

## Analiza obrazu klinicznego niedoczynności tarczycy u kobiet w okresie menopauzy

### *The analysis of the clinical picture of hypothyroidism in menopausal women*

Beata Matuszek<sup>1</sup>, Katarzyna Strawa-Zakościelna<sup>1</sup>, Aleksandra Pyzik<sup>1</sup>, Dariusz Duma<sup>2</sup>, Andrzej Nowakowski<sup>1</sup>, Tomasz Paszkowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

<sup>3</sup>III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopauzalny 2010; 6: 390–396

### Streszczenie

**Celem** badania była retrospektywna analiza obrazu klinicznego niedoczynności tarczycy (NT) u kobiet w zależności od ich statusu menopauzalnego.

**Materiał i metody:** 694 pacjentki ambulatoryjne podzielono na 3 grupy: grupa I – 258 pacjentek regularnie miesiączkujących, w wieku do 45. r.ż., grupa II – 124 kobiety w okresie okołomenopauzalnym, między 46. a 52. r.ż., grupa III – 312 pacjentek po menopauzie, po 52. r.ż. Dokumentację medyczną pacjentek z NT oceniano pod kątem wybranych cech wywiadu i obrazu klinicznego.

**Wyniki:** Główną przyczyną NT było przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego, w grupie I dotyczyło 62,8% chorych, w pozostałych odpowiednio 50,0% i 51,6%. Analizując częstość występowania objawów klinicznych, stwierdzono, że w grupie I najczęstszymi były: przyrost masy ciała (18,6%), osłabienie (16,3%) i senność (14,7%). W II grupie dominowały nadciśnienie tętnicze (37,1%), przyrost masy ciała (21,8%), senność i osłabienie (po 12,1%), a w grupie III – nadciśnienie tętnicze (60,3%), objawy choroby niedokrwiennej serca (24,4%) i przyrost masy ciała (14,4%). Średnia dobową dawką lewotyroksyny wynosiła odpowiednio: 90, 81, 74 µg. U kobiet z grupy II i III obserwowano istotne zaburzenia gospodarki lipidowej w postaci hipercholesterolemii.

**Wnioski:** Niedoczynność tarczycy rozpoznawano najczęściej u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Główną przyczyną było przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego. W okresie menopauzalnym dominowały nietypowe dla NT objawy kliniczne, związane z obecnością chorób współistniejących, głównie ze strony układu krążenia. Dobowa dawka lewotyroksyny była najniższa u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Hipercholesterolemia istotnie dominowała u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie – wraz z towarzyszącymi chorobami układu krążenia.

**Słowa kluczowe:** niedoczynność tarczycy, symptomatologia, menopauza.

### Summary

**The objective** of this retrospective study was to analyze the clinical picture of hypothyroidism in women, in relation to their menopausal status.

**Materials and methods:** A total of 694 female ambulatory patients were divided into 3 groups: group I – 258 menstruating patients aged up to 45, group II – 124 perimenopausal patients aged between 46 and 52, group III – 312 postmenopausal patients aged over 52. Medical documentation of the patients with hypothyroidism was evaluated in terms of the selected features of their medical history and clinical picture of the disease.

**Results:** The main cause of hypothyroidism was the chronic autoimmune thyroid gland inflammation; in group I it concerned 62.8% of patients, in the remaining two groups it was 50.0% and 51.6%, respectively. Ana-

lysing the prevalence of clinical symptoms it was found that the most frequent ones were: weight gain (18.6%), weakness (16.3%) and drowsiness (14.7%). In group II the prevailing symptoms were: hypertension (37.1%), weight gain (21.8%), drowsiness and weakness (12.1%) whereas in group III hypertension (60.3%), symptoms of ischemic heart disease (24.4%) and weight gain (14.4%) were dominant. Mean daily doses of levothyroxine used in the 3 groups of patients were 90 µg, 81 µg, 74 µg, respectively. In women from groups II and III, a lipid balance disorder (hypercholesterolemia) was observed significantly more often than in younger patients.

