Zmiany czynności wydzielniczych tarczycy w czasie ciąży

Krzysztof Mariusz Halczuk¹, Bolesław Karwowski¹

¹Pracownia Uszkodzeń Kwasów Nukleinowych, Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Changes in the secretory functions of the thyroid gland during pregnancy

Thyroid – the odd endocrine gland regulates the metabolism of fats, carbohydrates and proteins, among other things. It is not a vital organ. However, the level of thyroid hormones has a significant impact on human development, especially in the period of fetal and neonatal life. It should be noted that the secretory activity of the mother's thyroid gland is the only source of thyroid hormones: thyroxine and triiodothyronine in the early stages of its development. In addition, the body of a pregnant woman adjusts the secretion and circulation of these hormones in the blood so that they provide optimal conditions for the prenatal development of the child – in particular the development of the nervous system. Physiological changes caused by pregnancy are intense and have a significant impact on the health of the future mother and the fetus, which is particularly important in the case of women who had thyroid disorders before pregnancy. Chorionic gonadotropin secreted by the placenta, acting as a thyrotropic, directly changes the secretory functions of the thyroid gland. Changes in the amino acid balance of a pregnant woman affect concentration of thyroid hormones in the blood. Moreover, the phenomenon of pregnancy immunosuppression may temporarily reduce the symptoms of thyroid diseases. Hypothyroidism and hyperthyroidism diagnosed in pregnant women has a negative impact on the course of pregnancy because it increases the risk of miscarriage and fetal death. If the mother's thyroid disease is left untreated, the health of the fetus is also at risk – the child's neurological development and cognitive function may be impaired later in life. For this reason, the diagnosis of thyroid diseases in pregnant women is a diagnostic standard. In the presented article, on the basis of the available literature, the general physiology of the thyroid gland has been discussed, with particular attention being paid to changes related to its secretory function during pregnancy. These changes were compared with the reference values determined for the model of a healthy person (adults).

Keywords: pregnancy, endocrinology, thyroid physiology, thyroid hormones.

Adres do korespondencji

Krzysztof Mariusz Halczuk, Pracownia Uszkodzeń Kwasów Nukleinowych, Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151, Łódź, Polska; e-mail: krzysztof.halczuk@stud.umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.07.01

Zaakceptowano: 2021.09.27

Opublikowano on-line: 2021.09.30

DOI

10.32383/farmopol/142623

ORCID

Krzysztof Mariusz Halczuk

(ORCID id: 0000-0003-1709-5897)

Bolesław Karwowski (ORCID id: 0000-0001-6922-7834)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Tarczycza jest jednym z najważniejszych gruczołów wydzielania dokrewnego w organizmie. Jedną z jej podstawowych funkcji jest synteza i sekrecja hormonów tarczycy (HT), które utrzymują metabolizm w tkankach na optymalnym poziomie dla ich prawidłowego funkcjonowania. Tarczycza nie jest gruczołem niezbędnym do życia, jednakże jej brak lub zaburzenia czynnościowe w okresie życia płodowego i noworodkowego mogą prowadzić do poważnych upośledzeń umysłowych i/lub anatomicznych (karłowatość) [1].

W Polsce choroby tarczycy charakteryzują się stosunkowo dużą częstotliwością. Zaburzenia związane z prawidłową funkcją omawianego gruczołu obserwuje się znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto, w badaniach prowadzonych okresowo w latach 2004–2014 przez Główny Urząd Statystyczny, można zaobserwować ciągły, znaczny wzrost liczby przypadków zachorowań na choroby związane z gruczołem tarczycy [2–4].

Tendencja ta jest niepokojąca, biorąc pod uwagę kobiety będące w ciąży, u których czynności fizjologiczne tarczycy ulegają intensyfikacji. Jest to zauważalne zarówno w przypadku kobiet zdrowych, jak również cierpiących na choroby gruczołu tarczowego, w tym schorzenia immunologiczne.

