



Submitted: 28.05.2022  
Accepted: 30.05.2022  
Early publication date: 16.08.2022

Endokrynologia Polska  
DOI: 10.5603/EPa2022.0069  
ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306  
Volume/Tom 73; Number/Numer 4/2022

# Thyroid diseases and fertility disorders — Guidelines of the Polish Society of Endocrinology

Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1\*</sup>, Małgorzata Gietka-Czerneł<sup>2\*</sup>, Małgorzata Trofimiuk-Müldner<sup>1</sup>,  
Wojciech Zgliczyński<sup>2</sup>, Marek Ruchała<sup>3</sup>, Andrzej Lewiński<sup>4, 5</sup>, Tomasz Bednarczyk<sup>6</sup>, Anelli Syrenicz<sup>7</sup>,  
Beata Kos-Kudła<sup>8</sup>, Barbara Jarzab<sup>9</sup>, Ewelina Szczepanek-Parulska<sup>3</sup>, Jolanta Krajewska<sup>9</sup>,  
Elżbieta Andrysiak-Mamos<sup>7</sup>, Arkadiusz Zygmunt<sup>4</sup>, Małgorzata Karbownik-Lewińska<sup>5, 10</sup>

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Chair and Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz, Poland

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Metabolic and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

<sup>8</sup>Division of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Chair of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Poland

<sup>9</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>10</sup>Department of Oncological Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

\*These authors contributed equally to the development of these guidelines

## Abstract

Thyroid hormones influence female fertility, directly stimulating oocyte maturation and regulating prolactin and sex hormone binding globulin (SHBG) concentrations. Hyperthyroidism affects 1–2%, overt hypothyroidism 0.3%, and subclinical hypothyroidism up to 15% of women of childbearing age. Approximately 10% of euthyroid women have elevated concentrations of anti-thyroid peroxidase antibodies (aTPO) and/or anti-thyroglobulin (aTg) antibodies. Hypothyroidism can cause menstrual and ovulation disorders, and impact fertility. Studies carried out to date have not conclusively demonstrated that subclinical hypothyroidism or elevated aTPO/aTg concentrations make it harder to conceive, but they do increase the risk of pregnancy loss. Subclinical hypothyroidism and elevated aTPO/aTg concentrations without thyroid disorders are more common in polycystic ovary syndrome, premature ovarian insufficiency, and idiopathic infertility. Fertility problems are therefore an indication for screening for thyroid diseases (in females as well as in some males). A thyroid disorder diagnosed in subfertile couples should be treated appropriately, especially before attempting assisted reproductive techniques. These recommendations are intended as a guide for the management of thyroid diseases associated with infertility. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (4): 645–679)

**Key words:** fertility; thyroid disorders; anti-thyroid antibodies; hypothyroidism; hyperthyroidism; assisted reproductive techniques

## Introduction

In 2021, the Polish Society of Endocrinology (PTE, *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*) published an updated version of the guidelines on the management of thyroid diseases in pregnancy [1]. Because the topic is extensive, issues related to fertility disorders versus thyroid disease were not included; the Society made the decision to address them in a separate document. A recommendation grading system was based on the system presented in the 2021 PTE guidelines [1, 2].

Grading system classification:

1 — a strong recommendation, associated with the phrase “recommended”

2 — a weak recommendation, associated with the phrase “suggested” or “advised”.

Strength of evidence classification:

— ●●●● — high-quality evidence (based on randomised clinical trials or unambiguous retrospective clinical studies directly relevant to the content of the recommendation);

— ●●●○ — moderate-quality evidence (based on trials with methodological flaws according to EBM, which come to imprecise or indirect conclusions);

— ●●○○ — low-quality evidence (based on case reports or observational studies);

— ●○○○ — very low-quality evidence (no direct data documenting the Polish situation; statement



Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Medical College, Jakubowskiego 2 St., 30–688 Krakow, Poland, tel: +48 12 400 23 00, fax: +48 12 400 23 37; e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

based on consensus obtained during discussion by Polish experts).

Infertility is defined as the inability to conceive within 12 months of having regular unprotected sexual intercourse, and it affects 8–12.5% of couples of reproductive age [3]. It is estimated that 35% of infertility cases are attributed to the female factor, 30% to the male factor, and 20% to both factors simultaneously, while in 15% of cases, infertility is idiopathic [4]. Thyroid diseases are quite common in women of reproductive age: autoimmune thyroid disorder (AITD) affects about 10%, hypothyroidism 2–3%, and hyperthyroidism 1–2% of this population [5]. Similar epidemiological data were reported in two recently published studies:

- in a meta-analysis evaluating 47,045 previously untreated pregnant women with a mean age of 29 years, subclinical hypothyroidism was found in 3.1%, subclinical hyperthyroidism in 1.2%, overt thyrotoxicosis in 0.7%, positive anti-thyroid peroxidase (aTPO) antibodies in 7.5%, and positive anti-thyroglobulin (aTg) antibodies in 5.8% of the subjects [6];
- in a study comprising a group of 19,213 previously undiagnosed women aged 16–41 years with a history of pregnancy loss or fertility problems, overt hypothyroidism was diagnosed in 0.2%, subclinical hypothyroidism in 2.4%, overt hyperthyroidism in 0.3%, and elevated aTPO concentrations were present in 9.5% of the subjects [7].

Other published data indicate that subclinical hypothyroidism may affect up to 15% of women of reproductive age in some populations [8–10].

Thyroid hormones (THs) have an impact on the female reproductive system through several mechanisms:

- directly affecting the ovary and endometrium during the luteal phase as well as the trophoblast and placenta via the TH receptors (TRs): TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, and TR $\beta$ 1. In the ovary, THs in synergy with FSH stimulate granulosa cell proliferation, inhibiting their apoptosis, increase the expression of luteinizing hormone (LH) receptors and stimulate progesterone production. In the endometrium during the luteal phase, THs affect local cytokine production, angiogenesis, and the activity of local macrophages and natural killers (NKs), promoting embryo implantation, development of the trophoblast, and then the placenta [11, 12];
- by regulating the secretion of prolactin (Prl) and probably kisspeptin, which, in turn, affect pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion and hypothalamic–pituitary–gonadal axis function;
- by stimulating the synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), which affects the concentration and metabolism of oestrogens and androgens.

Additionally, THs influence male gonadal function and thus male reproduction. The presence of THs receptors has been confirmed in Sertoli and Leydig cells. THs inhibit proliferation and stimulate differentiation of Sertoli cells, thus determining the number of Sertoli cells at puberty, final testicular volume, and the number of spermatozoa in the semen. In addition, triiodothyronine (T3) increases androgen receptor activity, decreases oestrogen receptor activity, and inhibits aromatase activity by blocking the conversion of testosterone to 17 $\beta$ -oestradiol [13]. T3 exerts a direct effect on Leydig cells (by regulating steroidogenesis), and an indirect effect by affecting Sertoli cells. Thyroxine (T4) *in vitro* also exerts a direct effect on sperm motility [14]. THs affect the bioavailability of sex hormones by stimulating SHBG synthesis by hepatocytes, increasing SHBG blood concentrations, and inhibiting the production of androgen-binding protein (ABP) by Sertoli cells (animal models) [15, 16].

## Hypothyroidism and fertility

Hypothyroidism may cause ovulatory disorders associated with insufficient direct stimulation of oocyte maturation by THs inside the ovaries, hyperprolactinaemia, impaired pulsatile GnRH secretion, and decreased SHBG concentrations leading to lower total oestradiol and testosterone concentrations, increased free fraction of sex hormones, and decreased androstenedione and oestrone metabolism [17].

In the contemporary literature, there are no data concerning the effect of overt hypothyroidism on female fertility, probably because this disorder is quite rare. Data from infertility clinics indicate that the frequency of overt hypothyroidism among subfertile women is 0.2–0.4%, which is the same as in the general population [7, 18].

It has been reported that menstrual disturbances are more frequent in women with overt hypothyroidism compared to healthy women: 23–68% *vs.* 8–12%, mainly in the form of oligomenorrhoea and hypermenorrhoea [4, 19].

In a cross-sectional retrospective study, Lincoln et al. assessed the frequency of hypothyroidism in a group of 704 subfertile women without signs and symptoms of hypothyroidism and found elevated TSH concentrations in 16 of them (2.3%) [20]. In this subgroup, 68% of the subjects showed ovulatory disturbances, and 64% of them became pregnant after starting L-thyroxine treatment. In a Finnish retrospective study comprising 335 women with infertility, screening for hypothyroidism was performed, and elevated TSH concentrations in the range 5.7–32 mIU/L were revealed in 12 of the subjects (4%) [21]. Oligomenorrhoea or amenorrhoea were

present in 67% of hypothyroid women *vs.* 34% of all infertile women studied ( $p < 0.05$ ).

Spontaneous conception in women with overt hypothyroidism is possible, as shown by Abalovich et al. [22], but there is a high risk of miscarriage. The authors retrospectively evaluated the course of 150 pregnancies in 114 women with hypothyroidism and found that 51 of them (34%) had become pregnant while in uncontrolled hypothyroidism, of whom 16 had been diagnosed with overt hypothyroidism. Due to inadequate substitution treatment, 60% of the women with overt hypothyroidism miscarried and 20% delivered preterm. These complications occurred, respectively, in 71.4% and 7.2% of the analysed women with subclinical hypothyroidism.

In recent years, there have been several publications on the impact of subclinical hypothyroidism on female fertility (Tab. 1). Many of these reports were retrospective, included a selected group of women with infertility, and differed in the range of mean age of the subjects (from 28.5 to 35 years), the criteria for diagnosis of subclinical hypothyroidism, and the aTPO status. In some studies, including 2 studies that did not determine whether hypothyroidism was overt or subclinical [20, 21], hypothyroidism was as common among subfertile women as in the general population (2.3–4% of women), and in a study by Poppe et al., its frequency was even lower (0.9%) [23]. In a retrospective Danish study comprising 9528 women previously untreated for thyroid disease, it was found that subclinical hypothyroidism reduced fertility. A negative correlation was observed between TSH concentrations and elevated aTPO concentrations and the number of children born, as well as older age at first child, compared to euthyroid women, and a higher risk of not having children [24]. However, a major limitation of the study is that the consequences of subclinical hypothyroidism detected in postmenopausal women were related to the reproductive period. In the only prospective study on fertile women, rather than a selected group of women with fertility problems, during a 6-month observation, the pregnancy rates in the group with  $TSH \geq 2.5$  mIU/L and  $TSH < 2.5$  mIU/L were the same: 68% and 64%, respectively [25]. The study, which was a part of the *Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction* (EAGeR) project, is important because of its prospective and multicentre nature and the large size of the study group, comprising 1193 women. The results suggest that a lower TSH cut-off value of 2.5 mIU/L in women trying to become pregnant is not justified.

However, other studies have indicated a higher prevalence of subclinical hypothyroidism in women with infertility than in the general population: 6.7–13.9%, and its more frequent co-occurrence with

specific causes of infertility: in ovulation disturbances, subclinical hypothyroidism was observed in 15–46% of the subjects; in idiopathic infertility, 20%; tubal factor infertility, 18%; and in premature ovarian insufficiency, 40% [26, 27]. Poppe et al. showed that the association of subclinical hypothyroidism with a specific cause of infertility concerned only the women with coexisting elevated aTPO concentrations [23]. The same authors found that the mean TSH concentration in the group of subfertile women was slightly but significantly higher than in the control group (1.3 mIU/L *vs.* 1.1 mIU/L;  $p = 0.006$ ), especially in women with ovulation disturbances (1.5 mIU/L *vs.* 1.1 mIU/L ( $p < 0.05$ )). Similarly, in the study by Orouji Jokar et al., euthyroid women with idiopathic infertility had higher TSH concentrations than the control group [28]. Two studies on subfertile women assessed the relationship between the presence of subclinical hypothyroidism and diminished ovarian reserve [29, 30], but this was confirmed only in a group of women with genetically determined low ovarian reserve, mainly with Turner syndrome [29]. A second study noted the association between low free triiodothyronine (FT3) concentrations and low antral follicle count [30].

Case-control and cross-sectional studies do not clearly establish a cause-and-effect relationship between subclinical hypothyroidism and fertility problems. Only two prospective studies evaluated the effect of L-thyroxine treatment on reproductive function in women with impaired fertility and coexisting subclinical hypothyroidism. Yoshioka et al. observed 69 subfertile women with subclinical hypothyroidism and TSH concentrations  $> 3.0$  mIU/L treated with L-thyroxine for a mean period of 3.3 years (0.6–6 years) [31]. The therapy aimed at achieving TSH concentrations  $< 3.0$  mIU/L before pregnancy and  $< 2.5$  mIU/L during pregnancy. In 58/69 (84%) of the treated women, pregnancy was achieved, of which 21 naturally and 37 by assisted reproduction techniques; 17 (29%) of the women who became pregnant subsequently had a miscarriage. The presence of aTPO or aTg was found in 42% of subjects, with equal frequency in the group of women who became pregnant and those who did not [31]. Verma et al. administered L-thyroxine to 94 subfertile women with hypothyroidism, among whom, based on unclear criteria, 59 (63%) were diagnosed with subclinical (TSH 4–6 mIU/L) and 35 (37%) with the overt hypothyroidism (TSH  $> 6.0$  mIU/L) [32]. Subjects with tubal factor infertility, endometriosis, and pelvic inflammatory diseases were excluded from the study. The dose of L-thyroxine, depending on TSH concentrations, was 25–150  $\mu\text{g/day}$ . 76.6% of the treated patients became pregnant between 6 weeks and 1 year after the start of treatment. The authors of the abovementioned work

Table 1. The effect of subclinical hypothyroidism on the fertility of women trying to become pregnant in a natural manner

First author, study year	Type of study	Number and age of subjects	Criteria for diagnosing SH	Results and comments
Poppe et al., 2002 [18]	Prospective case-control	438 infertile women Control group: 100 healthy fertile women Mean age: 32 years	TSH > 4.2 mIU/L FT4 — N (9.3–18.0 ng/L)	The median TSH in the infertile women group was higher than in the control group: 1.3 vs. 1.1 mIU/L ( $p = 0.005$ ) Elevated TSH concentrations were found in 0.9% of infertile women Infertile women with aTPO(+) had elevated TSH concentrations more frequently than infertile aTPO(–) women: 8% vs. 0% ( $p = 0.005$ ), including ovarian factor infertility: 18% vs. 0% ( $p = 0.03$ ), ovulation disturbances: 2% vs. 0% ( $p = 0.02$ ), in II: 20% vs. 0% ( $p = 0.06$ ) <b>Conclusions:</b> elevated aTPO concentrations and SH are more common among infertile women
Abalovich et al., 2007 [26]	Retrospective case-control	244 infertile women Control group: 155 healthy fertile women Mean age: 30.8 years	Subclinical grade I hypothyroidism: TSH at baseline 2–4.22 mIU/L and TSH after stimulation with 200 µg TRH > 26.6 mIU/L Subclinical grade II hypothyroidism: TSH at baseline > 4.22 mIU/L	The frequency of SH in the infertile women group was higher than in the control group: 13.9% vs. 3.9% ( $p < 0.002$ ) Among infertile women with premature ovarian insufficiency, fallopian tube disease, and ovulation disturbances, the frequency of SH was, respectively, 40.0%, 18.2%, and 15.4% (relative to the control group, respectively: $p < 0.0001$ ; $p < 0.002$ ; $p < 0.003$ ) The frequency of aTPO(+) in the study and control groups was the same, 26.6% vs. 14.5% The pregnancy success rate was 44% of 34 women with SH in whom L-thyroxine treatment was initiated <b>Conclusions:</b> the prevalence of SH is higher among infertile women; aTPO has no effect on fertility
Lee et al., 2014 [27]	Prospective	39 infertile women with ovulation disturbances Control group: 27 women from infertile couples with a male infertility factor Mean age: 35 years	Baseline TSH in the range 2.5–5.0 mIU/L and rise in TSH concentration after stimulation with 400 µg TRH in 20' or 40' > 30 mIU/L FT4 — N	Frequency of SH among infertile women with ovulation disturbances was higher than in the control group: 46.2% vs. 7.4% ( $p = 0.001$ ) Mean TSH concentrations at baseline and after TRH administration were higher in infertile women with ovulatory disturbances compared to controls, respectively: baseline — $4.3 \pm 8.8$ mIU/L vs. 3.5 mIU/L ( $p = 0.001$ ); 20' of stimulation — $33.3 \pm 14.1$ mIU/L vs. 19.1 ± 7.5 mIU/L ( $p = 0.001$ ); 40' of stimulation — $33.08 \pm 13.6$ mIU/L vs. $20.2 \pm 8.6$ mIU/L ( $p = 0.001$ ) <b>Conclusions:</b> frequency of SH is higher in infertile women with ovulation disturbances
Feldtusen et al., 2015 [24]	Retrospective cross-sectional	758 women with SH Control group: 8770 euthyroid women Mean age: 56.3 years	TSH > 3.7 mIU/L FT4 — N (10.0–24.0 pmol/L)	SH was diagnosed in 6.7% of all women studied Retrospectively, the fertility of women with SH was assessed through questionnaires and compared with the control group, finding: <ul style="list-style-type: none"> <li>• older age at delivery of first child (<math>p = 0.02</math>)</li> <li>• negative correlation between TSH and aTPO concentrations and the number of pregnancies and children born</li> <li>• higher risk of no pregnancy and having no children</li> </ul> <b>Conclusions:</b> SH is associated with compromised female fertility <b>Comments:</b> this conclusion refers to SH detected in the postmenopausal/peri-menopausal age, while the thyroid functional status in the procreative period of the studied women was unknown. Women with a history of thyroid disease and treatment were excluded from the observation



Table 1. The effect of subclinical hypothyroidism on the fertility of women trying to become pregnant in a natural manner

First author, study year	Type of study	Number and age of subjects	Criteria for diagnosing SH	Results and comments
Polyzos et al., 2015 [29]	Retrospective cross-sectional	5000 female patients of the centre for reproductive medicine, including 3720 infertile women Mean age: 32 years	TSH > 4.2 mIU/L FT4 — N (9.3–17.0 ng/L)	Based on AMH concentrations, 3 categories of OvR were distinguished: low, normal, and high There were no differences in TSH and FT4 concentrations and in the occurrence of OH and SH between the 3 studied OvR categories: 4.1% in low, 4.6% in normal, and 3.8% in high (p = 0.645). In the subgroup of infertile women, similar results were obtained The frequency of OH and SH did not differ according to the causes of infertility and altogether involved 4% of cases of II, 3.3% of endometriosis, 3.5% of ovulatory disturbances, and 1.9% of tubal factor infertility. Only in the subgroup of women with genetically determined low OvR (Turner syndrome, <i>FMR1</i> gene permutation, other karyotype abnormalities) hypothyroidism occurred more frequent <b>Conclusions:</b> Hypothyroidism did not influence the occurrence of low OR except in cases of genetically determined low OvR. The inclusion of women with karyotype abnormalities in the study affected the frequency of hypothyroidism observed
Plowden et al., 2016 [25]	Prospective cross-sectional	1,193 fertile women with a history of 1–2 episodes of pregnancy loss, including 303 with SH Mean age: 28.5 years	TSH ≥ 2.5 mIU/L FT4 — N (0.7–1.85 ng/L)	During the observation of 6 monthly cycles, the pregnancy success rates in the group of women with TSH ≥ 2.5 mIU/L and the group of women with TSH < 2.5 mIU/L did not differ: 67.7% vs. 64% (p = 0.25) Women with SH were more likely than women in the control group to have no children: 52% vs. 44% (p = 0.01) <b>Comments:</b> the authors' conclusions refer to the specifically defined SH: in this group, TSH was 3.6 ± 1.5 mIU/L (mean ± SD)
Orouji et al., 2018 [28]	Retrospective cross-sectional	187 women with II (mean age: 31.5 years) Control group: 52 women not having children from couples with male factor infertility	Women with a normal TSH concentration defined as ≤ 5 mIU/L were included in the study FT4 was not determined	Women with II had higher TSH concentrations (median, interquartile range) than the control group: 1.95 mIU/L (1.54–2.61 mIU/L) vs. 1.66 mIU/L (1.25–2.17 mIU/L) (p = 0.003) Women with II were twice as likely to have TSH concentrations ≥ 2.5 mIU/L than control women: 26.9% vs. 13.5% (p < 0.05) PrI concentrations did not differ between groups <b>Conclusions:</b> women with II have higher TSH concentrations in the normal range compared to controls <b>Comment:</b> the study comprised women with normal TSH and not SH. Women with II were older than the control group, and aTPO was determined in only 19/239 subjects
Korevaar et al., 2018 [30]	Prospective cross-sectional	436 infertile women Mean age: 35 years	TSH > 4 mIU/L FT4 — N	OvR was assessed by AFC and FSH concentrations on day 3 of the cycle There was no correlation between TSH, free and total HT concentrations, and AFC. Among infertile women with low OvR or idiopathic infertility, lower FT3 concentrations were associated with lower AFC

AFC — antral follicle count; AMH — anti-Müllerian hormone; aTPO — anti-thyroid peroxidase antibodies; aTPO(–) — normal aTPO concentration; FMR1 — Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1; II — idiopathic infertility; OH — overt hypothyroidism; OvR — ovarian reserve; N — within the reference range; PrI — prolactin; SD — standard deviation; SH — subclinical hypothyroidism; THs — thyroid hormones

concluded that L-thyroxine treatment might increase the chances of pregnancy in subfertile women with subclinical hypothyroidism. However, the lack of a control group not treated with THs makes it impossible to formulate this conclusion unequivocally.

To date, the benefits of screening for hypothyroidism in males treated for fertility disorders have not been clearly confirmed. A study comprising 172 patients with male infertility found no relationship between THs and semen parameters [33]. An earlier study by Poppe et al. showed no difference in the frequency of thyroid dysfunction and elevated anti-thyroid antibodies in groups of men with normal and abnormal semen parameters [34]. However, a study published in 2021 observed a higher prevalence of elevated aTPO concentrations in patients with abnormal semen parameters compared to a control group of men from couples with a non-male infertility factor (men with confirmed normozoospermia) [35]. In patients with abnormal semen parameters (except in cases of non-obstructive azoospermia), TSH concentrations were higher than in the control group [35]. In a Pakistani study, the authors reported a higher prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with abnormal semen parameters [36]. In the aforementioned studies, one must note the relatively small size of the study groups, which makes inference difficult [35].

