

Dr n. med. Joanna Smyczyńska
*Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Centrum Medycyny Spersonalizowanej CODE w Łodzi*

Diagnostyka i leczenie zaburzeń hormonalnych jako wyraz troski o zdrowie prokreacyjne i profilaktyka niepłodności. Czy metody rozpoznawania płodności mogą być pomocne?

**Diagnostics and treatment of hormonal disorders
as a sign of care for procreative health and a prophylaxis of infertility.**

Can fertility awareness methods be helpful?

Abstrakt:

Zaburzenia hormonalne dotyczące zarówno kobiety, jak i mężczyzny mogą stanowić przyczynę niepłodności, uniemożliwiając uzyskanie ciąży bądź jej donoszenie. z tego względu optymalne byłoby, aby każda para decydująca się na prokreację została wstępnie oceniona pod kątem możliwości występowania chorób gruczołów dokrewnych jeszcze przed podjęciem starań o ciążę, a nie dopiero w przypadku trudności w uzyskaniu poczęcia. Diagnostykę i leczenie zaburzeń hormonalnych można w tym przypadku traktować jako profilaktykę niepłodności, a zarazem wyraz troski o zdrowie prokreacyjne. u osób w wieku rozrodczym istotna jest również kontynuacja leczenia chorób rozpoznanych w dzieciństwie.

W opracowaniu omówiono wybrane zaburzenia dotyczące czynności jajników (zaburzenia owulacji, niedomoga lutealna, zespół policystycznych jajników), podwzgórza i przysadki (podwzgórzowy brak miesiączki, hiperprolaktynemia), tarczycy (niedoczynność tarczycy, choroba Hashimoto, nadczynność tarczycy), które mogą stanowić przyczynę niepłodności.

U kobiet szczególne znaczenie w rozpoznawaniu chorób endokrynologicznych może mieć samoobserwacja cyklu miesięczkowego, która pozwala stwierdzić takie objawy, jak: nieprawidłowa długość poszczególnych faz cyklu, zaburzenia dotyczące śluzu szyjkowego czy podstawowej temperatury ciała. Prawidłowe i możliwie wczesne zauważenie tych niepokojących objawów wymaga ścisłej współpracy pacjentki nie tylko z lekarzem, ale przede wszystkim z instruktorem metod naturalnego planowania rodziny.

Słowa kluczowe: Niepłodność, zaburzenia hormonalne, metody rozpoznawania płodności, zdrowie prokreacyjne

Abstract:

Hormonal disorders both, in females and males, may be a cause of infertility, making impossible to conceive or to maintain full-term pregnancy. Therefore it would be optimal for every couple to be pre-evaluated for disorders of endocrine glands before starting efforts to get pregnant, not just in difficulty with obtaining conception. Diagnostics and treatment of hormonal disorders can be, in this case, treated as a prevention of infertility and – at the same time – an expression of concern for reproductive health. In people of reproductive age, it is also important to continue treatment of diseases diagnosed in childhood.

The study discusses selected disorders related to ovarian function (disorders of ovulation, luteal insufficiency, polycystic ovary syndrome), hypothalamus and pituitary gland (hypothalamic amenorrhoea, hyperprolactinemia), thyroid gland (hypothyroidism, Hashimoto disease, hyperthyroidism) that may cause infertility.

In women, self-observation of the menstrual cycle, which allows to state such symptoms as: inappropriate length of particular phases of the cycle, may be of particular importance in the diagnosis of endocrine diseases, abnormalities of cervical mucus or of basal body temperature. Correct and early observation of these disturbing symptoms requires close cooperation of the patient not only with the doctor, but above all with the instructor of natural family planning.

Key words: Infertility, hormonal disorders, fertility awareness methods, procreative health

1. Niepłodność jako choroba wymagająca diagnostyki i leczenia

Niepłodność jest poważnym problemem zdrowotnym i społecznym. Ocenia się, że w skali światowej może ona dotyczyć 10-16% par w wieku rozrodczym, przy czym dane epidemiologiczne pochodzące z różnych źródeł nie są spójne. Według metaanalizy obejmującej 277 prac z lat 1990-2010, poświęconych temu zagadnieniu, liczba niepłodnych par na świecie szacowana jest na 48,5 miliona (Mascarenhas i in., 2012, s. 8), natomiast według kolejnego opracowania, obejmującego dane ze 103 artykułów w recenzowanych czasopismach i 37 rozdziałów z podręczników z lat 2000-2014, ocenia się, że 8-12%, a w niektórych regionach nawet do 30% par w wieku rozrodczym może być dotkniętych problemem niepłodności (Inhorn, Patrizio, 2015, s. 412). Szacuje się, że w Polsce niepłodność może dotyczyć około 1-1,5 miliona par (Łukaszuk i in., 2018, s.3; Łepecka-Klusek i in., 2012, s. 164; Ministerstwo Zdrowia, 2016, s. 8).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje zdrowie prokreacyjne jako „stan fizycznego, psychicznego i społecznego dobrostanu we wszystkich sprawach związanych z układem rozrodczym”, a zatem jako chorobę należy traktować „niezdolność partnerów do satysfakcjonującego życia płciowego oraz niemożność spełniania swoich zamierzeń prokreacyjnych” (Łepecka-Klusek i in., 2012, s. 163). Niepłodność definiowana jest przez WHO jako „niemożność uzyskania ciąży przez okres 12 miesięcy, mimo regularnych stosunków (2-4 razy w tygodniu), bez stosowania metod antykoncepcyjnych” (Łukaszuk i in., 2018, s. 3). Należy podkreślić, że WHO uznała niepłodność za chorobę społeczną, a w Międzynarodowej klasyfikacji Chorób, Urazów i przyczyn Zgonów (ICD-10) istnieje wyodrębniona jednostka chorobowa „*Niepłodność kobieca*” (kod: N97). Wiadomo jednak, że problem niepłodności, jakkolwiek wiąże się z niemożnością uzyskania ciąży u kobiety, dotyczy zawsze konkretnej pary starającej się o dziecko, a tzw. czynnik męski jako przyczyna niepowodzeń prokreacji może odgrywać podobną rolę jak czynnik kobiecy. Istotne jest zatem kompleksowe podejście do zagadnienia niepłodności, ukierunkowane na poszukiwanie jej przyczyn u obojga partnerów, a następnie adekwatną terapię.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP)

