



SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Anna Otlewska¹, Paweł Hackemer², Fryderyk Menzel², Aleksandra Drabik³

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Higieny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.17>

STRESZCZENIE

Subkliniczna niedoczynność tarczycy jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii. Rozpoznanie można postawić na podstawie wyników badań laboratoryjnych, tj. obniżonego stężenia TSH w surowicy z towarzyszącym prawidłowym stężeniem fT4. Nieprawidłowości w oznaczeniach hormonalnych mogą towarzyszyć objawy kliniczne, do których należą przede wszystkim: uczucie osłabienia, zła tolerancja zimna, suchość skóry oraz osłabienie pamięci. U części pacjentów schorzenie to może przechodzić w jawną postać niedoczynności tarczycy. Możliwe jest również wycofanie się zaburzeń i powrót prawidłowej funkcji tarczycy. Niedoczynność tarczycy może prowadzić do rozwoju wielu chorób, w tym niezwykle ważnych z epidemiologicznego punktu widzenia – sercowo-naczyniowych, a także powikłań położniczych u kobiet ciężarnych. Do powikłań może również prowadzić subkliniczna niedoczynność tarczycy. Badany jest potencjalny wpływ niedoczynności tarczycy na występowanie chorób kości, niepłodność, rozwój zespołu metabolicznego czy przebieg chorób nerek. Ważna jest znajomość potencjalnych powikłań wynikających z zaburzeń funkcji tarczycy; istotne są również ich wczesna diagnostyka oraz wdrożenie terapii lewotyroksyną. Wskazania do leczenia są ustalane indywidualnie. Na decyzję o leczeniu mają wpływ wartość TSH, wiek pacjenta, obecność przeciwciał przeciw tarczycy, występowanie objawów klinicznych niedoczynności tarczycy czy planowanie przez kobietę ciąży.

Słowa kluczowe: subkliniczna niedoczynność tarczycy, choroby sercowo-naczyniowe, leczenie lewotyroksyną, ciąża, zaburzenia metaboliczne.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is one of the most common endocrinopathy. Diagnosis can be based on laboratory findings, ie, serum TSH levels with normal fT4 concentrations. Irregularities in hormonal imaging may be accompanied by clinical symptoms, including: weakness, poor cold tolerance, dry skin, and memory impairment. In some patients this condition can develop into overt manifestation of hypothyroidism. It is also possible to withdraw the disorder and return to normal thyroid function. Hypothyroidism can lead to the development of many diseases, including cardiovascular, as well as obstetric complications in pregnant women. Subclinical hypothyroidism can lead to some of these diseases. The potential impact of hypothyroidism on bone disease, infertility, metabolic syndrome, or renal disease is also investigated. It is important to know the potential complications of thyroid dysfunction, their early diagnosis and the implementation of levothyroxine therapy. Indications for treatment are determined individually. The decision to treat is affected by the TSH level, patients age, presence of antithyroid antibodies, clinical symptoms of hypothyroidism or planning to become pregnant.

Keywords: subclinical hypothyroidism, cardiovascular diseases, levothyroxine therapy, pregnancy, metabolic disorders.

Wstęp

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (SNT) to stan, w którym podwyższonemu stężeniu TSH w surowicy towarzyszy prawidłowe stężenie fT4 [1, 2]. W związku z powyższym rozpoznanie subklinicznej niedoczynności tarczycy można postawić jedynie po przeprowadzeniu badań laboratoryjnych [3]. SNT może przejść w postać jawną klinicznie. Wyższe stężenie TSH w surowicy oraz obecność przeciwciał przeciw tarczycy wiążą się ze wzrostem ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy w przyszłości [4]. Średnie roczne ryzyko przejścia postaci subklinicznej niedoczynności tarczycy do jawnej wynosi 2–6% [5]. Subkliniczna niedoczynność tarczycy przebiega bez objawów klinicznych lub jej objawy są słabo wyrażone i należą do nich: zmęczenie, zła tolerancja zimna, sucha skóra, zapar-

cia, obrzęki wokół oczu, zaburzenia funkcji poznawczych [6, 7]. Diagnostyka przesiewowa w kierunku SNT, polegająca na oznaczeniu stężenia TSH w surowicy, jest zalecana u wszystkich osób po 35. r.ż. co 5 lat, u pacjentów z zespołem Downa oraz u kobiet w ciąży i planujących ciążę [8].

