

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Pregnancy and endocrine disease: what is necessary to know about thyroid dysfunction? Literature review

Kornelija Burbaitė¹, Justinas Perminas¹, Kornelija Galinauskaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

Abstract

Thyroid diseases are common disorders that can cause problems to get pregnant. Thyroid dysfunction occurs in 2-3% of pregnancies. Female thyroid dysfunction is particularly important for fetal implantation, development and the condition of the newborn. Thyroid diseases are very important for successful conception and pregnancy. Failure to diagnose thyroid pathology on time can lead to a longer period to get pregnant, also spontaneous miscarriage is possible. The duration of the menstrual cycle and the intensity of the bleeding may be impaired. Also lutein phase disorders, hyperprolactinemia and sex hormone imbalances occur. It is very important to monitor thyroid function during pregnancy and adjust it, if necessary. When hypothyroidism is detected, levothyroxine hormone replacement therapy should be initiated as early as possible to avoid harm to the fetus. The aim of this study is to review the literature on the connections between thyroid dysfunction and pregnancy and also the main aspects of how to manage and treat the problem. For literature sources we were searched in computer bibliographic databases: PubMed, Science Direct, Medline and Cochrane Library. The search was performed using keywords and their combinations: pregnancy, endocrine disease, thyroid dysfunction, hyperthyroidism, hypothyroidism, infertility. More than 20 publications on this topic have been reviewed.

Key words: thyroid hormones, pregnancy, infertility.

Nėštumas ir endokrininės ligos: ką reikia žinoti apie skydliaukės disfunkciją? Literatūros apžvalga

Kornelija Burbaitė¹, Justinas Perminas¹, Kornelija Galinauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Skydliaukės ligos yra dažnas sutrikimas, sukeliantis nesklandumus pastojant. Skydliaukės disfunkcija pasireiškia 2-3% nėščiųjų. Moters skydliaukės disfunkcija ypač svarbi vaisiaus implantacijai ir vystymuisi bei naujagimio būklei. Skydliaukės ligos turi didelę reikšmę sėkmingam pastojimui ir nėštumo eigai. Laiku nediagnozavus skydliaukės patologijos galimas ilgesnis laikas siekiant sėkmingo pastojimo, o pastojus galimas savaiminis persileidimas. Gali sutrikti menstruacinio ciklo trukmė ir kraujavimo intensyvumas. Atsiranda liuteininės fazės sutrikimai, hiperprolaktinemija ir lytinių hormonų disbalansas. Svarbu nėštumo metu monitoruoti skydliaukės funkciją ir esant reikalui ją koreguoti. Kai nustatomas tikrasis hipotirozizmas – pakaitinė hormonų terapija levotiroksinu turėtų būti inicijuota kuo anksčiau, siekiant išvengti žalos vaisiui. Šio tyrimo tikslas yra apžvelgti literatūrą apie skydliaukės disfunkcijos ir nėštumo sąsajas bei pagrindinius aspektus, kaip valdyti problemą ir ją gydyti. Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių tyrimų bazėse PubMed, Science Direct, Medline, Cochrane Library. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius anglų kalba ir jų kombinacijas: pregnancy, endocrine disease, thyroid dysfunction, hyperthyroidism, hypothyroidism, infertility. Išnagrinėta daugiau kaip 20 publikacijų šia tema.

Reikšminiai žodžiai: skydliaukės hormonai, nėštumas, nevaisingumas.

Tikslas

Apžvelgti ir išanalizuoti mokslinius literatūros straipsnius, kuriuose buvo įvertinta nėštumo ir skydliaukės ligų sąsaja, skydliaukės hormonų įtaka ir jų interpretavimas bei gydymo pasirinkimas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėje bibliografinėje mokslinių tyrimų bazėse PubMed, Science Direct, Medline, Cochrane Library. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius anglų kalba ir jų kombinacijas: pregnancy, endocrine disease, thyroid dysfunction, hyperthyroidism, hypothyroidism, infertility. Straipsnių atrankos kriterijai – laisvai prieinamos publikacijos anglų kalba. Buvo bandoma koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, tačiau literatūros šaltinių laikotarpis nebuvo ribojamas. Straipsnyje pateikiama 21 mokslinio tyrimo ir Amerikos bei Europos endokrinologų asociacijų gairių apibendrinta analizė ir apžvalga.

