

Wybrane problemy tyreologiczne w okresie menopauzy – kiedy i jak leczyć?

Selected thyroid problems in the menopausal period – when and how to treat?

Beata Matuszek¹, Tomasz Paszkowski², Andrzej Nowakowski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski

²III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopauzalny 2010; 2: 63–66

Streszczenie

U kobiet w okresie menopauzy możemy się spotkać z różnymi zaburzeniami funkcji tarczycy, spośród których najbardziej problematyczne są subkliniczne postaci nadczynności i niedoczynności tego gruczołu. Subkliniczna nadczynność tarczycy niesie ze sobą ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, najczęściej w postaci zaburzeń rytmu serca – wówczas bezwzględnie wymaga terapii. Natomiast subkliniczna niedoczynność tarczycy budzi więcej kontrowersji z uwagi na mniej charakterystyczny obraz kliniczny oraz wciąż dyskusyjną górną normę stężenia hormonu tyreotropowego, warunkującą rozpoczęcie leczenia. Rodzi się zatem pytanie – czy i kiedy rozpoczynać terapię i od czego uzależniać decyzje terapeutyczne, skoro menopauza dodatkowo stwarza zagrożenie powikłaniami ze strony układu krążenia i układu kostnego w związku z wygasaniem funkcji hormonalnej jajników. Współistnienie zaburzeń funkcji tarczycy ze zmianami okresu około- i pomenopauzalnego stwarza problemy medyczne wymagające interdyscyplinarnej współpracy wielu specjalistów.

Słowa kluczowe: problemy tyreologiczne, menopauza.

Summary

Women in menopause may experience various thyroid disorders, with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism being the most problematic. Subclinical hyperthyroidism entails the risk of cardiovascular disorders (mostly arrhythmia) which require treatment. Subclinical hypothyroidism is more controversial because of a less characteristic clinical picture and still arguable upper normal range of thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration which determines the indication for treatment. Therefore, a question may be posed as to whether and when the treatment should begin. Due to well defined risk factors in the menopausal period, coexistence of thyroid disorders poses medical problems which require interdisciplinary cooperation of many specialists.

Key words: thyroid problems, menopause.

Wstęp

W literaturze przedmiotu podkreśla się wyraźny wzrost stężenia TSH (*thyroid stimulation hormone*) wraz z wiekiem oraz zwiększoną częstość występowania chorób tarczycy u kobiet w porównaniu z mężczyznami [1]. Jest to szczególnie zauważalne u kobiet w okresie menopauzy. Klinicznie jawna niedoczynność tarczycy dotyczy 5–7% kobiet, ale tylko 0,5–1% mężczyzn, zaś w populacji powyżej 50. r.ż. występuje w ok. 2,4% populacji. Natomiast subkliniczne zaburzenia funkcji tarczycy u kobiet w okresie menopauzalnym dotyczą aż 23,3%, manifestując się zdecydowanie częściej w formie

subklinicznej niedoczynności (73,8%) niż subklinicznej nadczynności tarczycy (26,2%) [2]. Podobnie częstość występowania raka tarczycy wzrasta z wiekiem, a kobiety chorują na ten nowotwór 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Ocenę czynników ryzyka wystąpienia raka tarczycy przeprowadzono w populacji kobiet w Nowej Kaledonii, gdzie jego częstość jest relatywnie wysoka. Występowaniu raka tarczycy sprzyja nie tylko wole, ale również składowe wywiady ginekologiczne, takie jak wiek pierwszej miesiączki, nieregularne krwawienia miesiączkowe czy przebyta histerektomia. Ani doustna antykoncepcja, ani hormonalna terapia zastępcza nie wywierają takiego wpływu [3]. Guignard i wsp. oceniali

Adres do korespondencji:

Beata Matuszek, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

też w tej populacji udział czynników antropometrycznych, znajdując silną pozytywną korelację ryzyka raka tarczycy ze wskaźnikiem masy ciała u kobiet po 50. r.ż. [4]. Wyniki tego badania podkreślają rolę nadwagi czy otyłości w kancerogenezie w obrębie tarczycy u kobiet po menopauzie. Wpływ czynników hormonalnych w populacji amerykańskiej badali Mack i wsp., potwierdzając powyższe spostrzeżenie i zwracając ponadto uwagę na zwiększone ryzyko raka tarczycy wraz z liczbą przebytych ciąż, a zmniejszone w związku z długim tącznym okresem karmienia piersią [5].