Epidemiologia

Subkliniczna niedoczynność tarczycy dotyczy około 4–8% populacji (warto tutaj zwrócić uwagę na fakt, że rozpoznanie jawnej niedoczynności tarczycy jest znacznie mniejsze i wynosi ok. 0,3–0,4%), częściej występuje u kobiet [4]. Częstość występowania tego zaburzenia rośnie z wiekiem i u osób powyżej 65. roku życia wynosi ok. 8–18% [7]. Choroba występuje częściej wśród mieszkańców terenów o wysokiej podaży jodu [8]. Najczęstszą

przyczyną subklinicznej niedoczynności tarczycy jest jej autoimmunologiczne zapalenie [9]. Do innych przyczyn wystąpienia SNT należą: leczenie jodem promieniotwórczym, radioterapia nowotworów głowy i szyi, przebyte operacje tarczycy, stosowane leki, w tym również tyreostatyki [8].

Choroby sercowo-naczyniowe

Liczne badania zwracają uwagę na współistnienie u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy chorób serca i naczyń. Badania wskazują, że subkliniczna niedoczynność tarczycy może prowadzić do zwiększenia sztywności naczyń i wzrostu oporu obwodowego [6], zaburzeń funkcji śródbłonka, zwiększenia stresu oksydacyjnego, zwiększenia grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej [9]. U pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy zwiększona jest także krzepliwość krwi [5]. Dane na temat wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy pacjentów z SNT są sprzeczne, niektóre badania wskazują na jej podwyższony poziom w surowicy w tej grupie pacjentów. Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy mógłby przyczyniać się do rozwoju miażdżycy poprzez wpływ m.in. na wzrost agregacji płytek krwi, proliferacji komórek mięśni gładkich, zwiększenie stresu oksydacyjnego czy rozwój zaburzeń funkcji śródbłonka [10, 11]. Niektóre badania dowodzą występowania u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy wyższego stężenia białka CRP w surowicy oraz wzmożonego odczynu zapalnego w obrębie płytek miażdżycowych [12]. Obserwowano także w surowicy pacjentów z SNT zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych, takich jak: IL-6 i TNF- α , co może sprzyjać rozwojowi miażdżycy [13]. Aydogdu i wsp. stwierdzili, że zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej jest większa w populacji pacjentów z SNT, co stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [14]. Powyższe czynniki mogą prowadzić do rozwoju choroby wieńcowej, która według niektórych badaczy częściej występuje u pacjentów z SNT niż w populacji ogólnej [15].

Opisane powyżej zaburzenia mogą prowadzić do rozwoju różnych chorób serca i naczyń. Część badaczy uważa, że SNT może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej serca [6]. Według innych badaczy SNT powoduje jedynie zaburzenia funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory podczas wysiłku fizycznego [9]. Badania wykazują zależność między SNT a niewydolnością serca. Rodondi i wsp. wskazują na częstsze występowanie niewydolności serca u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy oraz na to, że ryzyko jej wystąpienia koreluje dodatkowo ze stężeniem TSH w surowicy [6]. Hayashi i wsp. z kolei zaobserwowali, że SNT jest czynnikiem niekorzystnym prognostycznie w przypadku ostrej niewyrównanej

niewydolności serca [16]. Badacze zwracają również uwagę na potencjalny wpływ SNT na ciśnienie tętnicze. Inal i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego wśród pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym metodą całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego wykazali, że u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, w tym subkliniczną, nie występuje prawidłowy spadek ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych [17]. Badania dowodzą, że SNT ma większy wpływ na wzrost rozkurczowego niż skurczowego ciśnienia tętniczego [18].