**Conclusions:** Hyperthyroidism was diagnosed most frequently in postmenopausal women. The main cause of hypothyroidism was the chronic autoimmune thyroid gland inflammation. In postmenopausal women unusual clinical symptoms of hyperthyroidism dominated, which resulted from the coexistence of other diseases, mainly cardiovascular disorders. A 24-hour long-dose of levothyroxine in postmenopausal women was lower as compared to menstruating women. Hypercholesterolemia was a considerably frequent element of the clinical picture of hypothyroidism in postmenopausal women.

**Key words:** hypothyroidism, symptomatology, menopause.

## Wstęp

Niedoczynność tarczycy (NT) jest zespołem klinicznych objawów wywołanych zmniejszonym stężeniem wolnej tyroksyny i zwiększonym stężeniem tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), a w rzadkich przypadkach zmniejszoną reaktywnością tkanek na hormony tarczycy. Wyróżnia się dwie postaci kliniczne niedoczynności – jawną i subkliniczną, czyli utajoną, która przebiega bez widocznych objawów klinicznych. Ze względu na przyczyny NT można podzielić ją na pierwotną – dotyczącą bezpośrednio tarczycy, wtórną – zależną od ośrodków nadrzędnych, czyli przysadki mózgowej i podwzgórza, oraz obwodową – związaną ze zmniejszoną reaktywnością tkanek na hormony tarczycy [1]. Endokrynopatia ta dotyczy od 1 do 2% populacji i występuje dziesięciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość jej występowania wzrasta z wiekiem i po 60. r.ż. dotyczy aż 5% populacji [2, 3]. Natomiast subkliniczne zaburzenia funkcji tarczycy u kobiet występują częściej w okresie menopauzalnym i dotyczą aż 23,3%. Zdecydowanie przeważają w formie subklinicznej niedoczynności, bo dotyczą aż 73,8% nad subkliniczną nadczynnością tarczycy, która występuje u 26,2% [4]. Najczęstszą przyczyną NT, niezależnie od grupy wiekowej kobiet, jest przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego. Dlatego też zwiększone występowanie u kobiet jest prawdopodobnie związane z proautoimmunologicznym działaniem estrogenów, ale też udziałem czynników genetycznych i być może mikrochimeryzmem matczynym. Istnieją również pośrednie dane wskazujące na związek tych chorób z nieprawidłowościami w zakresie chromosomu X [5, 6]. Symptomatologia NT u osób dorosłych może przebiegać w sposób pełnoobjawowy, chociaż zależy od fazy rozwoju choroby i wieku pacjenta. W postaci subklinicznej NT brak jest swoistych objawów klinicznych, dlatego długo pozostaje ona nierozpoznana lub rozpoznanie ma charakter przypadkowy. Aktualne zalecenia tyreologiczne na temat znaczenia tej formy NT pozostają niejednoznaczne, bowiem nadal toczy się dyskusja na temat górnej normy stężenia TSH, która upoważnia do rozpoznania, ale przede wszystkim rozpoczęcia terapii. Chociaż metaanaliza Singh i wsp.

wykazała zwiększone ryzyko choroby wieńcowej i śmiertelności ogólnej w populacji z subkliniczną NT, to jednak leczenie substytucyjne jest rekomendowane dopiero wtedy, gdy TSH przekracza 10 mU/l i gdy nie występują inne czynniki ryzyka chorób metabolicznych [7]. U osób starszych, niezależnie od płci, obraz kliniczny NT może być zupełnie asymptomatyczny bądź skąpoobjawowy, ograniczony jedynie do zmniejszonej sprawności psychoruchowej i często mylnie interpretowany jako objaw starzenia się. Obecność chorób współistniejących, zwłaszcza ze strony układu krążenia (*cardiovascular disease* – CVD), także wpływa na nietypowość przebiegu klinicznego NT, ponieważ wówczas mogą dominować objawy ze strony towarzyszącej patologii. Z kolei pewne dolegliwości wynikające z NT mogą mieć charakter podobny do typowych objawów okresu okołomenopauzalnego u kobiet i wobec tego mogą pozostawać długo nierozpoznane czy też nieprawidłowo interpretowane [8]. Wiadomo bowiem, że w menopauzie zwiększa się masa tłuszczowa, a zmniejsza się beztłuszczowa masa ciała i w konsekwencji dochodzi do przyrostu masy, co jest też częstym objawem zgłaszanym przez chorych z NT [9].

