

Subkliniczna niedoczynność tarczycy

Rozpoznanie i leczenie u kobiet w ciąży

SCOTT A. SULLIVAN, MD, MSCR

Choć nie ma wątpliwości, że niedobór jodu i jawna niedoczynność tarczycy u ciężarnych wiążą się z powikłaniami neurologicznymi u płodu, wykonywanie badań przesiewowych i leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet w ciąży nadal pozostają przedmiotem debaty i badań naukowych.

Zaburzenia czynności tarczycy należą do najpowszechniej spotykanych zaburzeń hormonalnych u kobiet w ciąży. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się je u około 4% wszystkich ciężarnych, z czego około 0,5-1% stanowią przypadki nadczynności tarczycy, a 2,5-3% – niedoczynności.¹ Niedoczynność tarczycy występuje jeszcze powszechniej na obszarach niedoboru jodu. Przeważającą część jej przypadków stanowi niedoczynność subkliniczna, określana u ciężarnych jako zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (thyroid stimulating hormone, TSH) w zakresie 2,5-10 mIU/l przy stężeniu wolnej tyroksyny (free thyroxine, FT4) mieszczącym się w zakresie normy laboratoryjnej dla danego trymestru ciąży.

Wśród przyczyn niedoczynności tarczycy można wymienić: zmiany pooperacyjne lub poablacyjne, niedobór jodu, wrodzoną niedoczynność tarczycy, limfocytarne zapalenie przysadki oraz podostre zapalenie tarczycy, jednak najczęściej odpowiada za nią destrukcyjny proces autoimmunologiczny w obrębie tarczycy (patrz „Przyczyny niedoczynności tarczycy”). U wielu chorych na jawną klinicznie i subkliniczną niedoczynność tarczycy stwierdza się przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG).

Dolegliwości i objawy chorobowe towarzyszące niedoczynności tarczycy są różne, często przemijające, a czasami mylone z powodowanymi przez ciążę (patrz „Objawy przedmiotowe i podmiotowe niedoczynności tarczycy”). Kobiety mogą zgłaszać uczucie zmęczenia, zaparcia, przy-

rost masy ciała, nietolerancję zimna oraz różnie nasilone wypadanie lub łamliwość włosów i suchość skóry. Rzadko występuje wole, możliwe jest jednak nieznaczne powiększenie tarczycy. Co najmniej jeden z tych objawów zgłasza około 13-24% chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy,³ jednak w większości przypadków jest ona rozpoznawana laboratoryjnie, ponieważ pacjenci nie zgłaszają zazwyczaj dolegliwości. Do czynników ryzyka należą: zaburzenia czynności tarczycy w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym, zaawansowany wiek matki, cukrzyca, inne choroby autoimmunologiczne i, być może, również chorobliwa otyłość (patrz „Czynniki ryzyka”).⁴ W Stanach Zjednoczonych subkliniczną niedoczynność tarczycy stwierdza się częściej u osób pochodzenia europejskiego oraz latynoskiego. Uzależniając wykonanie badań diagnostycznych jedynie od objawów i czynników ryzyka, można nie uwzględnić aż 30% przypadków subklinicznej niedoczynności tarczycy.⁵

Ciąża a choroby tarczycy

Ciąży towarzyszą zmiany czynności tarczycy, przez co rozpoznanie niektórych zaburzeń jej funkcjonowania może się okazać nieco trudniejsze. Wkrótce po zapłodnieniu dochodzi do wzrostu stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (thyroxine binding globulin, TBG) i stężenia tyroksyny całkowitej (T4), które pozostają zwiększone przez całą ciążę. Stężenie wolnej T4 (fT4) i trijodotyroniny (T3) pozostaje na ogół stałe lub nieznacznie się zmniejsza.⁶ Całkowita synteza T3 i T4 musi się zwiększyć, aby skompensować zwiększone wiązanie z TBG. Część cząsteczki tyreotropiny zawiera podjednostkę wspólną z ludzką gonadotropiną kosmówkową (human chorionic gonadotropin, hCG), co sprawia, że wydzielanie TSH przez cały pierwszy trymestr ciąży jest zahamowane na skutek szybkiego wzrostu wydzielania

Dr Sullivan, associate professor of maternal-fetal medicine, residency program director, Medical University of South Carolina, Charleston. Autor nie zgłosił żadnych konfliktów interesów, faktycznych ani możliwych, w związku z treścią tego artykułu.

hCG. Tarczyca szybciej gromadzi jod, zwiększa się też jego wydalanie przez nerki, dlatego zachowanie homeostazy jest możliwe tylko przy zwiększeniu jego zawartości w diecie.

Ciąża utrudnia również interpretację testów czynnościowych tarczycy. W czasie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, gdy następuje szczyt wydzielania hCG, stężenie TSH na ogół się zmniejsza,⁷ dlatego lekarze powinni kierować się jedynie zakresami normy dla danego trymestru ciąży. W krytycznym pierwszym trymestrze ciąży zakresowi między 2,5 a 97,5 centyla odpowiada stężenie 0,1-2,5 mIU/l, tymczasem u kobiet niebędących w ciąży stężenie to jest większe – 0,5-5,0 mIU/l.

