

lek. Artur Drobniak

**Profil hormonalny kobiet z autoimmunologicznym
zapaleniem tarczycy i zaburzeniami cyklu miesięczkowego.**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Radowski

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie.



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Choroba Hashimoto jest najczęściej występującą chorobą autoimmunologiczną w populacji. Dynamika rozwoju choroby jest zmienna osobniczo i może wahać się od kilku tygodni do wielu lat. Z praktyki klinicznej wynika, iż choroba Hashimoto diagnozowana jest dopiero po kilku latach od chwili wystąpienia zaburzeń autoimmunologicznych. Uszkodzenie tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto jest następstwem aktywacji mechanizmów odpowiedzi komórkowej i humoralnej skierowanych przeciwko temu narządowi. Powstające zmiany wsteczne w obrębie tarczycy są następstwem zniesienia działania immunosupresyjnego limfocytów T regulatorowych i pojawienie się klonów komórek ukierunkowanych na zniszczenie tkanek tego narządu, prowadząc do zaburzeń funkcji wydzielniczej tarczycy, finalnie najczęściej do niedoczynności tego gruczołu. Niedoczynność tarczycy prowadzi do szeregu powikłań ogólnoustrojowych, w tym zaburzeń miesiączkowania.

Większość piśmiennictwa dotyczy analizy zaburzeń hormonalnych w przebiegu niedoczynności lub nadczynności tarczycy. Pojedyncze doniesienia oceniają całościowo wpływ choroby Hashimoto na układ hormonalny pacjentek będących w stanie eutyreozy. Dlatego też w swojej pracy podjąłem się próby określenia profilu hormonalnego kobiet z autoimmunologiczną chorobą tarczycy w stadium eutyreozy z towarzyszącymi zaburzeniami cyklu miesiączkowego.

Dla zrealizowania powyższego celu określiłem następujące cele szczegółowe:

- Ocena i porównanie profili hormonalnych kobiet z autoimmunologiczną chorobą tarczycy w stadium eutyreozy bez towarzyszących zaburzeń miesiączkowania z prawidłowo miesiączkującymi kobietami bez zaburzeń funkcji tarczycy.
- Ocena i porównanie profili hormonalnych kobiet z autoimmunologiczną chorobą tarczycy w stadium eutyreozy z towarzyszącymi zaburzeniami miesiączkowania z prawidłowo miesiączkującymi kobietami bez zaburzeń funkcji tarczycy.
- Próba znalezienia parametrów hormonalnych pozwalających ocenić dynamikę postępu choroby Hashimoto.

By zrealizować postawione cele badaniem objęto 247 pacjentek. Grupę badaną stanowi 177 kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (grupa A). Grupa kontrolna obejmuje 70 kobiet. Wśród pacjentek z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wyróżniono trzy grupy w zależności od przeciętnej długości cyklu miesiączkowego w okresie

12 miesięcy poprzedzających badanie: grupa A-1 (polymenorrhea) – kobiety z krótkimi, trwającymi do 24 dni, cyklami miesięczkowymi (n=16), grupa A-2 (eumenorrhea) – kobiety regularnie miesiączkujące, z cyklami o długości 25-35 dni (n=86), grupa A-3 (oligomenorrhea) – kobiety z rzadkimi cyklami miesięczkowymi od długości od 36 dni do 3 miesięcy (n=75). U pacjentek przeanalizowano następujące parametry i badania: wiek, BMI, hormon tyreotropowy (TSH), wolna tyroksyna (fT4), hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinizujący (LH), estradiol (E2), progesteron (P), androstendion (A), testosteron (T), 17-hydroksyprogesteron (17-OHP), siarczan dehydroepiandrosteron (DHEA-SO₄), prolaktynę (PRL) w profilu dobowym godz. 22:00, 6:00, 8:00 i kortyzol w profilu dobowym godz. 8:00 i 23:00. Na podstawie oceny stężeń we krwi FSH i LH obliczono wartości stosunku FSH/LH. Oceniono także stężenia: globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), leptyny, glukozy i insuliny w teście obciążenia 75 g glukozy i na czczo oraz przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG).

Istotnie statystyczne różnice stwierdzono w zakresie:

- stężeń estradiolu w grupie z oligomenorrhoea (38,86 pg/ml) względem kobiet z polymenorrhoea (62,5 pg/ml), eumoenorrhoea (56,13 pg/ml) i grupy kontrolnej (57,93 pg/ml),
- stężeń progesteronu w grupie z oligoemnorhoea (5,84 ng/ml) i polimenorrhoea (5,79 ng/ml) względem kobiet z eumoenrhoea (7,25 ng/ml) i grupy kontrolnej (8,07 ng/ml),
- stężeń prolaktyny o godz. 22:00 w grupie z oligomenorrhoea (16,78 ng/ml) względem kobiet z polymenorrhoea (17,77 ng/ml), eumoenorrhoea (19,11 ng/ml) i grupy kontrolnej (20,58 ng/ml),
- stężeń leptyny w grupie z oligomenorrhoea (20,63 ng/ml) względem kobiet z polymenorrhoea (8,14 ng/ml), eumenorrhoea (12,97 ng/ml) i grupy kontrolnej (12,53 ng/ml).

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że profil hormonalny poszczególnych rodzajów zaburzeń miesiączkowania u pacjentek z chorobą Hashimoto w eutyreozie cechuje się charakterystycznym dla każdego z nich podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TPO, oraz zmianami w stężeniu leptyny, wzrastającymi wraz z długością cyklu miesięczkowego. Za pierwotną przyczynę wystąpienia zaburzeń miesiączkowania u pacjentek z chorobą Hashimoto w eutyreozie należy uznać zwiększenie produkcji przeciwciał anty-TPO wraz z nasileniem produkcji leptyny. Mechanizm zapoczątkowujący to zjawisko nie jest w pełni poznany. Prowadzi on jednak do wystąpienia dysfunkcji poszczególnych pięter osi podwzgórze-przysadka-jajniki-endometrium. Diagnostyka hormonalna zaburzeń

miesiączkowania u pacjentów z chorobą Hashimoto powinna obejmować pełną ocenę funkcji tarczycy oraz oznaczenia stężeń leptyny we krwi.