

Choroby tarczycy a czynność jajników

Thyroid disorders and gonadal function

Joanna Tkaczuk-Włach¹, Małgorzata Sobstyl¹, Grzegorz Jakiel²

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 504–507

Streszczenie

Zarówno niedoczynność tarczycy, jak i jej nadczynność u kobiet ma dobrze udokumentowane związki z szeregiem zaburzeń dotyczących gonad. Niedoczynność tarczycy wiąże się z występowaniem rzadkich miesiączek, nadczynność zaś z zaburzeniami o charakterze *hypomenorrhea* i *polymenorrhea*. Warto zauważyć również fakt częstej manifestacji chorób tarczycy wśród nieplodnych pacjentek. Szczególnie częste w tej grupie chorych są autoimmunologiczne choroby tarczycy. W artykule omówiono kliniczne aspekty związku między funkcją tarczycy a żeńskim układem rozrodczym.

Słowa kluczowe: tarczyca, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, jajnik.

Summary

Both hypothyroidism and hyperthyroidism in females have been well documented association with variable degrees of gonadal dysfunction. Hypothyroidism is associated mainly with oligomenorrhea whereas thyrotoxicosis usually leads to hypomenorrhea and polymenorrhea. It is of note that many patients with infertility problems display thyroid abnormalities. Especially an increased prevalence of autoimmune thyroid diseases has been found. This article reviews the clinical aspects of thyroid function in relation to female reproductive system.

Key words: thyroid, hypothyroidism, hyperthyroidism, ovary.

Wstęp

Zarówno niedoczynność tarczycy, jak i jej nadczynność wpływają znamienne na funkcje gonad u kobiety i mężczyzny [1].

Choroby tarczycy występują znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn [1–3]. Sugeruje się, że przyczyną tego może być większa podatność kobiet na choroby uwarunkowane autoimmunologicznie, co ma mieć związek z funkcjonowaniem ich układu hormonalnego. Na potwierdzenie tej tezy należy przypomnieć, że występujące u kobiet choroby tarczycy warunkowane są w znacznej mierze przyczynami o charakterze autoagresji [1, 2].

Należy brać pod uwagę możliwość zarówno pośredniego, jak i bezpośredniego wpływu hormonów tarczycy na układ rozrodczy. Ostatnio potwierdzono na oocytach myszy i ludzkich miejsca wiązania dla tyroksyny [1, 4].

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy jest stanem niedostatecznego wytwarzania hormonów tarczycy. Występuje u 2–4% kobiet w wieku reprodukcyjnym [5].

Do niedoczynności gruczołu tarczowego dochodzi najczęściej w mechanizmie autoimmunologicznym – chorobie Hashimoto (przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy) lub z powodu innych zdarzeń, np. uszkodzenia po leczeniu jodem radioaktywnym, po tyreostatykach czy zbyt radykalnej tyreoidektomii [6, 7].

Szczególnie narażona na rozwój niedoczynności tarczycy jest populacja kobiet starszych oraz kobiet w okresie około roku po porodzie lub poronieniu. W grupie szczególnego ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy są również osoby z chorobami autoimmunologicznymi, tj. cukrzycą typu 1, niedoczynnością nadnerczy czy przedwczesnym wygasaniem czynności jajników [1, 2].

Prowadzone na szeroką skalę badania obejmujące duże populacje m.in. w Europie i USA ujawniły dużą częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród kobiet, szczególnie tzw. formy subklinicznej [2, 5]. Dodatknią korelację zanotowano między wiekiem kobiet a nasilaniem zachorowań. Subkliniczna niedoczynność tarczycy (SNT) traktowana jest jako preludium do jawnej niedoczynności tarczycy i cechuje ją zwiększenie stężenia tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone*

– TSH) przy prawidłowym poziomie tyroksyny i trójjodotyroniny [8]. Większość przypadków związana jest z autoimmunologicznymi schorzeniami tarczycy, drugim w kolejności czynnikiem sprawczym jest agresywne leczenie nadczynności tarczycy [5, 9].

Czynnikiem ryzyka przejścia subklinicznej niedoczynności w formę jawną są obecność przeciwciał przeciwtrazycowych oraz stwierdzone zwiększone stężenie TSH [2].

Wśród kobiet leczonych z powodu niepłodności ze stwierdzoną subkliniczną niedoczynnością tarczycy zwiększone stężenia TSH występują szczególnie często u kobiet z zaburzeniami owulacji [1–3, 10]. Dlatego w tej grupie kobiet eksperci uznają za uzasadnione wdrożenie leczenia już na etapie SNT [10].