Stężenie fT4 można mierzyć z wykorzystaniem wielu różniących się dokładnością metod laboratoryjnych. Wielu lekarzy nie orientuje się, jaką metodę oznaczeń stosuje ich laboratorium. Najdokładniejsze wyniki zapewnia dializa próbek surowicy z wykorzystaniem ekstrakcji online/chromatografii cieczowej/tandemowej spektrometrii masowej (LC/MS).⁸ Metoda ta, niestety dosyć droga, nie jest też szeroko dostępna. Gdy nie można posłużyć się LC/MS, eksperci zalecają interpretację wyników w odniesieniu do zakresów normy dla fT4 właściwych dla metody i trymestru ciąży. Wielość metod laboratoryjnych utrudnia opracowanie jednego zakresu normy, który byłby miarodajny we wszystkich przypadkach. Lekarze mogą dostosować dla drugiego i trzeciego trymestru ciąży zakres normy stężenia tyroksyny całkowitej u kobiet niebędących w ciąży (5-12 µg/dl lub 50-150 nmol/l) mnożąc wartości skrajne tego zakresu przez 1,5.

Leczenie jawnej niedoczynności tarczycy nie budzi wątpliwości

Do 14 tygodnia ciąży tarczyca płodu syntetyzuje bardzo niewielkie ilości T4, a szybki wzrost syntezy występuje dopiero po 20 tygodniu. Prawidłowe wzrastanie i rozwój ośrodkowego układu nerwowego płodu wymaga dostatecznego stężenia T4 i T3. W badaniach naukowych udokumentowano istotne znaczenie T4 i T3 dla wzrastania, mielinizacji, migracji i organizacji komórek nerwowych.⁹ Po pierwszym trymestrze tarczyca płodu zaczyna wychwytywać jod i wytwarzać coraz większą ilość endogennej T4. Do czasu, gdy tarczyca płodu zdolna jest wytwarzać dostateczną ilość hormonu, jego dostępność zależy od przezłożyskowego transportu matczynej T4, dlatego płód jest wrażliwy na niedoczynność tarczycy u matki. Jawnej niedoczynności tarczycy towarzyszy wiele powikłań u matki i płodu, jak również opóźnienie rozwoju u dziecka po urodzeniu. Niedoczynność tarczycy spowodowana niedoborem jodu stanowi znaną na całym świecie przyczynę ciężkich powikłań neurologicznych u płodu. Eksperci są zgodni, że jawna niedoczynność tarczycy u kobiet w ciąży wymaga leczenia oraz że stężenia TSH należy utrzymywać na niskim poziomie prawidłowym – w granicach 0,5-2,5 mIU/l. Wyniki badań wskazują, że wczesne i do-

Przyczyny niedoczynności tarczycy

- Niedobór jodu
- Niedoczynność poablacyjna
- Niedoczynność pooperacyjna
- Podostre zapalenie tarczycy
- Wrodzona niedoczynność tarczycy
- Destrukcja tarczycy spowodowana chorobą autoimmunologiczną
- Limfocytarne zapalenie przysadki

stateczne wyrównanie niedoczynności tarczycy zapobiega jej poważnym następstwom. Prowadząc leczenie trzeba monitorować jego wyniki, ponieważ w ciągu całej ciąży zapotrzebowanie na hormony tarczycy wzrasta o 33-45%. Składa się na to kilka przyczyn, takich jak ich zwiększony metabolizm i wydalanie, zatrzymywanie hormonów przez ustrój płodu oraz zwiększone wiązanie z TBG.

Czy subkliniczna niedoczynność tarczycy wymaga leczenia?

Specjaliści od dawna uważają, że niedobór jodu i jawna niedoczynność tarczycy mają niekorzystny wpływ na układ nerwowy płodu. Przebieg, nasilenie i długotrwałe skutki uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego płodu oraz wyniki prowadzonych dawniej badań, wskazujące na wrażliwość rozwijającego się mózgu na hormony tarczycy,⁹ wpływają na zainteresowanie ryzykiem, jakie może się wiązać z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Na początku lat siedemdziesiątych XX wieku ukazało się drukiem jedno z pierwszych badań, którego autorzy, Man i wsp., wykazali, że również subkliniczna niedoczynność tarczycy wiąże się z pogorszeniem rozwoju układu nerwowego płodu.¹¹