Kolejnym obszarem badań nad wpływem SNT na choroby sercowo-naczyniowe są udary. W tym zakresie badacze wyciągają odmienne wnioski niż w przypadku ww. chorób. Giri i wsp. przeprowadzili badanie wśród kobiet po menopauzie z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, w którym nie wykazali częstszego występowania udarów niedokrwiennych w porównaniu z kobietami bez zaburzeń funkcji tarczycy [19]. Baek i wsp. z kolei wskazują, że SNT może mieć korzystny wpływ na poprawę kliniczną u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym [20].

Zaburzenia metaboliczne

U pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy obserwuje się częstsze występowanie szeregu zaburzeń metabolicznych. W odniesieniu do niektórych zależności między SNT a zaburzeniami metabolizmu autorzy są zgodni, w odniesieniu do innych opinie są rozbieżne.

U pacjentów z niedoczynnością, także subkliniczną, obserwuje się wyższe stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w surowicy. Niektórzy badacze uważają, że SNT wpływa również na stężenie HDL, prowadząc do jego spadku [9, 21, 22]. Dane na temat ujemnej korelacji między stężeniem TSH i HDL są jednak sprzeczne, i m.in. badanie Laway i wsp. występowaniu tej zależności przeczy [23].

Dostępne są badania, które wskazują na częstsze występowanie cukrzycy typu 2 u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy [24]. W jednym z badań dowiedziono dodatniej korelacji między stężeniem TSH w surowicy a stężeniem insuliny oraz insulinopornością, ocenianą na podstawie wskaźnika HOMA-IR u pacjentów z SNT. Jednocześnie przeanalizowano zależność między stężeniem wolnych hormonów – fT3 i fT4 – a stężeniem insuliny i insulinopornością i stwierdzono ujemną korelację, przy czym korelacja w odniesieniu do fT3 była silniejsza [25]. Ponadto u pacjentów z SNT obserwowano częstsze występowanie powikłań cukrzycy: neuropatii, nefropatii, retinopatii, choroby tętnic obwodowych, ale nie choroby wieńcowej [24]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Furukawa i wsp. potwierdzają częstsze występowanie

subklinicznej niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z cukrzycą powikłaną nefropatią [26]. Podobną zależność między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a chorobą nerek u pacjentów z cukrzycą wykazali Zhou i wsp. [27].

Wykazano także zależność między SNT a masą ciała pacjenta – wraz z rosnącym stężeniem TSH obserwuje się wzrost masy ciała pacjenta [9], co przyczynia się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [28]. Pacjenci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy mają również wyższy wskaźnik masy ciała (BMI) niż pacjenci, u których to zaburzenie nie występuje [22]. Liu i wsp. zaobserwowali z kolei częstsze występowanie niealkoholowej tłuszczeniowej choroby wątroby w tej omawianej grupie pacjentów [29].

Subkliniczna niedoczynność tarczycy u osób w podeszłym wieku

Jak już wspomniano, stężenie TSH w surowicy rośnie z wiekiem. Ponadto obserwuje się stopniowe obniżanie się stężenia FT3 i wzrost rT3, natomiast stężenie FT4 w surowicy jest bardziej stabilne. SNT ma nieco odmienny wpływ na organizm pacjentów w starszym wieku, tj. po 65. roku życia. O ile liczne badania wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów poniżej 65. roku życia, u których występuje subkliniczna niedoczynność tarczycy, o tyle u osób w starszym wieku SNT na powyższe ryzyko nie wpływa. Niektóre badania wskazują nawet, że nieco wyższe wartości TSH mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie umieralności w tej grupie wiekowej [30]. Aktualnie oczekujemy na wyniki dużego randomizowanego badania kontrolnego (TRUST), dotyczącego wpływu leczenia lewotyroksyną pacjentów po 65. roku życia z subkliniczną niedoczynnością tarczycy [7]. Podczas leczenia lewotyroksyną należy pamiętać o tym, że niższe stężenie TSH w surowicy wpływa na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków, dlatego należy w tej grupie pacjentów ostrożnie podejmować decyzję o rozpoczęciu leczenia, by nie przyczynić się do wystąpienia tej arytmii [31].

