Η βασική μεμβράνη καλύπτει την εξωτερική επιφάνεια του κυστιδίου και έρχεται σε επαφή με τα κύτταρα του κυστιδίου και με τα τριχοειδή που το περιβάλλουν.

Τα κύτταρα του κυστιδίου είναι δύο ειδών:

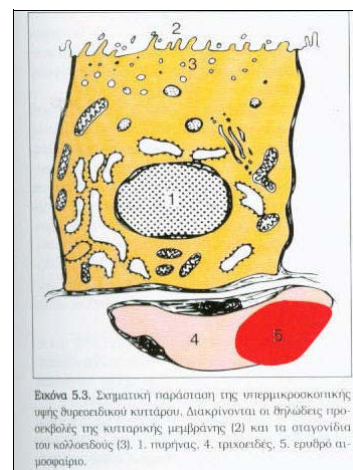
A. Τα θυρεοειδικά κύτταρα, σχήματος κυβοειδούς, που αποτελούν το τοίχωμα του κυστιδίου (Εικόνα 5.3). Η προς την κοιλότητα επιφάνεια των κυττάρων αυτών εμφανίζει μικροθηλώδεις προσεκβολές μέσα στο κολλοειδές και άφθονα λυσοσώματα. Τα θυρεοειδικά κύτταρα παράγουν τις θυρεοειδικές ορμόνες.

B. Τα παραθυλακίωδη κύτταρα ή κύτταρα C είναι ολιγάριθμα, αλλά μεγάλα κύτταρα, που βρίσκονται κοντά στη βασική μεμβράνη και δεν επικοινωνούν με την κοιλότητα του κυστιδίου (Εικόνα 5.4). Τα κύτταρα αυτά παράγουν την καλσιτονίνη.

Το κολλοειδές, που καταλαμβάνει την κοιλότητα του κυστιδίου, είναι ουσία διαγής, ομογενούς σύστασης, που αποτελείται κατά κύριο λόγο από τη θυρεοσφαιρίνη και από μικρές ποσότητες, πυρηνικών οξέων, βλεννοπρωτεϊνών και πρωτεολυτικών ενζύμων. Στη θυρεοσφαιρίνη του



Εικόνα 5.2. Σχηματική παράσταση του θυρεοειδή και των ανατομικών του τμημάτων.



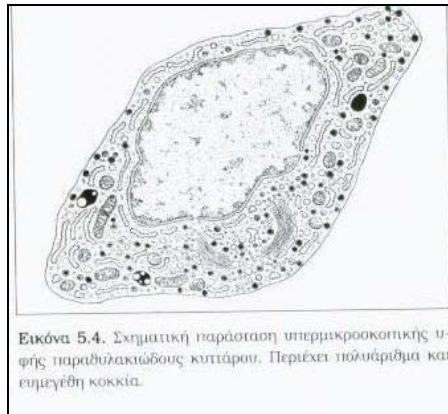
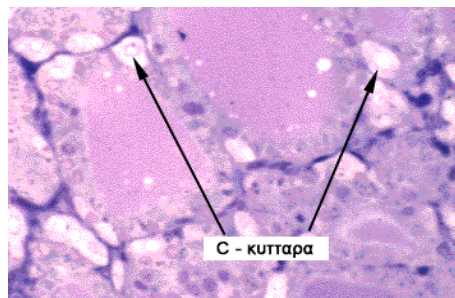
Εικόνα 5.3. Σχηματική παράσταση της υπερμικροσκοπικής υψής θυρεοειδικού κυττάρου. Διακρίνονται οι θηλώδεις προσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης (2) και οι σταγονίδια του κολλοειδούς (3). 1. πυρήνας, 4. τριχοειδές, 5. ερυθρό αιμοσφαίριο.

κολλοειδούς βρίσκονται αποθηκευμένες οι θυρεοειδικές ορμόνες.

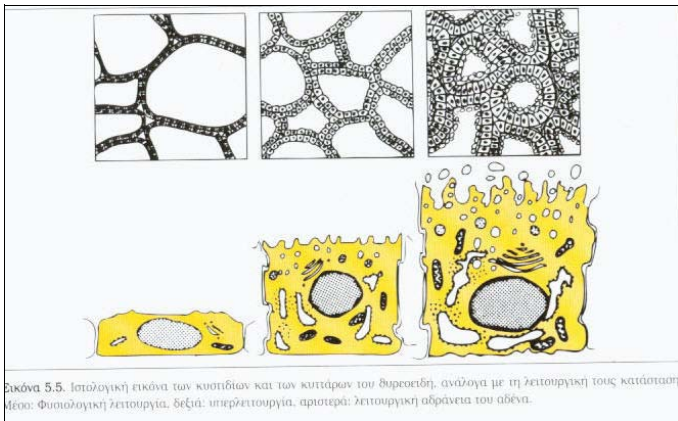
Η ιστολογική υφή του θυρεοειδή εξαρτάται άμεσα από τη λειτουργική κατάσταση του αδένα (Εικόνα 5.5). Στην περίπτωση της υπερλειτουργίας του θυρεοειδή τα θυρεοειδικά κύτταρα αυξάνουν σε όγκο και γίνονται υψηλότερα. Τα ενδοκυτταρικά οργανύλλια υπερπλάσσονται, οι προσεκβολές της μεμβράνης προς την κοιλότητα γίνονται περισσότερες και βαθύτερες και το κολλοειδές ελαττώνεται μέχρις εξαφάνισης. Αντίθετα στην υπολειτουργία τα κύτταρα είναι αποπεπλατυσμένα και δίνουν την εντύπωση ενδοθηλίου, τα οργανύλλια σπανίζουν και το κολλοειδές είναι άφθονο και διατείνει την κοιλότητα μέχρι το σχηματισμού κύστεων από τη συνένωση πολλών κυστιδίων που από τη μεγάλη διάταση διερράγησαν.

Η αιμάτωση του θυρεοειδή είναι πλούσια και εξασφαλίζεται από τις δύο άνω θυρεοειδικές (κλάδοι της έξω καρωτίδας), τις δύο κάτω θυρεοειδικές (κλάδοι της σπονδυλικής αρτηρίας) και από την ασταθή μέση θυρεοειδική αρτηρία (κλάδος της αορτής). Η παροχή του αίματος στο θυρεοειδή είναι μεγαλύτερη από εκείνη των νεφρών.

Με τις θυρεοειδικές αρτηρίες εισέρχονται στον αδένα συμπαθητικές νευρικές ίνες από τα αυχενικά γάγγλια. Οι παρασυμπαθητικές ίνες πορεύονται προς το θυρεοειδή μαζί με τα λαρυγγικά νεύρα.



Εικόνα 5.4. Σχηματική παράσταση υπερμικροσκοπικής υφής παραθυλακώδους κυττάρου. Περιέχει πολυάριθμα και ευμεγέθη κοκκία.



Εικόνα 5.5. Ιστολογική εικόνα των κυστιδίων και των κυττάρων του θυρεοειδή, ανάλογα με τη λειτουργική τους κατάσταση. Μέσο: Φυσιολογική λειτουργία, δεξιά: υπερλειτουργία, αριστερά: λειτουργική αδράνεια του αδένα.

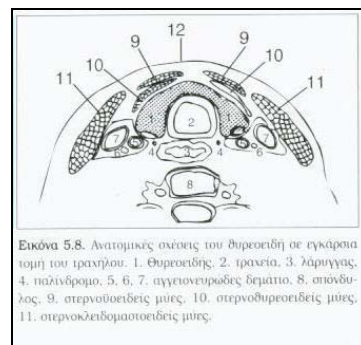
Ανατομικές σχέσεις

Ο θυρεοειδής βρίσκεται πολύ κοντά στην εξωτερική επιφάνεια του σώματος και γειτονεύει με σημαντικά ανατομικά μέρη του τραχήλου (Εικόνα 5.8).

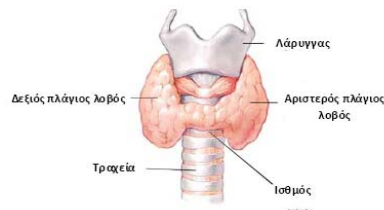
Η πρόσθια επιφάνεια του ισθμού και ένα τμήμα των δύο λοβών διαχωρίζεται από το δέρμα με ένα στρώμα λιπώδους και συνδετικού ιστού.

Μεταξύ του δέρματος και του μεγαλύτερου τμήματος των λοβών μεσολαβούν οι στερνοϋοειδείς, στερνοθυρεοειδείς και στερνοκλειδομαστοειδείς μύες. Η οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδή εμφανίζει τις σπουδαιότερες σχέσεις:

- α. στην επιφάνεια αυτή βρίσκονται οι παραθυρεοειδείς αδένες,
- β. η επιφάνεια αυτή περιβάλλει την τραχεία,
- γ. πλησίον της οπίσθιας επιφάνειας πορεύεται το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο,
- δ. από την επιφάνεια αυτή εισέρχονται στον αδένα τα κυριότερα αγγεία και νεύρα,
- ε. η οπίσθια επιφάνεια γειτονεύει με το αγγειονευράδες δεμάτιο του τραχήλου που αποτελείται από την κοινή καρωτίδα, την έσω σφαγιτίδα και το πνευμονογαστρικό (1).



Εικόνα 5.8. Ανατομικές σχέσεις του θυρεοειδή σε εγκάρσια τομή του τραχήλου. 1. θυρεοειδής, 2. τραχεία, 3. λάρυγγας, 4. παλίνδρομο, 5, 6, 7. αγγειονευράδες δεμάτιο, 8. σπώνδυλος, 9. στερνοϋοειδείς μύες, 10. στερνοθυρεοειδείς μύες, 11. στερνοκλειδομαστοειδείς μύες.



4. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΚΚΡΙΣΗ

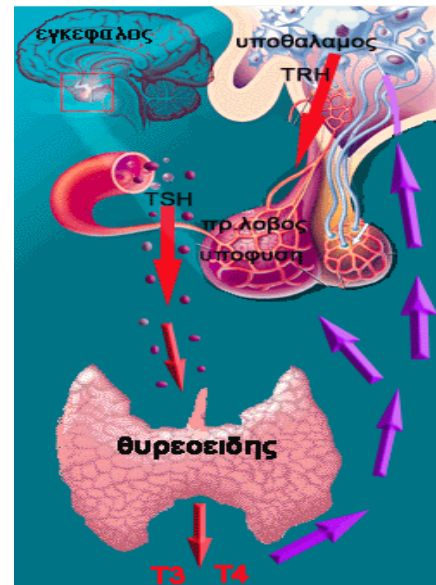
Ο θυρεοειδής παράγει δύο δραστικές ορμόνες τη θυροξίνη (T₄) και την τριιωδοθυρονίνη (T₃), οι οποίες έχουν πολλαπλές και σημαντικές ενέργειες στον οργανισμό και μικρές ποσότητες αναστροφής τριιωδοθυρονίνης (rT₃), η οποία είναι ανενεργής. Από τα παραθυλακώδη παράγεται επίσης η καλσιτονίνη.

Η θυροξίνη (3,5,3,5-τετραϊωδοθυρονίνη) και η τριιωδοθυρονίνη (3,5,3'-τριιωδοθυρονίνη) είναι ιωδιωμένα παράγωγα της τυροσίνης που βρίσκεται σε αφθονία μέσα στον αδένα. Η θυροξίνη αποτελείται από δύο φαινολικούς δακτύλιους και από το μόριο της αλανίνης σαν πλευρική άλυσο. Οι δύο δακτύλιοι ενώνονται υπό γωνία 110° και ο εξωτερικός βρίσκεται σε επίπεδο κάθετο προς το επίπεδο του εσωτερικού δακτύλιου. Η διάταξη αυτή και τα δύο άτομα ιωδίου που φέρει κάθε δακτύλιος προσδίδουν στη θυροξίνη τις ειδικές βιολογικές δράσεις της.

Η κανονική σύνθεση και ο ρυθμός παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται:

- από τη βασική πρώτη ύλη, το ιώδιο, το οποίο προσλαμβάνεται από την κυκλοφορία,
- από την ακεραιότητα των ενδοθυρεοειδικών ενζυμικών συστημάτων, που είναι υπεύθυνα για την ορμονοσύνθεση.
- από την υποφυσιακή TSH, η οποία διεγείρει όλα τα στάδια της ορμονικής παραγωγής και την TRH, που ρυθμίζει την έκκριση της TSH, και
- από τη στάθμη των θυρεοειδικών ορμονών του αίματος, λόγω της παλίνδρομης δράσης που ασκούν στην TSH και τη δράση των ιστών που μετατρέπουν την T₄ στην δραστικότερη T₃ ή την αδρανή rT₃.

Οι ανωτέρω παράγοντες αποτελούν ένα λειτουργικό κύκλωμα που για να λειτουργήσει φυσιολογικά και εύρυθμα, απαιτεί την ακεραιότητα και κανονική λειτουργία των επί μέρους τμημάτων.



Το ανόργανο ιώδιο

Το ιώδιο αποτελεί τη βασική πρώτη ύλη για την κατασκευή των θυρεοειδικών ορμονών. Επαρκείς ποσότητες ιωδίου είναι απαραίτητες για την καθημερινή σύνθεση και έκκριση φυσιολογικών ποσών θυρεοειδικών ορμονών. Το ιώδιο προσλαμβάνεται με τις τροφές. Η περιεκτικότητα των τροφών σε ιώδιο εξαρτάται από την αφθονία του ιωδίου στο έδαφος, ώστε, η τυχόν ιωδιοπενία του οργανισμού οφείλεται, σε τελική ανάλυση, σε ελαττωμένη περιεκτικότητα του εδάφους σε ιώδιο.

Η πρόσληψη ιωδίου με τις τροφές, σε μη βρογχοκληλογόνες περιοχές, κυμαίνεται μεταξύ 100 και 300 μg την ημέρα. Η ποσότητα αυτή είναι επαρκής για τις βιοσυνθετικές ανάγκες του θυρεοειδή. Πλούσιες σε ιώδιο τροφές είναι ο αστακός, οι γαρίδες και ορισμένοι ιχθύες. Στις βρογχοκληλογόνες περιοχές η πρόσληψη του ιωδίου είναι μειωμένη (Πίνακας 5.1).

Πίνακας 5.1. Μέση περιεκτικότητα σε ιώδιο (μg) των τροφών στην Ελλάδα. (Από: Koutras D et al. Am. J Clin Nutr 1970, 23:870).		
Τροφή	Αθήνα	Ενδημική περιοχή
Πόσιμο νερό (100ml)	0.47	0.24
Γάλα αγελάδας (100ml)	4.15	2.5
Γάλα προβάτου (100ml)		9.4
Γάλα αιγός (100ml)		2.2
Αυγό	13.4	1.9
Μερίδα κότας (240g)	125.5	23.8
Μερίδα κρέατος (250g)	6.5	3.0
Μερίδα ψαριού (222g)	63.9	
Μερίδα λαχανικών (300g)	3.0	2.0
Τυρί (100g)	15.1	8.4
	1.5	0.5

Το οργανικό ή ανόργανο ιώδιο των τροφών ανάγεται στον εντερικό σωλήνα σε ιόντα ιωδίου (I⁻) και απορροφάται εύκολα και γρήγορα, ώστε ελάχιστο ποσό χάνεται με τα κόπρανα (10μg περίπου).

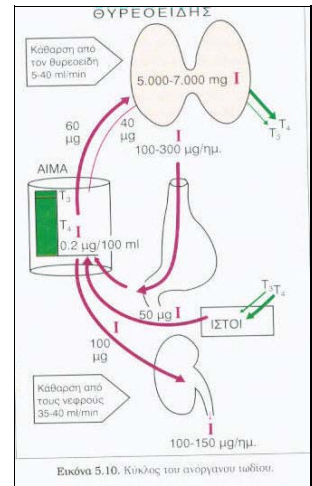
Στο αίμα το ιώδιο που προσλαμβάνεται με τις τροφές και εκείνο που προέρχεται από τον καταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών, κυκλοφορεί σαν ανόργανο ιώδιο προσλαμβάνεται εκλεκτικά από το θυρεοειδή και απεκκρίνεται από τους νεφρούς (Εικόνα 5.10).

Ο θυρεοειδής προσλαμβάνει ενεργητικά το ιώδιο με ενζυμικό μηχανισμό, ο οποίος δρα σαν πραγματική αντλία παρά την ύπαρξη μεγάλων ποσών ιωδίου μέσα στον αδένα. Στο θυρεοειδή το ιώδιο χρησιμεύει για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και η περίσσεια του αποθηκεύεται σαν οργανικό ιώδιο, έτσι ώστε ο θυρεοειδής να αποτελεί μια μεγάλη δεξαμενή ιωδίου του οργανισμού με περιεκτικότητα 5-7.000μg ιωδίου.

Εκτός από το θυρεοειδή, εκλεκτική πρόσληψη του ιωδίου γίνεται και στους σιελογόνους αδένες, μαζικούς αδένες, γαστρικό βλεννογόνο, το λεπτό έντερο και τον πλακούντα.

Από τα νεφρά το ιώδιο απεκκρίνεται σε ποσότητα 150μg περίπου στις μη βρογχοκληλογόνες περιοχές. Η κάθαρση του ιωδίου κυμαίνεται μεταξύ 35 και 40ml κατά λεπτό και εμφανίζει την ιδιότητα να μην επηρεάζεται από τη στάθμη του στο αίμα, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να απαλλάσσεται βραδύτατα από κάθε περίσσεια ιωδίου.

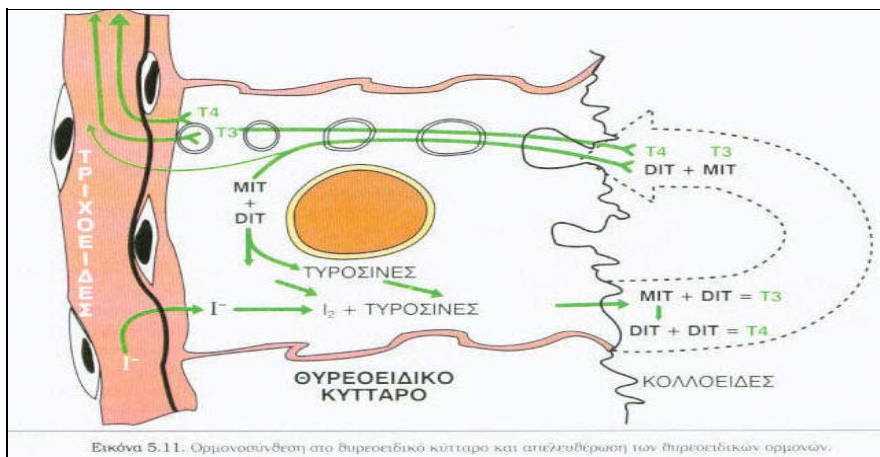
Η αδυναμία των νεφρών να αυξομειώνει την κάθαρση του ιωδίου ανάλογα με την πυκνότητα του αίματος και η ανυπαρξία μηχανισμού διατήρησης της ομοιοστασίας του ανόργανου ιωδίου, εξηγεί το μεγάλο εύρος της στάθμης του ανόργανου ιωδίου του αίματος που κυμαίνεται από 0,08-0,6μg / 100ml.



Εικόνα 5.10. Κύκλος του ανόργανου ιωδίου.

4.1. Σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών του θυρεοειδή

- Η παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και η απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία ακολουθεί τα παρακάτω βιοσυνθετικά στάδια (Εικόνα 5.11).
- Τη σύνθεση και αποθήκευση της θυρεοσφαιρίνης.
- Την πρόσληψη του ανόργανου ιωδίου.
- Την οξείδωση του ανόργανου ιωδίου, την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης και το σχηματισμό των θυρεοειδικών ορμονών.
- Την επαναρρόφιση της θυρεοσφαιρίνης, την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών και την απιωδίωση των ιωδοτυροσινών.



Εικόνα 5.11. Ορμονοσύνθεση στο θυρεοειδικό κύτταρο και απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών.

A. Σύνθεση και αποθήκευση της θυρεοσφαιρίνης.

Η θυρεοσφαιρίνη (Thyroglobulin=TG) είναι γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους (660.000), αποτελείται από 5.496 αμινοξέα, πολλές τυροσίνες, 10% υδατάνθρακες και αντιπροσωπεύει το 75% των πρωτεϊνών που περιέχονται στο θυρεοειδή. Η περιεκτικότητά του αδένα σε θυρεοσφαιρίνη εξαρτάται από τη λειτουργική του κατάσταση.

Η βιοσύνθεση της TG γίνεται στα ριβοσώματα του κοκκιώδους ενδοπλασματικού δικτύου (ΚΕΔ), σύμφωνα με πρότυπο που βρίσκεται αποτυπωμένο σε ειδικό m-RNA. Το γονίδιο της ανθρώπινης θυρεοσφαιρίνης βρίσκεται στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος 8. Η TSH διεγείρει την έκφραση του γονιδίου, ενώ η χορήγηση T₃ την αναστέλλει. Η θυρεοσφαιρίνη παράγεται ως προορμόνη και στη συνέχεια διασπάται. Το μόριο της TG διέρχεται στη συνέχεια από τη συσκευή Golgi, όπου αποκτά τις υδατανθρακικές του ρίζες και μεταφέρεται μέσα σε κυστίδια προς την επιφάνεια του κυττάρου που συνορεύει με την κοιλότητα του κυστιδίου. Τα κυστίδια αποβάλλουν το περιεχόμενο τους στην κοιλότητα με εξωκύτωση. Μεταφορά της TG γίνεται και προς την αντίθετη διεύθυνση, δηλαδή από την κοιλότητα των θυρεοειδικών κυστιδίων προς το εσωτερικό των κυττάρων.

Όλες οι φάσεις της σύνθεσης, μεταφοράς, αποθήκευσης και επαναφοράς της θυρεοσφαιρίνης διεγείρονται από την TSH.

B. Πρόσληψη του ανόργανου ιωδίου

Η πρόσληψη του ιωδίου από το θυρεοειδή γίνεται ενεργητικά, παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωσή του μέσα στον αδένα είναι 30 φορές μεγαλύτερη από το εξωκυττάριο υγρό.

Η μεταφορά του ιωδίου στο εσωτερικό του κυττάρου υποβοηθείται από πρωτεΐνη της μεμβράνης η οποία επιτρέπει την είσοδο του νατρίου στο κύτταρο και συμπαρασύρει και το ιώδιο.

Ο βασικότερος παράγοντας που διεγείρει την πρόσληψη είναι η TSH, η δράση της οποίας, όμως, χρειάζεται αρκετές ώρες για να εκδηλωθεί, γιατί απαιτεί την σύνθεση πρωτεϊνών για τη μεταφορά του ιωδίου. Η δράση αυτής της TSH ασκείται κυρίως μέσω του συστήματος αδενυλοκυκλάσης-cAMP. Διέγερση της πρόσληψης προκαλούν επίσης τα αντισώματα που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH [(TSH-R Ab (Stim))].

Στη λειτουργία της πρόσληψης του ιωδίου δρα ανασταλτικά και ομοιοστατικά η περίσσεια ιωδίου. Με το μηχανισμό αυτό όταν υπάρχει αφθονία ιωδίου στο αίμα ελαττώνεται η πρόσληψή του από το θυρεοειδή.

Ορισμένα ιόντα, όπως το ClO_4 , το SCN και άλλα, ανταγωνίζονται την πρόσληψη του ιωδίου με αποτέλεσμα να την ελαττώνουν. Τα ιόντα αυτά προκαλούν, επίσης, έξοδο από το θυρεοειδή του ιωδίου που δεν έχει οργανοποιηθεί.

Οι ιδιότητες αυτές χρησιμοποιούνται στην κλινική. Το υπερχλωρικό κάλιο χρησιμοποιείται στην διάγνωση διαταραχών της ορμονοσύνθεσης του θυρεοειδή διότι προκαλεί εκκένωση του μη οργανοποιηθέντος ιωδίου το οποίο λόγω ανεπάρκειας της υπεροξειδάσης βρίσκεται σε αφθονία στο εσωτερικό των κυττάρων. Το υπερχλωρικό και θειοκυανικό κάλιο χρησιμοποιήθηκαν επίσης στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού.

Γ. Οξείωση του ανόργανου ιωδίου, ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης και σχηματισμός των ιωδοτυροσινών.

Το ιονισμένο ιώδιο οξειδώνεται με την βοήθεια μιας υπεροξειδάσης και μετατρέπεται σε μεταλλικό ($\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2$) και στη συνέχεια ιωδιώνει τις τυροσίνες που βρίσκονται στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης με τη δράση της ίδιας της υπεροξειδάσης. Μ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζονται οι δύο ιωδοτυροσίνες, η μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και η διϊωδοτυροσίνη (DIT). Η ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης γίνεται σε σημείο του κολλοειδούς που βρίσκεται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη της κορυφής των θυρεοειδικών κυττάρων.

Το ιώδιο το συνδεδεμένο με τις τυροσίνες καλείται πλέον οργανικό ιώδιο. Η ικανότητα σχηματισμού αυτών των ιωδιωμένων οργανικών ουσιών είναι προνόμιο του θυρεοειδή μόνο, σε σχέση με τους άλλους ιστούς όπως οι σιελογόνοι αδένες και ο μαστός που προσλαμβάνουν το ιώδιο.

Η περίσσεια ιωδίου δρα ανασταλτικά και στην ιωδίωση της TG και την παραγωγή των ιωδοτυροσινών. Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, επίσης, παρεμποδίζουν το σχηματισμό των ιωδοτυροσινών αδρανοποιώντας της υπεροξειδάση.

Δ. Σχηματισμός των θυρεοειδικών ορμονών.

Αμέσως μετά το σχηματισμό τους, η MIT και η DIT, ενώνονται, με την καταλυτική δράση της υπεροξειδάσης, είτε μέσα στο μόριο της TG στο οποίο ανήκουν, είτε μεταξύ γειτονικών μορίων και σχηματίζουν τις δύο δραστικές ορμόνες του θυρεοειδή. Από δύο μόρια DIT σχηματίζεται η θυροξίνη ή τετραϊωδοθυρονίνη (T_4) και από ένα μόριο MIT και ένα DIT ή ιωδοθυρονίνη (T_3).

Ο βαθμός ιωδίωσης της TG έχει μεγάλη σημασία για το ποσό και την αναλογία παραγωγής T_4 και T_3 . Όταν υπάρχει μεγάλη ανεπάρκεια ιωδίου, η σύνθεση αμοιτέρων των ορμονών είναι μειωμένη, αλλά η παραγωγή της T_3 σχετικά αυξημένη ($\text{T}_3/\text{T}_4 = 0,5$). Όταν η ιωδίωση της TG είναι κανονική η παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνει και αποκαθίσταται η φυσιολογική σχέση στην αναλογία τους ($\text{T}_3/\text{T}_4 = 0,17$). Αντίστοιχες αλλαγές παρατηρούνται και στην αναλογία μεταξύ της MIT και της DIT.

Η φυσιολογική θυρεοσφαιρίνη του ανθρώπου περιέχει 0,56% ιώδιο και την ακόλουθη αναλογία ιωδοαμινοξέων κατά μόριο: 6.5 MIT, 4.5 DIT, 2.3 T_4 και 0.29 T_3 .

Ε. Επαναρρόφηση της θυρεοσφαιρίνης, απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών και απιωδίωση των ιωδοτυροσινών.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μετά τη σύνθεσή τους αποτελούν δομικά στοιχεία της θυρεοσφαιρίνης, η οποία είναι αποθηκευμένη στο κολλοειδές του θυρεοειδικού κυστιδίου. Η έκκρισή τους, συνεπώς, στην κυκλοφορία προϋποθέτει την επαναρρόφηση της TG από τα θυρεοειδικά κύτταρα, την πρωτεόλυσή της και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών.

Η TG προσλαμβάνεται από τα κύτταρα με ψευδοπόδια τα οποία περιβάλλουν και εγκλείουν σταγονίδια κολλοειδούς και τα μεταφέρουν στο εσωτερικό του κυττάρου. Η διαδικασία αυτή διεγείρεται από την TSH, η οποία μέσα σε λίγα λεπτά προκαλεί τη δημιουργία των ψευδοποδίων και την εμφάνιση σταγονιδίων κολλοειδούς στο εσωτερικό του κυττάρου.

Το κολλοειδές στη συνέχεια υδρολύεται από ένζυμα που προέρχονται από τα λυσοσώματα, τα οποία συγχωνεύονται με τα σταγονίδια του κολλοειδούς και αποικοδομούν την θυρεοσφαιρίνη. Μ' αυτόν τον τρόπο απελευθερώνονται οι θυρεοειδικές ορμόνες και εξέρχονται από το κύτταρο για να εισέλθουν στην κυκλοφορία. Συγχρόνως απελευθερώνονται και οι ιωδοτυροσίνες, οι οποίες στο μεγαλύτερο ποσό παραμένουν μέσα στο κύτταρο όπου απιωδιώνονται. Σε φυσιολογικές συνθήκες εισέρχονται στην κυκλοφορία μικρές ποσότητες MIT και DIT, ιωδίου και θυρεοσφαιρίνης.

4.2. Κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών

Ο θυρεοειδής με το μηχανισμό που αναφέρθηκε, εκκρίνει σε φυσιολογικές συνθήκες, το σύνολο της θυροξίνης (85-95μg το 24ωρο), τα 20% της παραγόμενης T_3 (δηλαδή 5-8μg το 24ωρο) και τα 5% της παραγόμενης rT_3 (1-1.5μg ανά 24ωρο)

Οι δύο δραστικές ορμόνες, η θυροξίνη και η T_3 μετά την έκκρισή τους εισέρχονται στην κυκλοφορία όπου δεσμεύονται από ειδικές πρωτεΐνες του ορού, την TBG (Thyroxine binding protein) και την TBPA (Thyroxine binding prealbumine).

Η TBG είναι γλυκοπρωτεΐνη (M.B 63.000), που βρίσκεται στη ζώνη μεταξύ α_1 και α_2 σφαιρινών και παράγεται στο ήπαρ. Η ποσότητά της στον ορό είναι μικρή, αλλά η δεσμευτική της ικανότητα για την T_4 και την T_3 πολύ μεγάλη και ισχυρή. Υπολογίζεται ότι το 70-75% της T_4 βρίσκεται δεσμευμένο στην TBG. Η δεσμευτική χωρητικότητα της TBG είναι επίσης μικρή, διότι μπορεί να δεσμεύσει 20μg θυροξίνης σε 100ml πλάσματος. Σε φυσιολογικές λοιπόν καταστάσεις, η TBG είναι κορεσμένη κατά το $\frac{1}{3}$ ως $\frac{1}{4}$.

Η προλευκωματίνη (TBPA) είναι αφρονότερη και έχει πολύ μεγαλύτερη χωρητικότητα για τη θυροξίνη (200-300μg σε 100ml πλάσματος), αλλά εμφανίζει ασθενική έλξη προς την T_4 και έτσι συγκρατεί μικρό ποσό της ορμόνης (10-15%). Εφεδρικό και πολύ ασταθές σύστημα δέσμευσης της θυροξίνης αποτελούν οι λευκωματίνες του ορού.

Η T_3 συνδέεται σε ποσοστό 70-75% με την TBG αλλά με χαλαρότερους δεσμούς από την T_4 , από την οποία εύκολα εκτοπίζεται. Το υπόλοιπο ποσό της T_3 δεσμεύεται από τις λευκωματίνες, διότι η TBPA δεν εμφανίζει καμία δεσμευτική ικανότητα για την T_3 .

Το ποσό της θυροξίνης που είναι συνδεδεμένο με τις ειδικές πρωτεΐνες ανέρχεται σε 50-120ng/ml. Ένα ελάχιστο κλάσμα ορμόνης, ίσο με 1:2.500 περίπου του ολικού ποσού, παραμένει αδέσμευτο και αποτελεί το δραστικό τμήμα, διότι διέρχεται τις μεμβράνες των κυττάρων και ασκεί τη βιολογική δράση. Το ποσοστό της T_3 που κυκλοφορεί αδέσμευτο και είναι δραστικό ανέρχεται στο 1:250 περίπου της ορμόνης. Στα ελάχιστα αυτά ποσά, δηλαδή 0,9-2 ng/dl ή 12-26pmol/L για την T_4 και 0,2-0,52 ng/dl ή 3-8pmol/L για την T_3 , οφείλονται σε διάφορες βιολογικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών στον οργανισμό.

Η συνδεδεμένη μορφή προσδίδει στις θυρεοειδικές ορμόνες τις ακόλουθες ιδιότητες:

- α. τις μεταβάλλει σε ανενεργείς για όσο διάστημα είναι δεσμευμένες,
- β. γίνονται περισσότερο ευδιάλυτες,
- γ. δεν περνούν από τους νεφρούς,
- δ. δεν καταβολίζονται εύκολα, και
- ε. αποτελούν μία αποθήκη θυρεοειδικών ορμονών, που προφυλάσσεται από την καταστροφή και την αποβολή και είναι εύκολα διαθέσιμη σε κάθε σημείο του οργανισμού.

Μεταξύ του ποσού της δεσμευμένης και ελεύθερης T_4 και T_3 υπάρχει ισορροπία που επιτυγχάνεται σύμφωνα με το νόμο της δράσης των μαζών κατά τρόπο ώστε, η αύξηση της ελεύθερης και δραστικής ορμόνης να είναι ανάλογη προς τη δεσμευμένη και αντίστροφα ανάλογη προς το αδέσμευτο κλάσμα των δεσμευτικών πρωτεϊνών.

Οι ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες εισέρχονται ελεύθερα στα κύτταρα και ασκούν τη μεταβολική τους δράση. Η ενδοκυτταρική τους συγκέντρωση εξαρτάται και είναι ανάλογη με τη στάθμη τους στο αίμα η οποία, όμως, ρυθμίζεται από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες και ουσιαστικά την TBG, οι οποίες πρώτες δέχονται τον αντίκτυπο μιας μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης της T_4 ή της T_3 και εξισορροπούν την κατάσταση με αύξηση ή μείωση του ποσού των ορμονών που έχουν δεσμευμένο. Οι ελεύθερες ορμόνες ασκούν και την παλίνδρομη ανασταλτική ρύθμιση στην έκκριση της TSH.

Η συγκέντρωση της TBG στο αίμα που ανέρχεται σε 1.6mg/100ml μπορεί να μεταβάλλεται από συγγενείς και επίκτητους παράγοντες. Συγγενείς ανωμαλίες της παραγωγής της TBG (έλλειψη ή μειωμένη ή αυξημένη παραγωγή) έχουν περιγραφεί σε ορισμένες οικογένειες και οφείλονται σε κληρονομικά αίτια. Οι ανωμαλίες αυτές δεν συνοδεύονται από μεταβολικές διαταραχές στα άτομα που τις φέρουν.

Η χορήγηση οιστρογόνων (π.χ αντισυλληπτικών δισκίων) ή η αύξηση των ενδογενών οιστρογόνων (π.χ κύηση) προκαλεί αύξηση μέχρι 2.5 φορές της TBG. Αντίθετα, τα ανδρογόνα, τα αναβολικά και η κορτιζόνη προκαλούν μείωση της TBG.

4.3. Μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών.

Μετά την είσοδό τους στο αίμα οι θυρεοειδικές ορμόνες διέρχονται από το ήπαρ, το οποίο αποτελεί αποθήκη και μεταβολικό εργαστήριο γι' αυτές. Το ήπαρ έχει την ικανότητα να κατακρατεί εκλεκτικά τη θυροξίνη, έτσι ώστε η συγκέντρωσή της σ' αυτό να είναι τριπλάσια στο αίμα. Υπολογίζεται ότι 30% του εξωκυτταρίου ποσού της T_4 και 5% της T_3 βρίσκονται στο ήπαρ, το οποίο, μ' αυτόν τον τρόπο, μπορεί να τροφοδοτήσει με θυρεοειδικές ορμόνες την περιφέρεια πιο γρήγορα ίσως από το θυρεοειδή.

Εκτός από την αποθηκευτική του ικανότητα το ήπαρ παριστά το σημαντικότερο τόπο μεταβολικών μετατροπών των θυρεοειδικών ορμονών και την πηγή παραγωγής των δεσμευτικών πρωτεϊνών.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες μεταβολίζονται κατά τρεις τρόπους. Πρώτα, με απιδίωση που προοδευτικά αφαιρεί όλα τα άτομα ιωδίου από το μόριο της T_4 και της T_3 .

Δεύτερος τρόπος μεταβολισμού είναι η απαμίνωση που γίνεται κυρίως στους νεφρούς και αποκαρβοξυλίωση, που οδηγούν στο σχηματισμό τετραϊωδιομένων και τριϊωδιομένων παραγώγων του πυροσταφυλικού (TETRAC και TRIAC) και γαλακτικού οξέος (Εικόνα 5.15).

Τρίτος τρόπος μεταβολισμού είναι η σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ (κυρίως στο ήπαρ) και γαλακτικό οξύ (κυρίως στους νεφρούς) και ο σχηματισμός μεταβολιτών, οι οποίοι κυκλοφορούν στο αίμα και αποβάλλονται με τη χολή, τα κόπρανα και τα ούρα.

Η απιωδίωση των θυρεοειδικών ορμονών και κυρίως της θυροξίνης, που είναι το κυριότερο ορμονικό έκκριμα του θυρεοειδή, συνδέεται απόλυτα με τη δραστηριότητά τους και συνεπώς η λειτουργία των ενζύμων που την πραγματοποιούν δρα ως σημαντικός ρυθμιστικός παράγοντας της ορμονικής δράσης τους θυρεοειδή.

Το σημείο της απιωδίωσης της θυροξίνης έχει επίσης μεγάλη σημασία για τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών, διότι αφαίρεση ενός μορίου ιωδίου από τον πρώτο δακτύλιο της T_4 δημιουργεί την T_3 , που είναι 3-8 φορές αναλόγως του στόχου, ισχυρότερη της T_4 , ενώ απιωδίωση ενός μορίου από το δεύτερο δακτύλιο έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της ανενεργούς αντίστροφης T_3 (rT_3).

Υπάρχουν τουλάχιστον 3 δειωδινάσες οι οποίες έχουν διαφορετική εντόπιση στους ιστούς, διαφορετικό υπόστρωμα δράσης και διαφορετική συμπεριφορά στα φάρμακα και τις ασθένειες.

Ένας τύπος δειωδινάσης που βρίσκεται σε αφθονία στο ήπαρ και τους νεφρούς και σε μικρότερες ποσότητες σε άλλους ιστούς, μετατρέπει την T_4 σε T_3 και είναι υπεύθυνη για τις ποσότητες T_3 που κυκλοφορούν στο αίμα και φθάνουν στους ιστούς για να δράσουν. Η δειωδινάση αυτή είναι αυξημένη στον υπερθυρεοειδισμό και αναστέλλεται από την προπυλθειουρακίλη και όχι από τα παράγωγα της ιμιδαζόλης. Το μόριό της περιέχει σελήνιο και για το λόγο αυτό το σελήνιο της τροφής έχει σχέση με τη δραστηριότητα του ενζύμου.

Ο δεύτερος τύπος δειωδινάσης βρίσκεται στην υπόφυση και τον εγκέφαλο και πιστεύεται ότι ρυθμίζει την ενδοκυτταρική στάθμη της T_3 στα υποφυσιακά και νευρικά κύτταρα. Είναι ευαίσθητη στην T_4 η οποία την αναστέλλει και με τον τρόπο αυτόν εμποδίζει την υπέρμετρο παραγωγή και δράση της T_3 σε περίπτωση υπερέκκρισης T_4 . Η προπυλθειουρακίλη δεν δρα σ' αυτήν την δειωδινάση.

Η Τρίτη δειωδινάση βρίσκεται στον πλακούντα και στο ΚΝΣ και απενεργοποιεί την T_4 και την T_3 μετατρέποντας την πρώτη σε ανάστροφη T_3 (rT_3) και τη δεύτερη στην ανενεργή διϊωδοτυροσίνη (Εικόνα 5.16).

