

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Agnieszka Kraszewska

**Ocena wpływu długotrwałego podawania litu na czynność tarczycy
u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. zw. dr hab. Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Poznań, 2018

*Składam serdeczne podziękowania
Prof. dr hab. med. Januszowi Rybakowskiemu
za cenne rady i wskazówki w trakcie
przygotowywania tej rozprawy.*

*Pragnę również gorąco podziękować Pacjentom,
którzy brali udział w badaniu oraz wszystkim osobom,
których współpraca pomogła w jego realizacji.*

*Dziękuję także Rodzicom oraz tym,
którzy mnie wspierali i mobilizowali
do zakończenia niniejszej pracy.*

*Niniejszą pracę dedykuję wszystkim Pacjentom
cierpiącym na choroby psychiczne,
życząc im jednocześnie,
aby nigdy nie stracili nadziei na to,
że kiedyś nadejdą szczęśliwe dni.*

SPIS TREŚCI:

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

1. ROLA LITU W LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

- 1.1. Lit jako prototyp leku normotymicznego
- 1.2. Farmakokinetyka litu
- 1.3. Objawy uboczne związane ze stosowaniem litu

2. WPŁYW LITU NA GRUCZOŁ TARCZOWY W CHOROBIE AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

- 2.1. Czynność gruczołu tarczowego i osi podwzgórze–przysadka–tarczyca (PPT) w chorobie afektywnej dwubiegunowej
- 2.2. Działanie litu na gruczoł tarczowy oraz oś podwzgórze-przysadka-tarczyca
- 2.3. Wole związane ze stosowaniem litu
- 2.4. Niedoczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu
- 2.5. Nadczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu i orbitopatia tarczycowa
- 2.6. Zaburzenia immunologiczne tarczycy związane ze stosowaniem litu
- 2.7. Zmiany strukturalne gruczołu tarczowego związane ze stosowaniem litu
- 2.8. Monitorowanie funkcji i morfologii tarczycy u chorych leczonych litem

3. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

- 3.1. Hipotezy badawcze

4. METODYKA BADAŃ

4.1. Osoby biorące udział w badaniu

4.1.1. Charakterystyka grupy pacjentów z ChAD otrzymujących węglan litu (grupa badana)

4.1.2. Charakterystyka grupy pacjentów z ChAD nieotrzymujących węglanu litu (grupa kontrolna)

4.2.3. Porównanie grupy badanej i kontrolnej

4.2. Metody badań laboratoryjnych

4.2.1. Metoda oznaczania hormonów

4.2.2. Metoda oznaczania przeciwciał

4.3. Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego

4.4. Analiza statystyczna

5. WYNIKI BADANIA

5.1. Porównanie czynności tarczycy w grupie badanej i kontrolnej

5.1.1. Ocena hormonów tarczycy i osi przysadka-tarczyca

5.1.1.1. Hormon tyreotropowy

5.1.1.2. Trijodotyronina wolna

5.1.1.3. Tyroksyna wolna

5.1.1.4. Zaburzenia czynności tarczycy u chorych leczonych litem i chorych z grupy kontrolnej – podsumowanie

5.1.2. Przeciwciała przeciwarczycowe

5.1.2.1. Przeciwciała anty-TPO

5.1.2.2. Przeciwciała anty-TG

5.1.2.3. Przeciwciała anty-TSH-R

5.1.2.4. Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał w grupach.

5.1.3. Parametry badania ultrasonograficznego tarczycy

5.1.3.1. Objętość gruczołu tarczowego

5.1.3.2. Liczba zmian ogniskowych

5.1.4. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji tarczycy z jej morfologią u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

5.1.5. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z długością stosowania litu u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

5.2. Czynniki związane z funkcją i morfologią tarczycy w grupie badanej i kontrolnej

5.2.1. Czynniki demograficzno-kliniczne (płeć, wiek, długość choroby)

5.2.1.1. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od płci w obydwu grupach

5.2.1.2. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z wiekiem pacjentów w obydwu grupach

5.2.1.3. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z latami choroby w obydwu grupach

5.2.2. Wybrane parametry funkcji i morfologii tarczycy a obciążenie rodzinne chorobami tarczycy

5.2.3. Wybrane parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego a obciążenie rodzinne chorobami psychicznymi

- 5.2.3.1. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego schizofrenią
- 5.2.3.2. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu I (ChAD t. I)
- 5.2.3.3. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu II (ChAD t. II)
- 5.2.3.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu I/II (ChAD t. I/II)
- 5.2.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania chorób przewlekłych
 - 5.2.4.1. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania cukrzycy typu II
 - 5.2.4.2. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego
 - 5.2.4.3. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania choroby niedokrwiennej serca (ChNS)
 - 5.2.4.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania astmy
- 5.2.5. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od monoterapii litem i politerapii

6. OMÓWIENIE

- 6.1. Wpływ długotrwałego stosowania litu na poszczególne parametry oceny funkcji i morfologii tarczycy - porównanie z grupą pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nieotrzymujących litu oraz z wynikami z innych ośrodków

6.2. Najważniejsze czynniki mające wpływ na funkcję i morfologię tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową przyjmujących lit – porównanie z wynikami innych badań

6.2.1. Czas przyjmowania litu

6.2.2. Płeć żeńska

6.2.3. Wiek i długość choroby

6.2.4. Obciążenie dziedziczne chorobami tarczycy i chorobami psychicznymi

6.2.5. Obecność chorób somatycznych

6.2.6. Stosowanie innych leków psychotropowych

6.3. Atuty i ograniczenia dotyczące niniejszej pracy

7. PODSUMOWANIE

8. WNIOSKI

9. STRESZCZENIE

10. PIŚMIENNICTWO

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Informacja dla pacjenta otrzymującego węglan litu oraz formularz świadomej zgody na badanie

11.2. Informacja dla pacjenta, który nie otrzymywał węglanu litu oraz formularz świadomej zgody na badanie

11.3. Kwestionariusz dla pacjentów otrzymujących węglan litu

11.4. Kwestionariusz dla pacjentów nieotrzymujących węglanu litu

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY:

AbM - przeciwciała mikrosomalne

BACC - biopsja cienkoigłowa tarczycy

cAMP - cykliczny adenozynomonofosforan

ChNS - choroba niedokrwienna serca

ChAD - choroba afektywna dwubiegunowa

DM t. II - cukrzyca typu II

fT3 - wolna trijodotyronina

fT4 - wolna tyroksyna

tT4 - całkowita tyroksyna

oś PPT - oś przysadka -podwzgórze -tarczycy

przeciwciała anty-TG (AbTG) - przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie

przeciwciała anty-TPO - przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie

przeciwciała anty-TSH-R - przeciwciała przeciwko receptorowi TSH

PTH - parathormon

RCBD - choroba afektywna z szybką zmianą faz

TSH - hormon tyreotropowy

TRH - tyreoliberyna

PTH - parathormon

USG - badanie ultrasonograficzne

SPECT - spektroskopia rezonansu magnetycznego

CRP - białko C-reaktywne

1. ROLA LITU W LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

1.1. Lit jako prototyp leku normotymicznego

Lit, w języku greckim „lithos” czyli kamień, jest pierwiastkiem z grupy metali alkalicznych. Odkryty został przez Johanna Augusta Arfvedsona, który otrzymał lit z petalitu, minerału występującego na szwedzkiej wyspie Utö. Już w starożytności rzymski lekarz Soranus z Efezu zauważył terapeutyczne działanie wód alkalicznych w zaburzeniach nastroju. Później wykazano, że zawierają one dużo jonów litu. Moczan litu jako jeden z najlepiej rozpuszczalnych moczanów został w XIX wieku wprowadzony do leczenia dny i innych chorób reumatycznych przez Alfreda Garroda. W drugiej połowie XIX wieku duński lekarz Carl Georg Lange, współtwórca teorii emocji (teoria Jamesa-Langego), zaczął jako pierwszy stosować lit w leczeniu nawracających zaburzeń nastroju, bazując na twierdzeniu, że stany te wynikają z nieprawidłowości metabolizmu kwasu moczowego w tkance nerwowej, a lit rozpuszcza jego nadmiar [Rybakowski, 2008].

Psychiatra australijski John Cade w 1949 roku wykazał terapeutyczne działanie soli litu u chorych z zespołami maniakalnymi, co można uznać za początek ery współczesnej psychofarmakologii [Cade, 1949]. Uprzednio przeprowadził on eksperymenty, w których wykazał toksyczność moczu pacjentów w stanie maniakalnym dla świnek morskich. Podejrzał, że jej powodem jest nadmiar kwasu moczowego.

Jednym z najwybitniejszych współczesnych badaczy litu był duński psychiatra Mogens Schou (1918-2005), który przeprowadził pierwsze badanie litu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w stanach maniakalnych. [Schou i wsp., 1954], a także oznaczył jego stężenie. Był on również autorem ponad pięciuset publikacji dotyczących omawianego leku; wykazał, m.in., że lit nie ma negatywnego wpływu na działalność twórczą. Również jako pierwszy opisał jego działanie na gruczoł tarczowy i nerki.

Aktualnie lit jest uważany za jeden z najbardziej efektywnych leków w terapii

długoterminowej choroby afektywnej dwubiegunowej, zapobiega zarówno epizodom maniakalnym, jak i depresyjnym, a także zmniejsza ryzyko samobójstwa [Geddes i wsp., 2004; Cipriani i wsp., 2005; Müller-Oerlinghausen i wsp., 2010]. Lit ma również działanie przeciwdepresyjne w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej [Rybakowski i wsp., 1974], a potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej za pomocą litu jest jedną z najbardziej uznanych strategii augmentacyjnych [Rybakowski i Matkowski, 1992].

W odniesieniu do 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit istnieje możliwość całkowitego ustąpienia nawrotów choroby przy stosowaniu leku przez 10 lat i dłużej [Rybakowski i wsp.; 2001]. Pacjenci tacy zostali określani przez Paula Grofa terminem „Excellent Lithium Responders” [Grof, 1999]. Klinicznie charakteryzuje ich epizodyczny przebieg kliniczny, całkowita remisja, niska współchorobowość psychiatryczna oraz obciążenie rodzinne chorobą afektywną dwubiegunową. W badaniach przy użyciu skali TEMPS-A, dobry efekt profilaktyczny litu korelował dodatnio z temperamentem hipertymicznym, zaś negatywnie z cechami lęku, cyklotymii i depresji [Rybakowski i wsp., 2013]. Badania nad mechanizmami działania litu i neurobiologii zaburzeń dwubiegunowych doprowadziły do identyfikacji wielu potencjalnych genów, które związane są z odpowiedzią na lit [Hou i wsp., 2016].

Lit wykazuje także działanie immunomodulacyjne oraz przeciwwirusowe [Rybakowski, 2000]. Badacze brytyjscy stwierdzili, że lit hamuje replikację wirusa opryszczki HSV-1 oraz HSV-2 w komórkach nerek chomika [Skinner i wsp., 1980]. W badaniu przeprowadzonym na populacji pacjentów amerykańskich i polskich, w obydwu grupach pacjentów znacznie zmalała częstość występowania opryszczki wargowej u chorych będących na terapii litem, czego nie zaobserwowano podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych. Wśród pacjentów polskich u 13 z 28 pacjentów będących na terapii litem uzyskano całkowitą remisję opryszczki. Efekt ten nie był związany z długością terapii, ale korelował dodatnio ze stężeniem leku w surowicy krwi [Rybakowski i Amsterdam, 1991]. Wykazano również efekt przeciwwirusowy litu na przykładzie infekcji grypopodobnych [Amsterdam i wsp., 1996]. Działanie to polega między innymi na bezpośrednim hamowaniu replikacji DNA wirusa (Ziaie i wsp., 1994). Długotrwałe zażywanie litu zwiększa liczbę granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów T (CD 4) i B oraz komórek NK (natural killers). Taki efekt występuje zwłaszcza u chorych pobierających lit przynajmniej przez

dwa lata [Rybakowski i wsp., 1993]. Lit przyczynia się również do osłabienia aktywności białek ostrej fazy oraz zmniejszenia ich stężenia, zmniejszenia poziomu cytokin prozapalnych (interleukiny- 1, -6), oraz zwiększenia stężenia cytokin przeciwzapalnych (np. interleukiny- 10) [Rybakowski, 2000].

W ostatnich latach wykazano, że stosowanie litu wywiera działanie neuroprotekcyjne. Zostało to potwierdzone w badaniach obrazowych zarówno u osób z chorobą afektywną dwubiegunową jak i u osób zdrowych. Wykazano, że już po 4 tygodniach stosowania litu wzrasta objętość istoty szarej w korze przedczołowej w zakręcie obręczy u osób zdrowych, jak również z chorobą afektywną dwubiegunową u osób stosujących ten lek [Bearden i wsp., 2007; Monkul i wsp., 2007; Moore i wsp., 2009]. W innych badaniach obrazowych u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową stwierdzono również wzrost objętości hipokampa już po 8 tygodniach leczenia litem, który był niezależny od efektu terapeutycznego i proporcjonalny do długości stosowania leku [Yucel i wsp.; 2007, 2008; Bearden i wsp., 2008; Hajek i wsp., 2014].

Istnieją również doniesienia na temat mniejszej częstotliwości występowania otępienia typu alzheimerskiego u osób długotrwale otrzymujących lit [Kessing i wsp., 2010; Matsunaga i wsp. 2015; Rybakowski, 2016].

1.2. Farmakokinetyka litu

Lit jest wchłaniany całkowicie po 6-8 godzinach od przyjęcia doustnego. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na jego absorpcję. Poprzez krew lit jest rozprowadzany w organizmie. Większość litu wchodzi do przestrzeni międzykomórkowej. Pomiar przyżyciowy stężenia litu w tkance mózgowej za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazał, że stężenie jest w niej niższe niż w surowicy krwi oraz że okres półtrwania litu jest dłuższy w tkance mózgowej niż we krwi. Jakkolwiek różnice w stężeniach między w/w tkankami są niewielkie.

Większość litu jest eliminowana przez nerki, inne drogi eliminacji takie jak pot czy kał są

klinicznie nieistotne. Lit nie wiąże się z białkami osocza krwi, jego eliminacja zależy od filtracji kłębuszkowej i koreluje z klirensiem kreatyniny. Klinicznie istotny jest spadek eliminacji litu wraz z wiekiem. Średni czas eliminacji wynosi 18-24 godzin u młodych zdrowych osób, w porównaniu do 36 godzin u osób starszych. Trzeba również brać pod uwagę fakt, iż osoby starsze często z powodu chorób współistniejących pobierają różne leki, które również mogą wpływać na farmakokinetykę litu. Wymaga to dokładniejszego monitorowania stężenia litu.

Diuretyki działające na kanalik dystalny (takie jak hydrochlorotiazyd, spironolakton, tiamteren) wpływają na wzrost poziomu litu w surowicy, podczas gdy te działające na kanalik proksymalny (jak np. furosemid) mogą go zmniejszać. Inne powszechnie stosowane leki, które hamują aktywność konwertazy angiotensyny, także wpływają na wzrost stężenia litu w surowicy poprzez zmniejszenie jego klirensu.

Podczas stosowania litu należy monitorować jego stężenie w surowicy krwi. W celu profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej poziom litu winien mieścić się w zakresie 0,5-0,8 mmol/l. Wyższe stężenia są wskazane w leczeniu zespołów maniakałnych lub mieszanych. Stężenie wyższe niż 1,2 mmol/l jest toksyczne dla organizmu.

1.3. Objawy uboczne związane ze stosowaniem litu

Stosowanie litu może być związane z pojawieniem się działań niepożądanych. Niektóre z nich mogą się nawet przyczyniać do zaprzestania stosowania litu przez chorego. Objawami, które występują najczęściej w początkowym okresie od włączenia leczenia są: objawy żołądkowo-jelitowe - biegunka, nudności, wymioty, uczucie suchości w ustach, poliuria, polidypsja, ataksja, drżenie rąk, przyrost wagi, pogorszenie funkcji poznawczych, obniżenie sprawności seksualnej. Nasilenie niektórych z w/w objawów takich jak drżenia rąk, mogą zmniejszyć się po latach leczenia, bądź też ulec nasileniu wskutek dodatkowych czynników, jakimi w tym przypadku mogą być lęk, wiek, kofeina, alkohol, niektóre leki przeciwdepresyjne czy też idiopatyczne drżenie występujące w rodzinie. Drżenie rąk występuje u ok. 1/4 pacjentów stosujących lit [Gelenberg i

Jefferson; 1995]. Celem zmniejszenia nasilenia drżenia stosuje się leki beta-adrenolityczne, a w razie braku ich skuteczności primidon lub benzodiazepiny i witaminę B6 [Miodownik i wsp., 2002].

Polidypsja i poliuria są jednymi z najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych podczas terapii litem i w leczeniu długoterminowym zgłasza je ok. 70% pacjentów. Objawy te mogą pojawić się już po kilku tygodniach terapii litem i związane są ze zmniejszeniem zdolności zagęszczania moczu przez nerki [Schou i Vestergaard, 1988]. Niektórzy badacze sugerują, że podawanie litu raz dziennie może prowadzić do zmniejszenia nasilenia w/w objawów [Schou i wsp., 1982; Bowen i wsp., 1991].

Przyrost masy ciała podczas terapii litem może być jedną z głównych przyczyn odstawienia leku. Mechanizm przyrostu masy ciała dotychczas nie został wyjaśniony. Najbardziej prawdopodobną i najczęstszą przyczyną jest spowolnienie procesów metabolicznych. U niektórych pacjentów może być to związane z nierozpoznaną niedoczynnością tarczycy i obrzękiem lub też picciem znacznej ilości płynów wysokokalorycznych na skutek polidypsji. Vestergaard i wsp. [1980] stwierdzili przyrost masy ciała o 10 kg i więcej u 20% z badanej grupy chorych stosujących lit. W innych badaniach stwierdzono roczny przyrost masy ciała o 4,2-8% masy wyjściowej [Chengappa i wsp., 2002; Calabrese i wsp., 2003]. Największy przyrost masy ciała następuje jednak w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia.

Niektórzy pacjenci zgłaszają obniżenie funkcji poznawczych, w tym najczęściej spowolnienie myślenia. Może to być jednak związane również z samą chorobą afektywną dwubiegunową, gdyż obniżenie sprawności intelektualnej jest charakterystyczne nie tylko w czasie depresji, ale również może występować w okresie eutymii [Bourne i wsp., 2013].

Wśród pacjentów stosujących lit ok. 1/3 zgłasza obniżenie sprawności seksualnej. Trzeba jednak pamiętać, że może to być również związane z przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej lub też stosowaniem innych leków. Badania dowodzą, że aspiryna w dawce 240 mg/d jest skuteczna we wszystkich rodzajach dysfunkcji seksualnych wywołanych litem [Saroukhani i wsp., 2013]. Innym skutecznym lekiem mogą być inhibitory 5-fosfodiesterazy, szczególnie w przypadku problemów w fazie podniecenia. Są również doniesienia dotyczące

występowania, a także zaostrzenia trądziku oraz łuszczycy w ciągu stosowania litu. W przypadku łuszczycy o umiarkowanym i ciężkim przebiegu stosowanie litu jest niewskazane.

W perspektywie długoterminowej mogą się pojawić objawy uboczne dotyczące uszkodzenia trzech narządów: nerek, tarczycy oraz gruczołów przytarczycowych. 67-90% pacjentów stosujących lit zgłasza przynajmniej jeden objaw niepożądany [Johnston i wsp., 1979; Bone i wsp. 1980; Vestergaard i wsp., 1980].

Lit jest eliminowany niemalże wyłącznie przez nerki, a klirens litu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Długoterminowe stosowanie litu może prowadzić do powstania niewydolności nerek i dotyczy to ok. 20% pacjentów leczonych litem [Lepkifker i wsp. 2004]. Na podstawie badań biopsyjnych wykonanych u pacjentów z nefropatią związaną z podawaniem litu wykazano cechy przewlekłej nefropatii śródmiąższowej, obecność torbieli w części korowej i rdzeniowej oraz znaczną częstość globalnego i ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Na poziomie laboratoryjnym nefropatia objawia się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy oraz nieznacznym zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate - GFR) [Rybakowski i wsp., 2012]. Do czynników ryzyka związanych z występowaniem nefropatii należy zaliczyć przede wszystkim długość stosowania litu, starszy wiek, obecność epizodów zatrucia litem, jak również współistniejące choroby, takie jak nadciśnienie, cukrzyca, nadczynność przytarczyc oraz podwyższone stężenia kwasu moczowego. W badaniu z 2016 r. wykazano, że lit jest związany z większym ryzykiem wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek w porównaniu do innych leków normotymicznych takich jak: kwetiapina, olanzapina czy kwas walproinowy [Hayes i wsp., 2016].

U pacjentów na terapii litowej może wystąpić hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc. Wykazane zostało, że lit zwiększa absorpcję wapnia w nerkach oraz stymuluje uwalnianie parathormonu (PTH), a zatem wzrasta uwalnianie PTH w odpowiedzi na wapń. Abramowicz i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 90 pacjentach z ChAD w wieku 60 ± 10 lat otrzymujących lit długoterminowo i 30 pacjentach w wieku 56 ± 12 lat, którzy nigdy nie otrzymywali litu wykazali znacząco wyższe średnie stężenia wapnia w surowicy u pacjentów stosujących lit w porównaniu z grupą kontrolną, a hiperkalcemię stwierdzono u 10% pacjentów z grupy badanej. Nadczynność przytarczyc stwierdzono u 3 z 9 pacjentów leczonych litem z hiperkalcemią [Abramowicz i wsp.,

2014]. Wyniki badania są potwierdzeniem tego, że zarówno stężenie wapnia jak i poziom PTH w surowicy krwi u pacjentów leczonych długoterminowo litem powinien być okresowo kontrolowany. Jeśli wystąpi nadczynność przytarczyc jedyną z możliwości terapii jest zabieg chirurgiczny [McKnight i wsp., 2012; Shine i wsp., 2015].

2. WPŁYW LITU NA GRUCZOŁ TARCZOWY W CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

2.1. Czynność gruczołu tarczowego i osi podwzgórze–przysadka–tarczyca (PPT) w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Tarczyca jest gruczołem endokrynnym zbudowanym z komórek gruczołowych spoczywających na błonie podstawnej i wypełnionych przejrzystą masą koloidalną, zawierającą tyreoglobulinę - glikoproteinę obfitującą w tyrozinę i stanowiącą magazyn hormonów gruczołu tarczowego: tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3). Aktywne hormony gruczołu tarczowego są jodowanymi pochodnymi tyrozyny. Ich biosynteza jest ściśle związana z wytwarzaniem tyreoglobuliny.

Już 45 lat temu Rybakowski i Sowiński (1973) w liście do czasopisma Lancet donosili o zaburzeniach czynności tarczycy w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. Także inni autorzy opisywali często występujące w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykładniki jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy, jak również podniesione stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych [Kupka i wsp., 2002; Ezzaher i wsp., 2009]. Niedoczynność jawną można stwierdzić, gdy w wynikach badań laboratoryjnych mamy podwyższone wartości tyreotropiny (thyrotropin stimulating hormon - TSH) oraz obniżone wartości tyroksyny wolnej (fT4). Z niedoczynnością subkliniczną mamy do czynienia, gdy w

wynikach badań TSH znajduje się w granicach normy, natomiast obniżone jest stężenie fT4 [Valle i wsp., 1999; Ezzaher i wsp. 2011].

U 25-30% pacjentów zarówno z chorobą afektywną jednobiegunową, jak i ChAD, w okresie nasilenia objawów choroby obserwuje się osłabione odpowiedzi przysadki w postaci zmniejszonego wydzielania TSH po dożylnym podaniu tyreoliberyny (thyrotropin releasing hormone – TRH) [Loosen i wsp., 1985; Linkowski i wsp., 1981]. Larsen i wsp. [2004] stwierdzili ujemną korelację między nasileniem objawów zarówno maniakalnych jak i depresyjnych, a osłabieniem odpowiedzi TSH na TRH. Osłabienie odpowiedzi na TRH występuje także u 25-30% pacjentów z ChAD [Loosen i wsp., 1985], i jest ono bardziej powszechne wśród pacjentów z chorobą dwubiegunową z epizodem manii, depresją w przebiegu ChAD oraz u osób z przebiegiem z szybką zmianą faz (rapid cycling bipolar disorder - RCBD) [Linkowski i wsp., 1981; Sack i wsp., 1988]. Z drugiej strony, u wielu pacjentów z chorobą dwubiegunową mogą występować nadmierne odpowiedzi TSH na TRH [Larsen i wsp., 2004]. To często wiąże się z podwyższonym podstawowym poziomem TSH w surowicy - około 20% pacjentów ma wartości powyżej górnej granicy normy [Kirkegaard i Faber, 1998].

Niezależnie od kontrowersji na temat charakteru i zakresu zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-tarczyca (PPT) w chorobie afektywnej dwubiegunowej, istnieją dowody, że nawet niewielkie zaburzenia czynności tarczycy odgrywają rolę w jej przebiegu klinicznym i leczeniu. U pacjentów z depresją w przebiegu ChAD stosunkowo wysoki poziom wolnego T4 wiązał się z szybszym działaniem leków przeciwdepresyjnych i krótszym czasem hospitalizacji [Aronson i wsp., 1996; Baethge i wsp., 2005], podczas gdy niższe wartości wolnej T4 i wyższe stężenia TSH były istotnie związane z gorszą odpowiedzią w początkowej fazie leczenia [Cole i wsp., 2002].

Podobny związek wykazano również między poziomami T3 i T4 i wynikami krótkoterminowego leczenia manii [Lee i wsp., 2000]. Wśród pacjentów z epizodem maniakalnym krótko po hospitalizacji można zauważyć przemijający wzrost poziomu tyroksyny całkowitej (tT4) lub wolnej tyroksyny (fT4) [Mason i wsp., 1989; Joyce, 1991, Sack i wsp., 1988]. Poziomy te stopniowo normalizują się wraz z osiągnięciem stanu eutymii u chorego. Podwyższone stężenia T4 w czasie hospitalizacji korelują dodatnio z ciężkością objawów, a szybkość ich spadku jest związana z lepszym wynikiem leczenia [Sack i wsp., 1988; Joyce, 1991; Southwick i wsp., 1989].

Zjawisko to nie jest specyficzne tylko dla epizodów maniakalnych. Przemijające łagodne zwiększenie stężenia fT4 i tT4 są również odnotowywane u pacjentów psychiatrycznych przyjmowanych do szpitala w trybie pilnym, w tym również u osób z depresją. Oznacza to, że takie wahania hormonów mogą być nieswoistym efektem działania stresu podczas hospitalizacji [Roca i wsp., 1990].

Od wielu lat hormony tarczycy stosowane są również dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w lekoopornej depresji w przebiegu zarówno choroby afektywnej jednolitej i dwubiegunowej. Wyniki badań, w których hormonem dodawanym była trijodotyronina (T3) w dawkach 25-50 µg/d wskazują na istotną skuteczność takiego postępowania [Altshuler i wsp., 2001]. W badaniu wykonanym w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu wykazano korzystne działanie lewotyrosyny (w dawce 100 µg/dobę) jako metody augmentacji serotoninowych leków przeciwdepresyjnych w grupie kobiet, również u pacjentek u których wyjściowa czynność osi PPT była w granicach normy [Łojko i Rybakowski, 2007]. Na uwagę zasługuje również stosowanie megadawek tyrosyny (do 400 µg/dobę) w depresji lekoopornej oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz [Bauer i Whybrow, 1990; Spaulding i wsp., 1972].

Zaburzenie funkcji tarczycy i osi PPT może mieć również związek z pojawianiem się przeciwciał przeciwarczycowych. Bocchetta i wsp. [2016] opisali szereg przypadków związanych z współwystępowaniem przeciwciał przeciwarczycowych i zaburzeń nastroju, w tym szczególnie RCBD, stanów mieszanych i depresyjnych w przebiegu ChAD. Jako pierwsi hipotezę, że występowanie przeciwciał przeciwarczycowych może być związane z ChAD wysnuli Gold i wsp. w 1982 r. Zaobserwowali oni przeciwciała przeciwarczycowe u 60% chorych przyjętych do szpitala z objawami depresji i niedoczynnością tarczycy. Kilkanaście lat później holenderscy badacze przeprowadzili badanie na dużej grupie pacjentów (n=3756), którzy byli hospitalizowani na oddziale psychiatrycznym. Wykryli oni przeciwciała przeciwarczycowe anty-TPO w surowicy krwi 2-3 tygodnie po hospitalizacji u 10% chorych, a w podgrupie osób po 55 rż. u 13,5% chorych. U 44% pacjentów z dodatnimi przeciwciałami zdiagnozowano ChAD, natomiast u osób z wynikami w zakresie normy – diagnozę tą postawiono u 25% [Oomen i wsp., 1996]. Kupka i wsp. w badaniu obejmującym 226 pacjentów z ChAD i 252 zdrowych osób z grupy kontrolnej

dobrych pod względem płci i wieku oraz 3190 pacjentów psychiatrycznych z innym rozpoznaniem stwierdzili, że pacjenci z dodatnimi przeciwciałami stanowili 28% chorych z diagnozą ChAD, czyli stosunkowo więcej niż w grupie pacjentów psychiatrycznych z innym rozpoznaniem psychiatrycznym (3-18%) oraz osób zdrowych (10,2%) [Kupka i wsp., 2002].

U pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi w badaniu SPECT mózgu uwidoczono asymetrię perfuzji korowej między płacami czołowymi, nawet jeśli nie mieli oni żadnych objawów. W niektórych przypadkach wykryto przeciwciała przeciwtarczycowe w płynie mózgowo-rdzeniowym [Ferracci i wsp., 2003; Wakai i wsp., 2004]. Nie są to jednak wystarczające dowody na związek ich występowania z zaburzeniami nastroju. Podsumowując, nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi PPT mogą mieć istotny wpływ na leczenie ChAD, nawet jeśli poziomy hormonów mieszczą się w granicach normy. Może mieć to negatywny wpływ na skuteczność profilaktyczną litu, zwłaszcza w odniesieniu do objawów depresyjnych [Frye i wsp., 2009; Sack i wsp., 1988].

2.2. Działanie litu na gruczoł tarczowy oraz oś podwzgórze–przysadka–tarczyca

Lit jest gromadzony w tarczycy w stężeniu 3 do 4 razy większym niż w osoczu poprzez transport aktywny Na/J wbrew gradientowi stężeń [Berens i wsp., 1970; Eskandari i wsp., 1997]. Lit może działać hamująco na szlak cAMP [Mori i wsp., 1989, Urabe i wsp., 1991], na poziomie syntezy hormonów i ich uwalniania [Spaulding i wsp., 1972]. Natomiast droga Wnt/beta-kateniny zapewnia alternatywny szlak w regulacji proliferacji komórek tarczycy. Hamując kinazę syntazy glikogenu-3beta (GSK3-3 β), enzymu, który rozkłada beta-kateniny. Lit może powodować aktywację tego układu sygnałowego.

Lit zmniejsza także jodochwytność tarczycy i zaburza syntezę jodotyrozyny przez osłabienie jodowania tyrozyny. W wyniku stosowania litu dochodzi do zmniejszenia produkcji i hamowania uwalniania hormonów tarczycy, co powoduje zwiększenie stężenia TSH – czynnika pobudzającego wzrost tarczycy oraz nadmierną odpowiedź TSH na stymulację za pomocą TRH.

Terapia litem jest związana ze zmniejszeniem aktywności 5'dejodynazy typu I, co powoduje obniżoną dejodynację w wątrobie i zmniejszony klirens wolnej tyroksyny (T4) w surowicy krwi. Podawanie szczurom litu przez 14 dni pokazało zaburzenie międzykomórkowego metabolizmu u szczurów przez wzrost aktywności dejodynazy typu II (powodującej dejodynację T4 do T3 oraz rT3 do nieaktywnej formy 3'3'T2) oraz spadek aktywności dejodynazy typu III (zmieniającej T4 w rT3 oraz T3 do 3'3'T2) odpowiednio w korze czołowej oraz hipokampie [Baumgartner i wsp., 1994, Baumgartner i wsp., 1997]. Jednak w późniejszych eksperymentach na zwierzętach zauważono, że aktywność 5'dejodynazy II i stężenie hormonów tarczycy w płynie mózgowo-rdzeniowym są bardzo wrażliwe i zależne od wielu innych czynników (np. badanego regionu mózgu i pory dnia), które powodują zmiany w aktywności neuronalnej [Eravci i wsp., 2000]. Wykazano również, że lit zmniejsza aktywność dejodynazy typu II oraz zmienia strukturę tyreoglobuliny wpływając w ten sposób na jej funkcję, co przyczynia się do nieprawidłowego sprzęgania jodotyrozyny [Lazarus i wsp., 2009]. Z drugiej strony lit może prowadzić do wzrostu wychwytu jodu, gdy dojdzie do wzrostu wydzielania TSH wskutek wywołanej przez lit niedoczynności tarczycy [Giusti i wsp., 2012]. Lit wpływa również na komórkową i humoralną reakcję immunologiczną, czego wynikiem mogą być zaburzenia w produkcji przeciwciał przeciwtarczycowych [Livingstone i wsp., 2006].

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że lit gromadzi się zarówno w przysadce jak i w podwzgórzcu [Pfeifer i wsp., 1976], wskutek czego może zmieniać metabolizm tych tkanek. Wykazano również, że lit wpływa na aktywność i wiązanie hormonów tarczycy z receptorami w mózgu oraz reguluje ekspresję genów dla receptorów hormonów tarczycy [Hahn i wsp., 1999]. Lit zwiększa wiązanie jądrowe T3 w mózgu szczurów. To z kolei in vitro na koloniach komórkowych pochodzenia przysadkowego reguluje ekspresję genów receptorów tarczycy podobnie jak ma to miejsce w warunkach in vivo [Hahn i wsp., 1999], jak również wpływa na dostępność w cytoplazmie T4 [Constantiou i wsp., 2004]. Wykazano również, że poziomy T3 pozostają podwyższone w synaptosomach ciał migdałowatych szczurów leczonych litem przez 14 dni, podobnie jak po leczeniu karbamazepiną przez taki sam okres czasu i stosowaniu deprywacji snu [Pinna i wsp., 2003].

Terapia litem u pacjentów psychiatrycznych prowadziła do nadmiernej odpowiedzi TSH na TRH co najmniej u 49% pacjentów otrzymujących lit przez okres sześciu miesięcy. Ok. 10%

pacjentów wyjściowo bez zaburzeń funkcji tarczycy, poddanych badaniu miało podwyższony podstawowy TSH [Lazarus i wsp., 1981]. W badaniach przeprowadzonych na 12-stu chorych znaczny wzrost podstawowego TSH został stwierdzony w 82% przypadków, a wzrost TSH po stymulacji TRH u 11 chorych po roku terapii litem. Zaburzenie osi podwzgórze-przysadka było czasowe w większości przypadków, co sugeruje, że oś ta dostosowuje się do nowego „stanu” podczas terapii litem [Lombardi i wsp., 1993]. U pacjentów z ChAD z przebiegiem rapid cycling utajona niedoczynność osi PPT po prowokacji litem może wystąpić nawet w krótszym czasie (4 tygodnie), co udowodniono porównując grupę 20-stu pacjentów o takim przebiegu choroby z grupą 20-stu zdrowych osób [Gyulai i wsp., 2003]. Wydaje się, że u pacjentów z ChAD, leczenie litem raczej pogarsza już wcześniej istniejącą dysfunkcję PPT niż faktycznie powoduje niedoczynność tarczycy [Bocchetta i Loviselli, 2006]. Dodatkowo Frye i wsp. stwierdzili, że niższe średnie stężenie fT4 było związane z większą liczbą epizodów afektywnych oraz większym nasileniem depresji w ciągu pierwszego roku leczenia litem. Analiza retrospektywna z 2009 r. wykazała, że u pacjentów leczonych litem, którzy wymagali interwencji podczas epizodu depresyjnego znacznie wzrósł średni poziom TSH, w porównaniu do pacjentów leczonych litem, którzy nie wymagali interwencji z powodu epizodu depresji [Frye i wsp., 2009].