### Subclinical hypothyroidism and fertility of couples trying to conceive using ARTs

Assisted reproductive techniques (ARTs) in the initial phase involve controlled ovulation stimulation with clomiphene citrate, gonadotropins or GnRH analogues, followed by hCG administration to mature oocytes. At that time, there is a rapid increase in oestradiol concentrations comparable to advanced pregnancy, which increases thyroxine-binding globulin (TBG) concentrations and can reduce free THs concentrations and, consequently, further increase TSH concentrations. The risk of developing or exacerbating subclinical hypothyroidism is higher in women with positive aTPO and in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [37, 38].

Most currently published studies evaluating ART results according to TSH concentrations show no difference in pregnancy and live birth rates between women with TSH < 2.5 mIU/L and TSH in the range of 2.5–5.0 mIU/L. Although in a retrospective study comprising 164 women undergoing ART, Fumerala et al. found a lower pregnancy rate in women with TSH > 2.5 mIU/L compared to women with TSH ≤ 2.5 mIU/L: 8.9% vs. 22.3%, respectively,  $p = 0.045$ ; the results of subsequent works do not support this finding [39].

Reh et al. retrospectively analysed 1055 women who underwent *in vitro* fertilisation (IVF), and assessed outcomes according to TSH cut-off values: 2.5 mIU/L and 4.5 mIU/L [40]. Comparing the study groups with TSH ≥ 2.5 mIU/L vs. TSH < 2.5 mIU/L, the authors found no statistically significant differences in the percentages of clinical pregnancy rates (52% vs. 47%), live births (39% vs. 34%), or pregnancy losses (12.5% vs. 13%). Similarly, for subjects with TSH ≥ 4.5 mIU/L vs. < 4.5 mIU/L, there were no significant differences in the rates of clinical pregnancies (54% vs. 48%), live births (43% vs. 34%), and pregnancy losses (9% vs. 13%). Among subjects with TSH > 4.5 mIU/L, the mean TSH concentration was 5.1 mIU/L (TSH concentration range: 4.4–6.7 mIU/L). The above observations were confirmed by Chinese authors in 627 women undergoing an IVF procedure: in the groups with TSH > 4.5 mIU/L and ≤ 4.5 mIU/L, similar rates of clinical pregnancies, live births, and miscarriages were observed [41].

Unuane et al. retrospectively evaluated the percentage of live births among 2406 women, including 333 with elevated aTPO concentrations, undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) [42]. The authors did not observe differences between women with TSH < 2.5 mIU/L and TSH < 5 mIU/L, also after adjusting for aTPO concentrations [42]. Green et al. tried to ascertain the optimal TSH concentration in the range between 0.5 and 2.5 mIU/L, for the best outcomes of the IVF procedure [43]. They tested TSH on day 8 after embryo transfer and analysed TSH concentrations in 0.5 mIU/L increments; however, they found no differences in implantation or miscarriage rates.

Repelaer Van Driel-Delprat et al. conducted a retrospective study among 990 women undergoing an intrauterine insemination (IUI) procedure, to determine whether TSH concentrations in the lower and upper quartile affect the obtained results [44]. They observed no differences in the clinical pregnancy success rates between TSH in the highest quartile (2.35–4.5 mIU/L) versus the 3 lower quartiles (0.3–1.21 mIU/L; 1.22–1.75 mIU/L; 1.76–2.34 mIU/L), respectively: 38.6% vs. 38.6% vs. 33.8% vs. 32.5% ( $p = 0.376$ ). They reported no differences in miscarriages and live birth rates. Similar results were obtained by Tuncay et al., who evaluated the results of IUI in 302 women according to TSH concentrations: they found no statistically significant differences between the group with TSH 0.38–2.49 mIU/L and the group with TSH 2.5–4.99 mIU/L in the clinical pregnancy rates, miscarriages, and live births, as well as in the condition of the newborns: birth weight and need for neonatal intensive care unit stay [45].

The results of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism before IVF/ICSI

were summarised in a meta-analysis of 3 prospective randomised studies by Velkeniers et al. in 2013. In two of the analysed studies, the criterion for the diagnosis of subclinical hypothyroidism was a TSH concentration  $> 4.0$  mIU/L and  $> 4.5$  mIU/L, and in one, TSH was within the reference range of  $0.27$ – $4.2$  mIU/L, and they differed in the aTPO status [46]. The treatment strategy in the analysed studies also varied: a fixed dose of L-thyroxine  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  body weight (b.w.)/day;  $50$ – $100 \mu\text{g}/\text{day}$  and  $50 \mu\text{g}/\text{day}$  before ART, subsequent dose modification to achieve TSH  $< 2.5$  mIU/L. A meta-analysis showed that L-thyroxine treatment had no effect on the clinical pregnancy rate (relative risk [RR] of 1.75; 95% CI: 0.90–3.38;  $p = 0.098$  but resulted in a higher number of live births (RR of 2.76; 95% CI: 1.20–6.44;  $p = 0.018$ ) and fewer miscarriages (RR of 0.45; 95% CI: 0.24–0.82;  $p = 0.010$ ).

In a recently published prospective cohort study, Cai et al. evaluated the results of L-thyroxine treatment in 270 women with TSH  $> 4.2$  mIU/L undergoing an IVF procedure [47]. The treatment aimed to achieve TSH within the laboratory normal range of  $0.2$ – $4.2$  mIU/L. There were no differences in the clinical pregnancy rates, miscarriages, and live births between the treated groups with achieved TSH  $0.2$ – $2.5$  mIU/L and TSH  $2.5$ – $4.2$  mIU/L [respectively: 47.4% vs. 38.7% ( $p = 0.436$ ); 7.4% vs. 16.7% ( $p = 0.379$ ); 43.9% vs. 32.3% ( $p = 0.288$ )]. The authors concluded that achieving TSH  $< 2.5$  mIU/L before ARTs does not result in a higher proportion of pregnancy success rates. However, it should be noted that, although there was no statistical relationship, achieving lower TSH values during treatment reduced the risk of miscarriage and increased the number of live births.

According to a systematic review published under the auspices of the Cochrane Library in 2019, which assessed the effect exerted by L-thyroxine treatment in euthyroid women with fertility problems undergoing ART, with coexisting subclinical hypothyroidism or AITD, on live birth rates, clinical pregnancy success, and miscarriage rates, the low quality of the available evidence did not allow for firm conclusions on the beneficial effects of such treatment [48].

The effect of subclinical hypothyroidism in men on IVF/ICSI using their sperm is even less well understood. In 2021, the results of a retrospective study comprising a total of 2511 couples treated for infertility, among which 229 men were diagnosed with subclinical hypothyroidism, were published. There were no differences in the semen quality or sperm DNA fragmentation index between males with subclinical hypothyroidism and euthyroid individuals. However, among couples in which the man suffered from subclinical hypothyroidism, significantly lower

clinical pregnancy and embryo implantation rates were observed. When stratified by age, this effect was found only in the case of males aged 35 years or older [49]. There are no available studies evaluating the effect of L-thyroxine treatment of males from infertile couples on the outcome of ARTs.

## Anti-thyroid antibodies and fertility

Quite a different area of study is the effect of elevated aTPO and aTg concentrations on fertility in euthyroid women. A possible direct effect of anti-thyroid antibodies on the ovary has been considered: a study in a small group of 17 subfertile women found aTPO and aTg in the follicular fluid, where their concentrations correlated positively with aTPO and aTg concentrations in the blood [50]. The endometrium during the luteal phase and the placenta are also potential sites of negative effects of aTPO since the expression of thyroid peroxidase at the gene and protein level was found in these tissues [51]. Cross-reactivity between aTPO and hCG in accessing the hCG receptor within the zona pellucida was also observed [37, 52]. Other factors potentially negatively affecting the fertility of women with AITD are their older age, higher TSH concentrations compared to healthy women, and the possible co-occurrence of other autoantibodies, e.g. antibodies to ovarian antigens (autoimmune polyglandular syndromes) [53].

Most of the studies have evaluated the effect of aTPO or aTPO/aTg on female fertility and pregnancy complications (Tab. 2), whereas the pathogenic role of the isolated presence of aTg remains unclear and requires further investigation. In addition to the previously mentioned presence of aTg in the follicular fluid in infertile women with AITD, it has been shown that these antibodies can interfere with the thyroid response to hCG stimulation [54], similarly to aTPO [54, 55].

The frequency of anti-thyroid antibodies among women with infertility reaches 18% and appears to be higher than in the general population of women of reproductive age (approximately 10%) [18, 23]. Nineteen per cent of euthyroid women with positive anti-thyroid antibodies in the periconception period develop subclinical hypothyroidism during pregnancy [56]. The presence of antibodies increases the risk of spontaneous pregnancy loss by about 3 to 4 times, and recurrent pregnancy loss and preterm birth by about 2 times [57, 58]. Approximately 50% of women with positive anti-thyroid antibodies in early pregnancy develop postpartum thyroiditis [59, 60].

In a meta-analysis published in 2011, including 4 case-control studies comprising 334 women with positive aTPO/aTg and 1679 women in the control group,

Table 2. The effect of anti-thyroid peroxidase (aTPO) and anti-thyroglobulin (aTg) antibodies on fertility in euthyroid women trying to become pregnant in a natural manner

First author, publication year	Type of study	Number of subjects and age	Type of anti-thyroid antibody	Results and comment
Poppe et al., 2002 [18]	Prospective case-control	438 infertile women Control group: 100 healthy fertile women Mean age 32 years	aTPO, elevated concentration > 100 kU/L	The frequency of aTPO(+) in infertile women was higher than in the control group: 18% vs. 8% (p = 0.024) Further analysis found that only one cause of infertility, endometriosis, was associated with a greater frequency of positive aTPO: 29% vs. 8% (p = 0.016). Other causes of infertility: tubal factor and ovulation disturbances, respectively: 18% and 16%, p = NS Subjects with aTPO(+) were more likely to have elevated (8%, p < 0.05) or decreased TSH (8%, p < 0.05) Mean TSH concentrations in infertile women and control group: 1.3 vs. 1.1 mIU/L (p = 0.006) <b>Conclusions:</b> aTPO(+) was more frequent in the group of infertile women, mainly those with endometriosis. Infertile women with aTPO(+) had higher TSH concentrations than infertile women with aTPO(-)
Abalovich et al., 2007 [22]	Retrospective case-control	244 infertile women Control group: 155 healthy fertile women Mean age 30.8 years	aTPO, elevated concentration > 35 IU/mL	The frequency of aTPO(+) in the infertile women group and the control group did not differ: 26.6% vs. 14.5% (p = NS) aTPO(+) was more frequent only in infertile women with premature ovarian insufficiency: 60% (p < 0.05). Frequently, but without statistical significance, it accompanied endometriosis (25%) and tubal factor infertility (27%) <b>Conclusions:</b> aTPO(+) was more frequently observed in infertile women with premature ovarian insufficiency
Van den Boogaard et al., 2011 [57]	Meta-analysis 4 case-control studies	334 aTPO/aTg(+) infertile and fertile women Control group: 1679 women aTPO/aTg(-)	aTPO/aTg: positive according to local laboratory criteria	In women with aTPO/aTg(+), it was more common than in women with aTPO/aTg(-) (OR of 1.5; 95% CI: 1.1–2.0)
Feldthusen et al., 2015 [24]	Retrospective cross-sectional	758 women with subclinical hypothyroidism Control group: 8770 euthyroid women Mean age 56.3 years	aTPO, elevated concentration > 60 IU/mL	Thyroid function and aTPO concentrations were assessed in peri/postmenopausal women. The concentration of aTPO was higher in hypothyroid women than in euthyroid women: 28 IU/mL vs. 19 IU/mL (p < 0.001) The fertility of women with subclinical hypothyroidism was retrospectively assessed through questionnaires and compared with the control group; a negative correlation was found between TSH and aTPO concentrations and the number of pregnancies and children born <b>Conclusions:</b> subclinical hypothyroidism and aTPO(+) are associated with reduced female fertility <b>Comment:</b> these conclusions refer to subclinical hypothyroidism and aTPO(+) detected at postmenopausal age, in the absence of data from the procreative period. In a group of women with a history of thyroid disease and treated hypothyroidism, no such relationship was found
Plowden et al., 2016 [25]	Prospective cross-sectional	1193 fertile women with a history of 1–2 episodes of pregnancy loss, including 303 with subclinical hypothyroidism Mean age 28.5 years	aTPO, elevated concentration ≥ 35 IU/mL aTg, elevated concentration ≥ 115 IU/mL	In the study group, 154 women (14.6%) had positive anti-thyroid antibodies. During the observation of 6 monthly cycles, a number of pregnancies in aTPO/aTg(+) women did not differ compared to aTPO/aTg(-) women: 114/154 (74%) vs. 650/900 (72.2%) (p = 0.64) TSH concentrations in women with positive antibodies were higher than in those with negative antibodies: mean 2.9 mIU/L vs. 1.9 mIU/L (p < 0.001) <b>Conclusions:</b> presence of aTPO/aTg(+) did not affect female fertility





Table 2. The effect of anti-thyroid peroxidase (aTPO) and anti-thyroglobulin (aTg) antibodies on fertility in euthyroid women trying to become pregnant in a natural manner

First author, publication year	Type of study	Number of subjects and age	Type of anti-thyroid antibody	Results and comment
Chen et al., 2017 [66]	Retrospective cross-sectional	1044 women with infertility Mean age 36 years	aTPO and aTg, elevated for both antibodies $\geq 60$ IU/mL	aTPO(+) was found in 14.1%, aTg(+) in 15.4%, and the presence of both antibodies simultaneously in 9.7%. The influence of antithyroid antibodies on OvR was evaluated. Based on AMH concentrations, 3 categories of OvR were distinguished: low, normal, and high. There were no differences in the occurrence of antithyroid antibodies between the 3 groups of OvR. After exclusion of women with iatrogenic and genetically determined low OvR, aTPO(+) was found to be more frequent in women with low OvR (22.7%) vs. normal OvR (14.0%) vs. high OvR (10.3%) ( $p = 0.012$ ). For aTg(+), such a correlation was not found: 21.8% vs. 15.0% vs. 14.2% ( $p = 0.144$ ). When evaluating the frequency of aTPO/aTg(+) according to the cause of infertility and OvR, aTPO(+) was more frequent in II and low OvR [28.6% vs. 15.7% vs. 9.5% ( $p = 0.020$ )] aTg(+) was more frequent in endometriosis and low OvR (45.5% vs. 9.6% vs. 14.3% ( $p = 0.013$ )). <b>Conclusions:</b> aTPO(+) was more frequent in infertile women with low OvR, especially with II and low OvR. aTg(+) was found more frequently in low OvR accompanied by endometriosis
Osuka et al., 2018 [67]	Retrospective	153 infertile women Mean age 36 years	aTPO, elevated concentration $> 16$ IU/mL aTg, elevated concentration $> 30$ IU/mL	aTPO(+) and/or aTg(+) were found in 17.6% of the subjects, including both types simultaneously in 7.8%, only aTPO(+) in 5.2%, only aTg(+) in 4.6%. There were no differences in AMH concentrations between the group with aTPO/aTg(+) and the group with aTPO/aTg(-). There was no correlation between aTPO, aTg and AMH concentrations. TSH concentration did not differ between women with aTPO/aTg(+) and aTPO/aTg(-). <b>Conclusions:</b> aTPO/aTg(+) did not affect AMH concentration in infertile women.
Korevaar et al., 2018 [30]	Prospective cross-sectional	436 infertile women Mean age 35 years	aTPO, elevated concentration $> 35$ IU/mL aTg, elevated concentration $> 115$ IU/mL	aTPO(+) was found in 10.6% and aTg(+) in 9.2% of women. The effect exerted by the presence of aTPO/aTg(+) on OvR, assessed by AFC and FSH concentration on cycle day 3, was investigated. aTg(+) was associated with higher AFC. In women with reduced OvR or II, aTPO(+) but not aTg(+) was associated with lower AFC ( $-2.3$ follicles; 95% CI: $-3.8$ to $-0.5$ ; $p = 0.01$ ). <b>Conclusions:</b> aTPO(+) was associated with lower AFC in women with reduced OvR or II
Romitti et al., 2018 [62]	Meta-analysis of 13 papers: 9 cross-sectional ones and 4 case-control ones	1210 women with PCOS Control group: 987 healthy women Age: 22–30 years	aTPO/aTg Positive results according to local laboratory criteria Diagnosis of AITD based on 2 out of 3 criteria: aTPO(+) and/or aTg(+), hypocholesterolemia, thyroid gland on ultrasound examination, elevated TSH concentrations	Frequency of AITD in PCOS greater than in controls: 26% vs. 9.7%. A significant association was found between PCOS and AITD: OR = 3.27; 95% CI: 2.32–4.63. After accounting for ethnic differences, the relationship was strongest among Asian women: Asian women: OR = 4.56; 95% CI: 2.47–8.43; European women: OR = 3.27; 95% CI: 2.07–5.15; South American women: OR = 1.86; 95% CI: 1.05–3.29. <b>Conclusions:</b> there is a clear association between PCOS and AITD

Table 2. The effect of anti-thyroid peroxidase (aTPO) and anti-thyroglobulin (aTg) antibodies on fertility in euthyroid women trying to become pregnant in a natural manner

First author, publication year	Type of study	Number of subjects and age	Type of anti-thyroid antibody	Results and comment
Dhillon-Smith et al., 2019 [69]	A multicentre prospective randomised double-blind	952 euthyroid women (TSH concentrations 0.44–3.6 mIU/L) with aTPO(+), following a history of miscarriage or fertility treatment Mean age 32.5 years	aTPO, positive results according to local laboratory criteria	Subjects were randomised to a group treated with L-thyroxine at a dose of 50 µg/day or to a placebo group Over a 12-month observation period, there were no differences in pregnancy rates between the L-thyroxine treated group and the placebo group: 56.6% vs. 58.3% (RR: 0.97; 95% CI: 0.88–1.07) <b>Conclusions:</b> L-thyroxine treatment of aTPO(+) women in euthyroidism does not affect fertility
Adamska et al., 2020 [64]	Prospective case-control	141 women with PCOS Control group: 88 healthy fertile women Mean age 25 years	aTPO, elevated concentration > 60 kU/L	PCOS and its 4 phenotypes were diagnosed according to the Rotterdam criteria. There was no difference in the prevalence of aTPO(+) between women with PCOS and the control group: 21.9% vs. 23.9% (p = 0.07), nor between individual PCOS phenotypes and the control group. The presence of aTPO(+) in women with PCOS was associated with lower AMH concentrations (r = -0.4; p = 0.02) <b>Conclusions:</b> the prevalence of aTPO(+) in PCOS and the control group did not differ. There is a suggestion that aTPO(+) in women with PCOS may influence lower OvR. It should be noted that the frequency of aTPO(+) in the control group was unusually high, which may have influenced the results

AFC — antral follicle count; AITD — autoimmune thyroid disease; AMH — anti-Müllerian hormone; aTg — anti-thyroglobulin antibodies; aTg(+) — elevated aTg concentration; aTg(-) — normal aTg concentration; aTPO — anti-thyroid peroxidase antibodies; aTPO(+) — elevated aTPO concentration; aTPO(-) — normal aTPO concentration; CI — confidence interval; IL — idiopathic infertility; NS — not significant; OR — odds ratio; PCOS — polycystic ovary syndrome; OvR — ovarian reserve; RR — relative risk

the authors found an association of aTPO-positivity with idiopathic infertility (OR of 1.5; 95% CI: 1.1–2.0) [57].

Elevated anti-thyroid antibody concentrations are more common in specific causes of infertility: polycystic ovary syndrome (PCOS) and idiopathic infertility, reaching approximately 25% [61]. In a 2018 meta-analysis of 13 cross-sectional and case-control studies published between 2004 and 2017 and evaluating a total of 1210 women with PCOS and 987 healthy women, Romitti et al. found a significant association between PCOS and AITD (OR of 3.27; 95% CI: 2.32–4.63) [62]. After considering ethnic differences, it was found to be strongest among women of Asian origin (OR of 4.56; 95% CI: 2.47–8.43). A likely reason for the co-occurrence of PCOS and AITD is polymorphism in the fibrillin gene, which regulates transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) activity, which in turn affects regulatory T cells (Treg). Reduced TGF $\beta$  and Treg activity promotes the development of autoimmune diseases. Another predisposing factor is the high oestrogen/progesterone ratio found in women with PCOS, increasing the risk of autoimmune diseases, and vitamin D deficiency [63]. A recently published study carried out by Polish authors did not confirm the association between PCOS and its different phenotypes and positive aTPO, but the results may have been influenced by the frequent occurrence of elevated aTPO concentrations in the control group (23.9% vs. 21.9% women with PCOS, p = 0.07) [64].

The relationship between AITD and endometriosis remains unclear: it has been demonstrated in earlier works, but the results of contemporary studies are inconclusive [23, 65]. Endometriosis may also be associated with immunological disorders, such as the presence of antibodies against endometrial antigens, a reduced number of NKs and the presence of complement deposition in the eutopic endometrium.

Contemporary studies indicate a potential association between high aTPO concentrations and low ovarian reserve (LOvR) assessed by anti-Müllerian hormone (AMH) concentrations or antral follicle count. Chinese authors noted an association between the presence of aTPO and idiopathic LOvR in a group of women with infertility, from which they excluded cases with iatrogenic and genetically determined LOvR (positive aTPO was found in 28.6% of women with low vs. 15.7% with normal vs. 9.5% with high ovarian reserve, p = 0.020) [66]. The authors also found a significantly higher prevalence of aTg in subfertile women with LOvR and endometriosis compared to subfertile women with normal and high ovarian reserve (respectively: 45.5% vs. 9.6%, vs. 14.3%, p = 0.013) [66]. Korevaar et al. observed an increased presence of positive aTPO and lower FT3 concentration in the cases of LOvR and idiopathic

infertility ( $p < 0.01$ ) but did not confirm such a relationship with respect to aTg [30]. Adamska et al. found that aTPO concentrations negatively correlated with AMH concentrations in women with PCOS ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.02$ ) [64]. In contrast, two studies by Belgian and Japanese authors in groups of 5000 and 153 subfertile women, respectively, found no association between elevated aTPO concentrations and LOvR [29, 67]. The European Society of Human Reproduction and Embryology recommends testing aTPO concentrations in women with premature ovarian insufficiency, defined as loss of ovarian function before the age of 40 years [68].

