

Katarzyna Krekora-Wollny

Zakład Profilaktyki Chorób Przewodu
Pokarmowego, Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego
im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Problemy diagnostyczne i terapeutyczne u otyłego pacjenta z niedoczynnością tarczycy

Diagnostic and therapeutic problems in the obese patient with hypothyroidism

STRESZCZENIE

Istnieje wiele przyczyn niedoczynności gruczołu tarczowego. Najczęściej spotykamy się jednak z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Niedoczynność pierwotna — spowodowana uszkodzeniem gruczołu tarczowego, wywołanym przez zapalenia tarczycy, w tym autoimmunologiczne, wycięcie tarczycy, po leczeniu jodem promieniotwórczym bądź radioterapii, nadmierną podaż jodu lub jego niedobór, niedoczynność polekową, wrodzoną niedoczynność tarczycy, defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy lub obwodowa oporność na hormony tarczycy. Niedoczynność wtórna — niedobór tyreotropiny (TSH). Niedoczynność trzeciorzędowa — niedobór tyreoliberyny (TRH) spowodowany przez guzy podwzgórza lub okolicy albo urazy głowy z przerwaniem ciągłości szypuły przysadki. Niedoczynność tarczycy, niezależnie od etiologii, może dawać wiele różnych objawów. Mogą one występować w różnych konfiguracjach i w różnym natężeniu. Zwykle, im cięższa niedoczynność, tym więcej objawów i tym mocniej są one wyrażone.

Stosunkowo niewielkim zmianom stężeń hormonów tarczycy towarzyszą dużo wyraźniejsze zmiany w stężeniu TSH. To tłumaczy, dlaczego wzrost stężenia TSH ujawnia się szybciej i na wcześniejszych etapach niedoczynności tarczycy niż zmiany fT4 i fT3. Chociaż stężenie hormonów tarczycy w subklinicznej niedoczynności tarczycy (SNT) mieści się w granicach normy, tak długo jak wydzielanie TSH jest zwiększone, ich stężenie nie odpowiada rzeczywistości, indywidualnemu zapotrzebowaniu organizmu na hormony. Nieznaczne, chociaż ciągle mieszczące się w zakresie normy przesunięcia w stężeniu fT4 i fT3, mogą mieć znaczenie kliniczne. Do najczęściej stwierdzanych objawów należą: uogólnione zmęczenie, nietolerancja zimna, suchość skóry, zaparcia, osłabienie siły mięśniowej, chrypka, obrzęki powiek oraz osłabienie procesów pamięciowych. Ryzyko rozwoju klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy, jest u tych pacjentów wysokie i wprost proporcjonalne do wysokości TSH. Istnieją dane, że zarówno postać jawna klinicznie, jak i SNT może odpowiadać za wystąpienie u pacjenta dyslipidemii, otyłości i zawartości tkanki tłuszczowej.

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Krekora-Wollny
ul. Brzozowa 2, 26-050 Zagnańsk
tel.: 602 448 656
e-mail: katarzynakw@onet.eu

Mimo że terapia SNT wzbudza duże kontrowersje, większość autorów przychyliła się do włączenia terapii L-tyroksyną w przypadku chorych z TSH powyżej 10 mIU/l.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, tom 4, nr 4, 178–182)

Słowa kluczowe: subkliniczna niedoczynność tarczycy, otyłość, TSH, skuteczne leczenie otyłości