Jod w diecie człowieka

Jod jest niezbędnym mikroelementem do prawidłowego wzrostu i rozwoju układu nerwowego, dlatego jego odpowiednie spożycie jest szczególnie ważne dla kobiet ciężarnych, matek karmiących piersią oraz dzieci [5]. Głównym źródłem jodu na Ziemi są wody oceanów. Jego zawartość w glebie regulują zlodowacenia i zmiany lokalizacji zasobów wodnych. Wynika z tego, że największych zasobów jodu w glebie i tym samym w roślinach w niej rosnących należy się spodziewać na terenach przybrzeżnych [6]. Najlepszym źródłem jodu są pokarmy morskie – w szczególności rośliny, np. wodorosty. Jeden gram wodorostów kelp może zawierać nawet ponad 8000 mcg jodu [6, 7]. Spożywanie wodorostów ma kluczowe znaczenie dla zaopatrzenia w jod mieszkańców w krajach azjatyckich. Innym dobrym źródłem jodu są produkty mleczne. Na podstawie badań mleka krowiego szacuje się, że zawiera ono 100–200 mcg jodu na litr, w zależności od pochodzenia próbki. Spożycie mleka i przetworów mlecznych odpowiada za około 1/3 całkowitej podaży jodu [8]. W przypadku mleka krowiego za zawartość w nim jodu odpowiada praktyka mleczarska – stosowanie suplementacji i jodowanych pasz. Źródłem jodu w mleku krowim są także jodoforowe środki do dezynfekcji

wymion – wchłaniają się przez skórę lub są zanieczyszczeniem mleka [9]. Bardzo istotnym źródłem jodu w diecie są także ryby – w szczególności morskie (doskonałym jego źródłem jest rdzawiec, którego 100 g mięsa może zawierać nawet 1200 mcg jodu). [9]. Innym bardzo istotnym źródłem jodu w diecie jest sól jodowana. Fortyfikacja soli spożywczej jodem została wprowadzona w Polsce w roku 1996, jako sposób zapobieżenia jego niedoborom [10]. Aktualnie na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 2010 r. minimalna zawartość jodu w soli przeznaczonej do celów spożywczych wynosi 2,3 ($\pm 0,77$) mg/kg soli [11]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że stosowanie diety niskosolnej powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia niedoborów jodu, w szczególności u kobiet w ciąży [12]. Zatem ograniczenia spożycia soli kuchennej, które jest promowane w związku z prewencją nadciśnienia może mieć także negatywne skutki.

Selen i żelazo a funkcje tarczycy

Aktualnie przyjmuje się, że do prawidłowego funkcjonowania tarczycy poza jodem niezbędne są także prawidłowe poziomy m.in. selenu i żelaza.

Selen jest pierwiastkiem niezbędnym do odpowiedniego funkcjonowania tarczycy. Do selenoprotein zaliczamy dejodynazy jodotyroninowe, odgrywające kluczową rolę w metabolizmie pozostałych hormonów tarczycy do trijodotyroniny (T3) oraz inaktywacji T3 i T4 (tyroksyny). Badania pokazują, że odpowiednia suplementacja selenu może ograniczać skutki niedoboru jodu oraz zapobiegać zmianom zapalnym w tarczycy. Przyjmuje się także, że odpowiednia suplementacja selenem może hamować produkcję cytokin prozapalnych, chronić tarczycę przed stresem oksydacyjnym oraz, dzięki regulacji syntezy selenoprotein, optymalizować syntezę i transport hormonów tarczycy [13]. Badania weryfikujące skuteczność suplementacji selenem w przypadku chorób tarczycy są jednak często niejednoznaczne. Ponieważ czynniki genetyczne, takie jak polimorfizmy genów zaangażowanych w metabolizm selenu mogą pływać na związek pomiędzy ilością selenu w organizmie a stanem zdrowia pacjenta, suplementacja tego pierwiastka powinna być dostosowana do poziomu niedoboru selenu i monitorowana [14].

Żelazo jest kolejnym pierwiastkiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania tarczycy. Tyreoperoksydaza (TPO) odpowiadająca za bezpośrednią syntezę hormonów tarczycy jest enzymem aktywującym się dopiero po związaniu grupy hemowej zawierającej żelazo w swoim centrum aktywnym. W związku z wpływem na syntezę HT, niskie zapasy żelaza w organizmie mogą

skutkować utrzymaniem się objawów niedoczynności tarczycy nawet pomimo wdrożenia leczenia lewotryksyną (L-T4). Ponadto, u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, wdrożenie leczenia przy zastosowaniu L-T4 poprawiają ilość żelaza w organizmie. Badania na modelu szczurzym wykazały, że niedoczynność tarczycy powoduje obniżenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego. Dodatkowo badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z jednoczesną niedokrwistością, niedoborem jodu oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy, leczenie żelazem połączone z podaniem L-T4 skuteczniej poprawiało ilość żelaza niż sama suplementacja tym pierwiastkiem [15].