W 1999 roku Haddow i wsp. opublikowali najlepiej chyba znane badanie nad wpływem jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozwój układu nerwowego płodu.¹² W dużym banku surowicy kobiet poddawanych badaniom przesiewowym w okresie okołoporodowym autorzy zidentyfikowali surowice 62 kobiet, u których TSH mieściło się między 98 a 99,7 centyla. Czterdzieści osiem spośród tych kobiet nie otrzymywało w czasie ciąży substytucji tyroksyną. Średnie stężenie fT4 przekraczało u nich dolną granicę normy dla danego trymestru (0,71 ng/dl). W następnym etapie badania dzieci tych pacjentek około 8 roku życia poproszono o wykonania 15 testów neuropsychologicznych. Autorzy przeprowadzili badania również w grupie kontrolnej pacjentek ($n=124$) i ich dzieci, z wynikami których porównywali później wyniki badań kobiet i dzieci z grupy badanej. Dzieci pacjentek z grupy badanej wykonały statystycznie gorzej 2 z 15 testów rozwojowych. Gdy osobno badaniu poddano 48 nieleczonych pacjentek, wyniki IQ ich dzieci okazały się średnio o 7 punktów gorsze niż u dzieci z grupy kontrolnej ($p=0,005$). W grupie nielezionej IQ istotnie częściej wynosił 85 lub

Objawy podmiotowe i przedmiotowe niedoczynności tarczycy

- Zmęczenie
- Zaparcia
- Wzrost lub zmiana masy ciała
- Trudność w koncentracji uwagi
- Nietolerancja zimna
- Zmiany dotyczące włosów/skóry

mniej ($p=0,007$). Wyniki u dzieci 14 pacjentek leczonych były bardziej zbliżone do uzyskanych przez dzieci z grupy kontrolnej, jednak celem badania nie było określenie, czy leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych poprawia rozwój neurologiczny ich dzieci.

Haddow i wsp. przeprowadzili poważne badanie, skoncentrowane na możliwości uszkodzenia płodu na skutek niedoczynności tarczycy u matki zarówno jawnej klinicznie, jak i subklinicznej. Praca miała jednak pewne niedociągnięcia. Choć średnie stężenie fT4 u kobiet w grupie badanej mieściło się w zakresie odpowiadającym subklinicznej niedoczynności tarczycy, do badania włączono również kilka osób z jawną niedoczynnością tarczycy, a wpływ tego faktu na ostateczne wyniki badania pozostaje nieznany. Liczba badanych kobiet była niewielka – 48 vs 14 – a analizowane dane zostały zebrane w ramach innego badania. Nie opublikowano dotychczas żadnej pracy dotyczącej powikłań neurologicznych u dzieci matek, u których stwierdzono zaledwie subkliniczną niedoczynność tarczycy.

Jak subkliniczna niedoczynność tarczycy wpływa na ciążę?

Dotychczas nie ustalono, w jakim mechanizmie subkliniczna niedoczynność tarczycy prowadzi do powikłań ciąży lub ubytków neurologicznych u płodów. Zarówno jawna niedoczynność tarczycy, jak i niedobór jodu prowadzą do względnego niedoboru T4, której rozwijający się mózg płodu potrzebuje dla prawidłowej organizacji i wzrastania. Subkliniczna niedoczynność tarczycy cechuje się jednak prawidłową zawartością tyroksyny we krwi matki. Jako wyjaśnienie można by przyjąć obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, w tym przeciwko peroksydazie (TPO) i tyreoglobulinie (TG), które mogłyby wchodzić w interakcję z łożyskiem lub bezpośrednio z tarczycą płodu, jak to czasami zdarza się w przypadku choroby Gravesa-Basedowa u matki, oraz z przeciwciałami przeciwko receptorowi dla TSH. Haddow i wsp. opisali częstsze występowanie odklejenia łożyska (iloraz szans [odds ratio, OR] 2,2; 95% przedział ufności [PU] 1,21-3,99) u ciężarnych z prawidłową czynnością tarczycy, u których wykryto przeciwciała anty-TPO.¹³

Pop i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne obejmujące 293 kobiety w ciąży, u których oceniali występowanie

nie przeciwciał anty-TPO.¹⁴ Wyniki oceny neurologicznej 5-letnich dzieci urodzonych przez 19 kobiet, u których w czasie ciąży stwierdzono obecność przeciwciał anty-TPO przy prawidłowym stężeniu TSH, porównywano z wynikami badań u dzieci kobiet, u których nie stwierdzono przeciwciał. Dzieci z grupy badanej osiągnęły znacznie gorsze wyniki oceny ogólnej, a średni IQ okazał się o 10,5 punktu niższy niż u dzieci z grupy kontrolnej ($p=0,005$).

Casey i wsp. badali powikłania ciąży u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy.¹⁵ Przeprowadzili przesiewowe badania prospektywne w kierunku TSH i fT4 u 17 298 ciężarnych, które zgłosiły się w ramach rutynowej kontroli przed 20 tygodniem ciąży. U kobiet spełniających kryteria subklinicznej niedoczynności tarczycy stężenie TSH odpowiadało lub przekraczało 97,5 centyla (5,09 mIU/l), a fT4 przekraczało 0,68 ng/dl. Kryteria te spełniały 404 (2,3%) kobiety. Przebieg ciąży porównywano z obserwowanym u kobiet należących do grupy kontrolnej, u których TSH mieściła się między 5 a 95 centylem. Badacze nie stwierdzili różnic w częstości występowania nadciśnienia w czasie ciąży, stanu przedrzucawkowego, masie urodzeniowej ani w umieralności płodu lub noworodka. W grupie kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy znacznie częściej dochodziło do odklejenia łożyska (ryzyko względne [relative risk, RR] 3,0; 95% PU 1,1-8,2), porodu przed 34 tygodniem ciąży (RR 1,8; 95% PU 1,1-2,9) oraz zespołu niewydolności oddechowej noworodka (RR 1,8; 95% PU 1,0-3,3). Różnice te utrzymywały się po uwzględnieniu wieku matki, rasy i odklejenia łożyska. Autorzy spekulowali, że opisywane wcześniej towarzyszące subklinicznej niedoczynności tarczycy opóźnienie rozwoju neurologicznego stanowiło raczej powikłanie wcześniactwa niż było wynikiem bezpośredniego wpływu tego zaburzenia na płód.