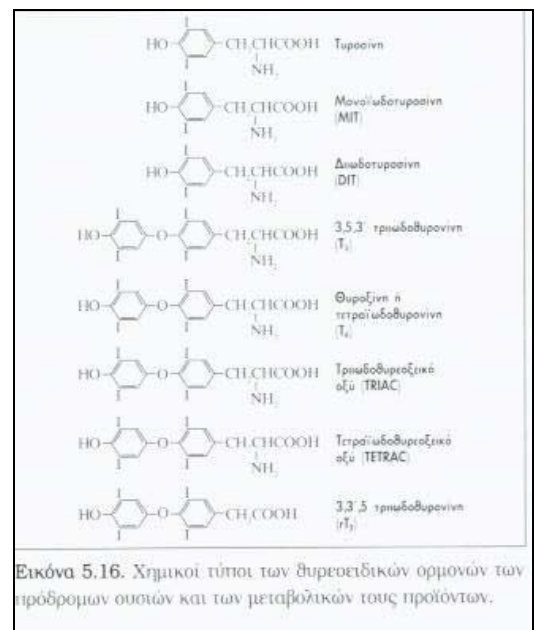
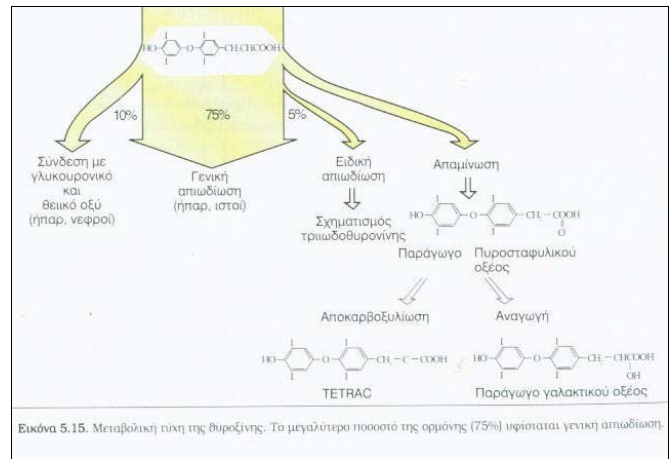
Η βιολογική σημασία που έχει το είδος και η έκταση των μεταβολικών μετατροπών που υφίστανται οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι φανερή. Το ποσοστό π.χ της θυροξίνης που μετατρέπεται στην περισσότερο δραστική T_3 ή την αδρανή rT_3 ή τις λίγο δραστικές TRIAC και TETRAC έχει σχέση με την ένταση με την οποία εκδηλώνεται η βιολογική της δράση.

Σε φυσιολογικές συνθήκες τα 34% της T_4 , που το σύνολό της προέρχεται από το θυρεοειδή, μετατρέπονται σε T_3 και τα 42% μεταβολίζονται σε rT_3 . Έτσι το μεγαλύτερο ποσοστό της T_3 (τα 80%) και σχεδόν όλη η rT_3 (τα 95%) προέρχονται από τη θυροξίνη. Ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως η νηστεία, η ηπατική και η νεφρική ανεπάρκεια και φαρμακολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανωτέρω μετατροπή προς όφελος της rT_3 . Αυξημένα ποσά rT_3 έχουν επίσης τα νεογνά.

4.4. Βιολογική δράση των θυρεοειδικών ορμονών.

Η μεγάλη βιολογική σημασία των θυρεοειδικών ορμονών καταφαίνεται από τις διαταραχές που εμφανίζονται στα πειραματόζωα όταν αφαιρεθεί πειραματικά ο θυρεοειδής. Οι ανωμαλίες που προκύπτουν είναι:

1. Ελάττωση της κατανάλωσης του οξυγόνου.
2. Αναστολή της σωματικής αύξησης.
3. Αναστολή της ωρίμανσης ορισμένων οργάνων.
4. Πλημμελής ανάπτυξη της λειτουργίας του ΚΝΣ.
5. Διαταραχές του καρδιαγγειακού και γαστρεντερικού συστήματος, του μεταβολισμού των λευκομάτων, των λιπών και των υδατανθράκων.



Η ευθύνη των ορμονών του θυρεοειδή για την εκδήλωση των παραπάνω διαταραχών αποδεικνύεται από το γεγονός ότι όλες προλαμβάνονται ή είναι ανατάξιμες με την έγκαιρη χορήγηση των θυρεοειδικών ορμονών.

1. Κατανάλωση του οξυγόνου από τους ιστούς. Η σημαντικότερη δράση των θυρεοειδικών ορμονών συνίσταται στην αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου από τους ιστούς. Η δράση αυτή αφορά σε όλους σχεδόν τους ιστούς αλλά είναι ιδιαίτερα έκδηλη στον καρδιακό μυ και το γαστρικό βλεννογόνο. Εξάιρεση αποτελούν ο εγκέφαλος, οι γεννητικοί αδένες και ο σπλήνας, οι οποίοι δεν εμφανίζουν μεταβολή της κατανάλωσης οξυγόνου κάτω από την επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών. Το βιολογικό αποτέλεσμα δεν εμφανίζεται αμέσως, αλλά ύστερα από λανθάνοντα χρόνο μερικών ωρών και αυξάνει σε ένταση με την πάροδο μερικών ημερών. Η τριϊωδοθυρονίνη δρα εντονότερα και ταχύτερα από τη θυροξίνη, αλλά η διάρκεια της δράσης της είναι μικρότερη.

2. Δράση στη σωματική αύξηση. Η σωματική αύξηση, ιδίως η αύξηση των οστών κατά την παιδική ηλικία, βρίσκεται μεταξύ άλλων παραγόντων και κάτω από την επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών. Έλλειψη ή καταστροφή του θυρεοειδή συνεπάγεται την αναστολή της αύξησης και έγκαιρη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών αποκαθιστά το φυσιολογικό ρυθμό αύξησης.

3. Δράση στην ωρίμανση. Η τελική διάπλαση ορισμένων ιστών υποβοηθείται από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Κλασικό παράδειγμα η μεταμόρφωση των γυρίνων σε βατράχους κάτω από την επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών.

4. Δράση στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η ανάπτυξη, διαφοροποίηση και γενικά οργάνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά την εμβρυϊκή ζωή και μετά τη γέννηση, επηρεάζονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Στον άνθρωπο συγγενής υποθυρεοειδισμός συνεπάγεται πλημμελή λειτουργία του εγκεφάλου, η οποία είναι ανατάξιμη, όταν χορηγηθούν έγκαιρα θυρεοειδικές ορμόνες.

5. Δράση στο συμπαθητικό σύστημα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς στην καρδιά, τους σκελετικούς μύες, το λιπώδη ιστό και σε άλλους ιστούς. Επιπλέον πιστεύεται ότι ενισχύουν τη δράση των κατεχολαμινών σε μεταϋποδοχιακό σημείο. Αποτέλεσμα είναι η υπερσυμπαθητικοτονία στην οποία οφείλονται οι περισσότερες εκδηλώσεις της υπερπαραγωγής θυρεοειδικών ορμονών κατά τον υπερθυρεοειδισμό και η οποία αναστέλλεται από φάρμακα που αναστέλλουν τους β-υποδοχείς.

6. Δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν έντονη χρονοτρόπο και ινοτρόπο δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αυξάνουν τους β-υποδοχείς αλλά και τις πρωτεΐνες G, διεγείρουν την έκφραση των βαριών αλυσών α της μυοσίνης και ενισχύουν τη μυϊκή συστολή και ασκούν και άλλες ενδοκυτταρικές δράσεις. Αποτέλεσμα είναι η ταχυκαρδία και η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά τον υπερθυρεοειδισμό.

7. Δράση στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου. Η δράση αυτή εκδηλώνεται στις ακραίες μορφές του υπερθυρεοειδισμού και του υποθυρεοειδισμού με συχνές κενώσεις και δυσκοιλιότητα αντιστοίχως.

8. Δράση στο μεταβολισμό των λευκωμάτων, των λιπών και των υδατανθράκων. Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν αναβολική δράση στη σύνθεση των λευκωμάτων. Σε μεγάλες, όμως δόσεις δρουν καταβολικά με αποτέλεσμα αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ατροφία των οργάνων (μυών κλπ).

Ιδιαίτερα έκδηλη είναι η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στη σύνθεση, την αποδόμηση στο ήπαρ και την απέκκριση από τη χολή της χοληστερίνης. Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η μείωση της χοληστερίνης του αίματος.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και επιταχύνουν την αποδόμηση της ινσουλίνης. Συγχρόνως αυξάνουν τη γλυκογονολυτική δράση της αδρεναλίνης. Λόγω των δράσεων αυτών παρατηρείται στον υπερθυρεοειδισμό αύξηση του σακχάρου του αίματος, παρ'όλο ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν και την κατανάλωση της γλυκόζης από τους ιστούς.

Κυτταρική δράση

Η κυτταρική δράση των θυρεοειδικών ορμονών ασκείται από το ελεύθερο κλάσμα τους το οποίο διέρχεται ελεύθερα ή ενεργητικά με τη βοήθεια πρωτεϊνών-φορέων από τις κυτταρικές μεμβράνες.

Ενδοκυτταρικά η T_4 μετατρέπεται σε T_3 , η οποία μαζί με την T_3 που προέρχεται από το πλάσμα ενώνεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της. Ο υποδοχέας της T_3 εμφανίζει μικρή συγγένεια και με την T_4 .

Ο υποδοχέας της T_3 ανήκει στην ομάδα υποδοχέων που δεσμεύουν τις στεροειδικές ορμόνες (γλυκορτικοειδικοί, αλατοκορτικοειδικοί, ανδρογονικοί υποδοχέας) αλλά συγγενεύει περισσότερο με τους υποδοχείς που δεσμεύουν τη βιταμίνη D και το ρετινοϊκό οξύ.

Στον άνθρωπο δύο γονίδια το ένα στο χρωμόσωμα 17 και το άλλο στο χρωμόσωμα 3 εκφράζουν τον υποδοχέα της T_3 και παράγουν το καθένα ξεχωριστό υποδοχέα σε δύο τουλάχιστον μορφές τους T_3 -Ra1 και T_3 -Ra2 και τους T_3 -Rb1 και τους T_3 -Rb2. Η ποσότητα και το είδος των διαφόρων μορφών των υποδοχέων ποικίλλει στους διάφορους ιστούς και από την κατανομή τους και τη δράση τους, η οποία για ορισμένη μορφή μπορεί να είναι ανασταλτική, εξαρτάται η δραστηριότητα των θυρεοειδικών ορμονών.

Όλοι οι υποδοχείς εμφανίζουν την ίδια σε αριθμό και είδος αμινοξέων περιοχή σύνδεσης με τα ειδικά στοιχεία απάντησης, τα TRE (Thyroid hormone Response Elements) του DNA. Η περιοχή αυτή εμφανίζει και τους δακτυλιοειδείς σχηματισμούς του ψευδαργύρου (Zinc finger) με τους οποίους αντιδρά ως μεταγραφικός παράγοντας με τα TRE του DNA.

Στο DNA το ορμονοϋποδοχιακό σύμπλεγμα φθάνει συνήθως ως διμερές, το οποίο μπορεί ορισμένες φορές να είναι ετεροδιμερές, δηλαδή να αποτελείται από δύο διαφορετικούς αλλά της ίδιας οικογένειας υποδοχείς π.χ τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος.

Ρύθμιση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών.

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται με 4 βασικούς μηχανισμούς ρύθμισης και αλληλορύθμισης:

1. Ο κυριότερος τρόπος ρύθμισης ασκείται από τον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα TRH-TSH.
2. Τα θυρεοειδικά κύτταρα εμφανίζουν αυτορρύθμιση της λειτουργίας τους αναλόγως με το ιώδιο που προσλαμβάνουν.
3. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν παλίνδρομο αρνητική ρύθμιση.
4. Η δράση της υποφυσιακής δειωδινάσης και των περιφερικών δειωδινάσων των ιστών αποτελεί επίσης παράγοντα της ρύθμισης.

Ο άξονας TRH-TSH

Όλες οι βιοσυνθετικές διαδικασίες του θυρεοειδή διεγείρονται από την υποφυσιακή θυρεοειδοτρόπο ορμόνη TSH, η οποία εκκρίνεται ύστερα από τη δράση της υποθαλαμικής TRH.

Η TRH είναι ένα τριπεπτίδιο που παράγεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Το γονίδιο της TRH βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 και το γονίδιο του υποδοχέα της TRH στα θυρεοειδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης στο χρωμόσωμα 8. Ο υποδοχέας της TRH ανήκει στους υποδοχείς που εμφανίζουν 7 ενδομεμβρανικές περιοχές και συνδέονται με τις πρωτεΐνες G. Η TRH δεν συνδέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα όπως οι άλλες πεπτιδικές ορμόνες αλλά με την 3^η ενδομεμβρανική περιοχή. Η TRH εκτός από τη διέγερση της σύνθεσης και έκκρισης της TSH διεγείρει και τη γλυκοζυλίωσή της. Ανωμαλίες της έκκρισης της TRH μπορεί να έχουν ως συνέπεια την παραγωγή μη γλυκοζυλιωμένης TSH η οποία μετριέται ραδιοανοσολογικά αλλά έχει μειωμένη βιολογική δράση.

Η TRH εκκρίνεται κατά ώσεις και σε ελάχιστες ποσότητες και εξαφανίζεται ταχέως από το αίμα διότι έχει βραχύ χρόνο ημιζωής, περίπου 5 λεπτά. Η T₃ αναστέλλει την έκκριση της TRH, όπως και η T₄ η οποία μετατρέπεται σε T₃.

Υπό την επίδραση της TRH η TSH εκκρίνεται κατά ώσεις και εμφανίζει ημερήσιο ρυθμό έκκρισης με μεγαλύτερη εκκριτική δραστηριότητα τις βραδινές ώρες και είναι ανεξάρτητη από τον ύπνο.

Δράση της TSH

Η TSH διεγείρει όλες τις λειτουργίες του θυρεοειδή και προκαλεί υπερπλασία του αδένου. Ορισμένες δράσεις της TSH είναι άμεσες και άλλες εκδηλώνονται ύστερα από ώρες.

Άμεση δράση της TSH, η οποία παρατηρείται εντός ολίγων λεπτών είναι η επαναρρόφηση του κολλοειδούς από τα θυρεοειδικά κύτταρα και η απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών από τη θυρεοσφαιρίνη.

Άμεση δράση επίσης είναι η μεταφορά ασβεστίου δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης των θυρεοειδικών κυττάρων.

Η TSH αυξάνει την έκφραση της υπεροξειδάσης, όπως προκύπτει από την αύξηση του mRNA της ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τη σύνθεση της T₄ και της T₃. Διεγείρει επίσης τις ενδοθυρεοειδικές δειωδινάσες και διατηρεί το ιώδιο στον αδένου.

Απώτερες δράσεις είναι η πρόσληψη του ιωδίου, η οποία εκδηλώνεται ύστερα από 12-24 ώρες και η υπερπλασία του αδένου που παρατηρείται ύστερα από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Η TSH διεγείρει επίσης την πρόσληψη και οξείδωση της γλυκόζης και την κατανάλωση οξυγόνου από τον θυρεοειδή.

Η TSH αποτελείται, όπως και οι άλλες γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες της υπόφυσης, από 2 υπομονάδες την α-υπομονάδα κοινή σε όλες η οποία εκφράζεται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και την β-υπομονάδα η οποία είναι ειδική για την TSH. Η α-υπομονάδα αποτελείται από 92 αμινοξέα και φέρει δύο υδατανθρακικές αλυσίδες.

Το γονίδιο για τη β-υπομονάδα της TSH, η οποία έχει 112 αμινοξέα και μια υδατανθρακική αλυσίδα και στην οποία οφείλονται όλες οι δράσεις της ορμόνης, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1. Σημειακές μεταλλαγές του γονιδίου της β-υπομονάδας έχουν αναφερθεί σε οικογένειες με υποθυρεοειδισμό.

Οι δράσεις της TSH ασκούνται μέσω του υποδοχέα της με τον οποίο ενώνεται. Ο υποδοχέας της TSH αποτελείται από 744 αμινοξέα, ανήκει στους υποδοχείς που έχουν 7 ενδομεμβρανικές περιοχές και συνδέονται με τις πρωτεΐνες G για να ενεργοποιήσουν την αδενυλκυκλάση αλλά και τη φωσφολιπάση C.

Η μελέτη του υποδοχέα της TSH, ο οποίος έχει κλωνοποιηθεί έδωσε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Πρώτον, ο υποδοχέας εμφανίζει την ιδιότητα να έχει στο εξωκυττάριο τμήμα του θέσεις δέσμευσης όχι μόνο για την TSH αλλά και για αυτοαντισώματα που διεγείρουν τον υποδοχέα (TSH-R Ab (stim)) και μιμούνται τη δράση της TSH όπως συμβαίνει στον υπερθυρεοειδισμό, όπως επίσης και θέσεις για αντισώματα που αναστέλλουν τη δράση της TSH (TSH-R Ab (block)) που παρατηρούνται στη θυρεοειδίτιδα.

Δεύτερον, έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις του υποδοχέα που προκαλούν αυτόνομη δραστηριοποίηση του υποδοχέα και υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών, όπως επίσης μεταλλάξεις που συνεπάγονται αντοχή στη δράση της TSH. Οι πρώτες έχουν παρατηρηθεί σε αυτόνομα τοξικά αδενώματα και οι δεύτερες στις σπάνιες περιπτώσεις αντοχής στην TSH που εμφανίζουν υψηλές τιμές TSH και ευθυρεοειδισμό.

Αυτορρύθμιση στα θυρεοειδικά κύτταρα.

Τα κύτταρα του θυρεοειδή έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την παραγωγή τους σε T₄ και T₃ ανεξάρτητα από τη δράση της TSH και αναλόγως της ποσότητας ιωδίου που είναι διαθέσιμη στο αίμα.

Στην περίπτωση χαμηλής ποσότητας του ιωδίου του αίματος γίνεται, όπως αναφέρθηκε, αντιρροπιστικώς υπερπαραγωγή της δραστικής T_3 έναντι της παραγωγής της T_4 . Όταν, αντιθέτως, υπάρχει περίσσεια ιωδίου το ίδιο το ιώδιο προκαλεί αναστολή της μεταφοράς του ενδοκυτταρικώς για να ενωθεί με τις τυροσίνες. Οι μεγάλες ποσότητες ιωδίου αναστέλλουν επίσης και άλλους παράγοντες της ορμονοσύνθεσης του θυρεοειδή όπως τη σύνδεση της TSH και των διεγερτικών αυτοαντισωμάτων TSH-R Ab (stim) με τον υποδοχέα της TSH.

Η αναστολή όμως, της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών από την περίσσεια ιωδίου δεν διατηρείται διότι ο θυρεοειδής αναπροσαρμόζει τη λειτουργία του και εκκρίνει κανονικές ποσότητες ορμονών.

Παλίνδρομη ρύθμιση από τις θυρεοειδικές ορμόνες.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες T_4 και T_3 δρουν στην υποθαλαμική TRH και την υποφυσιακή TSH αναστέλλοντας την έκκρισή τους. Η δράση αυτή η οποία είναι ισχυρή αποτελεί σημαντικό παράγοντα παλίνδρομης ρύθμισης που διατηρεί σε φυσιολογικές καταστάσεις την έκκριση του θυρεοειδή σε επιθυμητά επίπεδα. Ο μηχανισμός αυτής της ρύθμισης και η έντασή του αποδεικνύεται κατά τη χορήγηση T_4 ή T_3 σε δόσεις ελαφρώς υπερφυσιολογικές οι οποίες προκαλούν ελάττωση της έκκρισης και μείωση της τιμής της TSH στο αίμα και στην περίπτωση ελαφράς υπολειτουργίας του αδένου, η οποία συνεπάγεται άμεση αύξηση της TSH του αίματος.

Η δράση των δειώδινασών

Η ανασταλτική δράση των θυρεοειδικών ορμονών στον υποθάλαμο και την υπόφυση αλλά και οι λοιπές δράσεις στους ιστούς εξαρτάται από την ακεραιότητα και δραστηριότητα των δειώδινασών οι οποίες μπορούν να αυξήσουν τη δράση της T_4 και T_3 εάν ευνοήσουν τη μετατροπή της T_4 σε T_3 ή να τη μειώσουν εάν ενισχύσουν τη μετατροπή της T_4 σε rT_3 .

Οι δειώδινάσες συνεπώς της υπόφυσης και του υποθαλάμου όπως και οι δειώδινάσες του ήπατος και των άλλων ιστών έχουν άμεσο ρόλο ρυθμιστικό στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών και έμμεση επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδή μέσω της σχέσης $T_4 \rightarrow T_3$ ή $T_4 \rightarrow rT_3 \rightarrow TRH \rightarrow TSH \rightarrow$ θυρεοειδής.

Άλλοι ρυθμιστικοί παράγοντες

Εκτός από τους ανωτέρω βασικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη λειτουργία του θυρεοειδή και των οποίων η δράση είναι σαφής και έχει επαρκώς μελετηθεί υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή χωρίς να έχει εξακριβωθεί η σημασία τους (1).

5. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

Ο θυρεοειδής ενός ενήλικου ζυγίζει φυσιολογικά 15-20gr. Εμβρυολογικές διαταραχές μπορούν σπάνια να οδηγήσουν σε υπογλάσσιο θυρεοειδή, οπισθοστερνικό θυρεοειδή ή αγενεσία του ενός ή και των δύο λοβών.

Η θυρεοτροπίνη (TSH) εκκρίνεται από την υπόφυση και διεγείρει αρκετά στάδια της παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών: πρόσληψη ιωδίου, σύνδεση του ιωδίου στην τυροσίνη μέσω υπεροξειδάσης, σύζευξη μονοϊωδοτυροσίνης ή διϊωδοτυροσίνης προς σχηματισμό T_3 (τριϊωδοθυρονίνης) ή T_4 (θυροξίνης) και απελευθέρωση T_3 και T_4 . Ο θυρεοειδής εκκρίνει κυρίως T_4 και πολύ λίγη T_3 . Περίπου το 90% της κυκλοφορούσης T_3 , της πιο δραστικής θυρεοειδικής ορμόνης, προέρχεται από περιφερική αποϊωδίωση της T_4 . Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν άμεση ανασταλτική δράση, μέσω του μηχανισμού της παλίνδρομης ρύθμισης, στα θυρεότροπα κύτταρα της υπόφυσης, απευαισθητοποιώντας τα στη διεγερτική δράση της υποθαλαμικής εκλυτικής ορμόνης της TSH (TRH).

Περισσότερες από το 99% των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες, κυρίως δεσμευτικές σφαιρίνες των θυρεοειδικών ορμονών (TBG). Μόνο η ελεύθερη ορμόνη εισέρχεται στα κύτταρα, συνδεδεμένη με πυρηνικούς υποδοχείς που ρυθμίζουν τον έλεγχο του DNA στις οξειδωτικές διεργασίες που συμβαίνουν στον οργανισμό.

Πολλές καταστάσεις και φάρμακα μεταβάλλουν τα επίπεδα της θυροξίνης στον ορό χωρίς να επηρεάζουν την κλινική εικόνα. Επιπλέον, ο προσδιορισμός της θυροξίνης στον ορό δεν είναι αρκετά ευαίσθητος για να ανιχνεύσει ήπιου βαθμού υπό- ή υπερθυρεοειδισμό. Επομένως πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες δοκιμασίες, αλλά καμία δεν είναι τέλεια (2).

Παράγοντες που επηρεάζουν ψευδώς τα επίπεδα της T_4 χωρίς να επηρεάζουν την κλινική κατάσταση.

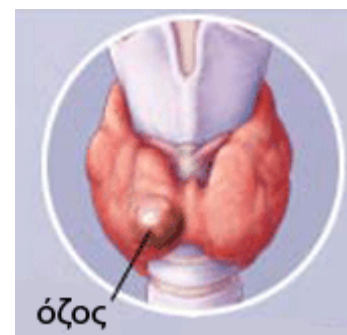
Παράγοντες που αυξάνουν την T_4	Παράγοντες που μειώνουν την T_4
Εργαστηριακό λάθος	Εργαστηριακό λάθος
<ul style="list-style-type: none"> ο Αυτοάνοση κατάσταση ο Οξεία νόσος (π.χ. ιογενής ηπατίτιδα, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, AIDS) ο Καταστάσεις με υψηλά οιστρογόνα (αυξάνουν επίσης την T_3) Αντισυλληπτικά per os (περιέχονται οιστρογόνα) ο Κύηση 	<ul style="list-style-type: none"> ο Σοβαρή νόσος (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεγάλη χειρουργική επέμβαση, θερμидικό έλλειμμα) ο Οξύ ψυχιατρικό πρόβλημα ο Κίρρωση ο Νεφρωστικό σύνδρομο ο Κληρονομική έλλειψη TBG ο Φάρμακα

<ul style="list-style-type: none"> ○ Θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ○ Ταμοξифαίνη ○ Οξέα ψυχιατρικά προβλήματα ○ Υπερέμεση κύησης και πρωινή ναυτία (μπορεί να αυξάνουν επίσης την T₃) ○ Οικογενείς διαταραχές δεσμευτικών πρωτεϊνών των θυρεοειδικών ορμονών ○ Γενικευμένη αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες ○ Φάρμακα <p>Αμιωδαρόνη Αμφεταμίνες Ηπαρίνη (τεχνική διάλυσης) Ηρωίνη Κλοφιβράτη Λεβοθυροξίνη (T₄) σε θεραπεία υποκατάστασης Μεθαδόνη (μπορεί να αυξήσει επίσης την T₃) Περφαιναζίνη</p>	<p>Αλοφενάτη (μειώνει τριγλυκερίδια και ουρικό οξύ)</p> <p>Ανδρογόνα Ασπαραγινάση Γλυκοκορτικοειδή Ένυδρος χλωράλη Κλοφιβράτη Μιτοτάνη Νικοτινικό οξύ Σαλικυλικά (μεγάλες δόσεις) Σερταλίνη Τριωδοθυρονίνη (T₃) θεραπευτικά Φαινοβαρβιτάλη Φαινυλβουταζόνη Φαινυτοΐνη (T₄ χαμηλή μέχρι 2μg/dL) Φενκλοφενάκη Φθοριοουρακίλη</p>
--	--

5.1 ΟΖΩΔΗΣ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ

Κύρια σημεία για τη διάγνωση

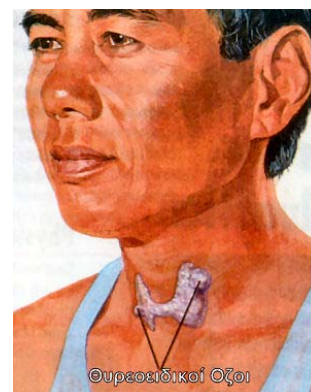
- Μονήρης όζος ή πολλαπλοί θυρεοειδικοί όζοι συχνά διαπιστώνονται με προσεκτική κλινική εξέταση του θυρεοειδούς.
- Δοκιμασίες ελέγχου θυρεοειδούς είναι υποχρεωτικές.
- Βιοψία μονήρους όζου ή μεγάλων όζων ή θυρεοειδούς σε ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας τραχήλου- κεφαλής.
- Υπερηχογράφημα, μερικές φορές, είναι χρήσιμο για βιοψία και παρακολούθηση.
- Κλινική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.



Γενικά στοιχεία

Αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη) μπορεί να είναι ομοιογενής ή όχι (οζώδης) και συχνά διαπιστώνεται κατά την κλινική εξέταση. Οζώδης βρογχοκήλη που μπορεί να λάβει και μεγάλες διαστάσεις είναι συχνή σε περιοχές με διαιτητική έλλειψη ιωδίου.

Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας κεφαλής-τραχήλου έχουν πιθανότητα περίπου 25% να αναπτύξουν θυρεοειδοπάθεια μετά από χρόνια, συμπεριλαμβανομένου, σε υψηλό ποσοστό, και του καρκίνου του θυρεοειδούς. Στους άλλους ασθενείς, μονήρης όζος κατά την ψηλάφηση είναι συχνά ένα καλοήθες αδένωμα ή ένας κολλοειδής όζος. Θυρεοειδικά αδενώματα, περιστασιακά, μπορούν να υπερλειειτουργήσουν και να προκαλέσουν θυρεοτοξίκωση. Άλλες διαταραχές του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν κύστεις, θυρεοειδίτιδα, φλεγμονές και πρωτοπαθή ή μεταστατικό καρκίνο.



Κλινική εκτίμηση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Κλινική αξιολόγηση των όζων του θυρεοειδούς¹

Κλινική ένδειξη	Χαμηλή πιθανότητα κακοήθειας	Υψηλή πιθανότητα κακοήθειας
Ιστορικό	Οικογενειακό ιστορικό βρογχοκήλης, διαμονή σε ενδημική περιοχή	Προηγούμενη θεραπευτική ακτινοβολία κεφαλής, τραχήλου ή στήθους, βράγχος φωνής
Φυσικά χαρακτηριστικά	Μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες, μαλακής σύστασης όζοι, πολλοζώδης βρογχοκήλη	Νέοι άνδρες, μονήρης σταθερός όζος, παράλυση φωνητικής χορδής, μεγάλοι λεμφαδένες, απομακρυσμένες μεταστάσεις
Παράγοντες στο αίμα	Υψηλός τίτλος αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	

FNA	Κολλοειδής όζος ή αδένωμα	Θηλώδες καρκίνωμα, θυλακιώδες νεόπλασμα, μυοελοειδής ή αναπλαστικός καρκίνος
Ακτινολογικός έλεγχος : Δοκιμασία πρόσληψης με ¹²³ I Υπερηχογράφημα Ακτινογραφία	«Θερμός όζος» Κυστική βλάβη Ασβεστοποίηση τύπου κελύφους	«Ψυχρός όζος» Συμπαγής βλάβη Στικτές εναποθέσεις ασβεστίου
Θεραπεία με θυροξίνη	Υποχώρηση με 0,05-0,1 mg/ημέρα σε 6 ή περισσότερους μήνες	Αύξηση μεγέθους

¹Κλινικά ύποπτοι όγκοι θα πρέπει να ελέγχονται κυτταρολογικά με FNA

A. Συμπτώματα και σημεία: Ο θυρεοειδής εξετάζεται καλύτερα σε ένα καλά φωτισμένο χώρο. Ο ασθενής κάθεται, του προσφέρεται νερό να πει και παρατηρούμε την πρόσθια περιοχή του τραχήλου κατά την κατάποση. Ο θυρεοειδής κινείται προς τα επάνω κατά την κατάποση, συνήθως είναι εμφανής σε ένα λεπτό λαιμό και είναι δυνατόν να εμφανίζει αύξηση και ασυμμετρία. Η ψηλάφηση του θυρεοειδούς γίνεται καλύτερα εκ των όπισθεν, ενώ ο ασθενής κάθεται, με το δεύτερο και τρίτο δάκτυλο και των δύο χεριών. Καθώς ο ασθενής καταπίνει νερό οι θυρεοειδικοί όζοι μπορούν να εντοπισθούν να κινούνται κάτω από τα δάκτυλα. Θα πρέπει να προσδιορίζεται η θέση μαζί με το μέγεθος, τη σταθερότητα και την ευαισθησία. Ο τράχηλος θα πρέπει να ελέγχεται για ύπαρξη λεμφαδένων. Σε μεγάλους θυρεοειδείς θα πρέπει να γίνεται ακρόαση για φύσημα.

Ασθενείς με αύξηση θυρεοειδούς θα πρέπει να εξετάζονται για συμπτώματα και σημεία θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας, υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.

Σε ασθενείς με βρογχοκήλη πρέπει να αναζητάτε οικογενειακό ιστορικό για θυρεοειδοπάθεια, ατομικό ιστορικό για προβλήματα θυρεοειδούς στο παρελθόν και τυχόν προηγηθείσα ακτινοθεραπεία στον τράχηλο και την κεφαλή ή άλλη έκθεση σε ακτινοβολία.

B. Εργαστηριακά ευρήματα: Οι όζοι θυρεοειδούς αποτελούν ένδειξη για εργαστηριακό έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Προσδιορισμοί της TSH (ευαίσθητη μέθοδος) και της FT₄ προτιμώνται. Έλεγχος για αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης και της υπεροξειδάσης μπορεί επίσης να είναι χρήσιμος. Πολύ υψηλά επίπεδα αντισωμάτων βρίσκονται στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Επειδή η θυρεοειδίτιδα συχνά συνυπάρχει με κακοήθεια, σε ύποπτο όζο πρέπει να γίνεται βιοψία.

Βιοψία με διαδερμική παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNA) είναι ο καλύτερος τρόπος ελέγχου ενός όζου για κακοήθεια. Για τη βιοψία των ύποπτων όζων χρησιμοποιείται βελόνα 25g. Η βιοψία γίνεται χωρίς τοπική αναισθησία. Η επιτυχία της βιοψίας (FNA) αυξάνει κάτω από την καθοδήγηση υπερηχογραμματος. Πρέπει να λαμβάνεται προσοχή για αποφυγή αιματηρών δειγμάτων. Το υλικό που παραλαμβάνεται τοποθετείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Με την τοποθέτηση δεύτερης πλάκας πάνω από το υλικό της πρώτης επιτυγχάνεται μία λεπτή στιβάδα. Στη συνέχεια οι πλάκες αποχωρίζονται και το ένα δείγμα ξηραίνεται στον αέρα, ενώ το άλλο τοποθετείται σε 95% αλκοόλης. Μπορούν να ληφθούν 2 ή περισσότερα δείγματα βιοψίας. Είναι απαραίτητο η εξέταση του υλικού να γίνεται από έμπειρο κυτταρολόγο.

Σε μια ανασκόπηση βιοψιών θυρεοειδούς, ήταν περίπου 70% καλοήθεις, 10% θυλακίωδη νεοπλάσματα (ύποπτα), 5% καρκίνος και 15% αδιάγνωστες. Συνολικά, περίπου 20% των ασθενών με «ύποπτη» κυτταρολογική εξέταση υποκρύπτουν κακοήθεια αλλά ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε νέους ασθενείς και σε ασθενείς με όζους σταθερούς ή διαμέτρου μεγαλύτερης των 3 cm.

Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Παρόλα αυτά, μια υποομάδα των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών με «ύποπτη» βιοψία (όζοι με διάμετρο <4 cm) έχουν περίπου 5% πιθανότητα κακοήθειας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται κάθε 6 μήνες με ψηλάφηση και υπέρηχους.

Κυστικοί όζοι που δίνουν ορώδες υγρό είναι συνήθως καλοήθεις αλλά το υγρό θα πρέπει να ελέγχεται κυτταρολογικά. Κυστικοί όζοι που δίνουν αιματηρό υγρό έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι κακοήθεις. Εάν η κυτταρολογική εξέταση δεν είναι διαγνωστική (π.χ. προσμίξεις με αίμα ή κύτταρα) και ο όζος παραμένει ψηλαφητός θα πρέπει να επαναλαμβάνει τη FNA.

Γ. Απεικόνιση : Από τότε που βρέθηκε η FNA, τα σπινθηρογραφήματα με ραδιενεργό ιώδιο (RAI, ¹²³I ή ¹³¹I) έχουν μικρή αξία στην εκτίμηση των θυρεοειδικών όζων διότι και οι υπολειπόμενοι (ψυχροί) και οι υπερλειπόμενοι όζοι (θερμοί) μπορούν να είναι μερικές φορές κακοήθεις. Σπινθηρογράφημα (RAI) και δοκιμασία πρόσληψης είναι υποβοηθητικά εάν ένας ασθενής έχει ενδείξεις υπερθυρεοειδισμού. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των όζων είναι χρήσιμος για να προσδιορίσει κανείς εάν ένας ψηλαφητός όζος είναι ένας από πολλούς όζους, οπότε και οι πιθανότητες κακοήθειας είναι λιγότερες, και επίσης μπορεί να είναι υποβοηθητικός στην παρακολούθηση των όζων αλλά και σε δύσκολες βιοψίες. Το υπερηχογράφημα είναι γενικά προτιμότερο από τη CT και την MRI λόγω της ακρίβειας, της ευκολίας χρήσης και του χαμηλού κόστους.

Θεραπεία

Όλοι οι όζοι του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με καλή κυτταρολογική εξέταση, πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα με ψηλάφηση και εάν αυξάνονται σε μέγεθος, να επαναυποβάλλονται σε βιοψία. Σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TSH χορηγείται θυροξίνη. Διαφορετικά, για μικρούς όζους δεν απαιτείται θυροξίνη. Για μεγαλύτερους όζους (> 2cm), εάν η TSH είναι υψηλή ή φυσιολογική,

πρέπει να εκτιμηθεί πιθανή «καταστολή» με λεβοθυροξίνη (0,05-0,1 mg/ ημέρα). Λεβοθυροξίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν τα βασικά επίπεδα της TSH είναι χαμηλά, γιατί αποτελούν ένδειξη αυτόνομης έκκρισης και επομένως η θεραπεία με λεβοθυροξίνη θα είναι αναποτελεσματική, ενώ είναι πιθανό να προκαλέσει και κλινική θυρεοτοξίκωση. Χρόνια καταστολή της TSH με λεβοθυροξίνη παρεμποδίζει την αύξηση του μεγέθους των όζων, αλλά λίγοι από αυτούς πραγματικά θα σμικρυνθούν. Σε μερικούς, υπό θεραπεία, ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανισθούν και νέοι όζοι. Κατασταλτική θεραπεία με λεβοθυροξίνη είναι πιο κατάλληλη σε νεότερους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έχουν ανάγκη από προσεκτική κλινική εξέταση και ψηλάφηση του θυρεοειδούς ή τακτικά υπερηχογραφήματα. Καταστολή με λεβοθυροξίνη συνήθως δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ορισμένα καρδιαγγειακά προβλήματα διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος στηθάγχης ή αρρυθμίας. Καταστολή με λεβοθυροξίνη προκαλεί μικρή απώλεια οστικής μάζας σε πολλές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν παίρνουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, τα οποία φαίνεται να είναι προστατευτικά, από αυτή την άποψη. Σε ασθενείς με κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να συνιστάται περιοδικός έλεγχος οστικής πυκνότητας.

A. Μονήρεις όζοι θυρεοειδούς : Ψηλαφητοί μονήρεις όζοι χρειάζονται βιοψία με FNA. Μονήρης όζος σε ασθενή με παλαιότερο ιστορικό ακτινοθεραπείας στον τράχηλο ή την κεφαλή (ή έκθεση σε πυρηνική διαρροή) θεωρείται ύποπτος για υψηλού βαθμού κακοήθεια και αφαιρείται. Κυστικοί όζοι μπορούν να αντιμετωπισθούν με αφαίρεση του υγρού για κυτταρολογική εξέταση, γεγονός που είναι δυνατόν να εξαλείψει την κύστη. Όμως οι κύστες συνήθως επανεμφανίζονται και απαιτούν επανειλημμένες αναρροφήσεις. Μονήρεις όζοι σε ασθενή με υπερθυρεοειδισμό αποτελούν ένδειξη για σπινθηρογράφημα, το οποίο γενικά διακρίνει το τοξικό αδένωμα από τη νόσο Graves. Η νόσος Graves μπορεί, σπάνια να είναι μονόπλευρη λόγω αγενεσίας του ενός λοβού και επομένως ο προσδιορισμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων μπορεί να είναι χρήσιμος. Ένας «θερμός» όζος είναι συνήθως καλοήθης αλλά αφαιρείται για να θεραπευτεί ο υπερθυρεοειδισμός.

B. Μη πολυοζώδης βρογχοκήλη: Ένας θυρεοειδής που έχει πολλούς όζους πιθανότατα αποτελεί καλοήγη πολυοζώδη βρογχοκήλη. Παρόλα αυτά, βιοψία με FNA πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε όζο που αυξάνεται σε μέγεθος ή είναι ιδιαίτερα μεγάλος ή σκληρός. Μεγάλοι οπισθοστερνικοί θυρεοειδείς σπάνια κρύβουν κακοήθεια και μπορούν να παρακολουθούνται με CT ή MRI. Συνεχής αύξηση ή συμπτώματα πίεσης αποτελούν αιτίες για χειρουργική αφαίρεση. Σε ασθενείς που είναι υπερθυρεοειδικοί μπορεί να γίνει σπινθηρογράφημα και δοκιμασία πρόσληψης για επιπλέον εκτίμηση της κατάστασης, ειδικότερα εάν το ¹³¹I αποτελεί θεραπευτική σκέψη.

Γ. Μη ψηλαφητοί θυρεοειδικοί όζοι : Μη ψηλαφητοί μικροί όζοι ανιχνεύονται στο 50% περίπου των απεικονίσεων του τραχήλου (MRI, CT, υπέρηχος) που γίνονται για άλλους λόγους. Σε μία σειρά τέτοιων ασθενών, μόνο σε 2% των θυρεοειδών βρέθηκε σημαντική κακοήθεια μετά τη χειρουργική αφαίρεση. Επομένως, βιοψία με υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη FNA απαιτείται μόνο σε ασθενείς με μη ψηλαφητό όζο, διαμέτρου πάνω από 1,5cm και σε ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας τραχήλου.