Įvadas

Skydliaukės ligos yra nereta klinikinė problema, susijusi su nėštumu. Žinoma, kad skydliaukės disfunkcija pasireiškia 2 – 3% nėščiųjų, tačiau subklinikinė skydliaukės disfunkcija (hipertiroidizmas arba/ir hipotiroidizmas) yra žymiai dažniau nedidžiuojama [1]. Subklinikinio hipertiroidizmo paplitimas yra apie 5 atvejus 1000 moterų, o hipotiroidizmo 3 – 10 atvejų 1000 moterų [2]. Moters skydliaukės funkcijos pakitimai, atsirandantys dėl jodo trūkumo, hipotiroidizmo ar hipertiroidizmo, turi svarbią reikšmę vaisiaus implantacijai ir vystymuisi bei naujagimio būklei [1]. Šiame straipsnyje aptarsime dažniausius

skydliaukės funkcijos sutrikimus, turinčius įtakos pastojimui, nėštumo eigai, ir sutrikimų esminius gydymo pasirinkimo būdus.

Skydliaukės reikšmė nėštumo metu

Skydliaukės hormonai itin svarbūs augimui ir daugelio audinių vystymuisi, ypač smegenų ir skeleto kaulų [3]. Pirmo trimestro metu moters tiroksinas yra būtinas vaisiaus vystymuisi, nes aprūpina nuo tiroksino priklausomus audinius. Tiroksinas būtinas organogenezėi, pagumburio, hipofizės ir skydliaukės brendimui, kol šie organai bręsta iki 12 – 14 nėštumo savaitės [3].

Pagal JAV atliktus tyrimus, antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) randami 10 – 11% visos populiacijos [4]. Esant lėtiniam autoimuniniam tiroiditui, stebėta, kad 2-3 kartus padidėja persileidimų dažnis, taikant pagalbinio apvaisinimo metodą. Taip pat moters antikūnų buvimas yra siejamas su prieššlaikinio gimdymo ir placentos atsiskyrimo rizika bei tiroidito po gimdymo ar savaiminio persileidimo rizika [4].

Negydoma hipotireozė nėštumo metu turi neigiamą poveikį nėštumo rezultatams: padidėja savaiminio persileidimo rizika, gali grėsti preeklampsija, placentos atšoka, gali užsitęsti kraujavimas po gimdymo [5]. Taip pat neigiamas rezultatas stebimas ir perinataliniams rezultatams: padidėja prieššlaikinio gimdymo tikimybė, galimas mažas naujagimio svoris, gali pasireikšti naujagimių respiracinio distreso sindromas [5].

Nevaisingumas

Panašu, kad skydliaukės hormonai dalyvauja kompleksiniame kiaušidžių funkcijos reguliavime. Jie veikia sinergistiškai su folikulus stimuliuojančiu hormonu (FSH) – sustiprina poveikį, taip pat skatina liutenizuojančio hormono (LH) ir chorioninio gonadotropino (hCG) receptorių

susidarymą [6]. Taip pat skydliaukės hormonai gali netiesiogiai paveikti vaisingumą lemiančius hormonus – gonadotropiną atpalaiduojantį hormoną (GnRH), prolaktino sekreciją, lytinius hormonus surišantį globuliną (SHBG) ir krešumo faktorius [6]. Įvertinus skydliaukės hormonų svarbą, net ir nežymus skydliaukės veiklos sutrikimas gali būti nevaisingumo priežastimi [6].

