

**KILPIRAUHASSEN VAJAATOIMINNAN YHTEYS
VAIHDEVUOSIOIREISIIN, ELÄMÄNLAATUUN JA
KESTÄVYYSKUNTOON**

Rakel Nurmi
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Terveystieteiden yksikkö
Epidemiologia
Huhtikuu 2012
Tampereen yliopisto
Terveystieteiden yksikkö

Tampereen yliopisto
Terveystieteiden yksikkö

RAKEL NURMI: Kilpirauhasen vajaatoiminnan yhteys vaihdevuosisoireisiin, elämänlaatuun ja kestävyyskuntoon
Kirjallinen työ, 21 s
Ohjaaja: dosentti Riitta Luoto

Huhtikuu 2012

Avainsanat: Hypotyreoosi, menopaussi, psyykinen hyvinvointi, maksimaalinen hapenottokyky, aerobinen kestävyys.

Syventäviin opintoihin kuuluvan tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella kilpirauhasen vajaatoiminnan ja vaihdevuosisoireiden yhteyttä, sillä aiempia tutkimustuloksia on melko niukalti. Hypotyreoosin ja vaihdevuosien aiheuttamia oireita on jopa kliinisesti vaikea erottaa toisistaan, ja näiden tekijöiden syy-seuraussuhde on useiden tutkimusten mukaan vielä epäselvä.

Tutkimuksessa käytettiin UKK-instituutin kontrolloidun, satunnaistetun tutkimuksen aineistoa. Alkuperäiseen tutkimukseen osallistui 176 vapaaehtoista, lievästi ylipainoista, vaihdevuosisoireista kärsivää keski-ikäistä naista. Hypotyreoosin toiminnan mittarina tutkimuksessa käytettiin seerumin TSH-pitoisuutta. TSH-pitoisuuden tilastollista yhteyttä tarkasteltiin yleistä elämänlaatua mittaaviin SF-36- muuttujiin, kuumien aaltojen kokemiseen (HF-score), estradiolin pitoisuuteen, follikkeleja stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuteen sekä kestävyyskuntoa mittaavan VO₂max:n arvoihin.

Aineiston analysointi tehtiin SPSS-tilasto-ohjelmalla. Analyyseissä käytettiin Studentin t-testiä, Mann-Whitneyn U-testiä, Pearsonin korrelaatiokerrointa, lineaarista regressioanalyysiä sekä Khiin neliö -testiä.

Tutkimukseen rajatun aineiston naisista 6,8 %:lla TSH ylitti hypotyreoosin kliinisen rajan (>4,0 mU/l), mikä vastaa hypotyreoottisten keski-ikäisten naisten määrää väestötasolla aiempien tutkimusten mukaan. Tutkimustuloksina havaittiin, että lievästi hypotyreoottisilla keski-ikäisillä naisilla oli tilastollisesti merkitsevästi parempi maksimaalinen hapenottokyky. Lisäksi he tunsivat itsensä psyykkisesti paremmin voiviksi ja tarmokkaammaksi kuin matalampia TSH-arvoja saaneet naiset. Syy-seuraussuhdetta ei voi tässä selvittää, joten kyseisestä yhteydestä toivotaan tulevaisuudessa lisäselvitystä.

Kilpirauhasen häiriötilat yleistyvät iän myötä etenkin naisilla. Siksi vaihdevuosi-ikäisten naisten hypotyreoosin seulonnan ja seulontarajan merkityksen tutkiminen on tulevaisuudessa tärkeää.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
1.1 Kilpirauhasen vajaatoiminta ja vaihdevuodet.....	1
1.2 Epäselvä diagnoosi.....	2
1.3 Hoidon valintaa vaikeuttavia tekijöitä.....	2
1.4 Oikean diagnoosin merkitys.....	3
1.4.1 Hypotyreoosin yhteys dyslipidemiaan.....	3
1.4.2 Hypotyreoosin yhteys sydämen toimintaan, sappikivien muodostumiseen sekä luumurtumiin.....	3
1.4.3 Seulonnan merkitys.....	4
1.5 Tutkimuksen tavoite.....	5
2. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	5
2.1 Aineisto.....	5
2.2 Menetelmät.....	6
2.2.1 Muuttujien mittaaminen.....	6
2.2.2 Tilastollinen analyysi.....	7
3. TULOKSET.....	8
3.1 Hypotyreoosin vaikutus tutkittaviin muuttujiin.....	8
3.2 Eutyreoottisten naisten tarkastelu.....	11
4. POHDINTA.....	13
4.1 Tulokset.....	13
4.2 Aiemmat tutkimustulokset.....	14
4.2.1 Aiemmat tutkimukset hypotyreoosin ja vaihdevuosien yhteydestä.....	14
4.2.2 Tutkimuksen tulokset suhteessa aiempiin tutkimuksiin.....	14
4.2.3 Perusteita TSH:n kliinisen rajan laskemiseen.....	15
4.2.4 Tutkimustulosten eroavaisuuksien mahdollisia syitä.....	16
4.3 Tutkimuksen vahvuudet.....	16
4.4 Tutkimuksen heikkoudet.....	17
4.5 Tulevaisuuden näkymät.....	17
4.6 Yhteenveto.....	18
5. LÄHTEET.....	19

1 JOHDANTO

1.1 Kilpirauhasen vajaatoiminta ja vaihdevuodet

Vaihdevuosilla (klimakterium) tarkoitetaan menopaussia edeltävää ja seuraavaa ajanjaksoa. Vaihdevuosien aikana munasarjojen toiminta heikkenee, jolloin naisen oman hormonituotannon aikaansaamat kuukautiset päättyvät. Menopaussi saavutetaan keskimäärin 50 vuoden iässä. (1) Hypotalamus-aivolisäke-munasarja- akselilla toiminta muuttuu, kun tärkeimmän naissukupuolihormonin, estradiolin, erityis munasarjoista heikkenee jyrkästi. Tämä saa aikaan aivolisäkkeen gonadotropiinien erityksen lisääntymisen negatiivisen palautesäätelyn vaikutuksesta. Erityisesti follikkeleja stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus kasvaa. Sen pitoisuus on huipussaan pari vuotta menopaussin ilmaannuttua, jonka jälkeen pitoisuus vähenee vuosikymmenten kuluessa. (1)

Muuttunut steroidimetabolia liittyy myös kilpirauhasen epänormaaliin toimintaan: kilpirauhasen toimintahäiriöt, erityisesti vajaatoiminta, yleistyvät etenkin ikääntyvillä naisilla (2,3). Hypotyreoosi eli kilpirauhasen vajaatoiminta tarkoittaa kilpirauhasen riittämätöntä kilpirauhashormonin tuotantoa, jolloin aivolisäkkeen erittämän, kilpirauhasta stimuloivan hormonin, tyreotropiinin (TSH), erityis kiihtyy negatiivisen palautesäätelymekanismin takia. Hypotyreoosin kliinisessä diagnostiikassa käytetään TSH:n ja vapaan kilpirauhashormonin T4-V- pitoisuuksia. Näiden markkereiden viitearvot ovat 0.4 – 4,0 mU/l S-TSH:n osalta ja 9 - 19 pmol/l S-T4-V:n osalta (4). Hypotyreoosi jaetaan vaikeusasteen perusteella oireiseen tai lievään eli subkliiniseen hypotyreoosiin (5). Subkliinisessä hypotyreoosissa TSH on pääosin viitealueen yläpuolella, kun taas T4-V vielä viitealueella (6). Hypotyreoosi voidaan luokitella myös endokriinisen toimintahäiriön tason (kilpirauhasperäinen eli primaarinen tai hypotalamus-aivolisäkeperäinen eli sekundaarinen) ja alkamisajankohdan mukaan (synnynnäinen tai hankinnainen) (5). Esimerkiksi valkoinen rotu, synnyttäneisyys, sukualttius autoimmuunitauteihin, kaulan alueen kirurgiset operaatiot ja säteilytys tai jodin puute voivat lisätä riskiä kehittyvään hypotyreoosiin (3).