Μικροσκοπικά «μικροθηλώδη» καρκινώματα αποτελούν παραλλαγή του φυσιολογικού και βρίσκονται στο 24% των θυρεοειδεκτομών που πραγματοποιούνται για καλοήγη θυρεοειδική νόσο, όταν εξετάζονται προσεκτικά τομές των 2mm. Φαίνεται ότι ο υπερβολικά αυξημένος αριθμός αυτών των μικροσκοπικών εστιών δεν θα αποκτήσουν ποτέ κλινική σημασία. Η ιστολογική εντόπιση τέτοιων μικρών θηλωδών καρκινωμάτων σε χειρουργικό παρασκεύασμα, που κατά τα άλλα είναι καλοήθης, δεν δικαιολογεί επιθετική παρακολούθηση ή θεραπεία, διότι η διάγνωση του καρκίνου είναι παραπλανητική και επικίνδυνη. Το μόνο που απαιτείται είναι ετήσιος έλεγχος με ψηλάφηση του τραχήλου και ήπια καταστολή της TSH με θυροξίνη.

Πρόγνωση

Η μεγάλη πλειονότητα των θυρεοειδικών όζων είναι καλοήθης. Καλοήθεις όζοι συνήθως επιμένουν ή μεγαλώνουν αργά αλλά είναι δυνατόν και να εξαφανισθούν. Μόνο 1% περίπου των καλοήθων όζων, όπως διαπιστώνεται κατά την παρακολούθηση, αυξάνουν σε μέγεθος. Εξαλλαγή σε κακοήγη όζο είναι σπάνια. Η πρόγνωση για ασθενείς με θυρεοειδικούς όζους που αποδεικνύονται κακοήθεις καθορίζεται από τον ιστολογικό τύπο και άλλους παράγοντες. Γενικά, τα διαφοροποιημένα θυρεοειδικά καρκινώματα έχουν άριστη πρόγνωση αλλά μεταστάσεις εμφανίζονται. Πολυοζώδεις βρογχοκήλες συνήθως επιμένουν ή αυξάνουν με αργό ρυθμό, και ακόμα και σε ιωδοπενικές περιοχές ο εμπλουτισμός με ιώδιο συνήθως δεν μειώνει την εγκατεστημένη βρογχοκήλη. Ασθενείς με μικρούς μη ψηλαφητούς όζους, που βρέθηκαν τυχαία, έχουν πολύ μικρό κίνδυνο κακοήθειας, αλλά ακόμα και αυτοί οι όζοι που είναι κακοήθεις έχουν ελάχιστη επίδραση στη νοσηρότητα ή στη θνητότητα (2).

5.2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Κύρια σημεία για τη διάγνωση

- Ανώδυνη διόγκωση στην περιοχή του θυρεοειδούς.
- Δοκιμασίες ελέγχου λειτουργίας θυρεοειδούς συνήθως φυσιολογικές.
- Ιστορικό ακτινοβολίας κεφαλής και τραχήλου.
- Θετική εξέταση FNA.



Γενικά στοιχεία

Η επίπτωση του θηλωδούς και του θυλακιδώδους (διαφοροποιημένων) καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνει με την ηλικία. Η σχέση θήλεος: άρρενος είναι 3:1. Κλινικά ανιχνεύσιμος καρκίνος θυρεοειδούς αποτελεί λιγότερο

από 1% των καρκίνων, αλλά *in situ* μικροκαρκινώματα έχουν βρεθεί σε ποσοστό μέχρι 35% των θυρεοειδών, σε αυτοινίες ενηλίκων. Τα περισσότερα διαφοροποιημένα (θηλώδη και θυλακίωδη) θυρεοειδικά καρκινώματα εκκρίνουν θυρεοσφαιρίνη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν καρκινικός δείκτης μετά την ολική θυρεοειδεκτομή.

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι η πιο συχνή κακοήθεια του θυρεοειδούς. Αμιγή θηλώδη ή μεικτά θηλώδη-θυλακίωδη καρκινώματα αποτελούν περίπου το 76% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς. Συνήθως εμφανίζεται σαν μονήρης όζος, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε έδαφος πολυοζώδους βρογχοκήλης. Ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολία στον τράχηλο ή στην κεφαλή κατά την παιδική ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Ομοίως, η έκθεση κατά την παιδική ηλικία σε ραδιενεργά ισότοπα ιωδίου από πυρηνική διαρροή (π.χ. μετά το ατύχημα Chernobyl) ενέχει υψηλό κίνδυνο για μετέπειτα ανάπτυξη θηλώδους καρκινώματος. Μπορεί επίσης να είναι οικογενές (3%) ή να συνδυάζεται με τη νόσο Cowden (πολλαπλά αμαρτώματα δέρματος και βλεννογόνων, και αυξημένη επίπτωση καρκίνου μαστού) ή πολλαπλούς αδενωματώδεις πολύποδες του παχέως εντέρου.

Γενικά τα *θηλώδη καρκινώματα* είναι οι λιγότερο επιθετικοί καρκίνοι του θυρεοειδούς. Όμως, ο όγκος επεκτείνεται μέσω λεμφαγγείων εντός του θυρεοειδούς, γίνεται πολυεστιακός στο 60% και εμπλέκει και τους δύο λοβούς στο 30%. Συχνά επεκτείνεται σε τοπικούς ή επιχώριους λεμφαδένες ή και μερικές φορές και στους πνεύμονες. Σε σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς, με ραδιενεργό ιώδιο, συχνά τα θηλώδη καρκινώματα απεικονίζονται σαν σχετικά «ψυχροί όζοι». Επειδή οι περισσότεροι από αυτούς τους καρκίνους προσλαμβάνουν ιώδιο, μετά τη χειρουργική εξαίρεση, το σπινθηρογράφημα αποτελεί διαγνωστικό μέσο και η θεραπεία με ¹³¹I καθίσταται δυνατή. Μερικά ιστολογικά χαρακτηριστικά συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής: επιμήκη κύτταρα, κυλινδρικά κύτταρα και διάχυτος σκληρυντικός τύπος. Χρόνιο, μικρού βαθμού θηλώδες καρκίνωμα μπορεί μερικές φορές να εξελιχθεί αργά σε αναπλαστικό, επιθετικό καρκίνο.

Το *θυλακίωδες καρκίνωμα* αποτελεί το 16% περίπου των καρκίνων του θυρεοειδούς και συνήθως είναι πιο επιθετικό από το θηλώδες καρκίνωμα. Σπάνια, μερικά θυλακίωδη καρκινώματα εκκρίνουν αρκετή θυροξίνη ώστε να προκαλέσουν θυρεοτοξίκωση. Μεταστάσεις είναι συνήθως συχνές στους λεμφαδένες του τραχήλου, στα οστά και στον πνεύμονα. Τα περισσότερα από τα θυλακίωδη καρκινώματα προσλαμβάνουν έντονα το ιώδιο, καθιστώντας το σπινθηρογράφημα με ¹³¹I διαγνωστικό και τη θεραπεία με ¹³¹I δυνατή, μετά την θυρεοειδεκτομή. Μερικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά συνδέονται με υψηλό κίνδυνο μεταστάσεων και υποτροπές: χαμηλή διαφοροποίηση και παραλλαγές κυττάρων Hurthle. Οι τελευταίες παραλλαγές σπάνια προσλαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο.

Τα *μυελοειδή καρκινώματα* αποτελούν το 4% του συνόλου των καρκίνων του θυρεοειδούς. Περίπου 1/3 είναι σποραδικά, 1/3 οικογενή και 1/3 συνδέονται με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (MEN) τύπου 2. Επομένως, σε ανακάλυψη ενός μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς θα πρέπει να ελέγχεται η οικογένεια. Προέρχεται από παραθυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς που έχουν τη δυνατότητα να εκκρίνουν καλσιτονίνη, προσταγλανδίνες, σεροτονίνη, ACTH, CRH και άλλα πεπτίδια. Αυτά τα πεπτίδια μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν καρκινικοί δείκτες. Πρώιμες τοπικές μεταστάσεις συνήθως υπάρχουν σε παρακείμενους μύς και την τραχεία, καθώς και σε λεμφαδένες τοπικούς ή του μεσοθωρακίου. Πιθανόν να παρουσιαστούν όνιμες μεταστάσεις σε οστά, πνεύμονες, επινεφρίδια και ήπαρ. Ο καρκίνος αυτός δεν προσλαμβάνει ιώδιο.

Το *αναπλαστικό καρκίνωμα* του θυρεοειδούς αποτελεί το 1% των θυρεοειδικών καρκίνων. Συνήθως παρουσιάζεται σε ηλικιωμένα άτομα σαν ταχέως αυξημένη μάζα σε έδαφος πολυοζώδους βρογχοκήλης. Είναι ο πιο επιθετικός καρκίνος του θυρεοειδούς και δίνει νωρίς μεταστάσεις σε επιχώριους και σε απομακρυσμένους λεμφαδένες. Τοπικά πιεστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσφαγία ή παράλυση της φωνητικής χορδής. Δεν προσλαμβάνει ιώδιο.

Οι *άλλοι καρκίνοι* συνολικά αποτελούν το 3% των καρκίνων του θυρεοειδούς. Το λέμφωμα του θυρεοειδούς είναι περισσότερο συχνό σε γυναίκες παρά σε άνδρες. Παρουσιάζεται συνήθως σαν ένας ταχέως αυξανόμενος επώδυνος όγκος, σε έδαφος πολυοζώδους ή απλής βρογχοκήλης, προσβεβλημένη από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα με την οποία μπορεί να συγχέεται μικροσκοπικά. Περίπου 20% των περιπτώσεων έχουν και υποθυρεοειδισμό. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί σαν εκδήλωση συστηματικού λεμφώματος. Τα θυρεοειδικά λεμφώματα υποχωρούν με εξωτερική ακτινοβολία και τα συστηματικά λεμφώματα αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία. Θυρεοειδεκτομή σπάνια απαιτείται. Μεταστατικοί καρκίνοι είναι δυνατόν μερικές φορές να εμφανισθούν στο θυρεοειδή, ιδιαίτερα από βρόγχους, μαστό, νεφρό και κακόηθες μελάνωμα.

Κλινικά ευρήματα

A. Συμπτώματα και σημεία: Το κύριο σημείο του καρκίνου του θυρεοειδούς είναι ένας ψηλαφητός, σταθερός και σκληρός όζος στην περιοχή του θυρεοειδούς. Οι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες μπορεί να είναι διογκωμένοι. Μεταστατικό λειτουργικό διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς μπορεί μερικές φορές να εκκρίνει αυξημένα ποσά θυρεοειδικών ορμονών ώστε να προκαλέσει θυρεοειδοτοξίκωση.

Το μυελοειδές καρκίνωμα συχνά προκαλεί εξάψεις και διάρροια (30%), κόπωση και άλλα συμπτώματα, ενώ σε ποσοστό περίπου 5% εμφανίζεται σύνδρομο Cushing από έκκριση ACTH ή CRH. Σημεία πίεσης ή διήθησης παρακείμενων ιστών εμφανίζονται σε αναπλαστικούς ή μακροχρόνιους όγκους με συνοδό παράλυση του λαρυγγικού νεύρου ή πρόσφυση του όγκου σε γειτονικούς ιστούς.

B. Εργαστηριακά ευρήματα: Ο έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς είναι γενικά φυσιολογικός εκτός εάν συνυπάρχει θυρεοειδίτιδα. Θυλακίωδες καρκίνωμα μπορεί να εκκρίνει αρκετή θυροξίνη ώστε να καταστέλλει την TSH και να προκαλεί κλινικό υπερθυρεοειδισμό.

Η θυρεοσφαιρίνη ορού είναι υψηλή στα περισσότερα μεταστατικά θηλώδη και θυλακιώδη καρκινώματα, αποτελώντας ένα χρήσιμο δείκτη για υποτροπή ή μετάσταση. Προσοχή απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: (1) Τα αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα στο αίμα μπορούν να προκαλέσουν λάθη στον προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης. (2) Τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης μπορεί να είναι ψευδώς υψηλά σε θυρεοειδίτιδα, που συχνά συνυπάρχει με καρκίνωμα. (3) Μερικές μέθοδοι προσδιορισμού της θυρεοσφαιρίνης δείχνουν, ψευδώς, συνεχή παρουσία θυρεοσφαιρίνης μετά από ολική θυρεοειδεκτομή και αφαίρεση του όγκου, προκαλώντας αναίτια ανησυχία για πιθανές μεταστάσεις. Επομένως, μη αναμενόμενα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης απαιτούν αυτόματα επανάληψη σε άλλο εργαστήριο.

Τα επίπεδα της καλσιτονίνης είναι συχνά αυξημένα σε μυελοειδές καρκίνωμα, καθιστώντας την ένα δείκτη για τον έλεγχο των μεταστάσεων. Όμως τα επίπεδα της καλσιτονίνης μπορεί να είναι υψηλά σε πολλές καταστάσεις, όμως θυρεοειδίτιδα, κύηση, αζωθαιμία, υπερασβεστιαμία και άλλες κακοήθειες στις οποίες περιλαμβάνονται το φαιοχρωμοκύτωμα, τα καρκινοειδή και ο καρκίνος πνευμόνος, παγκρέατος, μαστού και παχέος εντέρου.

Τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) στον ορό είναι συνήθως υψηλά σε μυελοειδές καρκίνωμα καθιστώντας το ένα δεύτερο χρήσιμο δείκτη, που όμως δεν είναι ειδικός για αυτόν τον καρκίνο.

Προσδιορισμός καλσιτονίνης και CEA πρέπει να γίνεται προ της χειρουργικής επεμβάσεως για μυελοειδές καρκίνωμα και περιοδικά κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν υψηλά σε ασθενείς με επιμένοντες όγκους αλλά επίσης και σε μερικούς ασθενείς που φαινομενικά έχουν θεραπευτεί. Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα της καλσιτονίνης ή του CEA αποτελούν την καλύτερη ένδειξη για υποτροπή.

Επειδή τα 2/3 των μυελοειδών καρκινωμάτων είναι οικογενή ή MEN τύπου 2, αδέρφια και παιδιά των ασθενών θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο για ανίχνευση μεταλλάξεων του πρωτοογκογονιδίου RET.

Γ. Απεικόνιση: Υπερηχογράφημα τραχήλου είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό του μεγέθους και της θέσης της κακοήθειας, καθώς και των μεταστάσεων στον τράχηλο. Μεταστάσεις στα οστά και σε μαλακούς ιστούς που προσλαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο φαίνονται σε σπινθηρογράφημα, ενώ είναι πιθανόν να φανούν και σε απλή ακτινογραφία θώρακος ή σε αξονική τομογραφία (CT). Το μυελοειδές καρκίνωμα στο θυρεοειδή, στους λεμφαδένες και στο ήπαρ μπορεί να αβεστοποιηθεί, ενώ σε μεταστάσεις στον πνεύμονα αυτό σπάνια συμβαίνει. Οι μεταστάσεις μπορούν να ανιχνευθούν με PET (positron emission tomography) ή MRI.

Διαφορική διάγνωση

Η λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτις, η πολυοζώδης βρογχοκήλη και οι κολλοειδείς όζοι μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από τον καρκίνο με FNA. Παρόλα αυτά η FNA δεν μπορεί να διακρίνει καλώς θηλακιώδες αδένωμα από θυλακιώδες καρκίνωμα. Γενικά, σε τέτοιες «ύποπτες» περιπτώσεις, ο κίνδυνος της κακοήθειας είναι περίπου 20%-μεγαλύτερος σε σταθερούς όγκους, διαμέτρου πάνω από 4cm. Ο κίνδυνος της κακοήθειας είναι 5% σε ηλικιωμένους ασθενείς, για όζους διαμέτρου <4cm αλλά με «ύποπτη» κυτταρολογικά εξέταση.

Νευροενδοκρινείς όγκοι μπορούν να δώσουν μεταστάσεις στο θυρεοειδή και είναι δυνατόν να συγχέονται με μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς.

Ψευδώς-θετικά σπινθηρογραφήματα με ¹³¹I είναι συχνά σε φυσιολογικό υπόλειμμα θυρεοειδικού ιστού και έχουν επίσης αναφερθεί σε εκκολπωμάτωση Zenker, ωθήκες, πλευροπνευμονική κύστη, γαστρική στάση και σωματικά εκκρίματα μολυσμένα με ¹³¹I. Ψευδώς αρνητικά σπινθηρογραφήματα με ¹³¹I είναι συχνά σε πρώιμες μεταστάσεις διαφοροποιημένων όγκων θυρεοειδούς αλλά παρατηρούνται επίσης και σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, συμπεριλαμβανομένου και του 14% των οστικών μεταστάσεων.

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου. Διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδούς μπορούν να δώσουν εγγύς ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ένα τρίτο των μυελοειδών καρκινωμάτων εκκρίνουν σεροτονίνη και προσταγλαδίνες, προκαλώντας εξάψεις και διάρροια και είναι δυνατόν να επιπλέκονται από συνύπαρξη φαιοχρωμοκυτώματος ή υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι επιπλοκές ενός ριζικού χειρουργικού καθαρισμού του τραχήλου συχνά περιλαμβάνουν μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό και λιγότερο συχνά, παράλυση της φωνητικής χορδής. Μόνιμος υποθυρεοειδισμός αναμένεται και θα πρέπει πάντα να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Θεραπευτική αντιμετώπιση διαφοροποιημένων καρκίνων του θυρεοειδούς

A. Χειρουργική θεραπεία: Χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής σε καρκίνο θυρεοειδούς. Υπερηχογράφημα τραχήλου είναι χρήσιμο προεγχειρητικά και για την παρακολούθηση. Έμπειροι χειρουργοί μπορούν να πραγματοποιήσουν σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή-neo total με ποσοστό σοβαρών επιπλοκών μικρότερο του 1% (υποπαραθυρεοειδισμός ή βλάβη λαρυγγικού νεύρου). Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει μέχρι 11% επίπτωση μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού μετά ολική θυρεοειδεκτομή.

Μετά τη θυρεοειδεκτομή οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται μέχρι να ανανήψουν πλήρως. Αυτό απαιτεί τουλάχιστον μία διανυκτέρευση στο νοσοκομείο λόγω του ότι μπορεί να συμβούν όψιμη αιμορραγία, προβλήματα από τις αεροφόρους οδούς και τετανία.

Η επίπτωση του υποπαραθυρεοειδισμού μπορεί να μειωθεί εάν οι αφαιρεθέντες παραθυρεοειδείς επανεμφυτευθούν αμέσως στους τραχηλικούς μυς. Το πλεονέκτημα της σχεδόν ολικής θυρεοειδεκτομής σε

διαφοροποιημένο καρκίνωμα είναι ότι είναι πολύ πιθανότερο να αφαιρεθούν οι πολλαπλές εστίες του καρκίνου και ότι παραμένει λιγότερος φυσιολογικός ιστός για να ανταγωνισθεί με τον καρκίνο για το ^{131}I που χορηγείται, αργότερα, για σπινθηρογραφήματα ή για θεραπεία. Υπολική θυρεοειδεκτομή είναι αποδεκτή για ενήλικους κάτω των 45 ετών που έχουν ένα μόνο μικρό όζο (διαμέτρου $\leq 1\text{cm}$). Καθαρισμός των μυών του τραχήλου συνήθως αποφεύγεται σε διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο. Αμέσως μετά την εγχείρηση χορηγείται θυροξίνη σε δόσεις 0,05–0,1 mg/ημέρα. Σε διαφοροποιημένο καρκίνο η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται ώστε τα επίπεδα της TSH να διατηρούνται ελαφρώς κατεσταλμένα κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση.

Περίπου 2–4 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση, πραγματοποιείται ολόσωμο σπινθηρογράφημα ^{131}I . Η θυροξίνη διακόπτεται για 6 εβδομάδες πριν από το σπινθηρογράφημα και επομένως προκαλείται υποθυρεοειδισμός, με αποτέλεσμα η TSH να αυξάνεται και να διεγείρει την πρόσληψη ιωδίου και την απελευθέρωση θυρεοσφαιρίνης από τον υπολειπόμενο όγκο ή το φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό. Τροφές που περιέχουν ιώδιο και σκιαγραφικά υλικά θα πρέπει να αποφεύγονται.

Β. Φαρμακευτική αγωγή: Ενέσεις α- θυρεοτροπίνης διεγείρουν την πρόσληψη ^{131}I από τον καρκίνο ή από το θυρεοειδικό υπόλειμμα. Η κάθε δόση είναι 0,9mg και ενίεται IM στο γλουτό (όχι ενδοφλέβια) κάθε 24 ώρες όταν χορηγούνται 2 δόσεις ή κάθε 72 ώρες όταν χορηγούνται 3 δόσεις. Το ραδιενεργό ιώδιο χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία ένεση της θυρεοτροπίνης και 72 ώρες μετά (την τελευταία ένεση) πραγματοποιείται ολόσωμο σπινθηρογράφημα και προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης στο αίμα. Ανεπιθύμητες ενέργειες της θυρεοτροπίνης περιλαμβάνουν ναυτία (11%) και κεφαλαλγία (7%). Υπερθυρεοειδισμός μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με σημαντικές μεταστάσεις ή υπόλειμμα θυρεοειδούς. Η θυρεοτροπίνη έχει προκαλέσει επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας στο 7% των ασθενών με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος μετά τη χορήγηση θυρεοτροπίνης και των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης (Tg) αποκαλύπτει θυρεοειδικό υπόλειμμα ή καρκίνο με ευαισθησία 94% (3 χορηγήσεις) ή 84% (2 χορηγήσεις). Η παρουσία αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων καθιστά τον προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης (Tg) μη ερμηνεύσιμο. Η χορήγηση θυρεοτροπίνης δεν διεγείρει την πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου αρκετά ώστε να επιτρέπει τη θεραπευτική καταστροφή του καρκίνου του θυρεοειδούς με ^{131}I .

Η διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών, μαζί με το σπινθηρογράφημα (^{131}I) και τη μέτρηση της Tg, κατά τον προκαλούμενο υποθυρεοειδισμό, παραμένουν τα πιο ευαίσθητα μέσα προσδιορισμού της θέσης και της έκτασης του διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου. Τα σπινθηρογραφήματα μετά τη χορήγηση TRH και ο προσδιορισμός της Tg είναι χρήσιμα σε μερικούς ασθενείς που δεν έχουν αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα και έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο μεταστάσεων ή που αρνούνται να διακόψουν τη θυροξίνη λόγω της δυσανεξίας που προκαλεί ο υποθυρεοειδισμός.

Γ. Ραδιενεργό ιώδιο: Ιωδιούχο νάτριο ^{131}I , 30–50 mCi χορηγείται αρχικά σε ασθενείς με θηλώδες ή θυλακίωδες καρκίνωμα διαμέτρου $\geq 1,5\text{cm}$ και επίσης σε ασθενείς που έχουν σταθερά υψηλή πρόσληψη ^{131}I από το θυρεοειδή. Σε ασθενείς με εξωθυρεοειδική πρόσληψη από μεταστάσεις χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις, 100–200mCi, στο νοσοκομείο. Ένα νέο ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ^{131}I μερικές ημέρες αργότερα θα ανιχνεύσει τυχόν μεταστάσεις που δεν εμφανίστηκαν σε σπινθηρογραφήματα προ της θεραπείας.

Δόσεις ^{131}I μεγαλύτερες των 100mCi, για καταστροφή του όγκου, μπορούν να προκαλέσουν σιαλαδενίτιδα, γαστρίτιδα και παροδική ολιγοσπερμία. Συνολικές δόσεις ^{131}I πάνω από 500mCi μπορούν να προκαλέσουν ανικανότητα, πανκυτταροπενία (4%) και λευχαιμία (0,3%).

Δ. Εξωτερική ακτινοθεραπεία: Εξωτερική ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει σε οστικές μεταστάσεις. Μεταστάσεις στον εγκέφαλο συνήθως δεν απαντούν στο ^{131}I και αφαιρούνται ή αντιμετωπίζονται καλύτερα με γ-knife.

Ε. Παρακολούθηση: Ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς παρακολουθούνται κλινικά με ψηλάφηση του τραχήλου, φυσική εξέταση και ακτινογραφία θώρακος και ελέγχονται για συμπτώματα θυρεοτοξικωσης που θα μπορούσαν να δείχνουν λειτουργικές μεταστάσεις. Στους ασθενείς, 6-12 μήνες μετεγχειρητικά, γίνεται εκ νέου ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ^{131}I και μέτρηση της Tg σε κατάσταση υποθυρεοειδισμού. Με το συνδυασμό αυτό η ευαισθησία διάγνωσης των μεταστάσεων φθάνει το 95%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θυροξίνη η ευαισθησία της θυρεοσφαιρίνης φθάνει το 62%.

Σπινθηρογραφήματα με θάλλιο-201 (^{201}Tl) ίσως είναι χρήσιμα για τη διάγνωση μεταστάσεων διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς, όταν το σπινθηρογράφημα με ^{131}I είναι φυσιολογικό αλλά η Tg αυξημένη. Η MRI ή το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμα στη διάγνωση υπολείμματος όγκου μετά την εγχείρηση. Ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα θα πρέπει να έχουν τουλάχιστον 2 συνεχή αρνητικά σπινθηρογραφήματα πριν θεωρηθούν σε ύφεση. Επιπλέον, σπινθηρογραφήματα μπορεί να απαιτούνται σε πιο επιθετικούς καρκίνους, προηγούμενες μεταστάσεις, αυξημένα επίπεδα Tg ή άλλη ένδειξη μεταστάσεων.

Θεραπευτική αντιμετώπιση άλλων καρκίνων του θυρεοειδούς

Ασθενείς με αναπλαστικό καρκίνωμα αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση και ακτινοβολία. Τα λεμφώματα του θυρεοειδούς αντιμετωπίζονται καλύτερα με εξωτερική ακτινοθεραπεία. Σε εκτεταμένο λέμφωμα προστίθεται και χημειοθεραπεία.

Το μυελοειδές καρκίνωμα αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Συχνά απαιτούνται επανειλημμένοι χειρουργικοί καθαρισμοί του τραχήλου. Σε ασθενείς που έχουν μεταλλάξεις στο πρωτοογκογονίδιο RET συνιστάται να υποβάλλονται προφυλακτικά σε ολική θυρεοειδεκτομή, με ιδανική ηλικία τα 6 έτη. Αυτός ο καρκίνος δεν προσλαμβάνει ^{131}I .

Το αναπλαστικό καρκίνωμα επίσης αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Δεν προσλαμβάνει ^{131}I .

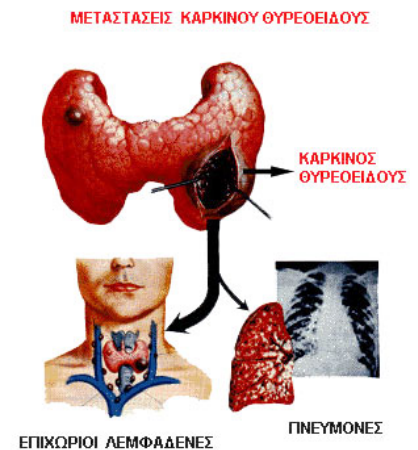
Πρόγνωση

Η πρόγνωση για το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (θηλώδες και θυλακιώδες) είναι γενικά άριστη, ιδιαίτερα σε ασθενείς κάτω των 45 ετών. Ασθενείς με θυλακιώδες καρκίνωμα έχουν θνητότητα περίπου 3,4 φορές υψηλότερη από ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα. Η παραλλαγή του θυλακιώδες καρκινώματος με κύτταρα Hurthle είναι πιο επιθετική. Ασθενείς με πρωτογενείς όγκους διαμέτρου > 1cm, στους οποίους γίνεται περιορισμένη θυρεοειδική αφαίρεση, (υφολική θυρεοειδεκτομή ή λοβεκτομή) έχουν 2,2 φορές μεγαλύτερη θνητότητα από εκείνους στους οποίους έχει γίνει ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή. Ασθενείς που έλαβαν ¹³¹I θεραπευτικά παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα η οποία αυξάνεται 2 φορές σε 10 χρόνια και 3 φορές σε 25 χρόνια (έναντι εκείνων που έλαβαν ¹³¹I θεραπευτικά). Ο κίνδυνος υποτροπής του καρκίνου είναι 2 φορές μεγαλύτερος στους άνδρες από τις γυναίκες και 1,7 φορές μεγαλύτερος σε πολυεστιακούς παρά μονοεστιακούς όγκους.

Το μυελοειδές καρκίνωμα έχει ποικίλη πρόγνωση. Ασθενείς με σποραδική νόσο ήδη κατά τη διάγνωση έχουν και διηθημένους λεμφαδένες, ενώ απομεμακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να μην γίνουν γνωστές επί έτη. Η 5ετής επιβίωση είναι 82% και δεκαετής επιβίωση 69%. Οικογενείς περιπτώσεις ή περιπτώσεις συνδυασμένες με MEN 2a είναι λιγότερο επιθετικές. Η 10ετής επιβίωση είναι μεγαλύτερη, εν μέρει λόγω της έγκαιρης διάγνωσης. Γυναίκες με μυελοειδές καρκίνωμα που είναι πάνω από 40 ετών, έχουν επίσης καλύτερη πρόγνωση. Η θνητότητα αυξάνεται περίπου 4,5 φορές όταν ο πρωτογενής όγκος ή οι μεταστάσεις δίνουν θετική χρώση για το αντιγόνο M-1. Αντίθετα, όγκοι έντονα θετικοί για καλσιτονίνη, σε χρώση με ανοσουπεροξειδάση, έχουν μακρύτερη επιβίωση ακόμα και σε παρουσία σημαντικών μεταστάσεων.

Το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχει επιβίωση περίπου 10% σε 1 έτος και περίπου 5% σε 5 έτη. Ασθενείς με απόλυτη εντόπιση του όγκου στην MRI έχουν καλύτερη πρόγνωση.

Θυρεοειδικά μη-Hodgkin λεμφώματα έχουν εξαιρετική πρόγνωση όταν αντιμετωπίζονται με ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία. Ασθενείς με τοπικά περιορισμένο λέμφωμα έχουν σχεδόν 100% 5ετή επιβίωση. Ασθενείς με εξωθυρεοειδική νόσο έχουν σε ποσοστό 63% 5ετή επιβίωση. Παρόλα αυτά η πρόγνωση είναι καλύτερη για εκείνους που έχουν λέμφωμα τύπου MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Ασθενείς με συριγμό, πόνο, παράλυση λαρυγγικού νεύρου ή μεσοστερνική επέκταση συνήθως έχουν πολύ χειρότερη πρόγνωση (2).



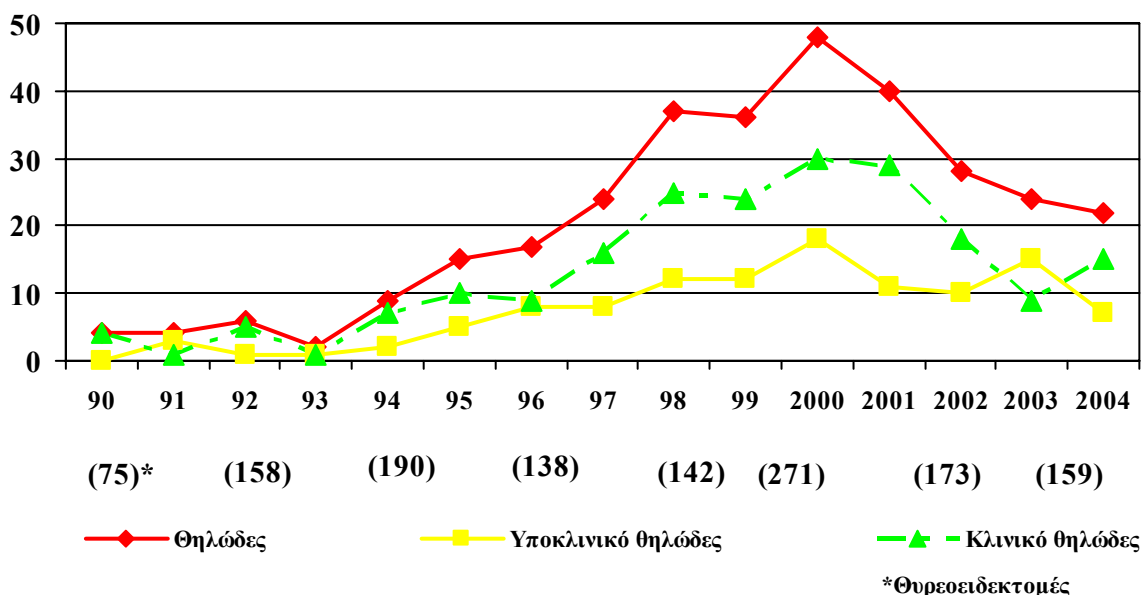
5.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΡΗΤΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η έρευνα της αυξανόμενης επίπτωσης του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς όπως βρέθηκε σε αντιπροσωπευτικά δείγματα ολικών θυρεοειδεκτομών και η ενδεχόμενη συσχέτιση του με αιτιολογικούς παράγοντες (140).

Έγινε μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή από το 1990 έως το 2004, στο Τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Την έρευνα την αποτέλεσαν 2.379 ασθενείς. Καρκίνος του θυρεοειδούς επιβεβαιώθηκε σε 354 ασθενείς (14,88%). Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αποτέλεσε τον πιο συχνό τύπο καρκίνου (316 ασθενείς, 89,26%) και χωρίστηκε σε δύο υποτύπους: 1) Υποκλινικά θηλώδη καρκινώματα με μονήρεις ή πολυεστιακούς όγκους διαμέτρου ≤1cm, και 2) Κλινικά θηλώδη καρκινώματα με διάμετρο όγκου >1cm. Βρέθηκαν 203 ασθενείς με τον κλινικό υπότυπο (64,24%) και 113 ασθενείς (35,76%) με τον υποκλινικό υπότυπο. Αυξανόμενη επίπτωση του θηλώδους καρκινώματος σημειώθηκε μετά το 1995, τόσο στον κλινικό όσο και στον υποκλινικό υπότυπο, φθάνοντας τη μέγιστη συχνότητα το έτος 2000. Μετά το έτος 2000 παρατηρήθηκε μια πτωτική τάση και μετά υπήρξε μια σταθεροποίηση (140).

Συχνότητα του θηλώδους καρκινώματος από το 1990 έως το 2004.

Έτος	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	Σύνολο
Θηλώδες (σύνολο)	4	4	6	2	9	15	17	24	37	36	48	40	28	24	22	316
Υποκλινικό	--	3	1	1	2	5	8	8	12	12	18	11	10	15	17	113
Κλινικό	4	1	5	1	1	7	10	9	16	25	24	30	29	18	15	203
Θυρεοειδεκτομές	75	172	158	134	190	142	138	163	142	119	271	199	173	144	159	2379



Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί η σχέση μεταξύ της ραδιενεργούς ακτινοβολίας και της ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς και συγκεκριμένα του θηλώδους καρκινώματος. Στην Κρήτη, η ραδιενεργός μόλυνση μπορεί να συσχετιστεί με τα ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά βροχοπτώσης που ακολούθησαν την περίοδο του ατυχήματος στο πυρηνικό εργοστάσιο του Τσερνομπίλ τον Απρίλιο του 1986, που ήταν 2,54 φορές μεγαλύτερα από το μέσο όρο των τελευταίων 50 ετών. Επιπλέον μπορεί να συσχετισθεί και με το «φαινόμενο της κόκκινης βροχής» που δημιουργείται από νέφη σκόνης προερχόμενα από τη Βόρειο Αφρική, τα οποία έχει τεκμηριωθεί ότι μεταφέρουν ραδιενεργά σωματίδια από το ατύχημα του Τσερνομπίλ (140).

Η αυξανόμενη επίπτωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς δεν μπορεί να αποδοθεί σε διαιτητικές συνήθειες ή σε αυξημένη διαγνωστική και θεραπευτική δραστηριότητα. Φαίνεται να σχετίζεται με την αυξανόμενη ακτινοβολία και πιθανά σχετίζεται και με την καταστροφή του Τσερνομπίλ (140).

5.3. ΕΝΔΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΟΖΩΔΗΣ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ

Κύρια σημεία για την διάγνωση

- Συχνή σε περιοχές με πτωχή διατροφή σε ιώδιο (π.χ Κρήτη).
- Υψηλή συχνότητα συγγενούς υποθυρεοειδισμού και κρετινισμού.
- Η βρογχοκήλη μπορεί να γίνει πολυοζώδης και να αυξηθεί πολύ σε μέγεθος.
- Οι περισσότεροι ασθενείς με ενδημική βρογχοκήλη είναι ευθυρεοειδικοί, αλλά μερικοί είναι υποθυρεοειδικοί ή υπερθυρεοειδικοί.
- Στον συγγενή υπερθυρεοειδισμό υπάρχουν μικρές ή μεγάλες διαταραχές, γνωστικές και ακοής.

Γενικά στοιχεία

Περίπου 12% του πληθυσμού, παγκοσμίως, έχει βρογχοκήλη. Από αυτούς, περίπου 75% είναι άτομα που κατοικούν σε ιωδοπενικές περιοχές. Τέτοιες περιοχές υπάρχουν σε 115 χώρες, κυρίως σε υπό ανάπτυξη περιοχές, αλλά επίσης και στην Ευρώπη. Στο Pescoragano, στην Ιταλία, περίπου 60% των ενηλίκων έχουν βρογχοκήλη. Υπερθυρεοειδισμός (παρόν ή παρελθόν) βρέθηκε στο 2,9%, ενώ υποθυρεοειδισμός ήταν εμφανής στο 0,2% και υποκλινικός στο 3,8%. Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς ήταν μικρότερη από 0,1%. Σε ιωδοπενικές περιοχές εμφανίζεται πλήρης κρετινισμός σε ποσοστό 0,5% αλλά το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο όταν πρόκειται για λιγότερο έντονες εκδηλώσεις του συγγενούς υποθυρεοειδισμού (π.χ. κώφωση, χαμηλό ανάστημα, νοητικές διαταραχές). Το IQ (intelligence quotients) των κατοίκων σε ιωδοπενικές περιοχές είναι περίπου 13 βαθμούς χαμηλότερο από το αναμενόμενο. Παρόλο που η έλλειψη ιωδίου είναι η πιο κοινή αιτία της ενδημικής βρογχοκήλης, μερικές φορές (π.χ. σόργον, κεχρί, καλαμπόκι, ταπιόκα) και υδατικές μολύνσεις μπορούν να προκαλέσουν βρογχοκήλη ή να επιβαρύνουν μια ιωδοπενική βρογχοκήλη. Μερικά άτομα που έχουν μερική διαταραχή θυρεοειδικών ενζύμων, συγγενώς, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βρογχοκήλη.

Κλινικά ευρήματα

A. Συμπτώματα και σημεία: Η ενδημική βρογχοκήλη μπορεί να γίνει πολυζώδης και να αυξηθεί πολύ σε μέγεθος. Αύξηση συμβαίνει κυρίως κατά την κύηση και μπορεί να προκαλέσει πιεστικά φαινόμενα.

Οπισθοστερνικοί θυρεοειδείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί αλλά μπορούν να προκαλέσουν πίεση τραχείας, αναπνευστική δυσχέρεια και ανεπάρκεια, δυσφαγία, σύνδρομο άνω κοίλης, αιμορραγία από οισοφαγικούς κισσούς, παραλύσεις από το φρενικό ή το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο ή σύνδρομο Horner. Εγκεφαλική ισχαιμία και εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να προκληθούν από αρτηριακή πίεση ή σύνδρομο υποκλοπής των θυρεοειδικών και τραχηλικών αρτηριών. Οπισθοστερνική βρογχοκήλη μπορεί, σπάνια, να προκαλέσει υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή υγρού. Η επίπτωση κακοήθειας είναι μικρότερη από 1%.

Μερικοί ασθενείς με ενδημική βρογχοκήλη μπορούν να καταλήξουν υποθυρεοειδικοί. Άλλοι μπορεί να εμφανίσουν θυρεοτοξίκωση, καθώς η βρογχοκήλη αυξάνεται και αυτονομείται, ιδιαίτερα αν προστίθεται ιώδιο στη διαίτα.