Stan osi PPT może mieć związek ze skutecznością litu u pacjentów z ChAD. Wyższe stężenie T3 predysponowało do większego prawdopodobieństwa nawrotu depresji w ciągu pierwszych kilku lat leczenia [Baumgartner i wsp., 1995], natomiast niższe stężenie fT4 było związane z większą liczbą epizodów afektywnych oraz większym nasileniem depresji w ciągu pierwszego roku leczenia litem [Frye i wsp., 1999]. Ostatnio Frye i wsp. [2009] wykazali, że u pacjentów leczonych litem, którzy wymagali interwencji podczas epizodu depresyjnego znacznie wzrósł średni poziom TSH, w porównaniu do pacjentów leczonych litem, którzy nie wymagali interwencji z powodu epizodu depresji. U 28 pacjentów otrzymujących lit przez okres 4-23 lat, wartości TSH mierzonego 4-krotnie w okresie 12-stu miesięcy, były w granicach normy i tylko wartości rT3 były podwyższone. Skuteczność profilaktyki litem była znacząco skorelowana z poziomem T3 w surowicy, co prawdopodobnie wiąże się z interakcją z metabolizmem hormonów tarczycy w mózgu [Baumgartner i wsp., 1995].

Różnorodne mechanizmy działania litu na czynność tarczycy i oś PPT mogą być związane

z efektami klinicznymi występującymi w trakcie długotrwałego stosowania leku u pacjentów z ChAD, takimi jak wole, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zaburzenia immunologiczne oraz zmiany strukturalne tego gruczołu.

2.3. Wole związane ze stosowaniem litu

Wole jest najczęstszym klinicznym powikłaniem dotyczącym tarczycy związanym z długotrwałym stosowaniem litu. Równo pół wieku temu Schou i wsp. [1968] po raz pierwszy opisali wole u 12 z 330 pacjentów otrzymujących lit przez okres od pięciu miesięcy do 2 lat. Oszacowana częstość występowania wola u osób na terapii litowej wynosiła 3,6%, a roczna zapadalność 4% w porównaniu do 1% u osób w populacji ogólnej Kopenhagi. Od tego czasu zjawisko to opisuje się w wielu pracach dotyczących długotrwałego stosowania litu, a w doniesieniach podawane są różne wartości częstości jego występowania, co wyjaśnia się różnicami w dostępności jodu w środowisku, długością stosowania litu oraz zastosowanych technik diagnostycznych. Wole oceniane badaniem palpacyjnym może rozwinąć się w ciągu zaledwie kilku tygodni, może też wystąpić dopiero po latach. Jako wole traktuje się tarczycę, której objętość wynosi więcej niż 20 ml dla kobiet i 25 ml dla mężczyzn [Gutekunst i wsp., 1988; Bauer i wsp., 2007]. Główną zmianą histologiczną jest wyraźny pleomorfizm komórek epitelialnych i zaznaczone zmiany w jądrach komórkowych [Fauerholdt i Vendsborg, 1981]. Do głównych czynników predysponujących do rozwoju wola zalicza się: niedobór jodu, płęć żeńską, predyspozycję genetyczną, otyłość, oddziaływanie substancji wolotwórczych (tiocyjanki, nadchlorany, azotany, disulfidy, flawonoidy, glikozynolany, glikozydy cyjanogenne, leki: węglan litu, barbiturany, fenytoina, diuretyki, aminoglutetimid i tyreostatyki), ekspozycję na promieniowanie jonizujące, jak również palenie tytoniu [Kochman i Jastrzębska, 2014].

W artykule opublikowanym niemal cztery dekady temu Mannisto [1980] stwierdził, że częstość występowania wola w grupie 1257 pacjentów otrzymujących lit wynosiła 5,6%. W innych doniesieniach z lat 1980-tych ogólna częstość występowania wola w grupie 876 pacjentów poddanych terapii litem była zbliżona i wynosiła 6,1% [Wolff, 1978]. W roku 1990 duńscy badacze

na grupie 100 pacjentów z ChAD wykazali, że wole występuje u 44% leczonych litem przez 1-5 lat i u 50% leczonych przez więcej niż 10 lat w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej osób z ChAD nieotrzymujących litu. U 4% pacjentów leczonych przez 1-5 lat i u 21% leczonych przez ponad 10 lat wykazano cechy subklinicznej lub klinicznej niedoczynności tarczycy [Perrild i wsp., 1990].

Bocchetta i wsp. [1991] oceniali funkcję tarczycy w grupie 150 pacjentów ambulatoryjnych leczonych litem przez różny okres czasu. Widoczne lub wyczuwalne wole wykryto u 51% pacjentów, nie znajdując wyraźnej korelacji z czasem leczenia. Po dalszych 10 latach obserwacji tej grupy pacjentów stwierdzili, że roczny przyrost częstości wola wynosił średnio 2,1% pacjentów na rok [Bocchetta i wsp., 2001]. W analizie podłużnej innych włoskich badaczy podczas 12-miesięcznej obserwacji wole zostało zdiagnozowane u 50% osób leczonych litem, w porównaniu do 17% pacjentów nieleczonych litem [Lombardi i wsp., 1993]. Loviselli i wsp. [1997] poddali analizie 23 pacjentów leczonych litem bez odchyień w badaniach laboratoryjnych przed rozpoczęciem terapii. Na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego przed rozpoczęciem pobierania litu pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup: z obrazem bez odchyień oraz z niewielkimi odchyleniami w badaniu USG. W obydwu grupach zaobserwowano nieistotny statystycznie przyrost objętości gruczołu tarczowego podczas rocznej obserwacji.

W badaniach wykonanych na początku XXI wieku częstość występowania wola u chorych otrzymujących lit wynosiła między 30-59%. Özpoyraz i wsp. [2002] opublikowali dane z badania przeprowadzonego w Turcji, według których 59% spośród 49 pacjentów leczonych litem przez przynajmniej 6 miesięcy miało wole, w porównaniu z 15% nieleczonych, dobranych pod względem wieku i płci. W tym samym roku opublikowali swoje doniesienia Schiemann i Hengst [2002]. W ich badaniu uczestniczyło 20 chorych z ChAD otrzymujących lit przez 6 miesięcy i 20 zdrowych osób z grupy kontrolnej niepobierających leków, dobranych pod względem płci i wieku. Objętość tarczycy wyraźnie zwiększyła się u pacjentów leczonych litem ($16,9 \pm 11,9$ ml) w porównaniu do grupy kontrolnej ($11,4 \pm 4,5$ ml, $p < 0,05$). Wole stwierdzono u 6 pacjentów z grupy badanej i jednego z grupy kontrolnej (30% vs. 5%). Cayköylü i wsp. [2002] dokonali oceny funkcji tarczycy u 42 osób stosujących lit. Wole zostało wykryte u 16 osób (38,1%).

Analiza badaczy niemieckich pokazuje wyniki zbliżone do danych, jakie przedstawili

Bocchetta i wsp. [2001] – u 55% pacjentów z grupy badanej stwierdzili wzrost objętości tarczycy w porównaniu do 19,8% osób zdrowych z grupy kontrolnej, dobranej pod względem wieku i płci. Badania kliniczne i badanie palpacyjne wykryło patologię gruczołu tarczowego tylko u połowy z tych osób. Wykryto też istotny związek między całkowitą wielkością tarczycy i większym stężeniem litu w surowicy, jak i wyższym stężeniem TSH w surowicy krwi, natomiast nie znaleziono istotnej zależności między długością stosowania litu, a objętością gruczołu tarczowego [Bauer i wsp., 2007].

Özsoy i wsp. [2010] sugerują, że zmiany gruczołu tarczowego są częściowo związane z samą chorobą i pogłębiają się podczas terapii litem. Donoszą oni, że zwiększona objętość gruczołu tarczowego oraz obniżone stężenie fT4 występuje zarówno wśród pacjentów poddanych terapii litowej, jak i u tych, którzy nie otrzymują litu, w porównaniu do grupy kontrolnej składającej się z osób zdrowych. Do badania włączono 14 pacjentów z ChAD nieleczonych litem, 13 pacjentów długotrwale stosujących lit i 12 zdrowych osób do grupy kontrolnej. U pacjentów leczonych długotrwale litem zaobserwowano częściej powiększenie tarczycy niż u nieleczonych. Wole zostało stwierdzone przy użyciu USG w przypadku 4 pacjentów długotrwale leczonych litem, jednego z ChAD, który nie stosował litu, i żadnego z kontroli. Analiza ta wskazuje, że lit może indukować wzrost tarczycy i jej niedoczynność w okresie 6-9 m-cy, ale u żadnego z pacjentów nie stwierdzono wola, ani nie wykryto znaczącej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Nie stwierdzono również różnic między mężczyznami a kobietami. Całkowita objętość gruczołu tarczowego w badaniu ultrasonograficznym była większa po terapii litem.

Istnieją dwie teorie, które tłumaczą powstawanie wola podczas terapii litem. Pierwsza mówi, że początkowe zahamowanie syntezy i uwalniania hormonów tarczycy poprzez lit skutkuje wzrostem stężenia TSH, co prowadzi do powiększenia gruczołu. Innym proponowanym mechanizmem wyjaśniającym proliferację tyreocytów u pacjentów leczonych litem jest aktywacja przez ten jon kinazy tyrozyny oraz wpływ litu na sygnalizację wewnątrzkomorkową związaną z cyklazą adenylogową i szlakiem Wnt/beta-katenina [Lazarus, 2009]. Wole może rozwinąć się w ciągu tygodni od początku terapii litem, ale może też pojawić się po miesiącach lub latach. U kobiet tarczyca zwykle znacznie wzrasta po 28 dniach od rozpoczęcia stosowania litu, natomiast nie zaobserwowano w tym czasie istotnych zmian u mężczyzn. Wskazuje to na różną podatność na

zmiany stężenia TSH u kobiet i mężczyzn [Mannisto, 1980; Perrild i wsp., 1984; Bauer i wsp., 2007].

Jeśli istnieją jakieś cechy wola guzkowego lub też nieregularny kształt, diagnostyka powinna zostać pogłębiona, gdyż zmiany te mogą mieć zupełnie inną etiologię [Lazarus, 2009]. Powiększenie tarczycy może mieć również charakter ektopowy, jak w przypadku powiększenia języczka tarczycy opisanego przez Talwara i wsp. [2008].

Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu palenia tytoniu na objętość tarczycy. Perrild i wsp. [1990] wykazali, że palenie wpłynęło znacząco na wzrost objętości tarczycy i występowanie wola. Do przeciwnych wniosków doszli Özsoy i wsp. [2010], którzy nie znaleźli znaczącej różnicy w wielkości gruczołu tarczowego u osób palących i niepalących.

Pacjenci z wolem występującym w trakcie stosowania litu powinni być traktowani w sposób podobny, jak pozostali chorzy z wolem [Talwar i wsp., 2008]. Są doniesienia, że lewotyroksyna może chronić przed rozwojem wola, wydaje się więc sensowne podawanie tego leku pacjentom ze znacznym powiększeniem tarczycy, szczególnie jeśli jest to związane z objawami uciskowymi w obrębie szyi. Sytuacja taka jest jednak rzadka wśród pacjentów leczonych litem. Bauer i wsp. [2007] stwierdzili, że różnica objętości tarczycy pomiędzy grupą osób pobierających lewotyroksynę i niepobierających tego hormonu nie była istotna statystycznie. W podgrupie pacjentów na licie pobierających lewotyroksynę częstość występowania wola wynosiła nadal 37% w porównaniu do 69% u osób jej niestosujących. Autorzy twierdzą jednak, że jeśli badania wskazują na to, że wielkość tarczycy przekracza normę, należy rozważyć wprowadzenie lewotyroksyny.

Hegedüs i wsp. [2003] zalecają leczenie wola w celu zapobiegania rozwojowi zmian ogniskowych i regionów autonomicznych, natomiast niektórzy proponują profilaktykę lewotyroksyną u wszystkich chorych leczonych litem, jeśli pochodzą oni z terenów ubogich w jod [Martino i wsp., 1982]. Ich sugestia opiera się na stwierdzeniu występowania wola u 87% chorych leczonych litem w rejonach, gdzie generalna częstość występowania wola mieściła się w zakresie 20-30%. Suplementacja powinna być prowadzona pod ścisłą kontrolą z uwagi na możliwość wystąpienia powikłania w postaci tyreotoksykozy [Lazarus, 1998]. Wskazana jest coroczna ocena

ultrasonograficzna, a przy włączaniu leczenia powinna być wzięta pod uwagę nie tylko wielkość gruczołu tarczowego, ale także obecność dodatkowych czynników, takich jak region endemiczny, wiek pacjentów, problemy sercowo-naczyniowe, osteoporoza, jak też akceptacja polifarmakoterapii przez pacjenta [Bauer i wsp., 2007; Bocchetta i Loviselli, 2006]. Przy leczeniu substytucyjnym lewotyroksyną, jej dawka powinna być taka, żeby wydzielanie TSH nie było całkowicie zahamowane, a stężenia fT3 i fT4 (zwłaszcza fT3) były utrzymane w granicach normy. Dopuszcza się, by stężenie T4 wykraczało okresowo poza granice normy. Terapia lewotyroksyną nie przynosi efektu u chorych z wolem o długim czasie trwania, ponieważ dochodzi u nich do zmian zwłóknieniowych. Jeśli taka terapia nie pomaga zredukować wielkości wola lub przeważają objawy uciskowe powinien zostać wykonany zabieg chirurgiczny [Lazarus, 2009].

Warto jednak zwrócić uwagę, że niektórzy autorzy sugerują, że wzrost objętość gruczołu tarczowego powstający na skutek stosowania litu jest odwracalny i objętość gruczołu może ulec zmniejszeniu po zaprzestaniu terapii litem [Bocchetta i wsp., 2001].

2.4. Niedoczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu

Pierwsze doniesienie w Polsce na temat hamującego oddziaływania litu na tarczycę, zarówno u pacjentów maniakalnych jak i depresyjnych, pojawiło się już w 1973 roku. W badaniu tym porównano funkcję tarczycy w grupach: 9-ciu pacjentów w epizodzie depresyjnym i 6-ściu pacjentów w epizodzie maniakalnym. Wszyscy pacjenci otrzymywali węglan litu. Wbrew spodziewanym założeniom zarówno pacjenci maniakalni jak i depresyjni mieli obniżoną całkowitą koncentrację wolnej tyroksyny jak również obniżony indeks wolnej tyroksyny (oszacowane za pomocą metod dializy, a następnie bezwzględne stężenie wolnej tyroksyny), które określone zostały przez badaczy jako najlepsze mierniki biologicznie aktywnej tyroksyny [Rybakowski i Sowiński 1973].

Patogeneza niedoczynności oprócz bezpośredniego hamującego działania litu na syntezę i uwalnianie hormonów tarczycy może być związana z przetrwałym bezbolesnym zapaleniem

tarczycy wywołanym bezpośrednim toksycznym działaniem litu na gruczoł tarczowy [Miller i Daniels, 2001]. Inny proponowany mechanizm patogenetyczny jest związany z autoimmunizacją [Campbell i wsp., 1956].

Obraz kliniczny niedoczynności tarczycy u chorych leczonych litem nie różni się od występującego w innych przypadkach niedoczynności. U tych pacjentów może również wystąpić subkliniczna niedoczynność tarczycy i należy rozpatrzyć jej występowanie przede wszystkim u osób z niedostateczną odpowiedzią na leczenie. Średni czas od rozpoczęcia terapii litem do wystąpienia niedoczynności gruczołu tarczowego wynosi 1,5 roku, chociaż może ona pojawić się już w pierwszych kilku miesiącach lub nie wystąpić w ogóle [Chakrabarti, 2011; Özpoyraz i wsp., 2002].

Częstość niedoczynności tarczycy wraz ze współistniejącym wolem, znacznie różni się w różnych badaniach wynosząc między 0%-52% [Özpoyraz i wsp., 2002; Kirov i wsp., 2005; Johnston i Eagles, 1999; Aliasgharpour i wsp., 2005]. Może to być spowodowane różnicami w kryteriach diagnostycznych (np. niedoczynność jawna lub subkliniczna), jak i badanej populacji (płeć, pochodzenie geograficzne, wychwyty jodu, proporcja osób z autoimmunizacją itp.) [Lazarus i wsp., 1998; Kleiner i wsp., 1999]. W przeglądzie dotyczącym szesnastu badań obejmujących łącznie 4681 pacjentów do roku 1986 częstotliwość wynosiła 3,4% (zakres 0-23,3%), natomiast badania wykonane w latach 1986-2005 wskazują na jej częstość w granicach 6-52%. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi około 5:1 i jest wyższy u osób stosujących lit w porównaniu do ogółu populacji [McDermott i wsp., 1986].

Bocchetta i wsp. [1991] w badaniu, do którego włączono 150 pacjentów z Sardynii poddanych terapii litem, stwierdzili subkliniczną niedoczynność tarczycy u 19% pacjentów leczonych litem. Nie wykryto żadnego przypadku niedoczynności jawnej u badanych chorych. Na uwagę zasługuje fakt, iż u ponad połowy pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała przeciw-tarczycowe, występowała niedoczynność tarczycy. W 2-letniej prospektywnej ocenie w/w grupy chorych Bocchetta i wsp. [1992] udokumentowali, że roczna zapadalność na niedoczynność tarczycy wynosi 2,1% wśród kobiet i 0,3% u mężczyzn, co było bardzo zbliżone do wartości uzyskanych przez innych badaczy [Johnston i Eagles, 1999; Kirov i wsp., 2005]. W kolejnym badaniu na podstawie 10-letniej obserwacji tej samej grupy pacjentów Bocchetta i wsp. [2001]

wykazali roczną zapadalność na niedoczynność tarczycy wynoszącą 1,7%, która po kolejnych pięciu latach obserwacji tej grupy chorych zmalała do 1,5% [Bocchetta i wsp., 2007]. Wartości były istotnie wyższe od obserwowanych przez 20-letni okres u kobiet w średnim wieku nie będących na terapii litem.

Autorzy powyższego badania, porównali swoje wyniki z doniesieniami Tunbridge i wsp. [1981] dotyczącymi populacji ogólnej, którzy jako kryteria niedoczynności tarczycy uznali wyłącznie wartości podwyższonego TSH (ponad 6 μ U/ml). Na skutek tego wysnuli oni konkluzję, iż częstość występowania niedoczynności tarczycy jest podobna u chorych stosujących lit i w populacji ogólnej, co było sprzeczne z wnioskami wysnutymi przez autorów badań ze Stanów Zjednoczonych [Kirov i wsp., 2005; Johnston i Eagles, 1999].

Johnson i Eagles [1999] w ocenie retrospektywnej 718 pacjentów poddanych terapii litowej i obserwowanych przez okres 15-stu miesięcy stwierdzili niedoczynność tarczycy u 10,4% pacjentów, w tym u 14% kobiet i 4,5% mężczyzn. Kobiety były najbardziej narażone na wystąpienie niedoczynności tarczycy podczas pierwszych dwóch lat leczenia, natomiast największą zapadalność na niedoczynność tarczycy wykryto u kobiet rozpoczynających leczenie w wieku 40-59 lat (>20%). Roczna częstotliwość występowania hipotyroidyzmu wynosiła 2,17% i 0,68% (odpowiednio wśród kobiet i mężczyzn), stosunkowo więcej niż w badaniu osób nieleczonych litem przeprowadzonym w populacji ogólnej przez Vanderpump i wsp. [1995] przez okres 20-letniej obserwacji (0,41% vs. 0,06%).

Kirov i wsp. [2005] w Stanach Zjednoczonych na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 115 mężczyzn i 159 kobiet z rozpoznaniem ChAD i będących na długoterminowej terapii litem, określili częstotliwość występowania niedoczynności tarczycy na 10,3%. Niedoczynność tarczycy była znacznie wyższa u kobiet w porównaniu do mężczyzn i wynosiła odpowiednio 17% (n=27) i 3,5% (n=4). Spośród pacjentów biorących udział w tym badaniu 57 osób bez wyjściowych zmian w tarczycy poddano obserwacji przez okres 1-7 lat. Ryzyko rozwinięcia się niedoczynności tarczycy wzrastało szczególnie u kobiet powyżej 50 rż. Spośród 33 kobiet poddanych prospektywnej obserwacji, u 4 rozwinęła się niedoczynność (27,4 przypadków na 1000 lat leczenia), co daje ośmiokrotnie wyższą częstotliwość niż wśród kobiet w średnim wieku w badaniu przeprowadzonych przez okres 20-letniej obserwacji na populacji kobiet tego regionu (3,5

przypadków na 1000 lat obserwacji) [Vanderpump i wsp., 1995].

Meta-analiza przeprowadzona przez McKnight i wsp. [2012] obejmująca 77 badań wykazała, że ryzyko niedoczynności subklinicznej tarczycy było czterokrotnie wyższe u osób stosujących lit przez średni okres 1,5 roku i sześciokrotnie wyższe u osób będących na terapii litem przez średni okres 5,8 lat. Podobne wyniki na podstawie swojej analizy uzyskali Shine i wsp. [2015]. Analizą objęto wyniki laboratoryjne ponad 6 tys. pacjentów leczonych przez średni okres 5,3 lat, przy czym w grupie badanej część osób była leczona ponad 20 lat. Stwierdzili oni ponad dwukrotnie większe ryzyko ($HR=2,31$) występowania niedoczynności tarczycy u osób na terapii litem w porównaniu do ogółu populacji. Średnia wieku zarówno u kobiet jak i mężczyzn z niedoczynnością tarczycy na terapii litem była niższa niż średnia wieku kobiet i mężczyzn z niedoczynnością tarczycy grupy kontrolnej (48/48 vs. 50/58 lat), co sugeruje, że lit prawdopodobnie tylko przyspiesza wystąpienie niedoczynności tarczycy u osób, które mają czynniki ryzyka. Analiza ta potwierdziła również wcześniejsze doniesienia dotyczące większego ryzyka zachorowania na niedoczynność tarczycy kobiet przed 60 rż. w porównaniu do kobiet w wieku 60 lat i starszych (HR 2,37 vs. 1,61). W badaniu własnym przeprowadzono analizę 66 pacjentów leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu stosujących lit przez okres 10-44 lat. Niedoczynność tarczycy stwierdzono u 10 kobiet (22%) i żadnego z mężczyzn, a zachorowalność była najwyższa na początku terapii - w ciągu pierwszego roku leczenia niedoczynność tarczycy została stwierdzona u trzech pacjentek. Nie było statystycznie istotnej różnicy w występowaniu niedoczynności tarczycy między pacjentami leczonymi 10-20 lat (44 osoby), a pacjentami leczonymi powyżej 20 lat (22 osoby) [Kraszewska i wsp., 2015].

Nie oznacza to jednak, że włączając lub stosując lit u osoby w starszym wieku nie należy monitorować funkcji tarczycy. W opisie pięciu pacjentów z naszej kliniki (3 kobiet i 2 mężczyzn) leczonych ponad 40 lat litem, tylko u jednej pacjentki wystąpiła niedoczynność tarczycy pod postacią choroby Hashimoto, a została ona stwierdzona dopiero po 39 latach stosowania litu. Chora miała wtedy 59 lat [Permoda-Osip i wsp., 2016]. Z kolei w badaniach przeprowadzonych na grupie 1705 osób starszych dorosłych (≥ 65 lat), którym włączono lit, 6% chorych było leczonych lewotyroksyną, co sugeruje, że częstość niedoczynności tarczycy dwukrotnie przewyższa częstość

niedoczynności w populacji ogólnej [Shulman i wsp., 2005].

Czynniki ryzyka występowania niedoczynności tarczycy u osób stosujących lit są podobne, jak u osób w populacji ogólnej, stąd najwięcej zachorowań odnotowuje się u osób z obecnością przeciwciał przeciwarczycowych, znacznie mniej u kobiet, u których nie stwierdza się takich przeciwciał, podczas gdy u mężczyzn bez przeciwciał przeciwarczycowych ryzyko zachorowania jest praktycznie zerowe. Lit może więc być uznany jako dodatkowy czynnik predysponujący do rozwoju niedoczynności u kobiet i osób z obecnością przeciwciał przeciwarczycowych [Bocchetta i wsp., 2001]. Wskazaniami do suplementacji lewotyroksyny są: jawna niedoczynność tarczycy, znaczne powiększenie tego gruczołu, istotne dowody na subkliniczną niedoczynność, przebieg RCBD oraz słaba skuteczność litu [Özpoyraz i wsp., 2002]. Wskazane jest, by rozpocząć suplementację małymi dawkami lewotyroksyny (25-75 µg/d) w przypadkach, gdy TSH > 10 mU/l, jednak można już ją włączyć przy niższych wartościach TSH. Wartością fT4 będącą klinicznym punktem końcowym u pacjentów leczonych solami litu jest 1,0-1,1 ng/dl [Kleiner i wsp., 1999].

Należy podkreślić, że podczas podawania lewotyroksyny, nie powinno się przerywać terapii litem ani zmieniać dawki, chyba, że jego stężenie w surowicy wykracza poza zakres terapeutyczny. U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy może być to spowodowane współistniejącą anemią złośliwą, choroba Addisona lub celiakią [Lazarus, 2009]. Wg badania Souzy i wsp. [1991] po zaprzestaniu stosowania litu następuje powrót wyników badań oceniających funkcję tarczycy do wartości z zakresu normy.

2.5. Nadczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu i orbitopatia tarczycowa

Mimo, że lit generalnie hamuje czynność tarczycy, udokumentowano przypadki wystąpienia nadczynności tarczycy u osób będących na terapii litem. Pierwsze takie doniesienie pojawiło się w początku lat 1970-tych [Franklin, 1974]. Nadczynność tarczycy w trakcie terapii litem występuje niezmiernie rzadko w porównaniu do częstości występowania niedoczynności czy wola. Z tego względu, liczba przypadków tyreotoksykozy powodowana przez lit jest trudna do

oszacowania [Lazarus, 1986; Barclay i wsp., 1994], a niektórzy badacze są wręcz zdania, że stosowanie litu nie ma istotnego wpływu na rozwój nadczynności tarczycy [Sirota i wsp., 1992].

Etiologia nadczynności tarczycy występującej pod wpływem litu obejmuje: chorobę Gravesa-Basedowa, nieme zapalenie tarczycy oraz wole toksyczne guzkowe. Niektóre doniesienia wskazują na związek litu z granulocytowym, limfocytowym lub też niespecyficznym zapaleniem tarczycy [Kirov, 1998; Bandyopadhyay i Nielsen, 2012; Barclay i wsp., 1994; Lazarus i wsp., 1974; Bocchetta i wsp., 2007]. Lit może bezpośrednio niszczyć komórki tarczycy z uwalnianiem w konsekwencji tyreoglobuliny i hormonów tarczycy do krążenia. Nadczynność tarczycy wywoływana litem charakteryzuje się głównie przemijającym, bezbolesnym zapaleniem tarczycy.

W badaniu, jakie wykonali Miller i Daniels [2001] obejmującym 400 pacjentów - 300 z chorobą Gravesa i Basadowa i 100 z niemym zapaleniem tarczycy, którzy zostali poddani badaniu scyntygraficznemu, tyreotoksykoza związana z litem występowała dwukrotnie częściej niż zapalenie tarczycy u osób poddanych terapii litowej (1,3 vs. 2,7 przypadku na 1000 osobo-lat) oraz częściej niż w populacji ogólnej (odpowiednio 0,03-0,28 i 0,8-1,2). Badacze ci na podstawie tych obserwacji sugerują, że może być ona powodowana również przez nieme zapalenie tarczycy. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Kirova i wsp. [1998] tyreotoksykoza wystąpiła tylko u 2 spośród 209 pacjentów z ChAD długotrwale leczonych litem (1 mężczyzna i 1 kobieta). Tyreotoksykoza występowała u kobiet częściej na początku leczenia i w młodszym wieku w porównaniu do mężczyzn (42 lata vs. 50 lat). W badaniu opublikowanym 7 lat później zespół badawczy pod kierownictwem tego samego badacza stwierdził tyreotoksykozę u 1,8% z 109 mężczyzn i u 3,9% z 152 kobiet podczas terapii litem trwającej średnio odpowiednio 80 i 73,3 miesiące, co było zbliżone do wyników otrzymanych podczas badań przeprowadzonych na populacji ogólnej przez 20-letni okres obserwacji [Vanderpump i wsp., 1995]. W badaniu prospektywnym grupy 33 kobiet, w okresie obserwacji 53,1 miesięcy tylko u jednej rozwinęła się tyreotoksykoza [Kirov i wsp., 2005]. Z kolei Bocchetta i wsp. [2001] podczas 10-letniej obserwacji 150 pacjentów będących na terapii litem nie zaobserwowali żadnego przypadku tyreotoksykozy. W ciągu następnych pięciu lat obserwacji w/w grupy chorych badacze Ci odnotowali jeden przypadek tyreotoksykozy [Bocchetta i wsp., 2007]. Również podczas badań funkcji tarczycy i zmian w profilu lipidowym u pacjentów z ChAD typu I wykryto tylko jeden przypadek

nadczynności tarczycy wśród 38 badanych pacjentów, co odpowiadało 0,7% [Ezzaher i wsp., 2011].

Są również dane, wskazujące, że częstość występowania tyreotoksykozy indukowanej litem może być większa. W badaniu z Nowej Zelandii stwierdzono 14 przypadków w czasie 18-letniej obserwacji, co 3-krotnie przewyższało częstość występowania tyreotoksykozy w populacji ogólnej [Barclay i wsp., 1994]. Badacze hinduscy [Alam i wsp., 2016] porównując grupę 30 pacjentów z ChAD otrzymujących lit przez okres średnio 4 lat z 30-osobową grupą chorych z tym rozpoznaniem na innych lekach normotymicznych wykazali w pierwszej grupie istotnie większe stężenie trijodotyroniny całkowitej i większe, ale nie osiągające istotności statystycznej stężenie tyroksyny całkowitej. Mogłoby to sugerować tendencję do występowania nadczynności tarczycy u pacjentów leczonych litem.

Pojawiają się również dowody na rozwój choroby Gravesa-Basedowa pod wpływem litu. Brownlie i Turner [2011] donoszą o 23 przypadkach tyreotoksykozy (u 20 kobiet i 3 mężczyzn) indukowanej litem u badanych przez nich pacjentów z średnim okresem terapii sześciu lat (0,6-25 lat). U 9-ciu z nich stwierdzono bezbolesne zapalenie tarczycy, u pozostałych występowało natomiast wole guzkowe toksyczne. W grupie chorych była znaczna przewaga kobiet. Dodatkowo przeciwciała anti-TPO stwierdzono u pięciu z dziesięciu pacjentów z rozlaną hiperplazją oraz u dwóch spośród dziewięciu z bezbolesnym zapaleniem tarczycy. Przeciwciała anti-TSH-R były dodatkowo u siedmiu z dziewięciu pacjentów. Badanie histologiczne u dwóch pacjentów z rozlaną hiperplazją wykazało rozlany naciek limfocytarny, co podobnie jak obecność przeciwciał anti-TSH-R, odpowiada chorobie Gravesa-Baseadowa.

Istnieją też doniesienia dotyczące wytrzeszczu gałek ocznych powstałego w związku z terapią litem u 10% pacjentów i u 25% z 73 pacjentów w innym badaniu [Segal i wsp., 1973; Lazarus i wsp., 1981]. Byrne i Delaney [1993] opisali także przypadek pacjenta z ciężkim wytrzeszczem gałek ocznych, u którego 72 godziny po przerwaniu terapii litem doszło do znacznej jego regresji. W dwóch pierwszych badaniach nie zostały wykorzystane wiarygodne pomiary zmian ocznych i możliwe mechanizmy są niejasne. Niemniej jednak, interesujące jest to, że w przypadkach choroby afektywnej dwubiegunowej, w których rozwinęła się tyreotoksykoza z ciężkim wytrzeszczem podczas terapii litem, objawy oczne cofnęły się, gdy leczenie zostało

przerwane.

Reasumując można stwierdzić, że nadczynność tarczycy w przebiegu terapii litem występuje stosunkowo rzadko, jednak częściej niż w populacji ogólnej. Terapia pacjentów z tyreotoksykozą związaną z litem jest zależna od mechanizmu, na skutek którego ona powstała. Najczęściej jednak najlepsze wyniki przynosi leczenie lekami przeciwtarczycowymi takimi jak karbimazol w monoterapii lub w połączeniu ze steroidami. Wole toksyczne guzkowe może wymagać interwencji chirurgicznej, szczególnie wtedy, gdy występują objawy uciskowe w obrębie szyi [Lazarus, 2009]. Dokładniejsze badania dotyczące rozpowszechnienia nadczynności tarczycy u chorych poddanych terapii litem wymagałyby odpowiednio dużej grupy pacjentów.

2.6. Zaburzenia immunologiczne tarczycy związane ze stosowaniem litu

Lit wpływa na wiele aspektów odporności komórkowej i humoralnej zarówno *in vitro*, jak *in vivo*. Powoduje wzrost autoimmunizacji, jeśli jest ona obecna już przed leczeniem. Istnieją dowody na to, że terapia litem jest związana ze wzrostem stężenia przeciwciał u pacjentów, u których przeciwciała te już występują na początku kuracji [Loviselli i wsp., 1997]. Wpływ litu na stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych prowadzi do bardziej gwałtownego początku autoimmunizacji tarczycy mogącej powodować wole i niedoczynność, ale możliwe jest też wystąpienie stanu nadczynności. Biopsja tarczycy u niektórych chorych ukazuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [Lazarus, 1986]. Wiele badań wykonanych u pacjentów stosujących lit wskazuje na podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych (zakres 8-49%), co znacznie przewyższa wartości uzyskiwane w grupie kontrolnej lub w populacji ogólnej. Autoimmunizacja tarczycy jest częstsza u kobiet niż u mężczyzn. W niektórych badaniach nie znaleziono jednak związku między podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych, a ekspozycją na lit. W większości przypadków występuje tylko izolowany wzrost przeciwciał bez odchyień w wynikach hormonów tarczycy oraz bez zmiany wielkości tego gruczołu, nie wymagający leczenia.

W badaniu, jakie przeprowadzili Wilson i wsp. [1991], 20% pacjentów leczonych litem miało autoprzeciwciała przeciwarczycowe w porównaniu do 7,5% nieleczonych litem. Wykazano, że leczenie litem przyczynia się do wzrostu aktywności komórek B i spadku stosunku limfocytów T supresorowych do cytotoksycznych. Natomiast Bocchetta i wsp. [2006] na podstawie swoich 15-letniej obserwacji pacjentów leczonych litem stwierdzili, że odsetek nowych przypadków, u których pojawiają się przeciwciała przeciwarczycowe wynosi 1,7% rocznie oraz że ich obecność stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy. Barclay i wsp. [1994] na podstawie przeprowadzonych przez siebie obserwacji wykazali, że długoterminowa terapia litem była również związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia tyreotoksykozy pochodzenia autoimmunologicznego. Znaleźli oni przeciwciała anti-TPO u 64 z 226 (28%) pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Autorzy podkreślają jednak, że w tym badaniu autoimmunizacja była związana z dysfunkcją tarczycy, ale nie wykryto związku z leczeniem litem, wiekiem, płcią, nastrojem ani przebiegiem RCBD. Przeciwciała były także obecne u 12 z 35 osób (34,3%), które nigdy nie otrzymywały litu [Kupka i wsp., 2002].