Cleary-Goldman i wsp. opisali wyniki badań 10 990 kobiet, które przeprowadzono w ramach większego badania First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER).¹⁶ U kobiet zakwalifikowanych do udziału w badaniu wykonywano prospektywne przesiewowe pomiary stężenia TSH i fT4. U 240 (2,1%) kobiet w pierwszym trymestrze ciąży autorzy wykryli subkliniczną niedoczynność tarczycy. Był to odsetek zgodny z obserwowanymi wcześniej. Wśród pacjentek z subkliniczną niedoczynnością tarczycy autorzy nie stwierdzili zwiększonego ryzyka stanu przedrzucawkowego, odklejenia łożyska, porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (preterm premature rupture of the fetal membranes, PPRM), śmierci płodu ani cukrzycy ciążowej. Podobne wyniki uzyskano podczas obserwacji pacjentek, u których subkliniczną niedoczynność tarczycy rozpoznano w drugim trymestrze ciąży. Autorzy doszli do wniosku, że subklinicznej niedoczynności tarczycy nie towarzyszyły powikłania ciąży. Nie wiadomo, dlaczego wyniki dwóch dużych przesiewowych badań retrospektywnych były tak bardzo odmienne.

Negro i wsp. podjęli się największego do tej pory badania interwencyjnego poświęconego zapobieganiu powikłaniom ciąży u kobiet z rozpoznaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy.¹⁷ Grupę 4562 kobiet randomizowali do ogólnego protokołu badań przesiewowych lub do postępowania zależnego od przypadku. Zależnie od czynników stwierdzonych na podstawie badania podmiotowego lub przedmiotowego wśród pacjentek wyróżniono grupę dużego i małego ryzyka. Kobietom, u których stężenie TSH przekraczało 2,5 mIU/l oraz stwierdzono przeciwciała przeciwko TPO, zalecono przyjmowanie lewotyroksyny w dawce pozwalającej na utrzymanie stężenia TSH poniżej 2,5 mIU/l. Badacze nie stwierdzili różnicy w przebiegu ciąży ani stanie zdrowia płodu i noworodka między kobietami poddanymi powszechnym badaniom przesiewowym a tymi, u których prowadzono postępowanie zindywidualizowane. Wśród pacjentek bez czynników ryzyka leczeniu lewotyroksyną towarzyszyło zmniejszenie złożonej chorobowości okołourodzeniowej. Eksperti krytykowali jednak koncepcję przedstawiania wyników jako złożonych, ponieważ składało się na nie zbyt wiele elementów (np. 18 powikłań), przy czym niektóre blisko związane ze sobą zdarzenia były liczone osobno (np. poród przedwczesny, zespół niewydolności oddechowej noworodka, przyjęcie na noworodkowy oddział intensywnej terapii i wcześniactwo), inne natomiast wydawały się niezależne (mała masa urodzeniowa i makrosomia).

Celem Controlled Antenatal Thyroid Screening Study (CATS) była prospektywna ocena postępowania „rób badania przesiewowe i lecz” w przypadkach niedoczynności tarczycy.¹⁸ Było to randomizowane badanie kontrolowane, w którym przesiewowe pomiary stężeń TSH i fT4 wykonywano u kobiet między 8 a 16 tygodniem ciąży. U pacjentek z rozpoznaniem jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy stosowano lewotyroksynę w dawce substytucyjnej. Lazarus i wsp. przedstawili pierwsze wyniki na International Thyroid Congress w 2010 roku.¹⁹ Nie stwierdzono, aby średni IQ w wieku 3,5 roku i odsetek dzieci, u których IQ nie sięgał 85, wykazywały istotne różnice między dziećmi, które poddano badaniom przesiewowym, a dziećmi z grupy kontrolnej. Autorzy wskazali, że częstość uzyskiwania IQ poniżej 85 znacznie zmalała u dzieci matek stosujących substytucyjną terapię lewotyroksyną. Kilka dodatkowych wyników, których nie analizowano przed prezentacją badania na kongresie, oraz publikacja tej pracy mogą w przyszłości odpowiedzieć na kilka dodatkowych pytań.