Objawy zaburzeń funkcji tarczycy mogą być podobne do typowych objawów okresu okołomenopauzalnego, wynikających z hipoeestrogenemii i zaburzonej proporcji pomiędzy estradiolem a estronem [6]. Dlatego też objawy te mogą pozostawać długo nierozpoznane czy też nieprawidłowo zinterpretowane. Należy dodać, że choroby te mogą przebiegać zupełnie bezobjawowo, zwłaszcza w postaciach subklinicznych. Klasyczne objawy niedoczynności tarczycy ujawniają się u chorych wraz ze zmniejszonym stężeniem trójiodotyroniny (T3), natomiast są rzadkie lub mogą w ogóle nie występować w przypadkach prawidłowego stężenia T3 i zmniejszonego stężenia wolnej tyroksyny (fT4) [7].

Wobec znanych konsekwencji menopauzy dla zdrowia i jakości życia kobiety współistnienie zaburzeń funkcji tarczycy stwarza problemy medyczne, których rozwiązaniem jest przedmiotem troski zarówno endokrynologa, jak i ginekologa.

Dyskusyjny zakres norm dla TSH

Obecnie obowiązujący zakres norm dla TSH (0,2/0,4–4,0 mIU/l) wywołuje wiele kontrowersji, zwłaszcza odnośnie do górnej granicy normy. Wiele autorytetów z zakresu tyreologii, bazując na wynikach badań populacyjnych, jest zgodnych co do dolnej granicy normy (0,2/0,4 mIU/l), natomiast postuluje obniżenie górnego zakresu normy TSH dla całej populacji, a nie tylko dla szczególnych stanów klinicznych, na przykład ciąży. Należy dodać, że podaż jodu nie jest tu elementem dominującym, bowiem badania te wykonywano na terenach zarówno o prawidłowej, jak i niedostatecznej podaży jodu. Powyższe wnioski wypływają z amerykańskiego badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), obejmującego ponad 13 tys. dorosłych, u których po wykluczeniu patologii tyreologicznych czy leków interferujących z osią tyreotropową średnie stężenie TSH wynosiło 1,5 mIU/l (95%, 1,46–1,54), było wyższe u kobiet niż u mężczyzn i zwiększało się z wiekiem [8]. Dodatkowo stwierdzono, że w wyższym zakresie norm dla TSH kryły się przypadki autoimmunologicznej choroby tarczycy. Natomiast w badaniu HUNT (*The Health Study of Nord-Trøndelag*) prowadzonym na liczącej 94 009 osób populacji norweskiej wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem TSH > 2,0 mIU/l a obecnością aTPO

(*anti-thyroperoxidase antibodies* – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie) oraz dodatnią zależność pomiędzy stężeniem TSH a wiekiem. W przedziale wartości TSH 2,1–4,0 mIU/l dodatnie stężenie aTPO stwierdzono u 20% kobiet i u 10% mężczyzn, zaś w zakresie od 4,1 do 5,0 mIU/l odsetki te zostały podwojone. Natomiast po wykluczeniu osób z dodatnim wywiadem tyreologicznym mediana oraz 2,5 i 97,5 percentyl wartości TSH wynoszą u kobiet odpowiednio 1,8 i 0,49–5,70 mIU/l, a u mężczyzn odpowiednio 1,50 i 0,56–4,60 mIU/l [9].

Biorąc pod uwagę powyższe badania oraz szereg innych, Amerykańska Narodowa Akademia Biochemii Klinicznej (NACB – *National Academy of Clinical Biochemistry*) postuluje, aby górna norma TSH wynosiła 2,5 mIU/l, powołując się na fakt, że ponad 95% zdrowych ochotników bez wywiadu tyreologicznego, obecności wola, seronegatywnego miana aTPO, aTG (*anti-thyroglobulin antibodies* – przeciwciała antytyreoglobulinowe) oraz niezażywających leków ma stężenie TSH w przedziale wartości 0,4–2,5 mIU/l [10]. Wydaje się zatem, że w wielu przypadkach stężenie TSH > 2,5 mIU/l wskazuje na obecność utajonej choroby tarczycy, np. zapalenia autoimmunologicznego [11]. W 2003 r. *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) zgłosiło postulat zachęcający lekarzy do włączania terapii pacjentom, u których występują wartości TSH niemierzące się w zakresie 0,3–3,0 mIU/l [12].