B. Εργαστηριακά ευρήματα: Η θυροξίνη στον ορό είναι συνήθως φυσιολογική. Η TSH είναι γενικά φυσιολογική. Η TSH μειώνεται σε υπερθυρεοειδισμό, στην περίπτωση που η πολυζώδης βρογχοκήλη αυτονομηθεί λόγω παρουσίας ικανοποιητικών ποσοτήτων ιωδίου για τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών. Η TSH αυξάνει σε υποθυρεοειδισμό. Η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου είναι συνήθως αυξημένη αλλά μπορεί να είναι φυσιολογική εάν η λαμβανόμενη ποσότητα ιωδίου έχει αυξηθεί. Τα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων είναι συνήθως είτε μη ανιχνεύσιμα είτε πολύ χαμηλά. Η θυρεοσφαιρίνη είναι συχνά αυξημένη.

Διαφορική διάγνωση

Η ενδημική βρογχοκήλη πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από όλες τις άλλες μορφές οζώδους βρογχοκήλης που μπορεί να συνυπάρχουν σε μια ενδημική περιοχή.

Πρόληψη

Εμπλουτισμός με ιώδιο άρχισε στην Ελβετία το 1922, αρχικά προσθέτοντας 5mg ιωδιούχου καλίου/kg άλατος, και αυξάνοντας το προοδευτικά μέχρι τα σημερινά επίπεδα των 20mg/kg άλατος. Το ιωδιωμένο άλας έχει σημαντικά μειώσει την επίπτωση της ενδημικής βρογχοκήλης. Δυστυχώς, πολλές ιωδοπενικές χώρες έχουν ανεπαρκή προγράμματα για εμπλουτισμό με ιώδιο. Οι μικρότερες διαιτητικές απαντήσεις για ιώδιο είναι περίπου 75μg ημερησίως, με ιδανική πρόσληψη τα 125–300 μg/ημέρα. Η επάρκεια ιωδίου ελέγχεται με μέτρηση της απέκκρισης του ιωδίου στα ούρα με στόχο ποσά πάνω από 10μg/dl.

Η έναρξη εμπλουτισμού με ιώδιο σε μία περιοχή προκαλεί αυξημένη πυκνότητα υπερθυρεοειδισμού κατά τον πρώτο χρόνο και ακολουθείται από σημαντικά μειωμένα ποσοστά τοξικής οζώδους βρογχοκήλης και νόσου Graves, στη συνέχεια.

Θεραπεία

Η προσθήκη ιωδιούχου καλίου στο επιτραπέζιο άλας μειώνει σημαντικά τη συχνότητα της ενδημικής βρογχοκήλης και του κρετινισμού αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική στο να μειώσει υπάρχουσα βρογχοκήλη. Διαιτητικός εμπλουτισμός με ιώδιο αυξάνει τον κίνδυνο αυτοάνοσης δυσλειτουργίας του θυρεοειδισμού, υπερθυρεοειδισμού ή θυρεοτοξίκωσης. Χορήγηση της θυροξίνης μπορεί να μειώσει το μέγεθος της βρογχοκήλης και να μειώσει και τον κίνδυνο περαιτέρω αύξησης, αλλά η θεραπεία αυτή ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς με αυτόνομους όζους σε έδαφος πολυζώδους βρογχοκήλης. Επομένως, καταστολή με θυροξίνη δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ήδη κατεσταλμένη TSH.

Ενήλικοι με μεγάλη πολυζώδη βρογχοκήλη πιθανόν να χρειάζεται θυρεοειδεκτομή για αισθητικούς λόγους, πιεστικά συμπτώματα ή θυρεοτοξίκωση. Μετά από μερική θυρεοειδεκτομή σε περιοχές ιωδοπενικής ενδημικής βρογχοκήλης και η ολική θυρεοειδεκτομή, όταν υπάρχει ένδειξη, είναι προτιμητέα. Μερικοί ασθενείς στους οποίους η χειρουργική επέμβαση είναι επικίνδυνη μπορούν να αντιμετωπιστούν με ¹³¹I, όταν πρόκειται για μεγάλες πολυζώδεις βρογχοκήλες που προκαλούν πιεστικά φαινόμενα. Τέτοιοι ασθενείς είναι δυνατόν, σπάνια, να αναπτύξουν νόσο Graves σε 3-10 μήνες μετά την αγωγή (2).

5.4. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΥΞΟΙΔΗΜΑ

Κύρια σημεία για την διάγνωση

- Αδυναμία, κόπωση, δυσανεξία ψύχους, δυσκοιλιότητα, μεταβολές βάρους, κατάθλιψη, μηνορραγία, βράγχος φωνής.
- Ξηρό δέρμα, βραχυκαρδία, καθυστερημένη αντίδραση τενοντίων αντανάκλασεων.
- Αναιμία, υπονατριαιμία.
- T₃ και πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου συνήθως χαμηλή.
- TSH αυξημένη σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό.



Γενικά στοιχεία

Η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να επηρεάσει σχεδόν όλες τις σωματικές λειτουργίες. Ο βαθμός της βαρύτητας κυμαίνεται από ήπιο και μη αναγνωρίσιμο υποθυρεοειδισμό μέχρι έντονο μυξοίδημα. Η κατακράτηση υγρών που παρατηρείται στο μυξοίδημα προκαλείται από τη συσσώρευση υδρόφιλων βλεννοπολυσακχαριδών στο διάμεσο ιστό, γεγονός που οδηγεί στο λεμφοίδημα. Η υπονατριαιμία οφείλεται στην διαταραχή της επαναρρόρησης του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάρια λόγω μείωσης της Na⁺-K⁺ ATPάσης. Οι κυτταρικές πρωτεΐνες επίσης επηρεάζονται στο μυξοίδημα.

Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή νόσο του θυρεοειδούς ή έλλειψη της υποφυσιακής TSH. Έντονος υποθυρεοειδισμός, π.χ. μυξοίδημα και κρετινισμός αναγνωρίζεται εύκολα με μόνη την κλινική εικόνα, αλλά ήπιος υποθυρεοειδισμός, χωρίς έλεγχο, συχνά διαφεύγει (π.χ. TSH ορού).

Βρογχοκήλη υπάρχει συχνά όταν ο υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto, έλλειψη ιωδίου, γενετική έλλειψη θυρεοειδικών ενζύμων, βρογχοκηλογόνα φάρμακα (λίθιο, ιωδιούχα, προπυλθειουρακίλη ή μεθιμαζόλη, φαινυλβουταζόλη, σουλφοναμίδες, αμιωραδόνη, ιντερφερόνη-α, ιντερλευκίνη-2), βρογχοκηλογόνες τροφές σε ιωδιοπενικές περιοχές (π.χ. κουνουπίδια, ταπίοκα), ή σπάνια σε περιφερική αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες ή σε διηθητικές νόσους (π.χ. καρκίνο ή σαρκοείδωση). Στην υποξεία (de Quervain) ιογενή θυρεοειδίτιδα, μετά την αρχική φάση του υπερθυρεοειδισμού, παρατηρείται μια φάση υποθυρεοειδισμού.

Βρογχοκήλη συνήθως δεν υπάρχει όταν ο υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε: έλλειψη υποφυσιακής έκκρισης TSH, χειρουργική αφαίρεση του αδένου ή καταστροφή του θυρεοειδούς μετά από ακτινοβολία ή ¹³¹I. Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να είναι ιδιοπαθής.

Η αμιωδαρόνη, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο, προκαλεί κλινικά σημαντικό υποθυρεοειδισμό σε περίπου 8% των ασθενών. Τα επίπεδα της T₄ είναι φυσιολογικά ή χαμηλά και της TSH αυξημένα, συνήθως πάνω από 20 ng/dL. Το 17% των ασθενών παρουσιάζουν ηπιότερη αύξηση της TSH και είναι ασυμπτωματικοί. Χαμηλές δόσεις αμιωδαρόνης είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό. Καρδιαγγειακοί ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό οφειλόμενο στην αμιωδαρόνη αντιμετωπίζονται με θυροξίνη, σε επαρκείς δόσεις, ώστε να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα. Ασθενείς με υψηλή πρόσληψη ιωδίου από διάφορες πηγές είναι επίσης δυνατόν να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό, ειδικότερα εάν υπάρχει και λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα.

Θεραπεία με ιντερφερόνη-α προκαλεί δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (συνήθως υποθυρεοειδισμό, μερικές φορές υπερθυρεοειδισμό) σε ποσοστό 6%. Αυτόματη ίαση συμβαίνει σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις όταν διακόπτεται η ιντερφερόνη-α.

Κλινικά ευρήματα

Αυτά είναι δυνατόν να ποικίλλουν, από την πλήρη εικόνα μυξοιδήματος μέχρι τις ήπιες καταστάσεις υποθυρεοειδισμού, οι οποίες είναι πολύ πιο συχνές.

A. Συμπτώματα και σημεία:

1. Πρώιμα—Συχνά συμπτώματα είναι: κόπωση, λήθαργος, αδυναμία, αρθραλγίες ή μυαλγίες, μυϊκές κράμπες, δυσανεξία ψύχους, δυσκοιλιότητα, ξηροδερμία, κεφαλαλγία και μηνορραγία. Τα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι λίγα ή να λείπουν. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν, λεπτά εύθραυστα νύχια, λεπτόνη τριχών, ωχρότητα και πτωχή σπαργή των βλεννογόνων. Συχνά παρατηρείται καθυστέρηση των τενοντίων αντανάκλαστικών.

2. Όψιμα—Τα συμπτώματα, τα οποία ποικίλλουν, περιλαμβάνουν βραδύτητα ομιλίας, υποιδρωσία, δυσκοιλιότητα, περιφερικό οίδημα, ωχρότητα, βράγχος φωνής, μειωμένη αίσθηση γεύσης και όσφρησης, μυϊκές κράμπες, άλγη, δύσπνοια, μεταβολές βάρους (συνήθως αύξηση, αλλά και απώλεια βάρους δεν είναι σπάνια) και μειωμένη ακουστική οξύτητα. Μερικές γυναίκες έχουν αμηνόρροια, ενώ άλλες έχουν μηνορραγία. Γαλακτόρροια μπορεί επίσης να εμφανιστεί. Τα φυσικά ευρήματα περιλαμβάνουν βρογχοκήλη, οίδημα προσώπου και βλεφάρων, τυπικό κωφωπαιμικό δέρμα, λεπτόνη του έξω ημίσεος των φρυδιών, πάχυνση της γλώσσας, οίδημα στο οποίο μένει εντύπωμα και συλλογή πλευριτικού, περιτοναϊκού και περικαρδιακού υγρού καθώς και στις αρθρώσεις. Αύξηση του μεγέθους της καρδιάς («μυξοιδηματική καρδιά») οφείλεται συχνά σε περικαρδιακή συλλογή. Ο καρδιακός ρυθμός είναι αργός. Η αρτηριακή πίεση είναι πιο συχνά φυσιολογική παρά χαμηλή, ενώ είναι δυνατόν να εμφανισθεί και αναστρέψιμη διαστολική υπέρταση. Μπορεί να υπάρχει υποθερμία. Σε μακροχρόνιο υποθυρεοειδισμό μπορεί να βρεθεί αύξηση του τουρκικού επιπίου λόγω υπερπλασίας των

κυττάρων που εκκρίνουν TSH, η οποία υποχωρεί μετά τη θεραπεία με θυροειδικές ορμόνες. Ο υποθυρεοειδισμός σπάνια προκαλεί πραγματική παχυσαρκία.

Β. Εργαστηριακά ευρήματα: Η FT₄ μπορεί να είναι χαμηλή ή στα κατώτερα φυσιολογικά. Η TSH αυξάνεται σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό αλλά είναι χαμηλή ή φυσιολογική σε υποφυσιακή ανεπάρκεια. Άλλα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα που μπορεί να βρεθούν: αυξημένη χοληστερίνη, ηπατικά ένζυμα και κινάση της κρεατινίνης, αυξημένη προλακτίνη, υπονατρίαμια, υπογλυκαιμία και αναιμία (φυσιολογικός ή αυξημένος MCV). Οι τίτλοι αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης και της θυρεοσφαιρίνης είναι υψηλοί σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Η T₃ δεν είναι καλός δείκτης για τον υποθυρεοειδισμό.

Διαφορική διάγνωση

Ο υποθυρεοειδισμός πρέπει να τίθεται ως πιθανή διάγνωση σε καταστάσεις ανεξήγητων εμμηνορρυσιακών διαταραχών, μυαλγιών, δυσκοιλιότητας, μεταβολής βάρους, υπερλιπιδαιμίας και αναιμίας. Το μυξοίδημα μπαίνει στη διαφορική διάγνωση άγνωστης αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας που δεν απαντάει σε δακτυλίτιδα ή σε διουρητικά και σε άγνωστης αιτιολογίας ασκίτη. Οι μυξοιδηματικές συλλογές υγρών έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Η παχιά γλώσσα μπορεί να συγγέεται με αυτήν που παρατηρείται σε αμυλοείδωση. Κακοήθης αναιμία μπορεί να τεθεί στη διαφορική διάγνωση λόγω της ωχρότητας και της μακροκυτταρικής αναιμίας που παρατηρούνται στο μυξοίδημα. Οι δύο διαταραχές μπορούν να συνυπάρχουν. Μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης, πρωτοπαθούς ψύχωσης και οργανικών παθήσεων του εγκεφάλου συγγέονται με το μυξοίδημα. Η υπόφυση είναι, συχνά, αρκετά διογκωμένη στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό λόγω της αναστρέψιμης υπερπλασίας των κυττάρων που εκκρίνουν TSH. Η συνυπάρχουσα υπερπρολακτιναμία που παρατηρείται στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να οδηγήσει στην εσφαλμένη διάγνωση ενός υποφυσιακού αδενώματος.

Αρκετοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της T₄ του ορού χωρίς να προκαλέσουν πραγματικό υποθυρεοειδισμό.

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές είναι κυρίως καρδιολογικής φύσεως, και συμβαίνουν ως αποτέλεσμα προχωρημένου σταδίου νόσου των στεφανιαίων και καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από πολύ απότομη έναρξη θεραπείας με θυροειδικές ορμόνες. Σε μακροχρόνιο υποθυρεοειδισμό έχει περιγραφεί μεγάλο κολο. Οργανικές ψυχώσεις με παραληρηματικές διαταραχές μπορούν να εμφανισθούν. Σπάνια, θεραπεία με θυροειδικές ορμόνες μπορεί να επιταχύνει μία επινεφριδική κρίση. Ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί σπάνια αιτία στέρωσης, η οποία μπορεί να αποκατασταθεί με χορήγηση θυροειδικών ορμονών. Κύηση, σε μια γυναίκα με υποθυρεοειδισμό, η οποία λαμβάνει θεραπεία, συχνά καταλήγει σε αποβολή. Από την άλλη πλευρά, εάν ο υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε αυτοάνοση πάθηση, μπορεί να βελτιωθεί κατά την κύηση. Αύξηση του τουρκικού επιπέδου αλλά ακόμα και όγκοι που εκκρίνουν TSH είναι δυνατόν να εμφανισθούν σε περιπτώσεις που δεν έχουν αντιμετωπισθεί θεραπευτικά. Αυτοί οι όγκοι μειώνονται σε μέγεθος μετά την έναρξη της θεραπείας υποκατάστασης.

Μία σπάνια επιπλοκή έντονου υποθυρεοειδισμού είναι ο βαθύς λήθαργος, ο οποίος μερικές φορές καταλήγει σε *μυξοιδηματικό κόμα*, με έντονη υποθερμία, υποαερισμό, υπονατρίαμια, υποξεία, υπερκαπνία και υπόταση. Σπασμοί και παθολογικά σημεία από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυνατό να εμφανισθούν. Μυξοιδηματικό κόμα συχνά προκαλείται από μια υποκείμενη φλεγμονή από μια πάθηση καρδιολογική, αναπνευστική ή του κεντρικού νευρικού συστήματος από έκθεση στο ψύχος και από χρήση φαρμάκων. Εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένες γυναίκες. Η θνητότητα είναι μεγάλη. Οι μυξοιδηματικοί ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στα οπιούχα και είναι δυνατόν να πεθάνουν ακόμα και από μέτριες δόσεις.

Ανθεκτική υπονατρίαμια είναι συχνή σε έντονο μυξοίδημα. Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης έχει παρατηρηθεί, σε μερικούς ασθενείς, αλλά διαταραχή στην επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος από τα νεφρικά σωληνάρια έχει αποδειχθεί σε πολύ περισσότερους.

Θεραπεία

Η λεβοθυροξίνη (θυροξίνη, T₄) είναι η θεραπεία εκλογής. Στον οργανισμό μετατρέπεται μερικώς σε T₃, την πιο ενεργό θυροειδική ορμόνη. Σε ασθενείς που παίρνουν μια ορισμένη ημερήσια δόση λεβοθυροξίνης, τα επίπεδα της T₄ αυξάνονται σημαντικά μέσα σε 1-2 εβδομάδες και φθάνουν στα ανώτερα σχεδόν επίπεδα μέσα σε 3-4 εβδομάδες. Πρέπει να λαμβάνεται καλύτερα το πρωί με νερό, αποφεύγοντας σύγχρονη λήψη τροφής και φαρμάκων που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με την απορρόφηση. Τα ιδιοσκευάσματα λεβοθυροξίνης στις ΗΠΑ φαίνεται να είναι βιοϊσοδύναμα μεταξύ τους, καθώς και με μερικά ουσιαστικά όμοια φάρμακα (generics). Προ της έναρξης της θεραπείας με θυροξίνη, στον υποθυρεοειδικό ασθενή πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον ένας κλινικός έλεγχος για πιθανή επινεφριδική ανεπάρκεια η οποία θα απαιτούσε σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Α. Τυπική έναρξη θεραπείας: Ασθενείς χωρίς στεφανιαία ανεπάρκεια, κάτω των 60 ετών, μπορούν να αρχίσουν με δόσεις λεβοθυροξίνης 50-100 μg per os ημερησίως. Ασθενείς με στεφανιαία ανεπάρκεια ή άνω των 60 ετών αντιμετωπίζονται με μικρές αρχικές δόσεις λεβοθυροξίνης, 25-50 μg ημερησίως, και η δόση μπορεί να αυξάνεται, κατά 25 μg κάθε 1-3 εβδομάδες, μέχρι να γίνει ο ασθενής ευθυρεοειδικός.

Β. Μυξοίδημα: Ασθενείς με έντονο υποθυρεοειδισμό απαιτούν μεγαλύτερες αρχικές δόσεις λεβοθυροξίνης, ειδικότερα επειδή το μυξοίδημα μειώνει την εντερική απορρόφηση της θυροξίνης.

Το *μυξοιδηματικό κόμμα* είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση με μεγάλη θνητότητα πάνω από 50% μέχρι και 80%. Προκαλείται από υποθυρεοειδισμό αλλά συνήθως επιταχύνεται σε οξεία νόσο ή σε τραυματισμό. Οι ασθενείς έχουν εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού και ψυχοδιανοητικές διαταραχές. Η υπονατριαιμία και η υπογλυκαιμία είναι συχνά ευρήματα. Νατριούχος λεβοθυροξίνη 400 μg, χορηγείται ενδοφλεβίως σαν δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 100 μg ενδοφλεβίως την ημέρα. Ασθενείς με υπερκαπνία απαιτούν διασωλήνωση και μηχανική υποστηρικτική αναπνοή. Λοιμώξεις πρέπει να αναζητηθούν και να αντιμετωπισθούν επιθετικά. Ασθενείς ύποπτοι για συνυπάρχουσα επινεφριδική ανεπάρκεια αντιμετωπίζονται με υδροκορτιζόνη, 100mg ενδοφλεβίως, ακολουθούμενη από 25-50mg κάθε 8 ώρες.

Γ. Συντήρηση: Είναι σημαντικό να τονισθεί στον ασθενή ότι η λεβοθυροξίνη πρέπει να συνεχιστεί δια βίου και ότι απαιτούνται τακτικές περιοδικές επανεκτιμήσεις της δοσολογίας. Οι περισσότεροι ασθενείς τελικά χρειάζονται 100-200 μg ημερησίως. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη ιδανική δόση λεβοθυροξίνης· έτσι η δόση κάθε ασθενούς θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική κλινική εκτίμηση. Παρόλο που η TSH ορού μπορεί να βοηθάει στον προσδιορισμό της βέλτιστης δόσης, είναι σημαντικό να μην στηρίζεται κανείς μόνο σε αυτό.

Αυξημένα επίπεδα TSH συνήθως είναι ενδεικτικά υποθεραπείας με λεβοθυροξίνη. Παρόλα αυτά, προ της αύξησης της δόσης της T_4 , θα πρέπει να ερωτάται ο ασθενής σχετικά με τη συμμόρφωση και την ύπαρξη στηθάγχης και να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα: υψηλή TSH σε ασθενή που λαμβάνει συνηθισμένες δόσεις θεραπείας υποκατάστασης με T_4 μπορεί να υποδηλώνουν δυσαπορρόφηση T_4 λόγω σύγχρονης χορήγησης δεσμευτικών ουσιών, ιδιαίτερα παρασκευασμένων σιδήρου, σουκραλφάτης, αντιόξινων που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου, συμπληρώματα ασβεστίου ή γάλακτος σόγιας. Δεσμευτικές ρητίνες χολικών οξέων, όπως η χολεστυραμίνη, μπορούν να δεσμεύσουν την T_4 και να μεταβάλλουν την απορρόφηση ακόμα και αν χορηγούνται 5 ώρες προ της θυροξίνης. Δυσαπορρόφηση της T_4 μπορεί επίσης να συμβεί σε σύνδρομο βραχέος εντέρου. Θεραπεία με ελαιώδες διάλυμα τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου μπορεί να βελτιώσει την απορρόφηση. Μειωμένη απορρόφηση της T_4 μπορεί επίσης να συμβεί από διάρροια κάθε αιτιολογίας ή δυσαπορρόφηση λόγω κοιλιοκάκης, τοπικής εντερίτιδας, ηπατικής νόσου ή ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Τα επίπεδα της TSH μπορεί να αυξάνονται προοδευτικά σε οξεία ψυχική νόσο και κατά τη διάρκεια ανάνηψης από μη θυρεοειδική πάθηση. Οι αυτοάνοσες παθήσεις μπορούν να βρεθούν ψευδώς αυξημένα επίπεδα TSH λόγω αλληλεπίδρασης με τη μέθοδο προσδιορισμού. Υψηλή TSH μπορεί επίσης να οφείλεται σε υποφυσιακούς όγκους που εκκρίνουν TSH.

Κατεσταλμένα επίπεδα TSH $< 0,1\text{mU/L}$ (με ευαίσθητη μέθοδο) πιθανόν να είναι ενδεικτικά υπερδοσολογίας λεβοθυροξίνης. Εάν ένας τέτοιος ασθενής έχει εκδηλώσεις υπερθυρεοειδισμού, η δόση μειώνεται. Παρόλα αυτά, ασθενείς με κατεσταλμένα επίπεδα TSH είναι δυνατόν να μην έχουν συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Σε τέτοιους ασθενείς είναι σημαντικό να διευκρινίζεται εάν πρόκειται για υποφυσιακή ανεπάρκεια ή βαριά μη θυρεοειδική πάθηση που μπορεί να δώσει χαμηλή TSH ορού χωρίς συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Η TSH μπορεί επίσης να κατασταλεί από μερικά φάρμακα, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οπιοειδή, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, και γλυκορτικοειδή σε οξεία χορήγηση. Εάν λείπουν αυτές οι καταστάσεις, σε ένα κλινικά ευθυρεοειδικό ασθενή με χαμηλή TSH, θα πρέπει να χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις λεβοθυροξίνης εκτός εάν υπάρχουν συμπτώματα υποθυρεοειδισμού.

Μερικοί υποθυρεοειδικοί ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοθυροξίνη παραπονούνται για συμπτώματα υποθυρεοειδισμού, ενώ έχουν φυσιολογική ή κατεσταλμένη TSH και φυσιολογικά επίπεδα T_4 . Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν προσεκτικό έλεγχο για άλλη συνυπάρχουσα νόσο, όπως επινεφριδική ανεπάρκεια, υπογοναδισμό, αναιμία ή κατάθλιψη. Εάν τέτοιες καταστάσεις αποκλειστούν ή αντιμετωπισθούν και παρόλα αυτά τα συμπτώματα επιμένουν παρά τη φυσιολογική ή χαμηλή TSH, τα επίπεδα της T_3 (FT_3 σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα per os) μπορούν να βοηθήσουν στη δύσκολη απόφαση για το εάν θα πρέπει να αυξηθεί η δόση της λεβοθυροξίνης. Εάν η T_3 είναι χαμηλή ή στα κατώτερα φυσιολογικά, αυτοί οι ασθενείς πιθανά να ωφεληθούν από προσεκτική αύξηση της δόσης της T_4 , και, εάν επιτευχθεί ένα σαφές κλινικό αποτέλεσμα, τότε συνεχίζονται οι υψηλότερες δόσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση για κολπικές αρρυθμίες και για οστεοπόρωση, παρόλο που τέτοιες επιπλοκές είναι ασυνήθεις σε όσους είναι κλινικά ευθυρεοειδικοί. Η κακουχία την οποία αισθάνονται μερικοί υποθυρεοειδικοί ασθενείς, παρά τη βέλτιστη θεραπεία υποκατάστασης με T_4 , μπορεί να οφείλεται σε παθολογικά χαμηλό λόγο T_3/T_4 σε μερικούς ιστούς. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η προσθήκη T_3 , 12,5μg ημερησίως, στη θεραπεία με T_4 , σε μερικούς ασθενείς προκάλεσε βελτίωση στις γνωσιακές λειτουργίες, στη διάθεση και στα φυσικά συμπτώματα.

Πρόγνωση

Με έγκαιρη αντιμετώπιση λαμβάνουν χώρα εντυπωσιακές μεταβολές στην εμφάνιση και τις εγκεφαλικές λειτουργίες. Επιστροφή στη φυσιολογική κατάσταση είναι συνήθως ο κανόνας, αλλά εάν διακοπεί η θεραπεία θα προκύψουν υποτροπές. Σπάνια, ο ασθενής μπορεί να πεθάνει από τις επιπλοκές του μυξοιδηματικού κόμματος. Γενικά, η απάντηση στη θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες είναι πολύ ικανοποιητική. Ο υποθυρεοειδισμός, που οφείλεται σε ιντερφερόνη-α υποχωρεί μέσα σε 17 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας, στο 50% των ασθενών. Χρόνια θεραπεία συντήρησης με αδικαιολόγητα μεγάλες δόσεις θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να οδηγήσει σε ήπιες αλλά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αφαλάτωση οστών) και θα πρέπει να αποφεύγεται (2).

5.5. ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ (Θυρεοτοξίκωση)

Ο Υπερθυρεοειδισμός είναι πιο συχνός σε γυναίκες 3^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας.

Κύρια σημεία για τη διάγνωση

- Εφιδρώσεις, απώλεια ή αύξηση βάρους, άγχος, μαλακά κόπρανα, δυσανεξία θερμότητας, ευερεθιστότητα, κόπωση, αδυναμία, διαταραχές εμμήνου ρύσεως.
- Ταχυκαρδία, θερμό και υγρό δέρμα, έντονο βλέμμα, τρόμος.
- Στη νόσο Graves: βρογχοκήλη (συνά με φύσημα), οφθαλμοπάθεια.
- Κατεσταλμένη TSH σε πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό, αυξημένες T₄, η ελεύθερη T₄ και ο δείκτης ελεύθερης T₄.



Γενικά στοιχεία

Ο όρος «θυρεοτοξίκωση» αναφέρεται στις κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με τα επίπεδα ορού της T₄ ή T₃ τα οποία είναι υπερβολικά υψηλά.

Οι διάφορες αιτίες περιλαμβάνουν:

(1) **Νόσο Graves:** Με μεγάλη απόσταση, η πιο κοινή μορφή θυρεοτοξίκωσης συνδέεται με διάχυτη αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς, υπερλειτουργία του αδένου και παρουσία αντισωμάτων κατά διαφόρων παραγόντων του θυρεοειδούς. Αυτή η αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς αποκαλείται νόσος Graves (νόσος Basedow). Είναι πολύ πιο συχνή σε γυναίκες παρά σε άνδρες (8:1) και η έναρξή της είναι συνήθως μεταξύ των ηλικιών 20 και 40. Μπορεί να συνδυάζεται με διηθητική οφθαλμοπάθεια (εξώφθαλμος Graves) και λιγότερο συχνά με διηθητική δερματοπάθεια (προκνημιαίο μυξοίδημα). Επίσης είναι δυνατόν να συνδυάζεται με άλλες συστηματικές αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η κακοήθης αναιμία, η μυασθένεια gravis, ο σακχαρώδης διαβήτης, κ.λπ. Υπάρχει οικογενής προδιάθεση και οι μελέτες ιστοσυμβατότητας δείχνουν σχέση με τις ομάδες HLA-B8 και HLA-DR3. Η παθογένεση του υπερθυρεοειδισμού Graves εμπλέκει το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων που συνδέονται με τον υποδοχέα της TSH στις μεμβράνες των θυρεοειδικών κυττάρων και διεγείρουν την υπερλειτουργία του αδένου. Αντισώματα κατά του υποδοχέα TSH (TSH-R Ab[stim]) ανιχνεύονται στο πλάσμα σε περίπου 80% των ασθενών με νόσο Graves. Άλλα αντισώματα, όπως τα ANA, εμφανίζονται επίσης στη νόσο Graves, ενώ αντιμικροσωματικά και αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα είναι αυξημένα στους περισσότερους ασθενείς.

(2) **Τα αυτόνομα, τοξικά αδενώματα του θυρεοειδούς** μπορεί να είναι μονήρη (νόσος Plummer) ή πολλαπλά (τοξική πολυζώδης βρογχοκήλη). Τα αδενώματα δεν συνδυάζονται με διηθητική οφθαλμοπάθεια ή δερματοπάθεια. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα δεν υπάρχουν συνήθως στο πλάσμα και τα TSH-R Ab[stim] είναι αρνητικά.

(3) **Η υποξεία θυρεοειδίτιδα** (πιστεύεται ότι οφείλεται σε μόλυνση με ιούς) χαρακτηρίζεται από μέτρια αύξηση και ευαίσθητο θυρεοειδή. Εάν ο αδένος δεν είναι ευαίσθητος η πάθηση καλείται «σιωπηλή θυρεοειδίτιδα». Ο υπερθυρεοειδισμός ακολουθείται από υποθυρεοειδισμό. Κατά τη θυρεοτοξίκωση το RAIU είναι χαμηλό. Ένα παρόμοιο πρόβλημα παρατηρείται σε θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 και μετά από χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο για υπερπαραθυρεοειδισμό.

(4) **Η νόσος Jodbasedow**, ή υπερθυρεοειδισμός προκαλούμενος από ιώδιο, μπορεί να παρουσιαστεί σε έδαφος πολυζώδους βρογχοκήλης μετά από λήψη μεγάλων ποσοτήτων ιωδίου με τη διατροφή ή με τη μορφή ραδιογραφικών υλικών ή φαρμάκων, ιδιαίτερα αμιωδαρόνης.

(5) **Η ψευδής θυρεοτοξίκωση (factitia)** οφείλεται σε υπερβολικά ποσά εξωγενών θυρεοειδικών ορμονών. Μεμονωμένες επιδημίες θυρεοτοξίκωσης έχουν παρουσιασθεί από κατανάλωση βοδινού κρέατος μολυσμένου με θυρεοειδή.

(6) **Struma ovarii-** Θυρεοειδικός ιστός περιέχεται σε ποσοστό περίπου 3% σε δερμοειδείς όγκους και τερατώματα της ωοθήκης. Αυτός ο θυρεοειδικός ιστός μπορεί αυτόνομα να εκκρίνει θυρεοειδικές ορμόνες λόγω ενός τοξικού όζου ή συγχρόνως με το θυρεοειδή σε νόσο Graves ή τοξική πολυζώδη βρογχοκήλη.

(7) **Υπερέκκριση TSH από την υπόφυση** μπορεί να οφείλεται σε όγκο και αποτελεί σπάνια αιτία υπερθυρεοειδισμού. Η TSH ορού είναι αυξημένη ή φυσιολογική (με ευαίσθητη μέθοδο προσδιορισμού) εάν υπάρχει πραγματική θυρεοτοξίκωση. Οφθαλμοπάθεια δεν υπάρχει και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα και τα TSH-R Ab[stim] είναι συνήθως φυσιολογικά. Η υπερέκκριση της TSH μπορεί να οφείλεται σε υποφυσιακό αδένωμα και στην περίπτωση αυτή είναι γνωστή σαν «νεοπλασματική απρόσφορη έκκριση θυρεοτροπίνης». Ο όγκος μπορεί να εμφανισθεί σαν χωροκατακτητική βλάβη μετά τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού. Το υποφυσιακό αδένωμα συνήθως αφαιρείται με διασφηνοειδή εκτομή, ενώ μεγαλύτεροι όγκοι πιθανόν να απαιτούν ακτινοβολία. Οι όγκοι μερικές φορές απαντούν στη βρωμοκρυπτίνη ή στην οκτρεοτίδη. Ο υπερθυρεοειδισμός αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με προπρανολόλη.

Αυτή η κατάσταση μπορεί επίσης να οφείλεται σε υπερπλασία της υπόφυσης και αυτή η περίπτωση είναι γνωστή σαν «μη νεοπλασματική απρόσφορη έκκριση θυρεοτροπίνης». Η υποφυσιακή υπερπλασία μπορεί να απεικονισθεί στο MRI σαν αύξηση του μεγέθους της υπόφυσης χωρίς διακριτό αδένωμα. Αυτή η κατάσταση φαίνεται να οφείλεται σε μειωμένο feedback της T₄ στην υπόφυση. Μπορεί να είναι οικογενής, αλλά μπορεί

επίσης να προκληθεί από μακροχρόνιο, χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, υποθυρεοειδισμό, κυρίως σε νέους. Τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού αντιμετωπίζονται με προπρανολόλη. Οριστική θεραπεία γίνεται με ραδιενεργό ιώδιο ή θυρεοειδεκτομή.

(8) Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να προκαλέσει παροδικό υπερθυρεοειδισμό κατά την αρχική φάση. Μπορεί να συμβεί παροδικά στη λοχειά, ενώ επίσης παρατηρείται και σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη-α, ιντερφερόνη-β και ιντερλευκίνη-2.

(9) Κύηση και τροφοβλαστικοί όγκοι- Παρόλο που η hCG έχει γενικά μικρή συγγένεια για τους θυρεοειδικούς υποδοχείς της TSH, πολύ υψηλά επίπεδα της hCG μπορούν να προκαλέσουν ικανοποιητική ενεργοποίηση των υποδοχέων ώστε να προκληθεί θυρεοτοξίκωση. Ήπιος υπερθυρεοειδισμός μπορεί να παρατηρηθεί κατά τους πρώτους 4 μήνες της κύησης, όταν τα επίπεδα της hCG είναι πολύ υψηλά. Έγκυες γυναίκες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν θυρεοτοξίκωση και υπερέμεση κήσεως εάν στον ορό υπάρχουν υψηλά επίπεδα σιάλο-hCG, ένα κλάσμα της hCG με μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς της TSH.

Θυρεοτοξίκωση μπορεί επίσης να προκληθεί από υψηλά επίπεδα hCG σε μύλη κύησης, χοριοκαρκίνωμα και όγκους όρχεως.

(10) Μεταστατικό λειτουργικό καρκίνωμα θυρεοειδούς είναι μία σπάνια νόσος θυρεοτοξίκωσης.

(11) Η αμιωδαρόνη που χρησιμοποιείται για χρόνια θεραπεία σε καρδιακές αρρυθμίες, προκαλεί συμπτωματικό υπερθυρεοειδισμό σε περίπου 2,5% των ασθενών. Επειδή υψηλά επίπεδα T₄ και ελεύθερης T₄ είναι φυσιολογικά ευρήματα σε ασθενείς που παίρνουν αμιωδαρόνη, θα πρέπει να διαπιστώνεται καταστολή της TSH (ευαίσθητη μέθοδος) μαζί με πολύ υψηλή T₄ (>20 μg/dL) ή T₃ (>200 ng/dL). Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει διακοπή των φαρμάκων, εάν είναι δυνατό, αλλά ο υπερθυρεοειδισμός υποχωρεί αργά. Ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή συνήθως απαιτούν αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη και συχνή παρακολούθηση του INR, εφόσον και η μεθιμαζόλη και υπερθυρεοειδισμός ενισχύουν την υποπροθρομβιναμία των αντιπηκτικών. Ο υπερθυρεοειδισμός αυξάνει τον καταβολισμό των εξαρτημένων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης, ενώ η μεθιμαζόλη ενισχύει τη δραστηριότητα κατά της βιταμίνης K. Μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών μπορούν να μεταβάλλουν και το profil της πήξης. Η προπρανολόλη παρέχει συμπτωματική ανακούφιση. Η μεθιμαζόλη χορηγείται αρχικά σε δόσεις 40-60mg/ημέρα, χορηγείται per os, ενώ τα επίπεδα της ελεύθερης T₄ και της TSH ελέγχονται τακτικά η δόση μειώνεται στα 10mg/ημέρα όταν η FT₄ γίνει φυσιολογική ή η TSH αυξηθεί. Εάν η TSH παραμένει υψηλή, τότε προστίθεται προσεκτικά θυροξίνη. Η μεθιμαζόλη μπορεί να απαιτεί μήνες για να φθάσει σε ευθυρεοειδισμό και επομένως 2 ημέρες μετά τη χορήγηση μεθιμαζόλης προστίθεται ιωδιούχο νάτριο ή ιοπανοϊκό οξύ, 500mg/ημέρα per os, για να αναστείλουν την περιφερική μετατροπή της T₄ σε T₃. Η θυρεοειδεκτομή είναι απαραίτητη σε μερικούς ασθενείς. Η αντιμετώπιση με ραδιενεργό ιώδιο είναι δυνατή για ασθενείς στους οποίους η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου είναι ικανοποιητική.

Κλινικά ευρήματα

A. Συμπτώματα και σημεία: Η θυρεοτοξίκωση προκαλεί ποικίλες και διαφορετικής έντασης εκδηλώσεις, ανάλογα με την αιτία στην οποία οφείλεται. Οι ασθενείς είναι δυνατόν να παραπονούνται για νευρική κατάσταση, υπερκινητικότητα, δυσανεξία θερμότητας, αυξημένους ιδρώτες, κόπωση, αδυναμία, μεταβολές βάρους (συνήθως απώλεια). Πιθανόν να υπάρχουν έντονοι παλμοί ή στηθάγχη. Οι γυναίκες συχνά αναφέρουν διαταραχές εμμήνου ρύσεως.

Υποκαλιαμική περιοδική παράλυση συμβαίνει σε περίπου 15% των Ασιατών ή αρρένων Αμερικάνων με θυρεοτοξίκωση. Συνήθως παρουσιάζεται απότομα με παράλυση (και λίγα θυρεοτοξικά συμπτώματα), συχνά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρόζης, υδατανθράκων per os ή έντονης άσκησης. Οι κρίσεις διαρκούν 7-72 ώρες.

Σημεία θυρεοτοξίκωσης πιθανόν να περιλαμβάνουν έντονο βλέμμα και ανάσπαση του άνω βλεφάρου, ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, λεπτό συνεχές τρόμο δακτύλων, υγρό θερμό δέρμα, αυξημένα αντανάκλαστικά, λεπτές τρίχες, ονυχόλυση και (σπάνια) καρδιακή ανεπάρκεια. Χρόνια θυρεοτοξίκωση μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση. Μερικές φορές μπορεί να εμφανισθούν πληκτροδακτυλία και οίδημα των δακτύλων (ακροπαχία). Η νόσος Graves εμφανίζεται συνήθως με επιπλέον εύρημα τη βρογχοκήλη (συνά με φύσημα).

Οφθαλμοπάθεια είναι κλινικά εμφανής σε ποσοστό 20-40% των ασθενών με νόσο Graves και συνήθως χαρακτηρίζεται από εκχυμώσεις, επιπεφυκίτιδα και ήπια πρόπτωση. Πιο σοβαρή είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση των οφθαλμικών μυών, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10% και μπορεί να προκαλέσει εξόφθαλμο και μερικές φορές διπλωπία λόγω παγίδευσης των έξω οφθαλμικών μυών. Σε βαριές περιπτώσεις το οπτικό νεύρο μπορεί να συμπιέζεται. Σε ανεπαρκές κλείσιμο των βλεφάρων είναι δυνατόν να υπάρχει ξηρότητα του επιπεφυκότος. Οι μεταβολές στους οφθαλμούς μερικές φορές μπορεί να είναι ασύμμετρες ή μονόπλευρες. Η σοβαρότητα των οφθαλμικών εκδηλώσεων δεν σχετίζεται απόλυτα με τη σοβαρότητα της θυρεοτοξίκωσης. Μερικοί ασθενείς με οφθαλμοπάθεια Graves είναι κλινικά ευθυρεοειδικοί.