A recently published US study did not confirm that elevated aTPO/aTg concentrations reduce fertility in healthy women with 1–2 spontaneous pregnancy losses [25]. In the previously mentioned prospective cohort study within EAGeR, the fertility of 154 women with positive and 900 women with negative aTPO/aTg was compared: during the 6-month observation, 74.0% of women with elevated aTPO/aTg concentrations and 72.2% of women in the control group became pregnant ( $p = 0.64$ ) [25].

The only prospective randomised trial to date — *Thyroid Antibodies and Levothyroxine Trial* (TABLET) — conducted in euthyroid women with positive aTPO did not show that L-thyroxine treatment affected fertility [69]. This multicentre study included 952 women with elevated aTPO concentrations and a history of pregnancy loss or infertility. During the 12-month observation, conception was achieved in 56.6% of those treated with L-thyroxine *vs.* 58.3% receiving placebo (RR of 0.97; 95% CI: 0.88–1.07). No differences in the percentage of live births were observed: 37.4% in the L-thyroxine-treated group *vs.* 37.9% in the placebo group (RR of 0.97; 95% CI: 0.83–1.14;  $p = 0.74$ ), nor the frequency of pregnancy complications. The authors found no differences in live birth rates between the treatment and placebo groups according to age ( $< 35$  years *vs.*  $\geq 35$  years), baseline TSH concentrations (TSH  $\leq 2.5$  mIU/L *vs.*  $> 2.5$  mIU/L), aTPO concentrations (very high *vs.* high), body weight (BMI:  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> *vs.*  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>), history of infertility treatment, miscarriage, and ethnicity. Some limitations of this important study are the inclusion of women who became pregnant both in a natural manner and through assisted reproductive techniques, the use of a fixed dose of L-thyroxine of 50  $\mu$ g per day during the pre-conception period and during pregnancy, and the exclusion of those women who developed thyroid dysfunction during the observation (approximately 10% in each arm), and thus those who could potentially benefit most from treatment.

No studies have been published to date on the effect of selenium use on fertility in women with anti-thyroid

antibodies, although several papers have demonstrated its lowering effect on aTPO and aTg [70].

Data on the association of AITD with male infertility is also scarce. In the *Tehran Thyroid Study*, no association was found between positive aTPO antibodies and fertility problems in men; compared to fertile men, aTPO concentrations in this group were similar [71]. On the other hand, American authors found an increased risk of autoimmune diseases, mainly rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and psoriasis, as well as Hashimoto's disease and Graves' disease, in men with infertility. They attribute this association to lower testosterone concentrations in males with infertility and possible cross-reactions between antibodies and gonadotropins [72].

### Anti-thyroid antibodies and fertility of couples trying to conceive using ARTs

Studies evaluating the effect exerted by AITD on the possibility of achieving conception through ARTs are mostly retrospective and characterised by a high heterogeneity related to different causes of infertility among the subjects, heterogeneous thyroid functional status (euthyroidism, variously defined subclinical hypothyroidism), and different *in vitro* fertilisation procedures (IVF, ICSI). Previous studies have indicated that the presence of anti-thyroid antibodies is an independent risk factor for ART failure and is associated with poorer embryo quality, lower pregnancy rates, higher risk of miscarriage, and lower number of live births [73–75], but this is not fully confirmed in contemporary publications. Between 2016 and 2020, 5 meta-analyses on this issue were published.

In a meta-analysis published in 2016, Busnelli et al. evaluated the results of 12 papers (6 prospective and 6 retrospective) published between 1999 and 2015, which examined the effect exerted by aTPO/aTg on IVF/ICSI outcomes [76]. No differences were observed between aTPO/aTg-positive and aTPO/aTg-negative women in conception rates (OR of 1.11; 95% CI: 0.97–1.27;  $p = 0.13$ ) (3 studies, 1082 women), implantation rates (OR of 0.98; 95% CI: 0.73–1.32;  $p = 0.91$ ) (2 studies, 918 women), or clinical pregnancy rates achieved (OR of 0.90; 95% CI: 0.77–1.06;  $p = 0.22$ ) (12 studies, 4876 women). However, a higher miscarriage rate (OR of 1.44; 95% CI: 1.06–1.95;  $p = 0.02$ ) (12 studies, 4876 women) and a lower live birth rate (OR of 0.75; 95% CI: 0.54–0.99;  $p = 0.04$ ) (9 studies, 4396 women) were observed. The authors concluded that the presence of anti-thyroid antibodies had no effect on fertility in women undergoing ART but increased the risk of pregnancy loss and reduced the chances of delivering a live baby.

In 2018, Poppe et al. presented a meta-analysis on the impact of AITD on ICSI infertility treatment outcomes [61]. The authors analysed 4 studies published between 2013 and 2015 (2 prospective and 2 retrospective) including a total of 290 women with AITD (one study comprising women with positive aTPO, two studies comprising women with positive aTPO and/or aTg, and one study comprising women with positive aTPO and aTg) and 1565 without AITD. In 3 studies, euthyroidism was defined by a TSH cut-off value of 2.5 or 3 mIU/L, while one study did not report TSH concentration results. There were no statistically significant differences between women with AITD and controls in conception rates (OR of 1.02; 95% CI: 0.89–1.16), implantations (OR of 0.98; 95% CI: 0.73–1.32), clinical pregnancies (OR of 0.91; 95% CI: 0.70–1.18), pregnancy losses (OR of 0.95; 95% CI: 0.48–1.87), and live births (OR of 1.12; 95% CI: 0.62–2.03). The authors believe that the ICSI method, used in male and idiopathic infertility, may be particularly beneficial in women with AITD, although there are no studies comparing the results of IVF and ICSI in this group of patients. An experience of Belgian authors and an analysis of the literature [50, 61, 76] resulted in the recommendation by the European Thyroid Association to choose ICSI as a more effective method than IVF in infertile women with AITD [77].

In a 2019 meta-analysis, Grigoriadis et al. evaluated 14 studies published between 2006 and 2018 (6 prospective and 8 retrospective) comparing the effects of ART (IVF/ICSI) in a total of 1279 women with positive aTPO/aTg with the results of 4680 women with negative anti-thyroid antibodies as a control group [78]. The authors conclude that most of the papers (10/14) showed no negative effect of aTPO/aTg on ART outcomes: conception, implantation, clinical pregnancy, and live birth rates, but they noted a trend towards higher miscarriage rates in women with positive aTPO/aTg antibodies. They also noted that coexisting subclinical or overt hypothyroidism may be an important negative factor affecting ART outcomes.

In 2020, Unuane et al. performed a meta-analysis of 15 studies published between 1999 and 2016 (7 prospective and 8 retrospective) grouping a total of 1202 women with AITD and 7073 controls [79]. Eight of the studies assessed aTPO and aTg, while the others assessed only aTPO; 13 papers comprised euthyroid women and in the other two TSH results were not reported. Most of the papers did not find a negative effect of AITD on the clinical pregnancy success rates (13/15), miscarriages (12/15), or live births (12/15).

A meta-analysis by Venables et al. published in 2020 was dedicated to the outcomes of IVF/ICSI in euthyroid women with coexisting AITD [80]. It included 14 studies (7 retrospective and 7 prospective). The authors found

no difference between euthyroid women with positive and negative aTPO/aTg in clinical pregnancy rates (OR of 0.88; 95% CI: 0.69–1.12;  $p = 0.29$ ; 10 studies), miscarriage rates (OR of 1.18; 95% CI: 0.52–2.64;  $p = 0.69$ ; 7 studies), biochemical pregnancy loss (OR of 1.14; 95% CI: 0.48–2.72;  $p = 0.769$ ; 4 studies), live birth rate per ART cycle (OR of 0.84; 95% CI: 0.67–1.06;  $p = 0.145$ ; 5 studies), and live birth rate per clinical pregnancy (OR of 0.67; 95% CI: 0.28–1.60;  $p = 0.369$ ; 4 studies). There was no difference between groups in the number of embryos transferred, oocytes obtained during the procedures, patient age, and TSH concentrations.

Two contemporary studies have observed poorer embryo quality obtained during ARTs in women with positive aTPO/aTg, but one study found no difference in the proportion of the clinical pregnancy rate [81], while the other did not report such data [82]. Poorer embryo quality potentially influences the increased risk of pregnancy loss reported in some studies.

The Belgian authors also evaluated the effect of aTPO/aTg on IUI outcomes and similarly found no differences between women with positive and negative aTPO in terms of pregnancy success rates achieved, miscarriages, and live births (respectively: OR of 0.98; 95% CI: 0.62–1.55; OR of 0.74; 95% CI: 0.23–2.39, and OR of 1.04; 95% CI: 0.63–1.69) [83]. In contrast, in a randomised prospective study, Seungdamrong et al. analysed the relationship between positive aTPO and TSH concentrations ( $< 2.5$  mIU/L and  $\geq 2.5$  mIU/L) and ovulation stimulation outcomes with subsequent IUI [84]. The study comprised 750 women with PCOS receiving clomiphene or letrozole for ovulation stimulation and 900 women with idiopathic infertility receiving aromatase inhibitors, clomiphene, or gonadotropins. Women with positive aTPO had similar clinical pregnancy rates (OR of 0.86; 95% CI: 0.57–1.30;  $p = 0.15$ ) but higher miscarriage rates (OR of 2.17; 95% CI: 1.12–4.22;  $p = 0.02$ ) and lower odds of delivering a live baby (OR of 0.58; 95% CI: 0.35–0.96;  $p = 0.03$ ), compared with women without AITD. In contrast, TSH concentrations did not affect fertility, pregnancy, or live birth rates.

In the case of women with AITD undergoing ARTs, particular attention should be paid to the risk of hypothyroidism following controlled ovarian stimulation. The reduced thyroid reserve associated with AITD may result in an inadequate increase in THs production in response to rapidly increasing demand [55, 85]. Hence the need for close monitoring of thyroid function, which should consist of assessing TSH concentrations at the time of the second positive hCG result confirming pregnancy, i.e. approximately 6 weeks after the start of the controlled ovarian stimulation procedure and approximately 3 weeks after ovulation induction, and then serially every 4 weeks until mid-pregnancy and at least

once around the 30<sup>th</sup> week of pregnancy [37, 77]. In view of the potential adverse effects of hypothyroidism on pregnancy, in its recently published recommendations the European Thyroid Association (ETA) suggests considering treatment with L-thyroxine 25–50 µg/day before controlled ovarian stimulation in selected cases of euthyroid women with positive aTPO antibodies but with TSH concentrations above 2.5 mIU/L to achieve TSH concentrations < 2.5 mIU/L [67]. The abovementioned management (according to ETA recommendations: weak recommendation, low-quality evidence) should be considered in women over 35 years old with the ovarian factor of infertility or recurrent miscarriages. The question of whether similar management should be implemented in the case of positive aTg or ultrasound features of autoimmune thyroid disease requires further investigation.

The effect of L-thyroxine treatment on pregnancy rates, miscarriage rates, and live births in subfertile women with AITD undergoing ART was evaluated in 2 prospective randomised clinical trials. In 2005, Negro et al. published the results of a study of 72 infertile women with positive aTPO, who were randomised into a placebo group, or a group treated with L-thyroxine 1 µg/kg/day 4 weeks before controlled ovarian stimulation [86]. L-thyroxine treatment was then continued throughout pregnancy. The control group consisted of 412 infertile women with negative aTPO. The IVF results in terms of the percentage of clinical pregnancies achieved did not differ between the 3 groups: 56% in the L-thyroxine-treated group, 49% in the placebo group, and 55% in the control group. A higher risk of miscarriage was found in women with positive aTPO compared with the control group (RR of 2.01; 95% CI: 1.13–3.56;  $p = 0.028$ ) and in the placebo group compared with the control group (RR of 1.89; 95% CI: 1.2–3.2;  $p = 0.034$ ). The authors concluded that L-thyroxine treatment in aTPO-positive women undergoing ART did not improve delivery rates [86]. In 2017, Wang et al. published a study evaluating the results of L-thyroxine treatment of infertile women with positive aTPO undergoing IVF/ICSI procedures — *Pregnancy Outcomes Study in euthyroid women with Thyroid Autoimmunity after Levothyroxine (POSTAL)* [87]. The study comprised 600 women with infertility randomised into a placebo group ( $n = 300$ ) and a L-thyroxine-treated group ( $n = 300$ ), in which L-thyroxine was included at an initial dose of 25–50 µg/day 2–4 weeks before controlled ovarian stimulation, depending on TSH and body weight, and then modified so that TSH in the first, second, and third trimester remained within a range of the following values: respectively, 0.1–2.5 mIU/L, 0.2–3.0 mIU/L, and 0.3–3.0 mIU/L. No statistically significant differences were observed between the treatment and control groups in the per-

centage of clinical pregnancy rates (35.7% vs. 37.7%,  $p = 0.61$ ), pregnancy losses (10.3% vs. 10.6%,  $p = 0.94$ ), and live births (31.7% vs. 32.3%,  $p = 0.86$ ) [87].

## Hyperthyroidism and fertility

In hyperthyroidism, elevated concentrations of SHBG, total oestradiol, testosterone, and androstenedione are observed, as well as the increased conversion of testosterone to oestradiol and androstenedione to oestrone. LH concentrations are elevated at baseline and after GnRH stimulation [4]. However, most women with hyperthyroidism have preserved ovulation, as demonstrated by endometrial biopsy studies. Menstrual disturbances accompanying thyrotoxicosis have been reported frequently in the past: 65% vs. 17% among healthy women; contemporary studies indicate a lower proportion of such disorders: 22% vs. 8% [4,76]. The most observed menstrual alterations are hypomenorrhoea and polymenorrhoea. Among women with hyperthyroidism, fertility problems occur with a frequency of 5.8–50% [88, 89], while the prevalence of hyperthyroidism in subfertile women is similar to that in the general population: 2.1% vs. 1–2.0%, respectively.

The recommendations for the management of hyperthyroidism in women with reduced fertility do not differ from those for all women with thyrotoxicosis planning pregnancy and those for pregnant women. These are outlined in the PTE recommendations for the management of thyroid disease in pregnancy published in 2021 [1].

## Radioactive iodine <sup>131</sup>I treatment and fertility

Differentiated thyroid cancer is one of the most common cancers in individuals of reproductive age, especially women [90]. One of the treatment procedures for differentiated thyroid cancer is radioactive iodine (RAI) therapy, recommended mainly for patients with an intermediate and high risk of cancer recurrence, as well as for patients with metastatic disease [91, 92]. The results of several studies have suggested a negative effect of past RAI treatment for differentiated thyroid cancer on ovarian reserve, especially in the first year after treatment [93–95]. Not all observations agree on this point: according to studies by Giusti et al. [96] and Mittica et al. [97], the main factor negatively affecting AMH concentrations was the age of the patients but not the history of RAI treatment. Retrospective studies also suggested a younger age of menopause in women treated with RAI and suppressive doses of L-thyroxine compared to patients treated with suppressive doses of L-thyroxine for nodular goitre (49.5 years old vs. 51 years old) [98].

According to EANM guidelines, conception attempts should be ceased for 6–12 months after RAI treatment, among others to minimise the risk of miscarriage [99].

In recent years, several meta-analyses have been published on fertility after RAI treatment. The meta-analysis by Anagnostis et al. [100] focussed on the decrease in ovarian reserve as measured by AMH concentrations in women with differentiated thyroid cancer treated with RAI. In this analysis involving 4 prospective studies, there was a significant decrease in AMH concentrations compared to baseline values at 3, 6, and 12 months after RAI administration. No differences in FSH concentrations were observed. In a systematic review, Piek et al. [101] addressed various aspects related to female fertility that could potentially be affected by RAI therapy. The authors found that menstrual alterations occur on average in 12% of women of reproductive age in the first year after RAI (in some analysed studies, the frequency of menstrual disorders reached 31% compared to 14.5% in an age-matched control group [102]). During the first year after RAI administration, secondary amenorrhoea occurs in 8–16% of treated women. In contrast, a meta-analysis comprising more than 18,000 women treated with RAI and more than 15,000 women in the control group found no difference in pregnancy rates (OR of 0.98; 95% CI: 0.72–1.33).

A meta-analysis by Zhang et al. [103] was devoted to the issues of pregnancy and neonatal complications after RAI treatment. The study analysed a total of 7 studies (over 125,000 participants and almost 14,000 pregnancies). The authors found no significant effect of postoperative RAI therapy on the rates of spontaneous miscarriage (OR = 1.05,  $p = 0.701$ ), pregnancy loss (OR = 1.07,  $p = 0.098$ ), preterm birth (OR = 1.02,  $p = 0.756$ ), stillbirth (OR = 1.58,  $p = 0.364$ ), or birth defects (OR = 1.00,  $p = 0.986$ ). The cumulative RAI dose ( $> 3.7$  GBq *vs.*  $< 3.7$  GBq) exerted no effect on the risk of miscarriage or on birth defects. A lower risk of miscarriage was found in women who became pregnant at least one year after RAI administration compared with previous pregnancies (OR = 0.60,  $p = 0.000$ ).

A paper on male fertility after RAI treatment was also published in 2021 [104]. In a multicentre study comprising 51 men at least 2 years after RAI treatment (mean follow-up period 5.8 years) who received a cumulative RAI dose of at least 3.7 GBq (median 7.4 GBq), no significant long-term effect of RAI treatment on semen quality was found. The proportion of men with poor semen parameters (semen volume, semen concentration, progressive motility, and proportion of motile sperm below the 10<sup>th</sup> percentile of the WHO norm) did not differ from the general population. The authors concluded that there was no indication for routine semen cryopreservation before planned RAI treatment. A similar position was

previously taken by the authors of the EANM guidelines indicating that there is no need for such measures in cases of cumulative <sup>131</sup>I activities below 14 GBq [99].

## Thyroid diseases and fertility — Guidelines and recommendations

### Recommendation 1

In all women diagnosed with fertility problems, evaluation of thyroid function is recommended (determination of TSH, aTPO, and aTg concentrations; in the case of abnormal TSH concentrations – also free thyroid hormones). **Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

### Recommendation 2

There are currently no conclusive data to recommend thyroid function assessment in all males diagnosed with fertility problems.

**Weak recommendation; low-quality evidence (2, ●●○○)**

### Recommendation 3

Thyroid function assessment (including anti-thyroid antibody concentrations) may be considered if other indications coexist in a male with fertility problems (autoimmune disease, gynecomastia, erectile dysfunction) and in the case of abnormal semen parameters.

**Weak recommendation; low-quality evidence (2, ●●○○)**

### Recommendation 4

Overt hypothyroidism should be treated with L-thyroxine according to generally accepted principles, both in females and males diagnosed and treated for fertility problems.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

### Recommendation 5

Subclinical hypothyroidism should be treated with L-thyroxine in women undergoing fertility treatment — especially before planned ART involving controlled ovarian stimulation (irrespective of anti-thyroid antibody concentrations), so that TSH concentrations  $< 2.5$  mIU/L are maintained.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

### Recommendation 6

Treatment of subclinical hypothyroidism in males with fertility problems should follow the principles for the general population.

**Weak recommendation, no evidence (2, ●○○○)**

**Recommendation 7**

Treatment with low doses of L-thyroxine of 25–50 µg/day may be considered prior to planned controlled ovarian stimulation as prophylactic management in women with TSH concentrations between 2.5 mIU/L and the upper limit of normal range (regardless the aTPO/aTg status) in circumstances such as age > 35 years, ovarian factor of infertility, and recurrent miscarriages. L-thyroxine treatment is aimed at achieving a TSH concentration < 2.5 mIU/L at least 4 weeks before planned controlled ovarian stimulation, and at maintaining it in this range throughout pregnancy.

**Weak recommendation; low-quality evidence (2, ●●○○)**

**Recommendation 8**

The procedure of controlled ovarian stimulation should be performed at the earliest 4 weeks after optimal thyroid status is reached.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

**Recommendation 9**

Routine treatment with L-thyroxine before assisted reproduction procedures is not recommended for all euthyroid women with elevated aTPO/aTg concentrations.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)**

**Recommendation 10**

Euthyroid women with elevated aTPO/aTg concentrations, who are undergoing ART, whether treated with L-thyroxine or not, require close monitoring: assessment of TSH concentrations on the day of the second positive hCG result confirming pregnancy, followed by TSH and fT4 testing every 4 weeks until mid-pregnancy and at least once around the 30<sup>th</sup> week of pregnancy.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

**Recommendation 11**

In women with elevated aTPO/aTg concentrations and euthyroidism, who are not treated with L-thyroxine, this treatment should be initiated if the first TSH test after controlled ovarian stimulation is above the upper range of the reference value [ $> 3.18$  mIU/L, when electrochemiluminescence (ECL) is used]. L-thyroxine treatment aims to achieve a TSH concentration < 2.5 mIU/L.

**Strong recommendation; low-quality evidence (1, ●●○○)**

**Recommendation 12**

Women with elevated aTPO/aTg concentrations trying to become pregnant through ART should be offered the ICSI method as potentially more effective than IVF.

**Weak recommendation; low-quality evidence (2, ●●○○)**

**Recommendation 13**

There is no indication for L-thyroxine treatment of euthyroid subfertile males with elevated aTPO/aTg antibodies, including pre-ART.

**Strong recommendation; low-quality evidence (1, ●●○○)**

**Recommendation 14**

Women with hyperthyroidism and fertility problems should be treated according to the general recommendations for the management of hyperthyroidism in women planning a pregnancy or pregnant. When choosing a treatment method, the procreative plans and age of subfertile couples should be considered.

**Strong recommendation; moderate-quality evidence (1, ●●●○)**

**Recommendation 15**

Planned RAI treatment for differentiated thyroid cancer is not an indication for routine gamete cryopreservation.