Leczenie przypadków subklinicznej niedoczynności uważa się za korzystne z innych jeszcze powodów. Postępowanie takie zapobiega ujawnieniu się jawnej niedoczynności, powstawaniu wola, wielu pacjentów zgłasza poprawę funkcji poznawczych i samopoczucia emocjonalnego [1, 2].

Badania wskazują, że zaburzenia miesiączkowania u kobiet z niedoczynnością tarczycy występują trzykrotnie częściej w porównaniu ze zdrowymi kobietami [11]. Zauważono, że wraz ze wzrostem intensywności zaburzeń tarczycy wzrasta równolegle poziom zaburzeń miesiączkowania. Ich geneza ma związek z obserwowanymi w niedoczynności tarczycy zaburzeniami hormonalnymi.

Aktywność globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone-binding globulin* – SHGB) w surowicy kobiet z niedoczynnością tarczycy spada. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia całkowitego testosteronu i estradiolu, ale zwiększeniem poziomu ich wolnych frakcji [12]. Po leczeniu z chwilą osiągnięcia eutyreozy powyższe zmiany cofają się. Dochodzi również do obniżenia klirensu metabolicznego androstendionu i estronu [2, 12].

Stężenie gonadotropin u kobiet z niedoczynnością tarczycy zazwyczaj nie odbiega od normy. Jednak u niektórych pacjentek stwierdza się opóźnioną odpowiedź w wydzielaniu lutropiny (*lutinizing hormone* – LH) stymulowaną podawaniem gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) [13].

Towarzyszące niedoczynności tarczycy zwiększenie stężenia prolaktyny (PRL) wynika z podwyższonego stężenia tyreoliberyny (TRH), która oprócz zwiększania przysadkowego wydzielania TSH może przyczyniać się do równoczesnego wzrostu stężenia PRL. Jeżeli towarzyszy temu mlekotok, zazwyczaj ustępuje on po podaniu T4 [14].

Hiperprolaktynemia wtórna jest właściwie bezpośrednią przyczyną spotykanych w niedoczynności tarczycy zaburzeń miesiączkowania. Wiąże się ona z niedomogą lutealną, która prowadzi najpierw do niedoborów progesteronu, następnie cykli bezowulacyjnych, wydłużenia się cyklu – *oligomenorrhoea* – czy wreszcie całkowitego braku miesiączki u pacjentek [1, 2, 15].

Zmiany miesiączkowania, które towarzyszą niedoczynności tarczycy, dotyczą zarówno ilości traconej krwi,

jak i rytmu krwawień. W niedoczynności tarczycy obserwuje się najczęściej występowanie rzadkich miesiączek – *oligomenorrhoea*, dalej wtórny brak miesiączki oraz zaburzenia o typie *polymenorrhoea* i *menorrhagia* [2, 15].

U niektórych pacjentek z niedoczynnością tarczycy obserwuje się zmiany w poziomach części czynników krzepnięcia o charakterze niedoboru czynnika VII, VIII, XI. Może to prowadzić do występowania zaburzeń miesiączkowania o charakterze zbyt częstych i przedłużających się krwawień [15].

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy jest stanem chorobowym powodowanym nadmiarem hormonów tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa należy do schorzeń, których patogenезa ma ścisły związek z procesami autoimmunologicznymi i jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy [5, 16].

U dzieci z wrodzoną chorobą Gravesa-Basedowa nie opisywano wad dotyczących układu rozrodczego [2].

W odniesieniu do wieku pierwszej miesiączki u dziewcząt z hipertyreozą w wieku przedpokwitaniowym – jedni autorzy opisują niewielkie opóźnienie [17] w pojawieniu się *menarche* w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej, inni autorzy nie znajdują takiej zależności [18].

Nadczynność tarczycy wiąże się z wieloma zaburzeniami hormonalnymi w ustroju kobiety. Obserwuje się wzrost aktywności SHGB w surowicy.

Stężenie estrogenów u kobiet z nadczynnością tarczycy jest 2–3 razy wyższe we wszystkich fazach cyklu w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [19].

Wzrasta również produkcja i stężenie testosteronu i androstendionu oraz zwiększa się konwersja androstendionu do estronu oraz testosteronu do estradiolu [1, 20].

U kobiet z nadczynnością tarczycy stężenie LH było większe w porównaniu z grupą zdrowych kobiet zarówno w fazie folikularnej, jak i lutealnej. Zmiany te ustępowały po kilku tygodniach leczenia tyreostatykami [19]. Według większości autorów tyreotoksykoza nie wywołuje zmian w stężeniu FSH [21, 22].