Hormony tarczycy

Głównymi hormonami wydzielanymi przez gruczoł tarczowy są 3,5,3',5'-tetrajodotyronina (T4) oraz 3,5,3'-trijodotyronina (T3). Hormony te wpływają na metabolizm między innymi tłuszczów, węglowodanów, witamin, białek. Ich odpowiedni poziom w organizmie warunkuje optymalne możliwości reprodukcyjne człowieka [1, 16].

Swego rodzaju rezerwuarem T4 i T3 dla organizmu człowieka jest tyreoglobulina (TG). TG jest jodowaną glikoproteiną o masie 660 kDa. Zawartość jodu w tyreoglobulinie wynosi, w zależności od stosowanej diety, nawet 1% masy – 6,6 kDa. Tyreoglobulina zawiera 115 reszt tyrozyny będących potencjalnymi miejscami jodowania. Około 70% jodu w tyreoglobulinie jest związane jako elementy nieaktywnych prekursorów HT, MIT – monojodotyronina i DIT – diiodotyronina. Pozostałe 30% jodu występuje jako elementy T3 i T4. Aktywne hormony tarczycy – T3 i T4 powstają w wyniku sprzęgania MIT i DIT. T3 generowane jest w reakcji sprzęgania MIT i DIT, T4 z kolei powstaje w reakcji sprzęgania dwóch cząsteczek DIT.

Przeciętnie stosunek T4 do T3 w tyreoglobulinie nie jest zdecydowanie przesunięty na korzyść T4 i wynosi 7:1. Jest to spowodowane preferencyjnym generowaniem i homosprzęganiem DIT względem MIT w warunkach optymalnej podaży jodu. W przypadku niedoborów jodu spada poziom jodowania TG, co prowadzi do obniżenia stosunku molowego DIT:MID i tym samym intensyfikacji generowania T3 kosztem syntezy T4 [17, 18].

Jednym z czynników limitujących syntezę hormonów tarczycy jest podaż jodu. Jod może być pobierany przez organizm drogami oddechowymi lub przez układ pokarmowy. Optymalne spożycie jodu u osób dorosłych kształtuje się na poziomie ~150 mcg/dobę. Zalecenia te są zmienne i zależne od stopnia rozwoju organizmu (dostosowywane do grup wiekowych). W przypadku zaleceń dla niemowląt i dzieci do 3. roku życia rekomendowane dzienne spożycie (RDA) różni się w zależności od podmiotu rekomendującego, np. Instytut Żywności i Żywienia zaleca, aby niemowlęta do 6. miesiąca życia spożywały 110 mcg/dobę, a do 11. miesiąca życia 130 mcg/dobę. Zalecenia dla następnego przedziału wiekowego (12–36 miesięcy życia) podają jako zalecane dzienne spożycie jodu 90 mcg/dobę. EFSA (Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności) dla całego przedziału wiekowego 0–36 miesięcy zaleca dzienne spożycie jodu w ilości 90 mcg/dobę [19, 20]. Optymalne spożycie jodu zapewnia odpowiednią jego cyrkulację w organizmie oraz wpływa na odpowiednią intensyfikację procesu syntezy HT.

Spośród hormonów tarczycy, T4 (**rycina 1a**) jest wydzielane w największych ilościach (ok. 80 mcg/dobę). Z drugiej strony, T3 (**rycina 1b**) jest hormonem najbardziej aktywnym, wydzielanym przez gruczoł tarczowy w ilości ponad 20 razy mniejszej (ok. 4 mcg/dobę) niż T4. Natomiast w najmniejszej ilości, przez organizm w stanie prawidłowym/homeostazy, jest wydzielana

Rycina 1. 1a – 3,5,3',5'-tetrajodotyronina (T4);
1b – 3,5,3'-trijodotyronina (T3);
1c – 3,3',5'-trijodotyronina (rT3).

Figure 1. 1a – 3,5,3',5'-trijodothyronine (T4);
1b – 3,5,3'-trijodothyronine (T3);
1c – 3,3',5'-trijodothyronine (rT3).

odwrotna trijodotyronina – rT3 (**rycina 1c**). Jednakże przyjmuje się, że rT3 jest nieaktywna biologicznie/fizjologicznie [11].