1.2 Epäselvä diagnoosi

Kilpirauhasen vajaatoiminnan klassisia oireita ovat väsymys, palelu, ummetus ja hidas syke (6). Useat tutkimukset ovat osoittaneet hypotyreoosiin liittyvän lisäksi esimerkiksi epänormaalia rasvametaboliala, painonnousua, masentuneisuutta ja muistihäiriöitä. Näitä samoja epäspesifisiä oireita havaitaan myös vaihdevuosi-ikäisillä naisilla. (7) Menopausin tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi elimistön lämpötilan vaihtelut ja nk. kuumat aallot, painonnousu, mielialavaihtelut, väsymys ja kognitiiviset häiriöt (8). Hoidettaessa vaihdevuosi-ikäisten naisten menopaussioireita onkin erittäin tärkeää tunnistaa oireiden todellinen aiheuttaja. Menopaussioireiden erottaminen kliinisesti hypotyreoosin aiheuttamista oireista on kuitenkin vaikeaa (9).

Menopaussioireiden tapaisten oireiden oikea diagnosointi ja hoidon valitseminen on erityisen tärkeää, sillä sekä vaihdevuosi-ikäisten että hypotyreoottisten naisten määrä on suuri. Englantilaisessa Whickhamin suuressa kohorttitutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoiminnasta kärsi 7,5 % aikuisista naisista. Tutkimuksen mukaan TSH-tasot kasvoivat merkittävästi yli 45-vuotiailla naisilla, kun taas miehillä ei havaittu vastaavaa. (10) Lisäksi yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan 65-74 -vuotiaista naisista hypotyreoottisia oli 16 % ja ikääntyneempien kohdalla prosenttiluku kasvoi vielä viidellä prosentilla (7). Kilpirauhasen liikatoiminta on harvinaisempaa ikääntyvien naisten keskuudessa verrattuna kilpirauhasen vajaatoimintaan. Whickhamin tutkimuksessa aikuisista naisista noin kaksi prosenttia oli hypertyreoottisia.

1.3 Hoidon valintaa vaikeuttavia tekijöitä

Oikeiden oireiden syyn selvittäminen on tärkeää myös hoidon valinnassa. Potilaan tulee saada asianmukaista hoitoa oireisiinsa. Menopausin aiheuttamia oireita hoidetaan estrogeenikorvaushoidolla. Kuitenkin kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidetaan tyrokseenilla (11). Eri hoitoratkaisujen lisäksi on huomioitava, että estrogeenihoito vaikuttaa kilpirauhastesteihin: Estrogeeni nostaa seerumin tyrokseenia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, jolloin T3- ja T4 -kokonaispitoisuus plasmassa kasvaa, kun näiden kilpirauhashormonien vapaat pitoisuudet pysyvät normaalina (12). Lisäksi Marqusee et al. tutkimuksen mukaan estrogeeni sekä SERM- lääkkeet (selektiiviset estrogeenireseptoreiden

muuntelijat) voivat nostaa seerumin TSH-pitoisuuksia (13). Näin ollen yhteys vaihdevuosisoireiden ja hypotyreoosin välillä on monimutkainen ja kiistanalainen.

Lisäksi on huomioitava, että TSH-pitoisuuden muutokset voivat johtua lääkeaineinteraktioista (14). Esimerkiksi glukokortikoidit ja dopamiinit voivat laskea TSH-arvoja (3,14). Tyroksiinin imeytymistä taas vähentävät esimerkiksi rauta, kalsium, protonipumpunsalpaajat sekä orlistaatti (14). Lisäksi mainittakoon kahvi ja ravintokuitu tyroksiinin imeytymisen mahdollisina heikentäjinä (15). Myös amiodaronilla on sytotoksisia ja autoimmuunitilaa lisääviä vaikutuksia kilpirauhaseen, jolloin kyseinen lääke voi aiheuttaa hyper- tai hypotyreoosin n. 15 %:lle käyttäjistä. TPO- vasta-ainepositiivisuus ja naissukupuoli suurentavat hypotyreoosiriskin 13,5-kertaiseksi amiodaronin käyttäjillä. (14)

1.4 Oikean diagnoosin merkitys

1.4.1 Hypotyreoosin yhteys dyslipidemiaan

Korealaisen tutkimuksen mukaan metabolisen oireyhtymän ilmaantuvuus kasvoi postmenopausaalisilla naisilla TSH-pitoisuuksien kohotessa (16). Yli 90 % hypotyreoottisista potilaista seerumin kolesteroli- ja/tai triglyseridipitoisuus oli suurentunut. (17) Vuonna 2010 julkaistun kanadalaisen tutkimuksen mukaan TSH-pitoisuuksien ja HDL-kolesterolin välillä vallitsi negatiivinen yhteys. Hypotyreoottisilla naisilla riski ns. hyvän kolesterolin madaltuneisiin arvoihin oli suurempi kuin muilla naisilla. (18) Myös riski kohonneeseen LDL-kolesterolipitoisuuteen kasvoi hypotyreoottisilla potilailla (17).

1.4.2 Hypotyreoosin yhteys sydämen toimintaan, sappikivien muodostumiseen sekä luumurtumiin

Vaihdevuosi-ikäisillä naisilla on suurentunut riski sairastua osteoporoosiin tai sydän- ja verisuonitauteihin. Hoitamaton kilpirauhasen vajaatoiminta kasvattaa näiden sairauksien riskiä. (12) TSH:n ja systolisen verenpaineen välillä on havaittu positiivinen yhteys. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt sekä sydämen toimintahäiriöt liittyvät laaja-alaisesti hypotyreoottisen potilaan kasvaneeseen sydän- ja verisuonitautien riskiin. (18, 19) Lisäksi hypotyreoosi voi edesauttaa sappitiekivien muodostumista monella eri mekanismilla. Riski on erityisen suuri hypotyreoottisilla postmenopausaalisilla naisilla. (20) Tutkimusten mukaan

hypotyreoottisilla postmenopausaalisilla naisilla myös riski luun rakenteen heikentymiseen lisääntyy (21). Tämä kasvattaa luun murtumien todennäköisyyttä (22, 23).

1.4.3 Seulonnan merkitys

Vaikka hypotyreoosin diagnosointi on erityisen tärkeää, jakautuvat lääketieteen asiantuntijoiden mielipiteet siitä, onko kilpirauhasen häiriötilojen tutkiminen oireettomilta vaihdevuosi-ikäisiltä naisilta tarpeen. Lancetissa vuonna 2004 julkaistussa tutkimuksessa pohdittiin, onko lievällä hypotyreoosilla kliinisesti tarpeeksi tärkeät seuraukset perustelemaan laajat seulonnat (3). Lisäksi yhdysvaltalainen lääketieteellinen neuvosto totesi vuonna 2004, että tutkimustulokset ovat riittämättömät suosittelemaan tai välttämään rutiininomaisia TSH-pitoisuuden mittauksia oireettomilta naisilta (24).