„diagnostyka i leczenie niepłodności wymaga holistycznego podejścia do problemu” , tym niemniej „postępowanie z niepłodną parą obejmuje działania ukierunkowane na osiągnięcie jednoznacznie określonego celu”, definiowanego przez autorów rekomendacji jako „doprowadzenie do uzyskania prawidłowej ciąży i urodzenia zdrowego dziecka” (Łukaszuk i in., 2018, s. 6). Strategia ta zakłada w pierwszej kolejności ocenę czynności jajników pod kątem występowania owulacji, badanie drożności jajowodów i ocenę budowy macicy u kobiet oraz wykonanie badania nasienia u mężczyzn. Zalecane jest również wykonanie podstawowego panelu badań hormonalnych u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania oraz u mężczyzn w przypadku nieprawidłowości stwierdzonych podczas zbierania wywiadu i badania przedmiotowego, a także nieprawidłowego wyniku badania nasienia. Jeśli na podstawie przeprowadzonej diagnostyki nie uda się ustalić przyczyny zaburzeń płodności, należy rozpoznać niepłodność idiopatyczną. „Diagnoza ta może być postawiona, gdy rutynowe badania diagnostyczne nie wykazują przyczyny niepłodności. Rozpoznanie to może dotyczyć nawet około 20-30% par leczonych z powodu niepłodności i jest wynikiem niedoskonałości i ograniczeń diagnostycznych współczesnej medycyny” (Łukaszuk i in., 2018, s. 15). Wśród dostępnych metod leczenia niepłodności, autorzy cytowanego opracowania rekomendują zapłodnienie pozaustrojowe jako metodę najskuteczniejszą, a w określonych sytuacjach klinicznych – postępowanie z wyboru.

Odmienne podejście do problemu prezentują zwolennicy tzw. naprawczej medycyny prokreacyjnej (*reproductive restorative medicine* – RRM), którzy uważają, że nadrzędnym celem leczenia niepłodności powinna być poprawa stanu zdrowia pacjentów i przywrócenie optymalnego potencjału reprodukcyjnego , tak, aby do poczęcia dziecka mogło dojść już w sposób naturalny (Boyle i in., 2018, s. 2). Wiąże się niekiedy to z koniecznością przeprowadzenia znacznie rozszerzonej diagnostyki i zindywidualizowanej terapii, co skutkuje wydłużeniem czasu potrzebnego na obserwację i leczenie. Niewątpliwą korzyścią z takiego postępowania jest wdrożenie leczenia przyczynowego stwierdzonych chorób, a tym samym rzeczywiste odzyskanie zdrowia prokreacyjnego, a nie tylko uzyskanie jednorazowego efektu w postaci ciąży. Najczęściej RRM kojarzona jest z terminem „NaProTechnologia” (*Natural Procreative Technology*), odnoszącym się w istocie do panelu metod diagnostyki i leczenia opracowanych przez Thomasa Hilgersa z Instytutu Papieża Pawła VI w Omaha (Hilgers, 2004). Strategia ta jest przedmiotem krytyki, jako wprowadzana głównie ze względów ideologicznych (światopoglądowych), a przy tym nie poparta publikacjami wyników badań naukowych, co znalazło swój wyraz także w cytowanych wcześniej aktualnych rekomendacjach PTMRIe oraz PTGP z 2018 r. (Łukaszuk i in., 2018, s. 31). Tym niemniej, biorąc pod uwagę możliwość uzyskania ciąży w wyniku zastosowania metod RRM u prawie 1/3 kobiet po nieudanej procedurze *in vitro* (Boyle i in., 2018, s. 3), wydaje się, że należy poświęcić więcej uwagi diagnostyce i leczeniu przyczynowemu niepłodności.

2. Zaburzenia hormonalne jako przyczyna niepłodności

Obok chorób samego układu rozrodczego, czy ciężkich chorób ogólnoustrojowych, także zaburzenia hormonalne dotyczące nie tylko gonad, ale i innych gruczołów dokrewnych zarówno u kobiety, jak i u mężczyzny mogą stanowić przyczynę niepłodności, uniemożliwiając uzyskanie ciąży bądź jej donoszenie. Niekiedy ich objawy mogą być na tyle skąpe i niecharakterystyczne, że nie są one brane pod uwagę w rutynowej diagnostyce niepłodności. Prawidłowe rozpoznanie i właściwe leczenie chorób gruczołów dokrewnych jest niezbędnym warunkiem dla uzyskania lub przywrócenia płodności i poczęcia dziecka w sposób naturalny, ma także istotne znaczenie dla utrzymania każdej ciąży (bez względu na sposób jej uzyskania).