Wobec przewagi występowania NT w populacji kobiet, a szczególnie wraz z narastaniem tego problemu klinicznego w okresie okołomenopauzalnym, podjęto próbę znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy i jak zmienia się obraz kliniczny tego schorzenia w okresie okołomenopauzalnym.

## Cel pracy

Założeniem przeprowadzonego badania retrospektywnego była analiza obrazu klinicznego NT u kobiet w zależności od ich statusu menopauzalnego.

## Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto 694 pacjentki leczone z powodu NT w Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie w roku 2009. Stanowiło to 76,3%

chorych z rozpoznaniem NT i 20,5% ogółu ambulatoryjnych pacjentów z endokrynopatiami.

Populację badaną podzielono na trzy grupy, zgodnie z ich statusem menopauzalnym: grupa I – 258 kobiet regularnie miesiączkujących, u których NT została rozpoznana w przedziale wiekowym do 45. r.ż., grupa II – 124 kobiety w okresie okołomenopauzalnym, u których choroba wystąpiła między 46. a 52. r.ż., grupa III – 312 kobiet co najmniej rok po menopauzie, u których NT rozpoznano w wieku powyżej 52 lat.

Dokumentację medyczną pacjentek z NT oceniano pod kątem:

- czasu rozpoznania (wiek pacjentki) i trwania choroby;
- przyczyn NT;
- obecności przeciwciał przeciwciwrtarczycowych;
- subiektywnych objawów klinicznych NT i oceny masy ciała;
- wywiadu ginekologicznego;
- współistniejących chorób autoimmunologicznych;
- wywiadu tyreologicznego w rodzinie;
- stężenia TSH, wyjściowego (w momencie rozpoznania choroby) i aktualnego (podczas ostatniej wizyty kontrolnej);
- substytucyjnych dawek L-tyroksyny;
- zaburzeń lipidowych.

Analizując wywiad chorobowy, wyraźnie określono wiek pacjentki, w którym postawiono rozpoznanie NT oraz wiek aktualny, dzięki czemu wyliczono czas trwania choroby. Poszukując przyczyn NT, analizowano wywiad pod kątem przewlekłego, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, przebytej operacji tarczycy, leczenia jodem promieniotwórczym czy innych rzadszych przyczyn. Podczas pierwszej wizyty oceniano obecność przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg), które oznaczano testem immunodiagnostycznym. Pacjentki uczestniczące w badaniu poddano analizie podmiotowej obejmującej objawy kliniczne w zakresie poszczególnych układów, które były zgłaszane w momencie rozpoznania NT, oraz ocenie antropometrycznej ograniczonej do pomiaru masy ciała, w czasie pierwszej i ostatniej wizyty w poradni. W wywiadzie ginekologicznym brano pod uwagę czas wystąpienia ostatniej miesiączki, z wyłączeniem kobiet z przedwczesną menopauzą oraz zwracano uwagę na występowanie zaburzeń miesiączkowania, trudności w prokreacji czy przebyte poronienia. W wywiadzie rodzinnym uwzględniano występowanie chorób tarczycy u krewnych pierwszego stopnia. W zakresie chorób współistniejących szczególną uwagę zwracano na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, do których zaliczono: łuszczycę, reumatoidalne zapalenia stawów, cukrzycę typu 1, bielactwo, zespół Sjögrena, chorobę Addisona, zespoły niedoczynności wielogrzuczołowych (*autoimmune polyendocrine syndrome* – APS), autoimmunologiczne zapalenie

wątroby oraz nieswoiste choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Badania hormonalne, które brano pod uwagę w momencie rozpoznania NT, ograniczono do stężenia TSH, ponieważ nie wszystkie pacjentki w czasie pierwszej wizyty miały oznaczenia wolnych hormonów tarczycy. Skuteczność leczenia substytucyjnego również oceniano na podstawie stężenia TSH w czasie ostatniej wizyty kontrolnej. Stężenie TSH (TSH3 ULTRA) było oznaczane testem immunodiagnostycznym typu sandwich. W grupach badanych oceniono średnią substytucyjną dawkę lewotyroksyny (LT-4) zalecaną podczas ostatniej wizyty ambulatoryjnej, a utrzymującą stężenie TSH w granicach prawidłowych. Analizę gospodarki lipidowej ograniczono do oceny stężenia cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), ponieważ szczegółowe frakcje lipidów były wykonane tylko w nielicznej grupie pacjentek. Pomiar ilościowego stężenia cholesterolu oznaczano metodą enzymatyczną.