Usein kuitenkin monilla peri – tai postmenopausaalisilla naisilla on ainakin yksi oire, joka oikeuttaisi seerumin TSH-pitoisuuden tutkimiseen. Näitä ovat esimerkiksi väsymys, painomuutokset, masentuneisuus, elimistön lämmönvaihtelut, muistihäiriöt sekä geneettinen alttius kilpirauhashäiriöille. (3) Seulonta on siis tärkeää, jotta hypotyreoosia ja menopausaalisia oireita hoidettaisiin asianmukaisella tavalla. Samalla tarkentuisi mahdollisesti myös hypotyreoosin ja vaihdevuosisoireiden epäselvä riippuvuussuhde.

Lisäksi toisen tutkimuksen mukaan kyseisten epäspesifisten oireiden määrä on suorassa yhteydessä hypotyreoosin kehittymiseen eli TSH:n kohoamiseen. Tämä seikka lisää myös seulonnan tarpeellisuutta (25). Lisäksi seulonnan hyötynä on se, että jos hypotyreoottisten potilaiden kolesteroliarvoja seurattaisiin tehokkaammin, he saisivat asianmukaista hoitoa dyslipidemiaan. Aiempien tutkimusten mukaan hypotyreoosin varhainen hoitaminen tyroksiinilla vaikuttaa positiivisesti mm. kolesteroliarvoihin, sydän- ja verisuonihäiriöihin sekä neuromuskulaarisiin ongelmiin (26). Näin ollen seulonnan ja aikaisen hoidon aloittamisen avulla pystytään ehkäisemään vaikeaoireisen hypotyreoosin sekä sydän- ja verisuonisairausriskin kehittyminen (3). Hoito onkin aina tarpeen, jos potilas on raskaana, hän kärsii hypotyreoosin epäspesifisistä oireista, kilpirauhanen on suurentunut tai potilaalla on hyperkolesterolemia (27, 28).

1.5 Tutkimuksen tavoite

Tietämys hypotyreoosin ja vaihdevuosisoireiden yhteydestä toisiinsa on edelleenkin puutteellista. Sekä kilpirauhasen toimintahäiriöt että vaihdevuosisoireet ovat yleisiä keski-ikäisten naisten keskuudessa, joten on kliinisesti tärkeää tutkia näiden tekijöiden yhteyttä toisiinsa. Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin laajentaa nykyistä tietämystä hypotyreoosin ja menopaussioireiden yhteydestä. Tarkemmin tässä tutkimuksessa selvitetään, onko kliinisesti hypotyreoottisilla naisilla eroa elämänlaadussa eutyreoottisiin naisiin verrattuna. Toisena tavoitteena on arvioida TSH-jakauman yhteyttä elämänlaatuun eutyreoottisilla naisilla.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimus perustuu jo olemassa olevaan UKK-instituutin aineistoon, jossa tutkittiin satunnaistetun kontrolloidun kokeen avulla liikunnan vaikutuksia 176 keski-ikäisen naisen vaihdevuosisoireisiin. Tutkimukseen haettiin osallistujia sanomalehtimainoksen välityksellä tammi-maaliskuussa 2009. 351 kiinnostuneesta naisesta sisäänottokriteerien perusteella 176 naista valittiin tutkimukseen. Sisäänottokriteereitä olivat: oireelliset päivittäiset kuumat aallot, 40-63 vuoden ikä, ei sen hetkistä eikä kolmen kuukauden sisällä hormonikorvaushoitoja, aerobista harjoittelua vähemmän kuin kaksi kertaa viikossa sekä 6-36 kuukautta viimeisimmistä kuukautisista. Lisäksi naisten vaihdevuosisstatusta osoittavan follikkeleja stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus piti ylittää 30 IU/l. Tutkimuksesta suljettiin pois naiset (175), jotka liikkuivat yli 2 kertaa viikossa vähintään 30 minuuttia kerrallaan, joiden painoindeksi (BMI) oli yli 35 kg/m², jotka kärsivät liikuntaa estävästä sairaudesta tai joilla oli sydämen sykkeeseen vaikuttava lääkitys.

UKK- instituutin tutkimukseen 176 valittua naista jaettiin satunnaisesti tapaus- ja verrokkiryhmään. Kumpaankin ryhmään valikoitui 88 naista. Tässä tutkimuksessa käytettiin

siis poikkileikkausasetelmaa hyödyntäen näitä UKK:n kontrolloidun kokeen lähtöarvoja 176 naisen osalta.

2.2 Menetelmät

2.2.1 Muuttujien mittaaminen

Tyreotropiinin (TSH) pitoisuudet selvitettiin 176 naiselta laboratoriokokein. TSH numeerisena, jatkuvana muuttujana sai arvoja väliltä 0,02 ja 16,5 mU/l. Lisäksi TSH määriteltiin vielä kaksiluokkaiseksi muuttujaksi kliinisten viitearvojen perusteella alle 4,0 mU/l arvoihin sekä tämän ylittäviin arvoihin. Yli 4,0 mU/l arvot viittaavat hypotyreoosiin. Tutkimuksen edetessä TSH-arvot määriteltiin vielä kaksiluokkaisena mediaanin mukaisesti luokkiin $\leq 2,2$ mU/l ja sitä suurempiin arvoihin.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin TSH:n yhteyttä useisiin tutkimuksen muuttujien lähtöarvoihin. UKK-instituutin tutkimuksessa naiset raportoivat kaksi kertaa päivässä kuumien aaltojensa voimakkuutta ja määrää matkapuhelinvälitteisen oirepäiväkirjan avulla. Naisilta tiedusteltiin aamuisin kuumien aaltojen yleistä kokemista sekä kuumien aaltojen oireita yöaikaan. Lisäksi aamulla selvitettiin unen aikaista hikoilua. Illalla toistettiin samat kyselylomakkeet yleisestä kuumien aaltojen kokemisesta. Lisäksi naisilta tiedusteltiin päivän aikaista päänsärkyä, mielialanvaihteluita, dysforiaa, depressiota, emättimen limakalvon kuivuutta sekä virtsaamiseen liittyviä oireita. Kyseisistä tiedoista muodostettiin Hot flush-score (HF-score), jossa kuumat aallot määritettiin numeerisiksi asteikolle 0-100. HF-scoren pisteytyksessä käytettiin ennen varsinaista kyselyä tehtyä testijaksoa, jossa vastaajilta huomioitiin ensimmäisen kahden viikon vastaukset. HF-score laskettiin näin ollen kaavalla: $[(\text{lievien_oireiden_lukumäärä}) + (\text{kohtalaisten_oireiden_lukumäärä} \times 2) + (\text{vaikeiden_oireiden_lukumäärä} \times 3)] / 2$.

Tämän lisäksi analyyseihin muodostettiin HF-score kaksiluokkaisena muuttujana, jossa arvot jaettiin mediaanin mukaan alle 78,5 tai vähintään 78,5. HF-score- arvot saatiin 153 tutkittavalta naiselta.