ABSTRACT

There are many causes of hypothyroidism. However, the most common is autoimmune thyroiditis. Primary hypothyroidism - caused by the thyroid damage, induced by thyroiditis, autoimmune including, thyroidectomy, after treatment with radiation or radioactive iodine, iodine oversupply or insufficiency, drug-induced hypothyroidism, congenital hypothyroidism, enzymatic defects in thyroid hormone synthesis, or peripheral resistance to thyroid hormones. Secondary — thyreotropin deficiency (TSH). Tertiary hypothyroidism — thyreoliberrine deficiency (TRH) caused by tumors of the hypothalamus or head trauma with pituitary stalk interruption. Hypothyroidism, regardless of etiology, can produce a number of different symptoms. They may exist in different configurations and different intensity. Typically, the heavier hypothyroidism is correlated to more symptoms and they are more expressed. Relatively small changes in thyroid hormone concentration are accompanied by much more pronounced changes in the concentration of TSH. This explains why the increase in TSH reveals faster and at earlier stages of hypothyroidism than changes in fT4 and fT3. However the concentration of thyroid hormones in subclinical hypothyroidism is within normal limits, as long as the secretion of TSH is increased, the concentration does not correspond to the actual, individual organism needs to hormones. A slight, although still within the normal range changes in the concentration of FT4 and FT3 may have clinical relevance. The most commonly known symptoms include: generalized fatigue, cold intolerance, dry skin, constipation, muscle weakness, hoarseness, swelling of the eyelids and weakness of memory processes. The risk of developing overt hypothyroidism in these patients is high and directly proportional to the amount of TSH. There is evidence that both form of overt and subclinical hypothyreosis may account for the occurrence of the patient's dyslipidemia, obesity and body fat excess. Although the therapy of subclinical hypothyroidism has attracted considerable controversy, however most authors supports the inclusion of L-thyroxine therapy in patients with TSH greater than 10 mIU/L.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, vol. 4, no. 4, 178–182)

Key words: subclinical hypothyroidism, obesity, TSH, effective treatment for obesity

WSTĘP

Istnieje wiele przyczyn niedoczynności gruczołu tarczowego. Najczęściej jednak jest to autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

Niedoczynność pierwotna — spowodowana uszkodzeniem gruczołu tarczowego, wywołanym przez zapalenia tarczycy, w tym autoimmunologiczne, totalne lub subtotalne wycięcie

tarczycy, po leczeniu jodem promieniotwórczym bądź radioterapii, nadmierną podaż jodu lub jego niedobór, niedoczynność polekową (amiodaron, związki litu, leki tyreostatyczne), wrodzoną niedoczynność tarczycy, defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy lub obwodowa oporność na hormony tarczycy.

▶▶ Chociaż stężenie hormonów tarczycy w subklinicznej niedoczynności tarczycy (SNT) mieści się w granicach normy, tak długo jak wydzielanie TSH jest zwiększone, ich stężenie nie odpowiada rzeczywistości, indywidualnemu zapotrzebowaniu organizmu na hormony ◀◀

Niedoczynność wtórna — niedobór tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*); rzadko jako choroba izolowana, zwykle jako element zespołu niedoczynności przysadki.

Niedoczynność trzeciorzędowa — niedobór tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) spowodowany przez guzy podwzgórza lub okolicy albo urazy głowy z przerwaniem ciągłości szypuły przysadki.

Objawy niedoczynności tarczycy to: zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, senność, trudności w koncentracji, zaburzenia pamięci, stany depresyjne, łatwe marznięcie, uczucie chłodu, przewlekłe zaparcia (spowolnienie perystaltyki), sucha, zimna, blada, nadmiernie rogowaciejąca skóra (objaw brudnych kolan) — jako wyraz zmniejszonego przepływu krwi i zahamowania czynności gruczołów łojowych i potowych, obrzęki podskórne, tak zwany obrzęk śluzowaty — skutek nagromadzenia glikozaminoglikanów (kwas hialuronowy) zatrzymujących wodę (dotyczą twarzy, zwłaszcza powiek), których syntezę hamuje T_3 , łamliwe włosy, czasem przerzedzenie brwi, zmieniony głos (pogrubienie strun głosowych), bradykardia zatokowa, ściszone tony i powiększona sylwetka serca (płyn w worku osierdziowym — obrzęk śródmiąższowy), nieregularne miesiączkowanie. Mogą pojawiać się również inne, mniej charakterystyczne symptomy. Powyższe objawy mogą występować w różnych konfiguracjach i w różnym natężeniu. Zwykle, im cięższa niedoczynność, tym więcej objawów i tym silniej są one wyrażone. Nie da się jednak pominąć faktu, że objawy, szczególnie w początkowej fazie choroby, są odbierane bardzo indywidualnie.