Visi skydliaukės veiklos sutrikimai yra reikšmingi ir svarbūs tiek moters vaisingumui, vaisiaus vystymuisi, tiek nėštumo išeitimams. Pavyzdžiui, hipertirozizmas, jei yra negydomas, gali būti susijęs su ankstyvu savaiminiu nėštumo nutrūkimu. Žinoma, kad tirotozozė padidina SHBG ir estradiolio (E2) koncentraciją, dėl to gali didėti androgenų gamyba ir LH sekrecija, todėl sutrinka ovuliacija [7]. Tačiau dažniausios ir pagrindinės skydliaukės ligos, kurios turi tiesioginę įtaką nevaisingumui yra trys: 1) lėtinis autoimuninis tiroiditas; 2) subklinikinė hipotirozė; 3) tikroji hipotirozė [6].

Kliniškai tikrasis hipotirozizmas sukelia daug ovuliacijos sutrikimų vaisingo amžiaus moterims. Po anovuliacijos ir hemostatinių veiksnių (pakitusio kraujavimo laiko, trombozės), susijusių su hipotiroze, gali sutrikti menstruacinio ciklo trukmė ir kraujavimo intensyvumas [6]. Taip pat atsiranda liuteininės fazės sutrikimai, hiperprolaktinemija ir lytinių hormonų disbalansas [8].

Jei moteriai nustatytas tikrasis hipotirozizmas – pakaitinė hormonų terapija levotiroksinu turėtų būti inicijuota kuo anksčiau, nes po 14 nėštumo savaitės vaisiaus smegenų brendimas yra negrįžtamai pažeidžiamas skydliaukės hormonų trūkumo [6].

Naujausios 2021 metų Europos skydliaukės asociacijos gairės [9]:

1. Visoms moterims, kurios tiriamos dėl galimo nevaisingumo, turėtų būti ištirtas TTH anti-TPO ir anti-TG, taip pat rekomenduojama ištirti ir moteris ≥ 35 metų amžiaus, siekiančias pastoti.

2. Moterims, kurioms nustatytas policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) ar trinkanti kiaušidžių funkcija, reikalingas TTH tyrimas ir įvertinimas, dėl autoimuniškumo (anti-TPO ir anti-TG tyrimai).

3. Moterims, kurios gydytos radioaktyviuoju jodu, ypač vyresnės nei 35 metų, turi būti informuotos, apie radioaktyvaus jodo liekamąjį poveikį gyvų gimusių naujagimių dažniui.

4. Moterims, kurioms įtariamas nevaisingumas ir jau patvirtintas lėtinis autoimuninis tiroiditas, o serumo TTH $> 2,5$ mIU/l, rekomenduojamas gydymas L-tiroksinu. Siekiant kiaušidžių rezervo optimizavimo ir optimalaus embriono vystymosi.

5. Pradėjus gydymą tiroksinu, TTH kontrolė turi būti atliekama reguliariai, kas 4 savaites ir iš karto po kiaušidžių stimuliacijos (jei yra nėštumas, tuomet iškart pakartotinai patvirtinus aukštą hCG kiekį). Gydant tiroksinu, siektinas TTH $< 2,5$ mIU/l.

6. Jei nėra lėtinio autoimunitinio tiroidito ir yra normali skydliaukės veikla (TTH < 4 mIU/l) nerekomenduojama TTH kontrolė po kiaušidžių stimuliacijos.

7. Jei TTH tarp $2,5 - 4$ mIU/l ir yra lėtinis imuninis tiroiditas, prieš kiaušidžių stimuliaciją, skirti nedidelę dozę tiroksino (paprastai $25 - 50$ μ g kasdien). Tikslinis TTH $< 2,5$ mIU/l.

8. Lėtinis autoimunitinio tiroidito atveju randamas TTH > 4 mIU/l, prieš kiaušidžių stimuliaciją, pirma reikia koreguoti gydymą tiroksinu taip, kad TTH būtų $< 2,5$ mIU/l.

Monitoravimas ir gydymas

Hipotirozė ir jos monitoravimas nėštumo metu [10, 11]:

L-tiroksino dozavimas:

TSH > 10 mIU/l: L-tiroksino dozė 2,33 µg/kg/d.

TSH 4,2 – 10 mIU/l: L-tiroksino dozė 1,42 µg/kg/d.

TSH < 4,2 mIU/l: L-tiroksino dozė 1,20 µg/kg/d.