TSH:n yhteyttä yleiseen elämänlaatuun tutkittiin SF-36-mittarilla. SF-36-terveyskysely on validioitu Suomessa ja on yksi luotettavimmista ja eniten käytetyistä elämänlaatumittareista (29). Kyselysarja koostui 36 kysymyksestä, jotka jaettiin kahdeksaan osa-alueeseen: fyysiseen

toimintakykyyn, fyysiseen roolitoimintaan, psyykkiseen roolitoimintaan, tarmokkuuteen, psyykkiseen hyvinvointiin, sosiaaliseen toimintakykyyn, kivuttomuuteen ja koettuun terveyteen. Kysymykset pisteytettiin asteikolla 1-5. Edellä mainitut osa-alueet muodostivat kaksi terveyden perusulottuvuutta, fyysisen ja psyykkisen toimintakyvyn. Näiden muuttujien arvot saatiin 156 tutkittavalta naiselta. Jokainen osa-alue muunnettiin numeeriseksi muuttujaksi, joka sai arvoja 0 ja 100 välillä. Korkea pistemäärä tarkoitti hyvää terveyteen liittyvää elämänlaatua.

Follikkeleita stimuloivaa hormonia erittyy aivolisäkkeestä runsaasti vaihdevuosien käynnistyttyä, sillä se pyrkii kompensoimaan munasarjojen hiipunutta toimintaa. Kliinisenä viitearvona menopaussin alkamiselle pidetään FSH:n arvoa yli 40 IU/l. (1) Alkuperäisen aineiston 176 naiselta määritettiin FSH-pitoisuus, jonka yhteyttä TSH-arvoihin analysoitiin. Tutkittavien FSH-arvot vaihtelivat 15,5 ja 189,6 välillä. Myös tutkittavien estradiolipitoisuuksien yhteyttä TSH-arvoihin tutkittiin. Vaihdevuosi-ikässä naisen estradiolipitoisuus pienenee merkittävästi, ja tällöin viitealue on 0-0,13 nmol/l (4). 161 naiselta saadut numeeriset jatkuvat estradioliarvot vaihtelivat 0,02 ja 0,73 välillä.

161 naisen $VO_2\max$ -arvot olivat 15,00 ja 42,00 välillä. $VO_2\max$ kuvaa hengitys- ja verenkiertoelimistön kykyä kuljettaa happea elimistön käyttöön maksimaalisessa fyysisessä rasituksessa. Alkuperäistä aineistoa analysoitaessa TSH-arvoja tutkittiin myös iän ja tyroksiinin käytön suhteen. Sekä ikä että tyroksiini olivat numeerisia jatkuvia muuttujia.

2.2.2 Tilastollinen analysointi

Tutkimuksen edetessä analyyseista suljettiin vielä pois naiset, joiden TSH-arvo oli ≥ 10 mU/l. Kaksi naista ylitti tämän rajan arvoilla 11,4 ja 16,1. Lisäksi tutkimusaineistosta poistettiin tyroksiinia käyttävät 15 naista. Näin ollen tutkimusaineisto koostui 161 naisesta, joista 150 naisella TSH < 4,0 ja 11 naisella TSH $\geq 4,0$. Tätä aineistoa käsiteltäessä estradiolin ja $VO_2\max$ -arvot saatiin 147 naiselta. FSH-hormonipitoisuudet olivat selvillä kaikilta 161 naiselta. Hot flush- score määritettiin 138 naiselta. SF-36-osa-alueista fyysinen tila oli tiedossa 141 tutkittavan ja psyykinen tila 142 tutkittavan osalta.

Tutkimuksen analyysieja jatkettiin tarkastelemalla koko aineiston eutyreoottisia naisia. Tällöin analyysieistä suljettiin pois klinisen hypotyreoosin rajan (TSH > 4,0) ylittävät naiset. Näissä analyysieissä mukana olivat kuitenkin tyroksiinikorvaushoitoa saavat naiset.

Tutkimuksen aineisto analysoitiin SPSS 16.0 for Windows – tilasto-ohjelmalla. Analysoitaessa jatkuvan muuttujan että kaksiluokkaisen kategorisen muuttujan yhteyttä käytettiin Studentin t-testiä jatkuvien muuttujien ollessa normaalisti jakautuneita ja Mann-Whitneyn U-testiä, kun jakauma ei ollut normaali. Normaalius testattiin Kolmogorov-Smirnovin testillä. Kategoristen, kaksiluokkaisten muuttujien yhteyttä testattiin kaksisuuntaisella χ^2 -testillä.

Ristiintaulukoinnilla tarkasteltiin ei-jatkuvien muuttujien yhteyksiä ja riippuvuuksia. Kahden järjestysasteikollisen jatkuvan muuttujan välistä yhteyttä tarkasteltiin pisteparvikuvion, Pearsonin korrelaatiokertoimen ja regressioanalyysin avulla. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin eri muuttujien perusfrekvenssejä, mediaaneja ja keskihajontaa. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin p-arvoa 0,05 tai pienempi.

3 TULOKSET

3.1 Hypotyreoosin vaikutus tutkittaviin muuttujiin

Tutkittavaan rajattuun aineistoon valikoitui 161 naista. Satunnaistettujen, toisistaan riippumattomien tapaus- ja verrokkiryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja lähtöarvojen suhteen. Yli 90 % tutkittavista naisista oli klinisten määritelmien mukaan kilpirauhastoiminnan suhteen terveitä, kun taas 6,8 % naisista havaittiin hypotyreoottinen tila (TSH \geq 4,0). Tiedot kuumien aaltojen kokemisesta (Hot flush- score) puuttuivat 23 naiselta. HF-scoren mediaaniarvo oli 78,5 ja sitä lukua käytettiin jakamaan naiset kahteen ryhmään. Kolmiluokkainen ikärakenne oli melko tasainen tutkittavien osalta. Yleistä elämänlaatua mittaavien SF-36- muuttujien arvot liittyen fyysiseen toimintakykyyn saatiin 141 naiselta ja psyykkiseen toimintakykyyn 142 naiselta. (Taulukko 1)

Taulukko 1. Rajatun aineiston ominaisuuksia

	N	%	Puuttuvia (N)
Koeryhmä	80	49,7	
Kontrolliryhmä	81	50,3	
TSH			
≥ 4	11	6,8	
< 4	150	93,2	
TSH			
≤ 2,2	86	53,4	
> 2,2	75	46,6	
Hot flush- score			23
> 78.5	67	41,6	
≤ 78.5	71	44,1	
Ikä (vuotta)			7
43-52	53	32,9	
53-55	47	29,2	
56-67	54	33,5	
SF-36			
Fyysinen	141		20
Psyykkinen	142		19

Hypotyreoottiset naiset, joilla TSH oli yli 4,0, saivat matalammat kokonaispisteet SF-36-mittarin fyysisistä osa-alueista. Kuitenkin TSH:n kliinisen rajan ylittävien naisten kokonaispisteet psyykkisillä osa-alueilla olivat korkeammat verrattuna TSH:n suhteen matalampia arvoja saaneisiin naisiin. Esimerkiksi psyykkisen hyvinvoinnin ja koetun terveydentilan suhteen hypotyreoottiset naiset saivat keskiarvoiltaan korkeampia pisteitä. (Taulukko 2)