### Analiza statystyczna

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej dokonanej za pomocą programu STATISTICA ver. 8.0. W ocenie danych jakościowych posłużono się metodą tabeli wielodzzielnych z zastosowaniem testu  $\chi^2$ . W celu określenia rozkładu badanych zmiennych ilościowych zastosowano test Shapiro-Wilka. Dla zmiennych o rozkładzie normalnym, w celu porównania wartości zmiennych, stosowano test t-Studenta dla zmiennych zależnych lub niezależnych. W przypadku rozkładu niezgodnego z normalnym zastosowano test U Manna-Whitneya lub test Wilcoxon. W analizie przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

### Wyniki

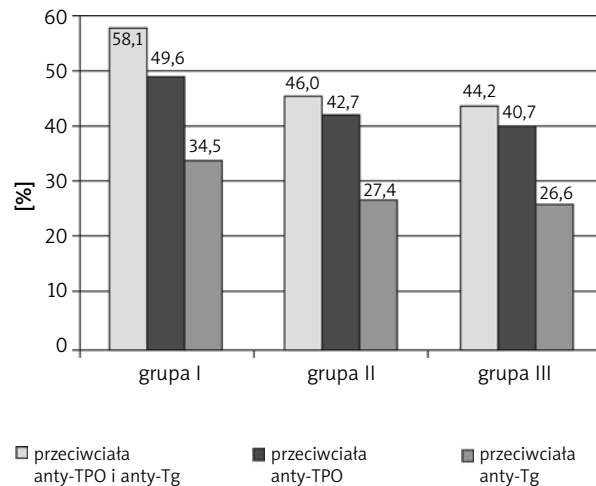
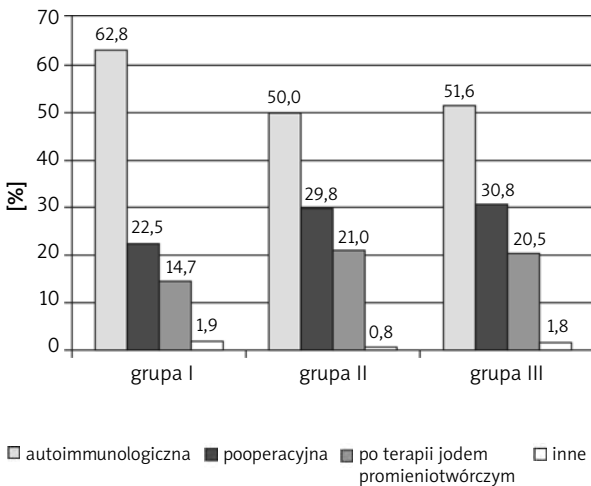
Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I.

Główną, statystycznie istotną przyczyną NT we wszystkich grupach badanych było przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego. Przyczyny NT zdiagnozowane u badanych kobiet przedstawiono na rycinie 1. Potwierdzeniem takiego rozkładu przyczyn była obecność przeciwciał przeciwciwrtarczycowych. Odsetek pacjentek, u których stwierdzono występowanie zarówno przeciwciał anty-TPO, jak i przeciwciał anty-Tg, był w grupie I znamienne większy aniżeli w obu pozostałych grupach (ryc. 2.).

Wśród najczęściej zgłaszanych, typowych dla NT objawów, które występowały we wszystkich grupach, niezależnie od statusu menopauzalnego, był przyrost masy ciała (17,3%) i osłabienie (13,1%). Pozostałe objawy pojawiały się z różną częstością w zależności od grupy badanej. Analiza częstości występowania subiektywnych objawów klinicznych typowych dla NT w po-