Subkliniczna niedoczynność tarczycy w ciąży

W ciąży zachodzą zmiany dotyczące wielu układów, w tym układu wewnątrzwydzielniczego. W okresie ciąży: wzrasta stężenie białka wiążącego tyroksynę (TBG), łożysko wydziela gonadotropinę kosmówkową (hCG), która pobudza wydzielanie hormonów tarczycy przez gruczoł tarczowy, a zapotrzebowanie na jod jest zwiększone [32]. W związku z powyższymi zmianami zachodzącymi w czasie ciąży konieczne jest zwiększenie syntezy hormonów tarczycy przez gruczoł tarczowy, co niesie za sobą ryzyko ujawnienia się chorób tarczycy w tym okresie [33]. Prowadzone są liczne badania mające na celu ustalenie potencjalnego

wpływu SNT na przebieg ciąży. Uważa się, że subkliniczna niedoczynność tarczycy w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego [4]. Inne badania wskazują, że SNT może również zwiększać ryzyko poronienia przed 20. tygodniem ciąży, a obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy dodatkowo to ryzyko potęguje. Ponadto SNT może mieć również znaczenie w rozwoju innych powikłań położniczych, takich jak stan przedrzucawkowy czy przedwczesne odklejenie się łożyska, a wczesna diagnostyka i wdrożenie suplementacji lewotyroksyną odgrywają istotną rolę w zapobieganiu wystąpieniu tych powikłań [34]. W badaniach wykazywano również częstsze występowanie niedoboru masy ciała noworodków urodzonych przez kobiety z subkliniczną niedoczynnością tarczycy [35]. Dla prawidłowego rozwoju ciąży istotne jest, by terapia lewotyroksyną została włączona jak najszybciej. Badanie przeprowadzone przez Blumenthal i wsp. nie wykazało bowiem różnic w przebiegu ciąży i występowaniu powikłań położniczych między pacjentkami bez zaburzeń funkcji tarczycy i tymi z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, które były leczone lewotyroksyną [35]. SNT może wiązać się również ze wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy ciężarnych [36]. Dostępne są wyniki badań, które wskazują na częstsze występowanie subklinicznej niedoczynności tarczycy u niepłodnych kobiet, a wyrównanie funkcji tarczycy zwiększa szansę na zajście w ciążę [37]. Potwierdzenie powyższej tezy stanowią wyniki duńskiego badania przeprowadzonego przez Feldthusen i wsp., które dowodzi, że występuje zależność między subkliniczną niedoczynnością tarczycy a niepłodnością [38]. Pomimo dostępności licznych badań dowodzących, że nie tylko jawna, ale także SNT wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży i płodność, to należy pamiętać, że również liczne są badania, których wyniki są z nimi w sprzeczności [34].

Choroba nerek

Subklinicznej niedoczynności tarczycy przypisuje się również rolę w rozwoju zaburzeń funkcji nerek, m.in. czynności kłębuszków oraz cewek nerkowych, co prowadzi do hiponatremii i zmniejszenia wydalania wody [3]. U pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy obserwowano niższe wskaźniki filtracji kłębuszkowej – GFR [26]. Lu i wsp. w swoim badaniu dowiedli, że leczenie SNT u pacjentów w starszym wieku z przewlekłą chorobą nerek może wpływać na wzrost wskaźnika przesączania kłębuszkowego – GFR. U pacjentów, którzy otrzymali suplementację lewotyroksyną, zaobserwowano wzrost GFR w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i następującą potem stabilizację jego wartości [39]. Zaburzenia funkcji nerek u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy mogą wynikać ze

zmniejszonej u tych pacjentów kurczliwości mięśnia sercowego i zwiększonego oporu obwodowego, prowadzących do zmian hemodynamicznych w krążeniu nerkowym [10]. Potrzebnych jest jednak więcej badań nad potencjalnym wpływem suplementacji lewotyroksyną na spowolnienie rozwoju chorób nerek [26].