Taulukko 2. SF-36- muuttujien tunnusluvut kliinisesti luokitellun TSH:n mukaisesti

	TSH < 4 N=130			TSH ≥ 4 N=11		
	Keskiarvo	Mediaani	Sd	Keskiarvo	Mediaani	Sd
Fyto	87,7	90	13,3	87,5	90	17,2
Rofy	79,6	100	29,5	77,3	100	32,5
Rops	76,7	100	32,6	75,8	100	33,6
Tarm	60,6	65	21,6	63,2	70	14,4
Pshy	73,2	76	17,6	77,2	84	19,3
Soto	80,6	87,5	20,8	76,1	75	26,5
Kivu	72,7	72,5	21,9	70,5	77,5	18,4
Kote	65,4	65	18,2	68,6	70	16,4
Fyysinen	83,8	88	15,4	82,7	89,7	19,1
Psyykkinen	69,8	73,7	17,1	71,7	74,7	16,3
	Puuttuvia 20 (13,3 %)			Puuttuvia 0 (0%)		

Lyhenteiden selvitykset: Fyto= fyysinen toimintakyky, Rofy=fyysinen roolitoiminta, Rops= psyykkinen roolitoiminta, Tarm=tarmokkuus, Pshy=psyykkinen hyvinvointi, Soto=sosiaalinen toimintakyky, Kivu=kivuttomuus, Kote=koettu terveys

Kaksiluokkaista TSH:ta tarkasteltiin myös muiden muuttujien suhteen. Tiedot FSH:n, VO₂max:n ja estradiolin suhteen saatiin 142 naiselta. FSH-pitoisuuksien keskiarvot erosivat TSH:n kahden luokan välillä. FSH:n keskiarvo oli suurempi ei-hypotyreoottisilla naisilla, mutta luokkien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,64). VO₂max:n pitoisuuksissa havaittiin kahden yksikön ero TSH- luokkien välillä. Hypotyreoottisilla naisilla keskimääräinen maksimaalinen hapenotto-kyky oli parempi kuin naisilla, joilla TSH-pitoisuus oli alle neljä. Hypotyreoottisemmilla naisilla VO₂max:n keskiarvo oli 33,2, kun taas alhaisempia TSH-arvoja saaneilla naisilla 31,4. Luokkien välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (p-arvo 0,3) (Taulukko 3).

Taulukko 3. FSH:n, VO₂maxin ja estradiolin tunnusluvut ja p-arvot kliinisesti luokitellun TSH:n mukaisesti

	TSH < 4 N=132			TSH ≥ 4 N=10			p-arvo
	Keskiarvo	Mediaani	Sd	Keskiarvo	Mediaani	Sd	
FSH ³	63,1	60,6	24,8	56,1	53,8	18,1	0,64
VO ₂ max ³	31,4	31	5,1	33,2	33,5	4,2	0,3
Estradioli ²	0,073	0,04	0,11	0,087	0,038	0,11	0,92
	Puuttuvia 18 (12,0%)			Puuttuvia 1 (9,1%)			
² = Mann-Whitneyn U-testi							
³ = Studentin t-testi							

Taulukossa 4 kuvataan useiden eri muuttujien keskiarvoja, keskihajontoja sekä tilastollisten analyysien p-arvoja TSH:n kummankin luokan suhteen. Erityisesti HF-scoren ja FSH:n arvoja tarkasteltaessa havaittiin selkeät erot keskiarvojen ja -hajontojen välillä kliinisesti rajatun TSH:n luokkien suhteen, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitsevät.

Taulukko 4. Tarkasteltavien muuttujien keskiarvot, keskihajonnat ja p-arvot kliinisesti luokitellun TSH:n mukaisesti

	TSH < 4,0	TSH ≥ 4,0	p-arvo	Puuttuvia (TSH < 4,0)	Puuttuvia (TSH ≥ 4,0)
	Keskiarvo ± sd	Keskiarvo ± sd			
Hfscore ¹	80,7 ± 55,6	65,6 ± 36,1	0,4	23	0
SF36					
Fyto ²	87,7 ± 13,3	87,5 ± 17,2	0,61	20	0
Rofy ²	79,6 ± 29,5	77,3 ± 32,5	0,95	20	0
Rops ²	76,7 ± 32,6	75,8 ± 33,6	0,87	20	0
Tarm ^{2,3}	60,6 ± 21,6	63,2 ± 14,4	0,87 ² 0,67 ³	20	0
Pshy ²	73,2 ± 17,6	77,2 ± 19,3	0,28	20	0
Soto ²	80,6 ± 20,8	76,1 ± 26,5	0,69	20	0
Kivu ²	72,7 ± 21,9	70,5 ± 18,4	0,67	20	0
Kote ^{2,3}	65,4 ± 18,2	68,6 ± 16,4	0,70 ² 0,59 ³	20	0
Fyysinen ²	83,8 ± 15,4	82,7 ± 19,1	0,94	20	0
Psyykinen ^{2,3}	69,8 ± 17,1	71,7 ± 16,3	0,86 ² 0,72 ³	20	0
FSH ³	63,1 ± 24,8	56,1 ± 18,1	0,67	18	1
VO ₂ max ³	31,4 ± 5,1	33,2 ± 4,2	0,3	18	1
Estradioli ²	0,073 ± 0,11	0,087 ± 0,11	0,92	18	1
¹ = Pearsonin k ² testi					
² = Mann-Whitneyn U-testi					
³ = Studentin t-testi					

Lyhenteiden selvitykset: Fyto= fyysinen toimintakyky, Rofy=fyysinen roolitoiminta, Rops= psyykinen roolitoiminta, Tarm=tarmokkuus, Pshy=psyykinen hyvinvointi, Soto=sosiaalinen toimintakyky, Kivu=kivuttomuus, Kote=koettu terveys

3.2 Eutyreoottisten naisten tarkastelu

Analyysinä jatkettiin poistamalla hypotyreoottiset naiset koko aineistosta. Tällöin tarkasteltiin siis eutyreoottisia naisia, jolloin mukana olivat myös tyroksiinia käyttävät naiset. Kun TSH käsiteltiin jatkuvana muuttujana, havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys TSH:n ja VO₂max:n välillä (Pearsonin korrelaatiokerroin: 0,185, p= 0,026).