Ważnym argumentem przeciwko obniżaniu górnej granicy normy TSH jest opinia Surks i wsp., którzy wskazują na ekonomiczne konsekwencje tej decyzji, bazując na wynikach badania NHANES. Obniżenie bowiem górnej normy TSH do 2,5 czy 3 mIU/l generuje nowe rzesze pacjentów tyreologicznych. Wobec tego potrzebne będą badania kliniczne oceniające zasadność kliniczną oraz ekonomiczną wprowadzania terapii dla dyskusyjnego zakresu TSH 3,0–5,0 mIU/l [13].

Dolny zakres normy TSH jest natomiast powszechnie akceptowany i uważa się, że stężenia TSH wynoszące 0,1–0,4 mIU/l mogą oznaczać w części przypadków, zwłaszcza u ludzi starszych z wolem guzowatym, utajoną nadczynność tarczycy oraz stanowić ryzyko napaadowego migotania przedsionków i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wynika z tego konieczność prowadzenia diagnostyki w kierunku pierwotnej choroby tarczycy (ultrasonografia, scyntygrafia gruczołu tarczowego, oznaczenie przeciwciał a-TPO i a-TG w surowicy), zwłaszcza u ludzi starszych.

Subkliniczne formy zaburzeń czynności tarczycy – kiedy leczyć?

W przypadku jawnych zaburzeń funkcji tarczycy, niezależnie od wieku czy dodatkowych obciążeń chorobowych, wskazania do leczenia są jednoznaczne. Natomiast subkliniczne formy, które charakteryzują się prawidłowym stężeniem hormonów wolnych, a istotnie zaburzonym stężeniem TSH i przebiegają asymptoma-

tycznie, pozostają w zakresie indywidualnych wskazań do terapii. Biondi i Cooper wskazali na znaczne ryzyko powikłań związanych z subkliniczną nadczynnością tarczycy [14]. Nawet łagodna supresja stężenia TSH $< 0,3$ mIU/l niesie ze sobą ryzyko sercowo-naczyniowe (najczęściej w postaci arytmii przedsionkowych), szczególnie u pacjentów z obciążonym wywiadem kardiologicznym, a także zwiększone ryzyko śmiertelności [15]. Nie są to jednak wyniki jednoznaczne, bowiem badania autorów niemieckich nie potwierdziły związku pomiędzy subkliniczną nadczynnością tarczycy a ryzykiem sercowo-naczyniowym w dorosłej populacji [16]. Natomiast u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, nawet w stanie subklinicznej nadczynności tarczycy, istnieje możliwość zmniejszenia gęstości mineralnej kości w wyniku przyspieszenia obrotu kostnego z przewagą resorpcji masy kostnej [17]. Wobec tego włączenie terapii tyreostatycznej należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę wiele czynników istotnych klinicznie.

