Clinical studies on thyroid diseases
Eskes, Silvia

Citation for published version (APA):
Eskes, S. A. (2014). Clinical studies on thyroid diseases

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: http://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.
Chapter 7

Summary

Nederlandse samenvatting
SUMMARY

In chapter 1 a short review is given of various issues related to prevention, diagnosis and treatment of thyroid diseases. In the present thesis, we studied just a few aspects of thyroid diseases. We focused on prevention of autoimmune thyroid disease (AITD), diagnosis of associated autoimmune hypophysitis in autoimmune hypothyroidism and treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis.

In chapter 2 we studied the effect of selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab), to investigate if TPO-Ab can be decreased in an early, asymptomatic stage of the disease when thyroid function is still normal. We performed a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial in which we gave 61 TPO-Ab positive female subjects with a normal TSH (who did not use any thyroid hormone medication), 200 mcg sodium selenite daily or placebo for six months. We monitored selenium status changes in the patients during the study by measuring serum selenium and selenoprotein P concentrations and demonstrated an efficient supplementation. Serum TPO-Ab and TSH remained unchanged, in the treated group as well as in the placebo group. There was no effect on quality of life.

In chapter 3 we investigated the prevalence of growth hormone deficiency (GHD) in patients with autoimmune hypothyroidism (AIH). GH deficiency in these patients might indicate the presence of associated autoimmune hypophysitis. We first established reference values of laboratory tests used to diagnose GH deficiency: serum insulin-like growth factor (IGF-I) as well as the growth hormone (GH) response in two provocative tests, i.e., the insulin tolerance test (ITT) and the GH releasing hormone/GH-releasing peptide-6 (GHRH/GHRP-6) test. We therefore studied 296 subjects from the general population, equally distributed according to sex and age between 20 and 70 years. Serum IGF-I was measured in all subjects and an ITT and GHRH/GHRP-6 test were performed in 49 subjects. We found no sex differences in IGF-I and in the GHRH/GHRP-6 test, but in the ITT males had a higher GH peak. IGF-I and the GH response in the ITT were significantly influenced by age, whereas the GH response in the GHRH/GHRP-6 was significantly affected by BMI. Age-adjusted reference values were established for each test (chapter 3a).

We performed a clinical trial in which we included 515 patients with AIH who were adequately treated with thyroxine (TSH 0.2 – 5.0 mU/L). If serum IGF-I was below the 10th percentile of age-specific reference values, a GHRH/GHRP-6 test was done. GHD was defined as a GH peak after GHRH/GHRP-6 below the 2.5th percentile of age-specific reference values. Of the 515 included patients, 49 had an IGF-I concentration below the 10th percentile. They underwent a GHRH/GHRP-6 test. Two of them had a GH peak below the 2.5th percentile. So we found the prevalence of GHD in this cohort with AIH was 0.4% (two of 515) (chapter 3b).

In chapter 4 we present a review about amiodarone and the thyroid.

In chapter 5 we performed a randomized clinical trial on the treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) type 2 to investigate the feasibility of treatment of AIT type 2 without discontinuation of amiodarone and to study the efficacy and tolerability of different treatment modalities. 36 patients with AIT type 2 were randomly assigned to three treatment arms: prednisone 30 mg/d, sodium perchlorate 500 mg twice daily or prednisone plus perchlorate. All patients continued amiodarone and were also treated with methimazole. The follow up was
two years. Euthyroidism was achieved in all patient despite continuation of amiodarone. Prednisonone was the most effective treatment modality of AIT type 2. The addition of perchlorate to prednisone gave no better outcome.

In chapter 6 the above mentioned study results are discussed in a broader context. The failure of selenium supplementation to decrease the concentration of TPO-Ab does not support the notion that selenium might be useful in preventing progress to overt AITD. Why some studies find selenium supplementation effective and other studies (like ours) do not, is not well understood; differences in ambient iodine intake might be involved. Generally speaking, current possibilities to prevent AITD remain very limited.