W badaniu, które prowadzili Baethge i wsp. [2005] porównując 100 osób dorosłych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi ze 100 osobami dobranymi pod względem wieku i płci bez zaburzeń psychiatrycznych, nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania autoprzeciwciał anti-TPO i anti-TG między tymi grupami. Autoprzeciwciała anti-TSH-R nie zostały znalezione w żadnej z grup.

Autoimmunizacja tarczycy częściej rozwija się u kobiet niż u mężczyzn [Bocchetta i Loviselli, 2006]. Bocchetta i wsp. [2001; 2007] na podstawie swoich obserwacji 116 pacjentów doszli do wniosku, że prawdopodobieństwo rozwoju niedoczynności tarczycy było większe u kobiet z przeciwciałami przeciwarczycowymi, podczas gdy wzrost stężenia TSH był przemijający u większości pacjentów. Badacze ci stwierdzili również, że u kobiet w przypadku obecności autoimmunizacji, ekspozycja na lit może być dodatkowym czynnikiem ryzyka dla niedoczynności tarczycy.

Należy również zwrócić uwagę na to, iż częstość występowania przeciwciał jest bardziej rozpowszechniona u pacjentów z ChAD, szczególnie z przebiegiem rapid cycling, już przed rozpoczęciem terapii litem [Kupka i wsp., 2002; Carta i wsp., 2005]. Vonk i wsp. porównali

częstość występowania przeciwciał anty-TPO wśród 22 monozygotycznych i 29 dizygotycznych bliźnięt z ChAD z 35 zdrowymi bliźniętami. Stężenia przeciwciał były podwyższone w przypadku 27% bliźnięt z ChAD, w porównaniu do 16% bliźnięt z grupy kontrolnej. Autorzy wysunęli hipotezę, że autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (z podwyższonymi przeciwciałami jako markerem), może być endofenotypem dla ChAD i może być związane z genetyczną podatnością na rozwój tej choroby [Vonk i wsp., 2007]. W innym badaniu, znacznie wyższe stężenia przeciwciał anty-TPO występowały przeważnie u córek rodziców, którzy chorowali na ChAD, w porównaniu do dziewcząt w wieku szkoły średniej i młodych dorosłych. Zatem potomstwo chorych cierpiących z powodu ChAD okazało się bardziej podatne na rozwój autoimmunizacji tarczycy, niezależnie od ich podatności na rozwój zaburzeń psychicznych [Hillegers i wsp., 2007]. Cobo i wsp. [2015] badali funkcję tarczycy i przeciwciała tarczycowe u 231 pacjentów z ChAD typu I, którzy kiedykolwiek w trakcie leczenia przyjmowali lit, u ich 139 krewnych pierwszego stopnia oraz u 108 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wykazali, że osoby z ChAD miały istotne zaburzenia funkcji tarczycy w porównaniu z pozostałymi grupami, natomiast nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy grupami w występowaniu przeciwciał przeciwtarczycowych.

Jak dotąd mechanizm powstawania zaburzeń psychicznych w przebiegu zapalenia tarczycy nie został dostatecznie potwierdzony, gdyż nie ma wystarczających dowodów na patogenetyczne oddziaływanie przeciwciał przeciwtarczycowych na mózg. Takahashi i wsp. [1994] uważają, że zmiany w mózgu powstają dzięki antyneuronalnemu mechanizmowi działania przeciwciał. Z kolei inni autorzy sugerują, że przyczyną może być autoimmunologiczne zapalenie naczyń [Kothaner-Margeiter i wsp., 1996; Shaw i wsp., 1991] lub autoimmunologiczne zapalenie opon mózgowych [Castillo i wsp., 2006]. Przeciwciała przeciwtarczycowe mogą występować w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych ze współistniejącym zapaleniem tarczycy. Już w 1960 r. Hall i Owen [1960] opisali 5 takich przypadków i od tego czasu pojawiło się jeszcze wiele doniesień na ten temat. Szczególnie często zaburzenia psychiczne i encefalopatia towarzyszą chorobie Hashimoto, w związku z tym wprowadzony został termin „encefalopatia Hashimoto” [Kirshner i wsp., 2014]. Francuscy naukowcy wykazali występowanie u 10 pacjentów z encefalopatią w przebiegu choroby Hashimoto przeciwciał anty-TPO w płynie mózgowo-rdzeniowym i stwierdzili, że przeciwciała te reagują z astrocytami gleju. Natomiast nie stwierdzili oni obecności przeciwciał przeciwtarczycowych w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób z chorobą Hashimoto nie mających

objawów neuropsychiatrycznych [Blanchin i wsp. 2007].

Castillo i wsp. [2006] zaproponowali, by omawiane zaburzenia nazwać encefalopatią odpowiadającą na leczenie steroidami związaną z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis - SREAT). Do 2016 roku pojawiło się 251 opisów przypadków SREAT, które zostały podsumowane przez francuskich badaczy [Laurent i wsp. 2016]. U pacjentów w przebiegu SREAT może wystąpić nie tylko obniżenie funkcji poznawczych, ale również objawy depresji, psychoza czy padaczka [Tsai i wsp., 2011; Masuda i wsp., 2014; Endres i wsp., 2016; Vivek i wsp., 2016]. Badania SPECT przeprowadzone u pacjentów z chorobą Hashimoto w stanie eutyreozy wykazały wysoki wskaźnik występowania niewielkich nieprawidłowości perfuzji mózgu [Piga i wsp., 2004; Zettinig i wsp., 2003]. Bocchetta i wsp. również donoszą o asymetrii perfuzji korowej, szczególnie w płatach czołowych u pacjentów z chorobą afektywną i współwystępującym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, ale do zmian w perfuzji może dojść również w innej części kory mózgu (np. ciemieniowej lub potylicznej) [Nagamine i wsp.; 2008; Bocchetta i wsp., 2007, 2016].

Taddei i wsp. [2006] stwierdzili u pacjentów z zapaleniem tarczycy współistniejące niewielkiego stopnia zapalenie naczyń obwodowych, które prowadziło do dysfunkcji śródbłonna i zmian w dostępności tlenu azotu, co wiązało się z zaburzeniem kurczliwości naczyń obwodowych. U tych chorych wykazano również wyższe poziomy białka C-reaktywnego (CRP) i interleukiny- 6. Po podaniu indometacyny, jak również celekoksybu kurczliwość naczyń znormalizowała się, co może potwierdzać istnienie stanu zapalnego zależnego od cyklooksygenazy indukowanej (COX-2).

Reasumując, przeciwciała mogą przyczyniać się do rozwoju niedoczynności tarczycy, a wzrost ich stężenia może być stymulowany poprzez podawanie litu. Jednak same przeciwciała nie mogą służyć do monitorowania pacjentów podczas terapii litem. Wielu pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TPO pozostaje w stanie eutyreozy, z kolei niewystępowanie przeciwciał nie wyklucza rozwoju niedoczynności tarczycy po latach, ani też nadczynności. Obecność przeciwciał natomiast może przyczyniać się do powstawania objawów neuropsychiatrycznych. Należy również pamiętać, że dodatni wywiad rodzinny może zwiększać prawdopodobieństwo tych chorób, ale jak wynika z badania Kirova i wsp. ma to miejsce tylko w

ok. 40% chorych [Kirov i wsp., 2005].

Niewątpliwie istnieje potrzeba określania funkcji tarczycy i pomiaru przeciwciał u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii litem, niezależnie od płci i wieku. Wskazane jest, by robić coroczną kontrolną ocenę czynności tarczycy u osób przyjmujących lit. U starszych kobiet, które mają dodatnie przeciwciała przeciwtarczycowe można wykonywać takie badania częściej. Należy jednak pamiętać o tym, że wielu pacjentów, u których występują podwyższone stężenia przeciwciał anti-TPO pozostaje w stanie eutyreozy, natomiast brak tych przeciwciał nie wyklucza rozwoju niedoczynności, ani też nadczynności tarczycy w przebiegu leczenia litem.

2.7. Zmiany strukturalne gruczołu tarczowego związane ze stosowaniem litu

Nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym (USG) mogą być związane z zahamowaniem uwalniania hormonów tarczycy, czyli głównym efektem działania litu na gruczoł tarczowy [Spaulding i wsp., 1972]. Nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny stwierdzany jest u wielu pacjentów leczonych długotrwale litem, w tym częściej u kobiet.

W badaniu, jakie przeprowadzili Bocchetta i wsp. [1996] podczas 6-letniej obserwacji pacjentów leczonych litem, oprócz wzrostu objętości tarczycy, aż u 97% kobiet i 69% mężczyzn bez obecności przeciwciał przeciwtarczycowych wykazano drobne nieprawidłowości w badaniu USG, takie jak: zmniejszoną echogeniczność, niehomogeny obraz i obecność zmian ogniskowych. Zmiany ogniskowe wykryto u 47% kobiet i 24% mężczyzn. Wyniki te nie odbiegały jednak znacznie od częstości występowania tych zmian w ogólnej populacji Sardynii [Bocchetta i wsp., 1991]. Loviselli i wsp. [1997] wykazali, że echogeniczność w badaniu USG pacjentów z ChAD stosujących lit wraz z upływem czasu leczenia zmniejsza się i ma charakter rozproszony. Schiemann i Hengst [2002] nie wykazali natomiast znaczącej różnicy w echogeniczności tarczycy pomiędzy 20 pacjentami stosującymi lit przez 6 m-cy, a grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i płci.

Uwagę zwraca się też na możliwość złośliwości zmian ogniskowych. Jeśli występują świeże wykładniki powiększenia tarczycy ze współistniejącymi guzkami lub też jej kształt jest nieregularny, powinno się pogłębić diagnostykę. W tej sytuacji pomocna może okazać się biopsja cienkoigłowa z cytologią, w szczególności w odniesieniu do nowotworów złośliwych tarczycy. Badania obrazowe (np. ultrasonografia) są użyteczne do określania stopnia powiększenia gruczołu, ale nie są wiarygodnym narzędziem do diagnozy nowotworu [Lazarus, 2009]. Wszystkie zmiany sugerujące proces rozrostowy są wskazaniem do biopsji cienkoigłowej tarczycy (BACC).

Wystąpienie procesu rozrostowego tarczycy może nie mieć związku z terapią litem. W badaniu opublikowanym przez wspomnianego już niemieckiego badacza, jedna kobieta została wyłączona z powodu nowotworu (multicentric papillary carcinoma). Innych przypadków nie wykryto, a roczną zapadalność oszacowano na podstawie otrzymanych wyników u kobiet na 0,1%, co mieści się w zakresie normy dla ogółu populacji [Bocchetta i wsp., 2007]. Jeśli u pacjenta współistnieje choroba Hashimoto, szybko rosnące wole guzkowe powinno wzbudzić podejrzenie pierwotnego chłoniaka tarczycy, ponieważ występuje on u tych chorych 60 do 80 razy częściej, niż w populacji ogólnej. Choroba Hashimoto może również współwystępować z rakiem brodawkowym tarczycy, do diagnostyki którego niezbędna jest także ocena histologiczna [Thieblemont i wsp., 2002; Prasad i wsp., 2004]. W ostatnich latach prowadzone są nawet badania nad możliwością wykorzystywania litu w terapii nowotworów pęcherzykowych gruczołu tarczowego jako czynnika przywracającego prawidłową ekspresję NR4A1 i FOSB i zmniejszającego ekspresję CCDN1 oraz hamującego wzrost komórek i nasilającego apoptozę w linii komórek FTC [Camacho i wsp., 2010]

2.8. Monitorowanie funkcji i morfologii tarczycy u chorych leczonych litem

Podstawowe testy diagnostyczne dotyczące funkcjonowania tarczycy (fT3, fT4, TSH, anty-TG, anty-TPO, anty-TSH-R) oraz ocena wymiarów, jak i oznaczenie przeciwciał przeciwtarczycowych są konieczne u wszystkich pacjentów stosujących lit. Testy te powinny być wykonywane na początku terapii, a potem powtarzane co roku. Większym nadzorem powinny być

objęte osoby z czynnikami ryzyka takimi jak: płeć żeńska, wiek średni, choroby autoimmunologiczne lub występowanie chorób tarczycy w rodzinie. Wtedy ocena tarczycy powinna być wykonywana co 3-4 miesiące i obejmować przynajmniej TSH oraz fT4. Oznaczenie przeciwciał i badanie ultrasonograficzne mogą być powtarzane co 2-3 lata [Chakrabarti, 2011; Livingstone i Rampes, 2006; Bocchetta i Loviselli, 2006; Kirov i wsp., 2005].

3. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Głównym celem pracy była ocena wskaźników czynności i morfologii tarczycy u 98 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących w celach profilaktycznych węglan litu przez co najmniej 3 lata oraz porównanie otrzymanych wyników z oceną czynności i morfologii tarczycy w grupie kontrolnej 39 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nieotrzymujących węglanu litu, dobranych pod względem płci i wieku. Drugim celem pracy była analiza wpływu litu na czynność tarczycy w kontekście takich czynników jak płeć, wiek, długość stosowania litu czy jednocześnie stosowane leki oraz analiza wyników funkcji tarczycy u chorych stosujących lit w zależności od innych czynników klinicznych.

3.1. Hipotezy badawcze

Postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. Długotrwałe stosowanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej wywiera istotny wpływ na czynność tarczycy, co przejawia się różnicami w porównaniu z pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową nieotrzymującymi litu w zakresie stężenia hormonów, stężenia przeciwciał oraz wielkości i struktury gruczołu tarczowego ocenianą badaniem ultrasonograficznym.
2. W grupie pacjentów z ChAD działanie litu na funkcję tarczycy jest związane z:
 - a) czynnikami demograficzno-klinicznymi: płeć, wiek, długość choroby
 - b) parametrami stosowania litu: długość leczenia, stężenie w surowicy
 - c) obciążeniem rodzinnym chorobami psychicznymi i chorobami tarczycy
 - d) obecnością chorób przewlekłych
 - e) stosowaniem leków psychotropowych

4. METODYKA BADAŃ

4.1. Osoby biorące udział w badaniu

Badanie zostało wykonane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badania włączono 137 osób pochodzących z populacji polskiej. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-V dla choroby afektywnej dwubiegunowej i otrzymywali leczenie normotymiczne. Osoby badane utworzyły 2 grupy: badaną i kontrolną. W grupie badanej znalazło się 98 pacjentów z rozpoznaniem ChAD leczonych litem przez okres co najmniej 3 lat, w tym 15 osób na monoterapii litem, a w grupie kontrolnej 39 pacjentów z rozpoznaniem ChAD, którzy nigdy nie byli leczeni węglanem litu. Przy włączeniu do badania każdy pacjent był informowany o jego celu i przebiegu, uzyskiwał odpowiedź na ewentualne pytania oraz podpisywał zgodę. Zgoda na udział w badaniu została przygotowana oddzielnie dla pacjentów leczonych litem i dla pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio: załącznik nr 11.1. i załącznik nr 11.2.). Każdy badany wypełniał również kwestionariusz, który został przygotowany celem zebrania danych dotyczących przebiegu ChAD, stanu somatycznego pacjenta, chorób występujących w rodzinie, przyjmowanych leków psychotropowych i innych dodatkowo stosowanych leków. Kwestionariusz został przygotowany oddzielnie dla grupy badanej i kontrolnej (odpowiednio: załącznik nr 11.3. i załącznik nr 11.4.).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 524/13).

4.1.1. Charakterystyka grupy pacjentów z ChAD otrzymujących węglan litu (grupa badana)

Grupę badaną stanowili pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) otrzymujący

w celach profilaktycznych węglan litu. Przez cały okres jego przyjmowania byli oni pod opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Warunkiem włączenia do grupy był ponad trzyletni czas leczenia tym lekiem normotymicznym. Znalazło się w niej 98 pacjentów w wieku 24-85 (62 ± 13) lat, w tym 30 mężczyzn w wieku 24-80 lat i 68 kobiet w wieku 28-85 lat. Długość trwania choroby afektywnej dwubiegunowej wyniosła w tej grupie 10-53 (27 ± 11) lat, a pacjenci przyjmowali węglan litu przez okres 3-47 (19 ± 10) lat. Stężenie litu w surowicy było utrzymywane w zakresie 0,5-0,8 mmol/l. Wszyscy pacjenci wypełniali kwestionariusz (załącznik nr 11.3.), który zawierał pytania dotyczące współistniejących chorób somatycznych i przyjmowanych leków. W grupie tej znalazło się 15 pacjentów przyjmujących lit w monoterapii (15,3%), a pozostali przyjmowali również inne leki normotymiczne. Rozpoznaną i leczoną cukrzycę wykazano u 17 pacjentów, a nadciśnienie tętnicze u 35. Zaburzenia funkcji tarczycy stwierdzono u 24 badanych, w tym 20 chorych (18 kobiet i 2 mężczyzn) miało włączone leczenie substytucyjne lewotyroksyną.

4.1.2. Charakterystyka grupy pacjentów z ChAD nieotrzymujących węglanu litu (grupa kontrolna)

Grupę kontrolną stanowiło 39 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), którzy przyjmowali leki psychotropowe, ale nigdy nie byli leczeni węglanem litu jako lekiem normotymicznym. Dobrano ich względem płci i wieku do pacjentów przyjmujących lit. Badani byli pacjentami Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie kontrolnej znalazło się 12 mężczyzn w wieku 40-72 lat oraz 27 kobiet w wieku 28-79 lat. Średni wiek ogółu wynosił $56,8\pm 10$ (28-79) lat. Średnia długość choroby afektywnej dwubiegunowej w tej grupie badanych wynosiła $20,9\pm 10,2$ (4-45) lat. W grupie kontrolnej 5 osób (4 kobiety i 1 mężczyzna) miało rozpoznaną wcześniej niedoczynność tarczycy leczoną lewotyroksyną.

4.1.3. Porównanie grupy badanej i kontrolnej (Tabela 1)

TABELA 1. Dane charakteryzujące grupę badaną i kontrolną

		GRUPA BADANA			GRUPA KONTROLNA			Poziom istotności różnicy między grupą badaną i kontrolną (p)
		MEŹCZYŹNI	KOBIETY	CAŁA GRUPA	MEŹCZYŹNI	KOBIETY	CAŁA GRUPA	
		N=30	N=68	N=98	N=12	N=27	N=39	
Wiek (lata)	średnia	61,4 ± 13,0	62,5 ± 12,8	62 ± 12,8	56,8 ± 10	56,9 ± 9	56,8 ± 10	0,033*
	±SD							
	zakres	24-80	28-85	24-85	40-72	28-79	28-79	
Długość trwania ChAD (lata)	średnia	29,6 ± 12	26 ± 10	27 ± 11	20,3 ± 9,6	21,1 ± 10,8	20,9 ± 10,2	0,004 [#]
	±SD							
	zakres	12-53	10-60	10-53	10-45	4-44	4-45	
Długość leczenia litem (lata)	średnia	21,5 ± 10,4	18,4 ± 9,8	19,4 ± 10,1	-	-	-	
	±SD							
	zakres	4-47	3-46	3-47	-	-	-	

N-liczba osób

* istotna statystycznie różnica w wieku pacjentów pomiędzy grupą badaną i kontrolną, $p < 0,05$ (test t-Studenta)

[#] istotna statystycznie różnica w długości trwania choroby pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, $p < 0,01$ (test t-Studenta)

W obydwu grupach, zarówno w badanej jak i kontrolnej, liczba kobiet przewyższała liczbę

mężczyzn nieco ponad 2-krotnie. Średni wiek pacjentów z grupy badanej był nieco wyższy (średnio o 5 lat) w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,033$, test t-Studenta), podobnie jak wiek kobiet i mężczyzn w obydwu grupach. U pacjentów przyjmujących lit choroba trwała dłużej (średnio o 6 lat) niż u pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 27 ± 11 lat vs. 21 ± 10 lat ($p=0,004$, test t-Studenta)).

4.2. Metody badań laboratoryjnych

Każdemu zakwalifikowanemu do badania pacjentowi wyznaczano dzień, w którym był on proszony o zgłoszenie się do pobrania krwi na badania laboratoryjne. Wyznaczonego dnia wykonywano również badanie USG tarczycy celem oceny jej morfologii i wielkości. Pacjentom zalecono przyjście na czczo, czyli nieprzyjmowanie pokarmów i płynów 8 godzin przed badaniem. Krew pełna była pobierana rano (godz. 8:00 do 9:00) do probówki „na skrzep” celem oznaczenia w surowicy stężenia hormonów: wolnej tyroksyny, wolnej trijodotyroniny oraz tyreotropiny, stężenia przeciwciał przeciwarczycowych (anty-TPO, anty-TG, anty-TSH-R).

4.2.1. Metoda oznaczania hormonów

Pomiar stężenia hormonów miał miejsce w Pracowni Immunochemii Centralnego Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu. FT3 oraz TSH były mierzone metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem mikrocząstek (MEIA - ang. *Microparticle Enzyme Immunoassay*), natomiast fT4 oznaczano metodą immunochemiczną z pomiarem natężenia fluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA - ang. *Fluorescence Polarization Immunoassay*).

Wartości prawidłowe dla hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwarczycowych

przedstawiono w tabeli 2. W tabeli 3 przedstawiono rodzaj dysfunkcji tego narządu w zależności od stężenia hormonów tarczycy.

U badanych pacjentów poszukiwano wykładników jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy. Nadczynność tarczycy definiowano na podstawie podwyższonego stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT3 > 3,48 pg/ml; fT4 > 1,85 ng/ml) przy obniżonym stężeniu TSH (<0,47 uIU/ml). Niedoczynność tarczycy rozpoznawano w przypadku obniżonego stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT3 < 1,45 pg/ml; fT4 < 0,71 ng/ml) i podwyższonego stężenia TSH (> 4,64 uIU/ml).

TABELA 2. Normy dla hormonów tarczycy i przeciwciał przeciw-tarczycowych

	Norma	Jednostka
TSH	0,47-4,64	uIU/ml
fT3	1,45-3,48	pg/ml
fT4	0,71-1,85	ng/dl
anty-TPO	<5,61	IU/ml
anty-TG	<4,11	IU/ml
anty-TSH-R	<1; 1-1,5- wynik wątpliwy	U/l

TABELA 3. Parametry oceniające funkcję gruczołu tarczowego

TSH	fT4	fT3	INTERPRETACJA
WYSOKIE >4,64 uIU/ml	NORMA 0,71- 1,85 ng/dl	NORMA 1,45-3,48 pg/ml	SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ GRUCZOŁU TARCZOWEGO
WYSOKIE >4,64 uIU/ml	NISKIE <0,71 ng/dl	NISKIE LUB NORMA ≤3,48 pg/ml	NIEDOCZYNNOŚĆ GRUCZOŁU TARCZOWEGO
NISKIE <0,47 uIU/ml	NORMA 0,71- 1,85 ng/dl	NORMA 1,45-3,48 pg/ml	SUBKLINICZNA NADOCZYNNOŚĆ GRUCZOŁU TARCZOWEGO
NISKIE <0,47 uIU/ml	WYSOKIE LUB NORMA ≥0,71 ng/dl	WYSOKIE LUB NORMA ≥1,45	NADOCZYNNOŚĆ GRUCZOŁU TARCZOWEGO
NISKIE <0,47 uIU/ml	NISKIE LUB NORMA ≤1,85 ng/dl	NISKIE LUB NORMA ≤3,48 pg/ml	NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI

4.2.2. Metoda oznaczania przeciwciał

Przeciwciała p-tyreoglobulinie, p-peroksydazie tarczycowej, p-receptorom TSH były oznaczane metodą radioimmunologiczną (RIA -ang. *Radio Immuno Assay*) w Pracowni Izotopowej tego samego laboratorium. Celem oznaczenia w/w przeciwciał użyto surowicę krwi, którą wcześniej zamrożono, gdyż pracownia do wykonania badania musiała zebrać próbki, które wypełniłyby cały kit.

4.3. Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego

Badania obrazowe tarczycy wykonano w Gabinetce Ultrasonografii Zakładu Radiologii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu za pomocą aparatu Esaote Technos MPX. ok. godziny 12:00, tego samego dnia, co pobranie krwi. U części osób termin badania został przesunięty o kilka tygodni ze względów organizacyjnych.

Ultrasonografia jako badanie obrazowe umożliwia ocenę wielkości, położenia i morfologii tarczycy, a także wykrycie i zróżnicowanie charakteru ewentualnych zmian patologicznych. Gruczoł tarczowy ma prawidłowo 40-70 mm długości, 10-30 mm szerokości i 10-20 mm głębokości, cieśń tarczycy powinna mieć grubość poniżej 5mm. Prawidłowa objętość tarczycy powinna wynosić u kobiet poniżej 20 ml, a u mężczyzn poniżej 25 ml. Gruczoł tarczowy ma torebkę, dzięki której jest wyraźnie odgraniczony od sąsiednich tkanek. Miąższ tarczycy ma ziarnistą, jednorodną echostrukturę i wyższą echogeniczność niż sąsiadujące z tarczycą mięśnie szyi.

4.4. Analiza statystyczna

Wyniki badań czynności tarczycy pacjentów z grupy badanej i kontrolnej przedstawiono jako średnie. Uzyskane dane pochodziły ze skali interwałowej, jednak test Shapiro-Wilka w większości parametrów wykazał brak ich zgodności z rozkładem normalnym. Obliczenia statystyczne wykonano więc z zastosowaniem zarówno testów parametrycznych (w przypadku spełnienia założeń) oraz testów nieparametrycznych. Uśrednione wyniki przedstawiono w grupach i w zależności od płci jako wartości średnie, odchylenie standardowe oraz wartość minimum i maksimum. Do analizy różnic badanych parametrów między grupą badaną i kontrolną oraz pomiędzy podgrupą mężczyzn i kobiet w obrębie badanej grupy stosowano test t-Studenta lub test nieparametryczny Manna-Whitneya. Dla porównania wartości procentowych danego parametru w obu grupach zastosowano test chi-kwadrat. Do analizy zależności między poszczególnymi parametrami zastosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Za różnicę istotnie statystycznie uznano wartość funkcji testowej przy poziomie istotności $p < 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft-Polska.

5. WYNIKI BADANIA

5.1. Porównanie czynności tarczycy w grupie badanej i kontrolnej

Ocenę hormonów tarczycy w poszczególnych grupach wykonano u osób, u których nie stosowano leczenia substytucyjnego tyroksyną. W grupie badanej leczenie takie stosowano u 18 kobiet i 2 mężczyzn, w grupie kontrolnej u 4 kobiet i 1 mężczyzny. Tak więc porównanie wykonano między 78 osobami grupy badanej (50 kobiet i 28 mężczyzn) oraz 34 osobami grupy kontrolnej (23 kobiety i 11 mężczyzn).

5.1.1. Ocena hormonów tarczycy i osi przysadka-tarczyca

5.1.1.1. Hormon tyreotropowy

Dane dotyczące hormonu tyreotropowego (TSH) w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 4.

TABELA 4. Stężenie hormonu tyreotropowego w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

TSH 0,47-4,64 uIU/ml		Grupa badana	Grupa kontrolna
Ogółem	średnia±SD	2,33 ± 2,79*	1,58 ± 1,80*
	zakres	0,06 - 21,88	0,04 - 7,79
		(N=78)	(N=34)
Mężczyźni	średnia±SD	1,82 ± 0,96 [#]	1,02 ± 0,53 [#]
	zakres	0,47 - 3,81	0,47 - 1,94
		(N=28)	(N=11)
Kobiety	średnia±SD	2,51 ± 3,20	1,82 ± 2,09
	Zakres	0,06 - 21,88	0,04 - 7,79
		(N=50)	(N=23)

N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia TSH między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, p=0,004 (test U Manna-Whitneya)

istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia TSH między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, $p=0,032$ (test U Manna-Whitneya)

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w średnich wartościach TSH między grupą badaną i kontrolną, jak również między podgrupami mężczyzn z tych grup, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę.

Nie wykazano istotnych różnic między kobietami i mężczyznami z grupy kontrolnej, kobietami i mężczyznami z grupy badanej, jak również między kobietami z grupy badanej i kontrolnej.

W grupie badanej 4 osoby (4 kobiety) miały podwyższoną wartość TSH ($>4,64$ uIU/ml), natomiast 2 obniżoną ($<0,47$ uIU/ml) (2 kobiety).

W grupie kontrolnej 2 osoby miały podwyższoną wartość TSH ($>4,64$ uIU/ml) i 2 osoby obniżoną wartość TSH ($<0,47$ uIU/ml). Również były to same kobiety.

5.1.1.2. Trijodotyronina wolna

Dane dotyczące trijodotyroniny wolnej (fT3) przedstawiono w tabeli 5.

TABELA 5. Stężenie trijodotyroniny wolnej w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

fT3 1,45-3,48pg/ml		Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	2,40 ± 0,45*	2,61 ± 0,28*
	zakres	0,91 - 3,81	2,12 - 3,03
		(N=78)	(N=34)
Mężczyźni	średnia±SD	2,42 ± 0,42	2,69 ± 0,29
	zakres	1,44 - 3,01	2,18 - 3,03
		(N=28)	(N=11)
Kobiety	średnia±SD	2,39 ± 0,47 [#]	2,58 ± 0,27 [#]
	zakres	0,91 - 3,81	2,12 - 3,00
		(N=50)	(N=23)

N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia fT3 między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, p= 0,007 (test U Manna-Whitneya)

[#] istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia fT3 między kobietami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, p=0,03 (test U Manna-Whitneya)

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między wartościami fT3 u pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę (p<0,05) oraz między wartościami fT3 u kobiet z grupy badanej i kontrolnej również z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę.

Nie wykazano istotnych różnic między kobietami i mężczyznami z grupy kontrolnej, ani między kobietami i mężczyznami z grupy badanej.

5.1.1.3. Tyroksyna wolna

Dane dotyczące tyroksyny wolnej (fT4) przedstawiono w tabeli 6.

TABELA 6. Stężenie tyroksyny wolnej w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

fT4 0,71- 1,85ng/dl		Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	1,07 ± 0,75*	0,92 ± 0,20*
	zakres	0,44-7,03	0,73 - 1,85
		(N=78)	(N=34)
Mężczyźni	średnia±SD	0,94 ± 0,20	0,90 ± 0,05
	zakres	0,44 - 1,20	0,8 - 1,04
		(N=28)	(N=11)
Kobiety	średnia±SD	1,13 ± 0,87 [#]	0,93 ± 0,23 [#]
	zakres	0,52 - 7,03	0,73 - 1,85
		(N=50)	(N=23)

N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia fT4 między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, p=0,003 (test U Manna-Whitneya)

[#] istotna statystycznie różnica w wartościach stężenia fT4 między kobietami z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę, p=0,011 (test U Manna-Whitneya)

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między średnimi wartościami fT4 u pacjentów z grupy badanej i kontrolnej oraz między średnimi wartościami fT4 u kobiet z grupy badanej i kontrolnej, z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę.

Nie wykazano istotnych różnic między kobietami i mężczyznami z grupy kontrolnej ani między kobietami i mężczyznami z grupy badanej.

5.1.1.4. Zaburzenia czynności tarczycy u chorych leczonych litem i chorych z grupy kontrolnej – podsumowanie.

Średnia wartość TSH u osób stosujących lit z wykluczeniem pacjentów, u których już wcześniej stwierdzono niedoczynność tarczycy i z tego powodu otrzymywali lewotyroksynę była

istotnie wyższa niż u osób niepobierających litu. Istotne różnice w średnim stężeniu TSH występowały także między mężczyznami pobierającymi lit i niestosującymi litu. Również u kobiet na litoterapii odnotowano wyższe stężenia TSH niż u kobiet stosujących inne leki normotymiczne, ale nie była to różnica istotna statystycznie.

W grupie badanej niedoczynność tarczycy występowała u 20 osób (18 kobiet i 2 mężczyzn), które miały już postawione takie rozpoznanie przed rozpoczęciem badania oraz u 4 osób (4 kobiety), u których to rozpoznanie postawiono de novo, przy czym jedna z tych pacjentek spełniała kryteria niedoczynności tarczycy jawnej, a u pozostałych stwierdzono subkliniczną niedoczynność tarczycy. Zatem w grupie osób na litoterapii były w sumie 24 osoby (22 kobiety i 2 mężczyzn) ze stwierdzoną niedoczynnością tarczycy i stanowiły one ok. 24% tej grupy. Nadczynność tarczycy stwierdzono w tej grupie wyłącznie de novo u 2 kobiet (2% pacjentów).

W grupie pacjentów niepobierających litu 5 osób (4 kobiety i 1 mężczyzna) miało na stałe włączoną lewotyroksynę z powodu wcześniej zdiagnozowanej niedoczynności tarczycy, natomiast u 2 kobiet wykryto subkliniczną niedoczynność tarczycy podczas przeprowadzonego badania, tak więc niedoczynność tarczycy w grupie osób niestosujących litu występowała u 7 pacjentów (6 kobiet i 1 mężczyzna), czyli u 18% osób z tej grupy. Nadczynność tarczycy u chorych niestosujących litu, podobnie jak w grupie osób pobierających ten lek nie została stwierdzona u żadnego z pacjentów, natomiast podczas badania wykryto ją u 2 kobiet z tej grupy (5% osób z tej grupy).

5.1.2. Przeciwciała przeciw-tarczycowe

Wykonano u wszystkich, również u stosujących lewotyroksynę.

5.1.2.1. Przeciwciała anty-TPO

Dane dotyczące anty-TPO przedstawiono w tabeli 7.

TABELA 7. Stężenie przeciwciał anty-TPO w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

anty-TPO <5,61 IU/ml		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		IU/ml	%	IU/ml	%
Cała grupa	średnia±SD	267,7 ± 706,9	25,5	38,8 ± 100,2	15,4
	zakres	0-3500,0		0,30-553,0	
		(N=98)		(N=39)	
Mężczyźni	średnia±SD	161,4 ± 458,8	20	1,3 ± 1,2	0
	zakres	0-1916,0		0,6-5,0	
		(N=30)		(N=12)	
Kobiety	średnia±SD	314,6 ± 790,6	27,9	55,4 ± 117,2	22,2
	zakres	0-3500,0		0,3-553,0	
		(N=68)		(N=27)	

N - liczba osób; % - procent osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TPO w danej podgrupie

Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej ($p>0,05$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z podwyższonymi przeciwciałami anty-TPO, jak również w średnim ich stężeniu pomiędzy grupą badaną i kontrolną, pomiędzy kobietami z obydwu grup, jak również mężczyznami z tych grup.

5.1.2.2. Przeciwciała anty-TG

Dane dotyczące anty-TG przedstawiono w tabeli 8.

TABELA 8. Stężenie przeciwciał anti-TG w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

anti-TG <4,11 IU/ml		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		IU/ml	%	IU/ml	%
Cała grupa	średnia±SD	84,96 ± 369,8*	10,2	26,98 ± 99,8*	5,1
	zakres	0-2500,0		0,4-599,9	
		(N=98)		(N=39)	
Mężczyźni	średnia±SD	92,76 ± 454,8 [#]	3,3	1,45 ± 1,2 [#]	0
	zakres	0-2500,0		0,4-5,0	
		(N=30)		(N=12)	
Kobiety	średnia±SD	81,52 ± 329,3	13,2	38,32 ± 118,8	7,4
	zakres	0-2500,0		0,5-599,9	
		(N=68)		(N=27)	

N - liczba osób; % - procent osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TG w danej podgrupie

* istotna statystycznie różnica między średnim stężeniem przeciwciał anti-TG między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, p=0,043 (test U Manna-Whitneya)

[#] istotna statystycznie różnica między średnim stężeniem przeciwciał anti-TG między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej, p=0,029 (test U Manna-Whitneya)

Wykazano istotną statystycznie różnicę w średnich stężeniach przeciwciał anti-TG między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej między całymi grupami, między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z podwyższonymi przeciwciałami anti-TG pomiędzy grupą badaną i kontrolną, pomiędzy kobietami z obydwu grup, jak również mężczyznami z tych grup.