Seuraavaksi tarkasteltiin TSH:ta kaksiluokkaisena muuttujana mediaanin suhteen jakaen (TSH ≤ 2,2 ja TSH > 2,2). Tilastollisesti merkitseviä tuloksia löytyi useiden tarkasteltavien muuttujien ja TSH:n suhteen. Mediaanin mukaan jaetun TSH:n sekä VO₂max:n välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys (p=0,01). Naiset, joilla TSH-arvo oli suurempi kuin 2,2, olivat maksimaaliselta hapenottokyvyltään parempia kuin kyseisen TSH- raja-arvon alittavat naiset. SF-36-muuttujista tarmokkuuden ja mediaanin mukaan jaetun TSH:n välillä havaittiin tilastollisesti melkein merkitsevä yhteys (p=0,057). Lisäksi psyykkisen hyvinvoinnin (PsHy) sekä kaksiluokkaisen TSH:n välillä löydettiin tilastollisesti melkein

merkitsevä tulos ($p=0,058$). Ryhmässä, jossa naisten TSH-arvo oli yli 2,2, tutkittavat henkilöt saivat sekä tarmokkuuden että psyykkisen hyvinvoinnin suhteet korkeampia pisteitä kuin ryhmässä, jossa TSH oli alle 2,2. Myös muiden SF36- muuttujien suhteen lukuun ottamatta fyysistä roolitoimintaa pisteet keskiarvoissa olivat suuremmat yli 2,2 TSH- arvoja saaneilla naisilla. Näissä ryhmissä erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä. (Taulukko 5)

Taulukko 5. Tarkasteltavien muuttujien keskiarvot, keskihajonnat ja p-arvot mediaanin mukaan luokitellun TSH:n mukaisesti

	TSH \leq 2,2	TSH $>$ 2,2	p-arvo	Puuttuvia (TSH \leq 2,2)	Puuttuvia (TSH $>$ 2,2)
	Keskiarvo \pm sd	Keskiarvo \pm sd			
Hfscore ¹	85,0 \pm 57,6	73,5 \pm 49,3	0,48	11	12
SF36					
Fyto ²	85,3 \pm 15,3	90,3 \pm 9,4	0,14	8	12
Rofy ²	80,6 \pm 28,2	76,4 \pm 31,5	0,46	8	12
Rops ²	75,7 \pm 32,3	78,2 \pm 32,9	0,5	8	12
Tarm ^{2,3}	58,2 \pm 20,9	64,6 \pm 22,1	0,057 ² 0,091 ³	8	12
Pshy ²	71,1 \pm 18,8	76,5 \pm 15,2	0,058	8	12
Soto ²	79,6 \pm 22,1	82,0 \pm 18,8	0,57	8	12
Kivu ²	71,4 \pm 21,0	73,2 \pm 23,0	0,68	8	12
Kote ^{2,3}	64,8 \pm 19,4	65,7 \pm 16,0	0,82 ² 0,70 ³	8	12
Fyysinen ²	82,4 \pm 17,0	84,7 \pm 13,2	0,63	8	12
Psyykkinen ^{2,3}	68,4 \pm 17,5	72,0 \pm 16,0	0,19 ² 0,22 ³	8	12
FSH ³	59,8 \pm 26,5	62,7 \pm 21,9	0,48	0	0
VO ₂ max ³	30,6 \pm 4,8	32,8 \pm 5,1	0,01	5	8
Estradioli ²	0,066 \pm 0,066	0,086 \pm 0,15	0,94	7	7
¹ = Pearsonin lkhii neliö- testi					
² = Mann-Whitneyn U-testi					
³ = Studentin t-testi					

Linearisessa regressioanalyysissä, jossa selitettävänä oli TSH- pitoisuus, säilyi VO₂max merkitsevä (p=0,006) ikävakioidussa mallissa.

4 POHDINTA

4.1 Tulokset

Tutkimuksessa löydettiin tilastollisesti merkitsevä tulos maksimaalisen hapenottokyvyn sekä TSH-pitoisuuden välillä. TSH-arvojen noustessa havaittiin VO₂max:n arvojen suurenevan. Tutkimuksen perusteella vaihdevuosisoireista kärsivien keski-ikäisten naisten maksimaalinen hapenottokyky rasituksessa oli sitä parempi, mitä korkeammat heidän verensä TSH-pitoisuudet olivat. Tutkimustuloksina havaittiin, että lievästi hypotyreoottisilla keski-ikäisillä naisilla oli tilastollisesti merkitsevästi parempi maksimaalinen hapenottokyky kuin matalampia TSH-arvoja saaneilla naisilla. Lisäksi he tunsivat itsensä psyykkisesti paremmin voiviksi ja tarmokkaammiksi.

Kun TSH luokiteltiin mediaanin mukaisesti kahteen luokkaan, havaittiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia TSH:n ja kahden elämänlaatumittarin osa-alueen välillä. TSH-pitoisuuden kasvaessa tutkittavat naiset saivat korkeampia pisteitä elämänlaatua mittaavien tarmokkuuden ja psyykkisen hyvinvoinnin suhteen. Tutkimuksen mukaan mitä korkeampi tutkittavan naisen TSH-pitoisuus oli, sitä parempi oli hänen tarmokkuutensa sekä psyykinen hyvinvointinsa. Tarmokkuus määriteltiin parhaimmillaan koetuksi energisyydeksi ja elinvoimaisuudeksi. Korkeat pisteet psyykkisen hyvinvoinnin suhteen taas tarkoittivat rauhallisuutta sekä onnellista ja positiivista mielialaa.

Tuloksen yhtenä tulkintamahdollisuutena on, että oireisilla naisilla, joilla TSH on koholla, on tarve lähteä liikkumaan helpottaakseen oireitaan. Liikunnan ja kestävyyskunnon paraneminen saattaa lisätä hypotyreoottisten naisten psyykkistä elämänlaatua ja tarmokkuutta, vaikka oireet säilyisivätkin. Poikkileikkausasetelmassa ei kuitenkaan voida tutkia tätä syy-seuraussuhdetta tarkemmin.

4.2 Aiemmat tutkimustulokset

4.2.1 Aiemmat tutkimukset hypotyreoosin ja vaihdevuosien yhteydestä

Aiempia suomalaisia tutkimuksia kyseisestä aiheesta on löydettävissä niukasti. Duodecimin näytönastekatsauksen mukaan kilpirauhasen vajaatoiminnan ja menorragian välinen riippuvuussuhde on vielä epäselvä. Näytönaste määriteltiin heikoksi ja sovellettavuus suomalaiseen väestöön kohtalaiseksi tai heikoksi. (30) Lisäksi ulkomaalaisten tutkimusten tulokset ovat olleet varsin ristiriitaisia kilpirauhashäiriöiden ja epänormaalien kuukautisvuotojen mahdollisesta yhteydestä. Krassas et al tutkimuksen mukaan kilpirauhasen toimintaa kuvaavien hormonien pitoisuudet eivät eronneet riippuen kuukautiskierron mahdollisista häiriöistä (31). Lisäksi aiemmat tutkimukset eivät ole löytäneet tilastollisesti merkitseviä eroja TSH-tasojen sekä vaihdevuosivaiheen välillä (32, 2). Esimerkiksi Rojas et al. pitkittäistutkimuksessa 30 – 84- vuotiaita puertoricolaisia naisia seurattiin kolmen vuoden ajan. Heidät jaettiin menopaussivaiheen mukaan kahteen ryhmään (pre- ja postmenopausi). Tutkimus suoritettiin laboratoriotestein, antropometrisin tutkimuksin sekä kyselytutkimuksena.

4.2.2 Tutkimuksen tulokset suhteessa aiempiin tutkimuksiin

Aiempien tutkimustulosten mukaan hypotyreoottisilla naisilla on kasvanut riski sydän- ja verisuonitauteihin (12, 18). Aiemmat tutkimustulokset osoittavat, että hypotyreoosi aiheuttaa lisääntyntä systeemistä verisuonivastusta ja vähentää sydämen supistuskykyä. Lisäksi kilpirauhasen vajaatoiminnan on todettu olevan yhteydessä epänormaaliin vasemman kammion lepodiastoleen ja rasituksen aikaiseen systoleen sekä sydäninfarktiin. (19) Näiden epänormaalien tilojen syynä on mahdollisesti hypotyreoosin aiheuttama myokardiaalisen sarkoplasmakalvoston ATPaasin ja myosiinin painavan ketjun ilmentymisen väheneminen (3).