Stosunkowo niewielkim zmianom stężeń hormonów tarczycy, towarzyszą dużo wyraźniejsze zmiany w stężeniu TSH. To tłumaczy, dlaczego wzrost stężenia TSH ujawnia się szybciej i na wcześniejszych etapach niedoczynności tarczycy niż zmiany fT_4 i fT_3 . Chociaż stężenie hormonów tarczycy w subklinicznej niedoczynności tarczycy (SNT) mieści się

w granicach normy, tak długo jak wydzielanie TSH jest zwiększone, ich stężenie nie odpowiada rzeczywistości, indywidualnemu zapotrzebowaniu organizmu na hormony. Potwierdzeniem słuszności tej teorii są również obserwacje Karmisholt i wsp., którzy wykazali niewielkie wahania stężeń TSH u tej samej osoby w stosunku do przyjmowanego przedziału norm referencyjnych [1]. Wyniki tych badań dowodzą, że nieznaczne, chociaż ciągle mieszczące się w zakresie normy przesunięcia w stężeniu fT_4 i fT_3 mogą mieć znaczenie kliniczne. U około 1/3 chorujących, stwierdza się mniej lub bardziej wyrażone objawy kliniczne, których obecność przemawia za stanem tkankowego niedoboru hormonów tarczycy. Do najczęściej stwierdzanych objawów należą: uogólnione zmęczenie, nietolerancja zimna, suchość skóry, zaparcia, osłabienie siły mięśniowej, chrypka, obrzęki powiek oraz osłabienie procesów pamięciowych [3]. Przypuszcza się również, że u osób z SNT częściej dochodzi do rozwoju depresji, a jej przebieg jest cięższy niż w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy, jest u tych pacjentów wysokie i wynosi ponad 30% w obserwacji 10-letniej i około 40% w obserwacji 20-letniej. Jednocześnie, to ryzyko, jest wprost proporcjonalne do wysokości TSH.

Istnieją dane, że zarówno postać jawna klinicznie, jak i SNT może odpowiadać za wystąpienie u pacjenta dyslipidemii. Najlepiej udokumentowany jest związek między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a wysokim stężeniem cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu [3]. Najistotniejszy jednak wydaje się związek między stężeniem TSH a otyłością i, co za tym idzie, zawartością tkanki tłuszczowej. De Moura Souza i Sichieri opublikowali pracę, w której przeanalizowali 29 oryginalnych prac z lat 2000–2010. Wszystkie dotyczyły populacji ludzi powyżej 18. rż. zamieszkałych w Anglii, Hiszpanii i Portugalii. Dane uzyskano w bazie MEDLINE, wpisując słowa „TSH” lub „thyroid-

Tabela 1

Rozkład wartości cholesterolu całkowitego i częstości występowania hipercholesterolemii

BMI	Liczba pacjentów	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Hipercholesterolemia (%)
> 40 kg/m ²	55	200,8 ± 35,6	50,9
< 30 kg/m ²	55	226,9 ± 41,4	72,7