5.1.2.3. Przeciwciała anti-TSH-R

Dane dotyczące anti-TSH-R przedstawiono w tabeli 9.

TABELA 9. Stężenie przeciwciał anti-TSH-R w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

anty-TSH-R <1 U/l; 1-1,5 U/ml - wynik wątpliwy		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		U/l	%	U/l	%
Cała grupa	średnia±SD	0,43 ± 0,44	6,1	0,44 ± 0,43	7,7
	zakres	0,25-3,20		0,29-2,40	
		(N=98)		(N=39)	
Mężczyźni	średnia±SD	0,41 ± 0,34*	6,7	0,29 ± 0*	0
	zakres	0,29-1,90		0,29	
		(N=30)		(N=12)	
Kobiety	średnia±SD	0,44 ± 0,48	5,9	0,51 ± 0,5	11,1
	Zakres	0,25-3,20		0,29-2,40	
		(N=68)		(N=27)	

N - liczba osób; % - procent osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TSH-R w danej podgrupie

* istotna różnica między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej, $p= 0,038$ (test U Manna-Whitneya)

Wykazano istotną statystycznie różnicę w średnich stężeniach przeciwciał anti-TSH-R między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej. Porównując średnie stężenia tych przeciwciał u kobiet z grupy badanej i kontrolnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku osób z podwyższonymi przeciwciałami anti-TSH-R pomiędzy grupą badaną i kontrolną, pomiędzy kobietami z obydwu grup, jak również mężczyznami z tych grup.

5.1.2.4. Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał w grupach.

W grupie badanej więcej osób miało dodatnie przeciwciała przeciwtarczycowe (traktowane sumarycznie) w porównaniu z grupą kontrolną (29,6% vs. 23,1%). Największa różnica została wykryta w między przeciwciałami anti-TPO (25,5% vs. 15,4%). Przeciwciała anti-TSH-R występowały częściej w grupie kontrolnej.

Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał wśród osób z grupy badanej i kontrolnej przedstawia tabela 10.

TABELA 10. Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał wśród osób z grupy badanej i kontrolnej

	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności (p)
	N	%	N	%	
Ogółem	29*	29,6	9 [#]	23,1	
Anty-TPO	25	25,5	6	15,4	0,260
Anty-TG	10	10,2	2	5,1	0,508
Anty-TSH-R	6	6,1	3	7,7	0,714

N - liczba osób; % - procent osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał w danej grupie

* w grupie badanej 7 osób miało podwyższone zarówno przeciwciała anty-TPO jak i anty-TSH-R, a jedna osoba miała podwyższone wszystkie trzy rodzaje przeciwciał

[#] w grupie kontrolnej z kolei 2 kobiety miały podwyższone jednocześnie przeciwciała anty-TPO i anty-TSH-R, a 2 kobiety miały podwyższone przeciwciała anty-TPO i anty-TG.

U żadnego mężczyzny z grupy kontrolnej nie stwierdzono podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych, z kolei przeciwciała te były podwyższone u 33% kobiet z tej grupy, czyli u większej liczby kobiet niż w grupie badanej (30,9%). W grupie badanej również więcej kobiet miało dodatnie przeciwciała niż mężczyzn, ale różnica nie była tak znacząca (30,9% vs. 26,6%). Zarówno u kobiet z grupy badanej jak i kontrolnej najwięcej osób miało podwyższone przeciwciała anty-TPO, a odsetek tych osób był wyższy u kobiet z grupy badanej. W grupie kontrolnej z kolei więcej kobiet miało dodatnie przeciwciała anty-TSH-R niż w grupie pacjentek stosujących lit (11,1% vs. 5,9%).

W grupie badanej jedna osoba miała podwyższone wszystkie trzy rodzaje przeciwciał, a 7 osób miało podwyższone zarówno przeciwciała anty-TPO jak i anty-TSH-R (1 mężczyzna i 6

kobiet), w grupie kontrolnej z kolei 2 kobiety miały podwyższone jednocześnie przeciwciała anty-TPO i anty-TSH-R również 2 kobiety miały podwyższone przeciwciała anty-TPO i anty-TG.

Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał wśród kobiet i mężczyzn z grupy badanej i kontrolnej z przedstawia tabela 11.

TABELA 11. Rozkład procentowy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał wśród kobiet i mężczyzn z grupy badanej i kontrolnej

	Grupa badana				Grupa kontrolna		
	MĘŻCZYŻNI		KOBIEТЫ		MĘŻCZYŻNI	KOBIEТЫ	
	N	%	N	%	N	N	%
Ogółem	8	26,6	21	30,9	0	9	33,3
Anty-TPO	6	20	19	27,9	0	6	22,3
Anty-TG	1	3,3	9	13,2	0	2	7,4
Anty-TSH-R	2	6,7	4	5,9	0	3	11,1
Anty-TPO+anty-TSH-R	1	3,3	6	8,8	0	2	7,4
Anty-TPO+anty-TG	0	0	0	0	0	2	7,4
Anty-TPO+anty-TG+anty-TSH-R	0	0	1	1,5	0	0	0

N - liczba osób; % - procent osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał w danej podgrupie

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi podgrupami (test chi-kwadrat)

5.1.3. Parametry badania ultrasonograficznego

5.1.3.1. Objętość gruczołu tarczowego

TABELA 12. Objętość gruczołu tarczowego w grupie badanej i w grupie kontrolnej

Objętość gruczołu tarczowego ml		Wszyscy badani	Grupa badana	Grupa kontrolna
Ogółem	średnia±SD	19,9 ± 14,0	21,4 ± 13,9*	16,3 ± 13,8*
	zakres	1,48-92,88	1,48-92,88	4,05-84,62
		(N=137)	(N=98)	(N=39)
Mężczyźni	średnia±SD		26,3 ± 17,1	20,4 ± 8,3
	zakres		4,99-92,88	8,42-40,33
			(N=30)	(N=12)
Kobiety	średnia±SD		19,2 ± 11,7 [#]	14,5 ± 15,4 [#]
	Zakres		1,48-53,5	4,05-84,62
			(N=68)	(N=27)

N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica w objętości gruczołu tarczowego między grupą kontrolną a badaną, p=0,006 (test U Manna-Whitneya)

[#] istotna statystycznie różnica w objętości gruczołu tarczowego między kobietami z grupy badanej, i kontrolnej p=0,005 (test U Manna-Whitneya)

Wykazano istotną statystycznie różnicę w średnich objętościach tarczycy między pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, jak również między kobietami z tych grup.

W grupie badanej u 39 osób, czyli u 40% pacjentów z tej grupy występowało wole i częściej stwierdzano je u kobiet. W grupie tej występowało ono u 41% pacjentek i 37% mężczyzn.

W grupie kontrolnej wole występowało u 7 osób, czyli 18%. Różnica częstości występowania wola między grupami była istotna statystycznie (p=0,002, test chi-kwadrat).

Nie wszyscy pacjenci z wolem mieli nieprawidłowości w wynikach hormonów tarczycy czy też podwyższone wartości przeciwciał przeciw tarczycowym i odwrotnie, nie wszyscy pacjenci mający odchylenia w wykonanych badaniach mieli wole.

5.1.3.2. Liczba zmian ogniskowych

Dane dotyczące liczby zmian ogniskowych tarczycy w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 13.

TABELA 13. Liczba zmian ogniskowych niezależnie od ich wielkości w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

Liczba wszystkich zmian ogniskowych		Wszyscy badani	Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	3,3 ± 4,0	3,8 ± 4,2	2,2 ± 3,1
	zakres	(N=137)	0-11 (N=98)	0-11 (N=39)
Mężczyźni	średnia±SD		2,5 ± 3,7	0,8 ± 1,1
	zakres		0-11 (N=30)	0-3 (N=12)
Kobiety	średnia±SD		4,3 ± 4,4	2,8 ± 3,5
	zakres		0-11 (N=68)	0-11 (N=27)

N - liczba osób

Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami.

Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w średniej liczbie zmian ogniskowych (traktowanych sumarycznie, bez podziału ze względu na ich wielkość) pomiędzy grupą badaną i kontrolną, jak również pomiędzy kobietami i mężczyznami z tych grup.

Również nie znaleziono istotnie statystycznie różnic w średniej liczbie zmian ogniskowych <0,5 cm i 0,5-1cm wielkości pomiędzy grupą badaną i kontrolną, jak również pomiędzy mężczyznami i kobietami z tych grup. Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę w średniej liczbie zmian ogniskowych >1cm między osobami z grupy kontrolnej i badanej ($p < 0,05$) oraz między kobietami z tych grup.

W tabelach 14, 15, 16 przedstawiono dane dotyczące średniej liczby zmian ogniskowych w zależności od ich wielkości.

TABELA 14. Liczba zmian ogniskowych <0,5 cm w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

Liczba zmian ogniskowych <0,5cm		Wszyscy badani	Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	1,7 ± 2,9	1,3 ± 2,5	1,9 ± 3,0
	zakres	0-11	0-11	0-11
		(N=137)	(N=98)	(N=39)
Mężczyźni	średnia±SD		1,1 ± 2,4	0,6 ± 1,0
	zakres		0-8	0-3
			(N=30)	(N=12)
Kobiety	średnia±SD		2,3 ± 3,2	1,6 ± 2,9
	zakres		0-11	0-11
			(N=68)	(N=27)

N - liczba osób

Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami.

TABELA 15. Liczba zmian ogniskowych 0,5-1cm w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

Liczba zmian ogniskowych 0,5-1cm		Wszyscy badani	Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	1,1 ± 1,0	1,3 ± 1,8	0,7 ± 1,0
	zakres	0-10	0-10	0-4
		(N=137)	(N=98)	(N=39)
Mężczyźni	średnia±SD		0,9 ± 1,2	0,2 ± 0,4
	zakres		0-4	0-1
			(N=30)	(N=12)
Kobiety	średnia±SD		1,5 ± 1,9	0,9 ± 1,1
	zakres		0-10	0-4
			(N=68)	(N=27)

N - liczba osób

Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami.

TABELA 16. Liczba zmian ogniskowych >1cm w grupie chorych leczonych litem i w grupie kontrolnej

Liczba zmian ogniskowych >1cm		Wszyscy badani	Grupa badana	Grupa kontrolna
Cała grupa	średnia±SD	0,5 ± 0,9	0,6 ± 1,0*	0,2 ± 0,5*
	zakres	0-4	0-4	0-2
		(N=137)	(N=98)	(N=39)
Mężczyźni	średnia±SD		0,5 ± 1,0	0
	zakres		0-3	-
			(N=30)	(N=12)
Kobiety	średnia±SD		0,7 ± 0,9 [#]	0,3 ± 0,6 [#]
	zakres		0-4	0-2
			(N=68)	(N=27)

N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica pomiędzy średnią liczbą zmian ogniskowych u osób z grupy kontrolnej i badanej, p=0,007 (test U Manna-Whitneya)

[#] istotna statystycznie różnica pomiędzy średnią liczbą zmian ogniskowych u kobiet z grupy badanej i kontrolnej, p=0,041 (test U Manna-Whitneya)

Większy odsetek osób miało mnogie zmiany guzkowe w grupie stosujących lit w porównaniu do grupy kontrolnej (39,8% vs. 17,9%). W grupie badanej mnogie zmiany ogniskowe występowały u 41,2% kobiet i 36,7% mężczyzn, natomiast w grupie kontrolnej częstość ich występowania była niższa i stwierdzono je u 18,5% kobiet i 16,7% mężczyzn.

Również więcej zmian mogących mieć charakter złośliwy występowała w grupie badanej względem grupy kontrolnej (41,8% vs. 28,2%). W obydwu grupach zmiany te częściej występowały u kobiet.

Liczba osób posiadających zmiany ogniskowe w grupie badanej i kontrolnej oraz procentowy ich rozkład przedstawia tabela 17.

TABELA 17. Liczba osób posiadających zmiany ogniskowe w grupie badanej i kontrolnej oraz ich procentowy rozkład

		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		N	%	N	%
Liczba zmian ogniskowych	pojedyncze	16 (8K+8M)	16,3	5 (2K+3M)	12,8
	mnogie	39 (28K+11M)	39,8	7 (5K+2M)	17,9
Bez zmian ogniskowych		29 (17K+12M)	29,6	17 (10K+7M)	43,6
Zmiany podejrzone o złośliwość		41 (32K+11M)	41,8	11 (9K+2M)	28,2

N - liczba osób; K - liczba kobiet; M - liczba mężczyzn

Średnie wartości porównano z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya.

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami.

5.1.4. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji tarczycy z jej morfologią u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

Znaleziono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy objętością gruczołu tarczowego a stężeniem przeciwciał anti-TG u kobiet w grupie badanej.

Współczynniki korelacji między objętością tarczycy, a wynikami hormonów i przeciwciał przedstawiono w tabeli 18.

TABELA 18. Analiza korelacji między objętością tarczycy, a wynikami hormonów i przeciwciał u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

GRUPA BADANA				
RODZAJ KORELACJI	MĘŻCZYŹNI		KOBIETY	
	r	p	r	p
objętość gr. tarczowego & TSH	-0,109	0,567	-0,188	0,125
objętość gr. tarczowego & fT3	0,1	0,55	0,135	0,304
objętość gr. tarczowego & T4	0,211	0,204	0,077	0,559
objętość gr. tarczowego & anty-TPO	0,068	0,723	-0,104	0,397
objętość gr. tarczowego & anty-TG	-0,027	0,886	-0,269	0,027*
objętość gr. tarczowego & anty-TSH-R	0,079	0,678	0,028	0,825

p - wartość korelacji porządku rang Spearmana; r-współczynnik korelacji Spearmana

* korelacja istotna statystycznie $p < 0,05$

Współczynniki korelacji między liczbą zmian ogniskowych tarczycy, a wynikami hormonów i przeciwciał u osób stosujących lit przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z liczbą zmian ogniskowych tarczycy u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

GRUPA BADANA				
RODZAJ KORELACJI	MĘŻCZYŹNI		KOBIETY	
	r	p	r	p
liczba zmian ogniskowych & TSH	0,027	0,886	-0,168	0,171
liczba zmian ogniskowych & fT3	-0,052	0,757	-0,033	0,802
liczba zmian ogniskowych & fT4	-0,134	0,423	-0,079	0,549
liczba zmian ogniskowych & anty-TPO	0,349	0,059	-0,036	0,769
liczba zmian ogniskowych & anty-TG	0,098	0,606	-0,217	0,076
liczba zmian ogniskowych & anty-TSH-R	-0,084	0,658	0,052	0,674

p- wartość korelacji porządku rang Spearmana; r-współczynnik korelacji Spearmana

Nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji.

5.1.5. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z długością stosowania litu u mężczyzn i kobiet w grupie badanej

TABELA 20. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z czasem stosowania litu (w latach)

PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	GRUPA BADANA					
	LATA TERAPII LITEM A OCENA FUNKCJI TARCZYCY					
	WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIEТЫ	
	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,105	0,303	-0,238	0,205	-0,071	0,563
ft4	0,025	0,805	0,426	0,019³	-0,069	0,574
ft3	0,112	0,272	0,175	0,356	0,059	0,634
anty-TPO	-0,100	0,325	0,468	0,009⁴	-0,267	0,028⁵
anty-TG	-0,254	0,012¹	-0,154	0,418	-0,260	0,032⁶
anty-TSH-R	-0,054	0,595	0,027	0,889	-0,080	0,515
objętość gr. tarczowego	0,229	0,023²	0,244	0,193	0,184	0,132
Liczba zmian ogniskowych	0,117	0,253	0,147	0,438	0,135	0,274

p- wartość korelacji porządku rang Spearmana; r-współczynnik korelacji Spearmana

¹ ujemna korelacja między stężeniem przeciwciał anty-TG a długością terapii litem

² dodatnia korelacja między objętością gruczołu tarczowego a długością terapii litem

W grupie mężczyzn:

³ dodatnia korelacja między stężeniem tyroksyny a czasem terapii litem

⁴ dodatnia korelacja między stężeniem przeciwciał anty-TPO a czasem terapii litem

W grupie kobiet:

⁵ ujemna korelacja między stężeniem przeciwciał anty-TPO a czasem terapii litem

⁶ ujemna korelacja między stężeniem przeciwciał anty-TG a czasem terapii litem

W całej grupie stwierdzono dodatnią korelację między objętością gruczołu tarczowego a długością terapii litem. Ujemną korelację między stężeniem przeciwciał anti-TG a długością terapii litem stwierdzono w całej grupie i grupie kobiet. Zależność między stężeniem przeciwciał anti-TPO a latami terapii litem, jak również między odsetkiem osób z dodatnimi przeciwciałami a latami terapii litem wykazywała wartości przeciwstawne u mężczyzn i kobiet. W grupie mężczyzn stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem tyroksyny a latami terapii litem.

5.2. Czynniki związane z funkcją i morfologią tarczycy w grupie badanej i kontrolnej

5.2.1. Czynniki demograficzno-kliniczne (płeć, wiek, długość choroby)

5.2.1.1. Porównanie wybranych parametrów funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od płci w obydwu grupach

Średnie wartości porównano za pomocą testu Manna-Whitneya.

Porównując wyniki funkcji i morfologii gruczołu tarczowego pacjentów z grupy badanej i kontrolnej wykazano istotne statystycznie różnice w średnich stężeniach wszystkich oznaczonych hormonów (TSH, fT4, fT3 - wartość p odpowiednio 0,004, 0,003, 0,007), jak również w średnich stężeniach przeciwciał anti-TG ($p=0,043$), średniej objętości gruczołu tarczowego ($p=0,006$) oraz średniej liczby zmian ogniskowych $>1\text{cm}$ ($p=0,007$), a wartości wszystkich tych parametrów, poza fT3 były wyższe u osób z grupy badanej.

Wyniki dotyczące porównania poszczególnych parametrów oceny funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u osób z grupy badanej i kontrolnej zebrane zostały w tabeli 21.

Porównując wyniki kobiet z grupy badanej i kontrolnej stwierdzono istotne statystycznie

różnice w średnich stężeniach fT4 ($p=0,011$), fT3 ($p=0,031$), średniej objętości gruczołu tarczowego ($p=0,005$) i liczbie zmian ogniskowych powyżej 1cm ($p=0,041$) i były one wyższe u kobiet z grupy badanej poza wartościami fT3. Z kolei pomiędzy grupą mężczyzn stosujących lit a mężczyznami z grupy kontrolnej odnotowano istotne statystycznie różnice w średnim stężeniu TSH ($p=0,032$), średnim stężeniu przeciwciał anti-TG ($p=0,029$) oraz przeciwciał anti-TSH-R ($p=0,038$). Średnie wartości stężenia przeciwciał anti-TSH-R były wyższe u mężczyzn z grupy kontrolnej, natomiast średnie stężenie TSH jak i średnie wartości stężenia przeciwciał anti-TG były wyższe u mężczyzn z grupy badanej.

Wyniki dotyczące porównania poszczególnych parametrów oceny funkcji i morfologii gruczołu tarczowego dla poszczególnych płci z grupy badanej i kontrolnej zebrane zostały w tabelach 22 i 23.

TABELA 21. Porównanie wyników parametrów dotyczących funkcji i morfologii tarczycy osób z grupy badanej i kontrolnej

OSOBY Z GRUPY BADANEJ vs. OSOBY Z GRUPY KONTROLNEJ				
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY		GR. BADANA	GR. KONTROLNA	p
TSH <u>uIU/ml</u>	średnia±SD	2,33 ± 2,79	1,58 ± 1,80	0,004[#]
	zakres	0,06 - 21,88 (N=78)	0,03 - 7,79 (N=34)	
ft4 <u>ng/ml</u>	średnia±SD	1,07 ± 0,75	0,92 ± 0,20	0,003[#]
	zakres	0,44 - 7,03 (N=78)	0,73 - 1,85 (N=34)	
ft3 <u>pg/ml</u>	średnia±SD	2,40 ± 0,45	2,61 ± 0,28	0,007[#]
	zakres	0,91 - 3,81 (N=78)	2,12 - 3,03 (N=34)	
anty-TPO <u>IU/ml</u>	średnia±SD	267,73 ± 706,86	38,76 ± 100,2	0,634
	zakres	0 - 3500,0 (N=98)	0,30 - 553,0 (N=39)	
	%	25,5	15,4	
anty-TG <u>IU/ml</u>	średnia±SD	84,96 ± 369,80	26,98 ± 99,78	0,043[*]
	zakres	0 - 2500,0 (N=98)	0,4 - 599,9 (N=39)	
	%	10,2	5,1	
anty-TSH-R <u>U/l</u>	średnia±SD	0,43 ± 0,44	0,44 ± 0,43	0,357
	zakres	0,25 - 3,20 (N=98)	0,29 - 2,40 (N=39)	
	%	6,1	7,7	
objętość gr. tarczowego (ml)	średnia±SD	21,36 ± 13,89	16,30 ± 13,81	0,006[#]
	zakres	1,48 - 92,88 (N=98)	4,05 - 84,62 (N=39)	
liczba zmian ogniskowych	średnia±SD	3,77 ± 4,23	2,15 ± 3,07	0,058
	zakres	0 - 11 (N=98)	0-11 (N=39)	
Zmiany ogniskowe >1cm	średnia±SD	0,61 ± 0,95	0,18 ± 0,51	0,007[#]
	zakres	0 - 4 (N=98)	0 - 2 (N=39)	

p - poziom istotności; N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica między grupą badaną i kontrolną, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

istotna statystycznie różnica między grupą badaną i kontrolną, p<0,01 (test U Manna-Whitneya)

TABELA 22. Porównanie wyników badań dotyczących funkcji i morfologii tarczycy u kobiet z grupy badanej i kontrolnej

KOBIECY Z GRUPY BADANEJ vs. KONTROLNEJ				
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY		K z gr. badanej	K z gr. kontrolnej	p
		średnia ± SD	średnia ± SD	
TSH uIU/ml	średnia±SD	2,51 ± 3,20	1,82 ± 2,09	0,065
	zakres	0,06 - 21,88 (N=50)	0,038 - 7,79 (N=23)	
ft4 ng/ml	średnia±SD	1,13 ± 0,87	0,93 ± 0,23	0,011*
	zakres	0,52 - 7,03 (N=50)	0,73 - 1,85 (N=23)	
ft3 pg/ml	średnia±SD	2,39 ± 0,47	2,58 ± 0,27	0,031*
	zakres	0,91 - 3,81 (N=50)	2,12 - 3,0 (N=23)	
anty-TPO IU/ml	średnia±SD	314,64 ± 790,56	55,41 ± 117,22	0,869
	zakres	0 - 3500,0 (N=68)	0,3 - 553,0 (N=27)	
	%	27,9	22,2	
anty-TG IU/ml	średnia±SD	81,52 ± 329,25	38,32 ± 118,80	0,210
	zakres	0 - 2500,0 (N=68)	0,5 - 599,9 (N=27)	
	%	10,2	5,1	
anty-TSH-R U/l	średnia±SD	0,44 ± 0,48	0,51 ± 0,5	0,069
	zakres	0,25 - 3,20 (N=68)	0,29 - 2,40 (N=27)	
	%	5,9	11,1	
objętość gr. tarczowego (ml)	średnia±SD	19,20 ± 11,69	14,48 ± 15,43	0,005#
	zakres	1,48 - 53,5 (N=68)	4,05 - 84,62 (N=27)	
liczba zmian ogniskowych	średnia±SD	4,32 ± 4,36	2,78 ± 3,45	0,141
	zakres	0 - 11 (N=68)	0 - 11 (N=27)	
zmiany ogniskowe>1cm	średnia±SD	0,66 ± 0,92	0,26 ± 0,59	0,041*
	zakres	0 - 4 (N=68)	0 - 2 (N=27)	

p - poziom istotności; N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica między grupą badaną i kontrolną p<0,05, (test U Manna-Whitneya)

istotna statystycznie różnica między grupą badaną i kontrolną p<0,01, (test U Manna-Whitneya)

TABELA 23. Porównanie wyników badań dotyczących funkcji i morfologii tarczycy u mężczyzn z grupy badanej i kontrolnej

MĘŻCZYŹNI Z GRUPY BADANEJ vs. KONTROLNEJ				
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY		M z gr. badanej	M z gr. kontrolnej	p
		średnia ± SD	średnia ± SD	
TSH uIU/ml	średnia±SD	1,82 ± 0,96	1,02 ± 0,53	0,032*
	zakres	0,47 - 3,81 (N=28)	0,47 - 1,94 (N=11)	
ft4 ng/ml	średnia±SD	0,94 ± 0,20	0,90 ± 0,05	0,127
	zakres	0,44 - 1,20 (N=28)	0,8 - 1,04 (N=11)	
ft3 pg/ml	średnia±SD	2,42 ± 0,42	2,69 ± 0,29	0,121
	zakres	1,44 - 3,01 (N=28)	2,18 - 3,03 (N=11)	
anty-TPO IU/ml	średnia±SD	161,39 ± 458,75	1,29 ± 1,17	0,517
	zakres	0 - 1916,0 (N=30)	0,6 - 5,0 (N=12)	
	%	20	0	
anty-TG IU/ml	średnia±SD	92,76 ± 454,81	1,45 ± 1,17	0,029*
	zakres	0 - 2500,0 (N=30)	0,4 - 5,0 (N=12)	
	%	3,3	0	
anty-TSH-R U/l	średnia±SD	0,41 ± 0,34	0,29 ± 0	0,038*
	zakres	0,29 - 1,90 (N=30)	0,29 (N=12)	
	%	6,7	0	
objętość gr. tarczowego (ml)	średnia±SD	26,25 ± 17,14	20,40 ± 8,33	0,259
	zakres	4,99 - 92,88 (N=30)	8,42 - 40,33 (N=12)	
liczba zmian ogniskowych	średnia±SD	2,50 ± 3,69	0,75 ± 1,1	0,224
	zakres	0 - 11 (N=30)	0 - 3 (N=12)	
zmiany ogniskowe>1cm	średnia±SD	0,5 ± 1,01	0	0,053
	Zakres	0 - 3 (N=30)	- (N=12)	

p - poziom istotności; N - liczba osób

* istotna statystycznie różnica między mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

5.2.1.2. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z wiekiem pacjentów w obydwu grupach.

Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wiekiem a stężeniem fT3 w surowicy krwi w całej grupie przebadanych pacjentów ($r=-0,17$, $p=0,048$).

Stwierdzono dodatnią korelację między liczbą zmian ogniskowych a wiekiem u wszystkich osób z grupy badanej oraz w podgrupie mężczyzn z tej grupy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy pozostałymi parametrami a wiekiem.

Podobnych zależności nie stwierdzono między parametrami oceniającymi funkcję tarczycy a wiekiem u pacjentów nieprzyjmujących litu.

Wyniki dotyczące zależności wieku pacjentów od parametrów morfologii i funkcji gruczołu tarczowego odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej przedstawiają tabele 24 i 25.

TABELA 24. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z wiekiem pacjentów w grupie badanej

PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	GRUPA BADANA					
	WIEK A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY					
	WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIEТЫ	
	r	p	r	p	r	p
TSH	0,009	0,927	0,120	0,527	-0,010	0,938
ft4	0,009	0,932	-0,164	0,388	0,080	0,522
ft3	-0,127	0,213	-0,335	0,070	-0,016	0,895
anty-TPO	0,077	0,452	0,178	0,346	0,021	0,868
anty-TG	-0,045	0,661	0,299	0,108	-0,190	0,124
anty-TSH-R	-0,109	0,289	-0,174	0,357	-0,074	0,554
objętość gr. tarczowego	0,032	0,754	0,097	0,849	0,007	0,957
liczba zmian ogniskowych	0,268	0,008*	0,452	0,012[#]	0,180	0,145

p- wartość korelacji porządku rang Spearmana; r-współczynnik korelacji Spearmana

* korelacja istotna statystycznie, $p < 0,01$

[#] korelacja istotna statystycznie, $p < 0,05$

TABELA 25. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z wiekiem pacjentów w grupie kontrolnej

PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	GRUPA KONTROLNA					
	WIEK A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY					
	WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIEТЫ	
	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,208	0,204	0,119	0,713	-0,265	0,182
ft4	0,046	0,783	-0,275	0,388	0,161	0,421
ft3	-0,046	0,782	-0,147	0,649	-0,008	0,969
anty-TPO	0,079	0,631	0,177	0,581	0,027	0,893
anty-TG	0,125	0,448	0,030	0,927	0,124	0,536
anty-TSH-R	-0,195	0,234	-	-	-0,272	0,169
objętość gr. tarczowego	0,188	0,251	0,343	0,275	0,161	0,422
liczba zmian ogniskowych	0,081	0,623	-0,414	0,181	0,245	0,219

p - poziom istotności; r-współczynnik korelacji Spearmana

Nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji.

5.2.1.3. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z latami choroby w obydwu grupach.

Znaleziono dodatnią korelację pomiędzy długością choroby a liczbą zmian ogniskowych u wszystkich przebadanych pacjentów ($p=0,0008$).

W grupie badanej wykazano dodatnią korelację między długością choroby a liczbą zmian ogniskowych u wszystkich chorych ($r=0,283$; $p=0,005$) oraz u kobiet z tej grupy ($r=0,355$; $p=0,003$), a także ujemną korelację między długością choroby a stężeniem anty-TSH-R ($r=-0,368$, $p=0,046$) oraz dodatnią korelację między długością choroby a stężeniem przeciwciał anty-TPO ($r=0,545$; $p=0,002$) u mężczyzn z tej grupy.

U mężczyzn z grupy badanej znaleziono również dodatnią korelację między liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TPO a długością choroby ($r=0,386$; $p=0,017$).

W grupie kontrolnej nie znaleziono podobnych zależności. Wyniki zależności lat choroby od wybranych parametrów dotyczących morfologii i funkcji tarczycy odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej zobrazowano w tabelach 26 i 27.

TABELA 26. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z czasem choroby u pacjentów w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć

PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	GRUPA BADANA					
	LATA CHOROBY A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY					
	WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIETY	
	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,175	0,085	-0,240	0,202	-0,143	0,245
ft4	0,078	0,444	0,345	0,062	-0,012	0,922
ft3	-0,066	0,517	0,019	0,920	-0,112	0,365
anty-TPO	0,091	0,371	0,545	0,002²	-0,068	0,581
anty-TG	-0,101	0,322	0,144	0,449	-0,189	0,123
anty-TSH-R	-0,172	0,090	-0,368	0,046³	-0,094	0,445
objętość gr. tarczowego	0,003	0,976	-0,048	0,803	-0,015	0,905
liczba zmian ogniskowych	0,283	0,005¹	0,216	0,252	0,355	0,003⁴

p - poziom istotności; r-współczynnik korelacji Spearmana

¹ dodatnia korelacja między długością stosowania litu a liczbą zmian ogniskowych u ogółu pacjentów z grupy badanej

² dodatnia korelacja między długością stosowania litu a stężeniem przeciwciał anti-TPO u mężczyzn z grupy badanej

³ ujemna korelacja między długością stosowania litu a stężeniem przeciwciał anti-TSH-R u mężczyzn z grupy badanej

⁴ dodatnia korelacja między długością stosowania litu a liczbą zmian ogniskowych u kobiet z grupy badanej

TABELA 27. Analiza korelacji wybranych parametrów dotyczących funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z czasem choroby u pacjentów w grupie kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć

PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	GRUPA KONTROLNA					
	LATA CHOROBY A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY					
	WSZYSCY		MĘŻCZYŹNI		KOBIEТЫ	
	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,007	0,964	0,074	0,820	-0,080	0,693
ft4	-0,031	0,852	-0,403	0,194	0,132	0,512
ft3	-0,177	0,280	-0,463	0,129	-0,022	0,914
anty-TPO	-0,025	0,881	-0,208	0,517	-0,023	0,908
anty-TG	0,013	0,936	-0,135	0,676	0,057	0,776
anty-TSH-R	-0,160	0,331	-	-	-0,167	0,404
objętość gr. tarczowego	-0,006	0,969	-0,091	0,778	-0,057	0,778
liczba zmian ogniskowych	0,176	0,285	0,554	0,062	0,089	0,658

p - poziom istotności; r- współczynnik korelacji Spearmana

Nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji.

5.2.2. Wybrane parametry funkcji i morfologii tarczycy a obciążenie rodzinne chorobami tarczycy

W grupie badanej 11 osób było obciążonych chorobami tarczycy w rodzinie, w tym 8 kobiet i 3 mężczyzn. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy porównując średnie wartości badanych parametrów między grupą osób z obciążeniami psychicznymi i bez obciążeń zarówno w całej grupie (tabela 28) jak również w podgrupach kobiet i mężczyzn (tabela 29). Jednak biorąc pod uwagę kryteria diagnostyczne niedoczynności tarczycy w grupie badanej istotnie częściej występowała ona u osób z chorobami tarczycy w rodzinie ($p=0,007$) i stwierdzono ją u 55% osób z tej podgrupy, podczas gdy osoby bez wywiadu rodzinnego w kierunku chorób tarczycy z niedoczynnością tego gruczołu stanowiły 18,4%. Ta sama zależność w podgrupie kobiet na terapii litem ($p=0,006$) – niedoczynność występowała u 62,5% kobiet z obciążeniem rodzinnym chorobami tarczycy vs. 18,3% kobiet bez tego obciążenia.

W grupie kontrolnej obciążenie rodzinne chorobami tarczycy stwierdzono u 5 kobiet i żadnego mężczyzny. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w badanych parametrach porównując u kobiety z obciążeniem rodzinnym chorobami gruczołu tarczowego i bez tego obciążenia. Wyniki dotyczące grupy kontrolnej przedstawia tabela 30. Podobnie jak w grupie badanej również w grupie kontrolnej istotnie częściej występowała niedoczynność u osób z chorobami tarczycy w rodzinie niż u osób bez tego obciążenia ($p=0,019$) - niedoczynność występowała u 40% osób z obciążeniem rodzinnym chorobami tarczycy i u 5,9% osób bez tego obciążenia, podobną zależność stwierdzono u kobiet z tej grupy ($p=0,023$; 40% vs. 4,6%).