**Weak recommendation; low-quality evidence (2, ●●○○)**

**Recommendation 16**

The decision to implement surgical treatment of subfertile patients with thyroid cancer should not be delayed because of procreative plans.

**Strong recommendation; low-quality evidence (1, ●●○○)**

**Recommendation 17**

In the case of a subfertile woman, especially after the age of 35, the potential impact of therapy on fertility should be discussed when deciding on RAI treatment.

**Strong recommendation; low-quality evidence (1, ●●○○)**

**Recommendation 18**

There should be an interval between RAI administration and attempting to become pregnant:

- for women, it should be 12 months;
- for men, 4–6 months.

**Strong recommendation; low-quality evidence (1, ●●○○)**

## References

1. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Müldner M, Ruchala M, et al. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology [Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego]. *Endokrynol Pol.* 2021; 72(5): 425–488, doi: [10.5603/EPa.2021.0089](https://doi.org/10.5603/EPa.2021.0089), indexed in Pubmed: [34855189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855189/).
2. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 666–673, doi: [10.1210/jc.2007-1907](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1907), indexed in Pubmed: [18171699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171699/).
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62: 2–10, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012), indexed in Pubmed: [29555319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555319/).
4. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31(5): 702–755, doi: [10.1210/er.2009-0041](https://doi.org/10.1210/er.2009-0041), indexed in Pubmed: [20573783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573783/).
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. 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; 87(2): 489–499, doi: [10.1210/jcem.87.2.8182](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182), indexed in Pubmed: [11836274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/).
6. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Consortium on Thyroid and Pregnancy — Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019; 322(7): 632–641, doi: [10.1001/jama.2019.10931](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931), indexed in Pubmed: [31429897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429897/).
7. Dhillion-Smith RK, Tobias A, Smith PP, et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8), doi: [10.1210/clinem/dgaa302](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa302), indexed in Pubmed: [32593174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593174/).
8. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@betes Study. *Thyroid.* 2017; 27(2): 156–166, doi: [10.1089/thy.2016.0353](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0353), indexed in Pubmed: [27835928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835928/).
9. Fu J, Zhang G, Xu P, et al. Seasonal Changes of Thyroid Function Parameters in Women of Reproductive Age Between 2012 and 2018: A Retrospective, Observational, Single-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 719225, doi: [10.3389/fendo.2021.719225](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.719225), indexed in Pubmed: [34539571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539571/).
10. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Thyroid Disorders, Iodine Status and Diabetes Epidemiological Survey Group. The Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders Among Women of Childbearing Age in China: National Cross-sectional Study. *Endocr Pract.* 2021; 27(10): 1028–1033, doi: [10.1016/j.eprac.2021.03.017](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.017), indexed in Pubmed: [33838321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838321/).
11. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(6): 884–904, doi: [10.1093/humupd/dmu028](https://doi.org/10.1093/humupd/dmu028), indexed in Pubmed: [24943836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943836/).
12. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(3): 378–387, doi: [10.1093/humupd/dmv004](https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004), indexed in Pubmed: [25634660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634660/).
13. La Vignera S, Vita R, Condorelli RA, et al. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017; 58(3): 397–407, doi: [10.1007/s12020-017-1303-8](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8), indexed in Pubmed: [28429281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429281/).
14. Mendeluk GR, Rosales M. Thyroxin Is Useful to Improve Sperm Motility. *Int J Fertil Steril.* 2016; 10(2): 208–214, doi: [10.22074/ijfs.2016.4911](https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4911), indexed in Pubmed: [27441054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441054/).
15. Palmero S, de Marchis M, Gallo G, et al. Thyroid hormone affects the development of Sertoli cell function in the rat. *J Endocrinol.* 1989; 123(1): 105–111, doi: [10.1677/joe.0.1230105](https://doi.org/10.1677/joe.0.1230105), indexed in Pubmed: [2572663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2572663/).
16. Selva DM, Bassas L, Munell F, et al. Human sperm sex hormone-binding globulin isoform: characterization and measurement by time-resolved fluorescence immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11): 6275–6282, doi: [10.1210/jc.2005-1192](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1192), indexed in Pubmed: [16131577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131577/).
17. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(2): 149–161, doi: [10.1093/humupd/dmg012](https://doi.org/10.1093/humupd/dmg012), indexed in Pubmed: [12751777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751777/).
18. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002; 12(11): 997–1001, doi: [10.1089/10507250230908330](https://doi.org/10.1089/10507250230908330), indexed in Pubmed: [12490077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490077/).
19. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(5): 655–659, doi: [10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x), indexed in Pubmed: [10468932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468932/).
20. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med.* 1999; 44(5): 455–457, indexed in Pubmed: [10360260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10360260/).
21. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14(2): 127–131, doi: [10.3109/09513590009167671](https://doi.org/10.3109/09513590009167671), indexed in Pubmed: [10836200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10836200/).
22. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002; 12(1): 63–68, doi: [10.1089/105072502753451986](https://doi.org/10.1089/105072502753451986), indexed in Pubmed: [11838732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838732/).
23. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(7): 394–405, doi: [10.1038/ncpendmet0846](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0846), indexed in Pubmed: [18506157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506157/).
24. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, et al. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015; 2015: 132718, doi: [10.1155/2015/132718](https://doi.org/10.1155/2015/132718), indexed in Pubmed: [26351582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351582/).
25. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2358–2365, doi: [10.1210/jc.2016-1049](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1049), indexed in Pubmed: [27023447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023447/).
26. Abalovich M, Mittelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(5): 279–283, doi: [10.1080/09513590701259542](https://doi.org/10.1080/09513590701259542), indexed in Pubmed: [17558686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17558686/).
27. Lee YJ, Kim CH, Kwack JY, et al. Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L. *Obstet Gynecol Sci.* 2014; 57(6): 507–512, doi: [10.5468/ogs.2014.57.6.507](https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.6.507), indexed in Pubmed: [25469340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25469340/).
28. Orouji Jokar T, Fourman LJ, Lee H, et al. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 632–639, doi: [10.1210/jc.2017-02120](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02120), indexed in Pubmed: [29272395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272395/).
29. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod.* 2015; 30(7): 1690–1696, doi: [10.1093/humrep/dev089](https://doi.org/10.1093/humrep/dev089), indexed in Pubmed: [25948573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948573/).
30. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid.* 2018; 28(10): 1349–1358, doi: [10.1089/thy.2017.0582](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0582), indexed in Pubmed: [29943679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943679/).
31. Yoshioka W, Amino N, Ide A, et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J.* 2015; 62(1): 87–92, doi: [10.1507/endocrj.EJ14-0300](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0300), indexed in Pubmed: [25312747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312747/).
32. Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012; 2(1): 17–19, doi: [10.4103/2229-516X.96795](https://doi.org/10.4103/2229-516X.96795), indexed in Pubmed: [2376802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2376802/).
33. Lotti F, Maseroli E, Fralassi N, et al. Is thyroid hormones evaluation of clinical value in the work-up of males of infertile couples? *Hum Reprod.* 2016; 31(3): 518–529, doi: [10.1093/humrep/dev338](https://doi.org/10.1093/humrep/dev338), indexed in Pubmed: [26759137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26759137/).
34. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(3): 363–366, doi: [10.1530/eje.1.02098](https://doi.org/10.1530/eje.1.02098), indexed in Pubmed: [16498047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16498047/).
35. Lisovskaya TV, Dubrovina OS, Treshchilov IM, et al. Thyroid disorders and pathospermia in the ART clinic patients. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37(sup1): 4–7, doi: [10.1080/09513590.2021.2006439](https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006439), indexed in Pubmed: [34937506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937506/).
36. Rehman R, Zafar A, Fatima SS, et al. Altered sperm parameters and subclinical hypothyroidism; A cross sectional study in Karachi, Pakistan. *Int J Clin Pract.* 2020; 74(9): e13555, doi: [10.1111/ijcp.13555](https://doi.org/10.1111/ijcp.13555), indexed in Pubmed: [32453880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453880/).
37. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389, doi: [10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457), indexed in Pubmed: [28056690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/).
38. Mintziori G, Goulis DG, Toulis KA, et al. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. *Fertil Steril.* 2011; 96(3): 780–785, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.06.020](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.020), indexed in Pubmed: [21742326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742326/).
39. Fumarola A, Grani G, Romanzi D, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70(4): 336–341, doi: [10.1111/aji.12113](https://doi.org/10.1111/aji.12113), indexed in Pubmed: [23521347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23521347/).
40. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94(7): 2920–2922, doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.06.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.041), indexed in Pubmed: [20655528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655528/).
41. Chai J, Yeung WYT, Lee CYV, et al. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80(1): 122–127, doi: [10.1111/cen.12220](https://doi.org/10.1111/cen.12220), indexed in Pubmed: [23566068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566068/).
42. Unuane D, Velkeniers B, Deridder S, et al. Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2016; 106(1): 144–150, doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.011), indexed in Pubmed: [27036234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036234/).
43. Green KA, Werner MD, Franasiak JM, et al. Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when control-



- ling for embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32(10): 1469–1476, doi: [10.1007/s10815-015-0549-4](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0549-4), indexed in Pubmed: 26280527.
44. Repelaer van Driel-Delprat CC, van Dam EW, van de Ven PM, et al. Live birth rate after intrauterine insemination is not different between women with lower quartile versus higher quartile normal range thyroid stimulating hormone levels. *Hum Reprod Open.* 2019; 2019(1): hoz002, doi: [10.1093/hropen/hoz002](https://doi.org/10.1093/hropen/hoz002), indexed in Pubmed: 30895267.
  45. Tuncay G, Karaer A, İnci Coşkun E, et al. The impact of thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women on intrauterine insemination outcome. *BMC Womens Health.* 2018; 18(1): 51, doi: [10.1186/s12905-018-0541-0](https://doi.org/10.1186/s12905-018-0541-0), indexed in Pubmed: 29558997.
  46. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update.* 2013; 19(3): 251–258, doi: [10.1093/humupd/dms052](https://doi.org/10.1093/humupd/dms052), indexed in Pubmed: 23327883.
  47. Cai Y, Zhong L, Guan J, et al. Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1): 39, doi: [10.1186/s12958-017-0257-2](https://doi.org/10.1186/s12958-017-0257-2), indexed in Pubmed: 28545515.
  48. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, et al. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6: CD011009, doi: [10.1002/14651858.CD011009.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011009.pub2), indexed in Pubmed: 31236916.
  49. Rao M, Yang Z, Su C, et al. Paternal Subclinical Hypothyroidism Affects the Clinical Outcomes of Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Thyroid.* 2021; 31(1): 12–22, doi: [10.1089/thy.2020.0154](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0154), indexed in Pubmed: 32600220.
  50. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(2): 108–114, doi: [10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x), indexed in Pubmed: 21241400.
  51. Rahnema R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med.* 2021; 21(1): 79–88, doi: [10.1007/s10238-020-00663-y](https://doi.org/10.1007/s10238-020-00663-y), indexed in Pubmed: 32980989.
  52. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis. *Med Hypotheses.* 2009; 73(6): 1060–1062, doi: [10.1016/j.mehy.2009.05.012](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.05.012), indexed in Pubmed: 19505771.
  53. Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP, et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2010; 94(7): 2636–2641, doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.04.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.012), indexed in Pubmed: 20522323.
  54. Hou Y, Liu A, Li J, et al. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid.* 2019; 29(4): 577–585, doi: [10.1089/thy.2018.0097](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0097), indexed in Pubmed: 30808250.
  55. Korevaar TIM, Steegers EAP, Pop VJ, et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(1): 69–77, doi: [10.1210/jc.2016-2942](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2942), indexed in Pubmed: 27754809.
  56. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7): 2587–2591, doi: [10.1210/jc.2005-1603](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603), indexed in Pubmed: 16621910.
  57. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 605–619, doi: [10.1093/humupd/dmr024](https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024), indexed in Pubmed: 21622978.
  58. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011; 342: d2616, doi: [10.1136/bmj.d2616](https://doi.org/10.1136/bmj.d2616), indexed in Pubmed: 21558126.
  59. Benvenega S. Targeted Antenatal Screening for Predicting Postpartum Thyroiditis and Its Evolution Into Permanent Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 220, doi: [10.3389/fendo.2020.00220](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00220), indexed in Pubmed: 32362873.
  60. Benvenega S, Di Bari F, Vita R, et al. Relatively high rate of postpartum thyroiditis in the Straits of Messina area. Predictivity of both postpartum thyroiditis and permanent hypothyroidism by performing, in the first trimester of gestation, thyroid ultrasonography and measurement of serum thyroperoxidase and thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 12–18, doi: [10.1016/j.jcte.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.11.004), indexed in Pubmed: 30555788.
  61. Poppe K, Autin C, Veltri F, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1210/jc.2017-02633](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02633), indexed in Pubmed: 29546422.
  62. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 7(11): 1158–1167, doi: [10.1530/EC-18-0309](https://doi.org/10.1530/EC-18-0309), indexed in Pubmed: 30352422.
  63. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, et al. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(1): R9–21, doi: [10.1530/EJE-14-0295](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0295), indexed in Pubmed: 25422352.
  64. Adamska A, Lebkowska A, Krentowska A, et al. Ovarian Reserve and Serum Concentration of Thyroid Peroxidase Antibodies in Euthyroid Women With Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 440, doi: [10.3389/fendo.2020.00440](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00440), indexed in Pubmed: 32849259.
  65. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev.* 2012; 11(11): 806–814, doi: [10.1016/j.autrev.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.005), indexed in Pubmed: 22330229.
  66. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, et al. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid.* 2017; 27(9): 1194–1200, doi: [10.1089/thy.2017.0139](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0139), indexed in Pubmed: 28810821.
  67. Osuka S, Iwase A, Goto M, et al. Bayasula. Thyroid Autoantibodies do Not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res.* 2018; 50(7): 537–542, doi: [10.1055/a-0637-9430](https://doi.org/10.1055/a-0637-9430), indexed in Pubmed: 29991084.
  68. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016; 31(5): 926–937, doi: [10.1093/humrep/dew027](https://doi.org/10.1093/humrep/dew027), indexed in Pubmed: 27008889.
  69. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019; 380(14): 1316–1325, doi: [10.1056/NEJMoa1812537](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812537), indexed in Pubmed: 30907987.
  70. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016; 26(12): 1681–1692, doi: [10.1089/thy.2016.0256](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0256), indexed in Pubmed: 27702392.
  71. Birjandi B, Ramezani Tehrani F, Amouzegar A, et al. The association between subclinical hypothyroidism and TPOAb positivity with infertility in a population-based study: Tehran thyroid study (TTS). *BMC Endocr Disord.* 2021; 21(1): 108, doi: [10.1186/s12902-021-00773-y](https://doi.org/10.1186/s12902-021-00773-y), indexed in Pubmed: 34034716.
  72. Brubaker WD, Li S, Baker LC, et al. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology.* 2018; 6(1): 94–98, doi: [10.1111/andr.12436](https://doi.org/10.1111/andr.12436), indexed in Pubmed: 29179258.
  73. Artini PG, Uccelli A, Papini F, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(1): 36–41, doi: [10.3109/09513590.2012.705391](https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705391), indexed in Pubmed: 22835333.
  74. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(4): 643–652, doi: [10.1530/EJE-09-0850](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0850), indexed in Pubmed: 19955261.
  75. Zhong Yp, Ying Y, Wu Ht, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci.* 2012; 9(2): 121–125, doi: [10.7150/ijms.3467](https://doi.org/10.7150/ijms.3467), indexed in Pubmed: 22253557.
  76. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6): 775–790, doi: [10.1093/humupd/dmw019](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw019), indexed in Pubmed: 27323769.
  77. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021; 9(6): 281–295, doi: [10.1159/000512790](https://doi.org/10.1159/000512790), indexed in Pubmed: 33718252.
  78. Grigoriadis S, Maziotis E, Simopoulou M, et al. The Impact of Thyroid Autoantibodies Positivity on In Vitro Fertilization Outcome: A Comprehensive Review. *Int Arch Clin Physiol.* 2019; 1(1), doi: [10.23937/iacph-2017/1710002](https://doi.org/10.23937/iacph-2017/1710002).
  79. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(4): 101378, doi: [10.1016/j.beem.2020.101378](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101378), indexed in Pubmed: 32037280.
  80. Venables A, Wong W, Way M, et al. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18(1): 120, doi: [10.1186/s12958-020-00671-3](https://doi.org/10.1186/s12958-020-00671-3), indexed in Pubmed: 33239046.
  81. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(9): 752–755, doi: [10.1080/09513590.2018.1442427](https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1442427), indexed in Pubmed: 29463152.
  82. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, et al. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with

- low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 43, doi: [10.1186/s12958-015-0041-0](https://doi.org/10.1186/s12958-015-0041-0), indexed in Pubmed: 25975563.
83. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, et al. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. *Hum Reprod.* 2017; 32(4): 915–922, doi: [10.1093/humrep/dex033](https://doi.org/10.1093/humrep/dex033), indexed in Pubmed: 28333271.
  84. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.026), indexed in Pubmed: 29102040.
  85. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, et al. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid.* 2014; 24(11): 1650–1655, doi: [10.1089/thy.2014.0088](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0088), indexed in Pubmed: 25089619.
  86. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005; 20(6): 1529–1533, doi: [10.1093/humrep/deh843](https://doi.org/10.1093/humrep/deh843), indexed in Pubmed: 15878930.
  87. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(22): 2190–2198, doi: [10.1001/jama.2017.18249](https://doi.org/10.1001/jama.2017.18249), indexed in Pubmed: 29234808.
  88. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, et al. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 982705, doi: [10.1155/2014/982705](https://doi.org/10.1155/2014/982705), indexed in Pubmed: 24678319.
  89. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med.* 1993; 39(3): 137–141, indexed in Pubmed: 8051643.
  90. Barr RD, Ries LAG, Lewis DR, et al. US National Cancer Institute Science of Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescent and young adult Americans, including "nonmalignant/noninvasive" tumors. *Cancer.* 2016; 122(7): 1000–1008, doi: [10.1002/cncr.29867](https://doi.org/10.1002/cncr.29867), indexed in Pubmed: 26848808.
  91. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1856–1883, doi: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400), indexed in Pubmed: 31549998.
  92. Jarzab B, Dedicjus M, Słowińska-Klencka D, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(1): 34–74, doi: [10.5603/EP.2018.0014](https://doi.org/10.5603/EP.2018.0014), indexed in Pubmed: 29442352.
  93. Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid.* 2018; 28(12): 1702–1707, doi: [10.1089/thy.2018.0129](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0129), indexed in Pubmed: 30156472.
  94. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid.* 2018; 28(4): 522–527, doi: [10.1089/thy.2017.0442](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0442), indexed in Pubmed: 29466932.
  95. van Velsen EFS, Visser WE, van den Berg SAA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2020; 30(4): 580–587, doi: [10.1089/thy.2019.0504](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0504), indexed in Pubmed: 31928168.
  96. Giusti M, Mittica M, Comite P, et al. Anti-Müllerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2018; 60(3): 516–523, doi: [10.1007/s12020-017-1510-3](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1510-3), indexed in Pubmed: 29302874.
  97. Mittica M, Dotto A, Comina M, et al. Cross-sectional and prospective study on anti-Müllerian hormone changes in a cohort of pre-menopausal women with a history of differentiated thyroid cancer. *Thyroid Res.* 2020; 13: 1, doi: [10.1186/s13044-020-0075-z](https://doi.org/10.1186/s13044-020-0075-z), indexed in Pubmed: 31938042.
  98. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. I131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(8): 3512–3515, doi: [10.1210/jcem.86.8.7719](https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7719), indexed in Pubmed: 11502772.
  99. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(10): 1941–1959, doi: [10.1007/s00259-008-0883-1](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1), indexed in Pubmed: 18670773.
  100. Anagnostis P, Florou P, Bosdou JK, et al. Decline in anti-Müllerian hormone concentrations following radioactive iodine treatment in women with differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2021; 148: 40–45, doi: [10.1016/j.maturitas.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.002), indexed in Pubmed: 34024350.
  101. Piek MW, Postma EL, van Leeuwen R, et al. The Effect of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Function and Fertility in Female Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2021; 31(4): 658–668, doi: [10.1089/thy.2020.0356](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0356), indexed in Pubmed: 33012254.
  102. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, et al. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. *Fertil Steril.* 2006; 86(3): 625–628, doi: [10.1016/j.fertnstert.2006.02.081](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.081), indexed in Pubmed: 16782093.
  103. Zhang L, Huang Y, Zheng Y, et al. The effect of I-131 therapy on pregnancy outcomes after thyroidectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine.* 2021; 73(2): 301–307, doi: [10.1007/s12020-021-02657-6](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02657-6), indexed in Pubmed: 34009542.
  104. Nies M, Arts EG, van Velsen EFS, et al. Long-term male fertility after treatment with radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185(6): 775–782, doi: [10.1530/EJE-21-0315](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0315), indexed in Pubmed: 34582359.