Wydaje się, że w przypadku wszystkich chorób istniejących przed podjęciem starań o uzyskanie ciąży (nie tylko problemów endokrynologicznych), ich diagnostykę i leczenie na tym etapie powinno się traktować jako swojego rodzaju profilaktykę niepłodności. u osób w wieku rozrodczym istotna jest również kontynuacja leczenia chorób rozpoznanych w dzieciństwie.

U kobiet przydatna w rozpoznawaniu niektórych chorób endokrynologicznych może być samoobserwacja cyklu miesięczkowego, która pozwala stwierdzić takie objawy, jak: nieprawidłowa długość poszczególnych faz cyklu, zaburzenia dotyczące śluzu szyjkowego czy podstawowej temperatury ciała (PTC).

2.1. Zaburzenia owulacji i niedomoga lutealna

Zgodnie z rekomendacjami PTMRiE oraz PTGP, w celu oceny występowania owulacji należy zebrać wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych oraz jednorazowo oznaczyć stężenie progesteronu na 7 dni przed spodziewaną miesiączką i wykonać badanie USG ginekologiczne pod koniec fazy folikularnej cyklu miesięczkowego, przy czym autorzy opracowania nie zalecają wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego ani pomiarów PTC, dopuszczając jednak te metody do samoobserwacji cyklu. Autorzy rekomendacji uważają, że cykle o długości poniżej 19 dni lub powyżej 35 dni są najczęściej bezowulacyjne, natomiast stężenie progesteronu powyżej 5 ng/ml na 7 dni przed spodziewaną miesiączką wskazuje na prawdopodobieństwo przebytej owulacji (Łukaszuk i in., 2018, s. 9). Należy jednak zauważyć, że termin spodziewanej miesiączki niekoniecznie odpowiada momentowi jej wystąpienia, a zatem celowe wydaje się sprawdzenie, czy miesiączka rzeczywiście się pojawiła, aby uniknąć błędów w interpretacji uzyskanego wyniku oznaczenia. w przypadku nieregularnych, zwłaszcza wydłużonych cykli miesięczkowych, trudno jest ustalić prawidłowy termin oznaczenia stężenia progesteronu,

a zalecane wykonanie tego badania około 22 dnia cyklu daje miarodajny wynik tylko w przypadku gdy cykl jest prawidłowej długości. w praktyce klinicznej dość często spotykamy się zarówno z sytuacjami, kiedy u tej samej kobiety długość kolejnych cykli miesięczkowych jest różna. Może to dotyczyć kobiet zdrowych, z prawidłowymi owulacjami i prawidłową fazą lutealną cyklu, ale przede wszystkim kobiet z zaburzeniami owulacji, prowadzącymi często do niepłodności. z drugiej strony, sama prawidłowa długość cyklu nie gwarantuje, że jest to cykl owulacyjny, z prawidłowo przebiegającą fazą folikularną i lutealną.

Rozwój wiedzy na temat cyklu miesięczkowego i zachodzących w nim zmian oraz postępujący w ślad za nim progres w dziedzinie metod rozpoznawania płodności datuje się od końca XIX wieku. Pierwsze obserwacje dotyczące zmian temperatury ciała w cyklu miesięczkowym opublikowano w 1876 r., a przebieg krzywej temperatury opisano po raz pierwszy w 1905 r. Jednocześnie w 1903 r. określono czas obecności ciała żółtego na około dwa tygodnie, ale dopiero 20 lat później - w 1924 r. - ustalono, że miesiączka jest poprzedzona występującą 14 dni wcześniej owulacją, a faza lutealna cyklu miesięczkowego trwa 12-14 dni. Powiązanie skoku PTC z owulacją dało podstawy do rozwoju tzw. metod termicznych obserwacji cyklu, których rozkwit przypada na lata 50-te XX wieku. z kolei w latach 60-tych badania nad związkiem pomiędzy poziomami hormonów jajnikowych a cechami śluzu szyjkowego doprowadziły do sformułowania zasad obserwacji śluzu jako wyłącznego wskaźnika płodności, obecnie znanych jako metoda Billingsa. Pewnym rozwinięciem tej metody jest model Creighton, wykorzystywany obecnie w NaPro-Technologii. z połączenia obserwacji temperatury, śluzu szyjkowego oraz - dodatkowo - zmian szyjki macicy - wywodzą się metody wielowskaźnikowe (Szymaniak, 2016, s. 41, s. 44). Wszystkie metody wykorzystujące obserwację, że zarówno skok PTC, jak i „szczyt” (Peak) objawu śluzu wykazują dobrą korelację z momentem owulacji, mogą znaleźć zastosowanie nie tylko w celu unikania poczęcia czy wyznaczenia optymalnego okresu na uzyskanie ciąży (tzw. „okna płodności”), ale także do monitorowania przebiegu cyklu i ustalenia odpowiednich terminów wykonania badań hormonalnych oceniających czynność przysadki i jajników w ramach postępowania diagnostycznego prowadzonego przez lekarza. w ramach NaProTechnologii wypracowane zostały szczegółowe schematy diagnostyczne, w których wykorzystuje się wystandardyzowaną obserwację cyklu (model Creighton), uzupełnioną o wykonane w ściśle określonych punktach czasowych badania hormonalne. w tej metodzie diagnostyka w kierunku niedomogi lutealnej wymaga ustalenia długości fazy Post-Peak wyznaczonej na podstawie obserwacji śluzu oraz oceny profilu stężeń progesteronu na podstawie kilku oznaczeń w wyznaczonych dniach fazy Post-Peak, a nie w określonych dniach cyklu liczonych od daty miesiączki (Hilgers, 2004). Należy jednak podkreślić, że - niezależnie od tego, która z metod obserwacji płodności jest stosowana - można ją z powodzeniem wykorzystać do identyfikacji owulacji i właściwego