Διπλωπία μπορεί επίσης να προκληθεί από συνυπάρχουσα οφθαλμική *μυασθένεια gravis*, η οποία είναι πιο συχνή στη νόσο Graves, συνήθως ήπια και συχνά με εκλεκτική εμπλοκή των οφθαλμών. Τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της ακετυλοχολινεστεράσης (AChRAb) είναι αυξημένα μόνο στο 36% αυτών των ασθενών, ενώ θύμωμα έχει βρεθεί στο 9%.

«Μυξοίδημα» δέρματος, συνήθως στην προκνημιαία περιοχή, εμφανίζεται σε περίπου 3% των ασθενών με νόσο Graves και η υφή του θυμίζει φλοιό πορτοκαλιού.

B. Εργαστηριακή διάγνωση: Η T₃, η T₄ δοκιμασία πρόσληψης από ρητίνη και η FT₄ είναι συνήθως αυξημένες. Μερικές φορές η T₄ μπορεί να είναι φυσιολογική αλλά η T₃ αυξημένη. Με αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδο προσδιορισμού, η TSH αποτελεί τον καλύτερο δείκτη της θυρεοτοξίκωσης. Η TSH είναι συνήθως κατεσταλμένη εκτός από τις πολύ σπάνιες περιπτώσεις της απρόσφορης έκκρισης της TSH από την υπόφυση.

Άλλα εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν υπερασβεστιαμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αναιμία και μειωμένα κοκκιοκύτταρα.

Τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της TSH (TSH-R Ab [stim]) είναι συνήθως υψηλά (80%), αλλά η μέτρηση των TSH-R Ab[stim] δεν είναι πάντα αναγκαία για τη διάγνωση. Αντιθυρεοσφαιρινικά και αντιμικροσωμιακά αντισώματα είναι συνήθως αυξημένα σε νόσο Graves. Τα ANA και τα αντισώματα κατά της διπλής έλικος του DNA είναι επίσης αυξημένα χωρίς καμία ένδειξη ερυθματώδους λύκου ή άλλης νόσου του κολλαγόνου.

Ασθενείς με υποξεία θυρεοειδίτιδα συχνά έχουν αυξημένη ταχύτητα καθίζησης.

Δοκιμασία πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου και σπινθηρογράφημα πραγματοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με εγκατεστημένη θυρεοτοξίκωση. Στη νόσο Graves και στο τοξικό αδένωμα, αλλά και σε άλλες καταστάσεις επίσης, παρατηρείται υψηλή πρόσληψη ιωδίου. Χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου είναι χαρακτηριστική στην υποξεία θυρεοειδίτιδα αλλά παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις.

Γ. Απεικόνιση: Το MRI των οφθαλμικών κόγχων είναι η απεικονιστική μέθοδος επιλογής για την απεικόνιση της οφθαλμοπάθειας Graves που επηρεάζει τους έξω οφθαλμικούς μυς. Αξονική τομογραφία και υπέρηχοι μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν. Η απεικόνιση απαιτείται μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις ή σε ευθυρεοειδικό εξόφθαλμο που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από κογχικούς όγκους ή άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Διαφορική διάγνωση

Αληθής θυρεοτοξίκωση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από εκείνες τις καταστάσεις που αυξάνουν τα επίπεδα της θυροξίνης χωρίς να επηρεάζουν την κλινική κατάσταση.

Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να συγχέεται με άγχος, νεύρωση ή μανία, αλλά σε αυτές τις περιπτώσεις ο θυρεοειδής δεν είναι μεγάλος και οι θυρεοειδικές λειτουργίες είναι συνήθως φυσιολογικές. Διαγνωστικά προβλήματα προκύπτουν σε ασθενείς με οξεία ψυχική νόσο, από τους οποίους 30% έχουν υπερθυροξιναιμία χωρίς θυρεοτοξίκωση. Η TSH δεν είναι κατεσταλμένη, γεγονός που διακρίνει την ψυχιατρική διαταραχή από τον αληθή υπερθυρεοειδισμό. Τα επίπεδα της T₄ επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα σταδιακά.

Εξωγενής χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών θα παρουσιάσει τα ίδια εργαστηριακά ευρήματα όπως η θυρεοειδίτιδα. Σπάνια, υποφυσιακός όγκος μπορεί να προκαλέσει την εικόνα της θυρεοτοξίκωσης με υψηλά επίπεδα TSH.

Μερικές καταστάσεις αυξημένου μεταβολισμού χωρίς θυρεοτοξίκωση—όπως έντονη αναιμία, λευχαμία, πολυκυτταραιμία και καρκίνος—σπάνια προκαλούν διαγνωστικό πρόβλημα. Το φαιοχρωμοκύτωμα συχνά συνδυάζεται με αυξημένο μεταβολισμό, ταχυκαρδία, απώλεια βάρους και έντονους ιδρώτες. Η μεγαλακρία μπορεί επίσης να προκαλέσει ταχυκαρδία και διόγκωση του θυρεοειδούς. Ο κατάλληλος εργαστηριακός έλεγχος εύκολα θα διαχωρίσει αυτές τις 2 καταστάσεις.

Καρδιολογική πάθηση(π.χ. κολπική μαρμαρυγή, στηθάγχη), ανθεκτική στη θεραπεία, είναι ενδεικτική πιθανού λανθάνοντος υπερθυρεοειδισμού. Άλλες αιτίες οφθαλμοπληγίας (π.χ. βαριά μυασθένεια) και εξόφθαλμου (π.χ. όγκος οφθαλμικών κόγχων, ψευδοόγκοι) θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη στη διάγνωση. Η θυρεοτοξίκωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση μυϊκής αδυναμίας και οστεοπόρωσης. Σακχαρώδης διαβήτης και νόσος Addison είναι δυνατόν να συνυπάρχουν με θυρεοτοξίκωση.

Επιπλοκές

Στις καρδιολογικές επιπλοκές της θυρεοτοξίκωσης συμπεριλαμβάνεται και η κολπική μαρμαρυγή με κοιλιακή ανταπόκριση η οποία είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Επεισόδια περιοδικής παράλυσης προκαλούμενα από άσκηση ή υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και συνοδευόμενα από υποκαλιαιμία, μπορούν να επιπλέξουν τη θυρεοτοξίκωση σε Ασιάτες ή αυτόχθονες άρρενες Αμερικανούς. Υπερασβεστιαμία, οστεοπόρωση και νεφρασβέστωση είναι πιθανόν να συμβούν. Άρρενες με υποθυρεοειδισμό δυνατόν να παρουσιάσουν μειωμένη γενετήσια επιθυμία, ανικανότητα, μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και γυναικομαστία.

Ασθενείς που έχουν «υποκλινικό υποθυρεοειδισμό» (κατεσταλμένη TSH αλλά φυσιολογική FT₄ και κλινικά είναι ευθυρεοειδικοί) γενικά πηγαίνουν καλά με τη θεραπεία. Δεν έχει παρατηρηθεί επιτάχυνση της οστικής απώλειας.

Θεραπεία

Η θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης ποικίλλει ανάλογα με την αιτία, το βαθμό του υπερθυρεοειδισμού, την ηλικία του ασθενούς, την κλινική κατάσταση και την επιθυμία του ασθενούς.

A. Νόσος Graves: Η θεραπεία της νόσου Graves αποτελεί περισσότερο επιλογή μεθόδων παρά μέθοδο εκλογής:

1. Προπρανολόλη—Η προπρανολόλη γενικά χρησιμοποιείται για συμπτωματική ανακούφιση μέχρι να βελτιωθεί ο υπερθυρεοειδισμός, και ανακουφίζει αποτελεσματικά από την ταχυκαρδία, τον τρόμο, την εφίδρωση και το άγχος που παρατηρούνται σε υπερθυρεοειδισμό κάθε αιτιολογίας. Αποτελεί την αρχική θεραπεία εκλογής σε θυρεοειδική κρίση. Η περιοδική παράλυση που παρατηρείται σε συνδυασμό με τη θυρεοτοξίκωση αντιμετωπίζεται επίσης αποτελεσματικά με β-αναστολείς. Δεν έχει δράση στην έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η θεραπεία αρχίζει συνήθως με 10mg per os και αυξάνεται προοδευτικά μέχρις ότου επιτευχθεί μία ικανοποιητική απάντηση, συνήθως με 20mg * 4 φορές την ημέρα. Οι δόσεις είναι δυνατόν να φθάσουν και τα

80mg 4 φορές την ημέρα. Η προπρανολόλη διατίθεται και σε μακράς διάρκειας παρασκευάσματα που παρέχουν σταθερή ανακούφιση.

2. Παράγωγα θειουρίας—Η μεθιμαζόλη ή η προπυλθειουρακίλη χρησιμοποιούνται γενικά σε νέους ενήλικους ασθενείς ή ασθενείς με ήπια θυρεοτοξίκωση, μικρή βρογχοκήλη ή όταν φοβούνται τα ραδιοϊσότοπα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως απαντούν ιδιαίτερα καλά. Αυτά τα φάρμακα είναι επίσης χρήσιμα για την προεγχειρητική προετοιμασία υπερθυρεοειδικών ασθενών και για την προετοιμασία ηλικιωμένων ασθενών που πρόκειται να λάβουν ραδιενεργό ιώδιο. Τα φάρμακα δεν καταστρέφουν μόνιμα το θυρεοειδή και έχουν μικρή πιθανότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού μετά τη θεραπεία (σε σύγκριση με το ραδιενεργό ιώδιο ή την εγχείρηση). Δυστυχώς, υπάρχει υψηλή επίπτωση υποτροπής υπερθυρεοειδισμού (περίπου 50%) μετά από ένα ή περισσότερα χρόνια θεραπείας. Μεγαλύτερη και πιο μακροχρόνια ύφεση απαντάται σε ασθενείς με μικρή βρογχοκήλη ή ήπιο υπερθυρεοειδισμό. Ασθενείς, στους οποίους τα αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης και της υπεροξειδάσης παραμένουν υψηλά μετά από 2 χρόνια θεραπείας, αναφέρεται ότι έχουν μόνο 10% πιθανότητα υποτροπής.

Η ακοκκιοκυτταραιμία είναι μια ασυνήθης αλλά σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με θειουρίες, σε 0,1% των ασθενών που παίρνουν μεθιμαζόλη και σε περίπου 0,4% εκείνων που παίρνουν προπυλθειουρακίλη. Οι ασθενείς προειδοποιούνται ότι, εάν εμφανίσουν πόνο στο λαιμό ή πυρετό, θα πρέπει να σταματήσουν το φάρμακο και να ελέγξουν τα λευκά αιμοσφαίρια. Η ακοκκιοκυτταραιμία είναι γενικά αναστρέψιμη και μπορεί να αντιμετωπισθεί με filgastim (G-CSF). Περιοδικός έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων έχει προταθεί από κάποιους κλινικούς, αλλά η έναρξη είναι συνήθως απότομη.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των παραγώγων της θειουρίας, είναι ο κνησμός, η αλλεργική δερματίτις, η ναυτία και η δυσπεψία. Τα αντισταμινικά μπορούν να ελέγξουν τον ήπιο κνησμό χωρίς διακοπή της θεραπείας. Εφόσον τα δύο παράγωγα της θειουρίας είναι όμοια, ασθενείς που παρουσίασαν μια έντονη αλλεργική αντίδραση στο ένα, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν και το άλλο.

Μπορεί να εμφανισθεί πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός. Ο ασθενής μπορεί να γίνει κλινικά υποθυρεοειδικός για 2 εβδομάδες ή και περισσότερο πριν από την αύξηση των επιπέδων της TSH, που είχαν κατασταλεί από τον προηγούμενο υπερθυρεοειδισμό. Επομένως, η μεταβολή της κατάστασης του θυρεοειδούς παρακολουθείται καλύτερα κλινικά και με τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης. Εάν ο ασθενής παραμείνει υποθυρεοειδικός επί μακρόν συνήθως παρατηρείται ταχεία αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς. Η βρογχοκήλη μπορεί να αυξηθεί πολύ σε μέγεθος αλλά συνήθως υποχωρεί με χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών.

α. Μεθιμαζόλη—Η μεθιμαζόλη έχει το πλεονέκτημα της χορήγησης μικρότερων δόσεων και λιγότερων δισκίων από την προπυλθειουρακίλη, καθιστώντας τη θεραπεία πιο άνετη. Επίσης συνδυάζεται με μικρότερη επίπτωση οξείας ηπατικής νέκρωσης. Σπάνιες περιέργες επιπλοκές στη μεθιμαζόλη περιλαμβάνουν ορονοσία, χολοστατικό ίκτερο, απόλεια γεύσης, αλωπεκία, νεφρωσικό σύνδρομο και υπογλυκαιμία. Η μεθιμαζόλη χορηγείται αρχικά σε δόσεις 30-60mg άπαξ ημερησίως. Η δοσολογία συνήθως μειώνεται, καθώς οι εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού υποχωρούν και η ελεύθερη θυροξίνη επανέρχεται στα φυσιολογικά.

β. Προπυλθειουρακίλη—Η προπυλθειουρακίλη έχει θεωρηθεί σαν φάρμακο εκλογής σε θηλασμό και κύηση, πιθανά διότι προκαλεί λιγότερα προβλήματα στο νεογνό. Αναστέλλει την περιφερική μετατροπή της T₄ σε T₃ και έχει κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μεθιμαζόλη σε θυρεοειδική κρίση, αλλά αυτή η δράση δεν έχει αποδειχθεί να είναι κλινικά σημαντική. Σπάνιες επιπλοκές στην προπυλθειουρακίλη περιλαμβάνουν αρθρίτιδα, ερυθριματώδη λύκο, απλαστική αναιμία, θρομβοκυτοπενία και υποπροθρομβιναμία. Οξεία ηπατίτιδα συμβαίνει σπάνια και αντιμετωπίζεται με πρεδνιζόνη αλλά μπορεί να εξελιχθεί και σε ηπατική ανεπάρκεια. Η προπυλθειουρακίλη χορηγείται per os σε δόσεις 300-600mg ημερησίως και σε 4 διαιρεμένες δόσεις. Οι δόσεις και η συχνότητα χορηγήσεων γενικά μειώνονται, καθώς τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού υποχωρούν και τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης ομαλοποιούνται. Κατά την κύηση η δόση παραμένει κάτω από 200mg/ημέρα σε σκοπό την αποφυγή βρογχοκήλης από υποθυρεοειδισμό στο νεογνό.

3. Ιωδιούχες ακτινοσκοιερές ουσίες—Αυτοί οι παράγοντες παρέχουν αποτελεσματική θεραπεία για τη θυρεοτοξίκωση κάθε αιτιολογίας. Ιοπανοϊκό οξύ ή ιωδιούχο νάτριο χορηγούνται per os σε δόση 500mg, δύο φορές ημερησίως. Μέσα σε 24 ώρες τα επίπεδα της T₃ μειώνονται, κατά μέσο όρο, κατά 62%. Σε ασθενείς με νόσο Graves χορηγείται πρώτα η μεθιμαζόλη με σκοπό να αναστείλει την οργανοποίηση του ιωδίου, ενώ την επόμενη ημέρα, μπορούν να προστεθούν ιωδιούχο νάτριο και ιοπανοϊκό οξύ. Οι ακτινοσκοιερές ουσίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονα συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης. Αποτελούν θεραπευτική εναλλακτική λύση σε ασθενείς μη ανεκτικούς στις θειουρίες και σε νεογνά με θυρεοτοξίκωση (λόγω νόσου Graves της μητέρας). Χορηγήσεις για περιόδους 8 ή περισσότερων μηνών μπορούν να γίνουν, αλλά η αποτελεσματικότητα, συνήθως, μειώνεται με το χρόνο. Η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου πιθανά να είναι κατεσταλμένη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά επανέρχεται στα προ θεραπείας επίπεδα σε 7 ημέρες μετά τη διακοπή των φαρμάκων, επιτρέποντας τη χορήγηση ¹³¹I.

4. Ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I)—Η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου είναι μια εξαιρετική μέθοδος καταστροφής υπερλειτουργούντος θυρεοειδικού ιστού (είτε τοξικής βρογχοκήλης είτε τοξικού αδενώματος). Το ραδιενεργό ιώδιο καταστρέφει τα κύτταρα στα οποία συγκεντρώνεται. Οι ασθενείς δεν διατρέχουν εμφανή κίνδυνο επακόλουθου καρκίνου θυρεοειδούς, λευχαιμίας, ή άλλης κακοήθειας. Παιδιά, των οποίων οι γονείς έλαβαν κατά το παρελθόν ¹³¹I, εμφανίζουν φυσιολογικά ποσοστά συγγενών ανωμαλιών.

Ραδιενεργό ιώδιο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους επειδή η ακτινοβολία προκαλεί βλάβες στο έμβρυο. Πριν χορηγήσει κανείς ¹³¹I σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πρέπει να πραγματοποιεί ένα ευαίσθητο τεστ κύησης.

Οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να λάβουν ραδιενεργό ιώδιο ενώ βρίσκονται υπό συμπτωματική αγωγή με προπρανολόλη, η οποία στη συνέχεια μειώνεται καθώς η υπερθυροξιναιμία υποχωρεί. Παρ' όλα αυτά, μερικοί ασθενείς (με στεφανιαία νόσο, ηλικιωμένοι ή με σοβαρό υπερθυροειδισμό) γίνονται συνήθως ευθυροειδικοί μετά τη λήψη παραγώγων θειουρίας ενώ η δόση της προπρανολόλης μειώνεται. Εφόσον προθεραπεία με προπυλθειουρακίλη αυξάνει τον κίνδυνο αποτυχίας του ^{131}I από 3% (χωρίς προθεραπεία) σε 23%, η θεραπεία με παράγωγα θειουρίας διακόπτεται για 2 εβδομάδες (εάν είναι δυνατόν) πριν από τη χορήγηση ^{131}I , ενώ χορηγείται και λίγο μεγαλύτερη δόση ^{131}I .

Μετά τη χορήγηση ^{131}I για υπερθυροειδισμό, η οφθαλμοπάθεια Graves επιδεινώνεται στο 15% των ασθενών και δεν βελτιώνεται σε κανέναν, ενώ κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθιμαζόλη, η οφθαλμοπάθεια επιδεινώνεται στο 3% και βελτιώνεται στο 2%. Μεταξύ ασθενών που έλαβαν επί 3 μήνες πρεδνιζόνη μετά από χορήγηση ^{131}I , η προϋπάρχουσα οφθαλμοπάθεια, δεν επιδεινώθηκε σε κανένα, ενώ βελτιώθηκε στο 67%.

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της οφθαλμοπάθειας μετά από χορήγηση ^{131}I και επίσης μειώνει την αποτελεσματικότητα της πρεδνιζόνης. Επομένως, σε ασθενείς που καπνίζουν συνιστάται έντονα να διακόψουν το κάπνισμα πριν από την αγωγή με ^{131}I .

Η ελεύθερη T_4 , μερικές φορές, υποχωρεί μέσα σε δύο μήνες μετά τη χορήγηση ^{131}I αλλά στη συνέχεια επανέρχεται σε θυρεοτοξικά επίπεδα, και σε αυτήν τη φάση η δοκιμασία πρόσληψης ραδιοϊωδίου είναι χαμηλή. Αυτό το φαινόμενο προκαλείται από την απελευθέρωση αποθηκευμένης ορμόνης από τα καταστραμμένα θυροειδικά κύτταρα και δεν αποδεικνύει αποτυχία θεραπείας. Πράγματι, η ελεύθερη T_4 στη συνέχεια πέφτει απότομα σε υποθυροειδικά επίπεδα.

Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης υποθυροειδισμού μετά από αρκετά χρόνια από τη χορήγηση του ^{131}I ακόμα και όταν χορηγούνται μικρές δόσεις. Υποθυροειδισμός επίσης εμφανίζεται, αρκετά συχνά, μερικά χρόνια μετά χειρουργική ή φαρμακευτική αγωγή για νόσο Graves, ενώ μπορεί να είναι και αποτέλεσμα της φυσικής πορείας της νόσου. Η κλινική παρακολούθηση διά βίου είναι υποχρεωτική με έλεγχο της FT_4 και της TSH όταν ενδείκνυται.

5. Εγχείριση θυροειδούς—Η θυροειδεκτομή, για νόσο Graves και τοξική οξώδη βρογχοκήλη, πραγματοποιείται λιγότερο συχνά, καθώς η αγωγή με ραδιενεργό ιώδιο έχει γίνει ευρέως αποδεκτή. Η εγχείριση προτιμάται σε εγκύους όταν η θυρεοτοξίκωση δεν ελέγχεται με χαμηλές δόσεις παραγώγων θειουρίας, σε ασθενείς με ιδιαίτερα μεγάλους θυροειδείς και οποτεδήποτε υπάρχει σημαντική πιθανότητα κακοήθειας.

Οι ασθενείς συχνά καθίστανται ευθυροειδικοί προεγχειρητικά με χορήγηση παραγώγων θειουρίας ή ιωδιούχων. Προπρανολόλη χορηγείται προεγχειρητικά μέχρι να ομαλοποιηθεί η T_3 . Η αγγείωση του θυροειδούς μειώνεται προεγχειρητικά είτε με ιωδιούχο νάτριο είτε με ιοπανοϊκό όζυ (500mg δις ημερησίως επί 3 ημέρες) ή με ιωδιούχα σκευάσματα (π.χ. διάλυμα Lugol, 2 ή 3 σταγόνες per os ημερησίως για μερικές ημέρες). Εάν ένας ασθενής υποβάλλεται σε εγχείριση, ενώ είναι θυρεοτοξικός, προεγχειρητικά χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις προπρανολόλης, ώστε να μειώσουν μια πιθανή θυροειδική κρίση.

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν πιθανή βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου που προκαλεί παράλυση της φωνητικής χορδής. Υποπαραθυροειδισμός είναι επίσης πιθανόν να συμβεί, γεγονός που σημαίνει ότι θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ασβεστίου μετεγχειρητικά. Αυτές οι επιπλοκές είναι σπάνιες (<1%) όταν η εγχείριση γίνεται από χειρουργό ειδικευμένο στον τράχηλο. Η θυροειδεκτομή πρέπει να γίνεται σε εσωτερικούς ασθενείς οι οποίοι θα παραμένουν τουλάχιστον ένα βράδυ στο νοσοκομείο.

B. Μονήρης τοξικός όζος: Ο υπερθυροειδισμός που προκαλείται από μονήρη τοξικό όζο πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με προπρανολόλη όπως η νόσος Graves. Η τελική θεραπεία γίνεται με αφαίρεση του όζου ή χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Σε ασθενείς κάτω των 40 ετών συνιστάται συνήθως χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς καθίστανται ευθυροειδικοί προεγχειρητικά με χορήγηση παραγώγων θειουρίας και ιωδίου, ιωδιούχου νατρίου, ή ιοπανοϊκού οξέος για αρκετές ημέρες, όπως και στη νόσο Graves.

Παροδικός μετεγχειρητικός υποθυροειδισμός αποκαθίστανται αυτόματα. Μόνιμος υποθυροειδισμός συμβαίνει στο 14% των ασθενών μέχρι και 6 χρόνια μετά την επέμβαση. Σε ασθενείς άνω των 40 ετών, με μονήρη τοξικό όζο, χορηγείται ραδιενεργό ιώδιο. Μόνιμος υποθυροειδισμός εμφανίζεται σε περίπου 1/3 των ασθενών μέχρι και 8 χρόνια μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου. Ο όζος παραμένει ψηλαφητός στους μισούς ασθενείς, ενώ είναι πιθανόν να αυξηθεί στο 10% των ασθενών μετά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου.

Γ. Τοξική πολυοξώδης βρογχοκήλη: Υπερθυροειδισμός που προκαλείται από μια τοξική πολυοξώδη βρογχοκήλη μπορεί επίσης να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά με προπρανολόλη όπως και η νόσος Graves. Αυτή η διαταραχή συνήθως εμφανίζεται σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και έτσι σαν τελική θεραπεία επιλέγεται συνήθως το ραδιενεργό ιώδιο. Οι θειουρίες αναστρέφουν τον υπερθυροειδισμό, αλλά, μετά τη διακοπή τους, η υποτροπή τους φθάνει το 95%. Μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, οι οποίοι είναι έντονα θυρεοτοξικοί, καθίστανται ευθυροειδικοί με μεθιμαζόλη η οποία διακόπτεται τουλάχιστον 3 ημέρες προ της χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου. Στο μεσοδιάστημα, ο ασθενής ακολουθεί δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο και αυτό γίνεται για να αυξηθεί η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από το θυροειδή, η οποία μπορεί να είναι σχετικά χαμηλή σε αυτή την κατάσταση (συγκριτικά με τη νόσο Graves). Συνήθως απαιτούνται σχετικά χαμηλές δόσεις ραδιενεργού ιωδίου. Υποτροπές θυρεοτοξίκωσης και υποθυροειδισμού είναι συχνές, και επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Η επέμβαση, γενικά, συνιστάται όταν υπάρχουν συμπτώματα πίεσης ή για αισθητικούς λόγους. Οι ασθενείς προετοιμάζονται για την επέμβαση όπως στη νόσο Graves.

Δ. Υποξεία θυροειδίτιδα: Ασθενείς με υπερθυροειδισμό λόγω υποξείας θυροειδίτιδας αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με προπρανολόλη. Ιωδιούχο νάτριο ή ιοπανοϊκό οξύ, 500mg ημερησίως, άμεσα αποκαθιστούν τα υψηλά επίπεδα της T_3 αλλά συνεχίζονται για 15-60 ημέρες μέχρι να ομαλοποιηθούν και τα επίπεδα της FT_4 . Η κατάσταση υποχωρεί αυτόματα μέσα σε εβδομάδες ή μήνες. Οι θειουρίες είναι

αναποτελεσματικές εφόσον οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι πρακτικά χαμηλές σε αυτή την κατάσταση. το ραδιενεργό ιώδιο είναι επίσης αναποτελεσματικό, εφόσον η πρόσληψη ιωδίου από το θυρεοειδή είναι χαμηλή. Επειδή μετά την αρχική φλεγμονώδη φάση μπορεί να προκύψει παροδικός υποθυρεοειδισμός, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, με έλεγχο των επιπέδων ελεύθερης θυροξίνης όταν είναι αναγκαίο. Άμεση αντιμετώπιση του παροδικού υποθυρεοειδισμού μπορεί να μειώσει την επίπτωση των υποτροπών της θυρεοειδίτιδας. Ο πόνος μπορεί να αντιμετωπισθεί με ασπιρίνη ή με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Ε. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto: Σπάνια, οι ασθενείς εμφανίζουν υπερθυρεοειδισμό ως αποτέλεσμα της απελευθέρωσης των θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια θυρεοειδίτιδος Hashimoto. Τα αντισώματα κατά της υπεροξειδάσης και της θυρεοσφαιρίνης είναι υψηλά, αλλά η δοκιμασία πρόσληψης είναι χαμηλή, διακρίνοντάς την έτσι από τη νόσο Graves. Είναι ιδιαίτερα συχνή σε γυναίκες κατά τη λοχεία, στις οποίες συνήθως είναι παροδική. Η αντιμετώπιση γίνεται με προπρανολόλη. Οι ασθενείς παρακολουθούνται προσεκτικά για την εξέλιξη του υποθυρεοειδισμού και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την κατάσταση του θυρεοειδούς.

ΣΤ. Αντιμετώπιση επιπλοκών:

1. Οφθαλμοπάθεια Graves—Ο κίνδυνος «έξαρσης» της οφθαλμοπάθειας μετά από θεραπεία με ¹³¹I σε υπερθυρεοειδισμό είναι περίπου 6% για μη καπνιστές και 23% για καπνιστές. Σε προοδευτικό εξόφθαλμο, πρέπει να χορηγείται άμεσα πρεδνιζόνη σε δόσεις 40–60mg/ ημέρα και στη συνέχεια οι δόσεις να μειώνονται σταδιακά σε διάστημα αρκετών εβδομάδων. Όταν υπάρχει πίεση του οπτικού νεύρου χορηγούνται, αρχικά, υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης, 80–120mg/ ημέρα. Η πρεδνιζόνη ανακουφίζει τα οφθαλμικά συμπτώματα στο 64% των μη καπνιστών, αλλά μόνο το 14% των καπνιστών απαντά καλά. Μια άλλη θεραπευτική αγωγή είναι η χορήγηση μικρών δόσεων ακτινοβολίας (συνολική δόση Gy σε κάθε οφθαλμικό βολβό, σε 2 εβδομάδες) στους εξοφθάλμιους μυσ αποφεύγοντας τον κερατοειδή και το φακό. Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (intravenous immune globulin–IGIV) σε δόσεις 1g/kg για 2 συνεχόμενες ημέρες, και επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες επί 3–4 μήνες, φαίνεται να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την πρεδνιζόνη. Σε σοβαρές περιπτώσεις η χειρουργική αποσυμφόρηση των οφθαλμικών κόγχων μπορεί να διασώσει την όραση, αν και η διπλωπία συχνά επιμένει και μετεγχειρητικά. Γενικά προστατευτικά μέτρα περιλαμβάνουν γυαλιά για να προστατεύεται ο προπίπτων οφθαλμός και σφάλιση των βλεφάρων κατά τον ύπνο εάν υπάρχει πρόβλημα ξηρότητας του κερατοειδούς. Σταγόνες μεθυλοσελλουλόζης και γέλες («τεχνητά δάκρυα») μπορούν επίσης να βοηθήσουν. Ταρσοραφή ή ακανθοπλαστική μπορούν να προστατεύσουν τον κερατοειδή και να βελτιώσουν την εμφάνιση. Ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως.

2. Καρδιολογικές επιπλοκές

α. Κολπική ταχυκαρδία ή αίσθημα παλμών είναι συνήθη σε θυρεοτοξίκωση. Η θεραπεία συνίσταται στην αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης. Ένας β-αναστολέας, όπως η προπρανολόλη χρησιμοποιείται προσωρινά, εκτός εάν υπάρχει μυοκαρδιοπάθεια.

β. Κολπική ταχυκαρδία είναι συχνή στη θυρεοτοξίκωση και μπορεί να αποτελεί και το κύριο σύμπτωμα. Ηλεκτρική ανάταξη είναι απίθανο να επαναφέρει την κολπική μαρμαρυγή σε φλεβοκομβικό ρυθμό στους θυρεοτοξικούς ασθενείς. Αυτόματη αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού συμβαίνει συνήθως με την επαναφορά στην ευθυρεοειδική κατάσταση αλλά η πιθανότητα αυτή μικραίνει με την πρόοδο της ηλικίας. Ο υπερθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά. Άλλα φάρμακα που μπορεί να απαιτούνται είναι:

(1) Δακτυλίτιδα, η οποία χρησιμοποιείται για να επιβραδύνει μια ταχεία κοιλιακή απάντηση σε θυρεοτοξική κολπική μαρμαρυγή και πρέπει να χορηγείται σε δόσεις μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές, και λόγω της αυξημένης κάθαρσης και λόγω των απαιτήσεων της αναστολής της αυξημένης μεταφοράς νατρίου στην καρδιά. Οι δόσεις της θυροξίνης μειώνονται με τη βελτίωση του υπερθυρεοειδισμού.

(2) β-αναστολείς, οι οποίοι επίσης μπορούν να μειώσουν τον κοιλιακό ρυθμό, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή—ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιομεγαλία ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας—διότι η αρνητική inóτροπος δράση τους μπορεί να επιταχύνει τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επομένως, αρχικά θα πρέπει να γίνεται χορήγηση ενός β-αναστολέα βραχείας διάρκειας, όπως εσμολόλη ενδοφλέβια. Όταν χρησιμοποιείται β-αναστολέας, οι δόσεις δακτυλίτιδας θα πρέπει να μειώνονται.

(3) Αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη των αρτηριακών θρομβεμβολών σε κολπική μαρμαρυγή λόγω θυρεοτοξίκωσης, ενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις: αύξηση του αριστερού κόλπου στο ηχοκαρδιογράφημα, διαταραχή της λειτουργίας της αριστεράς καρδιάς, πρόσφατη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή ή ιστορικό προηγούμενων θρομβοεμβολών. Οι δόσεις βαρφαρίνης που απαιτούνται σε θυρεοτοξίκωση είναι μικρότερες από τις φυσιολογικές λόγω της αυξημένης κάθαρσης των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξεως. Ενώ ο υπερθυρεοειδισμός υποχωρεί, απαιτούνται συνήθως μεγαλύτερες δόσεις βαρφαρίνης.

γ. Καρδιακή ανεπάρκεια λόγω θυρεοτοξίκωσης μπορεί να προκληθεί από μεγάλη ταχυκαρδία, μυοκαρδιοπάθεια ή και τα δύο. Και στις δύο περιπτώσεις απαιτείται πολύ επιθετική αντιμετώπιση. Ταχυκαρδία οφειλόμενη σε κολπική μαρμαρυγή αντιμετωπίζεται με δακτυλίτιδα όπως ανωτέρω. Συνήθως απαιτείται και φουροσεμίδη ενδοφλεβίως. Εάν η ταχυκαρδία είναι η μόνη της αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, τότε χορηγούνται με παροχή β-αναστολείς.

Θυρεοτοξική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια προκαλείται από άμεση τοξική επίδραση, επί μακρόν, των θυρεοειδικών ορμονών και μπορεί να συμβεί σε κάθε ηλικία. Οι β-αναστολείς και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου αποφεύγονται. Επείγουσα αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει μείωση του μεταφορτίου, διουρητικά, δακτυλίτιδα, και άλλα inóτροπα φάρμακα, ενώ ο ασθενής καθίσταται προοδευτικά ευθυρεοειδικός.

δ. Λανθάνων υπερθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανισθεί με προκάρδιο άλγος. Η θεραπεία κατευθύνεται και στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού και στην αντιμετώπιση της στηθάγχης. Αγγειοπλαστική

στεφανιαίων ή τοποθέτηση μοσχευμάτων (by pass) συχνά μπορεί να αποφευχθούν εάν γίνει άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση.

3. Θυρεοειδική κρίση ή “storm”—Αυτή η διαταραχή είναι σπάνια σήμερα, αποτελεί ακραία μορφή θυρεοτοξίκωσης που μπορεί να εμφανισθεί σε στρεσογόνο νόσημα, εγχείρηση θυρεοειδούς ή χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, και εκδηλώνεται με έντονο παραλήρημα, έντονη ταχυκαρδία, εμέτους, διάρροια, αφυδάτωση και σε πολλές περιπτώσεις πολύ υψηλό πυρετό. Η θνητότης είναι μεγάλη.

Χορηγείται ένα παράγωγο θειουρίας (π.χ. προπυλθειουρακίλη, 150-200mg κάθε 6 ώρες ή μεθιμαζόλη, 15-20mg κάθε 6 ώρες). Ιώδιο χορηγείται 1 ώρα αργότερα υπό μορφή διαλύματος Lugol (10 σταγόνες 3 φορές την ημέρα, per os) ή υπό μορφή ιωδιούχου νατρίου (1gr IV αργά). Ιπωδιούχο νάτριο (500mg/ ημέρα per os) μπορεί να είναι χρήσιμο εάν ξεκινήσει 1 ώρα μετά την πρώτη δόση της θειουρίας. Η προπρανολόλη χορηγείται (προσεκτικά σε υπέρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια) σε δόσεις 0,5-2 mg IV κάθε 4 ώρες ή 20-120 mg per os κάθε 6 ώρες. Υδροκορτιζόνη συνήθως χορηγείται σε δόσεις 50mg κάθε 6 ώρες, με ταχεία μείωση της δοσολογίας ανάλογα με τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης. Η ασπιρίνη αποφεύγεται εφόσον παρεκτοπίζει την T₄ από την TBG, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της ελεύθερης T₄. Η οριστική θεραπεία με ¹³¹I ή εγχείρηση καθυστερεί μέχρις ότου ο ασθενής να γίνει ευθυρεοειδικός.

4. Υπερθυρεοειδισμός και κύηση—Η συχνότης του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση—πιο συχνά λόγω νόσου Graves—είναι περίπου 0,2%. Η διάγνωση είναι δύσκολη εφόσον η φυσιολογική κύηση μπορεί να συνοδεύεται από ταχυκαρδία, θερμό δέρμα, δυσανεξία θερμότητας, αυξημένη εφίδρωση και ψηλαφητό θυρεοειδή. Ο εργαστηριακός έλεγχος βοηθάει: η FT₄ είναι σαφώς αυξημένη, ενώ η TSH είναι κατεσταλμένη. Παρόλα αυτά φαινομενική έλλειψη πλήρους καταστολής της TSH μπορεί να οφείλεται στην ψευδή αναγνώριση της hCG ως TSH από μερικές μεθόδους προσδιορισμού. Παρόλο που συνολική T₄ είναι υψηλή στις περισσότερες εγκύους, για τη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού λαμβάνονται υπόψη τιμές μόνο πάνω από 20μg/dL. Η πρόσληψη T₃ από ρητίνη, η οποία είναι χαμηλή σε φυσιολογική κύηση λόγω της υψηλής TBG, είναι φυσιολογική ή υψηλή σε θυρεοτοξίκωση. Η κύηση μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε θυρεοτοξίκωση Graves, με μείωση των αντισωμάτων και μείωση της FT₄ με την πρόοδο της κύησης. Παρόλα αυτά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θυρεοειδικής κρίσης, προεκλαμψίας—εκλαμψίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, πρόωρου τοκετού και αποκόλλησης του πλακούντα. Τα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, προωρότητας και παροδικής θυρεοτοξίκωσης από διαπλακουντιακή μεταφορά TSH-R Ab[stim]. Οι έγκυες με υπερθυρεοειδισμό αντιμετωπίζονται με μεθιμαζόλη ή προπυλθειουρακίλη, στην μικρότερη δυνατή δοσολογία, ώστε να έχουν ένα ελαφρύ υπερθυρεοειδισμό, ο οποίος είναι συνήθως καλά ανεκτός. Τα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα και, σπάνια, μπορούν να προκαλέσουν υπερέκκριση TSH και βρογχοκήλης στο έμβρυο. Χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών στη μητέρα δεν προλαμβάνει τον υποθυρεοειδισμό στο έμβρυο, επειδή η T₄ και η T₃ δεν περνούν ελεύθερα τον πλακούντα. Εμβρυϊκός υποθυρεοειδισμός είναι σπάνιος εάν ο υποθυρεοειδισμός της μητέρας ελέγχεται με μικρές ημερήσιες δόσεις προπυλθειουρακίλης(50-150mg/ημέρα) ή μεθιμαζόλης (5-15mg/ημέρα). Η θυρεοειδεκτομή συνιστάται σε γυναίκες αλλεργικές ή ανθεκτικές στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα(συνήθως λόγω μη συμμόρφωσης)ή όταν έχουν πολύ μεγάλο θυρεοειδή.

Επειδή μόνο πολύ μικρά ποσά προπυλθειουρακίλης μεταφέρονται στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός είναι μάλλον ασφαλής. Αυτό δεν συμβαίνει με τη μεθιμαζόλη η οποία ανιχνεύεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο γάλα.

5. Δερματοπάθεια—Αποτελεί ασυνήθη επιπλοκή της νόσου Graves και συνίσταται σε ανώμαλη πάχυνση του δέρματος λόγω εναπόθεσης γλυκοζαμινογλυκανών. Είναι γνωστή σαν «προκνημιαίο μυξοίδημα» λόγω του ότι συνήθως εμφανίζεται στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης ενώ μερικές φορές επεκτείνεται και στη ράχη του άκρου ποδός. Η θεραπευτική αγωγή συνίσταται στην εφαρμογή γλυκοκορτικοειδών τοπικά(π.χ. φθοριοκινολόνη) και ελαστική περίδεση κατά τη νύκτα.