Choroby kości

Wpływ jawnej niedoczynności tarczycy na jakość kości i zwiększone ryzyko złamań osteoporotycznych jest znany, natomiast wpływ postaci subklinicznej niedoczynności tarczycy na metabolizm kości pozostaje niejasny. Przeprowadzone badania wskazują, że SNT prawdopodobnie nie przyczynia się do wystąpienia chorób kości. Badanie Kim i wsp. nie wykazało zależności między SNT a zmniejszonym stężeniem witaminy D w surowicy czy markerów obrotu kostnego oraz obniżoną gęstością mineralną kości (na podstawie pomiaru BMD) [1]. Pedera-Zamorano i wsp. przeprowadzili badanie analizujące wpływ substytucji lewotyroksyną na gęstość kości u pacjentek w wieku przed- i pomenopauzalnym z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wyniki badania wskazują na brak istotnej poprawy gęstości kości na podstawie pomiaru BMD po leczeniu. Poprawę zaobserwowano jedynie w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym i jedynie w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań, by móc jednoznacznie stwierdzić, czy SNT i ewentualne leczenie SNT mają wpływ na wystąpienie chorób kości [40].

Zespół policystycznych jajników

Wiele prac dotyczy wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozwój i przebieg zespołu policystycznych jajników (PCOS). Yu i Wang stwierdzili częstsze występowanie SNT wśród pacjentek z PCOS niż w populacji ogólnej [41]. Analiza prac naukowych sugeruje, że SNT może wpływać na występowanie u pacjentek z PCOS zaburzeń lipidowych. Nie stwierdzono natomiast różnic w wynikach oznaczeń hormonalnych, takich jak: stężenie prolaktyny, LH, FSH, stosunek LH/FSH czy SHBG, w surowicy pacjentek z SNT od pacjentek z niezaburzoną funkcją tarczycy [41]. Niektóre badania wskazują na zwiększoną częstość występowania insulinooporności wśród pacjentek z zespołem policystycznych jajników i subkliniczną niedoczynnością tarczycy, jednak dane pochodzące z literatury są sprzeczne [42].

Inne

Pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy mogą dotyczyć także inne schorzenia, będące obszarem mniej licznych badań. Pacjenci z SNT częściej skarżą się na bóle mięśniowe, osłabienie i zmniejszoną siłę mięśniową [5]. Niektóre badania sugerują możliwy wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozwój depresji czy zaburzeń lękowych [5, 43]. Uważa się, że SNT może przyczyniać się do występowania oporności na leczenie przeciwdepresyjne [44]. Dostępne są także wyniki badań, które dowodzą, że SNT ma wpływ na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych [45]. Być może SNT przyczynia się również do pojawienia się innych zaburzeń hormonalnych, bowiem Goel i wsp. wykazali, że wyższe stężenie prolaktyny w surowicy koreluje dodatnio z występowaniem nie tylko jawnej, ale także subklinicznej niedoczynności tarczycy [46].

Leczenie

O ile leczenie jawnej niedoczynności tarczycy jest zawsze zalecane, niezależnie od wieku i współistniejących schorzeń, o tyle wskazania do leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy są indywidualizowane [47]. Włączenie terapii lewotyroksyną jest zalecane u pacjentów z TSH wynoszącym ≥ 10 mIU/l [36, 48]. W podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u pacjentów, u których stężenie TSH wynosi < 10 mIU/l, należy wziąć pod uwagę: występowanie objawów niedoczynności tarczycy, wiek pacjenta, wywiad co do wcześniejszej choroby tarczycy, obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty-TPO) oraz współistniejące schorzenia [36, 49]. Terapia lewotyroksyną jest wdrażana także u chorych z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, wolem, cukrzycą, u pacjentów po niecałkowitej tyroidektomii [49]. Leczenie jest również wskazane we wszystkich przypadkach subklinicznej niedoczynności tarczycy w okresie ciąży [32].