zaplanowania diagnostyki hormonalnej, a cykl bezowulacyjny można zidentyfikować na podstawie braku prawidłowego „płodnego” śluzu szyjkowego i/lub braku skoku PTC podczas całego cyklu. Stwierdzenie braku owulacji wymaga dalszej diagnostyki w celu ustalenia przyczyny tej sytuacji i wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Te same obserwacje są przydatne w planowaniu leczenia, zwłaszcza w przypadku konieczności stosowania preparatów progesteronu w fazie lutealnej. „Standardowe” podanie progestagenów w 16-25 dniu cyklu miesięczkowego jest adekwatne w przypadku cykli 28-dniowych, ale nie w cyklach wydłużonych, kiedy moment ich zastosowania przypada jeszcze zanim doszło do owulacji, co nie tylko nie jest właściwym sposobem leczenia, ale wręcz może zahamować owulację, prowadząc tym samym do tzw. „niepłodności jatrogennej” (Barczeniewicz, Gałczyński, 2016, s. 62). Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczących stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie, niewydolność ciała żółtego i niedomoga lutealna mogą dotyczyć od 23 do nawet 50% kobiet z poronieniami nawracającymi (Bomba-Opoń i in., 2012, s. 76). w badaniach randomizowanych wykazano, że stosowanie progesteronu zmniejsza częstość kolejnych poronień u kobiet z trzema lub więcej poronieniami w wywiadzie. Suplementacja fazy lutealnej zwiększa także skuteczność procedur zapłodnienia pozaustrojowego, podczas których wskutek zahamowania sekrecji LH dochodzi do wtórnej niedomogi lutealnej (Bomba-Opoń i in., 2012, s. 77).

2.2. Podwzgórzowe zaburzenia miesiączkowania

Występowanie po sobie kolejnych faz cyklu miesięczkowego zależy przede wszystkim od prawidłowej pulsacyjnej sekrecji gonadoliberyny (GnRH), która pobudza wydzielania gonadotropin (LH i FSH) przez przysadkę. Do zaburzeń tej fizjologicznej czynności podwzgórza dochodzi przede wszystkim w warunkach stresu, intensywnego wysiłku fizycznego, czy nadmiernej utraty masy ciała (Ruchała, Sawicka-Gutaj, 2016, s.18). Jest to przyczyną zaburzeń owulacji, których konsekwencją może być wtórny brak miesiączki i niepłodność. u kobiet prowadzących obserwację cyklu poza zaburzeniami miesiączkowania można stwierdzić pogorszenie jakości bądź zanik śluzu szyjkowego oraz brak fizjologicznego wzrostu PTC związanego z owulacją. Potwierdzeniem rozpoznania są znacznie obniżone stężenia LH i FSH. w terapii tych pacjentek podstawowe znaczenie ma zmiana stylu życia mająca na celu wyeliminowanie czynników, które doprowadziły do zahamowania wydzielania GnRH (Ruchała, Sawicka-Gutaj, 2016, s. 18). w diagnostyce różnicowej podwzgórzowych zaburzeń miesiączkowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia zmian rozrostowych bądź pourazowych w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Pomimo, że w znacznej części przypadków przyczyna niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej może być względnie łatwo ustalona i wyeliminowana,

autorzy rekomendacji PTMRiE i PTGP stoją na stanowisku, że „Ustalenie przyczyny nie ma istotnego znaczenia w praktyce leczenia niepłodności z wyjątkiem chorób uwarunkowanych genetycznie, które mogą być istotne w prognozowaniu wystąpienia schorzenia u potomstwa”, zaznaczając jednocześnie konieczność szczegółowej diagnostyki w przypadku chorób ośrodkowego układu nerwowego (Łukaszuk i in., 2018, s. 10).

2.3. Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* - PCOS) rozpoznawany jest zasadniczo u kobiet spełniających przynajmniej dwa z trzech kryteriów: brak owulacji lub oligoowulacja (z odpowiadającymi im zaburzeniami miesiączkowania - wtórnym brakiem miesiączki lub *oligomenorrhoea*), hiperandrogenizm, policystyczna struktura jajników w badaniu USG, przy czym różne towarzystwa naukowe podają własne modyfikacje powyższych kryteriów. Uważa się, że PCOS jest przyczyną niepłodności nawet u 70% dotkniętych tym zaburzeniem kobiet. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (*European Society of Endocrinology* - ESE), w diagnostyce niepłodności u kobiet z PCOS zalecany jest screening w kierunku cykli bezowulacyjnych, polegający na zebraniu wywiadu dotyczącego cykli miesiączkowych i oznaczeniu stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej (Legro i in., 2013, s. 4573). Biorąc pod uwagę, że u kobiet z PCOS cykle miesiączkowe są nieregularne i zazwyczaj wydłużone, spełnienie wymogu oznaczenia stężenia progesteronu na kilka dni przed wystąpieniem miesiączki (co zazwyczaj nie przypada u tych pacjentek w 22 dniu cyklu) może być łatwiejsze jeśli prowadzona jest obserwacja cyklu i uda się odnotować wystąpienie owulacji. w modelu Creighton opisany jest typowy dla PCOS wzorzec cyklu (Hilgers, 2004).