Tab. I. Charakterystyka poszczególnych grup pacjentek z NT

Grupa	Liczba pacjentek	Aktualny wiek pacjentek (w latach) średnia $\pm$ SD	Wiek wystąpienia NT u pacjentek średnia $\pm$ SD	Wyjściowa masa ciała (kg) mediana (dolny kwartyl/ górny kwartyl)	Końcowa masa ciała (kg) mediana (dolny kwartyl/ górny kwartyl)	Czas trwania choroby (lata) mediana (dolny kwartyl/ górny kwartyl)
I	258	37,5 $\pm$ 11,9	31,3 $\pm$ 9,1	65,5 (57,0/78,0)	69,0 (58,0/79,0)	4,0 (2,0/8,0)
II	124	54,2 $\pm$ 5,3	49,1 $\pm$ 2,1	70,5 (65,0/82,5)	72,3 (65,0/82,5)	4,0 (1,5/8,0)
III	312	66,4 $\pm$ 7,8	62,0 $\pm$ 6,6	74,5 (65,0/84,0)	76,0 (66,0/84,0)	4,0 (1,0/7,0)



Ryc. 1. Najczęstsze przyczyny niedoczynności tarczycy w poszczególnych grupach.

Różnice pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania przyczyny autoimmunologicznej: gr. I vs gr. II –  $p < 0,05$ ; gr. I vs gr. III –  $p < 0,01$ ; gr. II vs gr. III – NS

Ryc. 2. Występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych w poszczególnych grupach pacjentek. Porównanie częstości występowania obu rodzajów przeciwciał (anti-TPO + anti-Tg) w poszczególnych grupach: gr. I vs gr. II –  $p < 0,05$ ; gr. I vs gr. III –  $p < 0,001$ ; gr. II vs gr. III – NS

szczególnych grupach pacjentek została przedstawiona w tabeli II. Nadciśnienie tętnicze, objawy choroby niedokrwiennej serca czy zaburzenia rytmu serca dominowały w grupie II i III (tab. II).

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy najczęściej dotyczył kobiet w najmłodszej grupie badanej, co przedstawiono na rycinie 3.

Wśród chorób towarzyszących zwracano szczególną uwagę na współistnienie chorób autoimmunologicznych, które występowały w poszczególnych grupach z podobną częstością (tab. III).

U wszystkich pacjentek po rozpoznaniu NT włączona została terapia substytucyjna preparatami lewotyroksyny, która zapewniała poprawę samopoczucia oraz normalizację stężenia TSH. Średnią dobową dawkę lewotyroksyny zaleconą podczas ostatniej, kontrolnej wizyty w poradni dla poszczególnych grup przedstawiono na rycinie 4. Należy podkreślić, że we wszystkich grupach kobiet po zastosowanym leczeniu substytucyjnym uzyskano wysoce istotne statystycznie zmniejszenie stężenia TSH, jednak bez istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami (ryc. 5.). Pomimo ustępowania

objawów klinicznych typowych dla NT i tendencji do normalizacji stężenia TSH we wszystkich grupach pacjentek nie obserwowano redukcji masy ciała, a wręcz przeciwnie – jej nieistotny statystycznie przyrost w trakcie obserwacji (tab. I). U kobiet z grup II i III obserwowano istotne w porównaniu z grupą I zaburzenia gospodarki lipidowej w postaci hipercholesterolemii (ryc. 6.). Właśnie u tych pacjentek dominowały objawy nieswoiste dla NT, jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienne serca i zaburzenia rytmu serca.

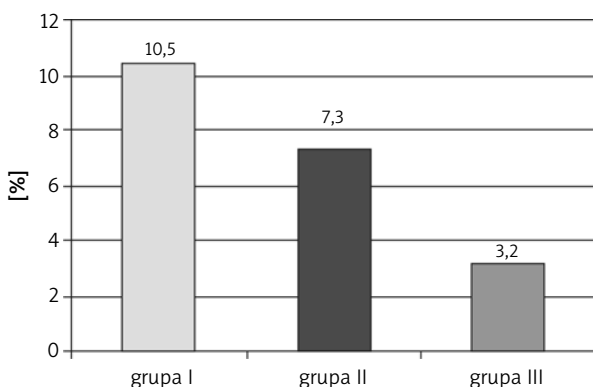
## Dyskusja

Przeprowadzona analiza obrazu klinicznego NT wskazuje na trudności w postawieniu rozpoznania tej endokrynopatii, jeżeli bierze się tylko pod uwagę objawy kliniczne zgłaszane przez pacjentki. Objawy te często są nieswoiste bądź miernie wyrażone. W badaniu McDermotta i Ridgway wykazano, że nawet pacjenci będący w stanie eutyreozy zgłaszali zupełnie podobne konstelacje objawów klinicznych w porównaniu z tymi z subkliniczną bądź jawną NT [9]. Należy też dodać, że