Eksperti są zgodni, że w przypadku jawnej niedoczynności tarczycy leczenie przynosi korzyści zarówno matce, jak i płodowi, jest jednak sprawą mniej pewną, czy należy prowadzić leczenie w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy. Choć nie ma pewności co do ryzyka powikłań ciąży i uszkodzenia układu nerwowego płodu, zgromadzone dane wskazują na potencjalne ryzyko skutków niepożądanych. Leczenie lewotyroksyną jest stosunkowo tanie, bezpieczne, powszechnie dostępne i dobrze

Czynniki ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy

- Zaburzenia czynności tarczycy w wywiadzie
- Zaburzenia czynności tarczycy w wywiadzie rodzinnym
- Zaawansowany wiek matki
- Cukrzyca
- Zaburzenia hormonalne
- Choroby autoimmunologiczne
- Otyłość matki

tolerowane, jednak wyniki dwóch interwencyjnych badań prospektywnych (tj. Negro i wsp. oraz CATS) nie wskazały na taką potrzebę. Stawia to lekarza, który rozpoznaje subkliniczną niedoczynność tarczycy, w trudnej sytuacji. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) opowiada się przeciwko strategii „rób badania przesiewowe i lecz” w odniesieniu do subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych, nie wskazuje jednak, jakie postępowanie jest prawidłowe w przypadkach, gdy zostaje ona rozpoznana przypadkowo lub gdy badania wykonywane są z powodu stwierdzenia czynników ryzyka.²⁰ Inne organizacje endokrynologiczne, takie jak Endocrine Society i American Association of Clinical Endocrinologists zalecają leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet w ciąży. Ze względu na brak jasnych wskazówek w piśmiennictwie rozsądne jest pozostawienie decyzji o leczeniu zainteresowanym lekarzom i ich pacjentkom.

Czy prowadzić badania przesiewowe?

Najważniejszym zagadnieniem wydaje się, czy badania przesiewowe w kierunku jawnej lub subklinicznej niedoczynności tarczycy należy prowadzić u wszystkich ciężarnych. Program powszechnych badań przesiewowych wymagałby przebadania ponad 4 mln kobiet rocznie. Pacjentki ze stwierdzoną supresją wydzielania TSH oraz z niejednoznacznymi wynikami wymagałyby powtórzeń badań. Jawna i subkliniczna niedoczynność tarczycy mają cechy, które poddają się badaniom przesiewowym, obydwa zaburzenia są dość często spotykane i obydwa można bezpiecznie i niedrogo leczyć. Przedstawione dotychczas prospektywne prace naukowe nad zastosowaniem badań przesiewowych nie wykazały jednak jednoznacznie ich korzystnego wpływu na najważniejsze punkty docelowe. Względne koszty i korzyści, jakie wynikałyby z programu o takim zakresie, pozostają nieznanne. Badacze opublikowali badania modelowe, w których wykazali oszczędności. Badania te zawierają jednak wiele założeń, które nie zostały w pełni przetestowane.²¹

W prowadzonym obecnie przez National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network badaniu prospektywnym oceniane są wyniki stosowania lewotyroksyny u ciężarnych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i izolowaną hipo-

Kluczowe zagadnienia

- Około 4% ciąży w Stanach Zjednoczonych jest powikłanych chorobą tarczycy. Zdarza się to częściej w sytuacji niedoboru jodu.
- Najpowszechniejszą przyczyną niedoczynności tarczycy jest jej destrukcja spowodowana procesem autoimmunologicznym.
- Wyniki badań wiążą subkliniczną niedoczynność tarczycy u ciężarnych z niższym IQ u ich dzieci.
- Subkliniczna niedoczynność tarczycy u ciężarnych może zwiększać ryzyko odklejenia łożyska, porodu przedwczesnego i zespołu niewydolności oddechowej noworodka.
- ACOG zaleca, aby nie prowadzić przesiewowych badań czynności tarczycy i nie leczyć jej subklinicznej niedoczynności u ciężarnych, tymczasem Endocrine Society i American Association of Clinical Endocrinologists zalecają ich wykonywanie.
- Gdyby wprowadzono powszechne badania przesiewowe w kierunku subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych, trzeba by je wykonać u ponad 4 mln kobiet rocznie.
- W latach 1971-2001 średnie stężenie jodu w moczu u kobiet w Stanach Zjednoczonych zmniejszyło się o 50%.
- Do źródeł jodu w diecie należą: sól jodowana (oprócz soli morskiej), owoce morza i nabiał.

tyroksynią.²² Za pierwotny w badaniu przyjęto wynik oceny rozwoju urodzonych przez nie dzieci. Za wynik wtórny uznano powikłania ciąży, które oceniano we wcześniejszych badaniach. Gdy wyniki tego ważnego badania staną się dostępne, mogą stanowić odpowiedź na kluczowe pytania dotyczące badań przesiewowych oraz leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy.