Podstawą leczenia niepłodności związanej z PCOS jest stymulacja owulacji. Stosuje się w tym celu klomifen lub modulatory estrogenów (np. letrozol) oraz preparaty gonadotropin i GnRH. z uwagi na to, że często występująca u tych chorych otyłość zmniejsza skuteczność farmakologicznej indukcji owulacji, istotne jest uzyskanie redukcji masy ciała wskutek zmiany stylu życia (dieta i ćwiczenia fizyczne), co pozwala na odzyskanie potencjału reprodukcyjnego. Zalecane jest ponadto stosowanie metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2, nietolerancją glukozy lub otyłością (Legro i in., 2013, s. 45-69). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, farmakologiczna indukcja owulacji jest postępowaniem z wyboru u kobiet z zaburzeniami owulacji, u których nie występują inne przyczyny niepłodności. Autorzy rekomendacji polskich wskazują przy tym na większą skuteczność letrozolu w porównaniu z cytrynianem klomifenu, jednakże w przypadku letrozolu stosowany jest on nadal poza wskazaniami rejestracyjnymi. u pacjentek opornych na klomifen i letrozol można zastosować stymulację gonadotropinami bądź kauteryzację jajników (Łukaszuk i in., 2018, s. 11). w procedurach NaProTechnologii uznane miejsce mają

wykonywanie niegdyś także w Polsce zabiegi klinowej resekcji jajników, przy czym obecnie do ich przeprowadzenia powinno się wykorzystywać techniki laparoskopowe. Według danych prezentowanych przez Hilgersa (2004), skuteczność tych zabiegów w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS jest większa niż pozostałych metod terapeutycznych, łącznie z procedurami wspomaganego rozrodu.

2.4. Hiperprolaktynemia

Prolaktyna jest hormonem przedniego płata przysadki mającym istotne znaczenie dla zapoczątkowania i utrzymania laktacji. Prawidłowa sekrecja prolaktyny charakteryzuje się typowym rytmem dobowym, ze spadkiem stężeń w godzinach przedpołudniowych a wyraźnąwyżką w godzinach nocnych. Nadmierne wydzielanie prolaktyny poza okresem laktacji może być przyczyną zahamowania wydzielania GnRH i LH, co prowadzi wtórnie do zaburzeń miesiączkowania o typie *oligomenorrhoea* lub braku miesiączki, a także mlekotoku. Ocenia się, że hiperprolaktynemia występuje u około 20% pacjentek z niepłodnością. Należy pamiętać, że problem hiperprolaktynemii może dotyczyć również mężczyzn, u których powoduje ona ginekomastię i zaburzenia potencji. w warunkach fizjologicznych wydzielanie prolaktyny stymulują: ciąża, karmienie piersią, drażnienie brodawek sutkowych, a także wysiłek fizyczny i stres (Ruchała, Sawicka-Gutaj, 2016, s. 18).

W diagnostyce przyczyn hiperprolaktynemii należy uwzględnić guzy przysadki wydzielające prolaktynę (mikro- i makrogruczolaki), uszkodzenie neuronów dopaminergicznych podwzgórza i/lub szypuły przysadki, niedoczynność tarczycy, przewlekłą niewydolność nerek, urazy klatki piersiowej, a także możliwy wpływ stosowanych z innych przyczyn leków (m.in. estrogenów, doustnych środków antykoncepcyjnych, leków antypsychotycznych i przeciwdepresyjnych, metoklopramidu, spironolaktonu, blokerów kanału wapniowego czy inhibitorów receptora histaminowego). w leczeniu hiperprolaktynemii stosuje się preparaty agonistów receptora dopaminergicznego D2: bromokryptynę, kabergolinę i chinagolid (Ruchała, Sawicka-Gutaj, 2016, s. 19; Łukaszuk i in., 2018, s. 12). Należy podkreślić, że aktualne rekomendacje PTMRiE i PTGP traktują leczenie farmakologiczne jako skuteczną metodę indukcji owulacji u pacjentek z hiperprolaktynemią (Łukaszuk i in., 2018, s. 12). Bromokryptyna i kabergolina są dopuszczone do stosowania w ciąży, należy jednak mieć na uwadze, że w okresie ciąży fizjologiczna sekrecja prolaktyny wzrasta i nie jest wskazana jej supresja do takiego stopnia jak przed ciążą.

3. Choroby tarczycy

Istotnym problemem u kobiet z niepłodnością lub problemami z donoszeniem ciąży mogą być zaburzenia czynności tarczycy.