TABELA 28. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem chorobami tarczycy w wywiadzie i bez tego obciążenia

GRUPA BADANA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE CHOROBYMI TARCZYCY W RODZINIE			
A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia chorobami tarczycy (N=87) średnia ± SD	Obciążenie chorobami tarczycy (N=11) średnia ± SD	p
TSH	2,41 ± 3,10	1,76 ± 1,11	0,857
ft4	1,04 ± 0,67	1,05 ± 0,25	0,510
ft3	2,40 ± 0,42	2,45 ± 0,47	0,982
anty-TPO	214,53 ± 558,02	688,49 ± 1396,15	0,514
anty-TG	93,65 ± 391,81	16,21 ± 20,06	0,677
anty-TSH-R	0,41 ± 0,35	0,57 ± 0,87	0,964
objętość gr. tarczowego	21,66 ± 14,39	18,98 ± 9,07	0,770
liczba zmian ogniskowych	3,91 ± 4,23	2,64 ± 4,32	0,159
zmiany ogniskowe > 1cm	0,62 ± 0,97	0,45 ± 0,82	0,624

p - poziom istotności, N-liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 29. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego z obciążeniem chorobami tarczycy w wywiadzie i bez obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE CHOROBYMI TARCZYCY W RODZINIE						
A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY Z PODZIAŁEM NA PŁEĆ						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Badani bez obciążenia ch. tarczycy w rodzinie (N=27) średnia± SD	Badani z obciążeniem ch. tarczycy w rodzinie (N=3) średnia± SD	p	Badani bez obciążenia ch. tarczycy w rodzinie (N=60) średnia± SD	Badani z obciążeniem ch. tarczycy w rodzinie (N=8) średnia± SD	p
TSH	1,87 ± 1,01	1,91 ± 0,06	0,945	2,65 ± 3,65	1,70 ± 1,20	0,797
ft4	0,94 ± 0,18	0,86 ± 0,27	0,137	1,09 ± 0,80	1,12 ± 0,26	0,112
ft3	2,44 ± 0,37	2,73 ± 5,38	0,213	2,37 ± 0,44	2,35 ± 0,50	0,469
anty-TPO	178,90 ±481,20	3,80 ± 0,416	0,805	230,56±592,46	945,25±1583,78	0,327
anty-TG	102,97 ±479,21	0,87 ± 0,064	0,111	89,46 ± 350,01	21,96 ± 20,88	0,790
anty-TSH-R	0,42 ± 0,35	0,33 ± 4,370	1	0,40 ± 0,36	0,67 ± 1,02	0,954
objętość gr. tarczowego	27,23 ± 17,79	17,47 ± 0	0,333	19,15 ± 11,92	19,54 ± 10,52	0,739
liczba zmian ogniskowych	2,78 ± 3,80	0	0,070	4,42 ± 4,34	3,63 ± 4,75	0,461
zmiany ogniskowe>1cm	0,56 ± 1,05	0	0,306	0 ± 0,93	0,63 ± 0,92	0,931

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 30. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u kobiet z grupy kontrolnej z obciążeniem i bez obciążenia chorobami tarczycy

GRUPA KONTROLNA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE CHOROBYMI TARCZYCY W RODZINIE			
A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	KOBIETY		
	Badani bez obciążenia ch. tarczycy w rodzinie (N=22) średnia ± SD	Badani z obciążeniem ch. tarczycy w rodzinie (N=5) średnia ± SD	p
TSH	1,86 ± 2,03	1,15 ± 0,78	0,827
ft4	0,94 ± 0,22	0,95 ± 0,13	0,288
ft3	2,57 ± 0,27	2,46 ± 0,23	0,382
anty-TPO	59,06 ± 128,07	39,38 ± 52,98	0,461
anty-TG	44,03 ± 131,31	13,22 ± 15,78	0,731
anty-TSH-R	0,50 ± 0,52	0,57 ± 0,44	0,946
objętość gr. tarczowego	15,68 ± 16,80	9,17 ± 4,86	0,180
liczba zmian ogniskowych	3,05 ± 3,64	1,60 ± 2,30	0,440
zmiany ogniskowe>1cm	0,32 ± 0,65	0	0,268

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.3. Wybrane parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego a obciążenie rodzinne chorobami psychicznymi

5.2.3.1. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego schizofrenią

W grupie badanej 11 pacjentów było obciążonych schizofrenią, w tym 6 kobiet i 5 mężczyzn. W grupie kontrolnej nie było żadnego pacjenta z obciążeniem rodzinnym schizofrenią.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi parametrami u chorych z obciążeniem i bez obciążenia zarówno w całej w grupie badanej jak i w podgrupach u kobiet i mężczyzn z tej grupy. Wyniki dla grupy badanej przedstawia tabela 31.

TABELA 31. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym schizofrenią w wywiadzie i tego bez obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE SCHIZOFRENIĄ A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII						
TARCZYCY Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PŁEĆ						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Brak obciążenia F20 (N=25) średnia ± SD	Obciążenie F20 (N=5) średnia± SD	p	Brak obciążenia F20 (N=62) średnia±SD	Obciążenie F20 (N=6) średnia± SD	p
TSH	1,02 ± 0,93	2,63 ± 1,04	0,058	2,61 ± 3,61	1,88 ± 0,99	0,897
ft4	0,92 ± 0,18	0,99 ± 0,08	0,577	1,10 ± 0,79	1,04 ± 0,14	0,650
ft3	2,45 ± 0,39	2,57 ± 0,24	0,469	2,36 ± 0,44	2,51 ± 0,45	0,325
anty-TPO	130,22±407,22	317,26 ± 703,11	1	287,68±715,44	593,30 ± 1424,03	0,697
anty-TG	9,85 ± 12,25	507,32±1114,01	0,469	89,05± 344,12	3,73 ± 4,01	0,057
anty-TSH-R	0,43 ± 0,37	0,31 ± 0,05	0,583	0,45 ± 0,50	0,30 ± 0,06	0,062
objętość gr. tarczowego	28,16 ± 17,94	16,74 ± 7,99	0,178	19,63 ± 11,95	14,77 ± 8,04	0,335
liczba zmian ogniskowych	2,56 ± 3,51	2,20 ± 4,92	0,201	4,40 ± 4,46	3,83 ± 3,76	0,947
zmiany ogniskowe>1cm	0,56 ± 1,08	0,20 ± 0,45	0,642	0,68 ± 0,94	0,50 ± 0,84	0,702

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.3.2. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu I (ChAD t.I)

Spośród badanych osób 25 pacjentów było obciążonych chorobą afektywną dwubiegunową typu I (ChAD t.I). W grupie kontrolnej 5 osób - w tym 4 kobiety, w grupie badanej 20 osób, w tym 12 kobiet.

Nie znaleziono różnicy istotnej statystycznie w badanych parametrach pomiędzy osobami z obciążeniem i bez obciążenia, a badanymi parametrami zarówno w całych grupach (tabela 32 i 33) jak i w podgrupach kobiet i mężczyzn z poszczególnych grup (tabela 34 i 35).

TABELA 32. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I i bez obciążenia

GRUPA BADANA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.I (N=78) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I (N=20) średnia ± SD	p
TSH	2,38 ± 3,11	2,15 ± 2,25	0,588
ft4	1,06 ± 0,71	0,98 ± 0,16	0,591
ft3	2,40 ± 0,43	2,40 ± 0,39	0,982
anty-TPO	200,69 ± 546,55	529,18 ± 1117,96	0,392
anty-TG	68,28 ± 308,37	149,99 ± 554,23	0,643
anty-TSH-R	0,46 ± 0,49	0,30 ± 0,03	0,116
objętość gr. tarczowego	21,55 ± 14,87	20,62 ± 9,40	0,731
liczba zmian ogniskowych	4,19 ± 4,39	2,20 ± 3,30	0,076
zmiany ogniskowe > 1cm	0,64 ± 1,01	0,50 ± 0,69	0,971

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 33. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I i bez obciążenia

GRUPA KONTROLNA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.I (N=34) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I (N=5) średnia ± SD	p
TSH	1,48 ± 1,72	1,65 ± 0,42	0,115
ft4	0,93 ± 0,19	0,95 ± 0,10	0,366
ft3	2,61 ± 0,28	2,49 ± 0,23	0,239
anty-TPO	40,77 ± 105,70	25,11 ± 54,33	0,513
anty-TG	29,95 ± 106,65	6,76 ± 12,38	0,553
anty-TSH-R	0,42 ± 0,43	0,58 ± 0,44	0,184
objętość gr. tarczowego	17,25 ± 14,50	9,87 ± 4,26	0,120
liczba zmian ogniskowych	1,85 ± 2,84	4,00 ± 4,12	0,123
zmiany ogniskowe > 1cm	0,64 ± 1,01	0,50 ± 0,69	0,385

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 34. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I i bez obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŻNI			KOBIEТЫ		
	Brak obciążenia ChAD t.I (N=22) średnia± SD	Obciążenie ChAD t.I (N=8) średnia± SD	p	Brak obciążenia ChAD t.I (N=56) średnia± SD	Obciążenie ChAD t.I (N=12) średnia± SD	p
TSH	1,82 ± 0,95	2,02 ± 1,16	0,796	2,61 ± 3,61	2,24 ± 2,81	0,435
ft4	0,93 ± 0,19	0,94 ± 0,08	0,707	1,11 ± 0,83	1,00 ± 0,20	0,853
ft3	2,45 ± 0,40	2,53 ± 0,30	0,622	2,39 ± 0,45	2,31 ± 0,43	0,509
anty-TPO	148,25 ± 432,07	197,52 ± 556,59	0,282	221,29 ± 587,70	750,29 ± 1352,16	0,113
anty-TG	11,74 ± 13,21	315,55 ± 882,67	0,425	90,49 ± 362,33	39,63 ± 39,40	0,190
anty-TSH-R	0,44 ± 0,39	0,31 ± 0,04	0,563	0,47 ± 0,52	0,29 ± 0	0,127
objętość gr. tarczowego	27,96 ± 19,12	21,57 ± 9,27	0,482	19,03 ± 12,13	19,98 ± 9,83	0,629
liczba zmian ogniskowych	2,77 ± 3,70	1,75 ± 3,77	0,352	4,75 ± 4,54	2,50 ± 3,09	0,169
zmiany ogniskowe>1cm	0,55 ± 1,14	0,38 ± 0,52	0,695	0,68 ± 0,96	0,58 ± 0,79	0,927

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 35. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I i bez obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA KONTROLNA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	KOBIETY		
	Brak obciążenia ChAD t.I (N=23) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I (N=4) średnia ± SD	p
TSH	1,72 ± 2,03	1,79 ± 0,33	0,209
ft4	0,93 ± 0,22	0,98 ± 0,05	0,101
ft3	2,56 ± 0,27	2,51 ± 0,26	0,562
anty-TPO	59,63 ± 124,93	31,15 ± 60,77	0,441
anty-TG	43,56 ± 128,30	8,20 ± 13,80	0,473
anty-TSH-R	0,49 ± 0,51	0,65 ± 0,48	0,269
objętość gr. tarczowego	15,58 ± 16,50	8,11 ± 1,92	0,152
liczba zmian ogniskowych	2,48 ± 3,23	4,25 ± 4,72	0,399
zmiany ogniskowe >1cm	0,30 ± 0,64	0	0,338

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.3.3. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu II (ChAD t.II)

W całej grupie badanych pacjentów 21 osób miało obciążenie rodzinne w kierunku ChAD t.II. W grupie kontrolnej 5 osób - w tym dwie kobiety, w grupie badanej 16 osób - w tym 12 kobiet.

Wykryto istotnie statystyczną różnicę w średnich wartościach TSH u osób z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia w całej grupie badanych osób, czyli niezależnie od

stosowania węglańku litu ($p=0,03$), a średnie wartości TSH były wyższe u pacjentów bez tego obciążenia.

Nie znaleziono istotnej statystycznie różnicy w badanych parametrach pomiędzy osobami obciążonymi ChAD t.II w wywiadzie rodzinnym i bez tego obciążenia w grupie badanej, jak również w grupie kontrolnej. Nie znaleziono również istotnej statystycznie różnicy w badanych parametrach pomiędzy kobietami jak również pomiędzy mężczyznami z tym obciążeniem i bez tego obciążenia w wywiadzie rodzinnym, w żadnej z grup.

Dane dotyczące porównania funkcji i morfologii gruczołu tarczowego między pacjentami obciążonymi ChAD t.II i bez tego obciążenia dla ogółu badanych przedstawia tabela 36.

Dane dotyczące porównania funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego ChAD t.II między pacjentami z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez obciążenia przedstawiono w tabeli 37, z grupy kontrolnej w tabeli 38.

W tabeli 39 przedstawiono dane porównujące badane parametry u kobiet z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez obciążenia oraz u mężczyzn z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez obciążenia w grupie badanej. Analogiczne dane dla mężczyzn i kobiet z grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 40.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badanych podgrupach.

TABELA 36. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u ogółu pacjentów z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia

WSZYSCY BADANI			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.II (N=116) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=21) średnia ± SD	p
TSH	2,13 ± 2,52	1,90 ± 3,39	0,032*
fT4	1,02 ± 0,59	0,94 ± 0,16	0,488
fT3	2,47 ± 0,40	2,39 ± 0,37	0,399
anty-TPO	201,58 ± 580,33	207,86 ± 760,87	0,945
anty-TG	74,36 ± 343,76	35,80 ± 77,63	0,917
anty-TSH-R	0,42 ± 0,40	0,48 ± 0,58	0,399
objętość gr. tarczowego	19,95 ± 14,46	19,75 ± 19,75	0,763
liczba zmian ogniskowych	3,36 ± 4,05	3,05 ± 3,84	0,859
zmiany ogniskowe >1cm	0,50 ± 0,86	0,43 ± 0,93	0,757

p - poziom istotności, N - liczba osób

* istotna statystycznie między pacjentami z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

TABELA 37. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia

GRUPA BADANA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.II (N=82) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=16) średnia ± SD	p
TSH	2,25 ± 3,84	2,35 ± 2,77	0,077
fT4	0,95 ± 0,18	1,06 ± 0,69	0,226
fT3	2,35 ± 0,39	2,41 ± 0,43	0,529
anty-TPO	270,29 ± 868,55	267,23 ± 677,23	0,862
anty-TG	45,89 ± 87,01	92,58 ± 402,49	0,577
anty-TSH-R	0,54 ± 0,66	0,40 ± 0,38	0,986
objętość gr. tarczowego	21,58 ± 14,21	20,24 ± 12,52	0,806
liczba zmian ogniskowych	3,44 ± 4,30	3,85 ± 4,26	0,586
zmiany ogniskowe > 1cm	0,50 ± 1,03	0,63 ± 0,94	0,532

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 38. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia

GRUPA KONTROLNA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.II (N=34) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=5) średnia ± SD	p
TSH	1,60 ± 1,69	0,78 ± 0,29	0,345
ft4	0,93 ± 0,19	0,94 ± 0,10	0,449
ft3	2,60 ± 0,27	2,55 ± 0,29	0,599
anty-TPO	43,27 ± 106,62	8,11 ± 16,15	0,577
anty-TG	30,42 ± 106,60	3,54 ± 5,86	0,107
anty-TSH-R	0,46 ± 0,45	0,29 ± 0	0,109
objętość gr. tarczowego	16,02 ± 14,55	18,18 ± 8,00	0,193
liczba zmian ogniskowych	2,18 ± 3,24	1,80 ± 1,30	0,597
zmiany ogniskowe > 1cm	0,18 ± 0,52	0,20 ± 0,45	0,691

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 39. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Brak obciążenia ChAD t.II (N=26) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=4) średnia ± SD	p	Brak obciążenia ChAD t.II (N=56) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=12) średnia ± SD	p
TSH	1,90 ± 1,01	1,68 ± 0,94	0,604	2,56 ± 3,27	2,44 ± 4,44	0,080
ft4	0,94 ± 0,18	0,91 ± 0,12	0,393	1,12 ± 0,83	0,96 ± 0,20	0,314
ft3	2,43 ± 0,38	2,73 ± 0,22	0,112	2,40 ± 0,46	2,22 ± 0,35	0,124
anty-TPO	185,49 ± 489,48	4,75 ± 4,51	0,555	305,18 ± 749,61	358,80 ± 997,25	1
anty-TG	106,37 ± 488,37	4,30 ± 6,47	0,328	86,18 ± 360,61	59,75 ± 97,34	0,263
anty-TSH-R	0,36 ± 0,19	0,72 ± 0,79	0,275	0,43 ± 0,44	0,48 ± 0,64	0,535
objętość gr. tarczowego	26,32 ± 17,93	25,87 ± 12,69	0,669	19,38 ± 11,64	18,37 ± 12,43	0,803
liczba zmian ogniskowych	2,12 ± 3,34	5,00 ± 5,35	0,308	4,66 ± 4,43	2,92 ± 4,03	0,157
zmiany ogniskowe > 1cm	0,38 ± 0,80	1,25 ± 1,89	0,239	0,75 ± 0,98	0,25 ± 0,45	0,133

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 40. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.II i bez tego obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA KONTROLNA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Brak obciążenia ChAD t.II (N=9) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=3) średnia ± SD	p	Brak obciążenia ChAD t.II (N=25) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.II (N=2) średnia ± SD	p
TSH	1,02 ± 0,53	0.89 ± 0,25	1,0	1,82 ± 1,92	0,62 ± 0,34	0,331
ft4	0,90 ± 0,05	0.96 ± 0,14	0,456	0,94 ± 0,21	0,92 ± 0,07	0,853
ft3	2,69 ± 0,29	2.69 ± 0,27	0,853	2,57 ± 0,26	2,34 ± 0,21	0,211
anty-TPO	1,44 ± 1,34	0.86 ± 0,23	0,155	58,32 ± 121,40	19,00 ± 25,46	0,887
anty-TG	1,63 ± 1,30	0.90 ± 0,46	0,278	40,79 ± 123,30	7,50 ± 9,20	0,578
anty-TSH-R	0,29 ± 0	0.29 ± 0	-	0,53 ± 0,52	0,29 ± 0	0,211
objętość gr. tarczowego	22,11 ± 9,03	15,29 ± 1,80	0,116	13,83 ± 15,63	22,50 ± 13,68	0,116
liczba zmian ogniskowych	0,56 ± 1,01	1,33 ± 1,53	0,348	2,76 ± 3,57	2,50 ± 0,71	0,668
zmiany ogniskowe>1cm	0	0	-	0,24 ± 0,60	0,50 ± 0,71	0,338

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.3.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od obciążenia rodzinnego chorobą afektywną typu I/II (ChAD t.I/II)

U 37 osób, które miały w wywiadzie chorobę afektywną dwubiegunową – bez podziału na typ nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w badanych parametrach w stosunku do pozostałych 100 badanych osób.

Wyniki między osobami z obciążeniem i bez również nie różniły się istotnie w grupie badanej ani w kontrolnej traktowanych całościowo (odpowiednio tabele 41 i 42), jak również z uwzględnieniem podziału na płeć (tabele 43 i 44).

TABELA 41. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I/II i bez tego obciążenia

GRUPA BADANA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I/II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=70) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=28) średnia ± SD	p
TSH	2,33 ± 2,79	2,37 ± 3,36	0,153
ft4	1,07 ± 0,75	0,97 ± 0,16	0,357
ft3	2,40 ± 0,45	2,41 ± 0,35	0,860
anty-TPO	213,97 ± 573,76	402,11 ± 963,07	0,450
anty-TG	68,91 ± 323,52	125,09 ± 470,60	0,662
anty-TSH-R	0,42 ± 0,41	0,44 ± 0,51	0,675
objętość gr. tarczowego	21,49 ± 14,92	21,02 ± 11,16	0,700
liczba zmian ogniskowych	4,07 ± 4,28	3,07 ± 4,16	0,167
zmiany ogniskowe >1cm	0,63 ± 0,97	0,57 ± 0,92	0,996

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 42. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I/II i bez tego obciążenia

GRUPA KONTROLNA			
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I/II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=30) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=9) średnia ± SD	p
TSH	1,58 ± 1,80	1,23 ± 0,60	0,726
ft4	0,92 ± 0,20	0,96 ± 0,08	0,066
ft3	2,61 ± 0,28	2,53 ± 0,26	0,301
anty-TPO	44,88 ± 111,94	18,35 ± 40,78	0,380
anty-TG	33,39 ± 113,29	5,61 ± 9,73	0,179
anty-TSH-R	0,44 ± 0,45	0,45 ± 0,35	0,984
objętość gr. tarczowego	17,08 ± 15,17	13,71 ± 7,84	0,665
liczba zmian ogniskowych	1,90 ± 3,00	2,89 ± 3,30	0,184
zmiany ogniskowe>1cm	0,20 ± 0,55	0,11 ± 0,33	0,841

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 43. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I/II i bez tego obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD t.I/II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=19) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=11) średnia ± SD	p	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=51) średnia ± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=17) średnia ± SD	p
TSH	1,82 ± 0,96	1,96 ± 1,09	0,931	2,52 ± 3,21	2,62 ± 4,26	0,079
ft4	0,94 ± 0,20	0,93 ± 0,10	0,464	1,13 ± 0,87	0,99 ± 0,19	0,671
ft3	2,42 ± 0,42	2,56 ± 0,27	0,322	2,39 ± 0,47	2,32 ± 0,37	0,474
anty-TPO	170,71±462,49	145,29±474,19	0,65	230,09±613,45	568,29±1161,87	0,20
anty-TG	12,76 ± 13,76	230,94±752,58	0,20	89,82 ± 377,79	56,60 ± 84,00	0,10
anty-TSH-R	0,38 ± 0,22	0,46 ± 0,48	0,65	0,44 ± 0,46	0,43 ± 0,54	0,39
objętość gr. tarczowego	28,92 ± 20,08	23,37 ± 10,58	0,880	19,10 ± 11,84	19,51 ± 11,58	0,826
liczba zmian ogniskowych	2,21 ± 3,15	3,00 ± 4,58	0,87	4,76 ± 4,46	3,12 ± 4,01	0,15
zmiany ogniskowe>1cm	0,37 ± 0,90	0,73 ± 1,19	0,15	0,73 ± 0,98	0,47±0,72	0,46

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 44. Parametry funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z obciążeniem rodzinnym ChAD t.I/II i bez tego obciążenia z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA KONTROLNA						
OBCIĄŻENIE RODZINNE ChAD typ I/II A OCENA FUNKCJI I MORFOLOGII TARCZYCY						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=9) średnia± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=3) średnia± SD	p	Brak obciążenia ChAD t.I/II (N=21) średnia± SD	Obciążenie ChAD t.I/II (N=6) średnia ± SD	p
TSH	1,02 ± 0,53	0,90 ± 0,25	1	1,82 ± 2,10	1,40 ± 0,67	0,793
ft4	0,90 ± 0,05	0,96 ± 0,14	0,456	0,93 ± 0,23	0,96 ± 0,06	0,122
ft3	2,69 ± 0,29	2,69 ± 0,27	0,853	2,58 ± 0,27	2,45 ± 0,24	0,189
anty-TPO	1,44 ± 1,34	0,86 ± 0,23	0,16	63,50 ± 130,21	27,10 ± 48,84	0,59
anty-TG	1,63 ± 1,30	0,90 ± 0,46	0,28	47,00 ± 134,02	7,96 ± 11,46	0,32
anty-TSH-R	0,29 ± 0	0,29 ± 0	-	0,50 ± 0,53	0,53 ± 0,41	0,90
objętość gr. tarczowego	22,11 ± 9,03	15,29 ± 1,80	0,116	14,92 ± 16,88	12,91 ± 9,74	0,816
liczba zmian ogniskowych	0,56 ± 1,01	1,33 ± 1,53	0,35	2,48 ± 3,39	3,67 ± 3,78	0,31
zmiany ogniskowe>1cm	0	0	-	0,29 ± 0,64	0,17 ± 0,41	0,86

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania chorób przewlekłych

5.2.4.1. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania cukrzycy typu II

Cukrzycę typu II poddało w wywiadzie w sumie 19 przebadanych osób, w tym 2 osoby były z grupy kontrolnej (2 mężczyzn). W grupie badanej cukrzyca typu II była zdiagnozowana u 11 kobiet i 6 mężczyzn.

W całej grupie przebadanych osób znaleziono istotną statystycznie różnicę w średnich wartościach przeciwciał anti-TPO między osobami chorującymi na cukrzycę typu II a pozostałymi pacjentami ($p=0,037$) i były one wyższe u osób, które nie miały zdiagnozowanej cukrzycy typu II.

W grupie badanej traktowanej jako całość nie znaleziono istotnej statystycznie zależności pomiędzy osobami z współwystępującą cukrzycą typu II, a osobami bez w/w schorzenia. Istotną statystycznie różnicę znaleziono w średnim poziomie przeciwciał anti-TPO oraz średniej objętości gruczołu tarczowego między kobietami z cukrzycą typu II i bez tej diagnozy w grupie badanej (p odpowiednio: 0,040 i 0,037).

U pacjentów z grupy badanej wykryto ujemną korelację między liczbą chorych z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TPO a cukrzycą typu II ($r=-0,249$; $p=0,013$). Taką korelację stwierdzono również u kobiet z tej grupy ($r=-0,274$; $p=0,034$).

W grupie kontrolnej stwierdzono istotnie statystycznie większą objętość gruczołu tarczowego u mężczyzn z normoglikemią ($p=0,032$).

Wyniki dotyczące porównania wybranych parametrów funkcji i morfologii tarczycy u osób z rozpoznaną cukrzycą i bez tego rozpoznania w grupie badanej i kontrolnej zebrane są w tabelach -odpowiednio 45 i 46.

Tabele 47 i 48 przedstawiają wyniki dotyczące porównania wybranych parametrów funkcji i

morfologii tarczycy u osób z rozpoznaną cukrzycą i bez tego rozpoznania odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć.

TABELA 45. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z cukrzycą t.II (DM t.II) i bez tego rozpoznania

GRUPA BADANA			
CHORZY Z CUKRZYCĄ t.II vs. OSOBY BEZ CUKRZYCY t.II			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Normoglikemia (N=81) średnia ± SD	DM t.II (N=17) średnia ± SD	p
TSH	2,44 ± 3,19	1,85 ± 1,11	0,622
ft4	0,99 ± 0,20	1,29 ± 1,48	0,360
ft3	2,43 ± 0,40	2,26 ± 0,52	0,360
anty-TPO	321,72 ± 767,22	10,46 ± 29,71	0,051
anty-TG	99,29 ± 405,49	16,66 ± 30,54	0,373
anty-TSH-R	0,44 ± 0,48	0,35 ± 0,12	0,927
objętość gr. tarczowego	20,89 ± 14,28	23,60 ± 12,00	0,300
liczba zmian ogniskowych	2,67 ± 3,86	3,41 ± 4,18	0,705
zmiany ogniskowe >1cm	0,54 ± 1,10	0,41 ± 0,71	0,444

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami.

TABELA 46. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z cukrzycą t.II (DM t.II) i bez tego rozpoznania

GRUPA KONTROLNA			
CHORZY Z CUKRZYCĄ t.II vs. OSOBY BEZ CUKRZYCY t.II			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Normoglikemia (N=37) średnia ± SD	DM t.II (N=2) średnia ± SD	p
TSH	1,54 ± 1,64	0,73 ± 0,36	0,464
fT4	0,93 ± 0,18	0,97 ± 0,09	0,372
fT3	2,58 ± 0,27	2,78 ± 0,25	0,356
anty-TPO	40,81 ± 102,54	0,80 ± 0,28	0,231
anty-TG	28,39 ± 102,31	0,90 ± 0,71	0,177
anty-TSH-R	0,45 ± 0,44	0,29 ± 0	0,342
objętość gr. tarczowego	16,59 ± 14,11	10,89 ± 3,48	0,567
liczba zmian ogniskowych	2,24 ± 3,09	0	0,151
zmiany ogniskowe >1cm	0,19 ± 0,52	0	0,622

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 47. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z cukrzycą t.II (DM t.II) i bez tego rozpoznania z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
CHORZY Z CUKRZYCĄ t.II vs. OSOBY BEZ CUKRZYCY t.II						
Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PŁEĆ						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	M z DM t.II (N=6) średnia ± SD	M bez DM t.II (N=24) średnia ± SD	p	K z DM t.II (N=11) średnia ±SD	K bez DM t.II (N=57) średnia ± SD	p
TSH	2,11 ± 1,39	1,81 ± 0,89	0,979	1,72 ± 0,97	2,70 ± 3,74	0,511
ft4	0,89 ± 0,17	0,95 ± 0,17	0,452	1,50 ± 1,83	1,01 ± 0,20	0,720
ft3	2,28 ± 0,538	2,519 ± 0,313	0,392	2,25 ± 0,53	2,39± 0,43	0,771
anty-TPO	22,13 ± 49,96	196,21 ±508,4	0,616	4,10 ± 6,22	374,57± 851,55	0,040*
anty-TG	10,56 ± 8,97	113,31 ±508,5	0,483	19,98 ± 37,7	93,39± 358,55	0,247
anty-TSH-R	0,31 ± 0,04	0,43 ± 0,37	0,424	0,37 ± 0,15	0,45 ± 0,52	0,495
objętość gr. tarczowego	18,74±9,70	28,13±18,21	0,162	26,25±12,71	17,84 ± 11,10	0,037*
liczba zmian ogniskowych	1,83 ± 3,06	2,67 ± 3,86	0,850	4,27 ± 4,59	4,37 ± 4,39	0,919
zmiany ogniskowe>1cm	0,33 ± 0,52	0,42 ± 1,10	0,920	0,45 ± 0,82	0,70 ± 0,94	0,398

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między kobietami z rozpoznaniem cukrzycy t.II i bez tego rozpoznania, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

TABELA 48. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z cukrzycą t.II (DM t.II) i bez tego rozpoznania z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA KONTROLNA					
CHORZY Z CUKRZYCĄ t.II vs. OSOBY BEZ CUKRZYCY t.II					
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI (N=12)			KOBIETY (N=27)	
	M z DM t.II (N=2) średnia ± SD	M z normoglikemią (N=10) średnia ± SD	p	K z DM t.II (N=0) średnia±SD	K z normoglikemią (N=27) średnia ± SD
TSH	0,72 ± 0,36	1,04 ± 0,49	0,33		1,73 ± 1,87
fT4	0,97 ± 0,09	0,90 ± 0,08	0,33		0,94 ± 0,21
fT3	2,78 ± 0,25	2,67 ± 0,29	0,91		2,55 ± 0,26
anty-TPO	0,80 ± 0,28	1,39 ± 1,27	0,10		55,41 ± 17,22
anty-TG	0,90 ± 0,71	1,55 ± 1,24	0,57		38,32 ± 118,81
anty-TSH-R	0,29 ± 0	0,29 ± 0	-		0,51 ± 0,50
objętość gr. tarczowego	10,87 ± 3,48	22,31 ± 7,71	0,032*		14,48 ± 15,43
liczba zmian ogniskowych	0	0,9 ± 1,2	0,276		2,74 ± 3,44
zmiany ogniskowe>1cm	0	0	-		0,26 ± 0,59

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między mężczyznami z rozpoznaniem cukrzycy t.II i bez tego rozpoznania p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

5.2.4.2. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze występowało w sumie u 43 pacjentów, w tym u 35 osób z grupy badanej (26 kobiety i 9 mężczyzn) i 8 pacjentów z grupy kontrolnej (6 kobiet i 2 mężczyzn).

Wykazano istotnie statystycznie niższe średnie poziomy fT3 w surowicy krwi ($p=0,004$) oraz statystycznie istotnie wyższą liczbę zmian ogniskowych ($p=0,0003$) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w grupie wszystkich osób badanych, czyli niezależnie od stosowania litu.

Pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem i bez tego rozpoznania z grupy kontrolnej została stwierdzona istotna statystycznie różnica w średniej liczbie zmian ogniskowych ($p=0,001$) oraz w średniej objętości gruczołu tarczowego ($p=0,02$). Podobne zależności zostały stwierdzone u kobiet z grupy kontrolnej (odpowiednio $p=0,002$, $p=0,023$).

W grupie chorych pobierających lit nie stwierdzono żadnej statystycznie istotnej różnicy.

Wyniki dla grupy badanej i kontrolnej zebrane są w tabelach- odpowiednio 49 i 50.

W tabelach 51 i 52 przedstawiono wyniki dotyczące porównania poszczególnych parametrów funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć.

TABELA 49. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia

GRUPA BADANA			
PACJENCI Z NORMOTENSIĄ vs. PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Normotensja (N=63) średnia ± SD	Nadciśnienie tętnicze (N=35) średnia ± SD	p
TSH	2,08 ± 1,65	2,79 ± 4,41	0,54
fT4	1,08 ± 0,78	0,97 ± 0,22	0,83
fT3	2,45 ± 0,46	2,32 ± 0,34	0,18
anty-TPO	276,19 ± 724,13	252,49 ± 684,76	0,54
anty-TG	26,13 ± 50,12	190,85 ± 606,30	0,93
anty-TSH-R	0,42 ± 0,40	0,44 ± 0,51	0,99
objętość gr. tarczowego	21,39 ± 14,56	21,31 ± 12,82	0,850
liczba zmian ogniskowych	3,22 ± 4,03	4,8 ± 4,5	0,06
zmiany ogniskowe >1cm	0,56 ± 0,93	0,71 ± 0,99	0,42

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 50. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z normotensją i nadciśnieniem tętniczym

GRUPA KONTROLNA			
PACJENCI Z NORMOTENSJĄ vs. PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Normotensja (N=31) średnia ± SD	Nadciśnienie tętnicze (N=8) średnia ± SD	p
TSH	1,68 ± 1,74	0,80 ± 0,53	0,122
fT4	0,94 ± 0,19	0,90 ± 0,11	0,862
fT3	2,62 ± 0,28	2,50 ± 0,25	0,297
anty-TPO	45,42 ± 111,20	12,96 ± 23,75	0,295
anty-TG	26,90 ± 107,0	27,27 ± 70,55	0,820
anty-TSH-R	0,48 ± 0,47	0,29 ± 0	0,115
objętość gr. tarczowego	13,37 ± 7,87	27,64 ± 24,18	0,020[#]
liczba zmian ogniskowych	1,29 ± 2,21	1,00 ± 3,81	0,001*
zmiany ogniskowe >1cm	0,13 ± 0,43	0,00 ± 0,74	0,255

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między pacjentami z normotensją i nadciśnieniem tętniczym, $p < 0,01$ (test U Manna-Whitneya)

[#] różnica istotna statystycznie między pacjentami z normotensją i nadciśnieniem tętniczym, $p < 0,05$ (test U Manna-Whitneya)

TABELA 51. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z normotensją i nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
PACJENCI Z NORMOTENSJĄ vs. PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Badani z normotensją (N=21) średnia ± SD	Badani z nadciśnieniem tętniczym (N=9) średnia ± SD	p	Badani z normotensją (N=42) średnia ± SD	Badani z nadciśnieniem tętniczym (N=26) średnia ± SD	p
TSH	1,66 ± 0,84	2,37 ± 1,17	0,08	2,30 ± 1,91	2,94 ± 5,09	0,106
ft4	0,97 ± 0,13	0,85 ± 0,22	0,21	1,14 ± 0,95	1,01 ± 0,21	0,724
ft3	2,56 ± 0,33	2,26 ± 0,39	0,06	2,39 ± 0,50	2,35 ± 0,33	0,920
anty-TPO	149,47±442,69	189,21±521,27	0,33	339,56±827,65	274,40±740,81	0,767
anty-TG	9,98 ± 13,45	285,91±830,33	0,39	34,21 ± 59,25	157,94±524,35	0,536
anty-TSH-R	0,45 ± 0,39	0,31 ± 0,07	0,49	0,41 ± 0,40	0,48 ± 0,59	0,677
objętość gr. tarczowego	28,22 ± 18,65	21,67 ± 12,71	0,378	17,97 ± 10,71	21,18 ± 13,10	0,301
liczba zmian ogniskowych	1,90 ± 3,06	3,89 ± 4,76	0,34	3,88 ± 4,32	5,12 ± 4,47	0,173
zmiany ogniskowe>1cm	0,43 ± 0,98	0,67 ± 1,12	0,56	0,62 ± 0,91	0,73 ± 0,96	0,651

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 52. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u mężczyzn i kobiet z grupy kontrolnej z normotensją i nadciśnieniem tętniczym

GRUPA KONTROLNA						
PACJENCI Z NORMOTENSJĄ vs. PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM						
PARAMETR	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZY	Badani z normotensją (N=10)	Badani z nadciśnieniem tętniczym (N=2)	p	Badani z normotensją (N=21)	Badani z nadciśnieniem tętniczym (N=6)	p
	średnia ± SD	średnia ± SD		średnia ± SD	średnia ± SD	
TSH	1,07 ± 0,47	0,58 ± 0,11	0,16	1,97 ± 2,04	0,88 ± 0,61	0,255
ft4	0,92 ± 0,08	0,87 ± 0,01	0,33	0,95 ± 0,23	0,91 ± 0,12	0,793
ft3	2,77 ± 0,22	2,31 ± 0,18	0,068	2,55 ± 0,27	2,56 ± 0,25	0,838
anty-TPO	1,35 ± 1,29	0,99 ± 0	0,869	66,40 ± 130,82	16,95 ± 26,70	0,231
anty-TG	1,54 ± 1,27	0,99 ± 0	0,422	38,98 ± 129,22	36,03 ± 81,24	0,748
anty-TSH-R	0,29 ± 0	0,29 ± 0	-	0,57 ± 0,55	0,29 ± 0	0,051
objętość gr. tarczowego	19,04 ± 8,50	27,24 ± 1,07	0,086	10,68 ± 6,07	27,78 ± 28,61	0,023[#]
liczba zmian ogniskowych	0,5 ± 0,97	2 ± 1,41	0,09	1,67 ± 2,54	6,50 ± 3,72	0,002*
zmiany ogniskowe > 1cm	0	0	-	0,19 ± 0,51	0,50 ± 0,84	0,301

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między kobietami z grupy kontrolnej z normotensją i z nadciśnieniem, p<0,01 (test U Manna-Whitneya)

różnica istotna statystycznie między kobietami z grupy kontrolnej z normotensją i z nadciśnieniem, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

5.2.4.3. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania choroby niedokrwiennej serca (ChNS)

Wśród wszystkich przebadanych osób 8 pacjentów miało stwierdzoną chorobę niedokrwinną serca, w tym 5 osób z grupy badanej (2 mężczyzn i 3 kobiety) oraz 3 osoby z grupy kontrolnej (1 mężczyzna i 2 kobiety).