Przyjmuje się obecnie, że zaburzenia miesiączkowania dotyczą kobiet z nadczynnością tarczycy średnio 2,5 razy częściej w porównaniu z kobietami bez zaburzeń funkcji tarczycy [1]. Należy zaznaczyć, że ta proporcja zmieniła się w czasie na korzyść chorych kobiet. We wcześniejszych badaniach odsetek kobiet cierpiących z powodu zaburzeń miesiączkowania związanych z dysfunkcją tarczycy znacznie przekraczał 50%, dziś jest to ok. 20% [23, 24]. Związane jest to niewątpliwie z lepszą i wcześniejszą wykrywalnością chorób tarczycy oraz szybkim i skutecznym leczeniem.

Towarzyszące nadczynności tarczycy liczne zmiany biochemiczne, zaburzenia emocjonalne i odżywiania mogą również mieć znaczący udział w ujawnieniu zaburzeń miesiączkowania u chorych kobiet [1]. Do innych

czynników mających wpływ na szybszy rozwój zaburzeń miesiączkowania u kobiet w stanie tyreotoksykozy zalicza się palenie papierosów oraz znacznie zwiększone stężenie tyroksyny; nie znaleziono takiej korelacji dla poziomu T3 [24].

Najwcześniej opisywanym – przez samego von Basedowa w 1840 roku – zaburzeniem miesiączkowania u kobiet w stanie tyreotoksykozy był brak miesiączkowania – *amenorrhoea* [25].

Inne zaburzenia miesiączkowania mogące pojawić się u kobiety z nadczynnością gruczołu tarczowego to *oligomenorrhea*, *hypomenorrhea* czy brak owulacji [1].

Wyniki badań wskazują, że większość kobiet z nadczynnością tarczycy ma owulację, co potwierdzono wykonaniem biopsji endometrium [26].

Leczenie nadczynności tarczycy jodem radioaktywnym wydaje się nie mieć obciążającego efektu dla gonad i zdrowia ewentualnego potomstwa. Zaleca się jednak sześciomiesięczny odstęp między podaniem ostatniej dawki jodu a ewentualną koncepcją [2, 27].

Niepłodność a choroby tarczycy

Wiele badań wskazuje na istotną rolę hormonów tarczycy w fizjologii komórki jajowej [1]. Odbywa się ona na drodze pośredniej i bezpośredniej, co udowodniły wyniki badań potwierdzające obecność receptorów dla T3 na oocytach mysich i ludzkich.

Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność kobiety nie jest wystarczająco dobrze udokumentowany. I chociaż poświęcono temu zagadnieniu wiele badań, to zbyt duże różnice np. w definiowaniu SNT nie pozwalają na ich porównywanie i wyciąganie jednoznacznych wniosków klinicznych [2]. Wielu autorów postuluje jednak leczenie lewotyroksyną, gdyż według nich przynosi ono często pożądane efekty w postaci ustabilizowania stężenia PRL czy przywrócenia prawidłowej pulsacji LH. Częstość zaburzeń miesiączkowania w grupie leczonej jest porównywalna z częstością spotykaną wśród kobiet w eutyreozy. Jednocześnie szansa na naturalną koncepcję wzrasta [2, 28, 29].

Te kobiety leczone z powodu niepłodności, ze zdiagnozowaną SNT, u których mimo leczenia tyroksyną poziom TSH nigdy nie osiągał wartości < 2,5 mIU/L, a w teście stymulacji TRH poziom TSH nie był < 20 mIU/L, zachodziły w ciążę znacząco rzadziej. Dodatkowo wśród pacjentek z wysokim poziomem TSH poronienia również były częstsze i było to niezależne od obecności wykładników procesu autoimmunologicznego [30].

Częstość występowania autoimmunologicznych schorzeń tarczycy wśród kobiet jest ok. 5–10 razy częstsza niż u mężczyzn. Dodatkowo wśród niepłodnych pacjentek jest znacząco częstsza w porównaniu z płodną populacją [6].

Wśród pacjentek z zespołem policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) częstość wy-

stępowania przeciwciał przeciwtruczycowych jest trzykrotnie większa niż w grupie kontrolnej [31]. Ze względu na ewentualny związek występowania u pacjentek z PCOS przeciwciał przeciwtruczycowych należy wykluczyć u nich chorobę tarczycy. Szczególnie istotne jest to w grupie leczonej z powodu niepłodności [10, 31].

Pojawiły się również doniesienia wskazujące na wzrost częstości chorób autoimmunologicznych tarczycy wśród kobiet z endometriozą, chorobą, w którą zaangażowanych jest wiele czynników o charakterze immunologicznym [6, 7, 32].