# Choroby tarczycy a zaburzenia płodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

Tłumaczenie na język polski z: Alicja Hubalewska-Dydejczyk i wsp. *Thyroid diseases and fertility disorders — Guidelines of the Polish Society of Endocrinology*. Endokrynol. Pol. 2022; 73, doi: 10.5603/EPa2022.0069. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

**Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1\*</sup>, Małgorzata Gietka-Czerneł<sup>2\*</sup>, Małgorzata Trofimiuk-Müldner<sup>1</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>2</sup>, Marek Ruchała<sup>3</sup>, Andrzej Lewiński<sup>4,5</sup>, Tomasz Bednarczuk<sup>6</sup>, Anelli Syrenicz<sup>7</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>8</sup>, Barbara Jarzab<sup>9</sup>, Ewelina Szczepanek-Parulska<sup>3</sup>, Jolanta Krajewska<sup>9</sup>, Elżbieta Andrysiak-Mamos<sup>7</sup>, Arkadiusz Zygmunt<sup>4</sup>, Małgorzata Karbownik-Lewińska<sup>5,10</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>5</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>6</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>8</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

<sup>9</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach

<sup>10</sup>Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

\*Autorki w jednakowym stopniu przyczyniły się do stworzenia niniejszych wytycznych

## Streszczenie

Hormony tarczycy wpływają na płodność kobiet poprzez bezpośrednie pobudzanie dojrzewania oocytów oraz regulację stężenia prolaktyny i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Nadczynność tarczycy dotyka 1–2%, jawna hipotyreoza — 0,3%, a subkliniczna niedoczynność tarczycy — nawet do 15% kobiet w wieku rozrodczym. U około 10% kobiet będących w eutyreoze występują podwyższone stężenia przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO) i/lub przeciwko tyreoglobulinie (aTg). Niedoczynność tarczycy może wywoływać zaburzenia miesiączkowania oraz zaburzenia owulacji i prowadzić do ograniczenia płodności. Dotychczasowe wyniki badań nie wskazują jednoznacznie, że subkliniczna niedoczynność tarczycy lub podwyższone stężenie aTPO/aTg utrudniają uzyskanie ciąży, natomiast zwiększają one ryzyko utraty ciąży. Subkliniczna hipotyreoza oraz podwyższone aTPO/aTg bez zaburzeń czynności tarczycy częściej występują w zespole policystycznych jajników (PCOS), przedwczesnym wygasaniu czynności jajników oraz niepłodności idiopatycznej. Zaburzenia płodności stanowią więc wskazanie do badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy (u kobiet oraz u części mężczyzn). Stwierdzona dysfunkcja tarczycy u par z ograniczoną płodnością powinna być odpowiednio leczona, zwłaszcza przed przystąpieniem do technik wspomaganego rozrodu. Niniejsze wytyczne mają stanowić przewodnik postępowania w przypadku współistnienia chorób tarczycy z niepłodnością.

**Słowa kluczowe:** płodność; zaburzenia czynności tarczycy; przeciwciała przeciw tarczycowej; niedoczynność tarczycy; nadczynność tarczycy; techniki wspomaganego rozrodu

## Wstęp

W 2021 roku opublikowano zaktualizowaną wersję zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) dotyczących postępowania w przypadku chorób tarczycy w ciąży [1]. Z uwagi na rozległość tematu nie ujęto w nich zagadnień związanych z zaburzeniami płodności związanymi z chorobami tarczycy, postanawiając poświęcić im osobny dokument.

W ocenie siły zaleceń posłużono się systemem przedstawionym w wytycznych PTE z 2021 roku [1, 2].

Klasyfikacja systemu oceny:

- 1 — rekomendowane (jako silne zalecenie);
- 2 — zalecane (jako tylko sugerowane).

Klasyfikacja siły dowodów:

- ●●●● — wysoka jakość dowodów (na podstawie randomizowanych badań klinicznych lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych,



Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel: +48 12 400 23 00, faks: +48 12 400 23 37; e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

- odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji);
- ●●●○ — średnia jakość [na podstawie badań wykazujących według medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski];
  - ●●○○ — niska jakość (podstawę stanowią opisy przypadków lub obserwacje kliniczne);
  - ●○○○ — bardzo niska jakość dowodów (brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską; stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez ekspertów polskich).

Niepłodność — definiowana jako niemożność zajścia w ciążę w ciągu 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego bez zabezpieczenia — dotyczy 8–12,5% par w wieku reprodukcyjnym [3]. Szacuje się, że czynnik kobiecy odpowiada za 35% przypadków braku potomstwa, czynnik męski za 30%, występowanie obu czynników jednocześnie za 20%, a w 15% przypadków charakter niepłodności jest idiopatyczny [4]. Choroby tarczycy występują dość często u kobiet w wieku reprodukcyjnym: autoimmunizacyjna choroba tarczycy przebiegająca z eutyreozą (AITD, *autoimmune thyroid disease*) dotyka około 10%, niedoczynność tarczycy — 2–3%, a nadczynność tarczycy — 1–2% tej populacji [5]. Podobne dane epidemiologiczne podano w dwóch niedawno opublikowanych badaniach:

- w metaanalizie oceniającej 47 045 nieleczonych uprzednio kobiet ciężarnych w wieku średnio 29 lat: subkliniczną niedoczynność tarczycy stwierdzono u 3,1%, subkliniczną nadczynność tarczycy — u 1,2%, jawną tyreotoksykozę — u 0,7%, dodatkowo przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO, *anti-thyroid peroxidase*) — u 7,5%, a dodatkowo przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (aTg, *anti-thyroglobulin antibody*) — u 5,8% badanych [6];
  - w badaniu obejmującym grupę 19 213 dotychczas niediagnostowanych kobiet w wieku 16–41 lat z wywiadem poronień lub zaburzeń płodności: jawną hipotyreozę rozpoznano u 0,2%, subkliniczną niedoczynność tarczycy — u 2,4%, jawną nadczynność tarczycy — u 0,3% badanych, a zwiększone stężenie aTPO występowało u 9,5% badanych [7].
- Opublikowano także dane, które wskazują, że subkliniczna niedoczynność tarczycy może w niektórych populacjach dotyczyć do 15% kobiet w wieku reprodukcyjnym [8–10].

Hormony tarczycy (HT) wpływają na układ rozrodczy kobiet w kilku mechanizmach:

- działając bezpośrednio na jajnik, endometrium w fazie lutealnej oraz na trofoblast i łożysko poprzez receptory hormonów tarczycy (TR, *thyroid hormone receptor*): TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 i TR $\beta$ 1. W obrębie jajnika,

- HT działają synergistycznie z hormonem folikulotropowym (FSH, *follicle-stimulating hormone*), stymulując proliferację komórek ziarnistych i hamując ich apoptozę, oraz zwiększają ekspresję receptorów hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i pobudzają produkcję progesteronu. W endometrium fazy lutealnej HT oddziałują na lokalne wytwarzanie cytokin, angiogenezę oraz aktywność miejscowych makrofagów i komórek naturalnej cytotoksyczności (komórki NK, *natural killers*), sprzyjając procesowi implantacji zarodka, rozwoju trofoblastu, a następnie łożyska [11, 12];
- regulując wydzielanie prolaktyny (Prl) i prawdopodobnie kisspeptyny, które z kolei wpływają na pulsacyjną sekrecję gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*, hormon uwalniający gonadotropiny) i funkcję osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej;
- stymulując syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co oddziałuje na stężenie i metabolizm estrogenów oraz androgenów.

Hormony tarczycy wpływają także na czynność gonad męskich, a tym samym na funkcje reprodukcyjne mężczyzn. Obecność receptorów HT potwierdzono w komórkach Sertolego oraz w komórkach Leydiga. Hamują one proliferację komórek Sertolego i pobudzają ich różnicowanie, determinując w ten sposób liczbę komórek Sertolego w okresie dojrzewania, ostateczną objętość jąder i liczbę plemników w nasieniu. Ponadto trijodotyronina (T3) zwiększa aktywność receptorów androgenowych i zmniejsza aktywność receptorów estrogenowych, a także hamuje aktywność aromatazy, blokując konwersję testosteronu do 17 $\beta$ -estradiolu [13]. Trijodotyronina działa na komórki Leydiga bezpośrednio (regulując steroidogenezę) oraz pośrednio, poprzez wpływ na komórki Sertolego. Tyroksyna (T4) *in vitro* wpływa także bezpośrednio na ruchliwość plemników [14]. Hormony tarczycy wpływają na biodostępność hormonów płciowych pobudzając syntezę SHBG przez hepatocyty, zwiększając stężenie SHBG we krwi i hamując produkcję białka wiążącego androgeny (ABP, *androgen-binding protein*) przez komórki Sertolego (modele zwierzęce) [15, 16].

## Niedoczynność tarczycy a płodność

Niedoczynność tarczycy może wywoływać zaburzenia owulacji związane z niedostatecznym, bezpośrednim pobudzaniem dojrzewania oocytów przez HT w obrębie jajników, hiperprolaktynemią i zaburzeniami pulsacyjnego wydzielania GnRH, obniżonym stężeniem SHBG prowadzącym do obniżenia puli całkowitego estradiolu i testosteronu, zwiększeniem stężenia frakcji

wolnej hormonów płciowych oraz zmniejszeniem metabolizmu androstendionu i estronu [17].

We współczesnym piśmiennictwie brakuje danych na temat wpływu jawnej niedoczynności tarczycy na płodność kobiet, co prawdopodobnie wynika z jej rzadkiego występowania. Dane pochodzące z klinik leczenia niepłodności wskazują, że częstość występowania jawnej niedoczynności tarczycy wśród kobiet z niepłodnością wynosi 0,2–0,4% i jest taka jak w ogólnej populacji [7, 18].

U kobiet z jawną niedoczynnością tarczycy odnotowywano większą częstość zaburzeń miesiączkowania w stosunku do kobiet zdrowych: 23–68% vs. 8–12%, głównie pod postacią rzadkiego miesiączkowania i obfitych krwawień miesięcznych [4, 19].

W przekrojowym badaniu retrospektywnym Lincoln i wsp. ocenili częstość występowania niedoczynności tarczycy w grupie 704 kobiet z niepłodnością bez objawów klinicznych hipotyreozy i u 16 z nich (2,3%) stwierdzili podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) [20]. W tej podgrupie u 68% badanych występowały zaburzenia owulacji, a 64% z nich zaszło w ciążę po włączeniu leczenia L-tyroksyną. W fińskim badaniu retrospektywnym, obejmującym 335 kobiet z niepłodnością, przeprowadzono badania przesiewowe w kierunku niedoczynności tarczycy, w których wykazano podwyższone stężenie TSH w zakresie 5,7–32 mIU/l u 12 badanych (4%) [21]. Zaburzenia miesiączkowania o charakterze rzadkiego miesiączkowania lub braku miesiączki występowały u 67% kobiet z niedoczynnością tarczycy, podczas gdy u wszystkich badanych kobiet z niepłodnością odsetek ten wynosił 34% ( $p < 0,05$ ).

Spontaniczne zajście w ciążę kobiet z jawną niedoczynnością tarczycy jest możliwe, co wykazali Abalovich i wsp. [22], ale istnieje wysokie ryzyko jej utraty. Autorzy ocenili retrospektywnie przebieg 150 ciąż u 114 kobiet z hipotyreozą i ustalili, że 51 z nich (34%) zaszło w ciążę będąc w niewyrównanej niedoczynności tarczycy, w tym u 16 stwierdzono jawną niedoczynność tarczycy. Z powodu niewłaściwego leczenia substytucyjnego u 60% kobiet z jawną niedoczynnością tarczycy nastąpiło poronienie, a u 20% — poród przedwczesny. Powyższe powikłania wystąpiły odpowiednio u 71,4% oraz 7,2% analizowanych kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy.

W ostatnich latach ukazało się kilka publikacji dotyczących wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność kobiet (tab. 1). Wiele z tych doniesień miało charakter retrospektywny, dotyczyło wyselekcjonowanej grupy kobiet z niepłodnością, różniło się rozpiętością średniego wieku badanych (od 28,5 roku do 35 lat), kryteriami rozpoznania subklinicznej niedoczynności tarczycy i statusem aTPO. W części badań, w tym

w dwóch pracach, w których nie określono, czy hipotyreoza miała charakter jawny czy subkliniczny [20, 21], niedoczynność tarczycy występowała wśród kobiet z niepłodnością równie często jak w ogólnej populacji (2,3–4% kobiet), a w pracy Poppe i wsp. częstość jej występowania była wręcz niska (0,9%) [23]. W retrospektywnym badaniu duńskim przeprowadzonym wśród 9528 kobiet, uprzednio nieleczonych z powodu chorób tarczycy, stwierdzono, że subkliniczna niedoczynność tarczycy obniża płodność. U badanych obserwowano negatywną zależność pomiędzy stężeniem TSH i podwyższonym stężeniem aTPO a liczbą urodzonych dzieci oraz starszym wiekiem urodzenia pierwszego dziecka w stosunku do kobiet będących w eutyreozy, wykazano także większe ryzyko braku potomstwa [24]. Poważnym ograniczeniem pracy jest jednak to, że konsekwencje subklinicznej niedoczynności tarczycy wykrytej u kobiet w wieku pomenopauzalnym odniesiono do okresu rozrodczego. W jedynym badaniu prospektywnym dotyczącym płodnych kobiet, a nie wyselekcjonowanej grupy kobiet z zaburzeniami płodności, w trakcie 6-miesięcznej obserwacji odsetek ciąż w grupie z TSH  $\geq 2,5$  mIU/l i TSH  $< 2,5$  mIU/l był jednakowy, odpowiednio 68% i 64% [25]. Badanie to, będące częścią projektu *Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction* (EAGeR) ma istotne znaczenie z uwagi na prospektywny i wielośrodkowy charakter oraz dużą liczebność badanej grupy obejmującą 1193 kobiet. Uzyskane wyniki sugerują, że przyjęcie niższej wartości odcięcia TSH, wynoszącej 2,5 mIU/l, u kobiet starających się o ciążę nie jest uzasadnione.

W innych badaniach wskazywano jednak na częstsze występowanie subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet z niepłodnością niż w populacji ogólnej (6,7–13,9%) oraz na częstsze jej współwystępowanie z określonymi przyczynami niepłodności: w zaburzeniach owulacji subkliniczną niedoczynność tarczycy obserwowano u 15–46%, w niepłodności idiopatycznej — u 20%, niepłodności jajowodowej — u 18%, w przedwczesnym wygasaniu czynności jajników — u 40% badanych [26, 27]. Poppe i wsp. wykazali, że związek subklinicznej niedoczynności tarczycy z określonym podłożem niepłodności dotyczył tylko tych kobiet, u których współwystępowało podwyższone stężenie aTPO [23]. Ci sami autorzy stwierdzili, że średnie stężenie TSH w grupie kobiet z niepłodnością było nieznacznie, ale statystycznie znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej (1,3 mIU/l vs. 1,1 mIU/l;  $p = 0,006$ ), zwłaszcza u kobiet z zaburzeniami owulacji (1,5 mIU/l vs. 1,1 mIU/l;  $p < 0,05$ ). Podobnie w badaniu Orouji Jokar i wsp. u kobiet z niepłodnością idiopatyczną, będących w eutyreozy, stężenie TSH było wyższe niż odnotowane w grupie kontrolnej [28]. W dwóch badaniach u kobiet z niepłodnością oceniano zależność

Tabela 1. Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność kobiet starających się o ciążę w sposób naturalny

Pierwszy autor, rok badania	Charakter badania	Liczba i wiek badanych	Kryteria rozpoznania SNT	Wyniki i komentarz
Poppe i wsp., 2002 [18]	Badanie prospektywne, kliniczno-kontrolne	438 kobiet niepłodnych Grupa kontrolna: 100 zdrowych płodnych kobiet Średni wiek: 32 lata	TSH > 4,2 mIU/l FT4 — N (9,3–18,0 ng/l)	Mediana TSH w grupie kobiet niepłodnych była wyższa niż w grupie kontrolnej: 1,3 vs. 1,1 mIU/l (p = 0,005) Podwyższone stężenie TSH stwierdzono u 0,9% kobiet niepłodnych U kobiet niepłodnych z aTPO(+) podwyższone stężenie TSH występowało częściej niż u niepłodnych kobiet aTPO(-): 8% vs. 0% (p = 0,005), w tym w niepłodności jajowodowej: 18% vs. 0% (p = 0,03), w zaburzeniach owulacji: 2% vs. 0% (p = 0,02), w NI: 20% vs. 0% (p = 0,06) <b>Wnioski:</b> podwyższone stężenie aTPO oraz SNT są częstsze wśród kobiet niepłodnych
Abalovich i wsp., 2007 [26]	Badanie retrospektywne, kliniczno-kontrolne	244 kobiet niepłodnych Grupa kontrolna: 155 zdrowych płodnych kobiet Średni wiek: 30,8 roku	Subkliniczna niedoczynność tarczycy I stopnia: TSH w warunkach podstawowych 2–4,22 mIU/l i TSH po stymulacji 200 µg TRH > 26,6 mIU/l Subkliniczna niedoczynność tarczycy II stopnia: TSH w warunkach podstawowych > 4,22 mIU/l	Częstość SNT w grupie kobiet niepłodnych była wyższa niż w grupie kontrolnej: 13,9% vs. 3,9% (p < 0,002) Wśród kobiet niepłodnych z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, chorobami jajowodów i zaburzeniami owulacji częstość SNT wynosiła odpowiednio: 40,0%, 18,2% i 15,4% (odpowiednio w stosunku do grupy kontrolnej: p < 0,0001; p < 0,002; p < 0,003) Częstość aTPO(+) w grupie badanej i kontrolnej była jednakowa, odpowiednio 26,6% vs. 14,5% Ciążę uzyskano u 44% z 34 kobiet z SNT, u których włączono leczenie L-tyroksyną <b>Wnioski:</b> częstość występowania SNT jest większa wśród niepłodnych kobiet, aTPO nie ma wpływu na płodność
Lee i wsp., 2014 [27]	Badanie prospektywne	39 kobiet niepłodnych z zaburzeniami owulacji Grupa kontrolna: 27 kobiet z niepłodnych par z męskim czynnikiem niepłodności Średni wiek: 35 lat	TSH podstawowe w zakresie 2,5–5,0 mIU/l i wzrost stężenia TSH po stymulacji 400 µg TRH w 20' lub 40' > 30 mIU/l FT4 — N	Częstość SNT wśród niepłodnych kobiet z zaburzeniami owulacji większa niż w grupie kontrolnej: 46,2% vs. 7,4% (p = 0,001) Średnie stężenie TSH w warunkach podstawowych oraz po podaniu TRH wyższe u niepłodnych kobiet z zaburzeniami owulacji w stosunku do grupy kontrolnej, odpowiednio: wyjściowo — 4,3 ± 8,8 mIU/l vs. 3,5 mIU/l (p = 0,001); 20' stymulacji — 33,3 ± 14,1 mIU/l vs. 19,1 ± 7,5 mIU/l (p = 0,001); 40' stymulacji — 33,08 ± 13,6 mIU/l vs. 20,2 ± 8,6 mIU/l (p = 0,001) <b>Wnioski:</b> częstość występowania SNT jest większa u niepłodnych kobiet z zaburzeniami owulacji
Feldthusen i wsp., 2015 [24]	Badanie retrospektywne, przekrojowe	758 kobiet z SNT Grupa kontrolna: 8770 kobiet w eutyreozie Średni wiek: 56,3 roku	TSH > 3,7 mIU/l FT4 — N (10,0–24,0 pmol/l)	SNT wykryto u 6,7% wszystkich badanych kobiet Retrospektywnie, na podstawie ankiet oceniono płodność kobiet z SNT i porównano z grupą kontrolną, stwierdzając: <ul style="list-style-type: none"> <li>• starszy wiek urodzenia pierwszego dziecka (p = 0,02)</li> <li>• ujemną zależność pomiędzy stężeniem TSH i aTPO a liczbą ciąż i urodzonych dzieci</li> <li>• większe ryzyko braku ciąży i braku potomstwa.</li> </ul> <b>Wnioski:</b> SNT wiąże się z mniejszą płodnością kobiet. <b>Komentarz:</b> wniosek ten odnosi się do SNT wykrytej w wieku pomenopauzalnym/okolo-menopauzalnym, podczas gdy stan czynnościowy tarczycy w okresie prokreacyjnym badanych kobiet był nieznanym. Z obserwacji wykluczono kobiety chorobami i historią leczenia tarczycy w wywiadzie

Tabela 1. Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność kobiet starających się o ciążę w sposób naturalny

Pierwszy autor, rok badania	Charakter badania	Liczba i wiek badanych	Kryteria rozpoznania SNT	Wyniki i komentarz
Polyzos i wsp., 2015 [29]	Badanie przekrojowe, retrospektywne	5000 kobiet będących pacjentkami ośrodka medycyny reprodukcyjnej, w tym 3720 kobiet nieplodnych Średni wiek: 32 lata	TSH > 4,2 mIU/l FT4 — N (9,3–17,0 ng/l)	Wśród badanych na podstawie stężenia AMH wyodrębniono 3 kategorie RJ: niską, prawidłową i wysoką. Nie stwierdzono różnic w stężeniach TSH i FT4 oraz w występowaniu JNT i SNT pomiędzy trzema badanymi kategoriami RJ: 4,1% w niskiej, 4,6% w prawidłowej i 3,8% w wysokiej (p = 0,645). W podgrupie kobiet nieplodnych uzyskano podobne wyniki. Częstość JNT i SNT nie różniła się w zależności od przyczyn nieplodności i łącznie dotyczyła 4% przypadków NI, 3,3% endometriozy, 3,5% zaburzeń owulacji, 1,9% nieplodności jajowodowej. Tylko w podgrupie kobiet z niską RJ uwarunkowaną genetycznie (zespół Turnera, permutacja <i>FMR1</i> , inne zaburzenia kariotypu) występowanie NT było częstsze. <b>Wnioski:</b> NT nie wpływała na występowanie niskiej RJ z wyjątkiem przypadków genetycznie uwarunkowanej niskiej RJ. Włączenie do badania kobiet z zaburzeniami kariotypu wpływało na częstość obserwowanej NT.
Plowden i wsp., 2016 [25]	Badanie prospektywne, przekrojowe	1193 kobiety płodne z wywiadem 1–2 epizodów utraty ciąży, w tym 303 z SNT Średni wiek: 28,5 roku	TSH ≥ 2,5 mIU/l FT4 — N (0,7–1,95 ng/dl)	W trakcie obserwacji wynoszącej 6 cykli miesięcznych odsetek uzyskanych ciąż w grupie kobiet z TSH ≥ 2,5 mIU/l i grupie kobiet z TSH < 2,5 mIU/l nie różnił się: 67,7% vs. 64% (p = 0,25). Kobiety z SNT częściej nie posiadały potomstwa niż kobiety z grupy kontrolnej: 52% vs. 44% (p = 0,01). <b>Komentarz:</b> wnioski autorów odnoszą się do specyficznie definiowanej SNT: w tej grupie badanych TSH wynosiło 3,6 ± 1,5 mIU/l (średnia ± SD).
Orouji, Jokar i wsp., 2018 [28]	Badanie retrospektywne, przekrojowe	187 kobiet z NI (średni wiek: 31,5 lat) Grupa kontrolna: 52 kobiety nieposiadające potomstwa z par z męskim czynnikiem nieplodności	Do badania włączono kobiety z prawidłowym TSH definiowanym jako stężenie ≤ 5 mIU/l FT4 — nie oznaczano	U kobiet z NI stężenie TSH było wyższe (mediana, odstęp międzykwartylowy) niż w grupie kontrolnej: 1,95 mIU/l (1,54–2,61 mIU/l) vs. 1,66 mIU/l (1,25–2,17 mIU/l) (p = 0,003). U kobiet z NI stężenie TSH dwukrotnie częściej ≥ 2,5 mIU/l niż u kobiet z grupy kontrolnej: 26,9% vs. 13,5% (p < 0,05). Stężenie P <sub>rl</sub> nie różniło się pomiędzy grupami. <b>Wnioski:</b> u kobiet z NI stężenie TSH jest wyższe (w zakresie normy) w porównaniu z grupą kontrolną. <b>Komentarz:</b> badanie dotyczyło kobiet z prawidłowym TSH, a nie z SNT. Kobiety z NI były starsze niż badane z grupy kontrolnej, a TPO oznaczono tylko u 19/239 osób.
Korevaar i wsp., 2018 [30]	Badanie prospektywne, przekrojowe	436 kobiet nieplodnych Średni wiek: 35 lat	TSH > 4 mIU/l FT4 — N	Oceniono RJ na podstawie AFC i stężenia FSH w 3. dniu cyklu. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem TSH, wolnych i całkowitych HT a AFC. Wśród kobiet nieplodnych z obniżoną RJ lub NI niższe stężenie FT3 wiązało się z niższym AFC.