Esant tiroksino vartojimui iki nėštumo – didinti dozę 20 – 30%.

Monitoravimas [10, 11]:

Naujai paskyrus ar koregavus tiroksino dozę – TSH kontrolė po 4 sav., vėliau kas 6 sav. iki nėštumo vidurio ir dar kartą apie 30 nėštumo savaitę.

Dozę koreguoti, siekiant palaikyti TSH:

< 2,5 mIU/l – I trimestre;

< 3 mIU/l – II trimestre,

< 3,5 mIU/l – III trimestre.

Diskusija

Apskaičiuota, kad 15% porų artimiausiu metu turės pastojimo sutrikimų [12,13]. Pasauliniu mastu apskaičiuota, kad 48,5 milijonų porų turi nevaisingumo sunkumų [13]. Išsivysčiusiose šalyse 1 iš 6 porų susiduria su pirminiu nevaisingumu [14].

Nacionalinės maisto ir sveikatos vertinimo draugijos (NHANES III) įvertino TTH normatyvus 1988-1994 metų JAV populiacijoje. Tyrimo rezultatai parodė, kad vidutinis TTH svyravo apie 1,5 mIU/l [15]. Tačiau Nacionalinės klinikinės biochemijos akademija (NACB) paskelbė, kad 95 proc. žmonių, kuriems nėra skydliaukės patologijos, turi TTH < 2,5 mIU/l [16-19].

In vitro tyrimai pateikė įrodymų, kad TTH yra svarbus faktorius, turintis įtakos oocito vystymosi ir implantacijos periode [20]. *In vivo* modeliai pateikia informaciją, kad TTH svarbus oocito vystymuisi [21].

Apibendrinimas ir išvados

Skydliaukės ligos turi didelę reikšmę sėkmingam pastojimui ir nėštumo eigai. Laiku nedidžiavus skydliaukės patologijos galimas ilgesnis laikas sėkmingai pastoti, o pastojus galimas savaiminis persileidimas. Gali sutrikti menstruacinio ciklo trukmė ir kraujavimo intensyvumas. Taip pat atsiranda liuteininės fazės sutrikimai, hiperprolaktinemija ir lytinių hormonų disbalansas. Svarbu nėštumo metu monitoruoti skydliaukės funkciją ir esant reikalui ją koreguoti. Kai nustatomas tikrasis hipotirozizmas – pakaitinė hormonų terapija levotiroksinu turėtų būti inicijuota kuo anksčiau, kad išvengtų žalos vaisiui.

Literatūra

1. Coca A., Suárez Nieto C. (2010) Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. In: Anniko M., Bernal-Sprekelsen M., Bonkowsky V., Bradley P., Iurato S. (eds) Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. European Manual of Medicine. Springer, Berlin, Heidelberg.
2. Lazarus J. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. [Updated 2016 Jul 21]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
3. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017 Mar;54(2):102-116.
4. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. J Trace Elem Med Biol. 2012 Jun;26(2-3):137-40.
5. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5)
6. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. Best

Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul;34(4):101378.

7. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55.

8. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012 Jan; 2(1):17-9.

9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94.

10. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, Astarita G, Frydman M, Gutiérrez S. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid.* 2013 Nov;23(11):1479-83.

11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-389.

12. UCLA Health 2020. Infertility: Symptoms, Treatment, Diagnosis. Prieiga internete: <https://www.uclahealth.org/obgyn/infertility> Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B.

13. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 26; 13:37.

14. WHO. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports No. 9 2004. Prieiga internete:

https://www.who.int/reproductivehealth/publication/s/infertility/DHS_9/en/.

15. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.

16. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480–1486

17. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457–469.

18. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3–126

19. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA.* 2003;290: 3195–3196

20. Wakim AN, Paljug WR, Jasnosz KM, Alhakim N, Brown AB, Burholt DR. Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells. *Fertil Steril.* 1994 Sep;62(3):531-4.

21. Karmon AE, Cardozo ER, Souter I, Gold J, Petrozza JC, Styer AK. Donor TSH level is associated with clinical pregnancy among oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Apr;33(4):489-94.