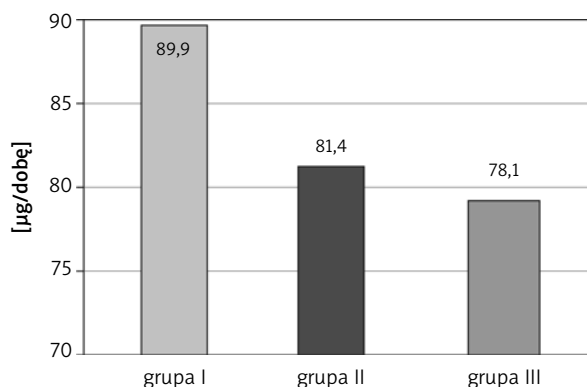
Tab. II. Objawy kliniczne NT w poszczególnych grupach

Objaw kliniczny	Grupa badana		
	I (n = 258)	II (n = 124)	III (n = 312)
przyrost masy ciała	48 (18,6%)	27 (21,8%)	45 (14,4%)
zaparcia	26 (10,1%)	13 (10,5%)	8 (2,6%) <sup>b, d</sup>
uczucie zimna	28 (10,8%)	13 (10,5%)	30 (9,6%)
senność	38 (14,7%)	16 (12,1%)	12 (3,8%) <sup>b, d</sup>
suchość skóry	30 (11,6%)	14 (11,3%)	31 (9,9%)
spowolnienie psychoruchowe	7 (2,7%)	4 (3,2%)	6 (1,9%)
osłabienie	42 (16,3%)	15 (12,1%)	34 (10,9%) <sup>a</sup>
obrzęki powiek	10 (3,9%)	11 (9,8%)	33 (10,6%) <sup>a, c</sup>
obrzęki	2 (0,8%)	1 (0,8%)	36 (11,5%) <sup>b, d</sup>
wypadanie włosów	8 (3,1%)	2 (1,6%)	4 (1,3%)
kołatanie serca	9 (3,5%)	5 (4,0%)	4 (1,3%)
bóle głowy	4 (1,5%)	2 (1,6%)	7 (2,2%)
zaburzenia rytmu serca	4 (1,5%)	5 (4,1%) <sup>a</sup>	48 (14,2%) <sup>b, d</sup>
nadciśnienie tętnicze	37 (14,3%)	46 (37,1%) <sup>b</sup>	188 (60,3%) <sup>b, d</sup>
choroba niedokrwienna serca	7 (2,7%)	15 (12,0%) <sup>b</sup>	76 (24,4%) <sup>b, d</sup>

<sup>a</sup> p < 0,05 w porównaniu z grupą I; <sup>b</sup> p < 0,001 w porównaniu z grupą I; <sup>c</sup> p < 0,05 w porównaniu z grupą II; <sup>d</sup> p < 0,001 – w porównaniu z grupą II.



Ryc. 3. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy: gr. I vs gr. II – NS; gr. I vs gr. III – p < 0,001; gr. II vs gr. III – NS



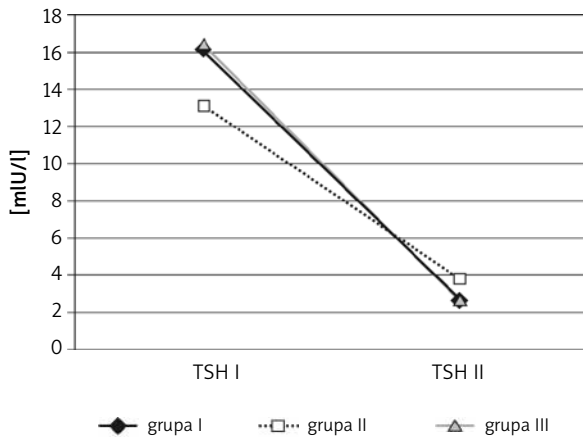
Ryc. 4. Średnia dobową dawkę L-tyroksyny zalecana podczas ostatniej wizyty kontrolnej (µg/dobę): gr. I vs gr. II – p < 0,05; gr. I vs gr. III – p < 0,001; gr. II vs gr. III – NS