Czynność wydzielnicza tarczycy

Na intensywność wydzielania hormonów tarczycy wpływa, poza ilością jodu w organizmie, również czynność innych gruczołów wydzielania dokrewnego: przysadki, podwzgórza oraz stężenie wolnych hormonów tarczycy (wT4 i wT3) obecnych we krwi. Jest to zgodne z typowym działaniem sprzężenia zwrotnego. Schemat regulacji czynności wydzielniczej tarczycy przedstawiony jest na **rycinie 2**. Synteza tyreoliberyny (TRH) odbywa się w komórkach podwzgórza. Następnie TRH stymuluje przysadkę do syntezy tyreotropiny (TSH). TSH z kolei pobudza tarczycę do produkcji i wydzielania T3 i T4 poprzez aktywację receptorów hormonu tyreotropowego (TSHR), znajdujących się na powierzchni tyreocytów [21]. W pełni wykształcone hormony tarczycy są następnie wiązane przez nośniki białkowe: globulinę wiążącą tyroksynę (TBG), prealbuminę wiążącą tyroksynę (TBPA) i albuminę wiążącą tyroksynę (TBA). Białka te stanowią swego rodzaju repozytorium HT w krwiobiegu (związane z nimi jest ponad 99% T3 i T4) i w razie konieczności są z nich uwalniane [22]. Hamowanie czynności wydzielniczej przysadki i podwzgórza podlega ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu z poziomami T4 i T3. Dzięki zahamowaniu sekrecji TRH i TSH gruczoł tarczycy przestaje podlegać pobudzeniu, przez co obniżeniu ulega efektywność syntezy i wydzielania T3 i T4.

Rycina 2. Mechanizm kontroli sekrecji hormonów tarczycy.

Figure 2. Mechanism of thyroid hormone secretion control.

Ocena czynności tarczycy – badania diagnostyczne

Najpopularniejszym i najłatwiej dostępnym, dla pacjenta, sposobem oceny czynności tarczycy są badania poziomu określonych hormonów we krwi obwodowej. Najczęściej zlecanymi przez lekarzy endokrynologów są oznaczenia ilości: TSH, którego poziom we krwi zależy od czynności układu podwzgórze-przysadka oraz badanie wolnych jodotyronin (wT3 i wT4). Innymi badaniami są określenie całkowitej puli hormonów tarczycy T3 i T4 [22].

Ponieważ laboratoria korzystają z różnych urządzeń do oznaczania hormonów, w zależności od tego gdzie i jak badania są przeprowadzane, wyniki mogą się nieznacznie różnić. Ważne jest zatem, aby każde laboratorium analityczne opracowało własne szczegółowe wartości referencyjne w zależności od stosowanego testu oraz wskazań producenta. Istotnym czynnikiem dla wyznaczenia wartości referencyjnych dla hormonów tarczycy i TSH jest także umiejscowienie otrzymanych wyników w odniesieniu do ich wartości oznaczonych dla badanej/właściwej populacji lokalnej [22, 23].

Podsumowując ważne jest, aby wartości referencyjne każdorazowo określano biorąc pod uwagę stosowaną metodę analityczną, zalecenia wytwórcy testu oraz stan lokalnej populacji. Aktualne normy TSH wynoszą od 1–18 pmol/l, czyli 0,4–4,0 mIU/l. Jednak zaleca się, aby wartość ta nie przekraczała 2,5 mIU/l.

Dla jodotyronin wartości referencyjne dla zdrowych dorosłych osób zamieszczono w **tabeli 1**. W Polsce badanie całkowitych poziomów hormonów tarczycy nie należy do standardów diagnostycznych [24].

Tabela 1. Normy hormonów tarczycy i TSH dla osób dorosłych. Legenda: TSH – tyreotropina, T3 – trijodotyronina, wT3 – wolna trijodotyronina, rT3 – odwrotna trijodotyronina, T4 – tyroksyna, wT4 – wolna tyroksyna.

Table 1. Norms of thyroid hormones and TSH for adults. Legend: TSH – thyrotropin, T3 – triiodothyronine, wT3 – free triiodothyronine, rT3 – reverse triiodothyronine, T4 – thyroxine, wT4 – free thyroxine.

