

**lek. Justyna Milczarek-Banach**

*„Mała tarczyca” jako czynnik predykcyjny występowania niedoczynności tarczycy o etiologii innej niż autoimmunizacyjna u kobiet w wieku rozrodczym – ocena wpływu bisfenolu A i jego analogów.*

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021 r.

## **„Mała tarczyca” jako czynnik predykcyjny występowania niedoczynności tarczycy o etiologii innej niż autoimmunizacyjna u kobiet w wieku rozrodczym – ocena wpływu bisfenolu A i jego analogów – Streszczenie**

Niedoczynność tarczycy to zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem tyroksyny (T<sub>4</sub>) i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trójiodotyroniny w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych. Najczęstszą przyczyną pierwotnej niedoczynności tarczycy u dorosłych jest przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. Do innych czynników zalicza się m.in.: pooperacyjną niedoczynność tarczycy, stan po leczeniu radiojodem, polekową niedoczynność tarczycy. Odrębną grupę stanowią osoby, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw tarczycowym oraz innych jednoznacznych przyczyn niedoczynności tarczycy. Wydaje się, że jedną z możliwych przyczyn niedoczynności tarczycy w tej grupie stanowi zbyt mała objętość gruczołu tarczowego („mała tarczyca”). Wówczas w badaniu ultrasonograficznym (USG) tarczycy stwierdza się prawidłową jednorodną echogeniczność mięszu, w przeciwieństwie do autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, gdzie mięsz tarczycy jest hipoechogeniczny i niejednorodny. Czynniki mogące prowadzić do rozwoju niedoczynności tarczycy są związki endokrynnie czynne, a wśród nich bisfenole. Ich powszechne występowanie stwarza ryzyko pojawienia się niedoczynności tarczycy u osób bez czynników obciążających (jak np. autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy). Jedną z takich grup są kobiety w wieku rozrodczym. Niedoczynność tarczycy ma negatywny wpływ na płodność, przebieg ciąży oraz zdrowie potomstwa. Dlatego też istotna jest świadomość występowania innego czynnika, poza autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, mogącego wpływać negatywnie na czynność tarczycy. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie jest niezwykle istotne w grupie kobiet w okresie rozrodczym, szczególnie planujących ciążę bądź będących w ciąży.

Badania realizowane w ramach niniejszej pracy doktorskiej miały na celu: (i) analizę związku pomiędzy objętością tarczycy a laboratoryjnymi parametrami funkcji tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, (ii) próbę wyznaczenia dolnej granicy normy objętości tarczycy – zdefiniowanie pojęcia „mała tarczyca”, (iii) ustalenie częstości występowania obniżenia objętości tarczycy oraz niedoczynności tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, (iv) analizę związku pomiędzy narażeniem na bisfenol A (BPA) i jego 10

analogów (BPS, BPC, BPE, BPF, BPG, BPM, BPP, BPZ, BPFL, BPBP) a funkcją i objętością tarczycy, (v) podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat wpływu BPA i jego analogów na gruczoł tarczowy.

Prace wchodzące w skład cyklu publikacji tworzą spójną całość opisującą problem występowania „małych tarczyc” u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy oraz możliwego wpływu BPA i jego analogów na rozwój niedoczynności tarczycy.

W pracy nr 1 zbadano związek pomiędzy objętością tarczycy a tyreotropiną (TSH). Podjęto również próbę wyznaczenia dolnej granicy normy dla objętości tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy – zdefiniowanie pojęcia „mała tarczyca”. Ponadto przedstawiono częstość występowania „małej tarczycy” oraz niedoczynności tarczycy u młodych kobiet bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Udowodniono ujemną korelację pomiędzy objętością tarczycy a stężeniem TSH. Dowiedziono, że objętość tarczycy  $<9$  ml stanowi istotny statystycznie czynnik predykcyjny występowania stężenia TSH  $>2.5$   $\mu$ IU/ml u młodych kobiet bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. „Mała tarczyca” dotyczyła ok. 40% badanych kobiet. Oznacza to, że „mała tarczyca” stanowi dość częsty problem u młodych kobiet, a USG tarczycy przed planowaną ciążą jest cennym dodatkowym narzędziem w diagnostyce kobiet szczególnie narażonych na rozwój niedoczynności tarczycy w ciąży. Badanie to jest jak dotychczas jedynym, w którym podjęto próbę wyznaczenia dolnej granicy normy objętości tarczycy w grupie kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Częstość występowania podwyższonego stężenia TSH u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy wynosiła 29% (dla TSH  $>2.5$   $\mu$ IU/ml) oraz 4% (dla TSH  $>4.2$   $\mu$ IU/ml).