In patients with AIH fully replaced with levothyroxine we observed a prevalence of GH deficiency of 0.4%, much lower than the 5% prevalence reported previously in two Italian surveys. The discrepancy might be explained by different study designs. The Italian studies employed pituitary antibodies to detect autoimmune hypophysitis. The assay to detect pituitary antibodies is, however, cumbersome. There have been no other papers confirming the Italian results. We think it is unlikely that GH deficiency in the setting of autoimmune hypophysitis can be held responsible for persistent complaints which are observed in a subset of L-T4 treated hypothyroid patients.

The vast majority of respondents to questionnaire surveys prefer to discontinue amiodarone medication in patients developing amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2. The results of our controlled trial indicate the feasibility of continuation of amiodarone medication despite the presence of AIT type 2. We think our findings may come as a relief to many patients (and their treating physicians) in whom amiodarone medication is deemed necessary to combat life-threatening cardiac arrhythmias.
NEERLANDSE SAMENVATTING

In hoofdstuk 1 is een korte bespreking gegeven van verschillende onderwerpen gerelateerd aan preventie, diagnose en behandeling van schildklierziekten. In dit proefschrift hebben we een aantal aspecten van schildklierziekten bestudeerd. We hebben ons gericht op preventie van autoimmuun schildklierziekten (AITD), diagnose van autoimmuun hypothyreoidie geassocieerde autoimmuun hypophysitis en behandeling van amiodarone-geïnduceerde thyreotoxicose.

In hoofdstuk 2 hebben we het effect van seleniet suppletie bij euthyreoidische personen met thyroïd peroxidase antistoffen (anti-TPO) bestudeerd, om te onderzoeken of anti-TPO antistoffen verlaagd kunnen worden in een vroege, asymptomatische fase van de ziekte, als de schildklierfunctie nog normaal is. We hebben een gerandomiseerde, dubbel blind, placebogecontroleerde klinische trial uitgevoerd, waarbij we 61 anti-TPO positieve vrouwen met een normaal TSH (zonder gebruik van schildkliermedicatie), 200 mcg natriumseleniet per dag of placebo hebben gegeven voor zes maanden. We vervolenden veranderingen in de seleniumstatus tijdens de studie, door serum selenium and selenoproteïne P concentraties te meten en toonden een efficiënte suppletie aan. Serum anti-TPO antistoffen en TSH bleven onveranderd, zowel in de behandeld groep als in de placebo groep. Er was geen effect op kwaliteit van leven.

In hoofdstuk 3 hebben we de prevalentie onderzocht van groeihormoondeficiëntie (GHD) bij patiënten met autoimmuun hypothyreoidie (AIH). GHD bij deze patiënten zou kunnen wijzen op de aanwezigheid van geassocieerde autoimmuun hypophysitis. We hebben eerst de referentiewaarden vastgesteld van twee laboratoriumtests die worden gebruikt om GHD te diagnosticeren: serum insulin-like growth factor (IGF-I) evenals de groeihormoon (GH) respons in twee provocatie testen, dat wil zeggen, de insuline tolerantie test (ITT) en de GH releasing hormoon/GH –releasing peptide-6 (GHRH/GHRP-6) test. Hiervoor onderzochten we 296 personen van de algemene bevolking, gelijk verdeeld met betrekking tot geslacht en een leeftijd tussen 20 en 70 jaar. Serum IGF-I werd gemeten bij alle personen en een ITT en GHRH/GHRP-6 test werden uitgevoerd bij 49 personen. We vonden geen geslachtsverschillen bij IGF-I en de GHRH/GHRP-6 test, maar bij de ITT hadden mannen een hogere GH piek. IGF-I en de GH respons in de ITT werden significant beïnvloed door leeftijd, terwijl de GH respons in de GHRH/GHRP-6 test significant werd beïnvloed door BMI. Leeftijdsspecifieke referentiewaarden werden bepaald voor elke test (hoofdstuk 3a).