Suplementacja jodu u ciężarnych

Chociaż pytania o prowadzenie badań przesiewowych i leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy budzą kontrowersję, to w sprawie stosowania suplementacji jodu u kobiet w ciąży panuje już niemal jednomyślna zgoda. Eksperti skłonni byli uważać, że niedobór jodu ogranicza się do krajów rozwijających się i bardzo ubogich populacji. Mimo że Stany Zjednoczone uważane są za kraj, w którym nie ma problemu niedoboru jodu, niektóre kobiety mogą być nim zagrożone. Chociaż informacje dotyczące zaspokojenia zapotrzebowania na jod w populacji są dość skąpe, dane z National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) wskazują, że w Stanach Zjednoczonych w latach 1971-2001 średnie stężenie jodu w moczu zmalało o około 50%.²³ Według ostatnich danych NHANES z lat 2003-2004 wskaźniki wszystkich ciężarnych oraz niebędących w ciąży kobiet w wieku reprodukcyjnym, u których stężenie jodu w moczu było mniejsze niż 100, 50 i 20 $\mu\text{g/l}$ wynosiły odpowiednio 37, 15 i 4%. Stężenie poniżej 100 $\mu\text{g/l}$ wskazuje na potencjalny niedobór jodu, a poniżej 50 $\mu\text{g/l}$ odpowiada ciężkiemu niedoborowi. Dane

dotyczące zapotrzebowania na jod w okresie laktacji są ograniczone mimo dowodów, że jest ono zwiększone.

Podstawowymi źródłami jodu w diecie są w Stanach Zjednoczonych: sól jodowana, nabiał i owoce morza. Niektóre ciężarne unikają lub ograniczają ich spożycie z obawy przed zanieczyszczeniem rtęcią, nadciśnieniem tętniczym, zatrzymywaniem wody lub z innych względów zdrowotnych. Sól w produktach przetworzonych i sól morska, będące alternatywą dla soli kamiennej, nie są jodowane.

Światowa Organizacja Zdrowia zaleca, aby dobowe spożycie jodu u kobiet w ciąży i karmiących wynosiło 250 μg . Może je zapewnić dieta, suplementacja jodu lub preparaty wielowitaminowe dla kobiet w ciąży zawierające jod. Okazuje się, że w Stanach Zjednoczonych tylko 51% preparatów suplementacyjnych dla ciężarnych zawiera jod. W dodatku wiele z nich zawiera go w dawce mniejszej niż 150 μg , a niektóre zawierają jod ekstrahowany z kelpu morskiego, o niestącej biodostępności.²⁴ American Thyroid Association zaleca, aby kobiety w ciąży i karmiące przyjmowały 150 μg jodu na dobę, co pozwoli uzupełnić ilość jodu zawartą w diecie i osiągnąć całkowite spożycie na poziomie 250 μg . Aktualne dowody wskazują, że cel ten zostaje osiągnięty u niewielu kobiet. Biorąc pod uwagę istotne znaczenie prawidłowej czynności tarczycy matki i dostępności jodu dla płodu, wydaje się słuszne, aby położnicy szacowali spożycie jodu u ciężarnych i karmiących kobiet. Kobiety nie muszą przyjmować osobno wielu suplementów, jeśli położnik zaleci im stosowanie wielowitaminowych preparatów dla kobiet w ciąży zawierających co najmniej 150 μg jodu lub jodku potasu.

Lekarze powinni uważnie interpretować stężenie fT_4 u matek. Gdy tylko jest to możliwe, należy odnosić wyniki badań do zakresu normy swoistego dla danej metody i trymestru ciąży. Choć w niektórych badaniach znaleziono związek między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a powikłaniami ciąży, taki jak zwiększona częstość odklejenia łożyska, poród przedwczesny i poronienie, w innych tej zależności nie stwierdzono. Niepokojąca jest jednak nawet teoretyczna zależność między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a ryzykiem uszkodzenia układu nerwowego u płodu. Potrzebnych jest więcej badań, które potwierdzą i określą bliżej to ryzyko.

Niedostatek danych uniemożliwia jednoznaczne zalecenie stosowania małej dawki lewotyroksyny czy odstąpienia od leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy rozpoznanej na podstawie badań wykonanych z powodu zgłaszanych przez pacjentkę objawów lub ze względu na czynniki ryzyka jej wystąpienia. Obecnie nie zaleca się powszechnych badań przesiewowych w kierunku niedoczynności tarczycy, jawnej ani subklinicznej, u wszystkich ciężarnych.

Zapotrzebowanie na jod u ciężarnych i karmiących piersią wynosi 250 $\mu\text{g}/24$ h. Aby uzupełnić zawartość jodu w diecie, kobiety te powinny przyjmować 150 μg jodu dodanego do preparatów wielowitaminowych dla kobiet w ciąży lub pochodzącego z innego źródła.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 6, June 2011, p. 42. Subclinical hypothyroidism. Identification and treatment in pregnancy.