Πρόγνωση

Η νόσος Graves μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα και ακόμα να καταλήξει και σε υποθυρεοειδισμό. Συνήθως όμως επιδεινώνεται. Οι οφθαλμικές, καρδιολογικές και ψυχολογικές επιπλοκές είναι συνήθως πιο σοβαρές από τη χρόνια φθορά των ιστών και μπορεί να καταστούν μη αναστρέψιμες ακόμα και μετά τη θεραπεία. Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός και παράλυση φωνητικής χορδής αποτελούν τους κινδύνους της θυρεοειδεκτομής. Υποτροπές είναι συχνές μετά από θεραπεία με παράγωγα θειουρίας αλλά συμβαίνουν επίσης και μετά χαμηλές δόσεις ¹³¹I ή υφολική θυρεοειδεκτομή. Με επαρκή θεραπεία και μακροχρόνια παρακολούθηση τα αποτελέσματα είναι συνήθως καλά. Παρόλα αυτά, παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού, μακροχρόνια, οι γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν από πάθηση του θυρεοειδούς, καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και κάταγμα μηριαίου. Υπερθυρεοειδισμός είναι συχνός μετά τη θεραπεία και μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε λίγους μήνες ή σε μερικά χρόνια μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή την υφολική θυρεοειδεκτομή. Ο κακοήθης εξόφθαλμος έχει κακή πρόγνωση εκτός εάν αντιμετωπισθεί επιθετικά (2).

5.6. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

Κύρια σημεία για τη διάγνωση

- Διόγκωση θυρεοειδούς η οποία συχνά προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στην οξεία ή την υποξεία μορφή, ανώδυνη διόγκωση σε χρόνια μορφή.
- Οι δοκιμασίες του θυρεοειδούς ποικίλουν.
- Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα του ορού είναι συχνά θετικά.

Γενικά στοιχεία

Η θυρεοειδίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί σε (1) χρόνια λεμφοκυτταρική («Hashimoto») θυρεοειδίτιδα αυτοάνοση αιτιολογίας, (2) υποξεία θυρεοειδίτιδα, (3) πυώδη θυρεοειδίτιδα και (4) θυρεοειδίτιδα Riedel.

Κλινικά ευρήματα

A. Συμπτώματα και σημεία :

1. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto—Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto—καλείται επίσης και χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα—είναι η πιο συχνή μορφή θυρεοειδίτιδας και ίσως η πιο συχνή διαταραχή του θυρεοειδούς στις ΗΠΑ. Είναι συνήθως οικογενής και είναι 6 φορές πιο συχνή σε γυναίκες παρά σε άνδρες. Η συχνότητα έχει αυξηθεί μετά τον εμπλουτισμό των τροφών με ιώδιο. Μερικά φάρμακα (αμιωδαρόνη, α-ιντερφερόνη, ιντερλευκίνη-2, G-CSF), συχνά επάγουν θυρεοειδικά αυτοαντισώματα.

Ο θυρεοειδής είναι συνήθως διάχυτα αυξημένος, σταθερός με μικροπολυζώδη υφή. Μπορεί όμως να είναι αυξημένος μόνο ο ένας λοβός, δημιουργώντας υποψίες για νεόπλασμα. Παρόλο, που οι ασθενείς παραπονούνται για σφίξιμο «στο λαιμό», πόνος και ευαισθησία συνήθως δεν υπάρχουν. Σε ποσοστό 10% περίπου, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες, ο θυρεοειδής είναι μικρός, με ινώδη υφή.

Η θυρεοειδίτιδα συχνά εξελίσσεται σε υποθυρεοεισμό που συνήθως είναι μόνιμος, ενώ υποχωρεί σε λιγότερες από το 5% των περιπτώσεων. Σπανιότερα, η θυρεοειδίτιδα προκαλεί οξεία καταστροφή του θυρεοειδικού ιστού και απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών προκαλώντας θυρεοτοξίκωση. Σπάνια, ένας θυρεοειδής που υπολείπεται μπορεί να υπερλειτούργησει λόγω εμφάνισης συνυπάρχουσας νόσου Graves.

Συστηματικές εκδηλώσεις της θυρεοειδίτιδας Hashimoto σχετίζονται κυρίως με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Όμως, η κατάθλιψη και η χρόνια κόπωση είναι τα πιο κοινά συμπτώματα σε αυτούς τους ασθενείς, ακόμα και μετά τη διόρθωση του υποθυρεοειδισμού. Περίπου 1/3 των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν ήπια ξηροστομία ή ξηροφθαλμία (ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα) αυτοάνοσης αιτιολογίας και σχετίζονται με το σύνδρομο Sjogren. Η θυρεοειδίτιδα μπορεί να συνδυάζεται με μυασθένεια gravis, ήπιας συνήθως βαρύτητας κατά την οποία επηρεάζονται κυρίως οι εξοφθαλμιοί μύες ενώ η πιθανότητα ανιχνεύσιμων αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολινεστεράσης ή νόσου του θύμου είναι μικρή.

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto συνδυάζεται μερικές φορές με επινεφριδική ανεπάρκεια (σύνδρομο Schmidt) και ανεπάρκεια άλλων ενδοκρινών αδένων σαν μέρος του συνδρόμου της αυτοάνοσης πολυενδοκρινολογίας. Η θυρεοειδίτις είναι επίσης πιο συχνή σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή κοιλιοκάκη (10%). Γυναίκες με γοναδική δυσγενεσία (σύνδρομο Turner) έχουν 15% πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής θυρεοειδικής δυσλειτουργίας περί την ηλικία των 40 ετών. Η θυρεοειδίτις είναι επίσης συχνή σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμιωδαρόνη ή κυτοκίνες (π.χ. ιντερφερόνη-α, ιντερφερόνη-β, ιντερλευκίνη-2).

Ασθενείς με κλινικά εμφανή νόσο συνήθως έχουν αυξημένα επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης (95%) ή της θυρεοσφαιρίνης (60%).

Υποκλινική θυρεοειδίτιδα είναι πολύ συνηθισμένη. Σε μία μελέτη αυτοψιών βρέθηκε ότι 40% των γυναικών και 20% των ανδρών έχουν εστιακή θυρεοειδίτιδα. Χαμηλά επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων βρίσκονται στο 13% των γυναικών και στο 3% των ανδρών. Παρόλα αυτά, μόνο 1% του πληθυσμού έχει τίτλο αντισωμάτων μεγαλύτερο από 1:6400.

Η θυρεοειδίτιδα της λοχείας είναι μια μορφή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας που εμφανίζεται αμέσως μετά των τοκετό και συνοδεύεται από παροδικό υποθυρεοεισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική λειτουργία αποκαθίσταται.

2. Υποξεία θυρεοειδίτιδα—Αποτελεί αρκετά συχνή διαταραχή—καλείται και θυρεοειδίτιδα de Quervain, κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα και γιγαντοκυτταρική θυρεοειδίτιδα—η οποία χαρακτηρίζεται από απότομη και συνήθως επώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς, συνοδευόμενη από δυσφαγία. Ο πόνος αντανάκλα στα ώτα. Εάν δεν υπάρχει πόνος καλείται «σιωπηλή θυρεοειδίτιδα». Τα συμπτώματα μπορούν να επιμένουν για εβδομάδες ή μήνες και να συνδυάζονται με σημεία θυρεοτοξίκωσης ή κακουχίας. Συνήθως προσβάλλονται νεαρές και μέσης ηλικίας γυναίκες. Ως αιτία έχει ενοχοποιηθεί η ιογενής φλεγμονή. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών είναι σημαντικά αυξημένη και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα χαμηλά, γεγονός που βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση αυτής της μορφής θυρεοειδίτιδας από τις άλλες. Η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου είναι χαμηλή, σε αντίθεση με τη νόσο Graves. Σε βιοψία με FNA, η οποία συνήθως δεν χρειάζεται, βρίσκονται χαρακτηριστικά πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα.

3. Πυώδης θυρεοειδίτιδα—Η πυώδης θυρεοειδίτιδα είναι μια σπάνια πάθηση που προκαλεί έντονο πόνο, ευαισθησία, ερυθρότητα και κλυδασμό στην περιοχή του θυρεοειδούς. Προκαλείται από πυογόνους οργανισμούς, συνήθως κατά την πορεία συστηματικών φλεγμονών.

4. Θυρεοειδίτιδα Riedel—Η θυρεοειδίτιδα Riedel καλείται επίσης και διηθητική ινώδης θυρεοειδίτιδα, Riedel's struma, ξυλώδης θυρεοειδίτιδα και διηθητική θυρεοειδίτιδα. Συνήθως προκαλεί υποθυρεοειδισμό αλλά μπορεί να προκαλέσει και υποπαραθυρεοειδισμό. Είναι η πιο σπάνια μορφή θυρεοειδίτιδας και απαντάται πιο συχνά σε γυναίκες μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας. Η διόγκωση είναι συχνά ασύμμετρη και ο αδένας είναι ξυλώδης και προσφύεται στερρά στον τράχηλο προκαλώντας συμπτώματα πίεσης και διήθησης, όπως δυσφαγία, δύσπνοια, πόνο και βράγχος φωνής. Αποτελεί συνήθως μία εκδήλωση ενός πολυεστιακού συστηματικού συνδρόμου ίνωσης, με προεξάρχοντα τα στοιχεία από τον πρόσθιο τράχηλο. Σχετικές καταστάσεις περιλαμβάνουν οπισθοστερναϊκή ίνωση, μεσοστερνική ίνωση, σκληρυντική τραχηλίτιδα, υποαμφιβληστροειδική σκλήρυνση και σκλήρυνση του χοληδόχου πόρου. Απαντάει σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Β. Εργαστηριακά ευρήματα: Η T_4 και η πρόσληψη T_3 από ρητίνη είναι συνήθως σημαντικά αυξημένες στην οξεία και στην υποξεία θυρεοειδίτιδα και φυσιολογικές ή χαμηλές στις χρόνιες μορφές. Η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου είναι χαρακτηριστικά πολύ χαμηλή στην αρχική υπερθυρεοειδική φάση της υποξείας θυρεοειδίτιδας· μπορεί να είναι υψηλή, σε συνδυασμό με ανομοιογένεια στο σπινθηρογράφημα, σε χρόνια θυρεοειδίτιδα με διόγκωση του θυρεοειδούς και χαμηλή στη θυρεοειδίτιδα Riedel. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα βρίσκονται πιο συχνά στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto αλλά και σε άλλες θυρεοειδίτιδες. Η TSH βρίσκεται αυξημένη όταν οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν εκκρίνονται σε επαρκή ποσά από το θυρεοειδή.

Επιπλοκές

Στην πυώδη θυρεοειδίτιδα μπορεί να συμβεί κάθε επιπλοκή μίας φλεγμονής, ενώ η υποξεία και οι χρόνιες μορφές της νόσου επιπλέκονται από τα συμπτώματα της πίεσης στον τράχηλο: δύσπνοια και, στη θυρεοειδίτιδα Riedel, παράλυση της φωνητικής χορδής. Η θυρεοειδίτις Hashimoto μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό ή παροδική θυρεοτοξίκωση. Μερικές φορές μπορεί να αναπτυχθεί νόσος Graves. Καρκίνος ή λέμφωμα μπορούν να συνδυάζονται με χρόνια θυρεοειδίτιδα και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διάγνωση ασύμμετρων ανώδυνων διογκώσεων που παραμένουν μετά την αγωγή. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να συνδυάζεται με νόσο Addison, υποπαραθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, κακοήγη αναιμία Biemer, χολική κίρρωση, λεύκη και άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις.

Διαφορική διάγνωση

Η θυρεοειδίτιδα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση όλων των τύπων βρογχοκήλης, ειδικότερα εάν η διόγκωση είναι ταχεία. Η πολύ χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου στην υποξεία θυρεοειδίτιδα μαζί με χαμηλά επίπεδα T_4 και T_3 είναι ενδεικτικά. Η χρόνια θυρεοειδίτιδα, ειδικότερα εάν η διόγκωση είναι ασύμμετρη και εάν υπάρχει πίεση στους παρακείμενους ιστούς, μπορεί να μοιάζει με καρκίνο, αν και οι 2 παθολογικές καταστάσεις μπορούν να συνυπάρχουν. Η υποξεία και η πυώδης θυρεοειδίτιδα μπορούν να μοιάζουν με οποιαδήποτε φλεγμονώδη διαδικασία στον τράχηλο ή σε παρακείμενες περιοχές. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα βοηθούν στη διάγνωση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής (Hashimoto) θυρεοειδίτιδας, αλλά δεν είναι ειδικά και μπορεί να είναι θετικά και σε ασθενείς με βρογχοκήλη, καρκίνο και θυρεοτοξίκωση – παρόλο που οι τίτλοι είναι συνήθως υψηλότεροι στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Για τη διάγνωση μπορεί να απαιτηθεί και βιοψία.

Θεραπεία

Α. Πυώδης θυρεοειδίτιδα: Η θεραπεία γίνεται με αντιβιοτικά και με χειρουργική παροχέτευση όταν υπάρχει κλυδασμός.

Β. υποξεία θυρεοειδίτιδα: Όλη η θεραπεία είναι εμπειρική και πρέπει να συνεχίζεται για μερικές εβδομάδες. Η υποτροπή είναι συνήθης. Η θεραπεία εκλογής είναι η ασπιρίνη, η οποία ανακουφίζει από το πόνο και τη φλεγμονή. τα θυρεοτοξικά συμπτώματα αντιμετωπίζονται με προπρανολόλη, 10-40 mgf κάθε 6 ώρες. Παροδικός υποθυρεοειδισμός, εάν δίνει συμπτώματα αντιμετωπίζεται με θυροξίνη (0,05-0,1 mgf/ ημέρα).

Γ. θυρεοειδίτιδα Hashimoto: Λεβοθυροξίνη θα πρέπει να χορηγείται στις συνήθεις δόσεις (0,05-0,2 mgf/ημέρα) εάν υπάρχει υποθυρεοειδισμός ή μεγάλη βρογχοκήλη. Εάν ο θυρεοειδής είναι μόνον ελαφρά διογκωμένος και ο ασθενής ευθυρεοειδικός (με φυσιολογική TSH), η κλινική εικόνα είναι φυσιολογική, εφόσον ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί αργότερα – συχνά και μετά από χρόνια.

Δ. Θυρεοειδίτιδα Riedel: Η θεραπεία εκλογής για τη διηθητική ινώδη θυρεοειδίτιδα, όπως και για τις σχετικές καταστάσεις, είναι η ταμοξιφαίνη per os, η οποία προκαλεί εντυπωσιακή, μερική ή ολική υποστροφή στους περισσότερους ασθενείς εντός 3-6 μηνών. Η θεραπεία με ταμοξιφαίνη πρέπει να συνεχιστεί επί έτη. Ο τρόπος δράσης φαίνεται να είναι άσχετος με την αντιοιστρογονική δράση. Στη θεραπεία μπορούν να προστεθούν και γλυκοκορτικοειδή, για μικρό χρονικό διάστημα, για μερική ανακούφιση από τον πόνο και από τα πειστικά συμπτώματα. Η χειρουργική αποσυμπίεση συνήθως αποτυγχάνει να ανακουφίσει μόνιμα από τα πειστικά συμπτώματα αλλά, επιπλέον, η χειρουργική επέμβαση είναι δύσκολη λόγω των πυκνών ινωδών προσφύσεων, καθιστώντας τις μετεγχειρητικές επιπλοκές πολύ πιθανές.

Πρόγνωση

Η πορεία αυτής της ομάδας νόσων ποικίλει αρκετά. Αυτόματες υφέσεις και εξάρσεις είναι συνήθεις στην υποξεία θυρεοειδίτιδα και η θεραπεία δεν είναι εξειδικευμένη. Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να παρατείνεται επί μήνες. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto περιστασιακά συνδυάζεται με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις (σακχαρώδη διαβήτη, νόσο Addison, αναιμία Biemer κλπ.). Γενικά όμως ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν εξαιρετική πρόγνωση, εφόσον η κατάσταση είτε παραμένει σταθερή επί έτη είτε εξελίσσεται αργά σε

υποθυρεοειδισμό, ο οποίος αντιμετωπίζεται εύκολα. Η θυρεοειδίτιδα της λοχείας συνήθως υποχωρεί και η φυσιολογική λειτουργία αποκαθίσταται.

6. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι έλεγχοι στην κλινική πράξη είναι ο ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός της TSH και της «ελεύθερης» θυροξίνης (FT₄). Ο προσδιορισμός της FT₄ έχει υποκαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις μετρήσεις ολικής θυροξίνης (T₄), την πρόσληψη T₃ από ρητίνη (RT₃ U), και το δείκτη ελεύθερης θυροξίνης (FT₄ I).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Κατάλληλη χρήση των δοκιμασιών ελέγχου του θυρεοειδούς.

Σκοπός	Δοκιμασία	Σχόλιο
Γενικός έλεγχος	TSH ορού (ευαίσθητη μέθοδος)	Η πιο ευαίσθητη δοκιμασία για πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό.
	Ελεύθερη T ₄	Άριστη δοκιμασία
Για υποθυρεοειδισμό	TSH ορού	Υψηλή σε πρωτοπαθή και χαμηλή σε δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό
	Αντισώματα αντιθυρεοσφαιρινικά και κατά της υπεροξειδάσης	Αυξημένα σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Για υπερθυρεοειδισμό	TSH ορού (ευαίσθητη μέθοδος)	Κατεσταλμένη εκτός από τις περιπτώσεις υποφυσιακού όγκου που εκκρίνει TSH ή υπερπλασίας (σπάνια)
	T ₃ (RIA)	Αυξημένη
	Δοκιμασία πρόσληψης με ¹²³ I και σπινθηρογράφημα	Διάχυτη αύξηση ή «θερμές» περιοχές
	Αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH (TSH-R Ab[stim])	Συνήθως θετικά σε Graves
Για όζους	FNA	Η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος για καρκίνο θυρεοειδούς
	Δοκιμασία πρόσληψης με ¹²³ I και Σπινθηρογράφημα	Ο καρκίνος είναι συνήθως «ψυχρός» λιγότερα αξιόπιστα από την FNA
	Σπινθηρογράφημα με ⁹⁹ Tc	Αγγειοβρίθεια ή μη.
	Υπερηχογράφημα	Όζος συμπαγής ή κυστικός. Αμιγείς κύστεις συνήθως δεν είναι κακοήθεις

Έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών στον ορό

Ανοσολογικός προσδιορισμός θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH)

Πολύ χαμηλά επίπεδα TSH, όπως 0,01 mU/L, μπορούν να μετρηθούν με τις υπερευαίσθητες, «τρίτης γενιάς», μεθόδους. Για τη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού, μπορεί να χρησιμοποιείται μέθοδος, με ευαισθησία 0,1 mU/L («δεύτερης γενιάς»). Λόγω των διαφορών μεταξύ των μεθόδων προσδιορισμού της TSH, είναι σκόπιμο, μη αναμενόμενα αποτελέσματα να επανελέγχονται με διαφορετική μέθοδο.

Τα επίπεδα της TSH είναι μειωμένα σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό (π.χ. νόσο του Graves, τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, τοξικό αδένωμα, υποξεία θυρεοειδίτιδα ή απελευθέρωση αποθηκευμένης ορμόνης στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto). Τα επίπεδα της TSH μπορούν επίσης να είναι κατεσταλμένα σε μερικούς ευθυρεοειδικούς ασθενείς με αυτόνομη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών (π.χ. ευθυρεοειδική οφθαλμοπάθεια Graves). Η TSH μπορεί επίσης να είναι κατεσταλμένη μετά από χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών είτε σε αυξημένες δόσεις είτε σε δόση υποκατάστασης. Χαμηλή TSH παρατηρείται συχνά σε σοβαρές παθήσεις μη σχετιζόμενες με το θυρεοειδή και η διάκριση από υποφυσιακή ανεπάρκεια συνήθως γίνεται με την κλινική εξέταση.

Η ντοπαμίνη και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (λεβοντόπα, βρωμοκρυπτίνη) μπορούν να καταστείλουν την TSH και να προκαλέσουν αληθή δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό σε χρόνια χορήγηση. Άλλες καταστάσεις που συνδυάζονται με μειωμένη TSH περιλαμβάνουν την κύηση (ιδιαίτερα με πρωινή ναυτία), τροφολαστικούς όγκους που εκκρίνουν hCG, οξεία ψυχική νόσο (1% επίπτωση) και οξεία χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Μερικά φάρμακα στα οποία περιλαμβάνονται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η αμφεταμίνη, η οκτρεοτρίδη, τα οπιοειδή και μερικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ιδιαίτερα νιφεδιπίνη και βεραπαμίλη αλλά όχι διλτιαζέμη) μπορούν να προκαλέσουν ήπια καταστολή της TSH χωρίς κλινικά συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού.

Σε άτομα, κλινικά ευθυρεοειδικά, ηλικίας 60 ετών και άνω, η TSH είναι πολύ χαμηλή ($\leq 0,1$ mU/L) στο 3% και μέτρια χαμηλή (0,1-0,4 mU/L) στο 9%. Η πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι μεγαλύτερη πολύ χαμηλή TSH (2,8%/έτος) από ότι σε φυσιολογική TSH (1,1%/έτος). Ασυμπτωματικοί ασθενείς με πολύ

χαμηλή TSH πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αλλά θεραπεία χορηγείται μόνον εάν παρουσιασθεί κολπική μαρμαρυγή ή άλλο σύμπτωμα υπερθυρεοειδισμού.

Τα επίπεδα της TSH είναι *αυξημένα* σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, κλινικό ή υποκλινικό. Η TSH μπορεί επίσης να είναι υψηλή ή παράδοξα φυσιολογική στις πολύ σπάνιες περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού λόγω απρόσφορης έκκρισης θυρεοτροπίνης από υποφυσιακό όγκο. Σε αυτοάνοσες παθήσεις μπορούν επίσης να παρατηρηθούν ψευδώς υψηλά επίπεδα της TSH λόγω αλληλεπίδρασης με τη μέθοδο προσδιορισμού. Η TSH μπορεί να είναι παροδικά αυξημένη κατά την ανάρρωση από μη θυρεοειδική νόσο και σε ποσοστό περίπου 14% των ασθενών με οξεία ψυχική νόσο, αλλά στο μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των ασθενών επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Η TSH είναι δυνατόν να αυξάνεται από ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές (π.χ. μετοκλοπραμίδη, φαινοθειαζίνες και μη τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα). Επίσης μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένη σε μερικά άτομα, και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένες γυναίκες (επίπτωση 10%). Τέτοιοι ασθενείς που έχουν φυσιολογικά επίπεδα T₄ πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για ήπια σημεία υποθυρεοειδισμού (π.χ. κόπωση, κατάθλιψη, υπερλιπιδαιμία). Περίπου 18% θα καταλήξουν υποθυρεοειδικοί.

Ανοσολογικός προσδιορισμός της ελεύθερης θυροξίνης (FT₄)

Με τη μέθοδο αυτή γίνεται άμεσος προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της ελεύθερης θυροξίνης στον ορό. Η FT₄ αντιπροσωπεύει περίπου μόνο το 0,025% της συνολικής συγκέντρωσης της T₄. Είναι το μόνο μεταβολικά δραστικό κλάσμα της T₄ που εισέρχεται ελεύθερα στα κύτταρα για την άσκηση των δράσεών της.

Όταν γίνεται σωστά η μέτρηση της FT₄ είναι ανώτερη από τη μέτρηση της T₄ και του ελεύθερου δείκτη T₄, διότι δεν επηρεάζεται από μεταβολές δεσμευτικών πρωτεϊνών. Αποτελεί τη μέθοδο επιλογής όταν πρόκειται για παρακολούθηση μεταβολών έκκρισης της T₄ κατά τη θεραπεία υπερθυρεοειδισμού. Τα επίπεδα της FT₄ μπορεί να είναι κατεσταλμένα σε ασθενείς με σοβαρή μη θυρεοειδική πάθηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη, τα μετρημένα επίπεδα της FT₄ μπορεί να είναι ψευδώς υψηλά, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται συγκεκριμένη μέθοδος (π.χ. dialysis assay). Τα επίπεδα της FT₄ αυξάνουν σταδιακά σε οξεία μη θυρεοειδική πάθηση, ενώ η TBG συχνά μειώνεται.

Ανοσολογικός προσδιορισμός της T₄

Με αυτή τη μέθοδο μετράται η συνολική συγκέντρωση της θυροξίνης (δεσμευμένης και ελεύθερης). Αυξημένα επίπεδα T₄ επιβεβαιώνουν κλινικά τη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού, ενώ μειωμένα επίπεδα T₄ επιβεβαιώνουν κλινικά τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού. Επειδή επηρεάζεται από μεταβολές στη δέσμευση της θυροξίνης (πίνακας 2) αυτή η μέθοδος συνήθως γίνεται σε συνδυασμό με RT₃ U, ώστε να δώσει το δείκτη ελεύθερης θυροξίνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : Παράγοντες που επηρεάζουν ψευδώς τα επίπεδα της T₄ χωρίς να επηρεάζουν την κλινική κατάσταση

<i>Παράγοντες που αυξάνουν την T₄</i>	<i>Παράγοντες που μειώνουν την T₄</i>
Εργαστηριακό λάθος	Εργαστηριακό λάθος
Αυτοάνοση κατάσταση	Σοβαρή νόσος (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεγάλη χειρουργική επέμβαση, θερμιδικό έλλειμμα)
Οξεία νόσος (π.χ. ιογενής ηπατίτιδα, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, AIDS)	Οξύ ψυχιατρικό πρόβλημα
Καταστάσεις με υψηλά οιστρογόνα (αυξάνουν επίσης την T ₃) <ul style="list-style-type: none"> ο Αντισυλληπτικά per os (περιέχοντα οιστρογόνα) ο Κύηση ο Θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ο Ταμοξιφαίνη 	Κίρρωση
Οξεία ψυχιατρικά προβλήματα	Νεφρωτικό σύνδρομο
Υπερέμεση κύησης και πρωινή ναυτία (μπορεί να αυξάνουν επίσης την T ₃)	Κληρονομική έλλειψη TBG
Οικογενείς διαταραχές δεσμευτικών πρωτεϊνών των θυρεοειδικών ορμονών	Φάρμακα <ul style="list-style-type: none"> ο Αλοφενάτη (μειώνει τριγλυκερίδια και ουρικό οξύ, δεν κυκλοφορεί σε USA) ο Ανδρογόνα ο Ασπαραγινάση ο Γλυκοκορτικοειδή ο Ένυδρος χλωράλη ο Κλοφιβράτη ο Μιτοτάνη
Γενικευμένη αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες	
Φάρμακα <ul style="list-style-type: none"> ο Αμιωδαρόνη ο Αμφεταμίνες ο Ηπαρίνη (τεχνική διάλυσης) ο Ηρωίνη ο Κλοφιβράτη 	

<ul style="list-style-type: none"> ο Λεβοθυριζίνη (T₄) σε θεραπεία υποκατάστασης ο Μεθαδόνη (μπορεί να αυξήσει επίσης την T₃) ο Περφαιναζίνη 	<ul style="list-style-type: none"> ο Νικοτινικό οξύ ο Σαλικυλικά (μεγάλες δόσεις) ο Σερταλίνη ο Τριωδοθυρονίνη (T₃) θεραπευτικά ο Φαινοβαρβιτάλη ο Φαινυλβουταζόνη ο Φαινυτοΐνη (T₄ χαμηλή μέχρι και 2μg/dL) ο Φενκλοφενάκη ο φθοριοουρακίλη
---	---

Πρόσληψη T₃ (ή T₄) από ρητίνη

Αυτή είναι μια έμμεση ανάστροφη μέθοδος μέτρησης των δεσμευτικών πρωτεϊνών των θυρεοειδικών ορμονών (TBP)—π.χ. είναι υψηλή όταν οι δεσμευτικές πρωτεΐνες είναι χαμηλές. Η μέθοδος περιλαμβάνει προσθήκη σεσημασμένης T₃ ή T₄ στον ορό οι οποίες ανταγωνίζονται την T₄ του ασθενούς για δέσμευση στην TBP. Αυτό το μίγμα ακολούθως προστίθεται σε ρητίνη στην οποία προσδένονται οι θυρεοειδικές ορμόνες. Στη συνέχεια μετράται η πρόσληψη της σεσημασμένης ορμόνης από τη ρητίνη. Μεγάλη πρόσληψη από τη ρητίνη δείχνει ότι ο ορός του ασθενούς περιέχει σχετικά χαμηλά ποσά TBP ή υψηλά επίπεδα θυροξίνης.

Αυτή η μέθοδος διορθώνει τη μέτρηση της ολικής θυροξίνης στον ορό, σε σχέση με την υψηλή ή τη χαμηλά πρωτεϊνική δέσμευση, δημιουργώντας το δείκτη ελεύθερης θυροξίνης. Χαμηλή πρόσληψη ρητίνης (υψηλή TBP) παρατηρείται σε θεραπεία με οιστρογόνα, κύηση, οξεία ηπατίτιδα, γενετική αύξηση της TBP και υποθυρεοειδισμό. Χαμηλή πρόσληψη ρητίνης με χαμηλή TBP μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρή νόσο. Υψηλή πρόσληψη από τη ρητίνη (χαμηλή TBP) παρατηρείται σε υπερθυρεοειδισμό και σε χρόνια ηπατική νόσο, νεφρωσικό σύνδρομο, αναβολικά στεροειδή και υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών.

Δείκτης ελεύθερης θυροξίνης (FTI)

Το προϊόν της T₄ και η πρόσληψη της T₃ από τη ρητίνη (T₄ * T₃ πρόσληψη) βοηθάει στη διόρθωση διαταραχών στη δέσμευση της T₄. Ένας καλός προσδιορισμός ελεύθερης T₄ είναι πιο αξιόπιστος δείκτης.

Το FTI όταν υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το RT₃ U, μπορεί να είναι αυξημένο σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με οικογενή δυσαλβουμιναιμική υπερθυροξιναιμία. Αυτή είναι μια καλοήθης πάθηση, μεταβιβαζόμενη με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα, στην οποία μια ανώμαλη πρωτεΐνη δεσμεύει την T₄ με πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια από την T₃. Το RT₃ U δεν μειώνεται (αδυνατεί να αντισταθμίσει την αυξημένη δέσμευση όπως θα έπρεπε λόγω αύξησης της TBG), διότι η χρησιμοποιούμενη T₃ στον προσδιορισμό RT₃ U δεν επηρεάζεται σημαντικά. Τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης και της TSH είναι φυσιολογικά.

T₃

Η μέτρηση έχει αξία στη διάγνωση θυρεοτοξίκωσης με φυσιολογική T₄ (T₃ θυρεοτοξίκωση). Δεν είναι χρήσιμη στη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού.

Ελεύθερη T₃

Η μέτρηση ελέγχει πολύ μικρά ποσά T₃ που κυκλοφορούν ελεύθερα. Μερικές φορές είναι χρήσιμη στη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά per os ή σε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη.

6.1. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟΥ ΙΩΔΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ

Πρόσληψη (¹²³I ή ¹³¹I) από το θυρεοειδή

A. Αυξημένη: Νόσος Graves, διαιτητική έλλειψη ιωδίου, τοξικό αδένωμα, κύηση, πρόωμη φάση θυρεοειδίτιδας Hashimoto, ελλείψεις μερικών θυρεοειδικών ενζύμων, νεφρωσικό σύνδρομο, ανάνηψη από υποξεία θυρεοειδίτιδα, φάση αποκατάστασης μετά από καταστολή θυρεοειδικών ορμονών.

B. Χαμηλή: Χορήγηση ιωδιούχων ή ιωδίου σε κάθε μορφή (φάρμακα, ακτινοσκοπικά υλικά, κ.λπ) αντιθυρεοειδικά φάρμακα, υποξεία θυρεοειδίτις, χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, καταστροφή θυρεοειδούς (από θυρεοειδίτιδα, εγχείρηση ή ραδιενεργό ιώδιο), υποφυσιακή ανεπάρκεια, έκτοπος λειτουργικός θυρεοειδικός ιστός, αζωθαιμία, βαρεία νόσος Graves (υψηλό turnover), καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές μερικών θυρεοειδικών ενζύμων.

Σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο (RAI)

Σπινθηρογράφημα τραχήλου μπορεί να γίνει μετά από χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, επιτυγχάνοντας απεικόνιση της πρόσληψης από το θυρεοειδή. Αυτά τα σπινθηρογραφήματα είναι επίσης χρήσιμα για διερεύνηση μεταστατικού καρκίνου του θυρεοειδούς. Μετά χορήγηση θεραπευτικής δόσης ¹²³I για καρκίνο θυρεοειδούς το ολόσωμο σπινθηρογράφημα είναι χρήσιμο για την εντόπιση μεταστάσεων.

6.2. ΑΛΛΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Θυρεοειδικά αντισώματα

Αντισώματα κατά διαφόρων συστατικών του θυρεοειδούς (θυρεοσφαιρίνη και υπεροξειδάση) ανιχνεύονται συχνά στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και στη νόσο του Graves. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα βρίσκονται στο 5-10% των υγιών ατόμων. Το ποσοστό αυξάνεται με τη ηλικία. Περίπου 20% των νοσοκομειακών ασθενών έχουν ανιχνεύσιμα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, των οποίων τα επίπεδα είναι συνήθως χαμηλά και αυξάνουν με την ηλικία. Ο τίτλος αντισωμάτων κατά του υποδοχέα TSH (TSH-R Ab[stim]) είναι υψηλός στο 80% των ασθενών, περίπου, με νόσο Graves. Ο τίτλος των αντισωμάτων αυτών – και των αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης και της υπεροξειδάσης – συχνά μειώνεται κατά την κύηση και κατά τη θεραπεία της νόσου Graves με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Ο τίτλος των TSH-R Ab[stim] έχει χρησιμοποιηθεί, με ποικίλα αποτελέσματα, στην πρόγνωση των υποτροπών της νόσου Graves μετά χρόνια θεραπεία με τα παράγωγα θειουρίας.

Θυρεοσφαιρίνη ορού

Τα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ορού αυξάνουν σε αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, τραυματισμό, φλεγμονή και καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα επίπεδα έχουν μικρή αξία στη διάγνωση ή τη διαφορική διάγνωση αυτών των καταστάσεων, αλλά είναι χρήσιμα σε θυρεοειδικό καρκίνο διότι είναι ενδεικτικά υποτροπής και ανάγκης για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία. Η θυρεοσφαιρίνη του ορού πρέπει να διακρίνεται από τη δεσμευτική σφαιρίνη του ορού.

Προσδιορισμός καλσιτονίνης

Η καλσιτονίνη είναι αυξημένη σε μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, αζωθαιμία, υπερασβεστιαμία, κακοήγη αναιμία, θυρεοειδίτιδα και κύηση. Υψηλά επίπεδα παρατηρούνται επίσης σε άλλες κακοήθειες, όπως σε καρκίνο πνεύμονος (45%), παγκρέατος, μαστού (38%) και παχέος εντέρου (24%).

Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει την παρακέντηση (FNA) κλινικά υπόπτων θυρεοειδικών όγκων. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη κακοήθεια θυρεοειδούς, το υπερηχογράφημα τραχήλου είναι χρήσιμο για παρακολούθηση, διεκρίνιση της θέσης και ποσοτικοποίηση υπολειπόμενου ή υποτροπιάζοντος όγκου. Μικρά μη ψηλαφητά οζίδια βρίσκονται στους μισούς «φυσιολογικούς» θυρεοειδείς και σπάνια είναι κακοήγη.

Βιοψία θυρεοειδούς διά λεπτής βελόνας (FNA)

Αναρρόφηση θυρεοειδικού ιστού με λεπτή βελόνα (25g) είναι χρήσιμη στη διάγνωση θυρεοειδικών παθήσεων, ιδιαίτερα όζων. Αυτή η τεχνική έχει γίνει η πλέον προτιμώμενη προσέγγιση για τη διάγνωση των όζων (2).

6.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Οι λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου του θυρεοειδούς επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες με αποτέλεσμα παραπλανητικά εργαστηριακά ευρήματα υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς κλινικά ευθυρεοειδικούς.

Η θυροξίνη ορού είναι συχνά χαμηλή σε ασθενείς με βαριά πάθηση, θερμидική στέρηση ή σοβαρή εγχείρηση, καταστάσεις που επιταχύνουν τον περιφερικό μεταβολισμό της T_4 σε ανάστροφη T_3 (rT_3). Επιπλέον, σε πολλούς βαρέως πάσχοντες, υπάρχει στο αίμα ένας ανασταλτικός παράγοντας της σύνδεσης των θυρεοειδικών ορμονών στις δεσμευτικές πρωτεΐνες. Αυτό το γεγονός δίνει πλασματικά χαμηλά επίπεδα RT_3 U και του εξ αυτής υπολογισθέντα δείκτη ελεύθερης θυροξίνης. Η παρουσία πολύ χαμηλής T_4 στον ορό σε βαρέως πάσχοντες έχει κακή πρόγνωση. Σε μια σειρά ασθενών με επίπεδα T_4 κάτω από $3\mu\text{g/dL}$, η θνησιμότητα ήταν 84%.

Άμεσος προσδιορισμός της ελεύθερης T_4 σε βαριά νόσο συχνά αναδεικνύει χαμηλά επίπεδα FT₄. Επειδή, σύμφωνα με μελέτες, η χορήγηση θυροξίνης σε τέτοιους ασθενείς δεν βελτιώνει την επιβίωση, αυτοί οι ασθενείς θεωρούνται «ευθυρεοειδικού». Η TSH είναι συνήθως κατεσταλμένη σε ασθενείς με βαριά, μη θυρεοειδική, νόσο καθιστώντας τη διάγνωση συνύπαρξης πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού πολύ δύσκολη, αλλά η παρουσία βρογχοκήλης διευκολύνει τη διάγνωση.

Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να εξακριβώσει μήπως τέτοιοι βαριά ασθενείς (με χαμηλή T_4 αλλά όχι αυξημένη TSH) έχουν υποθυρεοειδισμό λόγω υποφυσιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς χωρίς συμπτώματα προηγούμενης εγκεφαλικής βλάβης ή υποφυσιακής ανεπάρκειας είναι πολύ απίθανο να εμφανίζουν υποφυσιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια μιας άσχετης νόσου. Σε ασθενείς με άποιο διαβήτη, υποφυσιακή ανεπάρκεια ή άλλα συμπτώματα ενδεικτικά βλάβης κεντρικού ενδοκρινικού συστήματος, θα πρέπει να χορηγείται θυροξίνη εμπειρικά. Ασθενείς που λαμβάνουν εγχύσεις ντοπαμίνης επί μακρόν, πιθανόν να αναπτύξουν δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό λόγω άμεσης καταστολής της έκκρισης της TSH (2).

7. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

Ένας μεγάλος αριθμός δυσλειτουργιών του θυρεοειδή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Πρώτα από όλα, αναφέρεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδή αδένου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Η επικράτηση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αυξημένη τόσο σε ηλικιωμένους άνδρες, όσο και σε ηλικιωμένες γυναίκες, και εμφανίζεται σε ποσοστό 1-1,5% του γενικού πληθυσμού με ικανοποιητική πρόσληψη ιωδίου, ενώ σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου το ποσοστό ανέρχεται στο 7-8% του γενικού πληθυσμού.

Η συνύπαρξη διαφόρων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στα επίπεδα της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών, χαρακτηριστικό του ευθυροειδικού συνδρόμου.

Η μείωση της θυρεοειδικής λειτουργίας, η οποία εξαρτάται από την ηλικία, έχει αποδειχθεί κυρίως σε υπερήλικα άτομα.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εξεταστεί ο ακριβής ρόλος της ηλικίας στα επίπεδα της TSH. Η μελέτη Whickham έδειξε, για πρώτη φορά, ότι η συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα. Εφτά χρόνια αργότερα, στοιχεία από μια άλλη έρευνα, την έρευνα Framingham, τεκμηρίωσαν τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης. Μια μικρότερη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 125 ασθενείς γηροκομείων έδειξε ότι το 8% παρουσίαζε υποθυρεοειδισμό (χαμηλή T_4 , υψηλή TSH) και μόνο το 0,7% αυτών υπερθυρεοειδισμό (υψηλή T_4 , χαμηλή ή μη μετρήσιμη TSH). Τα στοιχεία αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά που προέκυψαν από την μελέτη Whickham που ακολούθησε στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα οποία έδειξαν ότι η συχνότητα υποθυρεοειδισμού σε ηλικιωμένους είναι 11% σε αντίθεση με τον υπερθυρεοειδισμό ο οποίος εμφανίζεται με συχνότητα 2,5%.