-stimulating hormone” lub „thyrotropin” lub „thyroid-stimulating hormone” lub „hormone, thyroidstimulating” lub „thyreotropin” lub „hormones, thyroid” lub „subclinical hypothyroidism” lub „hypothyroidism” lub „hyperthyroidism” lub „thyroid disease” i „BMI” lub „body mass index” lub „obesity” lub „overweight” lub „weight gain” lub „weight loss” lub „skinfold thickness” lub „waist–hip ratio” lub „abdominal fat”. W sumie dało to 56 630 pacjentów między 18. a 89. rż.; 33% stanowili mężczyźni, 60% kobiety, a w przypadku 7% uczestników nie podano płci. TSH w ocenianych pracach wahało się od 3,5 do 5,5 mIU/l. Spośród 29 prac, 17 potwierdziło istnienie związku między podwyższonym stężeniem TSH i ilością tkanki tłuszczowej. Co więcej, 7 prac dotyczyło pacjentów z nadwagą i/lub otyłością. Najsilniejszy związek między BMI a TSH stwierdzono w publikacji dotyczącej otyłych kobiet oraz w publikacji dotyczącej pacjentów obu płci z otyłością olbrzymią [3]. Biorąc pod uwagę, że powyższe badania dotyczyły TSH w zakresie od 3,5 do 5,5 mIU/l, czyli mieszczącego się w przedziale norm referencyjnych, można się spodziewać, że u pacjentki z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i TSH wyższym (6,9 mIU/l) związek między BMI (*body mass index*) a TSH jest jeszcze mocniej zaznaczony. Można w tym momencie postawić pytania: czy pacjentka nie uzyskiwała zadowalających efektów podczas stosowania diety z powodu SNT i czy włączenie leczenia L-tyroksyną w chwili rozpoczęcia kolejnej diety, pomoże pacjentce uzyskać zadowalające rezultaty? Terapia SNT wzbudza duże kontrowersje.

Za jej wdrożeniem przemawiają korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka rozwoju klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy, korzystny wpływ na profil lipidowy oraz w przypadku wielu leczonych, ustępowanie zaburzeń nastroju. Z drugiej strony jednak, włączenie terapii u około połowy osób nie zapewni uzyskania docelowego stężenia TSH, a ponadto wiąże się z ryzykiem wystąpienia jatrogennej nadczynności tarczycy.

Większość autorów przychyliła się do włączenia terapii L-tyroksyną w przypadku chorych z TSH powyżej 10 mIU/l, natomiast w przypadku chorych z TSH niższym od tej wartości, decyzje należy podejmować indywidualnie.

W ostatnim czasie pojawiają się sugestie, że w przypadku otyłych pacjentów, wysokie stężenie TSH może nie być wyrazem niedoczynności tarczycy, ale raczej wskaźnikiem niesprawnego metabolizmu. Przykładem może być badanie, przeprowadzone wśród pacjentów z podwyższonym TSH ukazujące rozkład wartości cholesterolu całkowitego i częstości występowania hipercholesterolemii (tab. 1) [4].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można przyjąć, że stwierdzenie podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego u pacjenta z SNT i wysokim BMI powinno skłaniać do włączenia terapii L-tyroksyną, w odróżnieniu od przypadku z prawidłowymi parametrami lipidowymi u otyłego pacjenta z SNT.

PRZYPADK KLINICZNY

Pacjentka 31-letnia, z niewielką nadwagą od wieku dojrzewania, otyłością od około 6 lat, kiedy w ciąży o prawidłowym przebiegu, zakończonej porodem dsn., przytyła 20 kg,

►► W ostatnim czasie pojawiają się sugestie, że w przypadku otyłych pacjentów, wysokie stężenie TSH może nie być wyrazem niedoczynności tarczycy, ale raczej wskaźnikiem niesprawnego metabolizmu ◀◀

z których 10 pozostało. Pacjentka wielokrotnie podejmowała nieskuteczne próby redukcji masy ciała. Ostatnio stosowała dietę białkową przez 3 miesiące, schudła około 7 kg. Odżywała je w ciągu 1,5 miesiąca od zakończenia diety. Na pierwszej wizycie zgłaszała: osłabienie, obniżony nastrój, zaparcia, suchość skóry. W chwili zgłoszenia się do poradni nie stosowała żadnych leków, miała aktualne badania: morfologii krwi, bez odchyłań od normy, oraz wyniki sprzed 2 miesięcy: cholesterol całkowity — 255 mg/dl, cholesterol frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) — 158 mg/dl, glukoza — 87 mg/dl, TSH — 6,9 mIU/l.