Hormon	Zakres referencyjny
TSH	1–18 pmol/l [24]
T3	1,3–2,9 nmol/l [24]
wT3	3,5–9,0 pmol/l [24]
rT3	0,2–0,7 nmol/l [24]
T4	50,0–150,0 nmol/l [24]
wT4	9,0–22,0 pmol/l [24]

Zmiany w czynności tarczycy w czasie ciąży

Czynność gruczołu tarczowego ma znaczny wpływ na zdolność prokreacyjną (zarówno kobiet, jak i mężczyzn) oraz na przebieg ciąży. Z drugiej strony zmiany w fizjologii organizmu kobiety następujące w czasie ciąży mają wpływ na morfologię i czynność tarczycy. Dlatego też normy poziomów hormonów, wyznaczone dla zdrowych dorosłych nie są zbieżne z wartościami uzyskiwanymi dla kobiet ciężarnych.

W czasie ciąży rośnie poziom estrogenów oraz TBG we krwi. Spada jednocześnie ilość albumin wiążących hormony tarczycy. Efektem tego jest wzrost ogólnego poziomu hormonów tarczycy we krwi – wartości T3 i T4 całkowitych wzrastają w czasie ciąży o około 50%. Wzrost ilości TBG jest stopniowy i osiąga plateau około połowy trzeciego trymestru ciąży. Zwiększenie poziomu TBG sprzyja natomiast obniżeniu poziomu wolnych hormonów tarczycy we krwi obwodowej [16].

Kolejną zmianą znacznie wpływającą na funkcje tarczycy jest pojawienie się w organizmie gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jest ona wytwarzana przez łożysko od początku ciąży, dlatego efekt działania tego hormonu można zauważyć niedługo po rozpoczęciu formowania się łożyska. Hormon hCG ze względu na podobieństwo budowy chemicznej do TSH działa tyreotropowo, co skutkuje podniesieniem ilości wT3 i wT4 w krwi. Zgodnie z mechanizmem ujemnego sprzężenia zwrotnego wraz z podniesieniem poziomów wolnych frakcji jodotyronin spada poziom wydzielanego TSH [16].

Na początku trymestru II czynność wydzielnicza łożyska słabnie i ustala się na stałym poziomie do końca ciąży. Zgodnie z omawianym mechanizmem obniża się poziom wolnych frakcji jodotyronin, a wzrasta stężenie TSH [16].

Stężenia czynników kontrolujących działanie tarczycy w czasie ciąży zmieniają się, dlatego wartości referencyjne hormonów związanych z działaniem gruczołu tarczowego różnią się od wartości otrzymywanych dla zdrowych dorosłych osób. Zakresy dla kobiet w ciąży z podziałem na trymestry obrazuje **tabela 2** [25].

Tyreoksykoza ciążowa i niedoczynność tarczycy

Przemijająca tyreoksykoza ciążowa jest stanem nadprodukcji hormonów tarczycy spowodowanej stymulacją gruczołu tarczowego przez gonadotropinę kosmówkową, która chemicznie jest podobna do TSH. Tyreoksykoza ciążowa dotyczy 1–3% ciąż i jest definiowana jako podwyższone stężenie wT4 przy obniżonym stężeniu TSH. Ciążowa nadczynność tarczycy w około połowie przypadków występuje łącznie z *hyperemesis gravidarum* (niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych) [26]. Tyreoksykoza ciążowa jest chorobą przemijającą wraz ze spadkiem hCG i zwykle nie wymaga leczenia, jednak wymaga kontroli, ponieważ w niektórych przypadkach nieleczone może skutkować zrzucawką, przedwczesnym rozwiązaniem ciąży oraz niską masą urodzeniową dziecka. W przypadkach przemijającej tyreoksykozy ciążowej dobre wyniki daje leczenie niskimi dawkami β -blokerów [27]. Kliniczna postać nadczynności tarczycy u kobiet ciężarnych jest najczęściej spowodowana chorobą Gravesa-Basedowa, gruczolakiem toksycznym lub wolem wieloguzkowym. W leczeniu tych chorób stosowane są leki przeciwtarczycowe takie jak: propylotiouracyl lub metamazol. Jednak leczenie przeciwtarczycowe obciążone jest ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych płodu, takich jak dysmorfia twarzy, przepuklina pępkowa czy aplazja skóry [27].