Podsumowanie

Licznie prowadzone badania dostarczają coraz to nowych wiadomości na temat potencjalnych konsekwencji nieleczonej subklinicznej niedoczynności tarczycy. Stają się one następnie podstawą do ustalania wytycznych postępowania w przypadku rozpoznania SNT. Uważa się, że SNT zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń lipidowych, insulinooporności, zaburzeń funkcji śródbłonna, które prowadzą do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wiele badań wskazuje też na możliwość wystąpienia powikłań położniczych w przebiegu nieleczonej SNT. Ponadto objawy SNT, takie jak: osłabienie, zaburzenia pamięci, zła tolerancja zimna czy bóle mięśniowe, mogą obniżać komfort

życia. W związku z powyższym u części pacjentów istnieją wskazania do leczenia tego zaburzenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na populację kobiet ciężarnych, ponieważ ciąża *per se* stanowi wskazanie do wdrożenia terapii. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większej liczby badań na temat wpływu leczenia lewotyroksyną na przebieg zaburzeń wywołanych przez SNT.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Ki-Choul K, Young-Kyun L, You Jin L, Yong-Chan H, Kyung-Hoi K. Bone health and clinical results after hip fracture surgery in patients with subclinical hypothyroidism. *J Bone Metab.* 2014; 2: 213–216.
2. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulinooporność a choroby tarczycy. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(1): 13–20.
3. Halilcevic A, Hodzic E, Mesic E, Trnacevic S. Incidence of subclinical hypothyroidism in renal transplant patients. *Mater Sociomed.* 2015; 27(2): 108–111.
4. Łącka K, Czyżyk A. Leczenie niedoczynności tarczycy. *Farm Współcz.* 2008; 1: 222–230.
5. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly.* 2014; 144: 1–9.
6. Loon ET. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J.* 2016; 57(10): 539–545.
7. Stott DJ et al. Study protocol; thyroid hormone replacement for untreated older adults with subclinical hypothyroidism – a randomised placebo controlled trial (TRUST). *BMC Endocrine Disorders.* 2017; 17(6): 1–17.
8. Gietka-Czernel M. Niedoczynność tarczycy. (W:) Zgliczyński W (red.). *Wielka interna.* Endokrynologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011.
9. Suh S, Kim DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab.* 2015; 30: 246–251.
10. Szkudlarek M, Woliński K, Sikorska D, Schwermer K, Hoppe K, Pawlaczyk K, Oko A, Ziemińska K, Ruchała M. Zaburzenia hormonalne u chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Now Lek.* 2013; 82(3): 232–242.
11. Yang N, Yao Z, Miao L, Liu J, Gao X, Fan H, Hu Y, Zhang H, Xu Y, Qu A, Wang G. Novel clinical evidence of an association between homocysteine and insulin resistance in patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism. *Plos One.* 2015; 5: 1–10.
12. Gietka-Czernel M. Niedoczynność tarczycy a układ sercowo-naczyniowy. *Post Nauk Med.* 2012; 25(11): 876–881.
13. Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review). *Exp Ther Med.* 2015; 9: 3–10.
14. Aydogdu A, Karakas EY, Erkus E, Altıparmak IH, Savik E, Ulas T, Sabuncu T. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci.* 2017; 13(2): 383–389.
15. Fater-Dębska A, Gworys P, Brzeziński J, Gawor Z. Zaburzenia tyreometaboliczne a niewydolność serca. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(3): 228–235.
16. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, Funada A, Amaki M, Takahama H, Ohara T, Sugano Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure.* 2016; 3: 168–176.
17. Inal S, Karakoç M, Kan E, Ebiñç F, Törüner F, Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Pol J Endocrinol.* 2012; 63(2): 97–103.
18. Pesic MM, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2015; 29(1): 157–163.
19. Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz C, Funk MJ, Schectman R, Heiss G, Robinson JG, Hartmann KE. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid.* 2014; 24(8): 1210–1218.
20. Baek JH, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Jin DK, Rhee EJ, Lee YT, Park KY. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocrine J.* 2010; 57(1): 23–29.
21. Lampka M, Junik R, Nowicka A, Kardymowicz A, Kaczorowski P, Tyrakowski T. Ocena oksydacji lipoprotein małej gęstości w przebiegu niedoczynności tarczycy. *Endokrynol Pol.* 2006; 57(2): 117–121.
22. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11): 4–6.
23. Laway BA, War FA, Shah S, Misgar RA, Kotwal SK. Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2014; 12(3): 1–4.
24. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2015; 8: 1–22.
25. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir A. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int J Health Sci Res.* 2014; 4(9): 147–153.
26. Furukawa S et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine J.* 2014; 61(10): 1011–1018.
27. Zhou JB, Li HB, Zhu XR, Song HL, Zhao YY, Yang JK. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects A case-control and dose-response analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(15): 1–6.
28. Szwajkosz K, Zwolak A, Dudzińska M, Świrski J, Oszywa-Chabros A, Wawryniuk A, Łuczyc R, Daniluk J. Nadwaga i otyłość a niedoczynność tarczycy = Overweight and obesity in hypothyroidism. *J Educ Health Sport.* 2016; 6(7): 419–428.
29. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q, Xu C, Gao L, Zhao J, Zhang H. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 1–10.
30. Czerwińska E, Walicka M, Marciniowska-Suchowierska E. Zaburzenia czynności tarczycy u osób w wieku podeszłym. *Post Nauk Med.* 2011; 14(5): 366–371.
31. Stott DJ, Bauer DC, Ford I, Kearney P, Gussekloo J, Quinn TJ, Rodondi N, Smit J, Westerdorp R. The dilemma of treating subclinical hypothyroidism: risk that current guidelines do more harm than good. *Eur Thyroid J.* 2014; 3: 137–138.
32. Hubalewska-Dydejczyk A et al. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(4): 362–381.