Niedoczynność tarczycy, zarówno jawna, jak subkliniczna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niepłodności (Abalovich i in., 2007, s. 279 i poronień (Ashoor i in., 2010, s. 989). U około 80% kobiet jednym z objawów niedoczynności tarczycy są zaburzenia miesiączkowania o typie *oligomenorrhoea*, czyli skąpe i rzadkie miesiączki, co może być łatwo wychwycone podczas samoobserwacji cyklu, nawet jeśli inne objawy choroby są jeszcze słabo wyrażone. w przypadku niedoczynności tarczycy dochodzi do zwiększonego wydzielania tyreoliberyny (TRH), która stymuluje nie tylko sekrecję TSH, ale także prolaktyny, co prowadzi do hiperprolaktynemii, niekiedy objawiającej się mlekotokiem. Zaburzenia te ustępują po zastosowaniu terapii preparatem lewoskrętnej tyroksyny (L-T4), nie wymagają leczenia stosowanego w przypadku hiperprolaktynemii związanej np. z obecnością mikrogruczolaka przysadki. z kolei u mężczyzn z niedoczynnością tarczycy dochodzi do obniżenia wydzielania testosteronu i androgenów nadnerczowych oraz zaburzeń spermatogenezy (Ruchała, Sawicka-Gutaj, 2016, s. 17). Wiadomo również, że podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) wiąże się z większym ryzykiem niepowodzeń prokreacji, a szczególnie porodów przedwczesnych, nawet jeśli czynność tarczycy jest prawidłowa (Vissenberg i in., 2012, 367). Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) rekomenduje dążenie do uzyskania optymalnego stężenia TSH (poniżej 2,5 mU/l) w okresie przedkoncepcyjnym u kobiet z uprzednio rozpoznaną niedoczynnością tarczycy. u kobiet planujących ciążę z TSH powyżej 2,5 mIU/l należy oznaczyć stężenie anty-TPO i – jeśli jest ono podwyższone – monitorować stężenie TSH. Proponowane jest włączanie terapii preparatem L-T4 także u kobiet z prawidłowym TSH (w przedziale 2,0-2,5 mU/l), zwłaszcza jeśli poziom anty-TPO jest podwyższony. Kolejnym ważnym zaleceniem jest oznaczanie stężenia TSH i anty-TPO u kobiet z nawracającymi niepowodzeniami położniczymi oraz u pacjentek leczonych z powodu niepłodności (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 375-376). Wszystkie te działania mogą być w pewnym sensie traktowane jako profilaktyka niepłodności i niepowodzeń prokreacji.

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że u części pacjentów leczonych preparatami L-T4 nie udaje się uzyskać prawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny (FT3) (Midgley i in., 2015, s. 201). Badania autorów polskich wykazały, że u pacjentek z niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto zwiększenie dawki L-T4 prowadziło do wzrostu stężenia FT3, co z kolei zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania ciąży zakończonej urodzeniem zdrowego dziecka (Sowiński i in., 2015, s. 116). Jakkolwiek większość dostępnych rekomendacji dotyczących prowadzenia terapii chorych z niedoczynnością

tarczycy opiera się na monitorowaniu stężenia TSH, autorzy przytaczanej publikacji proponują oznaczanie nie tylko TSH, ale także wolnych hormonów tarczycy, szczególnie FT3, w monitorowaniu leczenia niedoczynności tarczycy. w procedurach NaProTechnologii u każdej pacjentki z niepłodnością zalecane jest oznaczanie stężenia TSH, tyroksyny całkowitej (T4) i wolnej (FT4), trijodotyroniny całkowitej (T3) oraz rewers-T3, a w terapii wykorzystuje się obok L-T4 także preparaty T3 o przedłużonym uwalnianiu, które są konfekcjonowane w dawkach 7,5 μ g oraz 22,5 μ g (Hilgers, 2004). w Polsce preparaty takie nie są dostępne. Podejmując decyzje o stosowaniu preparatów zawierających T3 należy mieć na uwadze, że stosowanie T3 bądź preparatów suszonej tarczycy w okresie ciąży może być niebezpieczne dla rozwoju mózgu płodu, gdyż zmniejszają one transfer T4 do mózgu płodu (Alexander i in., 2017, s. 341).

Nadczynność tarczycy powoduje u kobiet zaburzenia owulacji i zaburzenia miesiączkowania o typie *oligomenorrhoea*, przy czym są one zdecydowanie bardziej nasilone u palaczek papierosów (szkodliwy wpływ palenia w okresie planowanej prokreacji i podczas ciąży to temat na osobne opracowanie). Kobieta chorująca na nadczynność tarczycy powinna przed zajściem w ciążę uzyskać stan eutyreozy, potwierdzony prawidłowymi wynikami badań hormonalnych powtórzonych w odstępie 1 miesiąca (Alexander i in., 2017, s. 344). Jeśli kobieta zachodzi w ciążę w stanie niewyrównanej nadczynności tarczycy, to podczas ciąży może być konieczne jest stosowanie leków przeciwtarczycowych, które przechodzą przez łożysko i mogą mieć niekorzystny wpływ na rozwijającą się tarczycę płodu (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 371). Uzyskanie stanu eutyreozy jeszcze przed koncepcją można rozpatrywać w odniesieniu do planowanej ciąży jako postępowanie profilaktyczne. u mężczyzn nadczynność tarczycy może powodować obniżenie libido, ginekomastię oraz obniżenie stężenia wolnego testosteronu, jest też przyczyną pogorszenia parametrów nasienia (Krassas i in., 2010, s. 704-705). w terapii nadczynności tarczycy obok leczenia farmakologicznego i operacyjnego jedną z opcji terapeutycznych jest podanie izotopu jodu radioaktywnego ¹³¹I, mające na celu zniszczenie tkanki tarczycowej. Trzeba pamiętać, że ciąża stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do zastosowania tej metody leczenia (kobieta, której podano ¹³¹I nie powinna również karmić piersią). Ponadto, z uwagi na wychwyt ¹³¹I przez gonady, konieczne jest odroczenie poczęcia dziecka co najmniej 6 miesięcy od podania dawki terapeutycznej ¹³¹I, przy karencja ta dotyczy zarówno kobiety, jak i mężczyzny leczonego ¹³¹I. u kobiet z chorobą Gravesa i Basedowa zalecane jest wydłużenie tego okresu nawet do 1-2 lat, w celu zmniejszenia ryzyka zaburzeń czynności tarczycy u płodu, ponieważ w tym okresie obserwowany jest wzrost stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (anty-TSHR), które mają zdolność przechodzenia przez łożysko (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 373).