Niedoczynność tarczycy u kobiet ciężarnych występuje znacznie częściej niż nadczynność i jest definiowana jako podwyższone miano TSH w surowicy krwi wraz z obniżeniem miana wT4 [27, 28]. Nieleczone niedoczynność tarczycy wiąże się z wieloma powikłaniami zarówno u matki (przedwczesny poród, śmierć okołoporodowa, stan przedzrzucawkowy, odklejenie łożyska), jak i u płodu (kretynizm, obniżenie IQ dziecka oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia cech autystycznych) [27, 29]. W przypadku niedoczynności tarczycy wdraża się leczenie lewotyroksyną, zarówno w przypadkach jawnej niedoczynności tarczycy, jak i w przypadku postaci subklinicznej [27].

Tabela 2. Wartości referencyjne dla jodotyronin i TSH dla kobiet w ciąży. Legenda: TSH – tyreotropina, wT3 – wolna trijodotyronina, wT4 – wolna tyroksyna.

Table 2. Reference values for iodothyronines and TSH for pregnant women. Legend: TSH – thyrotropin, wT3 – free triiodothyronine, wT4 – free thyroxine.

	TSH (mIU/l)	wT3 (pmol/l)	wT4 (pmol/l)
I trymestr	0,009–3,18 [25]	3,63–6,55 [25]	11,99–21,89 [25]
II trymestr	0,05–3,44 [25]	3,29–5,45 [25]	10,46–16,67 [25]
III trymestr	0,11–3,53 [25]	3,10–5,37 [25]	8,96–17,23 [25]

Immunosupresja ciążowa i jej wpływ na tarczycę

Choroby tarczycy nie omijają kobiet starających się o potomstwo, jak i kobiet w ciąży. Jednymi z najczęstszych chorób tarczycy są choroby autoimmunologiczne. Do takich zaliczana jest choroba Hashimoto czy choroba Gravesa i Basedowa. W przypadku chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym wspólnym mianownikiem jest atakowanie przez organizm pacjenta autoantygenów tarczycy, głównie tyreoglobuliny i peroksydazy tarczycowej (enzymu uwalniającego jodotyroniny z tyreoglobuliny) oraz receptorów TSH [16]. Zaspokojenie zapotrzebowania organizmu na jod ma wpływ na występowanie przeciwciał przeciw tarczycy. Badania wykazują, że wprowadzenie suplementacji jodem w populacji dotkniętej niedoborem jodu zwiększa częstość występowania przeciwciał anty-TG i anty-TPO. Podobnie w przypadku nadmiernego spożycia jodu następuje wzrost występowania AITD (autoimmunologicznych chorób tarczycy) w populacji [15, 30]. Jednakże optymalna podaż jodu powoduje redukcję ryzyka występowania chorób tarczycy [15]. Najistotniejszym czynnikiem występowania AITD jest dodatkowo miano przeciwciał anty-TPO, które są obecne w 90% przypadków choroby Hashimoto, 75% przypadków choroby Gravesa-Base-dowa i nawet 20% przypadków wola guzkowatego i raka tarczycy. U kobiet ciężarnych wysokie miano przeciwciał anty-TPO znacznie zwiększa ryzyko poronień i porodu przedwczesnego. Ponadto obecność anty-TPO zwiększa ryzyko chorób tarczycy w ciąży u kobiet w stanie eutyrozy – w szczególności wzrasta ryzyko subklinicznej niedoczynności tarczycy. Badania kliniczne pokazują, że przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie mogą stanowić istotny czynnik ryzyka powikłań zarówno w czasie ciąży, jak i po porodzie, np.: oderwanie łożyska, cukrzyca ciężarnych, wielowodzie, niedokrwistość matki, przypadki autyzmu, obniżona percepcja i motoryka dzieci czy niedosłuch odbiorczy u dzieci [31].

W czasie ciąży organizm kobiety rozwija w sobie płód, który jest kombinacją genomu ojca i matki, co oznacza, że nie ma pełnej zgodności antygenowej pomiędzy matką a płodem. Zatem, aby zapobiec odrzuceniu ciąży organizm matki hamuje odpowiedzi immunologiczne. Zjawisko to nazywa się immunosupresją ciążową. Ma to także wpływ na przebieg AITD. Przykładem jest choroba Gravesa i Basedowa, kiedy mamy do czynienia z łagodzeniem przebiegu nadczynności tarczycy po pierwszym trymestrze ciąży [32]. Atak układu immunologicznego na receptory tarczycowe zostaje osłabiony, w związku z tym objawy