W pracy nr 2 przeanalizowano związek pomiędzy objętością i funkcją tarczycy a narażeniem na bisfenol A i jego analogi, jako szeroko rozpowszechnione czynniki środowiskowe mogące prowadzić do zmniejszenia objętości tarczycy, a w konsekwencji do rozwoju niedoczynności tarczycy u młodych kobiet. Udowodniono, że tarczycy o małej objętości występują częściej u kobiet narażonych na działanie BPC. Ekspozycja na BPC wiąże się również z częstszym podwyższeniem stężenia TSH  $>2.5$   $\mu$ IU/ml. Nie stwierdzono związku pomiędzy narażeniem na BPA ani pozostałe jego analogi a objętością i funkcją tarczycy. Najprawdopodobniej istotny wpływ BPC jako jedyne z badanych analogów BPA wynika z wyjątkowej budowy chemicznej BPC, dzięki czemu ten analog najbardziej

przypomina T4. Jest to pierwsze badanie, w którym tak kompleksowo przeanalizowano wpływ BPA i jego analogów na funkcję i objętość tarczycy u nieciążarnych kobiet w wieku rozrodczym.

W pracy nr 3 podsumowano dotychczasową wiedzę na temat wpływu BPA i jego analogów na gruczoł tarczowy. Wyniki badań nad związkiem BPA i jego analogów na objętość i funkcję tarczycy są sprzeczne, i zależne od projektu badania oraz wykorzystanych metod. Prawdopodobnie analogi BPA wykazują bardziej szkodliwy efekt na gruczoł tarczowy niż sam BPA.

Podsumowując, „mała tarczyca” niezwiązana z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy stanowi jedną z prawdopodobnych przyczyn niedoczynności tarczycy. Potencjalny negatywny wpływ na tarczycę i rozwój jej niedoczynności mają związki endokrynnie czynne. Przeprowadzone badanie wykazało taki wpływ BPC, jednego z analogów BPA. Związki endokrynnie czynne, w tym BPA i jego analogi występują powszechnie w otoczeniu człowieka i kontakt z nimi jest nieunikniony. Skala zjawiska może ulec nasileniu pomimo prowadzonych działań proekologicznych. Obecność nieleczonej niedoczynności tarczycy u ciężarnych związana jest z ryzykiem powikłań ze strony matki i płodu. Brak jest jednolitych rekomendacji dotyczących postępowania u kobiety planującej ciążę lub będącej w ciąży. Różnią się one w zależności od kraju, towarzystwa endokrynologicznego, ginekologicznego, aktualności zaleceń. Na podstawie przedstawionych badań wydaje się, że proponowane przez niektóre towarzystwa oznaczanie stężenia TSH jedynie w grupie o podwyższonym ryzyku występowania niedoczynności tarczycy (np. z obciążeniami w kierunku chorób autoimmunizacyjnych) nie wykrywa niedoczynności tarczycy powstałej w wyniku działania związków endokrynnie czynnych. Warto rozważyć poza obligatoryjnym, rutynowym wykonaniem oznaczenia stężenia TSH u kobiety planującej ciążę i będącej w ciąży także wykonanie badania USG tarczycy. Stwierdzenie „małej tarczycy” w okresie planowania ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niedoczynności tarczycy i prawdopodobnie z koniecznością monitorowania stężenia TSH w okresie planowanej ciąży.

*Justyna Milczarek-Banasz*  
*P. Misłowski*