Podsumowanie

Postuluje się, aby wśród kobiet niepłodnych prowadzić skrining w kierunku chorób tarczycy zwłaszcza na tle autoimmunologicznym. Szczególnie dotyczy to tych pacjentek, u których występuje dodatkowo dysfunkcja jajników i/lub endometrioza [6, 7, 10].

Ostatnie rekomendacje zalecają oznaczenie miana przeciwciał przeciwtruczycowych przed podjęciem decyzji o zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego [10].

Zwiększone stężenie E2 towarzyszące stymulacji jajników wpływa na metabolizm hormonów tarczycy. Zaleca się kontrolę poziomu TSH zarówno w trakcie prowadzenia stymulacji jajeczkowania, jak i po udanej koncepcji [10]. Badania wskazują, że poziom TSH ma wartość predykcyjną dla określania ryzyka niepowodzenia w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego [29].

Zalecenia dla kobiet z niedoczynnością tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym

Najnowsze rekomendacje dotyczące kobiet z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną przed ciążą zalecają dążenie w okresie przedkoncepcyjnym do uzyskania TSH na poziomie < 2,5 mIU/L [10].

Co istotne, u pacjentek, u których przed ciążą poziom TSH mieści się w przedziale między 2–2,5 mIU/L a górnym zakresem wartości referencyjnych dla danego laboratorium, zwłaszcza u kobiet z podwyższonym mianem przeciwciał anty-TPO, eksperci zalecają wdrożenie leczenia lewotyroksyną [10].

Odrębny problem kliniczny stanowią pacjentki w eutyreozy (TSH < 2,5 mIU/L) z obecnością przeciwciał przeciwtruczycowych. Stwierdzono, że podwyższenie miana przeciwciał w sytuacji eutyreozy powinno być traktowane jako znamieny czynnik ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy. Szczególnie istotne jest to u kobiet planujących ciążę czy leczonych z powodu niepłodności lub z niepowodzeniami położniczymi w wywiadzie. W tych przypadkach zaleca się indywidualne podejście, jeżeli chodzi o decyzje o włączeniu stosowania lewotyroksyny [10, 33].

Dokładne postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w okresie przedkoncepcyjnym, ciąży i połogu będzie tematem kolejnego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 702-55.
2. Krassas G. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063-70.
3. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 309-21.
4. Dijkstra G, de Rooij DG, de Jong FH, et al. Effect of hypothyroidism on ovarian follicular development granulosa cell proliferation and peripheral hormone levels in the prepubertal rat. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 649-54.
5. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North A* 1997; 26: 189-218.
6. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 384-405.
7. Poppe K, Velkeiers B, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and female infertility. *Thyroid International* 2008; 4: 1-11.
8. Surks ML, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, Frenach JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
10. Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A, et al. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 362-81.
11. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter. *J Postgrad Med* 1993; 39: 137-41.
12. Gordon GG, Southren AL. Thyroid-hormone effects on steroid hormone metabolism. *Bull NY Acad Med* 1977; 53: 241-59.
13. Valenti G, Ceda GP, Denti L, et al. Gonadotropin secretion in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Ric Clin Lab* 1984; 14: 53-63.
14. Hombo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978; 64: 782-7.
15. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 655-9.
16. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-43.
17. Saxena KM, Crawford JD, Talbot NB. Childhood thyrotoxicosis: a long-term prospective. *BMJ* 1964; 2: 1153-8.
18. Mussey RD. The thyroid gland and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 36: 529-38.
19. Akande EO, Hockaday TD. Plasma oestrogen and luteinizing hormone concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance. *Proc R Soc Med* 1972; 65: 789-90.
20. Southren AL, Olivo J, Gordon GG, et al. The conversion of androgen to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 207-41.
21. Pontikides N, Kaltsas TH, Krassas GE. The hypothalamic pituitary gonadal axis in hyperthyroid female patients before and after treatment. *J Endocrinol Invest* 1990; 13 (2 Suppl): 203.
22. Zähringer S, Tomova A, von Werder K, et al. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 282-9.
23. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter. *J Postgrad Med* 1993; 39: 137-41.
24. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 641-4.
25. Von Basedow CA. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für die Gesamte Heilkunde* 1840; 6: 197-204; 220-8.
26. Sturgis SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12: 846-55.
27. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292: 167-71.
28. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid* 2004; 14 (Suppl 1): S5-15.
29. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 210-5.
30. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, et al. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707-14.
31. Jansen OE, Mehlmaier N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363-9.
32. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
33. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 1-15.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego chorób tarczycy a czynności jajników, zamieszczonego w numerze 5/2011 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. d, 2. d, 3. d, 4. d, 5. a, 6. d, 7. d, 8. d, 9. d, 10. d, 11. d, 12. d, 13. b, 14. c