choroby ustępują i możliwe jest samoistnie uzyskanie u chorej matki stanu eutyrozy, czyli stabilizację choroby. Jednak po porodzie obserwowane jest ustąpienie supresji immunologicznej, co może powodować nasilenie się istniejącej choroby „z odbicia” lub pojawienie się niezdiagnozowanej dotychczas autoimmunologicznej choroby tarczycy [16, 33]. Przykładem AITD pojawiającej się po ustąpieniu ciąży jest poporodowe zapalenie tarczycy (ang. *postpartum thyroiditis*, PPT). Występuje ono zwykle w ciągu roku od porodu u kobiet bez chorób tarczycy we wcześniejszym rozpoznaniu i prowadzi do ustępującej lub trwałej choroby tarczycy. PPT jest ściśle związana dodatnim mianem anty-TPO i anty-TG, które po ustąpieniu immunosupresji ciążowej prowadzą do wystąpienia stanu zapalnego tarczycy i zniszczenia pęcherzyków tarczycy. Następuje uwolnienie znacznych ilości TH, co skutkuje nadczynnością gruczołu tarczowego, która trwa do momentu wyczerpania zapasów TH w tarczycy. W stanie nadczynności synteza TH jest zahamowana. Z czasem miano TH spada, prowadząc do niedoczynności tarczycy. Synteza nowych hormonów jest wznowiana po ustąpieniu stanu zapalnego [34]. Niektóre badania pokazują, że w przypadku kobiet zagrożonych PPT suplementacja selenem może działać profilaktycznie wobec tej choroby. Przeprowadzone badania kliniczne pokazują także, że stosowanie selenometioniny w przypadku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy powoduje zmniejszenie miana przeciwciał anty-TPO (13). Należy pamiętać o konieczności ciągłej kontroli endokrynologicznej zarówno w czasie ciąży, jak i po porodzie, szczególnie w przypadku występowania AITD lub czynników ryzyka.

Tabela 3. Zmiany w stężeniach czynników związanych z tarczycą w czasie ciąży. Legenda: ↑ – podwyższone stężenie, ↓ – obniżone stężenie, TSH – tyreotropina, T3 – trijodotyronina, T4 – tyroksyna, wT3 – wolna trijodotyronina, wT4 – wolna tyroksyna, TBG – tyreoglobulina, hCG – gonadotropina kosmówkowa.

Table 3. Changes in concentrations of thyroid-related factors during pregnancy. Legend: ↑ – elevated concentration ↓ – decreased concentration, TSH – thyrotropin, T3 – triiodothyronine, T4 – thyroxine, wT3 – free triiodothyronine, wT4 – free thyroxine, TBG – thyroglobulin, hCG – human chorionic gonadotropin.

Czynnik	I trymestr	II trymestr	III trymestr
TSH	↓↓↓	↓↓	↓
T3	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
T4	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
wT3	↓	↓↓	↓↓
wT4	↓	↓↓	↓↓
TBG	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
hCG	↑/↑↑	↑↑	↑↑

Podsumowanie

Ciąża jako wyjątkowy stan fizjologiczny organizmu ma znaczny wpływ na czynności wydzielnicze tarczycy. Wpływ estrogenów i hCG widocznie oddziałuje zarówno na wydzielanie jodotyronin przez tarczycę, jak i na wydzielanie TSH przez przysadkę mózgową (tabela 3). Dla lekarzy kontrolujących kobiety w ciąży ważne jest dostosowanie wartości referencyjnych do stanu i etapu ciąży, w jakim znajduje się pacjentka.

Dodatkowo w przypadku pacjentek cierpiących na choroby autoimmunologiczne tarczycy należy wziąć pod uwagę działanie immunosupresyjne ciąży i dostosować dawki leków do ewentualnych zmian w czynności wydzielniczej tarczycy oraz przedłużyć ścisłą kontrolę o okres poporodowy, który może ujawnić chorobę lub zaostrzyć jej przebieg.