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono tylko u kobiet z grupy kontrolnej w średnim stężeniu przeciwciał anti-TG ($p=0,033$).

Tabele 53 i 54 zawierają dane dotyczące porównania badanych parametrów u osób obciążonych i nieobciążonych chorobą niedokrwinną serca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 55 przedstawia dane dotyczące porównania badanych parametrów u osób z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca tego rozpoznania w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć.

W tabeli 56 przedstawiono dane dotyczące badanych parametrów u kobiet z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca i bez tego rozpoznania w grupie kontrolnej. W tabeli nie uwzględniono wyników dla mężczyzn z tej grupy, gdyż tylko jeden mężczyzna w grupie kontrolnej miał rozpoznaną chorobę niedokrwinną serca.

TABELA 53. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z chorobą niedokrwinną serca (ChNS) i bez tego rozpoznania

GRUPA BADANA			
PACJENCI BEZ DG ChNS vs. PACJENCI Z Dg ChNS			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Badani bez Dg ChNS (N=93) średnia ± SD	Badani z Dg ChNS (N=5) średnia ± SD	p
TSH	2,27 ± 2,92	3,53 ± 3,50	0,438
ft4	1,04 ± 0,65	1,02 ± 0,22	0,961
ft3	2,41 ± 0,43	2,30 ± 0,29	0,462
anty-TPO	269,55 ± 721,62	233,86 ± 371,44	0,332
anty-TG	89,04 ± 379,27	9,08 ± 10,99	0,317
anty-TSH-R	0,43 ± 0,45	0,31 ± 0,05	0,670
objętość gr. tarczowego	21,61 ± 13,90	16,73 ± 14,46	0,229
liczba zmian ogniskowych	3,76 ± 4,24	4,20 ± 4,97	0,921
zmiany ogniskowe > 1cm	0,60 ± 0,96	0,80 ± 0,84	0,389

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 54. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z chorobą niedokrwinną serca (ChNS) i bez tego rozpoznania

GRUPA KONTROLNA			
PACJENCI BEZ DG ChNS vs. PACJENCI Z DG ChNS			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Badani bez Dg ChNS (N=36) średnia ± SD	Badani z Dg ChNS (N=3) średnia ± SD	p
TSH	1,57 ± 1,65	0,64 ± 0,33	0,216
T4	0,93 ± 0,18	0,93 ± 0,06	0,616
T3	2,59 ± 0,28	2,58 ± 0,07	0,854
anty-TPO	41,93 ± 103,77	0,76 ± 0,40	0,183
anty-TG	29,14 ± 103,66	0,96 ± 0,45	0,084
anty-TSH-R	0,45 ± 0,44	0,29 ± 0,01	0,801
objętość gr. tarczowego	16,84 ± 14,25	9,78 ± 1,21	0,268
liczba zmian ogniskowych	2,19 ± 3,15	1,33 ± 1,53	0,956
zmiany ogniskowe >1cm	0,17 ± 0,51	0,33 ± 0,58	0,340

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 55. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na płeć z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) i bez tego rozpoznania

GRUPA BADANA						
PACJENCI BEZ DG ChNS vs. PACJENCI Z DG ChNS						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY		
	Badani bez Dg ChNS (N=28) średnia ± SD	Badani z Dg ChNS (N=2) średnia ±SD	p	Badani bez Dg ChNS (N=65) średnia ± SD	Badani z Dg ChNS (N=3) średnia ± SD	p
TSH	1,77 ± 0,94	3,21	0,088	2,49 ± 3,43	3,75 ± 4,90	0,743
ft4	0,94 ± 0,17	0,89	0,479	1,09 ± 0,77	1,11 ± 0,26	0,550
ft3	2,48 ± 0,37	2,31	0,589	2,38 ± 0,45	2,29 ± 0,31	0,811
anty-TPO	168,45±474,33	62,50	0,498	313,10±804,51	348,10±472,44	0,411
anty-TG	98,53±470,80	12,00	1	84,95±336,47	7,13 ± 10,31	0,210
anty-TSH-R	0,41 ± 0,35	0,35	0,644	0,44 ± 0,49	0,29 ± 0	0,361
objętość gr. tarczowego	27,13 ± 17,42	14,06±2,74	0,183	19,23 ±1 1,42	18,51 ± 20,06	0,560
liczba zmian ogniskowych	2,36 ± 3,65	4,50	0,318	4,37 ± 0	4,00 ± 6,00	0,681
zmiany ogniskowe>1cm	0,5 ± 1,04	0,50	0,630	0,65 ± 0	1,00 ± 1	0,414

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

TABELA 56. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) i bez tego rozpoznania

GRUPA KONTROLNA			
KOBIETY BEZ DG ChNS vs. KOBIETY Z DG ChNS			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Badani bez Dg ChNS (N=25) średnia ± SD	Badani z Dg ChNS (N=2) średnia ± SD	p
TSH	1,81 ± 1,92	0,73 ± 0,42	0,487
ft4	0,94 ± 0,21	0,95 ± 0,08	0,643
ft3	2,55 ± 0,27	2,57 ± 0,09	0,963
anty-TPO	59,79 ± 120,89	0,65 ± 0,49	0,183
anty-TG	41,33 ± 123,14	0,75 ± 0,35	0,033*
anty-TSH-R	0,53 ± 0,52	0,30 ± 0,01	0,726
objętość gr. tarczowego	14,80 ± 16,02	10,46 ± 0,43	0,926
liczba zmian ogniskowych	2,80 ± 3,56	2,00 ± 1,41	0,886
zmiany ogniskowe >1cm	0,24 ± 0,60	0,50 ± 0,71	0,338

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między kobietami z grupy kontrolnej z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca i bez tej diagnozy, $p < 0,05$ (test U Manna-Whitneya)

5.2.4.4. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od występowania astmy

W grupie pacjentów stosujących lit 3 osoby podawały w wywiadzie astmę oskrzelową, w tym 2 kobiety oraz 1 mężczyzna.

W grupie badanej znaleziono istotną statystycznie w poziomie anty-TG między pacjentami ze stwierdzoną astmą oskrzelową i bez tego rozpoznania ($p=0,034$). Znaleziono istotną statystycznie dodatnią korelację między liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TG a astmą w całej grupie badanych ($r=0,191$; $p=0,025$).

Wykryto istotną statystycznie dodatnią korelację między liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TPO a astmą w grupie badanej ($r=0,295$; $p=0,003$), a także u mężczyzn z grupy badanej ($r=0,371$; $p=0,022$).

W grupie kontrolnej tylko 2 osoby miały zdiagnozowaną astmę oskrzelową - jeden mężczyzna i jedna kobieta. W grupie tej nie wykryto istotnych statystycznie różnic między pacjentami z diagnozą astmy i bez tej diagnozy.

Nie znaleziono również żadnej istotnej różnicy porównując wyniki przeprowadzonych badań w żadnej z grup z uwzględnieniem podziału na płeć.

Porównania wyników pacjentów z diagnozą astmy i bez w grupie badanej i kontrolnej przedstawione są w tabelach - odpowiednio 57 i 58.

W związku z tym, że w grupie osób stosujących lit był tylko jeden mężczyzna z rozpoznaniem astmy i dwie kobiety, a w grupie kontrolnej tylko jeden mężczyzna i jedna kobieta z tym rozpoznaniem, a wartości pomiędzy tymi podgrupami nie były istotne statystycznie, nie przedstawiono tabel z podziałem na płeć dla obydwu grup.

TABELA 57. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy badanej z rozpoznaniem astmy i bez tego rozpoznania

GRUPA BADANA			
PACJENCI CHORUJĄCY NA ASTMĘ vs. PACJENCI NIECHORUJĄCY NA ASTMĘ			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Pacjenci bez Dg astmy (N=95) średnia ± SD	Pacjenci z Dg astmy (N=3) średnia ± SD	p
TSH	2,32 ± 2,99	2,89 ± 1,24	0,138
fT4	1,04 ± 0,65	1,01 ± 0,26	0,951
fT3	2,41 ± 0,43	2,09 ± 0,09	0,099
anty-TPO	259,47 ± 704,19	529,3 ± 905,60	0,239
anty-TG	60,03 ± 279,98	874,50 ± 1408,34	0,034*
anty-TSH-R	0,43 ± 0,44	0,29 ± 0	0,330
objętość gr. tarczowego	21,54 ± 14,07	15,72 ± 2,66	0,452
liczba zmian ogniskowych	3,71 ± 4,25	6,33 ± 4,16	0,158
zmiany ogniskowe >1cm	0,60 ± 0,95	1,00 ± 1	0,321

p - poziom istotności, N - liczba osób

* różnica istotna statystycznie między pacjentami z grupy badanej z rozpoznaniem astmy i bez tej diagnozy, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

TABELA 58. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z grupy kontrolnej z rozpoznaniem astmy i bez tego rozpoznania

GRUPA KONTROLNA			
PACJENCI CHORUJĄCY NA ASTMĘ vs. PACJENCI NIECHORUJĄCY NA ASTMĘ			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Pacjenci bez Dg astmy (N=37) średnia ± SD	Pacjenci z Dg astmy (N=2) średnia ± SD	p
TSH	1,54 ± 1,64	0,75 ± 0,46	0,504
ft4	0,93 ± 0,18	0,91 ± 0,13	0,873
ft3	2,59 ± 0,28	2,62 ± 0,01	0,874
anty-TPO	40,71 ± 102,58	2,65 ± 3,32	0,608
anty-TG	28,29 ± 102,34	2,75 ± 3,18	0,542
anty-TSH-R	0,45 ± 0,44	0,30 ± 0,01	0,909
objętość gr. tarczowego	15,80 ± 13,57	25,55 ± 20,91	0,373
liczba zmian ogniskowych	2,16 ± 3,11	1,50 ± 2,12	0,947
zmiany ogniskowe > 1cm	0,16 ± 0,50	0,50 ± 0,71	0,154

p - poziom istotności, N - liczba osób

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami (test U Manna-Whitneya).

5.2.5. Porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego w zależności od monoterapii litem i politerapii

W grupie badanych pacjentów 15 osób było na monoterapii węglanem litu (11 kobiet i 4 mężczyzn), pozostali pacjenci z grupy badanej oprócz litu stosowali dodatkowe leki psychotropowe.

Porównując grupę pacjentów stosujących lit w monoterapii do pozostałych chorych z grupy badanej wykazano istotne statystycznie różnice w średnim stężeniu przeciwciał anti-TPO ($p=0,002$) oraz średnim stężeniu przeciwciał anti-TSH-R ($p=0,005$). Średnie stężenie przeciwciał anti-TPO było znacznie wyższe w grupie osób stosujących poza litem dodatkowe leki psychotropowe, natomiast średnie stężenie przeciwciał anti-TSH-R było wyższe u pacjentów na monoterapii litem.

U mężczyzn stosujących lit w monoterapii w porównaniu do mężczyzn stosujących oprócz litu dodatkowe leki psychotropowe, średnie stężenie przeciwciał anti-TG było istotnie niższe ($p=0,035$), natomiast średnie stężenie przeciwciał anti-TSH-R był istotnie wyższy ($p=0,024$), z kolei u kobiet w monoterapii litem w porównaniu do kobiet w politerapii z tej grupy istotnie niższe było średnie stężenie przeciwciał anti-TPO ($p=0,002$).

W całej grupie badanej oraz wśród kobiet z tej grupy odnotowano ujemną korelację między liczbą osób z podwyższonymi przeciwciałami anti-TPO a monoterapią, odpowiednio $r=-0,249$ i $p=0,013$, oraz $r=-0,274$ i $p=0,034$.

Wyniki przedstawiające porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u osób z grupy badanej na mono- i politerapii dla całej grupy oraz z uwzględnieniem podziału na płeć przedstawiają tabele - odpowiednio 59 i 60.

TABELA 59. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów na monoterapii litem i stosujących dodatkowo inne leki psychotropowe

GRUPA BADANA			
PACJENCI NA MONOTERAPII LITEM vs. PACJENCI NA POLITERAPII			
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	Monoterapia litem (N=15) średnia ± SD	Lit i dodatkowe leki psychotropowe (N=83) średnia ± SD	p
TSH	1,58 ± 0,70	2,47 ± 3,17	0,407
ft4	1,39 ± 1,57	0,98 ± 0,19	0,275
ft3	2,43 ± 0,52	2,397 ± 0,406	0,372
anty-TPO	1,60 ± 4,01	315,82 ± 758,78	0,002[#]
anty-TG	82,02 ± 286,31	85,49 ± 384,40	0,135
anty-TSH-R	0,52 ± 0,45	0,41 ± 0,44	0,005[#]
objętość gr. tarczowego	21,13 ± 14,32	22,63 ± 11,41	0,307
liczba zmian ogniskowych	3,93 ± 3,84	3,76 ± 4,34	0,654

p - poziom istotności, N - liczba osób

[#] różnica istotna statystycznie między pacjentami z grupy badanej na monoterapii litem i pobierającymi dodatkowo leki psychotropowe, p<0,01 (test U Manna-Whitneya)

TABELA 60. Parametry dotyczące funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów na monoterapii litem i stosujących dodatkowo inne leki psychotropowe z uwzględnieniem podziału na płeć

GRUPA BADANA						
PACJENCI NA MONOTERAPII LITEM vs. PACJENCI NA POLITERAPII						
PARAMETR OCENY FUNKCJI LUB MORFOLOGII TARCZYCY	MĘŻCZYŹNI			KOBIEТЫ		
	Badani na monoterapii litem (N=4) średnia ± SD	Pacjenci pobierający lit i dodatkowe leki psychotropowe (N=26) średnia ± SD	p	Badani na monoterapii litem (N=11) średnia ± SD	Pacjenci pobierający lit i dodatkowe leki psychotropowe (N=57) średnia ± SD	p
TSH	1,65 ± 0,93	1,91 ± 1,01	0,604	1,55 ± 0,66	2,73 ± 3,75	0,560
ft4	0,86 ± 0,29	0,95 ± 0,15	0,783	1,59 ± 1,81	1,00 ± 0,20	0,172
ft3	2,73 ± 0,31	2,43 ± 0,37	0,211	2,31 ± 0,54	2,38 ± 0,43	0,702
anty-TPO	0,89 ± 0,20	186,08±489,26	0,420	1,85 ± 4,71	375,00±851,36	0,002[#]
anty-TG	0,97 ± 0,53	106,88±488,26	0,035*	111,49±333,44	75,73 ± 331,11	0,489
anty-TSH-R	0,92 ± 0,78	0,33 ± 0,09	0,024*	0,38 ± 0,10	0,45 ± 0,52	0,064
objętość gr. tarczowego	24,52 ± 9,18	26,08 ± 17,52	0,903	21,95 ± 12,45	18,87 ± 12,15	0,286
liczba zmian ogniskowych	3,25 ± 3,40	2,38 ± 3,77	0,340	4,18 ± 4,12	4,39 ± 4,47	1
zmiany ogniskowe>1cm	1,50 ± 1,91	0,35 ± 0,75	0,158	1,18 ± 1,25	0,56 ± 0,82	0,107

p - poziom istotności, N - liczba osób

[#] różnica istotna statystycznie między kobietami z grupy badanej na monoterapii litem i pobierającymi dodatkowe leki psychotropowe, p<0,01 (test U Manna-Whitneya)

* różnica istotna statystycznie między pacjentami z grupy badanej na monoterapii litem i pobierającymi dodatkowe leki psychotropowe, p<0,05 (test U Manna-Whitneya)

6. OMÓWIENIE

6.1. Wpływ długotrwałego stosowania litu na poszczególne parametry oceny funkcji i morfologii tarczycy - porównanie z grupą pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nieotrzymujących litu oraz z wynikami z innych ośrodków

Niedoczynność gruczołu tarczowego należy do głównych działań niepożądanych litu obok jego negatywnego wpływu na nerki. Od czasu pierwszej publikacji na temat negatywnego oddziaływania litu na gruczoł tarczowy [Schou i wsp., 1968] powstało już wiele badań potwierdzających te doniesienia. Niedoczynność tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową występuje częściej niż w populacji ogólnej, co wynika z faktu zaburzenia osi PPT w tej chorobie. Wg niektórych autorów częstość występowania niedoczynności tarczycy dotyczy 23% kobiet i 12% mężczyzn mających postawione rozpoznanie ChAD [Sit, 2004]. Uważa się jednak, że u osób będących na terapii litem jej częstość przewyższa liczbę przypadków niedoczynności u osób, u których lit nie był stosowany i występuje u 28-32% tych chorych [Valle i wsp., 1999; Zhang i wsp., 2006].

Bardzo istotnym spostrzeżeniem jest fakt, że długość czasu stosowania litu prawdopodobnie nie wpływa na rozwój niedoczynności tarczycy w takim stopniu jak wcześniej sądzono. Znacznie większą rolę może odgrywać predyspozycja genetyczna, a niedoczynność tarczycy ujawnia się najczęściej podczas dwóch pierwszych lat stosowania litu [Kraszewska i wsp., 2015]. Oprócz jawnej niedoczynności omawianego gruczołu może też wystąpić niedoczynność subkliniczna, która często towarzyszy autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy.

Jeśli chodzi o związek z typem choroby afektywnej, wg niektórych autorów niedoczynność tarczycy częściej występuje w chorobie afektywnej typu I stosujących lit lub karbamazepinę [Zhang i wsp.; 2006]. W niniejszym badaniu stwierdzono natomiast istotnie statystycznie wyższe wartości TSH u osób bez obciążenia rodzinnego ChAD typu II w całej grupie badanych osób, czyli niezależnie od stosowania węglanu litu.

Bauer i wsp. [1990] wykazali również znacznie częstsze występowanie niedoczynności tarczycy u osób z szybką zmianą faz w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniach przeprowadzonych na próbie 30 osób z tym typem przebiegu choroby, niedoczynność tarczycy wystąpiła w 60% przypadków.

W niniejszej pracy wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie ChAD i podzieleni byli na dwie grupy: grupę osób stosujących lit i grupę osób nigdy nieotrzymujących litu. Chorzy z obydwu grup byli w podobnym wieku, natomiast choroba trwała nieco dłużej w pierwszej grupie. Średnia wartość TSH u osób stosujących lit (z pominięciem osób stosujących lewotyroksynę) była istotnie wyższa niż u osób niepobierających litu, a różnica w wartościach wynosiła ok. 1j. Również istotna różnica w stężeniu TSH występowała między mężczyznami pobierającymi lit i niestosującymi litu. W podgrupie kobiet stosujących lit średnie wartości TSH były ok. 0,7j wyższe niż u osób niestosujących litu, lecz nie były to różnice istotne statystycznie. Podwyższone stężenie TSH wykryto u 4 osób na litoterapii. Jedna z tych osób spełniała kryteria niedoczynności tarczycy jawnej, a u 3 osób zdiagnozowano subkliniczną niedoczynność tarczycy. U dwóch osób w tej grupie chorych stwierdzono subkliniczną nadczynność tarczycy. W grupie osób z ChAD niestosujących litu subkliniczna niedoczynność tarczycy występowała u dwóch pacjentów, również u dwóch chorych występowała subkliniczna nadczynność tarczycy. W grupie pacjentów niepobierających litu 5 osób miało włączoną lewotyroksynę z powodu wcześniej zdiagnozowanej niedoczynności tarczycy. Nie stwierdzono żadnego nowego przypadku niedoczynności tarczycy u mężczyzn w obydwu grupach.

Średnie wartości fT3 były istotnie niższe u osób stosujących lit w porównaniu do osób nieprzyjmujących tego leku, co jest zgodne z danymi innych autorów [Özsoy, 2010]. Z kolei średnie wartości fT4, były istotnie wyższe u osób stosujących lit. Wykazano istotnie niższe średnie wartości fT3 w podgrupie kobiet otrzymujących lit w porównaniu do niestosujących litu, wartości fT4 były z kolei istotnie wyższe u kobiet na litoterapii. Wartości fT4 u mężczyzn na litoterapii również były wyższe w porównaniu do mężczyzn stosujących inne leki normotymiczne, ale niższe od wartości odnotowanych u kobiet pobierających lit, jednak bez istotnej różnicy statystycznej. Natomiast jeśli chodzi o średnie stężenie fT3, było ono niższe u mężczyzn z grupy pacjentów pobierających lit w porównaniu do pozostałych mężczyzn i kobiet stosujących lit, ale nie osiągnęło

istotności statystycznej.

Biorąc pod uwagę fakt, że wraz z długością terapii litem następował spadek stężenia TSH (choć nieistotny statystycznie), jak również to, że grupa leczona litem wykazywała wyższe stężenia fT4 w porównaniu z osobami nieotrzymującymi litu, można wysnuć hipotezę, że w miarę upływu czasu terapii litem może dochodzić do pewnej adaptacji osi PPT i zmniejszenia zaburzeń funkcji tarczycy.

Przyjmując, że 24 osoby mają niedoczynność tarczycy w grupie pacjentów otrzymujących lit (4 osoby z wykrytą de novo i 20 osób z już wcześniej stwierdzoną niedoczynnością) oraz stosując to samo założenie w grupie chorych niepobierających litu (2+5) - otrzymano 24% osób z niedoczynnością tarczycy w grupie pacjentów poddanych terapii litem i 18% osób z niedoczynnością tego gruczołu w grupie osób otrzymujących inne leki normotymiczne. Różnica między grupami nie jest tutaj istotna.

Wartości otrzymane w grupie pacjentów na litoterapii są zatem nieznacznie wyższe od wyników, jakie otrzymali Bocchcetta i wsp. [1991]. Badacze Ci zaobserwowali u 19% osób niedoczynność subkliniczną tarczycy, w porównaniu do 9,5% osób z grupy kontrolnej, jednocześnie u żadnego pacjenta nie stwierdzono jawnej niedoczynności tarczycy. W badaniu tym zarówno fT4 jak i T4 były znacząco niższe u osób leczonych litem 5 lat lub dłużej, a stężenie fT3 było znacząco niższe u kobiet z tej grupy w porównaniu do mężczyzn. Również podobne wyniki uzyskał badacz chiński badając populację 262 pacjentów stosujących lit. Niedoczynność subkliniczną i jawną tarczycy stwierdził on odpowiednio u 21,6 %, i 3,8 % chorych [Tsui, 2015]. Porównywalne wartości niedoczynności subklinicznej podawane są również w badaniach przeprowadzonych w latach 90-tych [Cowdry i wsp., 1983; Joffe i wsp., 1988].

Dotychczasowe doniesienia wskazują, że niedoczynność tarczycy występuje około 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [Ahmadi-Abhari i wsp., 2003; Kupka i wsp., 2003; Leibenluft, 1996], co wyjaśnia się większymi zaburzeniami osi PPT u płci żeńskiej [Cizza i wsp., 1996]. Czynnikiem predysponującym jest również wiek powyżej 65 lat [Roberts i Ladenson; 2004; Dayan i Daniels, 1996]. W niniejszym badaniu niedoczynność tarczycy w grupie badanej wykazano 4,5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn (32% vs. 7%), a w grupie kontrolnej niemal 3 razy częściej

(22% vs. 8%).

Nadczynność tarczycy wskutek stosowania litu występuje niezwykle rzadko. Kryteria oceny kwalifikacji nadczynności w różnych badaniach są różne (niektórzy autorzy zaliczają do nadczynności tarczycy wzrost TSH, fT3, fT4, inni również wzrost przeciwciał przeciwtarczycowych, inni tylko wartości TSH), stąd porównanie wyników nie jest precyzyjne. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono ani jednego przypadku jawnej nadczynności tarczycy, z kolei nadczynność subkliniczna mierzona jako wartość TSH poniżej normy u osób z ChAD nieprzyjmujących litu wystąpiła u 5% tych pacjentów oraz u ok. 2% osób stosujących lit. Jest to wynik nieco wyższy od otrzymanych przez Denikera i Daniela jak również i Kirova i wsp. [Deniker i Daniels, 2010, Kirov i wsp., 1998], ale niższy od Özerdema i wsp. [2014], którzy w badaniu populacji kobiet stwierdzili częstość nadczynności tarczycy u 8,8% kobiet. Nadczynność tarczycy pojawia się prawdopodobnie po długim czasie stosowania litu, co jest zgodne z otrzymanymi przez nas wynikami, albowiem pacjentki, u których została stwierdzona nadczynność były leczone litem przez 9 i 10 lat. Należy zwrócić też uwagę na możliwość autoimmunologicznego podłoża nadczynności tarczycy. W badaniu prospektywnym, jakie wykonali Kirov i wsp. [2005] trwającym ponad 53 miesiące u jednej kobiety spośród 32 pacjentów rozwinęła się tyreotoksykoza. Występowały u niej dodatnie przeciwciała anti-TSH-R, dodatkowo również dodatnie przeciwciała anti-TPO, co sugerowało diagnozę choroby Gravesa–Basedowa. Spośród pacjentek, u których w naszym badaniu zdiagnozowano subkliniczną nadczynność tarczycy, u dwóch występowało znacznie podwyższone stężenie przeciwciał anti-TPO, a jedna z nich była obciążona chorobami tarczycy w rodzinie.

Stosowanie litu może więc przyczyniać się również do rozwoju procesów autoimmunologicznych w gruczole tarczowym, zwłaszcza u kobiet w średnim wieku [Bocchetta i Loviselli, 2006]. Niektóre badania potwierdzają zwiększone stężenie przeciwciał u osób stosujących lit [Lee i wsp., 1992], inne natomiast tego nie stwierdzają [Haggerty i wsp., 1997; Baethge i wsp., 2005]. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że podwyższone wartości stężenia przeciwciał anti-TPO występują nie tylko u pacjentów stosujących lit, ale sama ChAD jest związana z ich wzrostem (podaje się dane co do ich częstości do 43% chorych na ChAD) [Haggerty i wsp., 1990; Hornig i wsp., 1999; Henry, 2002]. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z

przeciwciałami anty-TPO jako markerem może być potencjalnym endofenotypem dla ChAD [Vonk i wsp., 2007].

W naszym badaniu stwierdzono wyższe średnie stężenie przeciwciał anty-TPO w grupie osób stosujących lit w porównaniu do niestosujących litu, lecz wyniki nie osiągnęły znamiennej statystycznej. Może to wskazywać, że sama ChAD jest czynnikiem predysponującym do wzrostu ilości przeciwciał przeciwtarczycowych.

Średnie stężenie przeciwciał anty-TG w grupie pacjentów otrzymujących lit było istotnie wyższe niż u pozostałych chorych. Średnie stężenie przeciwciał anty-TSH-R było z kolei nieznacznie wyższe w grupie pacjentów niepobierających litu. Jeśli chodzi o porównanie mężczyzn z w/w grup uzyskano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał anty-TG oraz anty-TSH-R, a wartości były wyższe u mężczyzn stosujących lit. U kobiet stosujących lit średnie stężenie przeciwciał anty-TG było również wyższe, podobnie jak średnie stężenie anty-TPO, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Średnie wartości stężenia anty-TG były 2-krotnie wyższe, a wartości anty-TPO niemalże 6-krotnie wyższe u kobiet pobierających lit. Stężenie przeciwciał anty-TSH-R u kobiet były porównywalne w obydwu grupach.

W grupie pacjentów na litoterapii 29,6% osób miało podwyższone chociaż jedno z przeciwciał przeciwtarczycowych (30,9% kobiet i 26,6% mężczyzn). W grupie pacjentów nieotrzymujących litu 9 osób miało podwyższone chociaż jedno z przeciwciał (23,1%) i były to same kobiety. W grupie osób stosujących lit więcej osób miało dodatkowo przeciwciała anty-TPO i anty-TG niż u chorych niestosujących litu (odpowiednio 25,5% vs. 15,4% i 10,2% vs. 5,1%). Wśród kobiet stosujących lit również częściej występowały dodatkowo przeciwciała anty-TPO i anty-TG niż u pozostałych kobiet (27,9% vs. 22,3%, 13,2% vs. 7,4%). U mężczyzn niepobierających litu nie stwierdzono występowania podwyższonego stężenia żadnego z badanych przeciwciał przeciwtarczycowych, natomiast mężczyźni stosujący lit częściej mieli podwyższone stężenia przeciwciał anty-TSH-R niż anty-TG (6,7% vs. 3,3%) i były one również podwyższone częściej niż u kobiet z tej grupy (6,7% vs. 5,9%).

Tak więc otrzymane przez nas wyniki były wyższe od wyników, jakie otrzymali Bocchetta i wsp. [1991], stwierdzając podwyższone stężenie przeciwciał AbM lub AbTG (inaczej anty-TPO

lub anty-TG) u 15% osób stosujących lit (19% kobiet i 6,5% mężczyzn) w porównaniu do 4,8% osób niestosujących litu. Wyniki niniejszego badania były również wyższe od wyników, jakie uzyskali Myers i wsp. [1985], Calabrese i wsp. [1985] oraz Wilson i wsp. [1991], odpowiednio u 16%, 19% i 20% osób, z kolei niższe niż podają Lazarus i wsp. [1986] - 43%, a także Kupka i wsp. [2002], którzy stwierdzili podwyższone stężenie przeciwciał anty-TPO u 34,3% osób z ChAD leczonych litem oraz 28% osób z tym rozpoznaniem, ale nieleczonych litem. Subkliniczna niedoczynność tarczycy w badaniu w/w autorów występowała u 53% osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych u osób stosujących lit, co było również zbliżone do otrzymanych przez nas wartości (48%).

Özsoy i wsp. [2010] donoszą, iż większa i statystycznie istotna liczba przeciwciał występowała u osób nieleczonych litem z ChAD, ale tylko wtedy, gdy traktowali przeciwciała jako sumę (anty-TPO + anty-TG). Warto zwrócić uwagę, że w badaniu podłużnym przeprowadzonym przez tych autorów przed leczeniem litem jedna osoba miała dodatnie przeciwciała anty-TPO i jedna osoba dodatnie anty-TG, a po leczeniu u żadnej z 7 osób nie stwierdzono tych przeciwciał.

Barbuti i wsp. [2017] podsumowując swą metaanalizę dotyczącą występowania przeciwciał przeciwtarczycowych u osób z rozpoznaniem ChAD, w tym również stosujących lit, stwierdzają, że przeciwciała przeciwtarczycowe mogą być niezależnym i istotnym czynnikiem dla rozwoju ChAD, będąc jednocześnie endofenotypem i markerem podatności na ChAD [Barbuti i wsp., 2017]. Biorąc pod uwagę nasze wyniki i niewielką różnicę w częstości występowania przeciwciał pomiędzy grupą osób stosujących lit a osobami nieprzyjmującymi tego leku, za to przewyższające znacznie przeciętne wartości opisywane w literaturze, trudno nie zgodzić się z tą konkluzją.

Jeśli chodzi o zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami w całej grupie przebadanych osób stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TSH a stężeniem przeciwciał anty-TPO oraz pomiędzy stężeniem TSH a stężeniem przeciwciał anty-TG, a także ujemną korelację pomiędzy stężeniem trijodotyroniny a w/w przeciwciałami. W grupie chorych pobierających lit znaleziono ujemną korelację pomiędzy stężeniem trijodotyroniny a stężeniem przeciwciał anty-TG, ta sama zależność występowała w podgrupach kobiet i mężczyzn z tej grupy. W całej grupie badanych osób wykryto dodatnią korelację między liczbą osób z podwyższonym

stężeniem przeciwciał anti-TPO a stężeniem TSH, liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TPO i stężeniem FT3, jak również liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TG i stężeniem TSH, stąd wartości te zmieniają się niezależnie od stosowania litu. Podobnie w badaniu z 2015 r. również stwierdzono dodatnie korelacje między liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anti-TPO i anti-TG a stężeniem TSH, jak również między wszystkimi trzema rodzajami przeciwciał a stężeniem FT3 [Kraszewska i wsp., 2015].

W przeciwieństwie do innych doniesień [Loviselli i wsp., 1997, Wilson i wsp., 1991] stwierdzono ujemną korelację, między długością stosowania litu a stężeniem przeciwciał anti-TG. Podobną zależność znaleziono w podgrupach kobiet i mężczyzn, u kobiet ponadto wykazano ujemną korelację między długością stosowania litu a stężeniem przeciwciał anti-TPO. Tak więc wyniki naszego badania potwierdzają wniosek Baethge i wsp. [2005], że długotrwała terapia litem nie powoduje wzrostu stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych. Można nawet przypuszczać, że wywiera ona wpływ immunomodulacyjny prowadzący do osłabienia procesów autoimmunizacji ustroju, co jest zgodne z doniesieniami dotyczącymi osłabienia aktywacji procesów zapalnych w ChAD przez długotrwałe stosowanie litu [Ferenstajn-Rochowiak i wsp, 2018].

Jak już wcześniej wspomniano, w całej grupie pacjentów na litoterapii, jak również w podgrupach kobiet i mężczyzn z tej grupy, wraz ze wzrostem stężenia trijodotyroniny następował istotny statystycznie spadek stężenia przeciwciał anti-TG, czego nie stwierdzono w grupie osób niestosujących litu.

W badaniu USG gruczołu tarczowego zarówno średnia objętość gruczołu, jak i średnia liczba zmian ogniskowych były wyższe w grupie osób przyjmujących lit niż w grupie pacjentów nieotrzymujących tego leku, ale nie była to różnica istotna statystycznie. W grupie osób stosujących lit częstość występowania wola guzowatego była wyższa i występowało ono u 39 osób (28 kobiet i 11 mężczyzn), czyli u 39,8% osób (41% kobiet i 36,7% mężczyzn). Wole guzowate występowało u 7 osób (5 kobiet i 2 mężczyzn) niestosujących litu, co stanowiło ok. 18% osób z tej grupy (18,5% kobiet i 16% mężczyzn). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Rozrzut przytaczanych przez innych autorów częstotliwości występowania wola jest duży, co jest zależne od wielu czynników takich jak np. długość terapii, doświadczenia badaczy, metody

diagnostycznej, badanej populacji, regionu, z którego pochodzi badana grupa, i mieści się w granicach 5,6% do 60% [Livingstone i Rampes, 2006]. Uzyskane przez nas wyniki są zbliżone do wyników, jakie otrzymali Bocchetta i wsp. [1996], stwierdzając wole u 39% badanych pacjentów leczonych litem przez 6 lat. Jednak, gdy badacze ci wydłużyli okres obserwacji do 10 lat, częstość występowania wola w badanej populacji pacjentów wzrosła aż do 51% [Bocchetta i wsp., 2001]. Należy podkreślić, że częstość występowania wola w naszej grupie pacjentów była niższa, jeżeli wziąć pod uwagę dłuższy okres leczenia litem niż u w/w badaczy.

Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-TG a objętością tarczycy, jak również między stężeniem przeciwciał anti-TSH-R a objętością tarczycy w grupie pacjentów niepobierających litu. W grupie chorych pobierających lit korelacja istotna statystycznie była tylko pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-TG a objętością tarczycy. U kobiet stosujących lit wykazano ujemną korelację między stężeniem przeciwciał anti-TG a objętością tarczycy. U mężczyzn z rozpoznaniem ChAD niestosujących litu wraz ze wzrostem stężenia przeciwciał anti-TPO wzrastała wielkość gruczołu tarczowego.

Badacze tureccy w badaniu przeprowadzonym na 42 pacjentach również stwierdzili podobną częstość występowania wola - 38,1%, lecz okres terapii litem był krótszy i wynosił od 4 miesięcy do 13 lat [Cayköylü i wsp, 2002]. We wspomnianym badaniu autorzy podają, że występowanie wola nie korelowało ani z czasem terapii litem, ani z wiekiem, ani z płcią. W naszym badaniu stwierdziliśmy natomiast dodatnią korelację zarówno z wiekiem, jak i z czasem choroby.

Trudno jest znaleźć doniesienia, w których pacjenci mieli podobnie długi średni czas stosowania litu, jak w naszej pracy. Są natomiast dostępne dane podające zarówno wyższe jak i niższe częstości występowania wola mimo krótszego czasu stosowania przez pacjentów litu. I tak, duńscy badacze na grupie 100 pacjentów z ChAD wykazali, że wole występuje u 44% leczonych przez 1-5 lat i u 50% leczonych przez więcej niż 10 lat w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej [Perrild i wsp., 1990].

Lombardi i wsp. w analizie podłużnej podczas 12-miesięcznej obserwacji zdiagnozowali wole u 50% osób leczonych litem, w porównaniu do 17% u pacjentów nieleczonych litem [Lombardi i wsp., 1993]. Z kolei w badaniu Schiemanna i Hengsta znacznie zwiększoną objętość

gruczołu tarczowego znaleziono u 20 pacjentów leczonych litem przez ostatnie 6 miesięcy w porównaniu do 20 osób kontrolnych [Schiemann i Hengst, 2002].

Czas stosowania litu przez pacjentów w badaniu Özpoyraz i wsp., którzy zidentyfikowali wole u 59% z grupy osób leczonych litem i 15% osób z grupy osób niestosujących litu, był również krótszy i wynosił minimum 6 miesięcy [Özpoyraz i wsp., 2002].

W opublikowanym w zeszłym roku badaniu Kuman Tunçel i wsp. [2017] podają częstość występowania wola 47,6% osób leczonych litem przez ostatnie 3 m-ce w porównaniu do 6,7% zdrowych osób z kontroli. W badaniu tym 2,5% pacjentów z wolem miało jawną niedoczynność tarczycy, 5% pacjentów miało subkliniczną niedoczynność tego gruczołu. W naszym badaniu 3 pacjentów z wolem (7,7%) miało nieprawidłową funkcję tarczycy (w tym u jednej osoby już wcześniej stwierdzona niedoczynność tarczycy i otrzymywała ona lewotyroksynę, dwie pozostałe osoby miały subkliniczną niedoczynność tarczycy).

W badaniu, które wykonali Loviselli i wsp. [1997] stwierdzono mniejszą częstość występowania wola i wykazano je tylko u jednego z 15 pacjentów, którzy nie mieli powiększonego gruczołu tarczowego przed leczeniem litem, jednakże okres terapii tych chorych wynosił tylko 1 rok.

Özsoy i wsp. [2010] wykazali w swoim badaniu istotną statystycznie różnicę w objętości tarczycy między grupą 13-stu pacjentów leczonych litem, a grupą 14-stu pacjentów niestosujących litu. Również istotne różnice otrzymali oni porównując średnią objętość tarczycy zdrowych osób i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Jednak przyjmując kryteria diagnostyczne wola badacze ci nie stwierdzili istotnie częstszego jego występowania w żadnej z grup. Bauer i wsp. [2007] znaleźli z kolei zarówno statystycznie większą częstość występowania wola, jak i większą objętość tarczycy u pacjentów stosujących lit w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych.

W przedstawionym badaniu średnia objętość tarczycy u mężczyzn przyjmujących lit była większa niż u kobiet z tej grupy, co jest zgodne z międzypłciowymi odrębnościami anatomicznymi. Średnia liczba zmian ogniskowych natomiast była większa u kobiet z tej grupy, a najczęściej występowały zmiany ogniskowe o średnicy poniżej 0,5 cm. Statystycznie istotna różnica między grupami została znaleziona tylko w liczbie zmian ogniskowych powyżej 1cm i stwierdzono ich

więcej u kobiet stosujących lit. W badaniu, jakie wykonali Bocchetta i wsp. [1996], zmiany ogniskowe wykryto u 47% kobiet i 24% mężczyzn, jednak wyniki te nie odbiegały istotnie od wyników w populacji ogólnej w danym regionie. Podobnie Schiemann i Hengst [2002] nie odnotowali istotnej statystycznie różnicy w echogeniczności między osobami badanymi a zdrowymi osobami z kontroli dobranymi względem wieku i płci. Lovisseli i wsp. [1997] podają, że u osób będących na terapii litem częściej występują nie tylko zmiany ogniskowe, ale również inne morfologiczne zmiany gruczołu tarczowego, takie jak niehomogeny obraz, hypoechogeniczność. W niniejszym badaniu u osób na litoterapii z obecnością zmian podejrzanych o złośliwość (np.: wzmożonej echogeniczności, zmian ogniskowych o nieregularnym kształcie, zmian ogniskowych ze zwapnieniami, nadmiernego przepływu naczyniowego) choroba trwała dłużej w porównaniu z osobami, u których nie wykryto takich zmian.

W obecnym badaniu zmiany patologiczne podejrzane o złośliwość w USG stwierdzono u 41,8% (41/98) osób stosujących lit i 28,2% (11/39) osób niestosujących litu, a jakkolwiek patologię w obrazie USG u 79,6% (78/98) osób stosujących lit oraz osób z grupy kontrolnej 64,1% (25/39). Podobną częstość występowania tych zmian wykryli w swoim badaniu Kuman Tunçel i wsp. [2017] - jakiegokolwiek zmiany patologiczne w USG zostały przez nich stwierdzone u 83,3% pacjentów stosujących lit i 46,7% osób zdrowych z grupy kontrolnej.

Zarówno w grupie osób na litoterapii, jak i w grupie pacjentów niepobierających litu stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem TSH a liczbą zmian ogniskowych i objętością gruczołu tarczowego, jednak istotność statystyczną uzyskały tylko korelacje między stężeniem TSH a objętością tarczycy u osób stosujących lit oraz między stężeniem TSH a liczbą zmian ogniskowych u osób niepobierających litu.

W całej grupie pacjentów zażywających lit stwierdzono dodatnią korelację między liczbą zmian ogniskowych a latami choroby oraz wiekiem chorych. Trzeba tu jednak uwzględnić fakt, iż z wiekiem rośnie liczba zmian ogniskowych również w populacji ogólnej. U kobiet będących na terapii litem odnotowano wzrost objętości gruczołu tarczowego wraz z długością terapii, a liczba zmian ogniskowych wzrastała wraz z długością choroby.

W grupie pacjentów nie zażywających litu stwierdzono istotną zależność między

chorobami tarczycy w rodzinie, a objętością gruczołu tarczowego. U osób z tej grupy w porównaniu do chorych stosujących lit z obciążeniem rodzinnym chorobami tarczycy w rodzinie znaleziono istotnie mniejszą objętość gruczołu tarczowego.

Nie wszyscy pacjenci z wolem mieli nieprawidłowości w wynikach hormonów tarczycy czy też podwyższone stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych, i odwrotnie, nie wszyscy pacjenci mający odchylenia w badaniach laboratoryjnych mieli wole. Może to świadczyć o tym, że pomimo prawidłowych wartości hormonów czy też braku występowania przeciwciał wskazane jest wykonanie USG tarczycy a także warto wykonać badania laboratoryjne mimo braku odchyleń w badaniu obrazowym tarczycy.

6.2. Najważniejsze czynniki mające wpływ na funkcję i morfologię tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową przyjmujących lit – porównanie z wynikami innych badań

6.2.1. Czas przyjmowania litu

W omawianym badaniu stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem fT4 a czasem stosowania litu u mężczyzn z rozpoznaniem ChAD, natomiast u kobiet zależność między tymi parametrami była ujemna, aczkolwiek nieistotna statystycznie. Nie wykazano istotnych zależności między stężeniem fT3 a długością stosowania litu. Natomiast wraz z długością terapii litem poziom TSH ulegał obniżeniu, aczkolwiek nie osiągało to istotności statystycznej. Zhang i wsp. [2006] stwierdzili dodatnią korelację między występowaniem niedoczynności tarczycy a długością choroby u pacjentów maniakalnych nieleczonych litem, z kolei u chorych przyjmujących lit występowała dodatnia korelacja między niedoczynnością a liczbą epizodów. Również dłuższy czas trwania choroby był związany z wyższym stężeniem TSH, a u kobiet z niższym stężeniem T3. Ci sami badacze wykazali, że poziom T4 u pacjentów leczonych litem w fazie maniakalnej nie

korelował z wartościami takimi jak płeć, długość choroby, liczba epizodów, a także punktami w skali YMRS.

W opublikowanym wcześniej badaniu przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu wykazano, że długoterminowe stosowanie litu nie ma związku z częstością występowania niedoczynności tarczycy [Kraszewska i wsp., 2015]. W badaniu tym wzięło udział 66 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w wieku 24-81 lat (średnio 62 ± 13), w tym 45 kobiet i 21 mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli poddani długoterminowej terapii węglanem litu przez 10-44 lat (średnio 21 ± 9 lat). Siedem kobiet otrzymywało suplementację lewotyroksyny z powodu wcześniej stwierdzonej niedoczynności tarczycy. W badaniu tym porównano grupę pacjentów będących na terapii litem przez 10-20 lat oraz przez ponad 20 lat - wykluczając podczas analizy hormonów pacjentów otrzymujących lewotyroksynę. Nie wykryto istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami w wynikach dotyczących funkcji gruczołu tarczowego. U trzech kobiet tyroksyna była włączona podczas 1-szego roku terapii litem. Van Melick i wsp. [2010] także podają, że niedoczynność tarczycy najczęściej zdarza się w pierwszych latach od rozpoczęcia terapii litem.

Według wielu autorów wraz z długością stosowania litu rośnie ryzyko występowania nadczynności tarczycy i tyreotoksykozy. Kirov i wsp. [2005] podczas obserwacji 109 mężczyzn przez okres 80 miesięcy stosowania litu u 2 z nich wykryli tyreotoksykozę (1,8%). Częstość występowania tyreotoksykozy u kobiet biorących udział w tym badaniu, o średnim czasie stosowania litu 73,3 miesięcy wynosiła 3,9% (u 6 spośród 152 kobiet). W naszym badaniu pomimo długiego czasu pobierania litu tylko u 2 spośród 68 pacjentek (2,9%) stwierdzono subkliniczną nadczynność tarczycy.

W naszym badaniu u pacjentów otrzymujących lit stwierdzono ujemną korelację między stężeniem przeciwciał anti-TG a długością terapii litem. Korelacje między stężeniem przeciwciał anti-TPO i anti-TSH-R a długością terapii litem były również ujemne, ale istotne statystycznie tylko u kobiet w zakresie przeciwciał anti-TPO. Może to świadczyć, że w przebiegu terapii litem proces autoimmunizacji związany z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych ulega złagodzeniu. Natomiast Bocchetta i wsp. [1991] otrzymali przeciwne rezultaty, a mianowicie dodatnią korelację między stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych (AbM i AbTG) a długością

przyjmowania litu, która była silniej wyrażona u kobiet. Natomiast Kupka i wsp. [2002] potwierdzili związek autoimmunizacji z dysfunkcją tarczycy, ale nie wykryli związku z leczeniem litem, wiekiem, płcią, nastrojem ani przebiegiem RCBD.

W naszym badaniu, objętość gruczołu tarczowego wzrastała wraz z długością stosowania litu. Również Lazarus [2009] na podstawie wielu doniesień wysnuł wniosek, że wraz długością stosowania litu wzrasta objętość gruczołu tarczowego. Z kolei Kuman Tunçel i wsp. [2017] w analizie opublikowanej w ubiegłym roku nie znaleźli korelacji między czasem terapii litem a objętością gruczołu u 84 osób stosujących lit 14 ± 8 lat.

6.2.2. Płeć żeńska

Znaleziono istotną różnicę w średnim stężeniu wolnej tyroksyny, wolnej trijodotyroniny, a także średniej wielkości gruczołu tarczowego oraz liczbą zmian ogniskowych powyżej 1cm między kobietami z rozpoznaniem ChAD stosującymi lit i nieprzyjmującymi tego leku. Średnie stężenie wolnej tyroksyny było wyższe u kobiet na litoterapii, natomiast wolnej trijodotyroniny wyższe u pozostałych kobiet z ChAD. Podobnie jak w innych doniesieniach [Henry i wsp., 2002; Kirov i wsp., 2005] średnie wartości stężenia TSH u kobiet ze stwierdzoną ChAD stosujących lit były wyższe niż u mężczyzn z tej grupy.

Biorąc pod uwagę wartości referencyjne w/w parametrów niedoczynność tarczycy w grupie badanej stwierdzono u 18 kobiet, które miały już takie rozpoznanie postawione wcześniej i w czasie rozpoczęcia badania otrzymywały lewotyroksynę, oraz u 4 kobiet, u których nikt wcześniej nie stwierdził zaburzeń funkcji tarczycy. Tak więc u 32,4% (22/68) kobiet stosujących lit stwierdzono niedoczynność tarczycy, natomiast w grupie kobiet, które nigdy nie otrzymywały litu pacjentki z niedoczynnością tarczycy stanowiły 22,2% (6/27). Mężczyźni z niedoczynnością stanowili 6,7% (2/30) mężczyzn na litoterapii i 8,3% (1/12) mężczyzn niestosujących litu, przy czym należy uwzględnić, że w grupie pacjentów niestosujących litu był tylko jeden taki chory.

Jeśli chodzi o subkliniczną nadczynność tarczycy, stwierdzono ją tylko u 2 kobiet z grupy

badanej i u 2 z grupy kontrolnej natomiast u żadnego mężczyzny z obydwu grup.

Objętość gruczołu tarczowego oraz średnia liczba zmian ogniskowych powyżej 1cm były istotnie wyższe u kobiet stosujących lit w porównaniu do kobiet nieotrzymujących tego leku. Kryteria wola tarczycowego spełniało 41% kobiet stosujących lit i 19% kobiet niepobierających litu. Mężczyźni z rozpoznaniem wola stanowili 37% chorych na litoterapii i 16% w grupie niestosujących litu co wskazuje na brak istotnego związku występowania wola z płcią pacjentów.

U mężczyzn z ChAD stosujących lit średni poziom TSH był istotnie wyższy niż u mężczyzn z tym rozpoznaniem niestosujących litu, podobnie jak średnie stężenie anty-TSH-R i anty-TG, co jest zgodne z innymi badaniami. Podobnie jak w badaniu z 2015 roku [Kraszewska i wsp., 2015] nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami stosującymi lit w średnim stężeniu przeciwciał anty-TPO oraz anty-TSH-R. Natomiast różnica w stężeniu przeciwciał anty-TG pomiędzy kobietami i mężczyznami stosującymi lit była istotna statystycznie.

Część zależności była odmienna w podgrupach kobiet i mężczyzn otrzymujących lit. U mężczyzn stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy fT_4 a latami terapii litem, u kobiet ta sama korelacja była ujemna i nieistotna statystycznie. U mężczyzn stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem przeciwciał anty-TPO i latami terapii litem, u kobiet korelacja ta była również istotna statystycznie, ale ujemna. Z kolei ujemna korelacja pomiędzy stężeniem przeciwciał anty-TG a latami terapii litem była istotna statystycznie tylko w podgrupie kobiet. Jeśli chodzi o stężenie przeciwciał anty-TSH-R wzrastało ono u mężczyzn wraz z czasem terapii litem, a u kobiet malało. Ponadto w grupie mężczyzn stosujących lit stwierdzono ujemną korelację pomiędzy fT_4 a wiekiem oraz dodatnią korelację między anty-TG a wiekiem, natomiast u kobiet zależności te nie tylko nie były istotne statystycznie, ale i w odwrotnym kierunku. U kobiet stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy liczbą zmian ogniskowych a wiekiem. W grupie mężczyzn stosujących lit stwierdzono dodatnią korelację między anty-TPO i latami choroby oraz ujemną korelację pomiędzy anty-TSH-R i latami choroby, u kobiet stosujących lit z kolei dodatnią zależność między liczbą zmian ogniskowych a latami choroby.

6.2.3. Wiek i długość choroby

W całej grupie badanych pacjentów z ChAD wraz z wiekiem istotnie zmniejszało się stężenie fT3, natomiast nie odnotowano istotnych zależności pomiędzy pozostałymi parametrami funkcji tarczycy.

Özerdem i wsp. [2014] nie znaleźli dodatkowej korelacji między stężeniem TSH a wiekiem badanych, co tłumaczą małą liczbą osób po 65 rż. biorących udział w badaniu. W naszym przypadku można tłumaczyć to faktem, iż 20 osób w grupie badanej miało już wcześniej zdiagnozowaną niedoczynność tarczycy i było na suplementacji lewotyroksyną. W badaniu wykonanym na populacji chińskiej również nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wiekiem a stężeniami hormonów tarczycy u osób stosujących lit [Zhang i wsp., 2006].

W naszym badaniu wykazano, że wraz z długością choroby następował wzrost liczby zmian ogniskowych u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ChAD niezależnie od stosowania litu. Istotny wzrost liczby zmian ogniskowych odnotowano w grupie pacjentów stosujących lit, a także w podgrupie kobiet z tej grupy. U mężczyzn będących na terapii litem wraz z długością choroby istotnie wzrastało stężenie przeciwciał anti-TPO, a malało stężenie przeciwciał anti-TSH-R, u kobiet wszystkie trzy rodzaje przeciwciał przeciwtarczycowych malały wraz z długością choroby, ale nie osiągnęło to istotności statystycznej.

W badaniu, które wykonali Bocchetta i wsp. [1991] występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych korelowało z wiekiem i okresem pobierania litu, a ich stężenia były wyższe u kobiet. Z kolei Lovisseli i wsp. [1990] zwracają uwagę, że korelacja między stężeniem przeciwciał i wiekiem występuje również w populacji ogólnej, więc nie powinien dziwić fakt jej występowania również u osób stosujących lit.

Istotna różnica w długości choroby występowała między mężczyznami stosującymi lit ze zmianami podejrzanymi o złośliwość i bez takich zmian, jak również między mężczyznami z tej grupy ze stwierdzoną chorobą Hashimoto i bez tego rozpoznania. Średnia długość choroby była krótsza u pacjentów bez zmian podejrzanym, natomiast w przypadku choroby Hashimoto średnia

długość choroby afektywnej dwubiegunowej była krótsza u mężczyzn stosujących lit z rozpoznaniem choroby Hashimoto niż u tych, którzy nie mieli postawionego takiego rozpoznania. Podobnych zależności nie stwierdzono u pacjentów z ChAD niestosujących litu.

6.2.4. Obciążenie dziedziczne chorobami tarczycy i chorobami psychicznymi

Obciążenie dziedziczne chorobami tarczycy wpływa wg wielu doniesień na większą częstotliwość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów będących na terapii litem. W niniejszym badaniu wyniki średnich stężeń hormonów i przeciwciał przeciwtarczycowych pacjentów z wywiadem w kierunku chorób tarczycy w rodzinie nie różniły się istotnie od wyników otrzymanych u chorych bez tego obciążenia w obydwu grupach, jak i w podgrupach kobiet i mężczyzn z tych grup. Jednak biorąc pod uwagę kryteria diagnostyczne niedoczynności tarczycy, istotnie częściej w grupie pacjentów stosujących lit występowała niedoczynność tarczycy u osób z chorobami tego gruczołu w rodzinie i stwierdzono ją u 55% takich osób. W badaniu wykonanym przez Tsui [2015] również stwierdzono istotnie wyższą częstość rozwoju niedoczynności subklinicznej tarczycy u kobiet stosujących lit z obciążeniem rodzinnym chorobami tego gruczołu. Podobne wyniki uzyskano w niniejszym badaniu w grupie chorych niestosujących litu, w której również istotnie częściej występowała niedoczynność tarczycy u osób z obciążeniem rodzinnym chorobami tarczycy (u 40% tych osób).

Pomimo iż różnice te nie osiągały istotności statystycznej, należy zwrócić uwagę, że średnie stężenie przeciwciał anti-TPO u pacjentów na litoterapii było ponad 3-krotnie wyższe u osób obciążonych chorobami gruczołu tarczowego w rodzinie, natomiast u osób w grupie chorych nieprzyjmujących litu średnie stężenia przeciwciał nie różniły się pomiędzy podgrupami osób z obciążeniem dziedzicznym i bez tego obciążenia. To może być argumentem na potwierdzenie tezy, jaką wysunęli Loviselli i wsp. [1997], którzy sugerują, że lit nie indukuje autoimmunizacji, lecz przyczynia się do nasilenia istniejącego już wcześniej procesu. Średnie wartości stężenia przeciwciał anti-TPO u kobiet stosujących lit obciążonych chorobami tarczycy w rodzinie były ponad czterokrotnie wyższe niż u kobiet z tej grupy bez obciążenia dziedzicznego. Potwierdza to

teżę, że zarówno obciążenie chorobami tarczycy, jak i płeć żeńska predysponuje do wzrostu stężenia tych przeciwciał.

W obydwu badanych grupach pacjentów średnie wartości przeciwciał anti-TSH-R były podobne w grupie obciążonych i nieobciążonych chorobami tarczycy. W grupie chorych nieprzyjmujących litu nie było żadnego mężczyzny obciążonego chorobami tarczycy w rodzinie, a średnie stężenia przeciwciał anti-TSH-R u kobiet obciążonych i nieobciążonych chorobami tarczycy w rodzinie z tej grupy również były zbliżone. Średnie wartości przeciwciał anti-TG były wyższe u osób bez obciążenia rodzinnego w obydwu grupach badanych chorych.

Jeśli chodzi o obciążenie rodzinną chorobą afektywną dwubiegunową, stwierdzono istotnie wyższe stężenia TSH u pacjentów bez obciążenia rodzinnego ChAD typu II w całej grupie badanych, czyli niezależnie od stosowania węglanu litu. Zależność ta nie potwierdziła się przy podziale na grupę pacjentów przyjmujących lit i niestosujących tego leku.

Pomiędzy badanymi grupami nie znaleziono istotnej różnicy w parametrach oceniających funkcję i morfologię tarczycy w zależności od obciążenia rodzinnego ChAD typu I oraz schizofrenią.

6.2.5. Obecność chorób somatycznych

W badanej grupie wykazano, że obecność nadciśnienia tętniczego nie ma istotnego związku z występowaniem zaburzeń funkcji tarczycy podczas terapii litem. Natomiast, niezależnie od stosowania litu, u wszystkich osób z chorobą afektywną może powodować obniżenie stężeń fT3 oraz większe zmiany morfologiczne o charakterze zwiększenia objętości gruczołu tarczowego oraz większej liczby zmian ogniskowych.

W całej badanej grupie, niezależnie od stosowania litu, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie przeciwciał anti-TPO u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy typu II. U kobiet z cukrzycą typu II będących na terapii litem występowało istotnie niższe średnie stężenie

przeciwciał anty-TPO niż u kobiet bez w/w diagnozy. U kobiet stosujących lit z rozpoznaniem cukrzycy typu II odnotowano również istotnie większą średnią objętość gruczołu tarczowego niż u kobiet bez stwierdzonej cukrzycy typu II. U mężczyzn stosujących lit nie znaleziono istotnych zależności, natomiast mężczyźni nieprzyjmujący litu z rozpoznaniem ChAD i cukrzycy typu II mieli istotnie niższą średnią objętość gruczołu tarczowego, aczkolwiek w podgrupie tej było tylko dwóch mężczyzn.

Wyniki badań nad związkiem między stosowaniem litu, zaburzeniami funkcji tarczycy i cukrzycą typu II są rozbieżne. Shine i wsp. [2015] wykazali w swoim badaniu większą częstość niedoczynności tarczycy u kobiet po 60 rż. z cukrzycą typu II stosujących lit. Z kolei Tsui [2015] nie znalazł związku między zaburzeniami funkcji tarczycy występującymi na skutek terapii litem, a cukrzycą typu II.

U osób stosujących lit chorujących na astmę stwierdzono istotnie wyższe średnie stężenie przeciwciał anty-TG w porównaniu do osób bez tego rozpoznania. Występowała również w tej grupie pacjentów dodatnia korelacja między liczbą osób z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-TG a występowaniem astmy. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że pacjenci z rozpoznaniem astmy byli nieliczni: w grupie osób stosujących lit były tylko 3 osoby z tym rozpoznaniem, a w grupie pacjentów nieprzyjmujących tego leku 2 osoby, stąd wyniki mogą być mało precyzyjne.

6.2.6. Stosowanie dodatkowych leków psychotropowych

Wśród pacjentów leczonych litem 15 osób otrzymywało lit jako monoterapię. Osoby te miały istotnie niższe średnie stężenie przeciwciał anty-TPO, natomiast istotnie wyższe średnie stężenie przeciwciał anty-TSH-R w porównaniu do osób stosujących lit oraz inne leki psychotropowe. U kobiet na monoterapii litem średnie stężenie przeciwciał anty-TPO było znacznie niższe niż u kobiet na politerapii. U mężczyzn na monoterapii w porównaniu do mężczyzn stosujących jeszcze dodatkowe leki odnotowano z kolei istotnie niższe średnie stężenie przeciwciał anty-TG, istotnie wyższe natomiast średnie stężenie przeciwciał anty-TSH-R.

U osób stosujących oprócz litu dodatkowe leki psychotropowe średni poziom TSH był wyższy niż u osób na monoterapii litem. Różnice te jednak nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu, które wykonali Bocchetta i wsp. [2001] nie znaleziono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy osobami na monoterapii litem a osobami stosującymi inne leki psychotropowe (poza karbamazepiną). Doniesienia na temat karbamazepiny stosowanej z litem sugerują jednak, że zmniejsza ona częstość wystąpienia niedoczynności subklinicznej tarczycy. Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków prowadzi co prawda do zmniejszenia poziomu zarówno T3 jak i T4, ale także przyczynia się do spadku wskaźnika T3/fT3, co może wyjaśniać niższe wartości TSH oraz mniejszą częstość hypotyroidizmu u pacjentów leczonych litem i karbamazepiną.

6.4. Atuty i ograniczenia dotyczące niniejszej pracy

Głównym atutem niniejszej pracy jest objęcie badaniem dużej grupy pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących długotrwałe leczenie węglanem litu i porównanie jej z dobraną pod względem płci i wieku grupą pacjentów z tą chorobą nieotrzymujących węglanu litu. W pierwszej grupie zwraca uwagę stosunkowo długi czas leczenia litem, wynoszący średnio $19,4 \pm 10,1$ lat, co pozwala na adekwatną ocenę działania litu na czynność tarczycy w tej populacji pacjentów. Dodatkowym atutem analizy jest uwzględnienie piętnastu osób na długoterminowej monoterapii litem.

Grupa pacjentów niestosujących litu była mniejsza i stanowiła 2/5 chorych otrzymujących lit, a czas trwania choroby był w tej grupie nieco krótszy (odpowiednio $20,9 \pm 10,2$ i 27 ± 11 lat). Wynika to z faktu częstego stosowania litu jako leku normotymicznego dla profilaktyki ChAD w ośrodku poznańskim.

Ograniczeniem niniejszego badania może być jego przekrojowy charakter, jak również brak informacji na temat czynności i morfologii gruczołu tarczowego przed włączeniem profilaktyki litem, a także mała liczba osób na monoterapii litem.

7. PODSUMOWANIE

W bieżącym roku mija 55 lat od pierwszej publikacji na temat profilaktycznego stosowania litu w chorobach afektywnych [Hartigan, 1963]. Jego skuteczność została potwierdzona w ostatniej meta-analizie [Severus i wsp., 2014] i lit uważany jest obecnie jako lek normotymiczny (mood-stabilizer) pierwszego wyboru dla zapobiegania nawrotom manii i depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Obok działania normotymicznego, lit posiada wiele innych korzystnych właściwości takich, jak działanie zmniejszające zachowania samobójcze [Cipriani i wsp., 2005], efekt immunomodulacyjny i przeciwwirusowy [Rybakowski, 2000], a w ostatnich dekadach zgromadzono również dowody na działanie neuroprotektoryjne tego leku [Rybakowski i wsp., 2017].

Mimo tak wielu dowodów na skuteczność i korzystne efekty kliniczne, stosowanie litu w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej jest niedostateczne. Jednym z powodów jest wprowadzenie i aktywna promocja innych leków normotymicznych. Można je podzielić na leki normotymiczne I generacji, wprowadzone w latach 1960-1970 (obok litu należą tutaj walproinian i karbamazepina) oraz leki normotymiczne II generacji, wprowadzane od drugiej połowy lat 1990-tych, do których należą atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon) oraz lamotrygina [Rybakowski, 2007; 2018]. Innym wyjaśnieniem na ograniczone stosowanie litu jest percepcja tego leku jako środka „toksycznego” związana z jego działaniami ubocznymi, głównie na czynność tarczycy, nerek i funkcje poznawcze. Takie postrzeganie litu jest częste wśród lekarzy różnych specjalności, ale ma miejsce również wśród niektórych psychiatrów. Obecne badanie porównujące dużą grupę osób z ChAD otrzymujących długotrwałą kurację litem z osobami z ChAD nieotrzymujących litu ma na celu sprawdzenie w jakim stopniu lit wpływa na funkcję i morfologię gruczołu tarczowego.

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że lit działa hamująco na czynność gruczołu tarczowego i może powodować powstanie niedoczynności tarczycy i wola. Jednak wpływ litu na czynność tarczycy w ChAD należy rozpatrywać w kontekście większego rozpowszechnienia zaburzeń funkcji tarczycy w populacji osób z tą chorobą. W naszej pracy wykazaliśmy, że stosowanie litu u chorych z ChAD przyczyniło się do występowania wyższych średnich poziomów

TSH i fT4 oraz niższego średniego poziomu fT3, w porównaniu z osobami z ChAD nieotrzymującymi litu. Natomiast częstość występowania niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby była podobna w grupie leczonej litem (24%) oraz w grupie nieotrzymującej litu (18%). W obydwu grupach częstość ta była większa u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 32% vs. 7% i 22% vs. 8%). W obydwu grupach obciążenie rodzinne chorobami tarczycy przyczyniało się do wzrostu częstości niedoczynności tarczycy. Jeśli chodzi o obciążenie dziedziczne chorobą afektywną dwubiegunową, stwierdzono istotnie wyższy średni poziom TSH u pacjentów bez obciążenia rodzinnego ChAD typu II niezależnie od stosowania węgla litu. Nie wykazano związku między obciążeniem dziedzicznym ChAD typu I i schizofrenią a występowaniem zaburzeń funkcji tarczycy.

Skutkiem pobierania litu jest również wzrost objętości gruczołu tarczowego oraz częstsze występowanie wola wieloguzkowego. Wraz z długością stosowania litu wzrastała objętość gruczołu tarczowego, a liczba zmian ogniskowych istotnie wzrastała wraz z wiekiem pacjentów oraz wraz z latami choroby. U chorych otrzymujących lit wykazano także częstsze występowanie zmian sugerujących potencjalną złośliwość w obrazie USG, natomiast nie stwierdzono częstszego występowania zmian rozrostowych. Warto zwrócić również uwagę na to, że prowadzone są badania nad możliwością wykorzystywania litu w terapii nowotworów gruczołu tarczowego, jako czynnika przywracającego prawidłową ekspresję NR4A1, indukującego apoptozę i redukującego wzrost komórek [Camacho i wsp., 2010].

Niektórzy badacze uważają, że stosowanie litu może pogłębiać już wcześniej istniejącą autoimmunizację tarczycy i przyczynić się do wzrostu stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych u tych osób. Jednak wpływ litu w tym zakresie należy rozpatrywać w kontekście koncepcji postulujących autoimmunologiczne zapalenie tarczycy ze zwiększonym stężeniem przeciwciał jako endofenotypem ChAD, związanym z genetyczną podatnością na rozwój tej choroby [Vonk i wsp., 2007]. W naszym badaniu nie odnotowano statystycznie większej częstości osób z dodatnimi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi w grupie osób z ChAD stosujących lit, w porównaniu z osobami z ChAD niepobierającymi tego leku. Wykazano, że u osób na monoterapii litem częstość występowania podwyższonego stężenia przeciwciał anti-TPO była mniejsza w porównaniu z osobami otrzymującymi oprócz litu inne leki psychotropowe. Większą częstość występowania

dodatnich przeciwciał anty-TPO stwierdzono u osób z obciążeniem rodzinnym chorobami tarczycy. W naszym badaniu u pacjentów z ChAD stosujących lit odnotowano spadek stężenia wszystkich trzech rodzajów przeciwciał przeciwtarczycowych wraz z długością pobierania litu, przy czym znamienność statystyczną uzyskano dla przeciwciał anty-TG. Tak więc można przypuszczać, że długoterminowe leczenie litem wywiera wpływ immunomodulacyjny prowadzący do osłabienia procesów autoimmunizacyjnych i zapalnych istniejących w ChAD.

Wpływ czasu przyjmowania litu na zaburzenia funkcji tarczycy okazał się mniej istotny niż wcześniej sądzono. Koresponduje to z wynikami poprzedniego badania, w którym nie stwierdzono różnic z zakresie czynności tarczycy pomiędzy pacjentami otrzymującymi lit przez 10-20 lat, a stosującymi lit ponad 20 lat [Kraszewska i wsp, 2015]. Niedoczynność tarczycy ujawnia się najczęściej podczas pierwszych lat stosowania litu, zwłaszcza u osób z predyspozycją genetyczną. U pozostałych nie występuje w ogóle nawet po kilkudziesięciu latach stosowania litu. W naszym badaniu stwierdzono ujemną korelację między czasem stosowania litu oraz TSH, jak również fT3, natomiast dodatnią z fT4, co mogłoby wskazywać na występowanie adaptacji osi PPT z czasem prowadzenia litoterapii.

W niniejszej pracy wykazano, że występowanie nadciśnienia tętniczego przyczynia się do niższych poziomów fT3 oraz zwiększenia liczby zmian ogniskowych u osób z ChAD niezależnie od stosowania litu. Występowanie astmy może być przyczyną wzrostu przeciwciał anty-TG u pacjentów z ChAD również niezależnie od terapii litem. Natomiast u osób stosujących lit występowanie cukrzycy typu II jest związane ze zmniejszeniem stężenia przeciwciał.

Uzyskane wyniki wskazują, że dla optymalizacji długotrwałego stosowania litu, który pozostaje lekiem pierwszego rzutu dla zapobiegania nawrotów ChAD, wymagana jest ocena funkcji (TSH, fT3, fT4) i morfologii gruczołu tarczowego (USG) przed włączeniem leczenia jak również regularnych kontroli w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem terapii litem, a także w jej trakcie powinno się ocenić również przeciwciała przeciwtarczycowe (anty-TPO anty-TG, anty-TSH-R) celem wykluczenia ewentualnego procesu autoimmunizacji. Ponadto, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia funkcji tarczycy lub rozwinie się proces autoimmunologiczny, należy włączyć leczenie lewotyroksyną. Pozwoli to na pomyślne kontynuowanie profilaktyki litem przy jednoczesnej regulacji funkcji gruczołu tarczowego.