33. Gietka-Czernel M, Jastrzębska H. Choroby tarczycy a ciąża. (W:) Zgliczyński W (red.). Wielka interna. Endokrynologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011.
34. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and metaanalysis. *Plos One*. 2017; 4: 1–13.
35. Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial effects on pregnancy outcomes of thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *J Thyroid Res*. 2017; 2017: 1–7.
36. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016; 7(1): 12–23.
37. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Nakamura H, Miyauchi A. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocrine J*. 2015; 62(1): 87–92.
38. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Kristensen TT, Ellervik C, Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish general suburban population study. *J Pregnancy*. 2015; 2015: 1–6.
39. Lu Y, Guo H, Liu D, Zhao Z. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement in elderly persons with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci*. 2016; 12(4): 772–777.
40. Pedrera-Zamorano JD, Roncero-Martin R, Calderon-Garcia JF, Santos-Vivas M, Vera V, Martínez-Alvárez M, Rey-Sanchez P. Treatment of subclinical hypothyroidism does not affect bone mass as determined by dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative bone ultrasound in Spanish women. *Arch Med Sci*. 2015; 11(5): 1008–1014.
41. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Prodromidou A, Florou V, Papantoniou N, Perrea DN. The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinology*. 2017; 176: 159–166.
42. Anahita Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med*. 2014; 12(7): 481–486.
43. Russell T, Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in the elderly: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(2): 111–118.
44. Strzelecki D. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne związane ze stosowaniem litu. *Farmakoter Psychiatr Neurol*. 2006; 3(4): 159–166.
45. Paladugu S, Hanmayyagari BR, Kudugunti N, Reddy R, Sahay R, Ramesh J. Improvement in subclinical cognitive dysfunction with thyroxine therapy in hypothyroidism: A study from tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(6): 829–833.
46. Goel P, Kahkasha Narang S, Gupta BK, Goe K. Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(1): 15–17.
47. Jastrzębska H. Leczenie hormonami tarczycy – czy to wyzwanie? *Post Nauk Med*. 2015; 28(12): 835–838.
48. Gencer B, Rodondi N. Evidence and controversies regarding the screening for subclinical hypothyroidism in patients with cardiovascular disease. *J Thorac Dis*. 2016; 8(6): 446–450.
49. Gajewski P. *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2015. 697–700.

Zaakceptowano do edycji: 2018-04-26
Zaakceptowano do publikacji: 2018-05-14

Adres do korespondencji:

Anna Otlewska
al. Wiązowa 7/1
53-127 Wrocław
tel. kom.: 500 074 744
e-mail: a.otlewska@gmail.com