PIŚMIENICTWO

- Allan, WC, Haddow, JE, Palomaki, GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127-130.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35(1):41-46.
- Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol.* 2010;63(5):379-386.
- Rotondi M, Leporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):403-408.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):203-207.
- Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid.* 2004;14(12):1084-1090.
- Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004;11(4):170-174.
- Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007;17(4):303-311.
- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225-248.
- Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):213-224.
- Man EB, Jones WS, Holden RH, Mellits ED. Thyroid function in human pregnancy. 8. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111(7):905-916.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549-555.
- Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 pt 1):287-292.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3561-3566.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239-245.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85-92.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1699-1707.
- Lazarus JH, Parkes AB, Taylor IL, Smyth PPA, John R, Wald N. Controlled anti-natal thyroid screening study (CATS) – early results. *Endocrine Abstracts.* 2004;7:P243.
- Lazarus JH. SY 18 Pregnancy and Thyroid Diseases. Outcome of the CATS study in pregnant women. Paper presented at: 14th International Thyroid Congress; September 11-16, 2010; Paris.
- Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):959-960.
- Thung SF, Funai EF, Grobman W. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):267.e1-267.e7.
- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; Maternal-Fetal Medicine Units Network. Network Prioritizes Next Study. *The MFUM Networker.* 2005;15(2):1.
- Caldwell KL, Miller GA, Wang RY, Jain RB, Jones RL. Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Thyroid.* 2008;18(11):1207-1214.
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med.* 2009;360(9):939-940.

KOMENTARZ

Dr n. med. Helena Jastrzębska
Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Autor, omawiając zagadnienie subklinicznej niedoczynności tarczycy, koncentruje się na następujących, niezwykle ważnych w praktyce klinicznej, aspektach:

- Definicja subklinicznej niedoczynności tarczycy i jej rozpoznanie u ciężarnej
- Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na przebieg ciąży i rozwój dziecka
- Postępowanie w przypadkach subklinicznej niedoczynności u ciężarnej.

Subkliniczna niedoczynność tarczycy jest to stan bezobjawowy lub skapoobjawowy charakteryzujący się zwiększonym stężeniem TSH wobec prawidłowego stężenia wolnej tyroksyny (fT4) w surowicy. Stanowi temu mogą towarzyszyć niespecyficzne objawy, takie jak uczucie zmęczenia, zaparcia, przyrost masy ciała, nietolerancja zimna czy wypadanie włosów, skłaniające do wykonania badań dodatkowych. Zwykle rozpoznanie ustalane jest po wykonaniu badań kontrolnych w grupach ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy, do

których należą: ustalone rozpoznanie autoimmunologicznej choroby tarczycy bez zaburzeń czynności przed ciążą, przebyte leczenie nadczynności tarczycy tyreostatykami, radiojodem lub operacyjne, przebyte leczenie operacyjne lub radiojodoterapia wola nietoksycznego, przebyte napromienienie szyi, obecność wola, urodzenie dziecka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy (w następstwie przekazania przeciwciał blokujących receptor TSH), występowanie w rodzinie chorób tarczycy, przebyte samoistne poronienie i poród przedwczesny oraz cukrzyca typu 1. Szansę rozpoznania niezależnie od objawów i czynników ryzyka stwarza wykonywanie badań przesiewowych w kierunku niedoczynności tarczycy u wszystkich ciężarnych. Badania takie rekomendowane są na świecie tylko przez nieliczne towarzystwa czy organizacje endokrynologiczne. W Polsce pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i konsultantów krajowych w dziedzinie endokrynologii, położnictwa i ginekologii zespół ekspertów opracował zalecenia postępowania w chorobach tarczycy u ciężarnej (*Endokrynol Pol* 2011;62(4):362-381). Zespół zaleca rutynowe oznaczanie TSH u kobiety planującej ciążę i w 4-8 tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza).

Omawiając rozpoznanie subklinicznej niedoczynności, które wobec braku dolegliwości i objawów jest głównie rozpoznaniem laboratoryjnym, autor przyjmuje u ciężarnych górną wartość referencyjną TSH 2,5 mIU/l bez uwzględnienia okresu ciąży. Jest to stanowisko akceptowane przez większość ośrodków. Także zespół ekspertów w Polsce przyjął za normę wartość nie wyższą niż 2,5 mIU/l. W piśmiennictwie można się spotkać z sugestią poszerzenie zakresu do 3 mIU/l w drugim i trzecim trymestrze. Należy podkreślić, że w pierwszym trymestrze ciąży w związku ze wzrostem stężenia hCG można oczekiwać przejściowego obniżenia poziomu TSH, nawet do wartości poniżej 0,1 mIU/l. hCG, hormon o budowie podobnej do TSH, działa jako słaby agonista receptora dla TSH. U większości kobiet efekt stymulujący hCG jest niewielki i krótkotrwały, dotyczy 18% ciężarnych i może utrzymywać się do 18 tygodnia ciąży. Wartości TSH w zakresie 0,1-0,4 mIU/l w I trymestrze ciąży należy uznać za prawidłowe. Podawany przez autora zakres normy TSH dla ciężarnej, zawarty w przedziale 0,5-2,5 mIU/l, dotyczy więc tylko drugiego i trzeciego trymestru.