U kobiety ciężarnej bardzo istotnym zagadnieniem jest odróżnienie nadczynności tarczycy od fizjologicznego obniżenia stężenia TSH w związku ze wzrostem wydzielania

gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Pacjentki takie powinny pozostawać pod opieką endokrynologa, a decyzje o zastosowaniu leczenia nadczynności tarczycy należy podejmować z dużą ostrożnością. u zdrowej ciężarnej, u której w pierwszym trymestrze ciąży stwierdza się obniżone TSH (najczęściej $<0,4$ mIU/l) zaleca się kontrolę FT3 i FT4, a przy prawidłowych lub granicznych stężeniach tych hormonów leczenie nie jest konieczne (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 369-370).

Na szczególną uwagę zasługują rekomendacje PTE, odnoszące się do postępowania u kobiet planujących ciążę i ciężarnych. Zalecane jest rutynowe oznaczanie stężenia TSH u każdej kobiety planującej ciążę oraz w 4-8 tygodniu ciąży, oznaczanie stężenia anty-TPO u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę z chorobami autoimmunizacyjnymi, poziomem TSH powyżej 2,5 mIU/l oraz leczonych z powodu niepłodności i/lub z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i porodów przedwczesnych, a także kontrola TSH przed koncepcją podczas stosowania leków mających wpływ na stężenia hormonów tarczycy, w tym podczas procedur wspomaganego rozrodu (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 368). Należy pamiętać, że wyniki oznaczeń TSH i wolnych hormonów u kobiet ciężarnych powinny być interpretowane w odniesieniu do zakresów referencyjnych odpowiednich dla danego trymestru ciąży (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 364). Kolejnym istotnym elementem działań profilaktycznych jest zalecenie stosowania dodatkowej podaży jodu u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i w okresie laktacji. Dzielne spożycie jodu powinno wynosić w tych grupach kobiet 250 μ g, co wiąże się z zaleceniem dodatkowej suplementacji jodu w dawce 150 μ g dziennie (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011, s. 367; Alexander i in., 2017, s. 323).

4. Inne choroby gruczołów dokrewnych

Jednym z objawów różnych rzadziej występujących chorób gruczołów dokrewnych są zaburzenia miesiączkowania. Rozpoznanie tych chorób ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego potwierdzonego wynikami badań dodatkowych. Pacjentki z rozpoznanymi chorobami przysadki (akromegalia, gruczolaki przysadki czynne i nieczynne hormonalnie, niedoczynność przysadki), tarczycy (wole guzkowe, raki), kory nadnerczy (choroba Addisona, hiperkortyzolemia, wrodzony przerost kory nadnerczy, guzy nadnerczy), przytarczyc, czy zespołami wielogruczołowymi powinny być indywidualnie przygotowane do ciąży i prowadzone podczas ciąży przez doświadczonego endokrynologa. Bardzo istotne znaczenie ma kontynuacja leczenia w wieku dorosłym zaburzeń hormonalnych rozpoznanych w dzieciństwie, nawet, jeśli ich objawy są skąpe i nie powodują ewidentnego pogorszenia jakości życia (dopóki nie okaże się, że ich konsekwencją jest np. niepłodność). Zalecenie to dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Osobnym ważnym zagadnieniem, wykraczającym poza ramy tego opracowania, jest prowadzenie

pacjentek z cukrzycą lub insulinoopornością. w tym ostatnim przypadku obok niekiedy koniecznego leczenia farmakologicznego podstawowe znaczenie ma zmiana nawyków dietetycznych i modyfikacja stylu życia. Te działania wpisują się również dobrze w model profilaktyki niepłodności i niepowodzeń ciąży.

Podsumowanie

Zaburzenia hormonalne stanowią ważną grupę przyczyn niepłodności i strat ciąży, a także porodów przedwczesnych. Powinny one być rozpoznawane i leczone już w okresie przedkoncepcyjnym, a postępowanie takie można w pewnym stopniu traktować jako profilaktykę niepłodności i niepowodzeń prokreacji. z tego względu optymalne byłoby, aby każda para decydująca się na prokreację została wstępnie oceniona pod kątem możliwości występowania chorób gruczołów dokrewnych jeszcze przed podjęciem starań o ciążę, a nie dopiero w przypadku trudności w uzyskaniu poczęcia. Pomocne w realizacji tego założenia może być prowadzenie obserwacji cyklu miesięczkowego przez kobiety nie tylko w celu uniknięcia ciąży, ale także dla upewnienia się o prawidłowym przebiegu poszczególnych faz cyklu przed planowaną prokreacją. Prawidłowe i możliwie wczesne zauważenie jakichkolwiek niepokojących objawów wymaga ścisłej współpracy pacjentki nie tylko z lekarzem, ale przede wszystkim z instruktorem metod naturalnego planowania rodziny (NPR).