Tab. III. Współistniejące choroby autoimmunologiczne

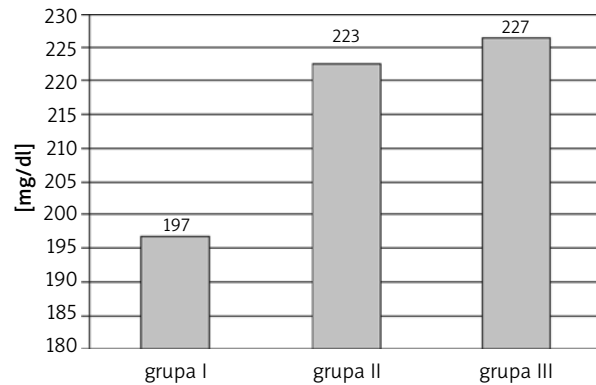
Grupa	Choroby autoimmunologiczne ogółem	Bielactwo	Łuszczyca	Reumatoidalne zapalenie stawów	Cukrzyca typu 1	Nieswoiste choroby jelit	Choroby autoimmunologiczne wątroby
I	37 (14,3%)	7 (2,7%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)	9 (3,5%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
II	19 (15,3%)	4 (3,2%)	0 (0,0%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)
III	53 (17,0%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	9 (2,9%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)

NT może przebiegać zupełnie bezobjawowo, zwłaszcza w postaciach subklinicznych, ponieważ klasyczne objawy NT ujawniają się u chorych wraz ze zmniejszonym stężeniem trójjodotyroniny, natomiast są rzadkie lub mogą w ogóle nie występować w przypadkach prawi-

dłowego jej stężenia, a jedynie zmniejszonego stężenia wolnej tyroksyny [10]. Ponieważ badanie miało charakter retrospektywny, należało zaakceptować wyniki badań już wykonanych i, niestety, u większości pacjentek nie przeprowadzono oznaczeń hormonów wolnych.



Ryc. 5. Porównanie stężenia TSH w momencie rozpoznania NT (TSH I) i podczas ostatniej wizyty kontrolnej (TSH II)



Ryc. 6. Mediana stężenia TC w poszczególnych grupach: gr. I vs gr. II i III –  $p < 0,05$

Wobec czego nie udało się zróżnicować NT na jawną i subkliniczną. Podawana w literaturze przedmiotu częstość występowania typowych objawów NT jest wysoka, jakkolwiek w omawianym badaniu dotyczyła mniej niż 20% pacjentek, a w grupie kobiet menopauzalnych nawet 10% [10, 11]. Według Górowskiego [12], wśród najczęściej zgłaszanych objawów NT u kobiet przed menopauzą było osłabienie, senność oraz stałe odczuwanie zimna, podobnie jak w najmłodszej grupie. Jednak należy zaznaczyć, że osłabienie, które nie jest swoistym objawem NT, było często zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od statusu menopauzalnego.

Objawy NT mogą być podobne do typowych objawów okresu okołomenopauzalnego, wynikających z hipoestrogenemii i zaburzonej proporcji pomiędzy estradiolem a estronem [13]. Dlatego endokrynopatia ta może pozostawać długo nierozpoznana czy też mylnie diagnozowana. Jednakże ze względu na narastającą częstość tego problemu w tej grupie wiekowej, choroba ta powinna wymagać u kobiet w okresie menopauzy zwiększonej uwagi klinicznej, zarówno ze strony ginekologa, jak i endokrynologa. Rozpoznanie może utrudniać ponadto współistnienie chorób ze strony innych układów czy narządów. W związku z tym kobiety w okresie okołomenopauzalnym dotknięte CVD, które cierpią z powodu objawów wypadowych, często nie podają typowych objawów NT, ponieważ koncentrują się na dolegliwościach ze strony układu krążenia. Te współzależności obrazu klinicznego wyjaśniają fakt dominacji w grupie kobiet po menopauzie takich objawów, jak podwyższone ciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca czy hipercholesterolemia, podczas gdy typowe objawy NT są w tej grupie relatywnie skąpo reprezentowane.