We deden een klinische trial waarbij we 515 patiënten met AIH, die adequaat behandeld werden met thyroxine (TSH 0.2-5.0 mU/L), includeerden. Als serum IGF-I beneden de 10e percentiel van de leeftijdsspecifieke referentiewaarden was, werd een GHRH/GHRP-6 test gedaan. GHD was gedefinieerd als een GH piek na GHRH/GHRP-6 beneden de 2.5e percentiel van leeftijdsspecifieke referentiewaarden. Van de 515 geïncludeerde patiënten, hadden 49 een IGF-I concentratie beneden de 10e percentiel. Zij ondergingen een GHRH/GHRP-6 test. Twee van hen hadden een GH piek beneden de 2.5e percentiel. Wij vonden dus een prevalentie van GHD in dit cohort met AIH van 0.4% (twee van 515) (hoofdstuk 3b).

In hoofdstuk 4 presenteren we een reviewartikel over amiodarone en de schildklier.

In hoofdstuk 5 hebben we een gerandomiseerde klinische trial gedaan naar de behandeling van amiodarone-geïnduceerde thyreotoxicose (AIT) type 2, om de haalbaarheid van behan-
deling van AIT type 2 zonder staken van amiodarone te onderzoeken en om de werkzaamheid en tolerantie van verschillende behandelmogelijkheden te bestuderen. 36 patiënten met AIT type 2 werden gerandomiseerd over drie behandelmogelijkheden: prednison 30 mg/dag, natrium perchloraat 500 mg twee keer per dag of prednison én perchloraat. Alle patiënten continueerden amiodarone en werden tevens behandeld met methimazol. De vervolgperiode was twee jaar. Euthyreoidie werd bereikt bij alle patiënten, ondanks continuering van amiodarone. Prednison was de meest effectieve behandelmogelijkheid van AIT type 2. De toevoeging van perchloraat of prednison gaf geen betere uitkomst.

In hoofdstuk 6 worden de hierboven genoemde studieresultaten in een bredere samenhang besproken. Het falen van seleniet suppletie om de concentratie van TPO-antistoffen te verlagen, ondersteunt het idee dat seleniet bruikbaar zou zijn om progressie naar AITD te voorkomen niet. Waarom sommige studies een effect van selenium suppletie vinden en andere studies (zoals die van ons) niet, is niet goed begrepen; verschillen in jodium inname zouden hierbij een rol kunnen spelen. In het algemeen blijven de huidige mogelijkheden om AITD te voorkomen erg beperkt.

Bij patiënten met AIH die volledig gesuppleerd worden met Levothyroxine, vonden wij een prevalentie van GHD van 0.4%, veel lager dan de 5% prevalentie die eerder in twee Italiaanse onderzoeken werd gemeld. Deze discrepantie zou verklaard kunnen worden door de verschillen in studie opzet. De Italiaanse studies gebruikten hypofyse antistoffen om autoimmune hypophysitis aan te tonen. De assay om hypofyse antistoffen aan te tonen is echter lastig. Er zijn geen andere artikelen die de Italiaanse resultaten bevestigen. Wij denken dat het onwaarschijnlijk is dat GHD gerelateerd aan autoimmune hypophysitis verantwoordelijk is voor de persisteerende klachten die gezien worden bij een deel van de met L-T4 behandelde patiënten met hypothyreoidie.

De grote meerderheid van respondenten van enquêtes geeft er de voorkeur aan om amiodarone te staken bij patiënten die AIT type 2 ontwikkelen. De resultaten van onze gecontroleerde trial laten de haalbaarheid van continuering van amiodarone ondanks de aanwezigheid van AIT type 2 zien. Wij zijn van mening dat onze bevindingen een opluchting kunnen zijn voor veel patiënten (en hun behandelende artsen) bij wie behandeling met amiodarone noodzakelijk wordt geacht om levensbedreigende hartritmestoornissen te bestrijden.