Zlecono ponownie badania z rozszerzoną diagnostyką tarczycy i po 2 tygodniach uzyskano: cholesterol całkowity — 248 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 140 mg/dl, cholesterol frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) — 57 mg/dl, TG (*triglycerides*) — 100 mg/dl, TSH — 6,5 mIU/l, fT4 — 0,79 ng/dl, fT3 — 3,1 ng/dl, aTPO — 8,2 (norma ≤ 5,6).

Podwyższona wartość TSH, przy prawidłowych wartościach fT4 i fT3, którym nie towarzyszą kliniczne cechy niedoczynności lub tylko słabo zaznaczone objawy, upoważniała do rozpoznania SNT.

Jednocześnie z badań własnych wynikało, że jest to zjawisko dość częste. Wśród 192 pacjentek z BMI > 25, które zgłosiły się do tej samej poradni w roku 2012, jawną niedoczynność tarczycy stwierdzono u 24 osób (12,5%), a SNT u 39 osób (20,3%). Z badania wykluczono pacjentki wcześniej leczone z powodu chorób tarczycy.

Za włączeniem terapii u pacjentki przemiała jej młody wiek, możliwość zajścia w kolejną ciążę, nieprawidłowy profil lipidowy oraz podwyższone wartości aTPO. Dodatkowo, uzyskane z wywiadu informacje o przebiegu poprzednich prób redukcji masy ciała, skłaniały do podjęcia terapii. Pacjentka otrzymała L-tyroksynę w dawce 25 µg na dobę.

Pierwsza wizyta: wzrost — 167 cm, wyjściowa masa ciała — 116 kg, BMI — 41,6 kg/m², masa tkanki tłuszczowej — 57,1 kg.

Zalecono dietę 1500 kcal z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych i cukrów prostych. Ćwiczenia 3 × w tygodniu 45 do 60 minut — jazda na rowerze i udział w ćwiczeniach dla otyłych w klubie fitness.

Wizyta kontrolna po 7 tygodniach: masa ciała — 111,2 kg, BMI — 40 kg/m², masa tkanki tłuszczowej — 52,7 kg

Wizyta kontrolna po 8 tygodniach: masa ciała — 105,2 kg, BMI — 37,7 kg/m², masa tkanki tłuszczowej — 46,8 kg, badania: TSH — 3,6 mIU/l, cholesterol całkowity — 212 mg/dl. Zwiększono dawkę L-tyroksyny do 37,5 mg.

Wizyta kontrolna po 7 tygodniach: masa ciała — 101,2 kg, BMI — 36,3 kg/m², masa tkanki tłuszczowej — 40,5 kg. Badania: TSH — 2,8 mIU/l, cholesterol całkowity — 202 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 127 mg/dl, cholesterol frakcji HDL — 56 mg/dl, TG — 97 mg/dl.

W sumie pacjentka straciła 14,8 kg, przy czym ubytek tkanki tłuszczowej wynosił 16,6 kg. Pacjentka nadal stosuje dietę i uczęszcza na ćwiczenia. Nie zgłasza dolegliwości, które podawała na pierwszym spotkaniu. Uzyskana przez nią redukcja masy ciała jest najpewniej wypadkową zastosowanego leczenia dietetycznego, wysiłku fizycznego i farmakoterapii. Skłania to do bacznego i indywidualnego podejścia do problemu SNT u otyłego pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2010; 70 (4): 264–268.
2. [brak odnośnika] Glueck C.J., Streicher P. Cardiovascular and medical ramifications of treatment of subclinical hypothyroidism. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003; 5 (1): 73–7.
3. de Moura Souza A., Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165 (1): 11–15.
4. Rotondi M., Leporati P, Rizza M.I. i wsp.. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* 2013 [Epub ahead of print].