Co do subklinicznej niedoczynności tarczycy, możliwe powikłania tej patologii są mniej wyrażone i słabiej udokumentowane. Dotyczą one zwłaszcza niekorzystnego wpływu na profil lipidowy i inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Chociaż metaanaliza Singh i wsp. wykazała jednoznacznie, że subkliniczna niedoczynność tarczycy jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej i śmiertelności ogólnej w przyszłości, to leczenie substytucyjne jest rekomendowane, gdy TSH przekracza 10 mIU/l i gdy nie znajdujemy innych czynników ryzyka chorób metabolicznych [18, 19]. Natomiast w sytuacji granicznych wartości TSH, pomiędzy 5 a 10 mIU/l, wskazania pozostają indywidualne w zależności od dodatkowych czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących, takich jak dyslipidemia, wole czy też od innych objawów klinicznych. Należy zauważyć, że w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy, kiedy TSH jest w granicach 5–10 mIU/l, ryzyko rozwoju klinicznie jawnej niedoczynności jest oceniane na 2,6%/rok w przypadku nieobecności a-TPO i a-TG (antytyreoglobulinowych) bądź 4,3%/rok, kiedy są one obecne w wyższych mianach [20]. Díez i Iglesias wykazali, że u kobiet po 55. r.ż. z subkliniczną niedoczynnością tarczycy małe jest ryzyko przejścia tej patologii w postać jawną, bowiem stężenie TSH powraca do wartości prawidłowych u 37% chorych w ciągu 32-miesięcznej obserwacji. Dotyczyło to 61% pacjentów z ujemnym mianem a-TPO i 30% z mianem dodatnim [21]. Wobec tego znaczenie kliniczne utajonych zaburzeń czynności tarczycy wskazuje na potrzebę ustalenia jednoznacznych norm stężeń TSH, zwłaszcza w przypadku dodatkowych obciążeń chorobowych.

Odmienności leczenia chorób tarczycy w okresie menopauzalnym

Leczenie substytucyjne niedoczynności tarczycy opiera się na doustnym podawaniu soli sodowej lewoskrętnej

tyroksyny w dawkach stopniowo zwiększanych. W przypadku kobiet obciążonych chorobami układu krążenia terapię tę powinno się wprowadzać szczególnie ostrożnie, rozpoczynając od dawek minimalnych i wydłużać czas osiągnięcia stanu wyrównania czynności tarczycy. Należy pamiętać, że preparaty lewotyroksyny zwiększają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, wobec czego w przypadku współistnienia, zwłaszcza niestabilnej choroby niedokrwiennej serca, obowiązuje wyjątkowy nadzór terapii i niekonięcznie osiągnięcie docelowej wartości TSH.

Współistnienie terapii lewotyroksyną u kobiet z niedoczynnością tarczycy z hormonalną terapią zastępczą (HTZ) wywołuje zmiany stężenia FT4 i TSH. Estrogeny, szczególnie podawane doustnie, indukują zwiększoną produkcję globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), która wiążąc wolną tyroksynę, doprowadza do obniżenia stężenia FT4. Następnie, w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego, dochodzi do podwyższenia stężenia TSH. Konsekwencją tego mechanizmu jest zwiększone zapotrzebowanie na lewotyroksynę [22]. Dlatego też stężenie TSH u tych kobiet powinno być kontrolnie zbadane po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii substytucyjnej i regularnie kontrolowane. Wiadomo bowiem, że wraz z wiekiem zapotrzebowanie na lewotyroksynę zmniejsza się bądź następuje zaprzestanie HTZ i wówczas, przy braku kontroli, łatwo dochodzi do objawów ubocznych związanych z supresją TSH w wyniku przedawkowania leku. Tyreotoksykoza polekowa sprzyja redukcji masy kostnej; może również indukować powikłania sercowo-naczyniowe u kobiet w wieku pomenopauzalnym [23, 24]. Dlatego też szczególnie nadzór terapii lewotyroksyną w tej grupie wiekowej jest konieczny zarówno ze strony endokrynologa, jak i ginekologa.

Piśmiennictwo

1. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575-82.
2. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 79-85.
3. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 56-65.
4. Guignard R, Truong T, Rougier Y. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1140-9.
5. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 991-7.
6. O'Donnell E, Harvey PJ, Goodman JM, et al. Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1401-9.
7. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 870-5.

8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
9. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639-47.
10. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Guidelines Committee National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
11. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480-6.
12. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
13. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The Thyrotropin Reference Range Should Remain Unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-96.
14. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
15. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, et al. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 569-77.
16. Ittermann T, Haring R, Sauer S, et al. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 579-85.
17. Zaidi M, Davies TF, Zallone A, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 47-52.
18. Singh S, Duggal J, Molnar J, et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
19. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-7.
20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
21. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-7.
22. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743-9.
23. La Vignera S, Vicari E, Tumino S, et al. L-thyroxin treatment and postmenopausal osteoporosis: relevance of the risk profile present in clinical history. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 475-84.
24. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001; 56: 74-81.