Lisäksi tutkimusten mukaan subkliininen hypotyreoosi on yhteydessä suurentuneeseen ateroskleroosin riskiin (19). Myös muiden tutkimusten mukaan plasman triglyseridien kohonneet arvot ovat yhteydessä hypotyreoottiseen tilaan (33). Jo lievästi hypotyreoottisilla potilailla on havaittu keskivertoa korkeampia kolesteroliarvoja (7). Nimenomaan LDL-kolesterolipitoisuus suurenee (17). Tutkimusten mukaan mekanismeja

lipidimetaboliahäiriöihin on useita. Esimerkiksi hypotyreoosin aikana LDL-reseptorigeenin ilmentyminen ja reseptorin aktiivisuus laskevat, mikä johtaa kolesterolin heikentyneeseen poistumiseen verestä. Lisäksi hypotyreoottisilla potilailla heikkenee HMG-reduktaasin säätely, mikä vähentää kolesterolisynteesiä (34). Kun maksan kolesterolimetabolia heikkenee, kertyy kolesterolia seerumiin (kolesterolin supersaturaatio) (20). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan selvitetty kolesteroliarvoja tutkittavilta naisilta, joten tulevaisuudessa on tärkeää tehdä jatkotutkimuksia hypotyreoosin ja kolesteroliarvojen yhteydestä.

Aiempien tutkimusten mukaan hypotyreoottisilla naisilla oli useammin liikkumattomuuteen yhdistettyjä riskitekijöitä kuten kohonnut veren triglyseridi- tai LDL-kolesterolipitoisuus tai suurentunut riski ateroskleroosiin. Tässä tutkimuksessa hypotyreoottiset naiset olivat kestävyyskunnoltaan parempia, mutta sydän- ja verisuonitautien muita riskitekijöitä ei selvitetty.

Aiempien tutkimuksien mukaan hypotyreoosiin liittyy väsymystä ja depressiota (7), joita myös pidetään vaihdevuosille tyypillisinä oireina. Hypotyreoosi on myös yhdistetty muihinkin kognitiivisiin häiriöihin ja mielialavaihteluihin (12). Tässä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että korkeampia TSH-arvoja saaneet naiset olivat tarmokkaampia ja henkisesti paremmin voivia. Mediaanin mukaisesti jaetun TSH:n mukaan korkeampia arvoja saaneet naiset olivat useiden psyykkisten osa-alueiden suhteen parempikuntoisia.

4.2.3 Perusteita TSH:n kliinisen rajan laskemiseen

Kliinisesti terveiksi todettujen naisten toiminnassa (maksimaalinen hapenottokyky, tarmokkuus, psyykinen hyvinvointi) havaittiin eroavaisuuksia mediaanin mukaisesti jaetun TSH-ryhmien välillä. Onko siis tällä hetkellä käytössä oleva kliininen raja $TSH > 4,0$ mU/l täsmällinen ja sopiva, jos potilaiden kunnossa paljastuu eroja pienemmillä hormonipitoisuuksilla? Tutkimusten mukaan TSH:n viitealueen yläraja on tulossa alaspäin ja asettunee Suomessa arvoon 3,2 mU/l (35). Eräiden asiantuntijoiden mukaan TSH:n viitearvon ylärajaksi tulisi asettaa 2,5 mU/l (36).

Lisäksi Lancetissa vuonna 2004 julkaistun tutkimuksen mukaan normaalin viitealueen ylärajan arvot ($TSH > 3,0$) voivat ilmaista kilpirauhasen epänormaalia toimintaa ja suurentunutta riskiä hypotyreoosin ilmaantumiseen tulevaisuudessa (3). Tästä syystä tässä

tutkimuksessa tarkasteltiin myös eutyreoottisten naisten elämänlaatutekijöitä sekä fyysistä kuntoa. Lisäperusteena eutyreoottisten naisten tarkasteluun käytettiin tapaus-verrokkitutkimuksen tulosta, jonka mukaan hypotyreoottisiksi diagnosoiduista potilaista vain 30 %:lla oli kilpirauhasen vajaatoimintaan liitettäviä epäspesifiä oireita. Kuitenkin eutyreoottisista henkilöistä jopa 17 %:lla oli vähintäänkin yksi sama epäspesifinen oire (25).

4.2.3 Tutkimustulosten eroavaisuuksien mahdollisia syitä

Aiempien tutkimusten ja tämän tutkimuksen väliset eroavaisuudet voivat liittyä kilpirauhasen vajaatoiminnan, vaihdevuosien sekä psyykkisten oireiden kirjajaan ja vaihtelevaan määrittelyyn sekä kriteereihin. Esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoimintaa koskevat kriteerit vaihtelevat eri tutkimusten kesken, mikä osaltaan heikentää tutkimusten välistä vertailukelpoisuutta (30). Lisäksi yksilölliset, kulttuurilliset, kansalliset tekijät voivat vaikuttaa tutkittavien tapaan vastata kyselylomakkeisiin. Kuumien aaltojen kokeminen tai oman elämänlaadun arviointi on ajallisesti myös hyvin vaihtelevaa. Lisäksi TSH-viitearvot saattavat vaihdella eri etnisten ryhmien välillä (32). Etnisen taustan vaikutuksesta TSH-arvoihin tarvittaisiin kyseisen tutkimuksen mukaan lisää informaatiota.

4.3 Tutkimuksen vahvuudet

Tutkimuksen yhtenä vahvuutena on suomalainen aineisto, joten sovellettavuus suomalaiseen väestöön on parempi verrattuna ulkomaalaiseen tutkimustuloksiin. Tutkimustietoa kyseisestä aiheesta on vähän, joten kilpirauhasen vajaatoiminnan ja vaihdevuosisoireiden yhteyden selvittäminen on kliinisestikin tärkeää.

Kun tyroksiinin käyttäjät ja yli 10 mU/l TSH-arvoja saaneet naiset oli poissuljettu analyyseistä, aineiston naisista 6,8 % ylitti TSH:n kliinisesti merkittävän rajan 4,0 mU/l. Kun tarkasteltiin koko aineistoa, 10,8 % naisista ylitti 4,0 mU/l TSH-arvot. Hypotyreoosin esiintyvyys on ollut eri väestötutkimuksissa naisilla 2–7,5 %. Iän mukana esiintyvyys kasvaa. (6) Näin ollen tämän tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää vertailukelpoisuutta suomalaiseen väestöön.

Tutkimuksen eräänä vahvuutena olivat myös luotettavat mitta-asteikot. Elämänlaatua mittaava SF-36-mittari on tutkimusten mukaan hyvin reliabeli, validi ja käyttökelpoinen

suomalaisen väestön terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaajana (29). Tämän lisäksi alkuperäisessä tutkimuksessa fyysistä toimintakykyä mitattiin laajasti käytetyllä UKK:n kävelytestillä, joka on tieteellinen ja käytännöllinen testausmenetelmä. Lisäksi $VO_2\max$:n mittaaminen tutkittavilta on hyvin pätevä mittari kestävyyskunnan osoittamiseen. (37) Myös TSH:n mittaaminen seerumista on luotettava kilpirauhasen toiminnan tutkimisen peruskoe. TSH:ta pidetään tärkeimpänä indikaattorina kilpirauhastoimintaa tarkasteltaessa. (6)

Tutkimuksessa hyödynnettiin UKK-instituutin valmista aineistoa, mikä osaltaan pienensi tutkimukseen liittyviä kuluja.