W praktyce klinicznej zdarzają się niestety sytuacje, w których młode kobiety otrzymują przez wiele lat doustną antykoncepcję hormonalną z powodu zaburzeń miesięczkowania i zmian trądzikowych, bez przeprowadzenia diagnostyki endokrynologicznej, a następnie po jej odstawieniu okazuje się, że samoistne miesiączki nadal nie występują, gdyż przyczyną występujących objawów jest niediagnozowana, a przez to nie rozpoznana przez wiele lat choroba. w sytuacji, w której środowiska ginekologów zwracają uwagę, aby „nie marnować czasu prokreacyjnego” stosując np. NaProTechnologię zamiast stosunkowo szybkiego wdrożenia procedury *in vitro*, wydaje się, że należy spojrzeć na problem „czasu prokreacyjnego” również w aspekcie wieloletniego stosowania antykoncepcji u kobiet z nie rozpoznanymi chorobami zaburzającymi płodność. Diagnostykę i leczenie zaburzeń hormonalnych można w tym przypadku traktować również jako profilaktykę niepłodności, a zarazem wyraz troski o zdrowie prokreacyjne.

Bibliografia:

- Abalovich, M., Mitelberg, L., Allami, C., Gutierrez, S., Alcaraz, G., Otero, P., Levalle, O. (2007). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility, *Gynecological Endocrinology*, 23, 279-83.
- Alexander, E.K., Pearce, E.N., Brent, G.A., Brown, R.S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W.A., Laurberg, P., Lazarus, J.H., Mandel, S.J., Peeters, R.P., Sullivan, S. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, *Thyroid*, 27, 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Ashoor, G., Maiz, N., Rotas, M., Jawdat, F., Nicolaides, K.H. (2010). Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death, *Thyroid*, 20, 989-993, doi: 10.1089/thy.2010.0058.
- Barcentewicz, M., Gałczyński, K. (2016). Niepłodność jako problem wieloczynnikowej choroby przewlekłej. Diagnostyka i leczenie w oparciu o metody naprawcze w medycynie prokreacji, (w:) *Profilaktyka, rozpoznanie przyczyn i leczenie niepłodności*, J. Gadzinowski (red.), 55-64, Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych ICHB PAN.
- Boyle, P.C., de Groot, T., Andralojc, K.M., Parnell, T.A. (2018). Healthy Singleton Pregnancies From Restorative Reproductive Medicine (RRM) After Failed IVF, *Frontiers in Medicine*, DOI: 10.3389/fmed.2018.00210.
- Hilgers, T. (2004). *The Medical and Surgical Practice of NaProTECHNOLOGY*, Omaha, Nebraska USA: Pope Paul VI Institute Press.
- Hubalewska-Dydejczyk, A., Lewiński, A., Milewicz, A., Radowicki, S., Poręba, R., Karbownik-Lewińska, M., Kostecka-Matyja, M., Trofimiuk-Müldner, M., Pach, D., Zygmunt, A., Bandurska-Stankiewicz, E., Bar-Andziak, E., Bednarczuk, T., Buziak-Bereza, M., Drews, K., Gietka-Czernel, M., Górska, M., Jastrzębska, H., Junik, R., Nauman, J., Niedziela, M., Reroń, A., Sowiński, J., Sworczak, K., Syrenicz, A., Zgliczyński, W. (2011). Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży, *Endokrynologia Polska*, 62, 362-381.
- Inhorn, M.C., Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender , reproductive technologies and global movements in the 21st century, *Human Reproduction Update*, 21, 411-426.
- Krassas, G.E., Poppe, K., Glinoe, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health, *Endocrine Reviews*, 31, 702-755.
- Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., Hoeger, K.M., Murad, M.H., Pasquali, R., Welt, C.K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 4565-4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350.

- Łepecka-Klusek, C., Pilewska-Kozak, A.B., Jakiel, G. (2012). Niepłodność w świetle definicji choroby podanej przez WHO, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 18, 163-166.
- Łukaszuk, K., Koziół, K., Jakiel, G., Jakimiuk, A., Jędrzejczak, P., Kuczyński, W., Kurzawa, R., Pawelczyk, L., Radwan, M., Spaczyński, R., Wielgoś, M., Wołczyński, S. (2018). Diagnostyka i leczenie niepłodności - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP), *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*, 3, 112-140.
- Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G.A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, *PLOS Medicine*, 9, 1-12.
- Midgley, J.E., Larisch, R., Dietrich, J.W., Hoermann, R. (2015). Variation in the biochemical response to l-thyroxine therapy and relationship with peripheral thyroid hormone conversion efficiency, *Endocrine Connections*, 4, 196-205. doi: 10.1530/EC-150056.
- Minister Zdrowia. (2016, aktualizacja 2019). *Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2012-2020*, Warszawa: Ministerstwo Zdrowia.
- Ruchała, M., Sawicka-Gutaj, N. (2016) Endokrynologiczne przyczyny niepłodności, (w:) *Profilaktyka, rozpoznanie przyczyn i leczenie niepłodności*, J. Gadzinowski (red.), 15-24, Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych ICHB PAN.
- Sowiński, J., Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Ruchała, M. (2015). The role of free thriodothyronine in pathogenesis of infertility in levothyroxine-treated women with thyroid autoimmunity - a preliminary obsrvation, *Gynecological Endocrinology*, 31, 116-118.
- Szymaniak, M. (2016). Metoda rozpoznawania płodności - istotny element promocji zdrowia prokreacyjnego, (w:) *Profilaktyka, rozpoznanie przyczyn i leczenie niepłodności*, J. Gadzinowski (red.), 39-46, Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych ICHB PAN.
- Vissenberg, R., van den Boogaard, E., van Wely, M., van der Post, J.A., Fliers, E., Bisschop, P.H., Goddijn, M., (2012). Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review, *Human Reproduction Update*, 18, 360-373, doi: 10.1093/humupd/dms007.