Zaburzenia lipidowe, które mogą mieć charakter wtórny do NT, stanowią jednocześnie ważny czynnik ryzyka CVD u osób z NT i występują dwa razy częściej niż w grupie kontrolnej. Niedobór hormonów tarczycy wpły-

wa niekorzystnie na metabolizm lipoprotein, zwiększając stężenie w surowicy TC, lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL), lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins* – LDL) oraz triglicerydów (TG). W badaniu stwierdzono hipercholesterolemię we wszystkich grupach badanych, przy czym największe stężenia TC stwierdzono w grupie kobiet po menopauzie. W następstwie tych zaburzeń może dochodzić do przedwczesnej indukcji procesu aterogenezy i w konsekwencji do rozwoju CVD. Ważną rolę odgrywają też inne, współistniejące czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze czy otyłość [14, 15]. Dlatego też NT staje się niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i zawału mięśnia serca, co wydaje się oczywiste po opublikowaniu wyników badania Rotterdam, które obejmowało kobiety po menopauzie. Hak i wsp. wykazali 2,3-krotnie większe ryzyko zawału serca i 1,9-krotnie większe ryzyko miażdżycy aorty brzusznej u kobiet w wieku menopauzalnym, nie tylko z jawną, ale również z subkliniczną postacią NT [16]. W tym kontekście szybkie i właściwe rozpoznanie NT oraz adekwatne leczenie wydają się szczególnie ważne. Jednak kolejne publikacje, które ukazały się na przestrzeni ostatnich lat, nie przedstawiły niezbitych dowodów zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zgonu u osób z subkliniczną NT [17]. Problem ten pozostaje więc nadal przedmiotem kontrowersji w środowisku zarówno endokrynologów, jak i kardiologów.

Po ustaleniu rozpoznania NT, zgodnie z obecnymi standardami, terapię substytucyjną rozpoczynano od małych dawek leku i stopniowo, indywidualnie zwiększano do optymalnej dawki dobowej, która u pacjentek menopauzalnych była istotnie niższa w porównaniu z kobietami miesiączkującymi. Po ukazaniu się pracy Rososa i wsp. dotychczasowe zasady wprowadzenia terapii substytucyjnej mogą ulec zmianie, ponieważ autorzy ci wykazali, że u chorych z NT bez objawów kardiologicznych, wprowadzenie wysokiej dawki lewotyroksyny od

początku terapii nie wywołuje niedokrwienia mięśnia serca w porównaniu z tymi, u których dawkę zwiększano stopniowo, co 4 tyg. [18]. Zaleca się jednakże ostrożność w dawkowaniu lewotyroksyny u osób starszych lub u pacjentów młodszych z obciążeniami kardiologicznymi.

Analiza obrazu klinicznego NT u kobiet po menopauzie wykazała szereg odmienności, których poznanie ułatwi właściwe diagnozowanie i leczenie tych pacjentek – zarówno przez ginekologa, jak i endokrynologa.

## Wnioski

1. Niedoczynność tarczycy była rozpoznawana najczęściej u pacjentek w wieku pomenopauzalnym.
2. Główną przyczyną niedoczynności tarczycy, niezależnie od statusu menopauzalnego pacjentki, było przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego.
3. Obraz kliniczny NT u pacjentek w okresie pomenopauzalnym był skąpoobjawowy, a dominowały nietypowe dla NT objawy kliniczne, związane z chorobami układu krążenia.
4. Wśród najczęściej zgłaszanych objawów, wspólnych dla wszystkich grup badanych, były przyrost masy ciała i osłabienie.
5. Dobowa dawka lewotyroksyny u kobiet w okresie pomenopauzalnym była istotnie niższa w porównaniu z kobietami miesiączkującymi.
6. Hipercholesterolemia istotnie dominowała u kobiet z NT w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym wraz ze zwiększoną częstością występowania u nich chorób układu krążenia.

## Piśmiennictwo

1. Basic and clinical endocrinology. Greenspan FS, Gardner DG (eds.). McGraw-Hill Medical 2001.

2. 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.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839-47.
4. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 79-85.
5. Ando T, Davies TF. Self-recognition and the role of fetal microchimerism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 197-211.
6. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18.
7. 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.
8. 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: E1401-9.
9. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
10. Zulewski H, Müller B, Exer P, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6.
11. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38: 255-66.
12. Górowski T. Choroby tarczycy. Wyd. 3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1980.
13. 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: E1401-9.
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 2001; 88: 260-1.
15. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
16. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
17. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
18. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1714-20.