Autor zwraca uwagę na wartość oznaczania wolnych hormonów tarczycy u ciężarnej i konieczność ich odniesienia do zakresów normy właściwych dla metody i trymestru ciąży. Komercyjne badania nie potrafią ściśle oszacować hormonu wolnego, niezwiązanego z białkami, w sytuacji przesunięć białkowych, do których dochodzi w ciąży, wyrażających się zmianami stężeń zarówno TBG (thyroxine binding globuline), jak i albumin. Dokładne metody oznaczeń wolnych hormonów z wykorzystaniem wzmiankowanej przez autora chromatografii są trudno dostępne, złożone i kosztowne. W przypadkach wątpliwych rekomendujemy oznaczanie całkowitych hormonów, stosując za normę w ciąży wartości referencyjne dla populacji mnożone przez 1,5.

Konieczność leczenia przypadków jawnej niedoczynności tarczycy nie budzi wątpliwości z uwagi na korzystny wpływ wyrównania niedoboru hormonów tarczycy zarówno na przebieg ciąży, jak i rozwój dziecka. Leczenie przypadków niedoczynności subklinicznej w czasie ciąży jest przez autora dyskutowane. Wyniki cytowanych badań wskazują z jednej strony na związek subklinicznej niedoczynności w czasie ciąży z niższym IQ u dzieci oraz zwiększonym ryzykiem odklejenia łożyska, porodu przedwczesnego i zespołu niewydolności oddechowej noworodka, z drugiej strony na brak związku subklinicznej niedoczynności tarczycy z powikłaniami ciąży. Leczenie tyroksyną jest tanie, bezpieczne, powszechnie dostępne i dobrze tolerowane. Nawet niewielkie ryzyko związku między subkliniczną niedoczynnością tarczycy u ciężarnej a uszkodzeniem układu nerwowego dziecka powinno skłaniać do wdrożenia leczenia. W Polsce zespół ekspertów rekomenduje leczenie przypadków subklinicznej niedoczynności podczas ciąży. Warto podkreślić

korzystny wpływ tyroksyny na przebieg ciąży u kobiet z autoimmunologiczną chorobą tarczycy w fazie wyrównanej czynności tarczycy. Negro i wsp. w pracy „Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications” (*J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91), stosując tyroksynę, uzyskali zmniejszenie odsetka poronień z 13,8 do 3,5% i porodów przedwczesnych z 22,4 do 7%. Uzyskane wyniki były porównywalne z grupą kontrolną. W zaleceniach polskich nie zawarto jednoznacznych wskazań do rutynowego stosowania tyroksyny u kobiet z obecnymi przeciwciałami tarczycowymi, w fazie eutyreozy (TSH <2,5 mIU/l), z wcześniejszymi niepowodzeniami położniczymi. Biorąc pod uwagę szansę uzyskania korzyści z takiego postępowania, zalecono indywidualizację decyzji.

Nadal aktualny, nie tylko w krajach rozwijających się i ubogich, jest problem niedoboru jodu. Także w krajach rozwiniętych niektóre kobiety mogą być nim zagrożone. Ciężarnej i karmiącej należy zapewnić odpowiednią podaż jodu, który jest substratem do syntezy hormonów tarczycy zarówno dla niej, jak i dziecka. WHO zaleca ciężarnej i karmiącej średnio 250 µg/24 h (200-300, maks. 500), wobec 150 µg dla dzieci >12 roku życia i dorosłych. Źródłem jodu w naszym kraju jest przede wszystkim jodowana sól. Zarządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 24 lipca 1996 r., regulujące jodowanie żywności, nakazuje wprowadzenie do obrotu soli przeznaczonej do spożycia przez ludzi (kuchennej) zawierającej jodek potasu w ilości 30±10 mg/kg. Taki schemat jodowania soli zapewnia przy zwykłej diecie podaż około 150 µg/24 h. Zgodnie z zaleceniami WHO dzienne spożycie soli nie powinno przekraczać 5 g NaCl (2 g sodu/24 h). W Polsce średnie spożycie soli wynosi 13,5 g, z czego 8,8 g stanowi sól kuchenna. Grono ekspertów Instytutu Żywności i Żywności podejmuje działania w kierunku zmniejszenia spożycia soli. Nadmiar soli w diecie jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i jego powikłań, takich jak udar mózgu, zawał serca, niewydolność krążenia oraz niektórych chorób nowotworowych. W sytuacji zwiększonego zapotrzebowania nie zaleca się zwiększenia podaży soli, ale dodatkową suplementację jodu. W Polsce rekomenduje się ciężarnym i karmiącym podaż 150 µg jodu w postaci preparatu mineralno-witaminowego. Suplementacja dotyczy całej populacji ciężarnych i karmiących, łącznie z kobietami leczonymi z powodu niedoczynności tarczycy, autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i nadczynności tarczycy w okresie wyrównania. Obecne modyfikacje systemu profilaktyki jodowej idą także w kierunku wykorzystania innych nośników jodu: mleka (dzięki stosowaniu jodowanych lizawek solnych u krów mlecznych) i wód mineralnych ze sprawdzoną zawartością jodu (0,1-0,2 mg/l zawierają Wysowianka, Kujawianka, Muszynianka, Piwniczanka, Szczawniczanka, Celestynka).