AFC (*antral follicle count*) — liczba pęcherzyków antralnych; AMH (*anti-Müllerian hormone*) — hormon antymüllerowski; aTPO (*anti-thyroid peroxidase*) — przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej; aTPO(+) — podwyższone stężenie aTPO; aTPO(-) — prawidłowe stężenie aTPO; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon follikulotropowy; *FMR1* — *Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1*; FT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; HT (*thyroid hormones*) — hormony tarczycy; JNT — jawna niedoczynność tarczycy; N — w zakresie przedziału referencyjnego; NI — nieplodność idiopatyczna; NT — niedoczynność tarczycy; P<sub>rl</sub> — prolaktyna; RJ — rezerwa jajnikowa; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; SNT — subkliniczna niedoczynność tarczycy; THH (*thyrotropin-releasing hormone*) — tyreoliberyna; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy

między występowaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy a obniżoną rezerwą jajnikową [29, 30], ale potwierdzono ją jedynie w grupie kobiet z genetycznie uwarunkowaną niską rezerwą jajnikową, w której dominowały osoby z zespołem Turnera [29]. W drugim badaniu zauważono związek pomiędzy niskimi wartościami wolnej trijodotyroniny (FT3, *free triiodothyronine*) a małą liczbą pęcherzyków antralnych [30].

Wyniki badań kliniczno-kontrolnych oraz przekrojowych nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy subkliniczną niedoczynnością tarczycy a zaburzeniami płodności. Jedynie w dwóch badaniach prospektywnych oceniano wpływ leczenia L-tyroksyną na funkcje rozrodcze kobiet z upośledzoną płodnością i współistniejącą subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Yoshioka i wsp. obserwowali 69 niepłodnych kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i stężeniem TSH > 3,0 mIU/l, leczonych L-tyroksyną przez okres średnio 3,3 roku (0,6–6 lat) [31]. Celem terapii było uzyskanie stężenia TSH < 3,0 mIU/l przed zajściem w ciążę i < 2,5 mIU/l w okresie ciąży. U 58 spośród 69 (84%) leczonych kobiet uzyskano ciążę, z czego u 21 w sposób naturalny, a u 37 przy użyciu technik wspomaganego rozrodu; u 17 (29%) kobiet, które zaszły w ciążę, doszło następnie do poronienia. Obecność aTPO lub aTg stwierdzano u 42% badanych, z jednakową częstością w grupie kobiet, które zaszły w ciążę, jak i tych, u których tego celu nie osiągnięto [31]. Verma i wsp. leczyli L-tyroksyną 94 niepłodne kobiety z niedoczynnością tarczycy, wśród których na podstawie niejasnych kryteriów wyodrębniono 59 pacjentek (63%) z postacią subkliniczną (TSH 4–6 mIU/l) oraz 35 pacjentek (37%) z postacią jawną (TSH > 6,0 mIU/l) [32]. U badanych wykluczono jajowodową przyczynę niepłodności, endometriozę oraz choroby zapalne miednicy. Dawka L-tyroksyny w zależności od stężenia TSH wynosiła 25–150 µg/dobę. U 76,6% leczonych uzyskano ciążę w okresie od 6 tygodni do 1 roku. Autorzy powyższych prac konkludowali, że leczenie L-tyroksyną może zwiększać szanse uzyskania ciąży u kobiet z niepłodnością i subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak grupy kontrolnej, nieleczonych hormonami tarczycy, uniemożliwia jednak jednoznaczne sformułowanie takiego wniosku.

Dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono korzyści płynących z badań przesiewowych w kierunku niedoczynności tarczycy u mężczyzn leczonych z powodu zaburzeń płodności. W badaniu obejmującym 172 pacjentów z niepłodnością męską nie stwierdzono zależności pomiędzy HT a parametrami nasienia [33]. We wcześniejszym badaniu autorstwa Poppe i wsp. nie wykazano różnicy w częstości występowania dysfunkcji tarczycy oraz podwyższonego stężenia prze-

ciwiał przeciwtarczycowych w grupach mężczyzn z prawidłowymi i nieprawidłowymi parametrami nasienia [34]. W opublikowanym w 2021 roku badaniu obserwowano natomiast częstsze występowanie podwyższonego stężenia aTPO u pacjentów z nieprawidłowymi parametrami nasienia w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili mężczyźni z par, u których stwierdzono inny niż męski czynnik niepłodności (mężczyźni z potwierdzoną normozoospermia) [35]. U pacjentów z nieprawidłowymi parametrami nasienia (poza przypadkami nieobstrukcyjnej azoospermii) stężenia TSH były wyższe niż w grupie kontrolnej [35]. W badaniu pakistańskim autorzy wykazali częstsze występowanie subklinicznej niedoczynności tarczycy u pacjentów z nieprawidłowymi parametrami nasienia [36]. W powyższych badaniach zwraca uwagę stosunkowo niska liczebność badanych grup, co utrudnia wnioskowanie [35].

### Subkliniczna niedoczynność tarczycy a płodność par starających się o ciążę z użyciem ART

Procedura technik wspomaganego rozrodu (ART, *assisted reproductive techniques*) w fazie wstępnej polega na przeprowadzeniu kontrolowanej stymulacji owulacji z użyciem cytrynianu klomifenu, gonadotropin lub analogów GnRH, a następnie podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*) w celu uzyskania dojrzałości oocytów. W tym czasie dochodzi do gwałtownego wzrostu stężenia estradiolu porównywalnego z zaawansowaną ciążą, co zwiększa stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, *thyroxine-binding globulin*) i może wpływać na obniżenie puli wolnych HT oraz — w konsekwencji — powodować dalszy wzrost stężenia TSH. Ryzyko wystąpienia lub nasilenia subklinicznej niedoczynności tarczycy jest większe u kobiet z podwyższonym stężeniem aTPO i w zespole hiperstymulacji jajników (OHSS, *ovarian hyperstimulation syndrome*) [37, 38].

W większości współcześnie publikowanych badań oceniających wyniki ART w zależności od stężenia TSH, nie wykazano różnic pod względem liczby ciąż i żywych urodzeń pomiędzy kobietami z TSH < 2,5 mIU/l a tymi, u których wartość ta mieści się w przedziale 2,5–5,0 mIU/l. Wprawdzie Fumaroła i wsp. w retrospektywnej pracy obejmującej 164 kobiety poddane ART odnotowali mniejszy odsetek ciąż u kobiet z TSH > 2,5 mIU/l w stosunku do kobiet z TSH ≤ 2,5 mIU/l (odpowiednio: 8,9 % vs. 22,3%, p = 0,045), ale wyniki kolejnych prac nie potwierdzają tych obserwacji [39].

Reh i wsp. poddali retrospektywnej analizie 1055 kobiet, u których zastosowano zapłodnienie pozaustro-



jowe (IVF, *in vitro fertilization*), i ocenili wyniki w zależności od wartości odcięcia TSH: 2,5 mIU/l oraz 4,5 mIU/l [40]. Porównując badane grupy z TSH  $\geq$  2,5 mIU/l vs. TSH < 2,5 mIU/l autorzy nie stwierdzili statystycznie znamiennych różnic w odsetku uzyskanych ciąż klinicznych (52% vs. 47%), żywych urodzeń (39% vs. 34%), ani poronień (12,5% vs. 13%). Podobnie w przypadku badanych z TSH  $\geq$  4,5 mIU/l vs. < 4,5 mIU/l nie odnotowano istotnych różnic w odsetku ciąż klinicznych (54% vs. 48%), żywych urodzeń (43% vs. 34%), oraz poronień (9% vs. 13%). Wśród badanych z TSH > 4,5 mIU/l średnie stężenie TSH wynosiło 5,1 mIU/l, a zakres stężeń TSH: 4,4–6,7 mIU/l. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone przez autorów chińskich, którzy badaniem objęli 627 kobiet poddanych procedurze IVF: w grupie z TSH > 4,5 mIU/l oraz  $\leq$  4,5 mIU/l obserwowano podobne wskaźniki ciąż klinicznych, żywych urodzeń i poronień [41].

Unuane i wsp. retrospektywnie ocenili odsetek żywych urodzeń wśród 2406 kobiet, w tym 333 z podwyższonym stężeniem aTPO, poddanych procedurze IVF/docytoplazmatycznego podania plemnika (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) [42]. Autorzy nie obserwowali różnic pomiędzy kobietami z TSH < 2,5 mIU/l i TSH < 5 mIU/l, także po uwzględnieniu stężenia aTPO [42]. Green i wsp. starali się ustalić optymalne stężenie TSH w przedziale wartości od 0,5 do 2,5 mIU/l, warunkujące najlepsze wyniki procedury IVF [43]. Badali TSH w 8. dniu po transferze zarodków i analizowali stężenia TSH co 0,5 mIU/l. Badacze ci nie stwierdzili jednak różnic we wskaźnikach implantacji ani poronień.

Repelaer Van Driel-Delprat i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie wśród 990 kobiet poddanych procedurze inseminacji domacicznej (IUI, *intrauterine insemination*) w celu ustalenia, czy stężenie TSH w dolnym i górnym kwartylu normy ma wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia [44]. Nie obserwowano różnic we wskaźnikach uzyskanych ciąż klinicznych pomiędzy TSH w najwyższym kwartylu (2,35–4,5 mIU/l) w porównaniu z trzema niższymi kwartylami (0,3–1,21 mIU/l; 1,22–1,75 mIU/l; 1,76–2,34 mIU/l), odpowiednio: 38,6% vs. 38,6% vs. 33,8% vs. 32,5% ( $p = 0,376$ ). Nie odnotowano również różnic w zakresie poronień i żywych urodzeń. Analogiczne wyniki uzyskali Tuncay i wsp., którzy oceniali wyniki IUI u 302 kobiet w zależności od stężenia TSH: w grupie z TSH 0,38–2,49 mIU/l oraz w grupie z TSH 2,5–4,99 mIU/l. Badacze ci nie stwierdzili znamiennych statystycznie różnic we wskaźnikach ciąż klinicznych, poronień, żywych urodzeń, a także w stanie noworodków: masie urodzeniowej i konieczności pobytu w noworodkowym oddziale intensywnej opieki [45].

Wyniki leczenia L-tyroksyną kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy przed zabiegiem IVF/ICSI

podsumowano w metaanalizie trzech prac prospektywnych z randomizacją przeprowadzonej przez Velkeniersa i wsp. w 2013 roku. W dwóch analizowanych badaniach kryterium rozpoznania subklinicznej niedoczynności tarczycy było stężenie TSH > 4,0 mIU/l i > 4,5 mIU/l, a w jednym TSH mieściło się w zakresie referencyjnym 0,27–4,2 mIU/l, różny był też status aTPO [46]. Strategia leczenia w analizowanych badaniach także była odmienna: stała dawka L-tyroksyny 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./dobę; 50–100  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  oraz 50  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  przed zabiegiem ART, później modyfikacja dawki w celu uzyskania TSH < 2,5 mIU/l. W metaanalizie wykazano, że leczenie L-tyroksyną nie miało wpływu na uzyskanie ciąży klinicznej [ryzyko względne (RR, *relative risk*): 1,75; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,90–3,38;  $p = 0,098$ ], natomiast przyniosło większą liczbę żywych urodzeń (RR: 2,76; 95% CI: 1,20–6,44;  $p = 0,018$ ) i mniejszą liczbę poronień (RR: 0,45; 95% CI: 0,24–0,82;  $p = 0,010$ ).

W niedawno opublikowanym prospektywnym badaniu kohortowym Cai i wsp. ocenili wyniki leczenia L-tyroksyną u 270 kobiet z TSH > 4,2 mIU/l poddanych procedurze IVF [47]. Celem leczenia było uzyskanie TSH w zakresie normy laboratoryjnej 0,2–4,2 mIU/l. Nie stwierdzono różnic w odsetku ciąż klinicznych, poronień i żywych urodzeń pomiędzy leczonymi grupami z osiągniętym TSH 0,2–2,5 mIU/l i TSH 2,5–4,2 mIU/l [odpowiednio: 47,4% vs. 38,7% ( $p = 0,436$ ); 7,4% vs. 16,7% ( $p = 0,379$ ); 43,9% vs. 32,3% ( $p = 0,288$ )]. Autorzy wnioskują, że uzyskanie TSH < 2,5 mIU/l przed ART nie wpływa na większy odsetek uzyskanych ciąż. Należy jednak zauważyć, że mimo braku zależności statystycznej uzyskanie niższych wartości TSH w trakcie leczenia zmniejszało ryzyko poronień i wpływało na zwiększenie liczby żywych urodzeń.

Wyniki opublikowanego pod auspicjami *Cochrane Library* w 2019 roku przeglądu systematycznego, w którym u kobiet z zaburzeniami płodności poddawanych ART, ze współistniejącą subkliniczną niedoczynnością tarczycy lub AITD w eutyreozy, oceniano wpływ leczenia L-tyroksyną na odsetek żywych urodzeń, klinicznych ciąż i odsetek poronień, wskazują, że niska jakość dostępnych dowodów nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków potwierdzających korzystne efekty takiego postępowania [48].

Jeszcze słabiej poznano wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy u mężczyzn na przebieg IVF/ICSI z wykorzystaniem ich plemników. W 2021 roku opublikowano wyniki retrospektywnego badania obejmującego łącznie 2511 par leczonych z powodu niepłodności, wśród których u 229 mężczyzn rozpoznano subkliniczną niedoczynność tarczycy. Nie stwierdzono różnic w jakości nasienia i wskaźniku fragmentacji DNA plemników pomiędzy mężczyznami

z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i będącymi w eutyreozie. Natomiast wśród par, w których mężczyzna chorował na subkliniczną niedoczynność tarczycy, zaobserwowano istotnie niższy odsetek klinicznych ciąży i odsetek implantacji zarodków. Po wykonaniu stratyfikacji według wieku efekt ten stwierdzano jedynie w przypadku mężczyzn w wieku 35 lat lub starszych [49]. Nie ma dostępnych wyników badań oceniających wpływ leczenia L-tyroksyną mężczyzn z niepłodnych par na wyniki procedur ART.

## Przeciwciała przeciwtarczycowe a płodność

Oddzielnym zagadnieniem jest wpływ podwyższonych stężeń aTPO i aTg na płodność kobiet będących w eutyreozie. Rozważa się możliwe bezpośrednie działanie przeciwciał przeciwtarczycowych na jajnik: w badaniu przeprowadzonym w niewielkiej grupie 17 kobiet z niepłodnością stwierdzono obecność aTPO i aTg w płynie pęcherzykowym, gdzie ich stężenie korelowało dodatnio ze stężeniem aTPO i aTg we krwi [50]. Potencjalnym miejscem negatywnego oddziaływania aTPO jest także endometrium fazy lutealnej i łożysko, ponieważ w tych tkankach stwierdzono ekspresję peroksydazy tarczycowej na poziomie genu i białka [51]. Obserwowano także reakcje krzyżowe pomiędzy aTPO i hCG w dostępie do receptora hCG w obrębie osłony przejrzystej (*zona pellucida*) [37, 52]. Innymi czynnikami potencjalnie negatywnie oddziałującymi na płodność kobiet z AITD jest ich starszy wiek, wyższe stężenie TSH niż u kobiet zdrowych oraz możliwość współwystępowania innych autoprzeciwciał, na przykład przeciwciał przeciwko antygenom jajnikowym (autoimmunizacyjne zespoły wielogruczołowe) [53].

W większości prac oceniano wpływ aTPO lub aTPO/aTg na płodność kobiet oraz powikłania ciąży (tab. 2), natomiast patogenna rola izolowanej obecności aTg pozostaje niewyjaśniona i wymaga dalszych badań. Poza wspomnianą wcześniej obecnością aTg w płynie pęcherzykowym u kobiet z niepłodnością z AITD wykazano również, że przeciwciała te mogą zaburzać odpowiedź tarczycy na stymulację hCG [54], analogicznie jak aTPO [54, 55].

Częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych wśród kobiet z niepłodnością sięga 18% i wydaje się wyższa niż w ogólnej populacji kobiet będących w wieku rozrodczym (ok. 10%) [18, 23]. U 19% kobiet z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych w eutyreozie w okresie okołokoncepcyjnym, w trakcie ciąży rozwija się subkliniczna niedoczynność tarczycy [56]. Obecność przeciwciał zwiększa około 3–4-krotnie ryzyko poronień samoistnych, około 2-krotnie poronień nawykowych i porodu przedwczesnego [57, 58]. U około 50% kobiet z podwyż-

szonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych we wczesnej ciąży rozwija się poporodowe zapalenie tarczycy [59, 60].

W metaanalizie opublikowanej w 2011 roku, uwzględniającej 4 badania kliniczno-kontrolne z udziałem 334 kobiet z dodatnimi aTPO/aTg i 1679 kobiet z grupy kontrolnej, autorzy stwierdzili związek aTPO z niepłodnością idiopatyczną [odds ratio (OR): 1,5; 95% CI: 1,1–2,0] [57].

Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych występuje częściej w określonych przyczynach niepłodności: w zespole policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) oraz niepłodności idiopatycznej, sięgając około 25% [61]. W metaanalizie z 2018 roku, obejmującej 13 prac o charakterze przekrojowym i kliniczno-kontrolnym, opublikowanych w latach 2004–2017 i oceniających łącznie 1210 kobiet z PCOS i 987 kobiet zdrowych, Romitti i wsp. wykazali istotny związek pomiędzy PCOS a AITD (OR: 3,27; 95% CI: 2,32–4,63) [62]. Po uwzględnieniu różnic etnicznych okazał się on najsilniejszy wśród kobiet pochodzenia azjatyckiego (OR: 4,56; 95% CI: 2,47–8,43). Prawdopodobnym podłożem współwystępowania PCOS i AITD jest polimorfizm genu fibryliny, która reguluje aktywność transformującego czynnika wzrostowego beta ( $TGF\beta$ , *transforming growth factor \beta*), a ten z kolei wpływa na komórki T regulatorowe (Treg). Zmniejszona aktywność  $TGF\beta$  i Treg sprzyja rozwojowi chorób z autoagresji. Innym czynnikiem predysponującym jest wysoki stosunek estrogenów do progesteronu występujący u kobiet z PCOS, zwiększający ryzyko chorób autoimmunizacyjnych, oraz niedobór witaminy D [63]. Wyniki opublikowanego niedawno badania polskich autorów nie potwierdziły związku pomiędzy PCOS i jego różnymi fenotypami a dodatnimi aTPO, ale być może wpłynęły na nie częste występowanie podwyższonego stężenia aTPO w grupie kontrolnej (23,9% vs. 21,9% kobiet z PCOS,  $p = 0,07$ ) [64].

Zależność pomiędzy AITD a endometriozą pozostaje niejasna: była wykazywana we wcześniejszych pracach, ale wyniki współczesnych badań są niejednoznaczne [23, 65]. Endometrioza może również wiązać się z zaburzeniami immunologicznymi, takimi jak występowanie przeciwciał przeciwko antygenom endometrialnym, zmniejszona liczba limfocytów NK i obecność depozytów komplementu w eutopycznym endometrium.