Piśmiennictwo

- Barrett K, Barman S, Yuan J, Brooks H. Ganong's review of medical physiology. 26th ed. New York, N.Y. McGraw-Hill Education LLC; 2019.
- Stan Zdrowia Ludności Polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny; 2006. Dostępny w internecie https://stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf. Dostęp 24.06.2021.
- Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r. Główny Urząd Statystyczny; 2011. Dostępny w internecie <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-6,5.html?contrast=default>. Dostęp 24.06.2021.
- Stan Zdrowia Ludności Polski w 2014 r.: Główny Urząd Statystyczny; 2016. Dostępny w internecie <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-6,6.html>. Dostęp 24.06.2021.
- Ershow AG, Skeaff SA, Merkel JM, Pehrsson PR. Development of Databases on Iodine in Foods and Dietary Supplements. *Nutrients* 2018; 10(1): 100.
- Choudhry H, Nasrullah M. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption. *Food Science & Nutrition* 2018; 6(6): 1341-1351.
- Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nature reviews Endocrinology* 2014; 10(3): 136-142.
- Flachowsky G, Franke K, Meyer U, Leiterer M, Schöne F. Influencing factors on iodine content of cow milk. *Eur J Nutr*. 2014; 53(2): 351-365.
- Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1446(1): 44-65.
- Zarządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 24 lipca 1996 r. w sprawie zakazu produkcji i wprowadzania do obrotu w celach spożywczych niektórych rodzajów soli., M.P. 1996 nr 48 poz. 462 (1996).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie substancji wzbogacających dodawanych do żywności, Dz.U. 2010 nr 174 poz. 1184 (2010).
- Sant'Ana Leone de Souza L, de Oliveira Campos R, Dos Santos Alves V, Cerqueira TLO, da Silva TM, Teixeira LSG, et al. Hypertension and Salt-Restrictive Diet Promotes Low Urinary Iodine Concentration in High-Risk Pregnant Women: Results from a Cross-Sectional Study Conducted After Salt Iodination Reduction in Brazil. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 197(2): 445-453.
- Stuss M, Michalska-Kasieczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynologia Polska* 2017; 68(4): 440-465.
- Gheorghiu ML, Badiu C. Selenium involvement in mitochondrial function in thyroid disorders. *Hormones (Athens, Greece)* 2020; 19(1):25-30.
- Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 2019; 78(1): 34-44.
- Karbownik-Lewińska Elżbieta. Choroby tarczycy a ciąża. Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2018.
- Victor W, Rodwell DAB, Botham KM, Kennelly PJ, Weil AP, Murray RK. Harper's Illustrated Biochemistry. 28th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2009.
- Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev*. 2016; 37(1): 2-36.
- Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 201311(10).
- Jarosz M, Wierzejska R, Rychlik E, et.al. Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, 2020. Dostępny w internecie https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/12/Normy_zywienia_2020web-1.pdf. Dostęp 24.06.2021.
- Korta P, Pocheć E. Glycosylation of thyroid-stimulating hormone receptor [Glikozylacja receptora hormonu tyreotropowego]. *Endokrynologia Polska* 2019; 70(1): 86-100.
- Łacka K. Choroby tarczycy: rozpoznawanie i leczenie. Springer PWN, 1997
- Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Płaszczkiewicz-Jankowska E. Diagnostyka i leczenie chorób tarczycy u kobiet w ciąży według wytycznych American Thyroid Association 2017. *Med Prakt*. 2017; 12: 48-59.
- Gietka-Czernel M. Postępy w laboratoryjnej diagnostyce czynności tarczycy. *Postępy Nauk Medycznych* 2008;2/2008:83-91.
- Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, Bednarczyk T, Buziak-Bereza M, Dumnicka P, et al. Reference Values for TSH and Free Thyroid Hormones in Healthy Pregnant Women in Poland: A Prospective, Multicenter Study. *European Thyroid Journal* 2017; 6(2): 82-88.
- M Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(10): 610-622.
- Delitala Alessandro P, Capobianco G, Cherchi P L, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 299: 2.
- Chen D, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2019; 29(2): 278-289.
- Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M, et al. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 103(8): 2967-2979.
- Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *European Thyroid Journal* 2015; 4(1): 26-35.
- Dhillon-Smith RK, Coomarasamy A. TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020 Jul 1; 34(4): 101433.
- Halczuk KM, Boguszewska K, Urbaniak SK, Szewczuk M, Karwowski BT. 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a Cause of Auto-immune Thyroid Diseases (AITD) During Pregnancy? *Yale J Biol Med*. 2020; 93(4): 501-515.
- Niewold TB, Mehta-Lee S. When pregnancy tames the wolf. *J Exp Med*. 2019;216(5):1012-3.
- Naji Rad S, Deluxe L. Postpartum Thyroiditis. 2021 Jun 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021]. Dostępny w internecie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491578/>. Dostęp: 04.08.2021.