Η εξήγηση των παραπάνω έγκειται στο γεγονός ότι η σύνθεση και η απελευθέρωση της TRH στον υποθάλαμο μειώνεται με την ηλικία λόγω αλλαγών που συμβαίνουν στη νευρορύθμιση. Επιπλέον, ο υποθάλαμος φαίνεται να γίνεται πιο ευαίσθητος στις κυκλοφορούσες T_3 και T_4 μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης. Η έκκριση των T_4 και T_3 από τον ανθρώπινο θυρεοειδή μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ποντίκια. Η T_3 και, σε μικρότερο βαθμό, η T_4 μειώνονται με την ηλικία. Είναι γνωστό ότι η αποικοδόμηση της T_4 είναι μειωμένη σε ηλικιωμένα άτομα, κάτι που πιθανόν να εξηγεί γιατί τα επίπεδα της T_4 παραμένουν στα φυσιολογικά όρια. Ο συνδυασμός των χαμηλών επιπέδων TSH και T_3 , με φυσιολογικά επίπεδα T_4 και αυξημένη rT_3 σε ηλικιωμένα άτομα περιγράφεται σαν εν μέρει κεντρικός υποθυρεοειδισμός, ο οποίος έχει προκληθεί από την ηλικία και σχετίζεται με μια εξασθενημένη δραστηριότητα της αποϊωδιόσσης τύπου I.

Παρά το μεγάλο όγκο ερευνών, δεν έχει ακόμα συμφωνηθεί ο αντίκτυπος της υποκλινικής θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στην υγεία, και πρόσφατα έχουν δοθεί νέες συστάσεις για τον έλεγχο και την θεραπεία αυτών των περιστατικών. Ένα από τα ισχυρότερα επιχειρήματα που έχουν προταθεί για την άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών αυτών είναι ότι ίσως επηρεάζουν τη διαδικασία της γήρανσης/ή την παθογένεση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν βρει σημαντική συσχέτιση της αυτοανοσίας τους θυρεοειδή και/ή του υποκλινικού θυρεοειδισμού, με την αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο, πιθανόν μέσω της δυσλιπιδαιμίας και τους εξασθενημένους μηχανισμούς αυτοανοσίας. Παρόλα αυτά, τα παραπάνω ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί, επίσης, να προκαλέσει καρδιαγγειακά προβλήματα σε ηλικιωμένα άτομα. Μία μεγάλη μακροχρόνια μελέτη σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, προερχόμενα από τον πληθυσμό του Framingham, έδειξε ότι άτομα με πολύ χαμηλά επίπεδα TSH (0,1 mU/L) έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ίνωση των αρτηριών. Η άποψη ότι τα πολύ αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών μπορούν να αυξήσουν την καρδιακή νοσηρότητα, υποστηρίχθηκε και από επόμενες μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, τα οποία εξετάζονταν για 10 χρόνια. Από την έρευνα αυτή βρέθηκε μια σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, ανεξαρτήτως της αιτίας, από το δεύτερο έως τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης, στα άτομα με χαμηλά, αλλά όχι απαραίτητα μη ανιχνεύσιμα, επίπεδα TSH (<0.5 mU/L).

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να εμπλακεί και σε άλλα προβλήματα υγείας στους ηλικιωμένους. Τόσο ο εξωγενής, όσο και ο ενδογενής υπερθυρεοειδισμός σχετίζονται με μειωμένη οστική πυκνότητα με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος καταγμάτων. Μία έρευνα η οποία διήρκησε 2 χρόνια και πραγματοποιήθηκε σε 1843 άτομα, ηλικίας 55 ετών και άνω, έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα TSH και υψηλότερα επίπεδα T₄ σχετίζονται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και Alzheimer.

Αντίθετα με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, οι πρόσφατες συστάσεις υποστηρίζουν την δραστική αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, παρά την σχεδόν πλήρη απουσία στοιχείων που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αντιθυρεοειδικής θεραπείας. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στον αναγνωρισμένο κίνδυνο των υπερβολικών θυρεοειδικών ορμονών τόσο στην καρδιά, όσο και στο σκελετό (7, 8).

7.1. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών στην ενίσχυση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, οποίος σχετίζεται με την παχυσαρκία, οδηγεί στη γενική πεποίθηση ότι αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία σχετίζονται με την εμφάνιση παχυσαρκίας. Τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών φάνηκε ότι είναι αυξημένα σε ζώα με αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, και επίσης τα επίπεδα T_4 και T_3 βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε παχύσαρκους από ότι σε λιποβαρείς.

Η υπερφαγία, ακόμα και σε οριακά επίπεδα (όπως ένα μεγάλο γεύμα), οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και συνακόλουθα στην ενεργοποίηση των μονο-αποϊωδιονασών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αποϊωδιονίωση της T_4 σε T_3 και της T_3 σε T_2 . Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και η αυξημένη διαθεσιμότητα των T_3 και T_2 δρουν συνεργιστικά στην αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού.

Είναι γεγονός ότι η πρόσληψη τροφής, καθώς επίσης και η τροφογενής θερμογένεση είναι γενικά μειωμένα σε άτομα με υποθυρεοειδισμό. Οι ασθενείς αυτοί ζυγίζουν περίπου 15-30% παραπάνω, ενώ χάνουν το βάρος αυτό κατά τη θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών. Παρόλα αυτά, το 7% των ασθενών αυτών διατηρεί το αυξημένο βάρος του ακόμα και όταν φτάσουν σε ευθυρεοειδικά επίπεδα, κατά τη θεραπεία τους.

Σε αντίθεση με τα ευθυρεοειδικά ή υπερθυρεοειδικά ποντίκια, τα υποθυρεοειδικά εμφανίζουν παχυσαρκία όταν ταϊστούν με μια δίαιτα πλούσια σε λίπος, λόγω της ανικανότητας να επιτύχουν μια ισορροπία στο λίπος. Τα υποθυρεοειδικά ποντίκια παρουσιάζουν μία αύξηση στο λόγο αποθήκευση λίπους/πρόσληψη λίπους και μία μείωση στο λόγο αποθήκευση πρωτεϊνών/πρόσληψη πρωτεϊνών. Το αυξημένο σωματικό λίπος στα ποντίκια αυτά είναι σε συμφωνία με την μειωμένη οξείδωση των

λιπαρών οξέων και τις χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων του ορού που παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό. Λόγω της έλλειψης της T_3 τόσο το ισοζύγιο ενέργειας όσο και η ισορροπία των λιποειδών, δεν διατηρούνται παρά τη αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στον ορό.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με T_3 , τα επίπεδα πρόσληψης οξυγόνου αυξάνονται από τη πρώτη μέρα, ενώ η πρόσληψη τροφής αυξάνεται μετά από μία εβδομάδα, αποδεικνύοντας την άμεση επίδραση της T_3 στην πρόσληψη τροφής, πιθανότατα λόγω της μείωσης των αποθεμάτων λίπους. Μια άλλη πιθανή πορεία δράσης είναι μέσω της ευαισθητοποίησης και ενίσχυσης των αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι καταστέλλουν την παραγωγή λεπτίνης στον λιπώδη ιστό.

Ο υπερθυρεοειδισμός, από την άλλη, σχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη τροφής και αυξημένη τροφογενή θερμογένεση. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη βάρους είναι κατά προσέγγιση μειωμένη κατά 15% (σε σχέση με ευθυρεοειδικά άτομα) και μία αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί ένδειξη της επιτυχούς θεραπείας.

Παρόλο που τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα T_4 από ότι τα ελλειποβαρή, φαίνεται ότι ο λόγος T_4/TSH και ο λόγος T_3/T_4 είναι χαμηλότεροι στα παχύσαρκα άτομα από ότι στα μη παχύσαρκα. Αυτό αποτελεί συνέπεια της χαμηλής δραστηριότητας της αποϊωδιονάσης η οποία μετατρέπει την T_4 σε T_3 .

Συνολικά, το ορμονικό προφίλ των παχύσαρκων ατόμων συνδέεται με μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδή αδένος και προσομοιάζει με το φαινόμενο της υποφυσιοθυροειδικής αντίστασης και του ελαττωματικού περιφερικού μεταβολισμού των TH. Οι διαταραχές στην έκκριση της TSH μπορεί να είναι και δευτεροπαθείς, όπως υποστηρίζεται και από δεδομένα που δείχνουν ότι διατροφικοί παράγοντες όπως η πρωτεϊνική πρόσληψη και η μεταπορροφητική οξείδωση πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάσουν την συγκέντρωση της TSH. Έτσι, η πιθανότερη εξήγηση για τους

διαφορετικούς ρόλους της TSH στη παχυσαρκία είναι η επίδραση της λεπτίνης και άλλων νευροπεπτιδίων στην TSH. (9)

8. ΠΡΟΣΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη καθώς και η δαπάνη ενέργειας, φαίνεται ότι είναι ικανά να επιδρούν σημαντικά στην περιφερική μετατροπή των θυρεοειδικών ορμονών. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών μεταξύ των ατόμων, όπως γενετικοί παράγοντες, παχυσαρκία και φύλο, καθώς επίσης και το περιεχόμενο των υποθερμιδικών διατροφών σε μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την παραπάνω λειτουργία. Τόσο η διατροφική κατάσταση, όσο και οι ενεργειακές δαπάνες επιδρούν στη λειτουργία του θυρεοειδούς κεντρικά, στην έκκριση της TSH, στα επίπεδα αποϊωδιονίωσης και οπουδήποτε αλλού. Η αύξηση της rT_3 εντοπίζεται από τη δαπάνη της T_3 κατά τη διάρκεια του θερμιδικού περιορισμού, γεγονός που δείχνει ότι είναι πιθανό η ηπατική περιφερική διαδρομή να παίζει ένα ουσιαστικό ρόλο στο μεταβολικό έλεγχο κατά τη διάρκεια θερμιδικής ισορροπίας. Φαίνεται μάλιστα ότι η αύξηση της rT_3 που προκύπτει κατά την νηστεία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αύξησης της παραγωγής και μείωσης της κάθαρσης αυτού του μεταβολίτη. Η αύξηση των επιπέδων της T_4 και της rT_3 που παρατηρείται με τον θερμιδικό περιορισμό μπορεί, επιπλέον, να επηρεάζεται από τη διάρκεια του θερμιδικού περιορισμού. Υπάρχουν στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι, όταν ο περιορισμός των θερμίδων διαρκεί περισσότερο από τρεις εβδομάδες, οι T_4 και rT_3 επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέλος, ο λόγος T_3/rT_3 φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην ισορροπία μεταξύ της προσλαμβανόμενης και δαπανούμενης ενέργειας. Στους άνδρες τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στον ορό παρουσίασαν μεγάλη ευαισθησία σε οριακές αλλαγές στην ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη. Ένα οριακά αρνητικό (-15%) ενεργειακό

ισοζύγιο οδήγησε τα ποσοστά T_4/T_3 και T_3/rT_3 σε μια εξασθενημένη περιφερική μετατροπή.

Η λιμοκτονία καθώς και οι δίαιτες πολύ λίγων θερμίδων οδηγούν σε μια επιλεκτική μείωση της έκφρασης της TRH με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή TSH. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η παρατεταμένη νηστεία έχει προφανείς επιδράσεις στο σύστημα υποθαλάμου, υπόφυσης και θυρεοειδή αδένα στα ποντίκια, κάτι που γίνεται φανερό από τα χαμηλά επίπεδα T_3 και T_4 του πλάσματος, καθώς και των ελεύθερων T_3 και T_4 , και από τα χαμηλά ή κανονικά επίπεδα της TSH. Επιπλέον, η νηστεία έχει ως αποτέλεσμα και μια μειωμένη αναλογία TSH και m-RNA της TSH στην πρόσθια υπόφυση, μειωμένο m-RNA της προ-TRH στους υποθαλαμικούς πυρήνες, και μια μείωση της συγκέντρωσης της TRH στο αίμα της πυλαίας αρτηρίας που προέρχεται από την υπόφυση.

Η λιμοκτονία επηρεάζει το ποσοστό γλυκοζυλίωσης της νεοσυντιθέμενης TSH, η οποία αλλάζει και γίνεται λιγότερο ενεργή. Η TSH μειώνεται και η χαμηλή ενεργότητά της οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα T_4 και T_3 . Η χαμηλή αυτή δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένα μαζί με τη χαμηλή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι ένας απαραίτητος προστατευτικός μηχανισμός επιβίωσης κατά την πείνα και τη λιμοκτονία. Πιστεύεται, μάλιστα, ότι η οξεία μείωση των επιπέδων λεπτίνης, η οποία σχετίζεται με τη λιμοκτονία, είναι υπεύθυνη για την πτώση της παραγωγής TRH. Στα ποντίκια φάνηκε ότι η λεπτίνη εμπόδισε την καταστολή του m-RNA η οποία οφειλόταν στη νηστεία. Οι επιδράσεις της λεπτίνης πιθανότατα διαμεσολαβούνται από τη μελανοκορτίνη, η οποία ακολούθως μειώνεται κατά τη νηστεία. Είναι επίσης γνωστή η πρόληψη της καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της προ-TRH, όταν χορηγείται ενδοεγκεφαλικά (300 mg κάθε 6 ώρες για 3 ημέρες

κατά τη νηστεία), καθώς επίσης και η αύξηση της ελεύθερης κυκλοφορούσας T₄ 2,5 φορές πάνω από τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου. (6, 9).

9. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Στις αρχές της δεκαετίας του 1950 ξεκίνησε μία μεγάλη έρευνα, γνωστή ως η μελέτη των 7 χωρών, όπου μελετήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες ανθρώπων από τις εξής χώρες: Γιουγκοσλαβία, Ελλάδα, ΗΠΑ, Ιαπωνία, Ιταλία, Ολλανδία και Φινλανδία.

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, που διήρκησε 30 χρόνια, έδειξαν ότι οι Κρητικοί εμφάνιζαν το μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο, καθώς και τον μεγαλύτερο μέσο όρο ζωής. Από τότε πολλές επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι το αποτέλεσμα αυτό είχε τις ρίζες του στην παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή των Κρητικών εκείνης της εποχής.

Το «μυστικό» της μακροζωίας των μεσογειακών λαών και δη των Κρητικών ήταν η απλή και λιτή διατροφή τους, η οποία βασιζόταν σε φυτικά τρόφιμα, φρούτα, λαχανικά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, ελαιόλαδο και κόκκινο κρασί. Ένας επιπλέον παράγοντας που συνέβαλε σημαντικά στην καλή υγεία των εν λόγω πληθυσμών ήταν και ο φυσικός τρόπος ζωής τους (εργασία στην ύπαιθρο), που είχε ως αποτέλεσμα να εμφανίζουν οι Κρητικοί μεγαλύτερα ποσοστά καθημερινής σωματικής δραστηριότητας από τους υπόλοιπους πληθυσμούς.

Ως επακόλουθο αυτών των συμπερασμάτων, έγινε προσπάθεια από μία ομάδα επιστημόνων στο πανεπιστήμιο του HARVARD, με τη συμβολή πολλών ελλήνων επιστημόνων, να διαμορφωθούν διατροφικές οδηγίες σε επίπεδο τροφίμων με βάση τις αρχές της παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής. Οι διατροφικές αυτές οδηγίες διαμορφώθηκαν με τη μορφή μιας πυραμίδας. Πρόκειται για την πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, που, όπως πολλές επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει, έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων προτύπων διατροφής. Πιο συγκεκριμένα,

ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η υιοθέτηση των διατροφικών οδηγιών που απεικονίζονται στην πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νόσων που σχετίζονται άμεσα με τη διατροφή (όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, παχυσαρκία, διαβήτης, κ.ά.) (3, 4, 5).

9.1. Τρόφιμα που περιέχονται στην πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής

Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής χωρίζεται σε τρία επίπεδα βάσει της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων που απεικονίζει (σε μηνιαία, εβδομαδιαία και καθημερινή βάση).

Η πυραμίδα έχει στη βάση της τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε σημαντικές ποσότητες, ενώ αντίθετα στην κορυφή της βρίσκονται οι τροφές που πρέπει να καταναλώνονται αραιά και σε μικρότερες ποσότητες. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι ότι είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και λίγο επεξεργασμένα δημητριακά (ολικής αλέσεως). Περιλαμβάνει την καθημερινή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τη χρήση του ελαιολάδου ως το κύριο λίπος της διαίτας. Ακόμα, περιλαμβάνει την κατανάλωση ψαριών, πουλερικών και οσπρίων σε εβδομαδιαία βάση, ενώ προτείνει τον περιορισμό στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος.

Πρωταρχικός στόχος των διατροφικών οδηγιών που βασίζονται στη Μεσογειακή διαίτα είναι η διατήρηση του βάρους του κάθε ατόμου σε υγιή επίπεδα. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η ποικιλία όσο και η ποσότητα κατανάλωσης των διαφόρων τροφών. Στην πυραμίδα δίνεται έμφαση στις συχνότητες κατανάλωσης και όχι στις ακριβείς ποσότητές τους σε γραμμάρια. Έτσι, ο αριθμός των μικρομερίδων που αναγράφονται σε αυτή είναι ενδεικτικός και αντιστοιχεί στον μέσο άνθρωπο. Οι ακριβείς ποσότητες της κάθε τροφής εξαρτώνται από το βάρος,

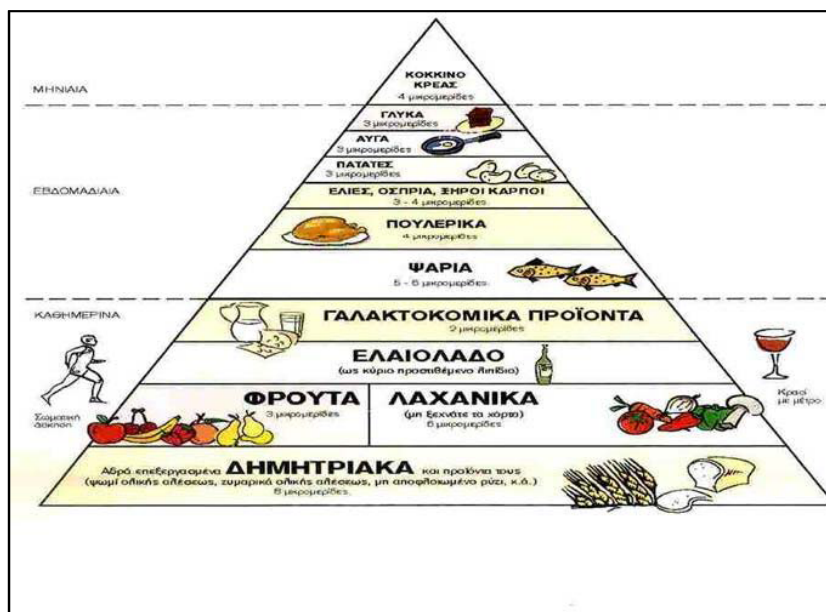
το ύψος, την ηλικία, το φύλο και τον βαθμό της σωματικής δραστηριότητας του κάθε ατόμου.

Για να ελέγξει ένας μέσος άνθρωπος αν το βάρος του βρίσκεται σε υγιή επίπεδα, θα πρέπει ο Δείκτης Μάζας Σώματός του να είναι μεταξύ $18.5 - 25 \text{ kg/m}^2$. Αν το βάρος του είναι στα πλαίσια των ανωτέρω ορίων και θέλει να το διατηρήσει, τότε θα πρέπει η ενέργεια που λαμβάνει από την τροφή καθημερινά να εξισορροπείται από την ενέργεια που καταναλώνει σε σωματική δραστηριότητα. Εάν όμως το άτομο είναι υπέρβαρο, θα πρέπει να μειώσει τον αριθμό των μικρομερίδων που καταναλώνει καθημερινά, διατηρώντας όμως παράλληλα την ποικιλία στη διατροφή του (3, 4, 5).

9.2. Ανάλυση της πυραμίδας της Μεσογειακής Διατροφής

Η βάση της πυραμίδας αποτελείται από τροφές όπως είναι τα δημητριακά και τα προϊόντα τους (ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, κ.ά), που πρέπει να καταναλώνονται σε καθημερινή βάση, καθώς μας παρέχουν ενέργεια μέσω των υδατανθράκων που περιέχουν. Τα τρόφιμα αυτά είναι από τη φύση τους χαμηλά σε λίπος. Όταν μάλιστα είναι ολικής αλέσεως, τότε παρέχουν και αρκετές φυτικές ίνες, οι οποίες βοηθούν στην καλύτερη λειτουργία του εντέρου και στη μείωση της χοληστερόλης.

Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής



Η ομάδα των φρούτων και των λαχανικών αποτελεί καλή πηγή αντιοξειδωτικών και άλλων βιταμινών (βιταμίνες A, C, βιταμίνες συμπλέγματος B, κ.λπ.), ανόργανων στοιχείων, άλλων αντιοξειδωτικών ουσιών και φυτικών ινών. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δρα προστατευτικά όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαφόρων μορφών καρκίνου.

Βασικό συστατικό της Μεσογειακής Διατροφής είναι το ελαιόλαδο. Πλήθος ερευνών έχουν δείξει ότι το ελαιόλαδο, που είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και σε αντιοξειδωτικές ουσίες, παρέχει προστασία κατά της στεφανιαίας νόσου και μειώνει τα επίπεδα της «κακής» χοληστερόλης, ενώ παράλληλα αυξάνει τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης. Οι επιστημονικές όμως ενδείξεις για τα οφέλη του ελαιολάδου δεν περιορίζονται μόνο στα ανωτέρω. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι προστατεύει και από κάποιες μορφές καρκίνου (3, 4, 5). Επιπροσθέτως ασκεί γαστροπροστατευτική επίδραση, οστεοπροστατευτική, ενδοκρινική, ανοσορυθμιστική, αντι-ική, και αντιμικροβιακή επίδραση (28-66, 68-108).

Τα ευεργετικά για την υγεία αποτελέσματα του ελαιόλαδου πηγάζουν από το φαινολικό του κλάσμα και τα υψηλά ποσοστά σκουαλενίου και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που μπορούν να μειώσουν το οξειδωτικό στρες (115). Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, που διενεργήθηκε σε 22.043 ενήλικες στην Ελλάδα, παρουσιάστηκε ξεκάθαρα πως όσο πιο μεγάλη η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή τόσο πιο αξιοσημείωτη η μείωση της συνολικής θνησιμότητας (116).

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν πηγή τόσο ανόργανων στοιχείων και βιταμινών, με πιο γνωστό το ασβέστιο, όσο και πρωτεϊνών υψηλής διατροφικής αξίας. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο όχι μόνο για το κτίσιμο γερών οστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του σώματος, αλλά και για τη διατήρηση της οστικής μάζας κατά τη

διάρκεια της ενήλικης ζωής. Επίσης, μία διατροφή πλούσια σε ασβέστιο μειώνει τον κίνδυνο φθοράς των οστών στις μεγαλύτερες ηλικίες και κυρίως στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης και μετά από αυτή. Η κατανάλωση χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων μπορεί να έχει πλεονεκτήματα για την υγεία, αφού τα τρόφιμα αυτά περιέχουν μεν τα ευεργετικά συστατικά των γαλακτοκομικών, αλλά παράλληλα έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά (τα οποία έχουν συσχετισθεί με καρδιαγγειακά και άλλα νοσήματα).

Τα ψάρια, και κυρίως τα λιπαρά, περιέχουν μεγάλες ποσότητες ω3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία θεωρείται ότι μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, περιέχουν πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας και διάφορα ανόργανα στοιχεία.

Τα πουλερικά παρέχουν στον οργανισμό πρωτεΐνες υψηλής διατροφικής αξίας και σίδηρο, εύκολα αφομοιώσιμο από τον οργανισμό.

Τα αβγά είναι τροφή πλούσια σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία.

Τα όσπρια, οι ξηροί καρποί και οι ελιές αποτελούν μαζί μια ομάδα τροφίμων. Τα όσπρια δίνουν ενέργεια, έχουν χαμηλά λιπαρά, πολλές φυτικές ίνες, και είναι πολύ πλούσια σε πρωτεΐνες (χαμηλότερης όμως βιολογικής αξίας από αυτές του κρέατος και των γαλακτοκομικών) και σε σίδηρο (όχι όμως τόσο απορροφήσιμης μορφής όσο του κρέατος). Οι ξηροί καρποί έχουν κατά κανόνα υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως και το ελαιόλαδο, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης. Είναι πλούσιοι σε φυτικές ίνες και βιταμίνες (π.χ. E), αλλά πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωσή τους σε μεγάλες ποσότητες, γιατί περιέχουν πολλές θερμίδες.

Οι πατάτες παρέχουν ενέργεια και αποτελούν σχετικά καλή πηγή βιταμίνης C. Έχουν όμως υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, αφού μετατρέπονται γρήγορα σε γλυκόζη, όπως και το λευκό ψωμί ή τα περισσότερα γλυκά, και έτσι η μεγάλη κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί θετικά με κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2.

Τα γλυκά περιέχουν συνήθως ζάχαρη, της οποίας η κατανάλωση έχει συσχετισθεί με εμφάνιση τερηδόνας. Καλό είναι η κατανάλωσή τους να γίνεται με μέτρο.

Ίσως δεν είναι ευρέως γνωστό ότι κόκκινο κρέας δεν είναι μόνο το μοσχαρίσιο, αλλά και το χοιρινό, το κατσικίσιο και το αρνίσιο. Τα συγκεκριμένα τρόφιμα περιέχουν πρωτεΐνες υψηλής διατροφικής αξίας, σίδηρο, πολύ καλά απορροφήσιμο από τον οργανισμό, ψευδάργυρο και βιταμίνες. Περιέχουν, όμως, και κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία. Συνεπώς, η συχνότητα κατανάλωσής τους πρέπει να είναι περιορισμένη (3, 4, 5).

10. ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

10.1. Ιώδιο

Ο ρόλος του ιωδίου στον οργανισμό είναι πολύ σημαντικός, καθώς αποτελεί συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών. Η θέση του αυτή αποτελεί και τη μοναδική βιολογική του λειτουργία, σε αντίθεση με το σελήνιο το οποίο συμμετέχει σε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών διεργασιών μέσω της ύπαρξής του σε διάφορες σεληνοπρωτεΐνες. Η μοναδική αυτή λειτουργία του σεληνίου, καθιστά ευκολότερη τη χρήση δεικτών με σκοπό τον έλεγχο της επαρκούς πρόσληψης ιωδίου από τη διατροφή. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αποτελεί ένα πολύ καλό δείκτη της λειτουργικής κατάστασης του ιωδίου, καθώς τα επίπεδα αυτής αυξάνονται σε περίπτωση ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης ιωδίου, προκειμένου να αντισταθμίσουν την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών.

Η χορήγηση αυξημένων δόσεων ιωδίου ενισχύει την ορμονική σύνθεση, μέχρι τα ενδοθυρεοειδικά επίπεδα ιωδίου να φτάσουν σε ένα κρίσιμο σημείο. Πέρα από αυτό το σημείο η οργανοποίηση του ιωδίου καθώς και η σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών σταματούν. Χρόνια ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση μέτριων ή μεγάλων δόσεων ιωδίου προκαλούν μείωση της μεταφοράς του ιωδίου η οποία οδηγεί σε μείωση του ενδοθυρεοειδικού ιωδίου.

Μια άλλη επίδραση των μεγάλων δόσεων ιωδίου είναι η άμεση παρεμπόδιση της απελευθέρωσης ορμονών. Σε φυσιολογικά άτομα, η επίδραση αυτή στην απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί μια προσωρινή μείωση στα επίπεδα T_4 και T_3 του ορού.


Η μείωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα μια αντισταθμιστική αύξηση της TSH, η οποία διεγείρει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, αντιδρώντας έτσι στην επίδραση του ιωδίου.

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα του ιωδίου είναι το γεγονός ότι μπορεί να είναι ικανό να προκαλέσει απόπτωση των κυττάρων του θυρεοειδή αδένου. Κάτω από διαφορετικές συνθήκες μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερπλασία, οδηγώντας στην εμφάνιση βρογχοκήλης.

Η έλλειψη ιωδίου ήταν συνήθως η κύρια αιτία εμφάνισης βρογχοκήλης σε όλο τον κόσμο και συνεχίζει να είναι μέχρι και σήμερα σε ορισμένες περιοχές (20)-(25).

Μερικές πηγές τροφίμων Ιωδίου:

				
Σκουμπρί	Γαρίδες	Μύδια	Όστρακα	Μπακαλιάρος

				
Φύκια	Γάλα	Πατάτες	Σολομός	Αυγά

10.2. Σελήνιο

Το σελήνιο αποτελεί το ενεργό κέντρο του ηπατικού ενζύμου τύπου I αποϊωδιονάση της ιωδοθυρονίνης, το οποίο καταλύει την μετατροπή της προ-ορμόνης θυροξίνης (T_4) στην ενεργή μορφή T_3 . Σε περίπτωση έλλειψης σεληνίου η ενεργότητα του ενζύμου αυτού αναμένεται θεωρητικά να εξασθενήσει, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα αποϊωδιώσεως της T_4 σε T_3 , καθώς και αποικοδόμησης της rT_3 . Επίσης, η επάρκεια της κατάστασης του σεληνίου του οργανισμού μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ιωδίου, εξαιτίας του ρόλου του σεληνίου στα σεληνοένζυμα αποϊωδινάσες. Ως εκ τούτου, η έλλειψη σεληνίου μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα έλλειψης ιωδίου.

Μια πληθώρα ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό τον έλεγχο της επίδρασης της έλλειψης σεληνίου στη λειτουργία του θυρεοειδή. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πάνω σε ζώα έδειξαν ότι έλλειψη σεληνίου σχετίζεται με εξασθενημένη δραστηριότητα του ενζύμου τύπου I 5'-αποϊωδιονάση του ήπατος και των νεφρών και μειωμένα επίπεδα T_3 . Η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου αυτού στα ζώα βρέθηκε να είναι της τάξης του 47%, λόγω της έλλειψης σεληνίου. Αντίθετα, η χορήγηση σεληνίου αντιστρέφει πλήρως τα αποτελέσματα της έλλειψης αυτού του ιχνοστοιχείου.

Άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε τρωκτικά έδειξαν ότι μια αυξημένη έλλειψη σεληνίου οδηγεί σε πλήρη απενεργοποίηση του σεληνοενζύμου 5'-

αποϊωδιονάση, αύξηση της κυκλοφορούσας T_4 και του χρόνου ημιζωής αυτής, καθώς και σε μια μικρή ή ανύπαρκτη αλλαγή στις συγκεντρώσεις της T_3 ή της TSH.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε σύνδρομο χαμηλής T_3 έχει βρεθεί μία μείωση στο σελήνιο του ορού.

Στοιχεία υποστηρίζουν επίσης ότι υπάρχει μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού λόγου T_3/T_4 και των μειωμένων επιπέδων σεληνίου, ακόμα και σε άτομα τα οποία θεωρούνται ευθυρεοειδικά. Η συσχέτιση αυτή είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε ηλικιωμένα άτομα, κάτι που πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της εξασθενημένης περιφερικής μετατροπής στα άτομα αυτά.

Έρευνες έχουν, επίσης, δείξει μια προοδευτική μείωση τόσο στον λόγο T_3/T_4 (λόγω των μειωμένων επιπέδων T_4), όσο και στο σελήνιο και τη δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, με την αύξηση της ηλικίας. Επίσης παρατηρήθηκε μια υψηλή συσχέτιση μεταξύ του λόγου T_3/T_4 , της T_4 και του σεληνίου. Το γενικό συμπέρασμα που διεξήχθη ήταν ότι η κατάσταση του σεληνίου στον οργανισμό επηρεάζει τις θυρεοειδικές ορμόνες στους ηλικιωμένους, κυρίως μέσω της ρύθμισης των επιπέδων της T_4 .

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν γίνει με σκοπό να διερευνηθούν τη σχέση της κατάστασης του σεληνίου στον οργανισμό με την θυρεοειδική λειτουργία.

Μια έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ενήλικους άνδρες, προσπαθώντας να εξετάσει το πώς η πρόσληψη του σεληνίου επηρεάζει την θυρεοειδική λειτουργία, βρήκε ότι σε άτομα τα οποία προσλάμβαναν χαμηλές ποσότητες σεληνίου υπήρχε αύξηση των επιπέδων της T_3 του ορού, ενώ αντίθετα υπήρχε μείωση των επιπέδων αυτής σε άτομα που προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες σεληνίου. Αλλαγές φάνηκαν και στα επίπεδα της TSH οι οποίες έγιναν με σκοπό την αντιστάθμιση των αλλαγών στα επίπεδα της T_3 . Φάνηκε, λοιπόν, ότι στα άτομα με χαμηλή πρόσληψη σεληνίου τα

επίπεδα της TSH αυξήθηκαν, σε αντίθεση με τα άτομα που προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες σεληνίου, όπου τα επίπεδα της TSH μειώθηκαν. (13)-(19).

Μερικές σημαντικές πηγές τροφίμων σεληνίου :

				
Φιστίκια	Φιλέτο Τόνου	Γαρίδες	Μπακαλιάρος	Ηλιόσποροι
				
Φιστίκια Κάσιους	Ρύζι	Καρύδια	Αυγά	Κοτόπουλο

10.3. Ψευδάργυρος

Έρευνες έχουν γίνει προκειμένου να εξετάσουν τυχόν συσχετίσεις του ψευδαργύρου (Zn) με την θυρεοειδική λειτουργία. Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν ήταν αντιφατικά μεταξύ των ερευνών. Έρευνα που διεξήχθη το 1996, εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων δεικτών που αντιπροσωπεύουν την κατάσταση Zn στον οργανισμό, με τη θυρεοειδική λειτουργία, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του Zn και των θυρεοειδικών ορμονών, παρά μόνο ότι τα επίπεδα Zn μειώνονταν με την ηλικία.

Από μια άλλη μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του Zn και της ελεύθερης T₄, καθώς επίσης και με τον λόγο της ελεύθερης T₃/ ελεύθερη T₄. Το γενικό συμπέρασμα στο οποίο, όμως, κατέληξε και αυτή η έρευνα ήταν ότι δεν υπάρχει καμία σχέση παρά μόνο σε υπερβολικά μεγάλη ηλικία (11, 17).

Μελέτη που έγινε σε 104 ασθενείς με θυρεοειδικές νόσους, ηλικίας 15 έως 59 ετών και ομάδα ελέγχου 40 υγίων ατόμων ηλικίας από 20 έως 56 ετών επιβεβαίωσε πως η συγκέντρωση ψευδαργύρου στα ερυθρά κύτταρα είναι μειωμένη σε

θυρεοτοξικούς ασθενείς και αυξημένη σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς. Έχει αποδειχθεί πως μεταβολές στο σωματικό μεταβολικό ρυθμό αντικατοπτρίζονται σε αλλαγές στον μεταβολισμό του ψευδαργύρου (114).

Μερικές σημαντικές πηγές τροφίμων για ψευδάργυρο:

				
Στρείδια	Τριφύλλι	Συκώτι	Σπόροι Κολοκύθας	Παστό Βοδινό
				
Ψημένο Βοδινό	Αρνί	Καβούρια	Χοιρινές Μπριζόλες	Σαρδέλες

10.4. Χαλκός

Η έλλειψη χαλκού έχει παρατηρηθεί πως επιδρά δυσμενώς στο ενδοκρινικό σύστημα.(117). Η έλλειψη οφείλεται συνήθως στη μειωμένη διατροφική λήψη ή στην αυξημένη απώλεια από το σώμα.(117) Η παρούσα μελέτη διεξείχθει προκειμένου να ερευνηθεί η συγκέντρωση του χαλκού, στο πλάσμα, τα ερυθροκύτταρα και τα ούρα σε ασθενείς που πάσχουν από θυρεοειδικές νόσους.

Η μέση συγκέντρωση χαλκού στο πλάσμα σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των άλλων θυρεοειδικών ασθενών ή της ομάδας ελέγχου. Δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις χαλκού στο πλάσμα μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με άλλες θυρεοειδικές νόσους. Οι συγκεντρώσεις χαλκού στο πλάσμα είχαν υψηλή συσχέτιση με την T₄ και την T₃. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις ερυθροκυτταρικές συγκεντρώσεις χαλκού μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με θυρεοειδικές ασθένειες εκτός από υπερθυρεοειδισμό. Εντούτοις, οι ερυθροκυτταρικές συγκεντρώσεις χαλκού ήταν σημαντικά υψηλότερες σε

θυρεοτοξικούς ασθενείς συγκριτικά με εκείνες των υποθυρεοειδικών ασθενών, των ασθενών που προηγουμένως ήταν υπερθυρεοειδικοί και τώρα ευθυρεοειδικοί, των ασθενών που ήταν προηγουμένως υποθυρεοειδικοί και τώρα ευθυρεοειδικοί ή της ομάδας ελέγχου. Οι ερυθροκυτταρικές συγκεντρώσεις χαλκού είχαν υψηλή συσχέτιση με τα επίπεδα της T_4 και της T_3 .

Εξαιτίας του ότι οι ουρικές απεκκρίσεις χαλκού καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κάθε ομάδας. Ωστόσο, τα ουρικά επίπεδα χαλκού κατέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της T_3 και της T_4 . Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ των ερυθροκυτταρικών επιπέδων χαλκού και της δράσης της ερυθροκυτταρικής υπεροξειδικής δισμουτάσης ή μεταξύ της τελευταίας και των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών.

Συμπερασματικά, τα παρόντα αποτελέσματα αποδεικνύουν πως η συγκέντρωση του χαλκού, στο πλάσμα, τα ερυθροκύτταρα και τα ούρα αλλάζει περισσότερο ή λιγότερο σε διάφορες θυρεοειδικές καταστάσεις. Οι αιτίες των αλλαγών αυτών χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η κλινική σημασία των αλλαγών αυτών (118).

Μερικές σημαντικές πηγές χαλκού :

				
Συκώτι	Όστρακα	Σαρδέλες	Ηλιόσποροι	Καβούρι
				
Αστακός	Φιστίκια	Μανιτάρια	Ξερά δαμάσκηνα	Αμύγδαλα

10.5. Μαγγάνιο

Στις παθήσεις του θυρεοειδή ο μεταβολισμός του μαγγανίου όπως έχει αποδειχθεί από την παρούσα έρευνα δεν είναι φυσιολογικός.

Αλλαγές στη συγκέντρωση μαγγανίου στα ερυθροκύτταρα μπορεί να αναμένονται σε διάφορες θυρεοειδικές παθήσεις, εφόσον ο ρυθμός του κύκλου εργασιών του μαγγανίου στα κύτταρα αυτά μπορεί να είναι χαμηλός. Στη μελέτη αυτή, δε διαπιστώθηκε καμία αξιοσημείωτη διαφορά στο ερυθροκυτταρικό μαγγάνιο μεταξύ ασθενών με θυρεοειδικές νόσους και στην ομάδα ελέγχου, ενώ υπήρξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του ερυθροκυτταρικού μαγγανίου και των επιπέδων της T_4 ή της T_3 . Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν πως η θυρεοειδική ορμόνη μπορεί εν μέρει να επηρεάσει χρονίως το μεταβολισμό του μαγγανίου (118, 119).

Μερικές σημαντικές πηγές τροφίμων σε μαγγάνιο :

				
Μακαντάμια	Φουντούκια	Ελαιοκάρνα	Σκόνη καρύδας	Αμύγδαλα
				
Φιστίκια Κάσιους	Σόγια	Καφέ ρύζι	Ρεβίθια	Τσάι

10.6. Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α διαμορφώνει το μεταβολισμό του θυρεοειδούς αδένου, τον περιφερικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών καθώς επίσης και την παραγωγή της TSH από την πρόσθια υπόφυση.

Τα ρετινοειδή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης. Η βιολογική τους δράση διαμεσολαβείται από έναν πυρηνικό υποδοχέα ο οποίος ανήκει

στους υποδοχείς των στεροειδών/ θυρεοειδικών ορμονών. Το ρετινοϊκό οξύ έχει δείχθει ότι αναστέλλει την σύνθεση και έκκριση της θυρεοτροπίνης (TSH). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση των ρετινοειδών στην έκκριση της TSH σε υγιή άτομα.