8. WNIOSKI

1. Długotrwałe stosowanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej istotnie zwiększa stężenia TSH w porównaniu z pacjentami z ChAD, którzy nigdy nie stosowali litu, natomiast nie przyczynia się do częstszego występowania niedoczynności tarczycy, która była podobna w obydwu grupach.
2. Nie stwierdzono istotnych różnic w tendencji do autoimmunizacji między grupą osób z rozpoznaniem ChAD stosujących lit i niepodających tego leku.
3. Stosowanie litu może przyczynić się do wzrostu objętości gruczołu tarczowego i częstszego występowania wola guzkowego.
4. Do zaburzeń funkcji jak i morfologii tarczycy w trakcie stosowania litu znacznie częściej dochodzi u kobiet niż u mężczyzn.
5. Niedoczynność tarczycy u pacjentów z rozpoznaniem ChAD istotnie częściej występowała u osób z chorobami tarczycy w rodzinie niż u osób bez obciążenia rodzinnego tymi chorobami, niezależnie od stosowania litu.
6. Obciążenie rodzinne chorobą afektywną dwubiegunową oraz schizofrenią nie ma wpływu na częstość występowania zaburzeń tarczycy u osób z chorobą afektywną dwubiegunową.
7. Monoterapia litem powoduje istotnie mniejszą tendencję do autoimmunizacji niż lit stosowany w politerapii.
8. Ze względu na możliwy wpływ litu na funkcję tarczycy, jego długoterminowe stosowanie wymaga oceny funkcji i morfologii gruczołu tarczowego przed włączeniem leczenia, jak również regularnych kontroli w trakcie leczenia.

9. STRESZCZENIE

Badanie miało na celu porównanie funkcji i morfologii gruczołu tarczowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) długoterminowo otrzymujących lit oraz u chorych z tym rozpoznaniem, którzy nigdy nie otrzymywali litu. W badaniu wzięło udział 98 pacjentów (68 kobiet i 30 mężczyzn) w wieku 62 ± 13 lat stosujących lit przynajmniej przez 3 ostatnie lata (średnio przez 19 ± 10 lat) oraz 39 pacjentów (27 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku 57 ± 10 lat zażywających inne leki normotymiczne, ale nigdy nieotrzymujących litu. U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (fT3) i wolnej tyroksyny (fT4) oraz przeciwciał przeciwarczycowych (przeciwko tyreoperoksydazie tarczycowej - anty-TPO, przeciwko tyreoglobulinie - anty-TG, przeciwko receptorom TSH - anty-TSH-R), jak również badanie ultrasonograficzne tego gruczołu. W obydwu grupach były osoby z wcześniej stwierdzoną niedoczynnością tarczycy otrzymujące lewotyroksynę jako leczenie substytucyjne - w grupie osób stosujących lit 20 osób (18 kobiet i 2 mężczyzn), a w grupie osób otrzymujących inne leki normotymiczne 5 osób (4 kobiety i 1 mężczyzna). Dlatego porównanie wartości wyników hormonów zostało wykonane między 78 pacjentami z grupy osób z ChAD stosujących lit (50 kobiet i 28 mężczyzn) i 34 pacjentami z ChAD niestosującymi litu (23 kobiety i 11 mężczyzn).

Wyniki badania potwierdzają większe zaburzenia funkcji i morfologii tarczycy u osób stosujących lit. Nieprawidłowości te znacznie częściej występują u kobiet. Stężenie TSH u osób stosujących lit było istotnie wyższe, natomiast rozpowszechnienie niedoczynności tarczycy podobne, jak u osób z ChAD niestosujących litu. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstotliwości występowania przeciwciał przeciwarczycowych pomiędzy grupą osób z ChAD stosujących lit i niezażywających tego leku. Stężenia przeciwciał w czasie terapii litem ulegały zmniejszeniu. Stosowanie dodatkowych leków psychotropowych powodowało większą częstość przeciwciał przeciwarczycowych niż stosowanie samego litu. U osób stosujących lit stwierdzono większe średnie objętości gruczołu tarczowego oraz częstsze występowanie wola wieloguzkowego. Obciążenie dziedziczne chorobami tarczycy w rodzinie było przyczyną częstszego występowania niedoczynności tarczycy w obydwu grupach, natomiast obciążenie dziedziczne chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią nie miało na nią wpływu. Występowanie nadciśnienia tętniczego korelowało z większymi zmianami morfologicznymi gruczołu tarczowego w obydwu grupach.

SUMMARY

The aim of the study was to compare the function and morphology of the thyroid gland in patients with bipolar disorder (BD) receiving long-term lithium treatment, with BD patients never receiving lithium. Ninety-eight patients (68 female, 30 male), aged 62 ± 13 years, receiving lithium for at least three years (on the average 19 ± 10 years), and 39 patients (27 female, 12 male), aged 57 ± 10 years, receiving other mood-stabilizing drugs but never treated with lithium, were included. In all patients, the estimations were made of Thyroid Stimulating Hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4), of antithyroid antibodies (against thyroid peroxidase – anti-TPO, against thyroglobulin – anti-TG and against TSH receptors – anti-TSH-R), as well as the ultrasonographic study of the thyroid gland. In both groups there were persons with previously diagnosed hypothyroidism, receiving substitution of levothyroxine – among patients receiving lithium -20 persons (18 female, 2 male), and among patients receiving other mood-stabilizing drugs -5 persons (4 female, 1 male). Therefore, the comparison of hormones' values was performed between 78 BD patients receiving lithium (50 female, 28 male) and 34 BD patients not receiving lithium (23 female, 11 male).

The results of the study confirm greater functional and morphological disturbances of the thyroid in patients receiving lithium. Such abnormalities occur significantly more frequently in women. TSH concentration was significantly higher in lithium-treated subjects. However, the prevalence of hypothyroidism was not different from that of BD patients not receiving lithium. No significant differences were found in the frequency of antithyroid antibodies between the groups treated and not treated with lithium. The titers of the antibodies during treatment with lithium showed a decrease. Using additional psychotropic drugs were connected with the greater percentage of antithyroid antibodies compared with lithium monotherapy. In patients receiving lithium, increased volume of the thyroid gland was found as well as a higher prevalence of multinodular goiter. A family history of thyroid disorder was connected with the more frequent occurrence of hypothyroidism in both groups, no such connection was found with a family history of bipolar affective illness or schizophrenia. Comorbidity of hypertension correlated with greater morphological changes of the thyroid gland.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Kraszewska A, Czekalski S, Rybakowski J. Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową długotrwanie leczonych litem. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2014; 1,21-27.
2. Ahmadi-Abhari SA, Ghaeli P, Fahimi F, Esfahanian F, Farsam H, Dehpour AR i wsp. Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry*. 2003 May 10; 3:4.
3. Alam SA, Sinha VK, Nizamie H. Ultrasonographically measured change in thyroid status in lithium treated adult patients with mood disorder. *Indian J Psychol Med*. 2016 Mar-Apr;38(2):120-6.
4. Aliasgharpour M, Abbassi M, Shafaroodi H, Razi F. Subclinical hypothyroidism in lithium-treated psychiatric patients in Tehran, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005; 11:329–333.
5. Amsterdam JD, Maislin G, Hooper MB. Suppression of herpes simplex virus infections with oral lithium carbonate- a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy*. 1996 Nov-Dec; 16(6):1070-5.
6. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Sep; 53(9):842-8.
7. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP i wsp. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct; 158(10):1617-22.
8. Baethge C, Blumentritt H, Berghöfer A, Bschor T, Glenn T, Adli M i wsp. Long term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci*. 2005 Nov; 30(6):423-7.
9. Bandyopadhyay D, Nielsen C. Lithium-induced hyperthyroidism, thyrotoxicosis and mania: a case report. *QJ Med* 2012; 105:83–85.

10. Barbuti M, Carvalho AF, Köhler CA, Murru A, Verdolini N, Guiso G i wsp. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017 Oct 15; 221:97-106.
11. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jun; 40(6):759-64.
12. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 May; 47(5):435-40.
13. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C. i wsp. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord.* 2007 Dec; 104(1-3):45-51.
14. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hessenius C, Frege I, Meinhold H. Effects of lithium on thyroid hormone metabolism in rat frontal-cortex. *Biological Psychiatry* 1994; 36: 771–774.
15. Baumgartner A, von Stuckrad M, Müller-Oerlinghausen B, Gräf KJ, Kürten I. The hypothalamic-pituitary- thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: high triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Affect Disord.* 1995 Jun 8; 34(3):211-8.
16. Baumgartner A, Pinna G, Hiedra L, Gaio U, Hessenius C, Campos-Barros A. i wsp. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1997; 1: 25–41.
17. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, i wsp. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Jul 1; 62(1):7-16.
18. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M, i wsp. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008 May; 33(6):1229-38.
19. Berens SC, Bernstei RS, Robbins J, Wolff J. Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49: 1357–67.

20. Blanchin S, Coffin C, Viader F, Ruf J, Carayon P, Potier F i wsp. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol*. 2007 Dec; 192(1-2):13-20.
21. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E i wsp. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:193–198.
22. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F i wsp. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41.
23. Bocchetta A, Cherchi A, Loviselli, Mossa P, Velluzzi F, Derai R i wsp. Six-year follow-up of thyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:45–48.
24. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Del-Zompo M, Loviselli A.. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:594–598.
25. Bocchetta A, Loviselli A; Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006 Sep 12; 2:23.
26. Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Del Zompo M, Mariotti S, Loviselli A. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30: 363–366.
27. Bocchetta A, Tamburini G, Cavolina P, Serra A, Loviselli A, Piga M. Affective psychosis, Hashimoto's thyroiditis, and brain perfusion abnormalities: case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007 Dec 20; 3:31.
28. Bocchetta A, Traccis F, Mosca E, Serra A, Tamburini G, Loviselli A. Bipolar disorder and antithyroid antibodies: review and case series. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec; 4(1):5.
29. Bone S, Roose SP, Dunner DL, Fieve RR. Incidence of side effects in patients on long-term lithium therapy. *Am J Psychiatry*. 1980 Jan;137(1):103-4.
30. Bourne K, Berry K, Jones L. The relationships between psychological mindedness, parental bonding and adult attachment. *Psychol Psychother*. 2014 Jun; 87(2):167-77.
31. Brownlie BE, Turner JG. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Sep; 75(3):402-3.
32. Bowen RC, Grof P, Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. *Am J Psychiatry*. 1991 Feb; 148(2):189-92.

33. Byrne AP i Delaney WJ. Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal. *Canadian Journal of Psychiatry* 1993; 38: 383–390.
34. Cade J.F.K. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 36: 349.352.
35. Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry.* 1985 Nov; 142(11):1318-21.
36. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP i wsp. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 Sep; 64(9):1013-24.
37. Camacho CP, Latini FR, Oler G, Hojaij FC, Maciel RM, Riggins GJ i wsp. Down-regulation of NR4A1 in follicular thyroid carcinomas is restored following lithium treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mar; 70(3):475-83.
38. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, Roitt IM. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet.* 1956; 271:820–1.
39. Carta MG, Hardoy MC, Carpiniello B, Murru A, Marci AR, Carbone F. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and euthyroid goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clinical Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1:23.
40. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J i wsp. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006; 63:197–202.
41. Cayköylü A, Capoğlu I, Ünüvar N, Erdem F, Cetinkaya R. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res.* 2002 Jan-Feb; 30(1):80-4.
42. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res* 2011; 10:4061.
43. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or

- topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther.* 2002 Oct; 24(10):1576-84.
44. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005 Oct; 162(10):1805-19.
 45. Cizza G, Brady LS, Esclapes ME, Blackman MR, Gold PW, Chrousos GP. Age and gender influence basal and stress-modulated hypothalamic-pituitary-thyroidal function in Fischer 344/N rats. *Neuroendocrinology.* 1996 Dec; 64(6):440-8.
 46. Cobo J, Giménez-Palop O, Patró E, Pérez M, Bleda F, Barbero JD i wsp. Lack of confirmation of thyroidendophenotype in Bipolar Disorder Type I and their first-degree relatives. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Jan;51:351-64.
 47. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ i wsp. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *American Journal of Psychiatry*, vol. 159, no. 1, pp. 116–121, 2002.
 48. Constantiou C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Acute LiCl-treatment affects the cytoplasmic T4 availability and the expression pattern of thyroid hormone receptors in adult rat cerebral hemispheres. *Neuroscience Research* 2004; 51: 235–241.
 49. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, Goodwin FK. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Apr; 40(4):414-20.
 50. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11; 335(2):99-107.
 51. Endres D, Perlov E, Stich O, Tebartz van Elst L. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) presenting as major depression. *BMC Psychiatry.* 2016 Jun 6; 16:184.
 52. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 1997 Oct 24;272(43):27230-8.
 53. Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and non Flithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 1999 Dec; 156(12):1909-14.
 54. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Thyroid function and lipid profile in bipolar I patients. *Asian J Psychiatr.* 2011 Jun;4(2):139-43.

55. Fauerholdt L, Vendsborg P. Thyroid gland morphology after lithium treatment. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1981 Jul;89(4):339-41.
56. Ferencztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80: 28-33.
57. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D i wsp. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1909-14.
58. Frye MA, Yatham L, Ketter TA, Goldberg J, Suppes T, Calabrese JR i wsp. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebocontrolled bipolar i maintenance studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009 Jul; 120(1):10-3.
59. Franklin LM. Thyrotoxicosis developing during lithium treatment: case report. *N Z Med J*. 1974 Mar 27;79(511):782.
60. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217–22.
61. Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry*. 1995 Jul; 56(7):283-7.
62. Giusti CF, Amorim SR, Guerra RA, Portes ES. Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Apr; 56(3):153-8.
63. Gold MS, Pottash AL, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res*. 1982 Jun; 6(3):261-9.
64. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW, (Red). *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group 1999; 36-51.
65. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland. *Dtsch Med Wochenschr*. 1988 Jul 8; 113(27):1109-12.

66. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, García-España F, Cnaan A, Whybrow PC *wsp.* Thyroid hypofunction in patients with rapid cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 899–905.
67. Haggerty JJ, Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 1990 Jan 1; 27(1):51-60.
68. Haggerty JJ Jr, Silva SG, Marquardt M, Mason GA, Chang HY, Evans DL *i wsp.* Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*. 1997; 5(2):91-6.
69. Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, Gyulai L, Tejani-Butt SM. Lithium administration affects gene expression of thyroid hormone receptors in rat brain. *Life Sciences* 1999; 64: 1793–1802.
70. Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, Tejani-Butt SM. Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms by thyroid hormone and lithium in rat GH3 and B103 cells. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1004–1012.
71. Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A *i wsp.* Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):507-17.
72. Hall R, Owen SG. Thyroid antibodies in cerebrospinal fluid. *Br Med J*. 1960 Sep 3;2(5200):710-1.
73. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
74. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2016 Aug 2; 13(8).
75. Hegedüs, L., Bonnema, S.J., Bennedbaek, F.N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003 Feb; 24(1):102-32.
76. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Mar; 27(2):104-7.
77. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, Drexhage HA. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 May-Jun; 17(6-7):394-9.

78. Hornig M, Amsterdam JD, Kamoun M, Goodman DB. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord*. 1999 Sep;55(1):29-37.
79. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N i wsp. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1085-1093.
80. Joffe RT, Kutcher S, MacDonald C. Thyroid function and bipolar affective disorder. *Psychiatry Res*. 1988 Aug; 25(2):117-21.
81. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175:336-339.
82. Johnston BB, Dick EG, Naylor GJ, Dick DA. Lithium side effects in a routine lithium clinic. *Br J Psychiatry*. 1979 May; 134:482-7.
83. Joyce PR. The prognostic significance of thyroid function in mania. *J Psychiatr Res*. 1991;25(1-2):1-6.
84. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010 Feb; 12(1):87-94.
85. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan; 138(1):1-9.
86. Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 1998; 50:33–40.
87. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 2005; 87:313–317.
88. Kirshner HS. Hashimoto's encephalopathy: a brief review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Sep;14(9):476.
89. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999 Apr; 60(4):249-55.
90. Kochman M, Jastrzębska H. Powiększenie tarczycy. *Medycyna po Dyplomie* 2014; 10(223).
91. Kothaner-Margeiter L, Sturzenegger M, Konsor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*. 1996; 243:585–93.

92. Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopočka-Woźniak M, Sowiński J, Rybakowski J. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol.* 2014 May-Jun; 48(3): 417-28.
93. Kraszewska A, Chłopočka-Woźniak M, Abramowicz M, Sowiński J, Rybakowski JK. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years. *Bipolar Disord.* 2015 Jun; 17(4):375-80.
94. Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. Thyroid Function and Ultrasonography Abnormalities in Lithium-Treated Bipolar Patients: A Cross-sectional Study with Healthy Controls. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017 Jun; 54(2):108-115.
95. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD i wsp. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry.* 2002 Feb 15;51(4):305-11.
96. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry.* 2003 Dec;64(12):1483-94.
97. Larsen JK, Faber J, Christensen EM, Bendsen BB, Solstad K, Gjerris A i wsp. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004 Aug; 29(7):917-24.
98. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O i wsp. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1129-1133 15.
99. Lazarus J, Richards A, Adison G, Owen G. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet* 1974, 2:1160–1163.
100. Lazarus JH, John R, Bennie EH, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function a long-term study. *Psychological Medicine* 1981; 11: 85–92.
101. Lazarus JH. Lithium and the thyroid gland. In Lazarus JH (ed.). *Endocrine and metabolic effects of lithium.* New York and London: Plenum Medical Book Company, 1986, pp. 99–124.

- 102.Lazarus JH, McGregor AM, Ludgate M, Darke C, Creagh FM, Kingswood CJ. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: a prospective study. *J Affect Disord.* 1986 Sep-Oct;11(2):155-60.
- 103.Lazarus JH. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest* 1998, 21:784-786.
- 104.Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;23(6):723-33.
- 105.Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord.* 1992 Nov; 26(3):173-8.
- 106.Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek AC, Mak TW, Ahuja A i wsp. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Apr; 20(2):204-9.
- 107.Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996 Feb; 153(2):163-73.
- 108.Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jun;65(6):850-6.
- 109.Linkowski P, Brauman H i Mendlewicz J. Thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. *J Affect Disord.* 1981 Mar;3(1):9-16.
- 110.Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006, 20(3):347–355.
- 111.Lombardi G, Panza N, Biondi B, Di Lorenzo L, Lupoli G, Muscettola G i wsp. Effects of lithium treatment on hypothalamic–pituitary–thyroid axis: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* 1993 Apr; 16(4):259-63.
- 112.Loosen PT. The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker. *Psychoneuroendocrinology.* 1985; 10(3):237-60.
- 113.Loviselli A, Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Bernardi F, del Zompo M i wsp. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1997; 36:37–41.
- 114.Łojko D, Rybakowski JR. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord.* 2007 Nov; 103(1-3):253-6.

115. Mannisto PT. Endocrine side-effects of lithium. In Johnson FN (ed.). Handbook of lithium therapy. Lancaster: MTP Press, 1980; pp. 310–322.
116. Martino E, Placidi GF, Sardano G, Mariotti S, Fornaro P, Pinchera A i wsp. High incidence of goiter in patients treated with lithium carbonate. *Ann Endocrinol (Paris)* 1982, 43:269-276.
117. Mason JW, Kennedy JL, Kosten TR, Giller EL Jr. Serum thyroxine levels in schizophrenic and affective disorder diagnostic subgroups. *J Nerv Ment Dis.* 1989 Jun; 177(6):351-8.
118. Masuda H, Mori M, Ito S, Yagishita T, Kuwabara S. Steroid-Responsive Epilepsia Partialis Continua with Anti-Thyroid Antibodies: A Spectrum of Hashimoto's Encephalopathy? *Case Rep Neurol.* 2014 May 17;6(2):166-70.
119. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(2):403-10.
120. McDermott, MT, Burman, KD, Hofeld ED, Kidd GS. Lithium-associated thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1986 Jun; 80(6):1245-8.
121. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR i wsp. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 Feb 25; 379(9817):721-8.
122. Miller K, Daniels G. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Oct; 55(4):501-8
123. Miodownik C, Witztum E, Lerner V. Lithium-induced tremor treated with vitamin B6: a preliminary case series. *Int J Psychiatry Med.* 2002; 32(1):103-8.
124. Monkul ES, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Hatch JP, Dalwani M. i wsp. Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett.* 2007 Dec 11;429(1):7-11.
125. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW i wsp. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr 21; 70(5):699-705.

126. Mori M, Tajima K, Oda Y, Matsui I, Mashita K, Tarui S. Inhibitory effect of lithium on the release of thyroid hormones from thyrotropin- stimulated mouse thyroids in a perfusion system. *Endocrinology*. 1989; 124:135-9.
127. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 43-49.
128. Myers DH, Carter RA, Burns BH, Armond A, Hussain SB, Chengapa VK. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med*. 1985 Feb;15(1):55-61.
129. Nagamine M, Yoshino A, Ishii M, Ogawa T, Kurauchi S, Yoshida T, i wsp. Lithium induced Hashimoto's encephalopathy: a case report. *Bipolar Disord*. 2008; 10:846–8.
130. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Aug; 45(2):215-23.
131. Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, Hıdıroğlu C, Ergör G. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2014 Feb; 16(1):72-82.
132. Özpoyraz N, Tamam L. i Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium treated patients. *Advances in Therapy* 2002; 19:176–184.
133. Özsoy S, Mavili E, Aydın M, Turan T, Esel E. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Mar; 25(2):174-8.
134. Özsoy S, Mavili E, Aydın M, Turan T, Esel E. Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naive and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Mar; 25(2):174-8.
135. Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Kidney, thyroid and other organ functions after 40 years or more of lithium therapy: a case series of five patients. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Aug;6(4):277-82.
136. Perrild H, Hegedus L, Arnung K. Sex related goitrogenic effect of lithium carbonate in healthy young subjects. *Acta Endocrinologica* 1984; 106: 203–208.
137. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry*. 1990 Nov;147(11):1518-21.

138. Pfeifer WD, Davis LC, Van der Velde CD. Lithium accumulation in some endocrine tissues. *Acta biologica et medica Germanica* 1976; 35: 1519–1523.
139. Piga M, Serra A, Deiana L, Loi GL, Satta L, Di Liberto M i wsp. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Dec; 31(12):1639-44.
140. Pinna G, Broedel O, Eravci M, Stoltenburg-Didinger G, Plueckhan H, Fuxius S i wsp. Thyroid hormones in the rat amygdala as common targets for antidepressant drugs, mood stabilizers and sleep deprivation. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1049–1059.
141. Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology* 2004; 45:39-46.
142. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004 Mar 6; 363(9411):793-803.
143. Roca RP, Blackman MR, Ackerley MB, Harman SM, Gregerman RI. Thyroid hormone elevations during acute psychiatric illness: relationship to severity and distinction from hyperthyroidism. *Endocrine Research*, vol. 16, no. 4, pp. 415–447, 1990.
144. Rybakowski J, Sowiński J. Free-thyroxine index and absolute free-thyroxine in affective disorders. *Lancet*. 1973 Apr; 21;1(7808):889.
145. Rybakowski J, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. Badania nad skutecznością leczniczą węglańku litu w endogennych zespołach depresyjnych. *Psychiatr. Pol.* 1974; 8: 129.135.
146. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2, 43-47.
147. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992 Jun;2(2):161-5.
148. Rybakowski J, Strzyżewski W, Zelechowska-Ruda E, Chłopocka-Woźniak M. Labial herpes in patients with affective disorders receiving long-term lithium carbonate. *Pol Tyg Lek*. 1993 Mar 1-8; 48(9-10):215-7.
149. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2000 Sep; 33(5):159-64.

150. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord.* 2001; 3: 63–67.
151. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
152. Rybakowski JK, Abramowicz M, Drogowska J, Chłopocka-Woźniak M, Michalak M, Czekalski S. Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment. *Med Sci Monit.* 2012 Nov;18(11):CR656-60.
153. Rybakowski JK, Dembińska D, Kliwicki S, Akiskal KK, Akiskal HH. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord.* 2013 Feb 20;145(2):187-9.
154. Rybakowski J. Effect of Lithium on Neurocognitive Functioning. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13(8):887-93.
155. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry* 2017, Dec 21. doi: 10.1055/s-0043-124436.
156. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord* 2018, Jan 12. doi: 10.1111/bdi.12608.
157. Sack DA, James SP, Rosenthal NE, Wehr TA. Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness *Psychiatry Res.* 1988 Feb; 23(2):179-91.
158. Saroukhani S, Emami-Parsa M, Modabbernia A, Ashrafi M, Farokhnia M, Hajiaghaee R i wsp. Aspirin for treatment of lithium-associated sexual dysfunction in men: randomized double-blind placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2013 Sep;15(6):650-6.
159. Schou M, Juel-Nielsen N, Sreomgren E, Volby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954 Nov;17(4):250-60.
160. Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J.* 1968 Sep 21; 3(5620):710-3.
161. Schou M, Amdisen A, Thomsen K, Vestergaard P, Hetmar O, Mellerup ET i wsp. Lithium treatment regimen and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology (Berl).* 1982; 77(4):387-90.

- 162.Schou M, Vestergaard P. Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism. *Acta Psychiatr Scand.* 1988 Oct; 78(4):427-33.
- 163.Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *Journal of Affective Disorders* 2002; 70: 85–90.
- 164.Segal RL, Rosenblatt S, Eliasoph I. Endocrine exophthalmos during lithium therapy of manic depressive disease. *The New England Journal of Medicine* 1973; 289: 136–138.
- 165.Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M i wsp. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord.* 2014 Dec 20;2:15.
- 166.Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartilidge NEF. Hashimoto's encephalopathy: a steroid responsive disorder associated with high antithyroid antibody titre: report of 5 cases. *Neurology.* 1991; 41:228–33.
- 167.Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet.* 2015 Aug 1; 386(9992):461-8.
- 168.Shulman KI, Sykora K, Gill SS. New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 13: 299–304.
- 169.Sirota DK, Cobin RH, Futterweit W, Segal RL, Jacobs DR, Merker E. Hyperthyroidism in patients treated with lithium: report of nine cases. *Mt Sinai J Med* 1992, 59:79-81.
- 170.Sit D. Women and bipolar disorder across the life span. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 2004 Spring; 59(2):91-100.
- 171.Skinner GR, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol.* 1980; 168(2):139-48.
- 172.Southwick S, Mason JW, Giller EL, Kosten TR. Serum thyroxine change and clinical recovery in psychiatric inpatients *Biol Psychiatry.* 1989 Jan; 25(1):67-74.
- 173.Souza FG, Mander AJ, Foggo M, Dick H, Shearing CH, Goodwin GM. The effects of lithium discontinuation and the non-effect of oral inositol upon thyroid hormones and cortisol in patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1991; 22: 165–70.
- 174.Spaulding SW, Burrow G, Bermudez F, Himmelhoch JM. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1972; 35: 905–911.

175. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, i wsp. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:5076–82.
176. Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, Suzuki N, Okuno A. Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr Neurol.* 1994 Nov; 11(4):328-31.
177. Talwar N, Mohan S, Ravi B, Andley M, Kumar A. Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008 Mar; 49(3):254-5.
178. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P i wsp. Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:105-11.
179. Trzebińska A, Dobruch-Sobczak K, Jakubowski W, Jędrzejowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society – update. Ultrasound examination of thyroid gland and ultrasound-guided thyroid biopsy. *J Ultrason.* 2014 Mar;14(56):49-60.
180. Tsai SL, Lewis EC, Sell E, Whiting S. Central nervous system vasculitis with positive antithyroid antibodies in an adolescent boy. *Pediatr Neurol.* 2011 Sep; 45(3):189-92.
181. Tsui KJ. The impact of Lithium on thyroid function in Chinese psychiatric population. *Thyroid Res.* 2015 Sep 4; 8:14.
182. Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F i wsp. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 Jan 24; 282(6260):258-62.
183. Urabe M, Hershman JM, Pang XP, Murakami S, Sugawara M. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells in vitro. *Endocrinology.* 1991; 129:807-14.
184. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F i wsp. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68.
185. Van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, Egberts TC. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: lithium and nonlithium patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 May; 18(5):395-403.
186. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry.* 1999 Oct;14(6):341-5.

187. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1980 Sep;62(3):193-200.
188. Vivek AK, Arun AB, Menon V, Kandasamy P. Acute polymorphic psychosis as a presenting feature of Hashimoto's encephalopathy. *Asian J Psychiatr.* 2016 Feb; 19:19-20.
189. Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an Endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry.* 2007 Jul 15;62(2):135-40.
190. Wilson R, McKillop JH, Crocket GT, Pearson C, Jenkins C, Burns F i wsp. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 34:357–361
191. Wakai M, Nishikage H, Goshima K. Reversible white matter lesions and antithyroid antibodies in the cerebrospinal fluid in Hashimoto's encephalopathy: a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004 Jul; 44(7):432-7.
192. Wolff J. Lithium interactions with the thyroid gland. In Cooper TB, Gershon S, Kline NS (eds.). *Lithium controversies and unresolved issues.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1978; pp. 552–564.
193. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT i wsp. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Dec; 195(3):357-67.
194. Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT i wsp. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jan; 33(2):361-7.
195. Zhang ZJ, Qiang Li, Kang WH, Tan QR, Gao CG, Zhang FG, Wang HH, Ma XC, Ce Chen, Wei Wang, Li Guo, Zhang YH, Yang XB, Zhang RG. Differences in hypothyroidism between lithium-free and -treated patients with bipolar disorders. *Life Sci.* 2006 Jan 11; 78(7):771-6.
196. Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, Hofmann A, Diemling M, Mittlboeck M i wsp. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov; 59(5):637-43.

197. Ziaie Z, Brinker JM, Kefalides NA. Lithium chloride suppresses the synthesis of messenger RNA for infected cell protein-4 and viral deoxyribonucleic acid polymerase in herpes simplex virus-1 infected endothelial cells. *Lab Invest.* 1994 Jan; 70(1):29-38.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Informacja dla pacjenta otrzymującego węglan litu oraz formularz świadomej zgody na badanie

INFORMACJA DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO WĘGLAN LITU

Choruje Pan/Pani na chorobę afektywną dwubiegunową. Otrzymuje Pan/Pani lek normotymiczny - węglan litu. Badania epidemiologiczne wskazują, że u części osób przyjmujących przewlekle węglan litu może dojść do zaburzeń czynności tarczycy. Być może takie zaburzenie w przebiegu kuracji litem ma miejsce u Pana/Pani.

Proponujemy Panu/Pani udział w badaniu, którego celem jest szczegółowa ocena wpływu długotrwałego podawania litu na czynność tarczycy u osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Badanie polegać będzie na przeprowadzeniu u Pana/Pani dokładnego wywiadu dotyczącego przebiegu choroby, leczenia węglanem litu, ewentualnych problemów somatycznych, w tym związanych z czynnością tarczycy, na wykonaniu badań laboratoryjnych krwi, umożliwiających ocenę tarczycy, jak również na wykonaniu badania ultrasonograficznego.

Uzyskane rezultaty pozwolą na dokładną ocenę czynności tarczycy u Pana/Pani, w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek zaburzeń, podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych.

ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu

Nazwisko i imię badanego.....

Data.....

Podpis.....

Nazwisko i imię lekarza-.....

Podpis-.....

11.2. Informacja dla pacjenta, który nie otrzymywał węglanu litu oraz formularz świadomej zgody na badanie

INFORMACJA DLA PACJENTA NIEOTRZYMUJĄCEGO WĘGLAN LITU

Choruje Pan/Pani na chorobę afektywną dwubiegunową. Dotychczas nie otrzymywał Pan/Pani węglanu litu. Jest to jedna z metod profilaktyki nawrotów choroby, natomiast badania wskazują, że u części osób przyjmujących przewlekle lit może dojść do zaburzeń czynności tarczycy. Jednak sama choroba może również usposabiać do częstszego występowania takich zaburzeń.

Proponujemy Panu/Pani udział w badaniu, którego celem jest porównanie czynności tarczycy u osób z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy przyjmują węglan litu, z osobami, które tego preparatu nie otrzymują. Znajdzie się Pan/Pani w grupie kontrolnej (osób niepobierających węglanu litu). Badanie polegać będzie na przeprowadzeniu u Pana/Pani dokładnego wywiadu dotyczącego przebiegu choroby, leczenia węglanem litu, ewentualnych problemów somatycznych, w tym związanych z czynnością tarczycy, na wykonaniu badań laboratoryjnych krwi, umożliwiających ocenę tarczycy, jak również na wykonaniu badania ultrasonograficznego.

Uzyskane rezultaty pozwolą na dokładną ocenę czynności tarczycy u Pana/Pani, w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek zaburzeń, podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych.

ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu

Nazwisko i imię badanego.....

Data.....

Podpis.....

Nazwisko i imię lekarza-.....

Podpis-.....

11.3. Kwestionariusz dla pacjentów otrzymujących węglan litu

Data badania:
 Imię:
 Nazwisko:
 Adres:
 Data urodzenia:

1. Obciążenie rodzinne:

Rodzaj	Kto
Depresja	
Choroba afektywna dwubiegunowa	
Schizofrenia	
Alkoholizm	
Samobójstwa	
Choroby tarczycy	
Inne	

2. Początek choroby (proszę podać rok, wiek):

3. Początek kuracji litem (proszę podać rok, wiek):

4. Przebieg choroby:

	Przed rozpoczęciem stosowania litu (w nawiasie proszę podać przybliżone daty)	Podczas stosowania litu (w nawiasie proszę podać przybliżone daty)
Liczba epizodów depresji		
Liczba epizodów manii		
Liczba epizodów hipomanii		
Liczba epizodów mieszanych		
Liczba prób samobójczych		
Liczba hospitalizacji		

5. Stosowane leki psychotropowe:

Przed rozpoczęciem stosowania litu	Podczas stosowania litu	Aktualnie

6. Choroby somatyczne:

Rodzaj	Tak /Nie	Rok zachorowania
Choroby tarczycy (proszę podać jakie)		
Cukrzyca		
Nadciśnienie tętnicze		
Nowotwory (proszę podać jakie)		
Alergie		
Choroby autoimmunologiczne (proszę podać jakie)		
Hipercholesterolemia		
Inne (proszę podać jakie)		

7. Leki aktualnie stosowane z powodu chorób somatycznych:

.....

.....

11.4. Kwestionariusz dla pacjentów nieotrzymujących węglanu litu

Data badania:

Imię:

Nazwisko:

Adres:

Data urodzenia:

1. Obciążenie rodzinne:

Rodzaj	Kto
Depresja	
Choroba afektywna dwubiegunowa	
Schizofrenia	
Alkoholizm	
Samobójstwa	
Choroby tarczycy	
Inne	

2. Początek choroby (proszę podać rok, wiek):

3. Początek rozpoczęcia leczenia (proszę podać rok, wiek):

4. Przebieg choroby:

	Liczba epizodów (w nawiasie proszę podać przybliżone daty)
Epizod depresji	
Epizod manii	
Epizod hipomanii	
Epizod mieszany	
Próby samobójcze	
Hospitalizacje	

5. Stosowane leki psychotropowe:

Kiedykolwiek w przeszłości	Aktualnie

6. Choroby somatyczne:

Rodzaj	Tak /Nie	Rok zachorowania
Choroby tarczycy (proszę podać jakie)		
Cukrzyca		
Nadciśnienie tętnicze		
Nowotwory (proszę podać jakie)		
Alergie		
Choroby autoimmunologiczne (proszę podać jakie)		
Hipercholesterolemia		
Inne (proszę podać jakie)		

7. Leki aktualnie stosowane z powodu chorób somatycznych:

.....

.....