We współczesnych badaniach wskazuje się na potencjalny związek pomiędzy wysokim stężeniem aTPO a niską rezerwą jajnikową (NRJ) ocenianą na podstawie stężenia hormonu antimüllerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) lub liczby pęcherzyków antralnych. Autorzy chińscy w grupie kobiet z niepłodnością, z której wykluczyli przypadki z jatrogenną

Tabela 2. Wpływ przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (aTPO) i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (aTg) na płodność kobiet będących w eutyreozie i starających się o ciążę w sposób naturalny

Pierwszy autor, rok publikacji	Charakter badania	Liczba badanych i wiek	Rodzaj przeciwciał przeciwtarczycowych	Wyniki i komentarz
Poppe i wsp., 2002 [18]	Badanie prospektywne, kliniczno-kontrolne	438 kobiet nieplodnych Grupa kontrolna: 100 zdrowych płodnych kobiet Średni wiek: 32 lata	aTPO — stężenie podwyższone > 100 IU/l	Częstość występowania aTPO(+) u kobiet nieplodnych była większa niż w grupie kontrolnej: 18% vs. 8% (p = 0,024). W dalszej analizie ustalono, że tylko jedna przyczyna niepłodności, endometrioza, wiązała się z częstszym występowaniem dodatnich aTPO: 29% vs. 8% (p = 0,016) Inne przyczyny niepłodności: jajowodowa i zaburzenia owulacji odpowiednio: 18% i 16%, p = NS U badanych z aTPO(+) częściej występowało podwyższone (8%, p < 0,05) lub obniżone stężenie TSH (8%, p < 0,05) Średnie stężenie TSH w grupie kobiet nieplodnych i grupie kontrolnej: 1,3 vs. 1,1 mIU/l (p = 0,006) <b>Wnioski:</b> aTPO(+) występowały częściej w grupie kobiet nieplodnych, głównie tych z endometriozą. U kobiet nieplodnych z aTPO(+) stężenie TSH było wyższe niż u kobiet nieplodnych z aTPO(-)
Abalovich i wsp., 2007 [22]	Badanie retrospektywne, kliniczno-kontrolne	244 kobiety nieplodne Grupa kontrolna: 155 zdrowych, płodnych kobiet Średni wiek: 30,8 roku	aTPO — stężenie podwyższone > 35 IU/ml	Częstość występowania aTPO(+) w grupie kobiet nieplodnych i w grupie kontrolnej nie różniła się: 26,6% vs. 14,5% (p = NS) aTPO(+) występowały częściej jedynie u nieplodnych kobiet z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników: 60% (p < 0,05). Często, ale bez znamienności statystycznej towarzyszyły endometriozie (25%) i niepłodności jajowodowej (27%). <b>Wnioski:</b> u kobiet nieplodnych z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników częściej obserwowano aTPO(+)
Van den Boogaard i wsp., 2011 [57]	Metaanaliza 4 badań kliniczno-kontrolnych	334 kobiety aTPO/aTg(+) nieplodne i płodne Grupa kontrolna: 1679 kobiet aTPO/aTg(-)	aTPO/aTg — wyniki dodatnie wg kryteriów lokalnych laboratoriów	U kobiet aTPO/aTg(+) niepłodność idiopatyczna występowała częściej niż u kobiet z aTPO/aTg(-) (OR: 1,5; 95% CI: 1,1–2,0)
Feldthusen i wsp., 2015 [24]	Badanie retrospektywne, przekrojowe	758 kobiet z SNT Grupa kontrolna: 8770 kobiet w eutyreozie Średni wiek: 56,3 roku	aTPO — stężenie podwyższone > 60 IU/ml	U kobiet w wieku około-/pomenopauzalnym oceniono czynność tarczycy oraz stężenie aTPO. Stężenie aTPO było wyższe u kobiet z niedoczynnością tarczycy niż u kobiet w eutyreozie: 28 IU/ml vs. 19 IU/ml (p < 0,001) Retrospektywnie, na podstawie ankiety oceniono płodność kobiet z SNT i wyniki porównano z uzyskanymi w grupie kontrolnej, stwierdzając ujemną zależność pomiędzy stężeniem TSH i aTPO a liczbą ciąż i urodzonych dzieci <b>Wnioski:</b> SNT i aTPO(+) wiązały się z mniejszą płodnością kobiet <b>Komentarz:</b> wnioski te odnoszą się do SNT i aTPO(+) wykrytych w wieku pomenopauzalnym, przy braku danych z okresu prokreacyjnego. W grupie kobiet z wywiadem w kierunku chorób tarczycy i leczonej niedoczynności tarczycy takich zależności nie stwierdzono

Tabela 2. Wpływ przeciwciał przeciw tyrooglobulinie (aTg) na płodność kobiet będących w eutyreozy i starających się o ciążę w sposób naturalny

Pierwszy autor, rok publikacji	Charakter badania	Liczba badanych i wiek	Rodzaj przeciwciał przeciwtarczycowych	Wyniki i komentarz
Flowden i wsp., 2016 [25]	Badanie prospektywne, przekrojowe	1193 kobiety płodne z wywiadem 1–2 epizodów utraty ciąży, w tym 303 z subkliniczną niedoczynnością tarczycy Średni wiek: 28,5 roku	aTPO — stężenie podwyższone $\geq 35$ IU/ml aTg — stężenie podwyższone $\geq 115$ IU/ml	W badanej grupie u 154 kobiet (14,6%) stwierdzono dodatnie przeciwciała przeciwtarczycowe. W toku obserwacji wynoszącej 6 cykli miesięcznych liczba uzyskanych ciąż u kobiet aTPO/aTg(+) nie różniła się od odnotowanej u kobiet aTPO/aTg(-): 114/154 (74%) vs. 650/900 (72,2%) (p = 0,64) Stężenie TSH u kobiet z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych było wyższe niż u tych z prawidłowym stężeniem przeciwciał: średnio 2,9 mIU/l vs. 1,9 mIU/l (p < 0,001) <b>Wnioski:</b> obecność aTPO/aTg(+) nie wpływała na płodność kobiet
Chen i wsp., 2017 [66]	Badanie retrospektywne, przekrojowe	1044 kobiety z niepłodnością Średni wiek: 36 lat	aTPO i aTg — stężenie podwyższone dla obydwu przeciwciał $\geq 60$ IU/ml	aTPO(+) stwierdzono u 14,1% badanych, aTg(+) u 15,4%, u 9,7% obecność obu przeciwciał jednocześnie Oceniano wpływ przeciwciał przeciwtarczycowych na R.J. Na podstawie stężenia AMH wyodrębniono trzy kategorie R.J.: niską, prawidłową i wysoką Nie stwierdzono różnic w występowaniu przeciwciał przeciwtarczycowych pomiędzy trzema grupami R.J. Po wykluczeniu kobiet z jatrogenną i genetycznie uwarunkowaną niską R.J. stwierdzono częstsze występowanie aTPO(+) u kobiet z niską R.J. (22,7%) niż u kobiet prawidłową R.J. (14,0%) czy wysoką R.J. (10,3%) (p = 0,012) Dla aTg(+) taka zależność była nieznamienna: odpowiednio 21,8% vs. 15,0% vs. 14,2% (p = 0,144) Oceniając występowanie aTPO/aTg(+) w zależności od przyczyny niepłodności i R.J., aTPO(+) występowały częściej w niepłodności idiopatycznej i niskiej R.J. [28,6% vs. 15,7% vs. 9,5% (p = 0,020)], aTg(+) stwierdzano częściej w endometriozie i niskiej R.J. [45,5% vs. 9,6% vs. 14,3% (p = 0,013)] <b>Wnioski:</b> aTPO(+) występowały częściej u niepłodnych kobiet z niską R.J. zwłaszcza z niepłodnością idiopatyczną i niską R.J.; aTg(+) stwierdzano częściej w niskiej R.J. z towarzyszącą endometriozą
Osuka i wsp., 2018 [67]	Badanie retrospektywne	153 kobiety niepłodne Średni wiek: 36 lat	aTPO — stężenie podwyższone > 16 IU/ml aTg — stężenie podwyższone > 30 IU/ml	aTPO(+) i/lub aTg(+) stwierdzono u 17,6% badanych, w tym obydwoma rodzajami jednocześnie u 7,8%, tylko aTPO(+) — u 5,2%, tylko aTg(+) — u 4,6% Nie stwierdzono różnic w stężeniu AMH pomiędzy grupą z aTPO/aTg(+) a grupą z aTPO/aTg(-) Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem aTPO, aTg a stężeniem AMH Stężenie TSH nie różniło się pomiędzy kobietami z aTPO/aTg(+) a aTPO/aTg(-) <b>Wnioski:</b> aTPO/aTg(+) nie wpływały na stężenie AMH u niepłodnych kobiet
Korevaar i wsp., 2018 [30]	Badanie prospektywne, przekrojowe	436 kobiet niepłodnych Średni wiek: 35 lat	aTPO — stężenie podwyższone > 35 IU/ml aTg — stężenie podwyższone > 115 IU/ml	aTPO(+) stwierdzono u 10,6%, aTg(+) u 9,2% kobiet Badano wpływ występowania aTPO/aTg(+) na R.J. ocenianą na podstawie AFC i stężenia FSH w 3. dniu cyklu aTg(+) wiązały się z wyższym AFC. U kobiet ze zmniejszoną R.J. lub niepłodnością idiopatyczną aTPO(+), ale nie aTg(+), wiązały się z niższym AFC (-2,3 pęcherzyki; 95% CI: -3,8—-0,5; p = 0,01) <b>Wnioski:</b> aTPO(+) wiązały się z niższym AFC u kobiet ze zmniejszoną R.J. lub niepłodnością idiopatyczną



Tabela 2. Wpływ przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (aTPO) i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (aTg) na płodność kobiet będących w eutyreozie i starających się o ciążę w sposób naturalny

Pierwszy autor, rok publikacji	Charakter badania	Liczba badanych i wiek	Rodzaj przeciwciał przeciwtarczycowych	Wyniki i komentarz
Romitti i wsp., 2018 [62]	Metaanaliza 13 prac: 9 przekrojowych i 4 kliniczno-kontrolnych	1210 kobiet z PCOS Grupa kontrolna: 987 zdrowych kobiet Wiek: 22–30 lat	aTPO/aTg — wyniki dodatnie wg kryteriów lokalnych laboratoriów Rozpoznanie AITD na podstawie 2 spośród 3 kryteriów: aTPO(+) i/lub aTg(+), hipochogeniczna tarczyca w USG, podwyższone stężenie TSH	Częstość AITD w PCOS była większa niż w grupie kontrolnej: 26% vs. 9,7% Stwierdzono istotny związek pomiędzy PCOS a AITD: OR: 3,27; 95% CI: 2,32–4,63 Po uwzględnieniu różnic etnicznych, zależność była najsilniejsza wśród Azjatek: OR: 4,56; 95% CI: 2,47–8,43; Europejki: OR: 3,27; 95% CI: 2,07–5,15; kobiety z Ameryki Południowej: OR: 1,86; 95% CI: 1,05–3,29 <b>Wnioski:</b> istnieje wyraźny związek pomiędzy PCOS a AITD
Dhillon-Smith i wsp., 2019 [69]	Badanie wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane z podwójnie ślepą próbą <i>Thyroid Antibodies and Levothyroxine Trial</i> (TABLET)	952 kobiety w eutyreozie (stężenie TSH 0,44–3,6 mIU/l) z aTPO(+), po przebytym poronieniu lub leczeniu niepłodności Średni wiek: 32,5 roku	aTPO — wyniki dodatnie wg kryteriów lokalnych laboratoriów	Badane losowo przydzielano do grupy leczonoj L-tyroksyną w dawce 50 µg/dobę lub do grupy przyjmującej placebo. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji nie odnotowano różnic w odsetku ciąż w grupie leczonoj L-tyroksyną i w grupie placebo: 56,6% vs. 58,3% (RR: 0,97; 95% CI: 0,88–1,07) <b>Wnioski:</b> leczenie L-tyroksyną kobiet aTPO(+) będących w eutyreozie nie wpływa na płodność
Adamska i wsp., 2020 [64]	Badanie prospektywne, kliniczno-kontrolne	141 kobiet z PCOS Grupa kontrolna: 88 zdrowych kobiet Średni wiek: 25 lat	aTPO — stężenie podwyższone > 60 IU/ml	PCOS i jego 4 fenotypy rozpoznano na podstawie kryteriów rotterdamkich Nie stwierdzono różnic w częstości występowania aTPO(+) pomiędzy kobietami z PCOS a grupą kontrolną: 21,9% vs. 23,9% (p = 0,07), ani pomiędzy poszczególnymi fenotypami PCOS a grupą kontrolną Obecność aTPO(+) u kobiet z PCOS wiązała się z niższymi stężeniami AMH (r = -0,4; p = 0,02) <b>Wnioski:</b> częstość występowania aTPO(+) w PCOS i grupie kontrolnej nie różniła się. Istnieje sugestia, że aTPO(+) u kobiet z PCOS mogą wpływać na zmniejszenie rezerwy jajnikowej. Należy zauważyć, że częstość aTPO(+) w grupie kontrolnej była nietypowo duża, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki

AFC (*antral follicle count*) — liczba pęcherzyków antralnych; AITD (*autoimmune thyroid disease*) — autoimmunizacyjna choroba tarczycy; AMH (*anti-Müllerian hormone*) — hormon antymüllerowski; aTPO (*anti-thyroid peroxidase*) — przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej; aTg — przeciwciała przeciwtyreoglobulinowe; aTPO(+) — podwyższone stężenie aTPO; aTg(+) — podwyższone stężenie aTg; aTg(-) — prawidłowe stężenie aTg; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; PCOS (*polycystic ovary syndrome*) — zespół policystyczny jajników; R.J. — rezerwa jajnikowa; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; SNT — subkliniczna niedoczynność tarczycy; USG — badanie ultrasonograficzne

i uwarunkowaną genetycznie NRJ, odnotowali związek pomiędzy występowaniem aTPO a idiopatyczną NRJ (podwyższone stężenie aTPO stwierdzono u 28,6% kobiet z niską *vs.* 15,7% z prawidłową *vs.* 9,5% z wysoką rezerwą jajnikową,  $p = 0,020$ ) [66]. Autorzy stwierdzili także znacznie częstsze występowanie wysokiego stężenia aTg u kobiet z niepłodnością z NRJ i endometriozą w stosunku do kobiet z niepłodnością z prawidłową i zwiększoną rezerwą jajnikową (odpowiednio: 45,5% *vs.* 9,6%, *vs.* 14,3%,  $p = 0,013$ ) [66]. Korevaar i wsp. obserwowali częstsze występowanie podwyższonego stężenia aTPO i niższego stężenia FT3 w przypadkach NRJ i niepłodności idiopatycznej ( $p < 0,01$ ), ale nie potwierdzili takiej zależności w odniesieniu do aTg [30]. Adamska i wsp. stwierdzili, że stężenie aTPO ujemnie korelowało ze stężeniem AMH u kobiet z PCOS ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) [64]. Z kolei w dwóch badaniach autorów belgijskich i japońskich w grupach odpowiednio 5000 i 153 kobiet z niepłodnością nie stwierdzono związku pomiędzy podwyższonym stężeniem aTPO a NRJ [29, 67]. Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) zaleca badanie stężenia aTPO u kobiet z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, definiowanym jako utrata czynności jajników przed 40. rż. [68].

W niedawno opublikowanym badaniu amerykańskim nie potwierdzono wpływu podwyższonego stężenia aTPO/aTg na zmniejszenie płodności u zdrowych kobiet, które przebyły 1–2 poronienia samoistne [25]. We wspomnianym wcześniej prospektywnym kohortowym badaniu, będącym częścią EAGeR, porównano płodność 154 kobiet z dodatnimi i 900 kobiet z ujemnymi aTPO/aTg: w czasie 6-miesięcznej obserwacji w sposób naturalny w ciążę zaszło 74,0% kobiet z podwyższonym stężeniem aTPO/aTg i 72,2% kobiet z grupy kontrolnej ( $p = 0,64$ ) [25].

W jedynym, jak dotychczas, prospektywnym badaniu z randomizacją *Thyroid Antibodies and Levothyroxine Trial* (TABLET) przeprowadzonym u kobiet z podwyższonym stężeniem aTPO będących w eutyreozy nie wykazano, aby leczenie L-tyroksyną wpływało na płodność [69]. To wielośrodkowe badanie objęło 952 kobiety z podwyższonym stężeniem aTPO i wywiadem utraty ciąży lub niepłodności. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji ciążę uzyskano u 56,6% leczonych L-tyroksyną *vs.* 58,3% otrzymujących placebo (RR: 0,97; 95% CI: 0,88–1,07). Nie obserwowano także różnic w odsetku żywych urodzeń: 37,4% w grupie leczonych L-tyroksyną *vs.* 37,9% w grupie otrzymujących placebo (RR: 0,97; 95% CI: 0,83–1,14;  $p = 0,74$ ), ani częstości występowania powikłań ciąży. Autorzy nie stwierdzili różnic w odsetku żywych urodzeń pomiędzy grupą leczoną i przyjmującą placebo w zależności od wieku ( $< 35$ . rż.

*vs.*  $\geq 35$ . rż.), wyjściowego stężenia TSH (TSH  $\leq 2,5$  mIU/l *vs.*  $> 2,5$  mIU/l), stężeń aTPO (bardzo wysokie *vs.* wysokie), masy ciała [wskaźnik masy ciała (BMI):  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> *vs.*  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>], przebytego leczenia niepłodności, poronień oraz pochodzenia etnicznego. Pewnym ograniczeniem tego ważnego badania jest włączenie kobiet, które zaszły w ciążę zarówno naturalnie, jak i dzięki technikom wspomaganego rozrodu, stosowanie stałej dawki L-tyroksyny wynoszącej 50  $\mu$ g dziennie w okresie przedkoncepcyjnym i w trakcie ciąży oraz wykluczenie z badania tych kobiet, u których doszło do zaburzeń czynności tarczycy w trakcie obserwacji (ok. 10% w każdej badanej grupie), a więc tych, które potencjalnie mogły najbardziej skorzystać z leczenia.

Nie opublikowano dotychczas badań dotyczących wpływu stosowania selenu na płodność kobiet z przeciwciałami przeciwtarczycowymi, mimo, że w wielu pracach wykazano jego obniżające działanie w stosunku do aTPO i aTg [70].

Dane dotyczące związku AITD z niepłodnością męską są także skąpe. We wspomnianym już badaniu *Teheran Thyroid Study*, nie stwierdzono związku pomiędzy dodatnimi przeciwciałami aTPO a zaburzeniami płodności u mężczyzn; w porównaniu z mężczyznami płodnymi stężenie aTPO w tej grupie było podobne [71]. Z kolei autorzy amerykańscy u mężczyzn z niepłodnością stwierdzili zwiększone ryzyko występowania chorób z autoagresji, przede wszystkim reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego i łuszczyca, a także choroby Hashimoto oraz choroby Gravesa i Basedowa. Zależność tę przypisują niższemu stężeniu testosteronu u mężczyzn z niepłodnością oraz możliwymi reakcjami krzyżowymi pomiędzy przeciwciałami a gonadotropinami [72].

## Przeciwciała przeciwtarczycowe a płodność par starających się o ciążę z użyciem ART

Badania oceniające wpływ AITD na możliwość uzyskania ciąży technikami ART są w większości retrospektywne i cechują się dużą heterogennością związaną z różnymi przyczynami niepłodności wśród badanych, niejednorodnym stanem czynnościowym tarczycy (eutyreoza, różnie definiowana subkliniczna hipotyreoza) i różnymi procedurami zapłodnienia *in vitro* (IVF, ICSI). We wcześniejszych badaniach wskazywano, że obecność przeciwciał przeciwtarczycowych jest niezależnym czynnikiem niepowodzenia ART i wiąże się z gorszą jakością zarodków, mniejszą liczbą uzyskiwanych ciąż, większym ryzykiem poronień i mniejszą liczbą żywych urodzeń [73–75], ale nie znajduje to pełnego potwierdzenia we współczesnych publikacjach. W latach 2016–2020 ukazało się 5 metaanaliz dotyczących tego zagadnienia.

W metaanalizie opublikowanej w 2016 roku Busnelli i wsp. uwzględnili wyniki 12 prac: 6 prospektywnych i 6 retrospektywnych, które ukazały się w latach 1999–2015 i badały wpływ aTPO/aTg na efekty IVF/ICSI [76]. Pomędzy kobietami z podwyższonym i prawidłowym stężeniem aTPO/aTg nie obserwowano różnic we wskaźniku zapłodnienia (OR: 1,11; 95% CI: 0,97–1,27;  $p = 0,13$ ) (3 badania, 1082 kobiety), wskaźniku implantacji (OR: 0,98; 95% CI: 0,73–1,32;  $p = 0,91$ ) (2 badania, 918 kobiet), ani we wskaźniku uzyskanych ciąż klinicznych (OR: 0,90; 95% CI: 0,77–1,06;  $p = 0,22$ ) (12 badań, 4876 kobiet). Obserwowano natomiast wyższy wskaźnik poronień (OR: 1,44; 95% CI: 1,06–1,95;  $p = 0,02$ ) (12 badań, 4876 kobiet) i niższy wskaźnik żywych urodzeń (OR: 0,75; 95% CI: 0,54–0,99;  $p = 0,04$ ) (9 badań, 4396 kobiet). Autorzy podsumowują, że obecność przeciwciał przeciwarczycowych nie miała wpływu na płodność kobiet poddawanych ART, ale zwiększała ryzyko utraty ciąży i zmniejszała szanse na urodzenie żywego dziecka.

Poppe i wsp. w 2018 roku przedstawili metaanalizę dotyczącą wpływu AITD na wyniki leczenia niepłodności metodą ICSI [61]. Autorzy poddali analizie 4 badania opublikowane w latach 2013–2015 (2 prospektywne i 2 retrospektywne) obejmujące łącznie 290 kobiet z AITD (w jednym badaniu dodatnie aTPO, w dwóch badaniach dodatnie aTPO i/lub aTg, w jednym badaniu dodatnie aTPO i aTg) i 1565 bez AITD. W trzech badaniach eutyreoza była określona wartością odcięcia TSH 2,5 lub 3 mIU/l, natomiast w jednej pracy nie podano wyników stężenia TSH. Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy kobietami z AITD i grupą kontrolną we wskaźniku zapłodnień (OR: 1,02; 95% CI: 0,89–1,16), implantacji (OR: 0,98; 95% CI: 0,73–1,32), ciąż klinicznych (OR: 0,91; 95% CI: 0,70–1,18), poronień (OR: 0,95; 95% CI: 0,48–1,87) i żywych urodzeń (OR: 1,12; 95% CI: 0,62–2,03). Autorzy uważają, że metoda ICSI stosowana w niepłodności męskiej i idiopatycznej, może być szczególnie korzystna u kobiet z AITD, chociaż nie ma badań porównujących wyniki IVF i ICSI w tej grupie pacjentek. Doświadczenie belgijskich autorów i analiza piśmiennictwa [50, 61, 76] zaowocowały zaleceniem przez Europejskie Towarzystwo Tyreologiczne (ETA, *European Thyroid Association*) wyboru ICSI jako metody skuteczniejszej niż IVF u kobiet z niepłodnością z AITD [77].