4.4 Tutkimuksen heikkoudet

Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää pientä otoskokoa. Lisäksi tutkimuksessa esiintyi valikoitumisharhaa, sillä aineisto koostui naisista, jotka olivat itse hakeutuneet lehti-ilmoituksen perusteella mukaan tutkimukseen. Tämä seikka heikentää sovellettavuutta koko väestöön. Sen sijaan samanlaiseen oireiseen ryhmään tutkimuksen tulokset voidaan soveltaa (eksterni validiteetti). Kaikki tutkimukseen osallistuvat naiset olivat myös kaukaasialaista alkuperää, joten tuloksia ei voida yleistää muihin etnisiin ryhmiin.

Lisäksi SF-36-mittaristoa kuvaavassa aineistossa todettiin, että psyykkisen hyvinvoinnin ja tarmokkuuden asteikot kietoutuivat jossain määrin yhteen, jolloin erotteluvaliditeetti ei ollut tutkimuksessa paras mahdollinen (29).

4.5 Tulevaisuuden näkymät

Tulevaisuudessa tulisi tutkia hypotyreoosin seulonnan merkitystä vaihdevuosi-ikäisten naisten keskuudessa, sillä kilpirauhasen epänormaali toiminta yleistyy erityisesti ikääntyvien naisten keskuudessa (12). Seulonnan merkityksen korostuessa sekä kilpirauhasen häiriöiden että menopaussioireiden diagnosointi ja hoitokäytännöt tarkentuisivat ja yhdenmukaistuisivat. Lisäksi vaihdevuosi-oireiden sekä kilpirauhasen vajaatoiminnan syy-seuraussuhdetta ja merkitystä olisi hyödyllistä tarkastella tulevaisuudessa. Jatkotutkimuksissa olisi myös tärkeää selvittää vaihdevuosi-oireiden, kestävyyskunnan ja hypotyreoosin yhteyttä toisiinsa.

4.6 Yhteenveto

Vaihdevuosi-ikäisten suomalaisten naisten vaihdevuosi-oireet ovat usein hypotyreoosin tilaa muistuttavia. Tutkimuksen mukaan korkeampia TSH-arvoja saavat keski-ikäiset naiset ovat kuitenkin kestävyyskunnoltaan, tarmokkuudeltaan ja psyykkiseltä hyvinvoinniltaan paremmassa kunnossa kuin naiset, joilla hypotyreoosiin viittaavaa tilaa ei havaita. Kilpirauhasen häiriötilat yleistyvät iän myötä etenkin naisilla. Siksi vaihdevuosi-ikäisten naisten hypotyreoosin seulonnan ja seulontarajan merkityksen tutkiminen on tulevaisuudessa tärkeää.

LÄHTEET

1. Tiitinen A. Vaihdevuodet. Lääkärikirja Duodecim 2011. [päivitetty 18.10.2011]
www.terveysportti.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00179&p_haku=vaihdevuodet
2. Sowers MF, Luborsky J, Perdue C, Arubajo K, Goldman M, Harlow SD. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol.* 2003;58:340-7.
3. Roberts CG, Landenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
4. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin laboratorio. [siteerattu 22.2.2012]
www.huslab.fi/ohjekirja/
5. Schalin-Jäntti C. Aikuispotilaan kilpirauhasen vajaatoiminta. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2005;121:1079-85.
6. Välimäki M, Schalin-Jäntti C. Kilpirauhanen. Kirjassa Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia.* Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 222.
7. Canaris GJ, Manowitz NE, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
8. Mikkola T. Vaihdevuodet. Kirjassa Ylikorkala O, Tapanainen J, toim. *Naistentaudit ja synnytykset.* Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 116.
9. Shindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:79-85.
10. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
11. Välimäki M, Schalin-Jäntti C. Kilpirauhanen. Kirjassa Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia.* Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 223.
12. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int.* 2007;13:8-13.
13. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, et al. The effects of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4407-10.
14. Matikainen N. Sairaudet ja lääkkeet kilpirauhasongelmien aiheuttajana. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2010;126:2439-47.
15. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-92.
16. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas.* 2009;62:301-5.

17. Dickey RA, Feld S. The thyroid-cholesterol connection: an association between varying degrees of hypothyroidism and hypercholesterolemia in women. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:333-6.
18. Rondeau G, Rutamucero N, Messier V, Burlacu L, Prud'homme D, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Reference range thyroid-stimulating hormone is associated with physical activity energy expenditure in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team Study. *Metabolism*. 2010;59:1597-602.
19. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002;137:904-14.
20. Laukkarinen J, Sand J, Nordback I. Sappitiekivipotilailla on usein hypotyreoosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2010;126:2247-52.
21. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, Ono Y, Nishiwaki-Yasuda K, Itoi T, Yamamoto S, Imamura S, Katoh T, Hayakawa N, Oda N, Hashimoto S, Itoh M. Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocr J*. 2007;54:625-30.
22. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002;12:411-9.
23. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):S107-12.
24. US Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:125-7.
25. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do Traditional Symptoms of Hypothyroidism Correlate with Biochemical Disease? *J Gen Intern Med*. 1997;12:544-50.
26. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13.
27. Välimäki MJ. Subkliininen kilpirauhasen toimintahäiriö – hoito vai seuranta? *Suom Lääkäril* 2002;36:3467-9.
28. Surks IM, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;14:228-43.
29. Aalto A-M, Aro AR, Teperi J: RAND-36 terveyteen liittyvän elämänlaadun mittarina – Mittarin luotettavuus ja suomalaiset väestöarvot. In *Tutkimuksia*. Helsinki Stakes; 1999:101.
30. Orrainen M. Kilpirauhasen vajaatoiminta ja menorrhagia. Näytösastekatsaukset. [päivitetty 28.10.2009] www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/nak04840
31. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:655-9.

32. Rojas LV, Nieves K, Suarez E, Ortiz AP, Rivera A, Romaguera J. Thyroid-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone status in Hispanic women during the menopause transition. *Ethn dis.* 2008;18(2 Suppl 2):S2-230-4.
33. Prieur X, Huby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodríguez JC. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. *J Biol Chem.* 2005 29;280:27533-43.
34. Ness GC, Pendleton LC, Li YC, Chiang YL. Effect of thyroid hormone on hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase, LDL receptor, HMG-CoA reductase, farnesyl pyrophosphatase synthase and apolipoprotein A-I mRNA levels in hypophysectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:1150-6.
35. Välimäki M.J. Hypotyreoosin hoito – useimmiten helppoa, joskus vaikeaa. *Suomen lääkirilehti* 2010;65:797-800.
36. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.
www.aacc.org/members/nacb/Archive/LMPG/ThyroidDisease/Pages/ThyroidDiseasePDF.aspx#.
37. Oja P, Laukkarinen R, Pasanen M, Tyry T, Vuori I. A 2-km walking test for assessing the cardiorespiratory fitness of healthy adults. *Int J Sports Med.* 1991;12:356-62.