Τα αποτελέσματα μιας έρευνας υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη Α επηρεάζει σε πολύ μικρό βαθμό την έκκριση της TSH σε υγιή άτομα. Τα στοιχεία της ίδια έρευνας δείχνουν, επίσης, πως είναι απίθανο να συμβεί οποιαδήποτε συνεργασία της βιταμίνης Α με την θυρεοειδική ορμόνη T_3 για τη ρύθμιση της έκκρισης της TSH.

Μια άλλη έρευνα ωστόσο, εξετάζοντας τη σχέση διάφορων μικροθρεπτικών συστατικών, μεταξύ των οποίων και η ρετινόλη (μορφή στην οποία συναντάται η βιταμίνη Α στα τρόφιμα), βρήκε ότι σε υπερήλικα άτομα (ηλικίας 90-107 ετών), η ρετινόλη του πλάσματος είχε αρνητική συσχέτιση τόσο με τα επίπεδα της ελεύθερης T_4 στον ορό, όσο και με αυτά της TSH. Παρ όλα αυτά, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση σε νεότερα άτομα. (10, 11, 12).

Περιεκτικότητα σε Βιταμίνη Α στα 100γρ. αναλώσιμης τροφής

<u>Ζωικές τροφές (100γρ.)</u>	<u>Βιταμίνη Α (mg.)</u>
Γάλα	40
Τυρί (φέτα)	880
Αυγά	140
Κρέας (βοδινό)	0
Συκώτι	16,760
Βούτυρο	985
Μουρουνέλαιο	18,000

Φυτικές τροφές (100γρ.)**β-καροτίνη (mg.)**

(Μετατρέπεται στον οργανισμό σε βιταμίνη Α)

Πατάτες	0
Λάχανο	300
Σπανάκι	6.000
Αρακάς	300
Καρότα	12.000
Ντομάτες	600

10.7. Βιταμίνη C

Οι κλινικές μελέτες για τη σημασία της βιταμίνης C σε σχέση με τις ασθένειες του θυρεοειδούς σπανίζουν. Το 1977 ο Dubey και άλλοι περιέγραψαν χαμηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό.(121) Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν από τον Ademoglu και άλλους (122) και τον Aliciguzel και άλλους.(123) Οι Mohar, Kumar και άλλοι περιέγραψαν επίσης χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C στον υπερθυρεοειδισμό, ενώ ταυτόχρονα τα επίπεδα των λιπιδικών υπεροξειδίων, της γλυκόζης και της HbA1 C ήταν αυξημένα.(124) Συνάγεται πως τα στοιχεία καταδεικνύουν πως τα επίπεδα της βιταμίνης C μπορεί να είναι χαμηλά σε ασθενείς με καλοήθεις θυρεοειδικές νόσους. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C μπορούν να προδιαθέσουν τις ενδοθηλιακές αλλαγές,(125, 126) μια κατάσταση η οποία μπορεί να επηρεαστεί επίσης αρνητικά από τη μειωμένη θυρεοειδική λειτουργία.(127, 128) Η αποτυχία μας να καταδείξουμε μια σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης C και των καλοήθων θυρεοειδικών νόσων θα μπορούσε να εξηγηθεί μέσω της σχετικά μικρής μέσης ζωής της βιταμίνης C των 10-20 ημερών (129). Παρολαυτά, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βιταμίνης C και του σεληνίου έχουν περιγραφεί,(120,130-133) με το ποια

χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C θα μπορούσαν να επιδράσουν το μεταβολισμό και τη δράση του σεληνίου.

Περιεκτικότητα σε Βιταμίνη C στα 100γρ. αναλώσιμης τροφής

<u>Είδος τροφής (100γρ.)</u>	<u>Βιταμίνη C (mg.)</u>
Αγγούρι	11
Αρακάς (μαγ.)	20
Αχλάδια	4
Βατόμουρα	21
Βερίκοκα	10
Δαμάσκηνα	4
Καρότα	8
Καρπούζι	7
Κολοκυθάκια (μαγ.)	5
Κρεμμύδια	35
Λάχανο	47
Λεμόνι	53
Μαϊντανός	172
Μανταρίνι	46
Μαρούλι	8
Ντομάτα	20
Πατάτα ψητή	20
Πορτοκάλι	50
Σπανάκι (μαγ.)	28
Φράουλες	59

10.8. Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν έναν αριθμό ενζύμων, υπεροξειδίου της δυσμουτάσης, καταλασών και την «οικογένεια» της γλουτονικής υπεροξειδάσης, καθώς και βασικά θρεπτικά συστατικά, όπως το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E), το β-καροτένιο, ο ψευδάργυρος, το μαγγάνιο και το σελήνιο (113). Τα αντιοξειδωτικά μπορεί να αλληλεπιδράσουν άμεσα με τον οξειδωτικό παράγοντα και τα οξειδωτικά μέσα, να δράσουν ως εκκαθαριστές των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, απομονώνοντας το οξυγόνο, και να επιδιορθώσουν τις κατεστραμμένες μεμβράνες (114). Συνεπώς, η καταστροφή ιστών εξαρτάται από την εξισορρόπηση μεταξύ του βαθμού παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και της διαθεσιμότητας των κατάλληλων αντιοξειδωτικών.

Το πεδίο της έρευνας των αντιοξειδωτικών έχει γνωρίσει ραγδαία διεύρυνση κατά τα πρόσφατα χρόνια και μια από τις πλέον εξέχουσες πτυχές του είναι η σχέση του με την ενδοκρινολογία, και ιδιαίτερα με τις ασθένειες του θυρεοειδή. Η παρούσα έρευνα παρουσιάζει μια σειρά στοιχείων που καταδεικνύουν τον στενό αυτό σύνδεσμο μεταξύ των αντιοξειδωτικών και της θυρεοειδικής νόσου.

10.9. Φλαβονοειδή

Υπάρχουν ευδιάκριτες διαφορές μεταξύ των διαιτητικών και συνθετικών φλαβονοειδών, σχετικά με την δράση τους στο θυρεοειδή. Έτσι, κάποια διαιτητικά φλαβονοειδή αναστέλλουν την δραστηριότητα της θυρεοϋπεροξειδάσης και της τύπου I ιωδιοθυρονίνης διωδινάσης (110). Σε αντίθεση, τα συνθετικά φλαβονοειδή, που έχουν αναπτυχθεί ως ανάλογα της T_4 , μπορούν να εκτοπίσουν την T_4 από την τρανσθυρετίνη και να προκαλέσει ιστολογικές αλλαγές στον μεταβολισμό της θυρεοειδικής ορμόνης (111). Επομένως, η παρατηρηθείσα μείωση της παραγωγής της T_3 στη μελέτη αυτή

προκαλείται κυρίως από μια μείωση της T_4 ως υπόστρωμα και όχι από μια άμεση επίδραση των συνθετικών φλαβονοειδών στη δραστηριότητα των τύπου I και II 5'-δευδοδυνασών.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη, παρουσιάστηκε ότι κάποια επιλεγμένα φλαβονοειδή, όπως η γενιστίνη, η απιγενίνη, και η λουτεολίνη, παρουσιάζουν ισχυρή αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα έναντι διάφορων ανθρώπινων κυτταρικών σειρών καρκίνου του θυρεοειδούς (112). Αυτή η ανασταλτική επίδραση φαίνεται να μεσολαβείται μέσω συνδετικών θέσεων αντι-οιστρογόνων, καθώς και από άλλους μηχανισμούς δράσης, υποδεικνύοντας ότι τα φλαβονοειδή μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό συντελεστή στη διαχείριση του καρκίνου του θυρεοειδούς (112).

11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

11.1. ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τα διάφορα μικροθρεπτικά συστατικά των τροφίμων μπορεί να επηρεάσουν με διάφορους τρόπους τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς. Οι έρευνες που έχουν εξετάσει τη σχέση των μικροθρεπτικών συστατικών με τον καρκίνου του θυρεοειδούς δεν είναι πολλές, γι' αυτό και δεν μπορούμε να μιλήσουμε με σιγουριά για το πώς επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισής του.

Για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην διατροφή και τον καρκίνο του θυρεοειδούς, οι Bosetti et.al. ανέλυσαν τα στοιχεία από 13 έρευνες που έχουν γίνει σε διάφορες χώρες του κόσμου (ΗΠΑ, Ιαπωνία, Ευρώπη κ.τ.λ.) (131). Από την αρνητική σχέση που παρατηρήθηκε για την κατανάλωση ψαριών, μόνο όμως σε χώρες που υπάρχει έλλειψη ιωδίου, φαίνεται ότι η χαμηλή πρόσληψη ιωδίου μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου (131).

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η έρευνα των Galanti et.al. η οποία γενικώς υποστήριξε την υπόθεση ότι η έλλειψη ιωδίου κατά την εφηβική ηλικία μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς κατά την μετέπειτα ζωή (130).

Παρόλα, αυτά μια ομάδα ειδικών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δίαιτα υψηλή σε ιώδιο, μπορεί να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς (132, 139). Στην έρευνα των Fioretti et.al. (1999), τα άτομα με χαμηλή πρόσληψη β-καροτενίου παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου (133).

Η δράση ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών σε σχέση με την επίπτωση καρκίνου του θυρεοειδούς εξετάστηκε από τους D'Avanzo et.al. (1997), σε μια έρευνα που διεξήχθη στην Ιταλία το διάστημα 1986-1992 (134).

Μάλιστα, η δράση των διαφόρων στοιχείων μελετήθηκε ξεχωριστά για τους δυο ιστολογικούς τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς (θηλώδη και θυλακιώδη). Προστασία και για τους δυο αυτούς τύπους εμφανίστηκε μόνο για το β-καροτένιο, ενώ για τον θηλώδη καρκίνο σημαντική αύξηση του κινδύνου προκαλούσαν η υψηλή πρόσληψη ρετινόλης και η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης E. Όταν η ανάλυση των στοιχείων γινόταν ξεχωριστά για το κάθε φύλο, αρνητικές συσχετίσεις με τον καρκίνο αυτό παρατηρούνταν στις γυναίκες για το β-καροτένιο, τη βιταμίνη C και τη βιταμίνη E, αν και οι σχέσεις για τα δυο τελευταία συστατικά δεν ήταν ισχυρές και σχεδόν εξαφανίστηκαν μετά από προσαρμογή για την πρόσληψη β-καροτενίου. Παρόμοιες συσχετίσεις δεν βρέθηκαν για τους άντρες (134). Η προστατευτική δράση του β-καροτενίου, σύμφωνα με τους ερευνητές, πιθανώς να οφείλεται στην αντιοξειδωτική της ικανότητα, ενώ η υψηλή πρόσληψη ρετινόλης μπορεί να αντικατοπτρίζει την υψηλή πρόσληψη τροφίμων όπως συκώτι, γαλακτοκομικά, αυγά κ.α. που μπορεί να

αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες (134). Τέλος, στην έρευνα αυτή δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις με ασβέστιο, βιταμίνη D, φυλλικό οξύ, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη (134).

11.2. ΦΡΟΥΤΑ

Η έρευνα των Galanti et.al., βρήκε ότι τα εσπεριδοειδή σχετίστηκαν με σημαντική αύξηση του κινδύνου (130), ενώ σε μια άλλη έρευνα η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκε με την υψηλή κατανάλωση φρούτων, δε βρέθηκε να είναι στατιστικώς σημαντική (135). Επίσης, σε ανασκόπηση ερευνών των Vecchia et.al., δεν παρατηρήθηκε προστατευτική δράση της υψηλής πρόσληψης φρούτων, ενάντια στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς (136).

11.3. ΛΑΧΑΝΙΚΑ

Σχετικά με την κατανάλωση λαχανικών και την ανάπτυξη καρκίνου στον θυρεοειδή αδένα, οι επιδημιολογικές έρευνες έχουν παρουσιάσει τα παρακάτω αποτελέσματα, τα οποία είναι σε μερικές περιπτώσεις αντιφατικά.

Οι Memon et.al. (2002), παρατήρησαν μια αύξηση του κινδύνου όταν τα άτομα λάμβαναν δίαιτα που περιείχε μεγάλες ποσότητες από λάχανο και κουνουπίδι. Επίσης, δεν εμφανίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στα σταυρανθή λαχανικά και τον καρκίνο του θυρεοειδούς (132).

Στις έρευνες των Luigino Dal Maso et al (2009) και Galanti et.al., η μόνη συσχέτιση που παρατηρήθηκε για τα λαχανικά ήταν μια μικρή αύξηση του κινδύνου με αυξημένη κατανάλωση σταυρανθή λαχανικών (συμπεριλαμβανομένων λάχανα, μπρόκολα, λαχανάκια Βρυξελλών, κουνουπίδια, κ.λπ.) επειδή περιέχουν thioglucosides, αλλά η σχέση αυτή βρέθηκε μόνο για τα άτομα που διέμεναν σε

περιοχές με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης βρογχοκήλης (130, 139). Όμως παρά την τυχόν δυσμενή επίδραση που υπάρχει για τα σταυρανή λαχανικά, στην έρευνα των Luigino Dal Maso et al (2009) αυτό φαίνεται να αντισταθμίζεται από τις προστατευτικές επιδράσεις των άλλων ενώσεων που περιέχονται όπως τα φλαβονοειδή, φαινόλες, εστέρες του ισοθιακυανικού οξέος που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την καρκινογένεση στα πειραματόζωα (139). Στην έρευνα των Galanti et.al, όταν εξετάστηκε ο ρόλος της διατροφής στην εφηβεία, παρατηρήθηκε ότι άτομα που κατανάλωναν μικρές ποσότητες ορισμένων λαχανικών όπως το καρότο, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς (130). Στην έρευνα των Luigino Dal Maso et al (2009) βρέθηκε ότι τα λαχανικά είναι η μόνη ομάδα τροφίμων που δείχνει μια ευνοϊκή επίδραση στον καρκίνο του θυρεοειδή, με κατά προσέγγιση 20% μείωση του κινδύνου για τα άτομα με μεγαλύτερη κατανάλωση. (139).

11.4. ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ - ΑΜΥΛΟΥΧΑ – ΣΙΤΗΡΑ

Όσον αφορά την πρόσληψη τροφίμων που ανήκουν στην ομάδα αυτή, αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσιάστηκε σε άτομα που είχαν αυξημένη πρόσληψη (>22 μερίδες/εβδομάδα) ραφιναρισμένων δημητριακών (133). Αλλά και σε μια άλλη έρευνα η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών (≥ 22 μερίδες/εβδ.) αύξανε στατιστικώς σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο θυρεοειδή, συγκριτικά με την χαμηλότερη κατανάλωση (≤ 14 μερίδες/εβδ.) (135). Η προσαύξηση στην ημερήσια κατανάλωση του τροφίμου αυτού κατά 1 μερίδα/εβδ., αύξανε τον κίνδυνο κατά 23%, με στατιστική σημαντικότητα (135).

Σχετικά με την κατανάλωση μη αποφλοιωμένων τροφίμων, σε μια έρευνα στατιστικώς σημαντική ήταν η αύξηση του κινδύνου που παρατηρήθηκε με την

υψηλότερη πρόσληψη και κυρίως στις γυναίκες, στους μη-καπνιστές, σε αυτούς που κατανάλωναν αλκοόλ ή και σε αυτούς που δεν κατανάλωναν, και στα άτομα με BMI <25 kg/m² και με BMI ≥ από 25 kg/m² (138). Σε μια άλλη δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με την υψηλή πρόσληψη τέτοιων τροφίμων (135).

11.5.. ΚΡΕΑΣ - ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ - ΨΑΡΙ – ΑΥΓΟ

Τα τρόφιμα που ανήκουν στην ομάδα του κρέατος έχουν συνδεθεί ποικιλοτρόπως με τον καρκίνο του θυρεοειδούς και αυτό φαίνεται από τα αποτελέσματα διαφόρων επιδημιολογικών ερευνών.

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Luigino Dal Maso et al (2009), ένας παράγοντας που βρέθηκε να επηρεάζει την ανάπτυξη του καρκίνου αυτού, ήταν τα ψάρια. Υψηλή πρόσληψη φρέσκων ψαριών αποτελούσε προστασία έναντι του καρκίνου, ενώ αντίθετα η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένου, κονσερβοποιημένου και κατεψυγμένου ψαριού φαίνεται να τριπλασιάζει τον κίνδυνο (139).

Ακόμα, στην έρευνα των Galanti et.al., παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος, όταν τα άτομα κατανάλωναν μηνιαία κάποιο ψάρι του γλυκού νερού ή αυγοτάραχα, ενώ τα ψάρια αλμυρού νερού δεν σχετίστηκαν με τον κίνδυνο (130). Όταν εξετάστηκε ο ρόλος της διατροφής στην εφηβεία, παρατηρήθηκε ότι άτομα που κατανάλωναν μικρές ποσότητες οστρακοειδών και ψαριών στην εφηβική ηλικία, βρισκόντουσαν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα, όταν η κατανάλωση ρεγγών, σκουμπρί, μπακαλιάρου ήταν χαμηλή ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,8 (130).

Επίσης, για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριών και οστρακοειδών και τον καρκίνο του θυρεοειδούς, οι Bosetti et.al.

συγκέντρωσαν και ανέλυσαν τα στοιχεία από 13 έρευνες που έχουν γίνει σε διάφορες χώρες του κόσμου (ΗΠΑ, Ιαπωνία, Ευρώπη κ.τ.λ.) (131). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι η υψηλή κατανάλωση ψαριών δεν σχετίζεται με τον καρκίνο αυτό, αλλά φάνηκε μια προστατευτική δράση τους σε περιοχές με μεγάλη επίπτωση βρογχοκήλης στον θυρεοειδή, δηλαδή σε χώρες που παρατηρείται έλλειψη ιωδίου, όπως είναι η Ελλάδα, η Ιταλία, η Σουηδία και η Ελβετία (131). Όσον αφορά τα ψάρια αλμυρού νερού και τα οστρακοειδή, η συσχέτιση με τον καρκίνο του θυρεοειδούς δεν άλλαξε πολύ σε σχέση με την ολική κατανάλωση ψαριού. Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος για τα άτομα με υψηλή πρόσληψη ήταν 1,1 για τα ψάρια του γλυκού νερού και 1,0 για τα οστρακοειδή (131).

Παρόμοια συσχέτιση εμφανίστηκε και σε μια άλλη έρευνα στην οποία δε βρέθηκε συσχέτιση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς με την πρόσληψη ψαριού, παρά μόνο στα άτομα ηλικίας 55-64 ετών (137).

Σχετικά με την κατανάλωση άλλων ειδών κρέατος, στην έρευνα των Memon et.al. η αυξημένη κατανάλωση κοτόπουλου, αρνιού και πρόβειου κρέατος, δρούσε επίσης επιβαρυντικά για τον καρκίνο αυτό και μάλιστα, ο κίνδυνος αύξανε με την αυξανόμενη πρόσληψη των τροφίμων αυτών (132). Σε μια άλλη έρευνα άτομα με χαμηλή πρόσληψη πουλερικών και άγριων ζώων (από κυνήγι) κατά την εφηβεία, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου (130). Επίσης, δε βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, όσον αφορά την επίδραση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, παρά την αύξηση του κινδύνου που παρατηρήθηκε τόσο με την υψηλότερη πρόσληψη του, όσο και με προσ αύξηση κατά 1 μερίδα στην ημερήσια κατανάλωση του κόκκινου κρέατος (130).

11.6. ΓΑΛΑ – ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Στην έρευνα των Galanti et.al. ένα από τα στοιχεία που μελέτησε ήταν τα γαλακτοκομικά προϊόντα, για τα οποία βρέθηκε μια θετική συσχέτιση με την εμφάνιση του καρκίνου. Συγκεκριμένα, τα τρόφιμα για τα οποία βρέθηκε κάποια σχέση ήταν το βούτυρο και το τυρί (130). Για τα άτομα όμως που διέμεναν σε περιοχές που υπήρχε έλλειψη ιωδίου, όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα αύξαναν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς, εκτός από το γάλα το οποίο σχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο, ειδικά στις γυναίκες (130).

11.7. ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ

Στην έρευνα των Galanti et. al., παρουσιάστηκε μια μέτρια μείωση του κινδύνου όταν η κατανάλωση αλκοόλ ήταν μέτρια, ειδικά όταν το καταναλούμενο ποτό ήταν κρασί (130).

11.8. ΑΛΛΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στην έρευνα των Galanti et.al., παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης ιωδιούχου αλατιού, αλλά η συσχέτιση αυτή παρουσιάστηκε μόνο για άτομα που διέμεναν σε περιοχές όπου δεν υπήρχε έλλειψη ιωδίου, και η συχνότητα εμφάνισης βρογχοκήλης ήταν μικρή (130). Η μεγάλη όμως κατανάλωση αλατιού σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς (130).

11.9. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στην έρευνα των Galanti et.al. παρατηρήθηκε ότι άτομα που έμεναν σε περιοχές όπου ήταν μεγάλη η συχνότητα εμφάνισης βρογχοκήλης είχαν την διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς (130). Αλλά και σε μια άλλη έρευνα το ιστορικό βρογχοκήλης, θυρεοειδίτιδας και υπερπλαστικής νόσου του θυρεοειδούς

εμφανίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς (132).

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έχοντας υπόψιν τα στοιχεία που συγκεντρώσαμε, καταλήγουμε στα εξής συμπεράσματα, η λειτουργία του θυρεοειδή αδένος μεταβάλλεται στους υπερήλικες, στα παχύσαρκα άτομα και στα άτομα που ακολουθούν δίαιτες πολύ λίγων θερμίδων (λιμοκτονία). Τα συστατικά της Μεσογειακής Διατροφής επηρεάζουν την λειτουργία του θυρεοειδή άλλα σε μεγαλύτερο και άλλα σε μικρότερο βαθμό.

Οι έρευνες που έχουν εξετάσει την σχέση των διάφορων τροφίμων με τον καρκίνο του θυρεοειδή δεν είναι πολλές, γι' αυτό και δεν μπορούμε να μιλήσουμε με σιγουριά για το πώς επηρεάζουν την συχνότητα εμφάνισής του. Παρόλα αυτά σπουδαίο ρόλο στην αποφυγή εμφάνισης του καρκίνου του θυρεοειδή παίζει η πρόληψη. Αυτό θα πρέπει να γίνεται κατά την παιδική ηλικία, με σωστή καθοδήγηση έτσι ώστε να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες φρέσκων ψαριών, λαχανικών, γαλακτοκομικών με μειωμένα λιπαρά για αποφυγή των κορεσμένων, καθώς επίσης και φρούτων. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι καταναλώνοντας μια μέτρια ποσότητα κρασιού δρα προστατευτικά.

Από τα παραπάνω διαπιστώνουμε λοιπόν, ότι πρέπει να γίνουν περαιτέρω έρευνες ώστε να εξεταστεί η σχέση του θυρεοειδή αδένος με την Μεσογειακή Διατροφή.

13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Μπατρίνος Μενέλαος, 1999, Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.
2. Lawrence M. Tierney, Jr Stephen J.McPhee, Maxine A.Papadakis, 2001, Σύγχρονη Διαγνωστική και Θεραπευτική, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισσιανού, Αθήνα.
3. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. American Journal of Clinical Nutrition 1995;61:1402S-1406S.
4. Nestlé M. Mediterranean diets: historical and research overview. American Journal of Clinical Nutrition 1995;61:1313S-1320S.

5. Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας Διατροφικές Οδηγίες για Ενήλικες στην Ελλάδα., Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 1999;16: 615-625.
6. Kelly, G. S., Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.* 2000;5:306-333.
7. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A, The aging thyroid., *Endocr Rev* 1995;16:686–715.
8. Weissel, M., Disturbances of thyroid function in the elderly. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2006;118:16-20.
9. Krotkiewski, M., Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002;440:85-98.
10. Ceresini G, Rebecchi I, Morganti S, Maggio M, Solerte SB, et.al, 2002, Effects of vitamin A administration on serum thyrotropin concentrations in healthy human subjects.
11. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Nesi B, Pratelli L, et.al, 2000, Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the oldest-old.
12. Zimmermann MB, 2007, Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis.
13. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, et.al, 2008, Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom.
14. Thomson CD 2003, Selenium and iodine interactions with thyroid status.
15. Greg Kelly, ND, 2000, Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review.
16. Jean-Pierre Chanoine, 2003, Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents.
17. Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R, 1996, Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status.
18. Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Russo C, Ferroni M, Corrocher R, 1995, Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones.
19. Hawkes WC, Keim NL, 2003, Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men.
20. Arthur JR, 1999, Functional indicators of iodine and selenium status.
21. Robison LM, Sylvester PW, Birkenfeld P, Lang JP, Bull RJ, Comparison of the effects of iodine and iodide on thyroid function in humans. *J Toxicol Environ Health*, 1998;55:93-106.
22. Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE, Burger A, Ingbar S.H, Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J Clin Invest* 1973;52:528.
23. Vagenakis AG, Rapoport B, Azizi F, et al, Hyper-response to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentration. *J Clin Invest* 1974;54:913-918.
24. Vitale M, DiMatola T, Ascoli F, Salzano S, et. al, Iodide excess induces apoptosis through a p53 independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000;141:598-605.
25. Burikhanov RB, Matsuzaki S, Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid* 2000;10:123-9.

26. Visioli F, Poli A, Gall C., Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev* 2002;22:65-75.
27. Harwood JL, Yaqoob P, Nutritional and health aspects of olive oil. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2002;104:685-697.
28. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-915.
29. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, et al., Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 2000;1:107-112.
30. Tuck K, Hayball P, Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem.* 2002;13:636-644.
31. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V, The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem.* 2006;17:429-445.
32. Romero C, Medina E, Vargas J et al, In vitro activity of olive oil polyphenols against *Helicobacter pylori*. *J Agric Food Chem.* 2007;55:680-686.
33. Rimm EB, Stampfer MJ., Diet, Lifestyle, and Longevity-The Next Steps?,*JAMA.* 2004;292:1490-1493.
34. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC, Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:1416S-427S.
35. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout et al., Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004;292:1433-1439.
36. de Lorgeril M, Salen P, The Mediterranean diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Clin Invest Med.* 2006;29:154-158.
37. de Lorgeril M, Salen P, The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006;9:118-123.
38. Visioli F, Galli C, Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sciences* 1994;55:1965-1971.
39. Zarzuelo, Duarte J, Jimenez J, Gonzalez M, Utrilla MP, Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med.* 1991;57:417-419.
40. Visioli F, Galli C, The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev.* 1998;56(5 Pt 1):142-147.
41. Giugliano D., Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10(1):38-44.
42. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Abdallah DM, et.al, Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(11):797-802.
43. Patrick L, Uzick M, Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alphanatocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev.* 2001;6:248-271.
44. Petroni A, Blasevich M, et.al, Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb Res.* 1995;78(2):151-160.
45. Hansen K, Adersen A, Christensen SB, et.al, Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lincea*. *Phytomedicine.* 1996;2:319-325.

46. Salami M, Galli C, De Angelis L, Visioli F., Formation of F2-isoprostanes in oxidized low density lipoprotein: inhibitory effect of hydroxytyrosol. *Pharmacol Res* 1995;31:275-279.
47. Bannani Kabchi N, Fdhil H, et.al, Effects of *Olea europea* var. *oleaster* leaves in hypercholesterolemic insulin-resistant sand rats. *Therapie*. 1999;54(6):717-723.
48. Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ,et.al, Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Medica*. 1992;58:513-515.
49. Chimi H, Morel I, Lescoats G, et.al, Inhibition of iron toxicity in rat hepatocyte culture by natural phenolic compounds. *Tox In Vitro* 1995;9:695-702.
50. Pieroni A, Heimler D, Pieters L, Van Poel B, Vlietnick AJ, In vitro anticomplementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*. 1996;51(10):765-768.
51. Zaslaver M, Offer S, Kerem Z, et.al, Natural compounds derived from foods modulate nitric oxide production and oxidative status in epithelial lung cells. *J Agric Food Chem*, 2005;53:9934-9939.
52. Al-Azzawie HF, Alhamdani MS, Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*. 2006;78:1371-1377.
53. Benavente GO, Castillo J, et.al, Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem*. 2000;68:457-462.
54. Briante R, Patumi M, Terenziani S, et al, *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: antioxidant properties. *J Agric Food Chem*. 2002;50:4934-4940.
55. Caturla N, Perez-Fons J, Estepa A, Micol V, Differential effects of oleuropein, a biophenol from *Olea europaea*, on anionic and zwitterionic phospholipid model membranes. *Chem Phys Lipids*. 2005;137:2-17.
56. Carollo C, Presti RL, Caimi G., Wine, diet, and arterial hypertension. *Angiology*. 2007;58:92-96.
57. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al, Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1012-1018.
58. Gilani AH, Khan AU, Shah AJ, et al, Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56:613-620.
59. Ruiz-Gutierrez V, Muriana FJ, Guerrero A et al, Role of dietary oleic acid from different sources on fatty acid composition of erythrocyte membrane and blood pressure in healthy subjects. *J Nutr Biochem*. 1997;8:689-695.
60. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martinez-Gonzalez, Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr*. 2006;9:251-257.
61. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, et al, Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837-842.
62. Herrera MD, Perez-Guerrero C, Marhuenda E, Ruiz-Gutierrez V, Effects of dietary oleic-rich oils (virgin olive and high-oleic-acid sunflower) on vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Br J Nutr*. 2001;86:349-357.
63. Taits NS, Use of olive oil in the treatment of ulcer patients. *Urach Delo*. 1986;7:67-70.
64. Serrano P, Yago, Manas M, Calpena R, et.al, Influence of type of dietary fat (olive and sunflower oil) upon gastric acid secretion and release of gastrin, somatostatin, and peptide YY in man. *Dig Dis Sci*. 1997;42:626-633.

65. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M et al, Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF alpha but not IFN-gamma, GM-jCSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 1997;26:63-71.
66. Raisz LG, Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:419-421.
67. de La Puerta Vazquez R, Martinez-Dominguez E, et.al, Effects of different dietary oils on inflammatory mediator generation and fatty acid composition in rat neutrophils. *Metabolism*. 2004;53:59-65.
68. Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Seifert MF, Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226:485-497.
69. Puel C, Quintin A, Agalias A, et.al, Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss. *Br J Nutr*. 2004;92:119-1127.
70. Puel C, Mathey J, Agalias A, et.al, Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clinical Nutrition*. 2006;25(5):859-868.
71. Puel Caroline, Mardon Julie, et al, Black Lucques olives prevented bone loss caused by ovariectomy and talc granulomatosis in rats. *Br J Nutr*. 2007;97(5):1012-1020.
72. Manceau P, Netien G, Jardon P. Hypoglycaemic action of extracts of olive leaves. *Comptes rendues de la Société Biologique*. 136:810-811.
73. Trovato A, Forestieri AM, Iauk L, et.al, Hypoglycaemic activity of different extracts of *Olea europaea* L. in the rat. *Plant Med Phyther*. 1993;26(4):300-308.
74. Al-Qarawi AA, Al-Damegh, et.al, Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytotherapy Res*. 2002;16:286-287.
75. Visioli F, Bellosta S, Galli C, Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci*. 1998;62(6):541-546.
76. Visioli F, Galli C, Antiatherogenic components of olive oil. *Curr Atheroscler Rep*. 2001;3(1):64-67.
77. Darlington LG, Stone TW, Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr*. 2001;85:251-269.
78. Soeken KL, Miller SA, Ernst E., Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:652-659.
79. Jantti J, Seppala E, Vapaatalo H, Isomaki H, Evening primrose oil and olive oil in treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1989;8:238-244.
80. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W et al, Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum*. 1990;33:810-820.
81. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL et al, Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2005;21:131-136.
82. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr*. 1999;70:1077-1082.
83. Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C, The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:337-343.
84. Fabiani R, De Bartolomeo A, Rosignoli P et al, Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11:351-358.

85. Hamdi HK, Castellon R, Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334:769-778.
86. Simonsen NR, Fernandez-Crehuet Navajas J, Martin-Moreno JM et al, Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. *European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. Am J Clin Nutr.* 1998;68:134-141.
87. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ. Thermal oxidation of olive oil, sunflower oil and a mix of both oils during forty discontinuous domestic fryings of different foods. *Food Sci Technol Int.* 2001;7:15-21.
88. Galeone C, Talamini R, Levi F, Pelucchi C, Negri E, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Fried foods, olive oil and colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:36-39.
89. Gill CI, Boyd A, McDermott E et al. Potential anti-cancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. *Int J Cancer* 2005;117:1-7.
90. Sieri S, Krogh V, Pala V et al. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13:567-572.
91. Masala G, Ambrogetti D, Assedi M et al. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer.* 2006;118:1782-1789.
92. Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R, Escrich E. Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol.* 2002;21:745-753.
93. Costa I, Moral R, Solanas M, Escrich E. High-fat corn oil diet promotes the development of high histologic grade rat DMBA-induced mammary adenocarcinomas, while high olive oil diet does not. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;86:225-235.
94. Renis HE. In vitro antiviral activity of calcium elenolate. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1969;9:167-172.
95. Heinze JE, Hale AH, Carl PL. Specificity of the antiviral agent calcium elenolate. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1975;8(4):421-425.
96. Soret MG. Antiviral activity of calcium elenolate on parainfluenza infection of hamsters. *Antimicrobial Agents and Chemother* 1969;9:160-166.
97. Renis HE. Inactivation of myxoviruses by calcium elenolate. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1975;8(2):194-199.
98. Hirschman SZ. Inactivation of DNA polymerases of murine leukaemia viruses by calcium elenolate. *Nat New Biol.* 1972;238(87):277-279.
99. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the invitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51:971- 974.
100. Petkov V, Manolov P. Pharmacological analysis of the iridoid oleuropein. *Drug Res.* 1972;22(9):1476-1486.
101. Juven B, Henis Y, Jacoby B. Studies on the mechanism of the antimicrobial action of oleuropein. *J Appl Bact.* 1972;35:559-567.
102. Lin YT, Kwon YI, Labbe RG, Shetty K. Inhibition of *Helicobacter pylori* and associated urease by oregano and cranberry phytochemical synergies. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:8558-8564.

103. Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss EI, Sharon N, Neeman I. A high molecular mass constituents of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;29:295-301.
104. Nohynek LJ, Alakomi H, Kahkonen MP, Heinonen M, Helander IM, Oksman- Caldentey K, et al. Berry phenolics: Antimicrobial properties and mechanism of action against severe human pathogens. *Nutr Cancer.* 2006;54:18-32.
105. Ruggiero P, Tombola F, Rossi G, Pancotto L, Lauretti L, del Giudice G, Zorati M. Polyphenols reduce gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection or Vac A toxin administration in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2550-2552.
106. A.C. Ferreira, P.C. Lisboa, K.J. Oliveira, L.P. Lima, I.A. Barros and D.P. Carvalho, Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids, *Food Chem. Toxicol.* 40 (2002), 913–917.
107. J.P. Schroder-van der Elst, D. van der Heide, H. Rokos, J.Kohrle and G. Morreale de Escobar, Different tissue distribution, elimination, and kinetics of thyroxine and its conformational analog, the synthetic flavonoid EMD 49209 in the rat, *Endocrinology* 138 (1997), 79–84.
108. F. Yin, A.E. Giuliano and A.J. van Herle, Growth inhibitory effects of flavonoids in human thyroid cancer cell lines, *Thyroid* 9 (1999), 396–376.
109. L.M. Cranfield, J.L. Golan, A.G. White and T.L. Dormandy, The serum antioxidant activity in a normal subject, *Ann Clin Biochem* 16 (1979), 299–306.
110. B. Halliwell and J.M.C. Gutteridge, The definition and treatment of antioxidants in biological systems, *Free Radical Biol Med* 18 (1995), 125–126.
111. R.W. Owen, A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, G. Wurtele, G. Spiegelhald and H. Bartsch, Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants, *Lancet Oncol.* 1 (2000), 107–112.
112. A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia and D. Trichopoulos, Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003), 2599–2608.
113. Henkin RI, Trace metals in endocrinology, *Med. Clin North Am* 1976;60:779-97.
114. Katsuaki Aihara, Yoshikazu Nishi, Shuichi Hatano, et al. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 40: July (1984), 26-35.
115. Hatano S, Nishi Y, Usui T. Erythrocyte manganese concentration in healthy Japanese children, adults, and the elderly, and cord blood. *Am J Clin Nutr* 1983;37:457-60.
116. Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M: Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of $74\text{SeO}_3^{(2-)}$. *Am J Clin Nutr* 1989;49:862-869.
117. Dubey SS, Singh RP, Udupa KN: Ascorbic acid status of hyperthyroid patients. *Indian J Med Res* 1977;65:865-870.
118. Ademoglu E, Gokkusu C, Yarman S, Azizlerli H: The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res* 1998;38:93-96.
119. Alicigözel Y, Özdem SN, Özdem SS, Karayalcin U, Siedlak SL, Perry G, Smith MA: Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* 2001;30:665-670.

120. Mohan Kumar KM, Bobby Z, Selvaraj N, Kumar DA, Chandra KB, Sen SK, Ramesh R, Ranganathan P: Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2004;342:187-192.
121. Price KD, Price CS, Reynolds RD: Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;158:1-12.
122. Woollard KJ, Loryman CJ, Meredith E, Bevan R, Shaw JA, Lunec J, Griffiths HR: Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:1161-1168.
123. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W: Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3337-3343.
124. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH: Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2126-2132.
125. Hornig D: Metabolism and requirements of ascorbic acid in man. *S Afr Med J* 1981;60:818-823.
126. Poovaiah BP, Potter BD, Omaye ST: Dietary ascorbic acid and selenium relationships in the guinea pig. *Ann Nutr Metab* 1987;31:9-17.
127. Novotny JA, Milner JA: Impact of ascorbic acid on selenium-induced growth inhibition of canine mammary tumor cells in vitro. *J Nutr Biochem* 1993;4:341-345.
128. Shin EJ, Suh SK, Lim YK, Jhoo WK, Hjelle OP, Ottersen OP, Shin CY, Ko KH, Kim WK, Kim DS, Chun W, Ali S, Kim HC: Ascorbate attenuates trimethyltin-induced oxidative burden and neuronal degeneration in the rat hippocampus by maintaining glutathione homeostasis. *Neuroscience* 2005;133:715-727.
129. Bertinato J, Hidioglou N, Peace R, Cockell KA, Trick KD, Jee P, Giroux A, Madere R, Bonacci G, Iskandar M, Hayward S, Giles N, L'Abbe MR: Sparing effects of selenium and ascorbic acid on vitamin C and E in guinea pig tissues. *Nutr J* 2007;6:7.
130. Galanti, M.R., Hansson, L., Bergstrom, R., Wolk, A., Hjartaker, A., Lund, E., Grimelius, L. and Ekblom, A., Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway, *Cancer Causes and Control* 1997;8:205-214.
131. Bosetti, C., Kolonel, L., Negri, E., Ron, E., Franceschi, S., Galanti, M.R., Mark, S.D., Preston-Martin, S., McTiernan, A., Land, C., Jin, F., Wingren, G., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D. and LaVecchia, C., A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption, *Cancer Causes and Control* 2001;12:375-382.
132. Memon, A., Varghese, A. and Suresh, A., Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait, *Br J Cancer* 2002;86:1745-1750
133. Fioretti, F., Tavani, A., Gallus, S., Franceschi, S., Negri, E. And LaVecchia, C., Case-control study of thyroid cancer in northern Italy: attributable risk, *Int J Epidemiol* 1999;28:626-630.
134. D'Avanzo, B., Ron, E., LaVecchia, C., Franceschi, S., Negri, E. and Ziegler, R., Selected micronutrient intake and thyroid carcinoma risk, *Cancer* 1997;79:2186-2192.
135. Chatenoud, L., La Vecchia, C., Franceschi, S., Tavani, A., Jacobs, D., Jr, Parpinel, M., Refined-cereal intake and risk of selected cancers in Italy, *Am J Clin Nutr* 1999;70:1107-10
136. La Vecchia, C., Altieri, A., Tavani, A., Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies, *Eur J Nutr* 2001;40:261-267

137. Fernandez, E., Chatenoud, L., La Vecchia, C., Negri, E., and Franceschi, S., Fish consumption and cancer risk, *Am J Clin Nutr* 1999;70:85-90
138. Chatenoud, L., Tavani, A., et.al, Whole grain food intake and cancer risk, *Int. J. Cancer* 1998;77:24-28
139. Luigino Dal Maso, Cristina Bosetti et.al, Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors, *Cancer Causes Control* 2009;20:75–86.
140. Emmanuel P. Prokopakis, Vassilios A. Lachanas, George A. Velegrakis, et.al, Increased incidence of papillary thyroid cancer among total thyroidectomies in Crete, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2007;136: 560-562.