Grigoriadis i wsp. w metaanalizie z 2019 roku uwzględnili 14 badań opublikowanych w latach 2006–2018, wśród nich 6 prospektywnych i 8 retrospektywnych, porównujących efekty ART (IVF/ICSI) u łącznie 1279 kobiet z dodatnimi aTPO/aTg z wynikami odnotowanymi u 4680 kobiet z ujemnymi przeciwciałami przeciwarczycowymi, które stanowiły grupę kontrolną [78]. Autorzy konkludują, że większość prac (10 spośród 14) wskazuje na brak negatywnego wpływu aTPO/aTg

na wyniki ART: wskaźniki zapłodnienia, implantacji, ciąż klinicznych i żywych urodzeń, ale zauważają obecność trendu w kierunku wyższego odsetka poronień u kobiet z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO/aTg. Zwracają również uwagę, że ważnym negatywnym czynnikiem wpływającym na wyniki ART może być współistniejąca subkliniczna lub jawna niedoczynność tarczycy.

Unuane i wsp. w 2020 roku poddali metaanalizie 15 badań opublikowanych w latach 1999–2016 (7 prospektywnych, 8 retrospektywnych) grupujących łącznie 1202 kobiety z AITD i 7073 należące do grupy kontrolnej [79]. W 8 badaniach oceniano aTPO i aTg, w pozostałych tylko aTPO, w 13 pracach badane kobiety były w eutyreozie, a w dwóch pozostałych nie podano wyników TSH. W większości prac nie stwierdzono negatywnego wpływu AITD na wskaźniki uzyskiwanych ciąż klinicznych (13/15), poronień (12/15) ani żywych urodzeń (12/15).

Opublikowana w 2020 roku metaanaliza autorstwa Venables i wsp. była poświęcona wynikom IVF/ICSI u kobiet w eutyreozie ze współistniejącą AITD [80]. Objęła ona 14 badań (7 retrospektywnych, 7 prospektywnych). Autorzy nie stwierdzili różnicy pomiędzy kobietami w eutyreozie z dodatnimi i ujemnymi aTPO/aTg w odsetku klinicznych ciąż (OR: 0,88; 95% CI: 0,69–1,12;  $p = 0,29$ ; 10 badań), odsetku poronień (OR: 1,18; 95% CI: 0,52–2,64;  $p = 0,69$ ; 7 badań), utracie ciąży biochemicznej (OR: 1,14; 95% CI: 0,48–2,72;  $p = 0,769$ ; 4 badania), odsetku żywych urodzeń na cykl ART (OR: 0,84; 95% CI: 0,67–1,06;  $p = 0,145$ ; 5 badań), odsetku żywych urodzeń na ciążę kliniczną (OR: 0,67; 95% CI: 0,28–1,60;  $p = 0,369$ ; 4 badania). Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami pod względem liczby transferowanych zarodków, oocytów uzyskanych w trakcie procedur, wieku pacjentek oraz stężenia TSH.

W dwóch współczesnych badaniach obserwowano gorszą jakość zarodków uzyskiwanych w trakcie ART u kobiet z dodatnimi aTPO/aTg, ale w jednym z nich nie stwierdzono różnic w zakresie odsetka uzyskiwanych ciąż klinicznych [81], a w drugim takich danych nie podano [82]. Gorsza jakość zarodków może potencjalnie wpływać na wzrost ryzyka utraty ciąży raportowany w niektórych badaniach.

Autorzy belgijscy oceniali także wpływ aTPO/aTg na wyniki IUI i podobnie nie stwierdzili różnic pomiędzy kobietami z dodatnimi i ujemnymi aTPO w odniesieniu do wskaźnika uzyskanych ciąż, poronień i żywych urodzeń (odpowiednio: OR: 0,98; 95% CI: 0,62–1,55; OR: 0,74; 95% CI: 0,23–2,39 i OR: 1,04; 95% CI: 0,63–1,69) [83]. Z kolei Seungdamrong i wsp. w badaniu prospektywnym z randomizacją analizowali zależność pomiędzy dodatnimi aTPO i stężeniem TSH ( $< 2,5$  mIU/l oraz  $\geq 2,5$  mIU/l) a wynikami stymulacji owulacji z na-

stępowym zabiegiem IUI [84]. Do badania włączono 750 kobiet z PCOS, u których w celu stymulacji owulacji stosowano kломifen lub letrozol, oraz 900 kobiet z niepłodnością idiopatyczną, otrzymujących inhibitory aromatazy, kломifen lub gonadotropiny. U kobiet z dodatnimi aTPO wskaźnik ciąż klinicznych był podobny (OR: 0,86; 95% CI: 0,57–1,30;  $p = 0,15$ ), ale wskaźnik poronień był wyższy (OR: 2,17; 95% CI: 1,12–4,22;  $p = 0,02$ ), a szanse na urodzenie żywego dziecka mniejsze (OR: 0,58; 95% CI: 0,35–0,96;  $p = 0,03$ ) niż u kobiet bez AITD. Stężenie TSH natomiast nie wpływało na płodność, przebieg ciąży ani odsetek żywych urodzeń.

W przypadku kobiet z AITD poddawanych procedurom ART należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy w następstwie kontrolowanej stymulacji jajników. Zmniejszona rezerwa tarczycowa związana z AITD może skutkować nieadekwatnym wzrostem produkcji HT w odpowiedzi na gwałtownie zwiększające się zapotrzebowanie [55, 85]. Istnieje więc konieczność ścisłego monitorowania czynności tarczycy, które powinno polegać na ocenie stężenia TSH w momencie uzyskania drugiego pozytywnego wyniku hCG potwierdzającego ciążę, czyli około 6 tygodni od rozpoczęcia procedury kontrolowanej stymulacji jajników i około 3 tygodnie od indukcji owulacji, a następnie seryjnie co 4 tygodnie do połowy ciąży i co najmniej jeden raz około 30. tygodnia ciąży [37, 77]. W związku z potencjalnie niekorzystnym wpływem hipotyreozy na przebieg ciąży w niedawno opublikowanych rekomendacjach ETA sugeruje rozważenie leczenia L-tyroksyną w dawce 25–50  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  przed kontrolowaną stymulacją jajników w wybranych przypadkach kobiet z dodatnimi przeciwciałami aTPO, będących w eutyreozy, ale ze stężeniem TSH przekraczającym 2,5 mIU/l w celu uzyskania stężenia TSH < 2,5 mIU/l [67]. Powyższe postępowanie (wg zaleceń ETA: słaba rekomendacja, niska jakość dowodów) należałoby rozważyć u kobiet w wieku powyżej 35 lat, z jajnikową przyczyną niepłodności lub nawracającymi poronieniami. Kwestia, czy podobne postępowanie należałoby wdrożyć w przypadku wysokiego stężenia aTg lub cech ultrasonograficznych choroby autoimmunizacyjnej tarczycy, wymaga dalszych badań.

Wpływ leczenia L-tyroksyną na odsetek uzyskiwanych ciąż, wskaźnik poronień i żywych urodzeń u kobiet z niepłodnością i AITD, poddanych ART, oceniano w dwóch prospektywnych badaniach klinicznych z randomizacją. W 2005 roku Negro i wsp. opublikowali wyniki badania 72 kobiet z niepłodnością i dodatnimi aTPO, które na 4 tygodnie przed kontrolowaną stymulacją jajników losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo lub do grupy leczonej L-tyroksyną w dawce 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$  [86]. Leczenie L-tyroksyną było następnie utrzymywane przez cały okres ciąży.

Grupę kontrolną stanowiło 412 kobiet z niepłodnością i ujemnymi aTPO. Wyniki IVF w zakresie odsetka uzyskanych ciąż klinicznych nie różniły się pomiędzy 3 grupami: 56% w grupie leczonej L-tyroksyną, 49% w grupie placebo i 55% w grupie kontrolnej. Większe ryzyko poronienia stwierdzono u kobiet z dodatnimi aTPO w stosunku do grupy kontrolnej (RR: 2,01; 95% CI: 1,13–3,56;  $p = 0,028$ ) oraz w grupie przyjmującej placebo w stosunku do grupy kontrolnej (RR: 1,89; 95% CI: 1,2–3,2;  $p = 0,034$ ). Autorzy stwierdzili, że obecność aTPO lub leczenie L-tyroksyną nie wpływały na możliwość zajścia w ciążę przy użyciu ART, a leczenie L-tyroksyną nie zwiększało szansy na urodzenie żywego dziecka. [86]. W 2017 roku Wang i wsp. opublikowali wyniki badania *Pregnancy Outcomes Study in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity After Levothyroxine (POSTAL)* oceniającego rezultat leczenia L-tyroksyną kobiet z niepłodnością i podwyższonym stężeniem aTPO poddanych sztucznej zapłodnieniu metodą IVF/ICSI [87]. W badaniu tym wzięło udział 600 kobiet z niepłodnością losowo przydzielonych do grupy przyjmującej placebo ( $n = 300$ ) lub do grupy leczonej L-tyroksyną ( $n = 300$ ), w której na 2–4 tygodnie przed kontrolowaną stymulacją jajników włączano L-tyroksynę we wstępnej dawce 25–50  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  w zależności od TSH i masy ciała, a następnie modyfikowano ją tak, aby TSH w I, II i III trymestrze pozostawało w przedziale wartości, odpowiednio: 0,1–2,5 mIU/l; 0,2–3,0 mIU/l i 0,3–3,0 mIU/l. Nie obserwowano statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupą leczoną a kontrolną w zakresie odsetka uzyskanych ciąż klinicznych (35,7% vs. 37,7%,  $p = 0,61$ ), poronień (10,3% vs. 10,6%,  $p = 0,94$ ) i żywych urodzeń (31,7% vs. 32,3%,  $p = 0,86$ ) [87].

## Nadczynność tarczycy a płodność

W nadczynności tarczycy obserwuje się podwyższone stężenie SHBG, estradiolu całkowitego, testosteronu i androstendionu oraz zwiększoną konwersję testosteronu do estradiolu i androstendionu do estronu. Stężenie LH w warunkach podstawowych i po stymulacji GnRH jest zwiększone [4]. Większość kobiet z nadczynnością tarczycy ma jednak zachowaną owulację, co wykazano w badaniach z użyciem biopsji endometrialnej. Zaburzenia miesiączkowania towarzyszące tyreotoksykozie w przeszłości odnotowywano często: 65% vs. 17% wśród zdrowych kobiet, współczesne wyniki badań wskazują na mniejszy odsetek takich zaburzeń: 22% vs. 8% [4, 76]. Najczęściej obserwowany charakter zaburzeń miesiączkowania to skąpe i częste miesiączkowanie. Wśród kobiet z nadczynnością tarczycy zaburzenia płodności występują z częstością 5,8–50% [88, 89], natomiast częstość występowania nadczynności tarczycy u kobiet bez-



plodnych jest zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej: 2,1% vs. 1–2,0%.

Zalecenia postępowania w przypadku nadczynności tarczycy u kobiet z ograniczoną płodnością nie różnią się od zaleceń dla wszystkich kobiet z tyreotoksykozą planujących ciążę i ciężarnych. Przedstawiono je w opublikowanych w 2021 roku zaleceniach PTE postępowania w chorobach tarczycy w ciąży [1].

## Leczenie jodem radioaktywnym <sup>131</sup>I a płodność

Zróżnicowany rak tarczycy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u osób w wieku prokreacyjnym, zwłaszcza u kobiet [90]. Jednym z elementów leczenia zróżnicowanego raka tarczycy jest terapia radiojodem <sup>131</sup>I (RAI, *radioactive iodine*), zalecana głównie u chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem nawrotu choroby, a także u pacjentów z jawnym rozsiewem nowotworowym [91, 92]. Wyniki kilku badań sugerowały ujemny wpływ przebytego leczenia zróżnicowanego raka tarczycy RAI na rezerwę jajnikową, zwłaszcza w pierwszym roku po przebytej terapii [93–95]. Nie wszystkie obserwacje są zgodne w tej kwestii: według wyników uzyskanych przez Giusti i wsp. [96] oraz Mittica i wsp. [97] głównym czynnikiem negatywnie wpływającym na stężenie AMH był wiek pacjentek, a nie przebyte leczenie RAI. Badania retrospektywne sugerowały też młodszy wiek menopauzy u kobiet leczonych RAI i supresyjnymi dawkami L-tyroksyny w porównaniu z pacjentkami leczonymi supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu wola guzkowego (49,5 roku vs. 51 lat) [98]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*), po przebytem leczeniu RAI zaleca się 6–12-miesięczny okres zaprzestania starań o ciążę, także w celu zminimalizowania ryzyka poronienia [99].

W ostatnich latach opublikowano kilka metaanaliz poświęconych zagadnieniom płodności po przebytem leczeniu RAI. Metaanalizę autorstwa Anagnostisa i wsp. [100] poświęcono spadkowi rezerwy jajnikowej mierzonej stężeniami AMH u kobiet ze zróżnicowanym rakiem tarczycy leczonych RAI. W analizie tej obejmującej 4 prospektywne badania, stwierdzono istotny spadek stężenia AMH w porównaniu z wartościami wyjściowymi w 3., 6. i 12. miesiącu po podaniu RAI. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu FSH. W systematycznym przeglądzie Piek i wsp. [101] odnieśli się do różnych aspektów związanych z płodnością kobiet, na które potencjalnie może wpłynąć terapia RAI. Autorzy stwierdzili, że zaburzenia miesiączkowania występowały przeciętnie u 12% kobiet w wieku rozrodczym w pierwszym roku po RAI (w niektórych analizowanych badaniach częstość występowania za-

burzeń miesiączkowania sięgała 31% w porównaniu z 14,5% u dobranej pod względem wieku grupy kontrolnej [102]). W ciągu pierwszego roku po podaniu RAI wtórny brak miesiączki występował u 8–16% leczonych kobiet. Natomiast w metaanalizie obejmującej ponad 18 000 kobiet leczonych RAI i ponad 15 000 kobiet z grupy kontrolnej nie stwierdzono różnicy w odsetku ciąż (OR: 0,98; 95% CI: 0,72–1,33).

Metaanalizę Zhang i wsp. [103] poświęcono powikłaniom położniczym i neonatologicznym po przebytem leczeniu RAI. W pracy analizowano łącznie 7 badań (powyżej 125 000 uczestników i nieomal 14 000 ciąż). Autorzy nie stwierdzili istotnego wpływu pooperacyjnej terapii RAI na odsetek samoistnych poronień (OR: 1,05, p = 0,701), utraty ciąży (OR: 1,07, p = 0,098), przedwczesnych porodów (OR: 1,02, p = 0,756), martwych urodzeń (OR: 1,58, p = 0,364) i wad wrodzonych (OR: 1,00, p = 0,986). Skumulowana dawka RAI (> 3,7 GBq vs. < 3,7 GBq) nie miała wpływu na ryzyko poronień i wad wrodzonych. Mniejsze ryzyko poronienia stwierdzano u kobiet, które zaszły w ciążę po upływie co najmniej roku od podania RAI w porównaniu z wcześniejszymi ciążami (OR: 0,60, p = 0,000).

W 2021 roku opublikowano także pracę poświęconą płodności mężczyzn po przebytem leczeniu RAI [104]. W wieloosrodkowym badaniu, obejmującym 51 mężczyzn będących co najmniej 2 lata po przebytem leczeniu RAI (średni okres obserwacji 5,8 roku), którzy otrzymali skumulowaną dawkę RAI co najmniej 3,7 GBq (mediana 7,4 GBq), nie stwierdzono istotnego długofalowego wpływu przebytego leczenia RAI na jakość nasienia. Odsetek mężczyzn z niskimi parametrami nasienia [objętość nasienia, jego koncentracja, ruch postępowy i proporcja ruchliwych plemników poniżej wartości 10 percentyla normy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)] nie różnił się od ogólnej populacji. Autorzy wyciągnęli wniosek, że nie ma wskazań do rutynowej krioprezerwacji nasienia przed planowanym leczeniem RAI. Podobne stanowisko zajęli wcześniej autorzy wytycznych EANM, wskazując na brak potrzeby takiego postępowania w przypadku skumulowanych aktywności <sup>131</sup>I poniżej 14 GBq [99].

## Choroby tarczycy a płodność — rekomendacje i zalecenia

### Rekomendacja 1.

U wszystkich kobiet diagnozowanych z powodu zaburzeń płodności rekomenduje się ocenę funkcji tarczycy (oznaczenie stężenia TSH, aTPO i aTg; w przypadku nieprawidłowego stężenia TSH — także wolnych hormonów tarczycy).

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 2.**

Obecnie nie ma jednoznacznych danych, aby u wszystkich mężczyzn diagnozowanych z powodu zaburzeń płodności oceniać czynność tarczycy.

**Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów (2, ●●○○)**

**Rekomendacja 3.**

Można rozważyć ocenę funkcji tarczycy (w tym stężenia przeciwciał przeciwciwotarczycowych), jeżeli u mężczyzny z zaburzeniami płodności współistnieją inne do tego wskazania (choroba autoimmunizacyjna, ginekomastia, zaburzenia erekcji) oraz w przypadku nieprawidłowych parametrów nasienia.

**Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów (2, ●●○○)**

**Rekomendacja 4.**

Wskazane jest leczenie L-tyroksyną jawnej niedoczynności tarczycy według ogólnie przyjętych zasad, zarówno kobiet, jak i mężczyzn diagnozowanych i leczonych z powodu zaburzeń płodności.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 5.**

Wskazane jest leczenie L-tyroksyną subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet leczonych z powodu niepłodności — zwłaszcza przed planowanymi technikami wspomaganego rozrodu obejmującymi kontrolowaną stymulację jajników (niezależnie od stężenia przeciwciał przeciwciwotarczycowych), tak aby utrzymać stężenie TSH < 2,5 mIU/l.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 6.**

Leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy u mężczyzn z zaburzeniami płodności należy prowadzić według zasad przyjętych dla ogólnej populacji.

**Słaba rekomendacja, brak dowodów (2, ●○○○)**

**Rekomendacja 7.**

Leczenie niewielkimi dawkami L-tyroksyny wynoszącymi 25–50 µg/dobę może być rozpatrywane przed planowaną kontrolowaną stymulacją jajników jako postępowanie profilaktyczne u kobiet ze stężeniem TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a górną granicą normy (niezależnie od stężenia aTPO/aTg) w szczególnych przypadkach, takich jak: wiek > 35 lat, jajnikowa przyczyna niepłodności, nawracające poronienia. Celem leczenia L-tyroksyną jest uzyskanie stężenia TSH < 2,5 mIU/l przynajmniej 4 tygodnie przed planowaną kontrolo-

waną stymulacją jajników i utrzymywanie go w takim zakresie przez cały okres ciąży.

**Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów (2, ●●○○)**

**Rekomendacja 8.**

Zabieg kontrolowanej stymulacji jajników powinien być przeprowadzony najwcześniej po 4 tygodniach od uzyskania optymalnego stanu tyreometabolicznego.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 9.**

Nie rekomenduje się rutynowego leczenia L-tyroksyną przed procedurą wspomaganego rozrodu u wszystkich kobiet z podwyższonym stężeniem aTPO/aTg będących w eutyreozie.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 10.**

Kobiety z podwyższonym stężeniem aTPO/aTg będące w eutyreozie i poddające się zabiegom wspomaganego rozrodu, zarówno leczone L-tyroksyną, jak i nieleczone, wymagają ściślego monitorowania: oceny stężenia TSH w dniu uzyskania drugiego dodatniego wyniku hCG potwierdzającego ciążę, a następnie badania stężenia TSH i wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*) co 4 tygodnie aż do połowy ciąży i co najmniej jeden raz około 30. tygodnia ciąży.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 11.**

U kobiet z podwyższonym stężeniem aTPO/aTg i eutyreozą, które nie są leczone L-tyroksyną, należy to leczenie rozpocząć, jeśli wynik pierwszego badania stężenia TSH po kontrolowanej stymulacji jajników przekracza górny zakres wartości referencyjnej (> 3,18 mIU/l; przy wykorzystaniu metody elektrochemiluminescencji — ECL). Celem leczenia L-tyroksyną jest uzyskanie stężenia TSH < 2,5 mIU/l.

**Silna rekomendacja, niska jakość dowodów (1, ●●○○)**

**Rekomendacja 12.**

Kobietom z podwyższonym stężeniem aTPO/aTg starającym się o ciążę metodami wspomaganego rozrodu można zaoferować metodę ICSI jako potencjalnie skuteczniejszą niż IVE.

**Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów (2, ●●○○)**

**Rekomendacja 13.**

Brak wskazań do leczenia L-tyroksyną mężczyzn z niepłodnością i z podwyższonymi przeciwciałami aTPO/aTg będących w eutyreozie, także przed planowanym ART.

**Silna rekomendacja, niska jakość dowodów (1, ●●○○)**

**Rekomendacja 14.**

Kobiety z nadczynnością tarczycy i zaburzeniami płodności należy leczyć według ogólnych zaleceń postępowania w nadczynności tarczycy u kobiet planujących ciążę lub ciężarnych. Przy wyborze metody leczenia należy wziąć pod uwagę plany prokreacyjne i wiek niepłodnych par.

**Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów (1, ●●●○)**

**Rekomendacja 15.**

Planowane leczenie RAI z powodu zróżnicowanego raka tarczycy nie stanowi wskazania do rutynowej krioprezerwacji gamet.

**Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów (2, ●●○○)**

**Rekomendacja 16.**

Nie należy opóźniać decyzji o leczeniu operacyjnym pacjentów z niepłodnością i rakiem tarczycy z uwagi na ich plany prokreacyjne.

**Silna rekomendacja, niska jakość dowodów (1, ●●○○)**

**Rekomendacja 17.**

W przypadku kobiety z zaburzeniami płodności, zwłaszcza po 35. roku życia, podczas podejmowania decyzji o leczeniu RAI należy przedyskutować potencjalny wpływ terapii na płodność.

**Silna rekomendacja, niska jakość dowodów (1, ●●○○)**

**Rekomendacja 18.**

Należy zachować odstęp pomiędzy podaniem RAI a podejmowaniem prób zajścia w ciążę. Powinien on wynosić:

- w przypadku kobiet — 12 miesięcy;
- w przypadku mężczyzn — 4–6 miesięcy.

**Silna rekomendacja, niska jakość dowodów (1, ●●○○)**