

Ο θυρεοειδής αδένας στη γυναικεία αναπαραγωγή και εγκυμοσύνη*

Γεώργιος Μαστοράκος

*Ενδοκρινολόγος, Επίκ. Καθηγητής, Ενδοκρινολογική Μονάδα,
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ο υποθαλαμο-υποφυσео-θυρεοειδικός άξονας (ΥΥΘ) και ο υποθαλαμο-υποφυσео-ωθηκικός άξονας (ΥΥΩ) αλληλεπιδρούν τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Η παρουσία ειδικών υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών στις ωθήκες αλλά και αντίστοιχα η επίδραση των οιστρογόνων σε υψηλότερα επίπεδα του ΥΥΘ συμβάλλουν ενεργά σε αυτή την αλληλορύθμιση.

Σε κλινικό επίπεδο, ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Στον υπερθυρεοει-

* Η παρούσα μελέτη έγινε με τη συνεργασία της Δρ. Ευαγγελίας Ζαπάντη, Α' Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.

δισμό παρατηρούνται συχνά ανωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι, με αποτέλεσμα ολιγομηνόρροια και σπάνια αιμορραγία. Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί συχνότερα μνηνορραγία και παλίνδρομες κυήσεις. Στην εφηβεία ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί συνηθέστερα καθυστέρηση της ήβης και της ανάπτυξης, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις συνδέεται με πρόωμη ήβη και γαλακτόρροια.

Στην εγκυμοσύνη οι διαταραχές του θυρεοειδούς αποτελούν, μετά τον σακχαρώδη διαβήτη, το δεύτερο κατά σειρά πιο συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα. Εκτός από τις πραγματικές διαταραχές του θυρεοειδούς που μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα συμπτώματα του υπερμεταβολισμού της φυσιολογικής εγκυμοσύνης μπορούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μιμηθούν την κλινική εικόνα του υπερθυρεοειδισμού. Η θυρεοειδική αυτοανοσία της μητέρας μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο και το νεογέννητο.

2. ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από την υπερπαραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πολλαπλές και οφείλονται στην επίδραση της περίσσειας των θυρεοειδικών ορμονών στα διάφορα συστήματα.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της περίσσειας των θυρεοειδικών ορμονών στην εμβρυική ανάπτυξη του αναπαραγωγικού συστήματος του θήλεως είναι πενιχρές. Σε νεογνά ποντίκια η χορήγηση θυροξίνης καθυστερεί τη διάνοιξη του αιδοίου και την εμφάνιση οίστρου και αυξάνει την υποφυσιακή LH. Επίσης, οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν συνεργικά με την FSH, προάγοντας τη διαφοροποίηση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων. Στη μήτρα έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών. Η χορήγηση θυροξίνης σε ποντίκια αυξάνει το πάχος του ενδομτρίου, ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται μειωμένη ανταπόκριση της μήτρας θυρεοτοξικών ποντικών στα οιστρογόνα.

Η περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί αποβολές και νεογνικό θάνατο, ενδεχομένως μέσω άμεσης δράσης τους στην τροφοβλάστη. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες υποστηρίζεται ότι ο ήπιος υπερθυρεοειδισμός συντελεί στη διατήρηση της εμφύτευσης καθυστερημένων βλαστοκύστεων και σε αύξηση του αριθμού των εμβρύων.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) αυξάνεται χαρακτηριστικά στον υπερθυρεοειδισμό, με αποτέλεσμα αύξηση της ολικής οιστραδιόλης και τεστοστερόνης. Τα ελεύθερα κλάσματα των ορμονών αυτών είναι χαμηλά ή φυσιολογικά. Στον υπερθυρεοειδισμό μειώνεται η κάθαρση της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης και αυξάνονται οι 5α/5β αναθέντες μεταβολίτες τους στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις των γοναδοτροφινών (LH, FSH) είναι ελαφρώς αυξημένες σε όλες τις φάσεις του κύκλου, πιθανώς λόγω των χαμηλών επιπέδων της οιστραδιόλης. Σε ορισμένες υπερθυρεοειδικές γυναίκες αυξάνεται η περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων προς οιστρογόνα, μάλλον λόγω μεταβολών στην αιμάτωση και όχι λόγω άμεσης επίδρασης της θυροξίνης επί του συμπλέγματος της αρωμάτωσης.

Οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης είναι συχνές στις υπερθυρεοειδικές γυναίκες, σε ποσοστά 21-67%, σε μεγάλες σειρές μελετών. Το μεγάλο εύρος αυτού του ποσοστού αποδίδεται σε γενετικές διαφορές καθώς και στον διαφορετικό χρόνο διάγνωσης. Η ολιγομηνόρροια (που μπορεί να εξελιχθεί σε αμηνόρροια) αποτελεί τη συννηθέστερη διαταραχή της έμμηνης ρύσης στις γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό, ενώ η μνημοπτορραγία είναι πολύ σπανιότερη. Η μεσοκυκλική αιχμή των γοναδοτροφινών είναι χαμηλότερη από ό,τι στις ευθυρεοειδικές γυναίκες, αλλά η αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης στη δεύτερη φάση του κύκλου στις υπερθυρεοειδικές γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο ή ολιγομηνόρροια υποδηλώνει ωοθυλακιόρρηξη. Μόνο στις γυναίκες με αμηνόρροια υπάρχει ανωοθυλακιόρρηξη. Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα αν αυτές οι διαταραχές οφείλονται σε άμεση επίδραση της θυροξίνης στο γεννητικό σύστημα, στον υποθάλαμο και την υπόφυση ή σε συνδυασμένη δράση και

στα δύο επίπεδα. Η απώλεια σωματικού βάρους και η αγχώδης διαταραχή που συνοδεύουν τη θυρεοτοξίκωση συμμετέχουν στη γοναδική δυσλειτουργία. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού αποκαθιστά τους φυσιολογικούς κύκλους και τη γονιμότητα.

3. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ο υποθυρεοειδισμός είναι το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και την επίδραση της ανεπάρκειάς τους στα διάφορα συστήματα.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Έχειδειχθεί σε πειραματόζωα ότι ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί διαταραχές στο γεννητικό σύστημα του θήλεος: διαταράσσει τις περιόδους οίστρου, την παραγωγή ωαρίων, προκαλεί υπερπλασία στο ενδομήτριο, οδηγεί σε παλίνδρομες κυήσεις, μειώνει τη γονιμότητα και παρατείνει την κύηση.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

ΣΤΗ ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Οι γυναίκες με υποθυρεοειδισμό έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης λόγω μειωμένης ηπατικής παραγωγής (SHBG), αλλά διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης. Η έκκριση των ανδρογόνων είναι επίσης μειωμένη, ενώ η τεστοστερόνη μεταβολίζεται εκλεκτικά περισσότερο προς την ανδροστενδιόνη αντί της ανδροστερόνης (το αντίθετο παρατηρείται στον υπερθυρεοειδισμό). Η οιστραδιόλη και η οιστρόνη μεταβολίζονται προς οιστριόλη με ελάτπωση της 2-υδροξυοιστρόνης και του μεταβολίτη της 2-μεθυοιστρόνης. Οι υποθυρεοειδικές γυναίκες παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της ανδροστενδιόνης και της οιστρόνης και αύξηση της αρωματοποίησης τους στους περιφερικούς ιστούς, αύξηση της κάθαρσης της οιστριόλης, μείωση της κάθαρσης των 2 οξυγονωμένων οιστρογόνων και ελάτπωση του λόγου των 5α/5β. Οι αλλαγές αυτές στον μεταβολισμό των στεροειδών αναστέλλονται με την αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Οι γοναδοτροπίνες είναι συνήθως

φυσιολογικές, αλλά δεν υπάρχει μεσοκυκλική αιχμή με αποτέλεσμα ανωοθυλακιορρηξία και διαταραχές στην έμμηνη ρύση, οι οποίες εκδηλώνονται συνήθως με μνηνορραγία σε ένα ποσοστό 68% των υποθυρεοειδικών γυναικών. Στα νεαρά κορίτσια ο υποθυρεοειδισμός καθυστερεί την ανάπτυξη και την ενήβωση. Ωστόσο, στον βαρύ υποθυρεοειδισμό περιγράφεται ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πρόωρη εμμηναρχή, γαλακτόρροια και διόγκωση του τουρκικού εφίππιου. Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται σε διάχυση (spill over) της παραγωγής της TSH προς την παραγωγή γοναδοτροφινών από την υπόφυση, που οδηγούν σε πρόωρη έκκριση οιστρογόνων από τις ωοθήκες, με επακόλουθη διέγερση του ενδομητρίου και πρόωμη εμφάνιση έμμηνης ρύσης. Τα επίπεδα της προλακτίνης (PRL) είναι αυξημένα λόγω της αύξησης της θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH). Αφενός οδηγούν σε γαλακτόρροια και αφετέρου ευαισθητοποιούν τους ωοθηκικούς υποδοχείς της LH σε αυτή, με αποτέλεσμα αυξημένη απάντηση στην έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο η υπερπρολακτιναιμία ευαισθητοποιεί τις ωοθήκες στα χαμηλά προεφηβικά επίπεδα των γοναδοτροφινών. Η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί σε μελέτες υψηλή επίπτωση θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, κυρίως με τη μορφή του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε γυναίκες με προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο. Πολλές από τις γυναίκες ανέφεραν ύφεση των συμπτωμάτων με θεραπεία θυροξίνης, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την αξιοπιστία των σχετικών μελετών.

4. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς αποτελούν, μετά τον σακχαρώδη διαβήτη, το δεύτερο κατά σειρά πιο συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα στην εγκυμοσύνη. Εκτός από τις πραγματικές διαταραχές του θυρεοειδούς που μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των οποίων η φυσική εξέλιξη αλλοιώνεται λόγω των ανοσολογικών μεταβολών που συμβαίνουν κατ' αυτήν, τα συμπτώματα του υπερμεταβολισμού της φυσιολογικής εγκυμοσύνης μπορούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μιμηθούν την κλινική εικόνα του υπερθυ-

ραιοειδισμού. Η θυρεοειδική αυτοανοσία της μητέρας μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο και το νεογνόντο.

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΕΟ-ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Μελέτες της λειτουργίας του ΥΥΘ στην εγκυμοσύνη έχουν δείξει ότι στο πρώτο τρίμηνο της φυσιολογικής κύησης υπάρχει αύξηση των αναγκών παραγωγής θυροξίνης σε ποσοστό 1-3% καθημερινά. Κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η ολική T4 και T3 αυξάνονται λόγω αύξησης της σφαιρίνης που δεσμεύει τις θυρεοειδικές ορμόνες (TBG) ενώ τα ελεύθερα κλάσματά τους (FT4, FT3) παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Για την αύξηση της ολικής T4 και T3 απαιτείται ενεργοποίηση της TSH, που οδηγεί έμμεσα σε αύξηση της διέγερσης και του μεγέθους του θυρεοειδούς. Παρ' όλα αυτά, η κλινική διαπίστωση βρογχοκήλης στην κύηση δεν είναι τόσο συχνή και αφορά επίτοκες σε ποσοστό περίπου 15%. Σε μελέτες έχει δειχθεί μείωση των επιπέδων της TSH στο 13% των γυναικών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και αρνητική συσχέτιση με την HCG, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της FT4 και της χοριακής γοναδοτροφίνης (HCG). Τούτο οφείλεται στο ότι η HCG μπορεί και ενεργοποιεί κατά διασταυρούμενο τρόπο (cross-over) τον υποδοχέα της TSH. Τόσο η HCG όσο και η TSH είναι γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από μία υπομονάδα α (κοινή και στις δύο ορμόνες) και μία υπομονάδα β (διάφορη στις δύο ορμόνες).

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH, κυρίως IgG, ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα. Τα αντισώματα αυτά έχουν διαφορετική λειτουργία, ενεργοποιητικά (TSAB) ή ανασταλτικά (TBAb) της θυρεοειδικής λειτουργίας. Όταν βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό εγκύων μπορούν να περάσουν τον πλακούντα, να συνδεθούν με τον υποδοχέα της TSH του θυρεοειδούς του εμβρύου και να προκαλέσουν –ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους – νεογνικό υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό.

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η επίπτωση του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση είναι περίπου 0,2%, με συχνότερη αιτία (στο 85% περίπου των περιπτώσεων) τη νόσο Graves. Λιγότερο συχνή αιτία υπερθυρεοειδισμού είναι το τοξικό αδένωμα, η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη και ακόμα σπανιότερα η υποξεία θυρεοειδίτιδα, η μύλη κύηση και ο παροδικός υπερθυρεοειδισμός της υπερέμεσης της κύησης (hyperemesis gravidarum).

ΥΠΕΡΕΜΕΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η hyperemesis gravidarum είναι μια σχετικά σπάνια κατάσταση στην εγκυμοσύνη που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ιδιοπαθή υπερέμεση, ταχυκαρδία και απώλεια βάρους. Ξεκινάει νωρίς στην εγκυμοσύνη (6η-9η εβδομάδα κύησης) και αυτοπεριορίζεται περί την 20ή εβδομάδα κύησης. Συχνά, σε ποσοστό έως και 66% των εγκύων με αυτό το σύνδρομο, συνυπάρχει ήπιος βιοχημικός υπερθυρεοειδισμός. Πολλές φορές η διάγνωση του συνδρόμου της υπερέμεσης είναι δύσκολη, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με υψηλή FT4 και κατασταλασμένη TSH. Σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο είναι το φυσιολογικό ατομικό αναμνηστικό για θυρεοειδική νόσο, η φυσιολογική μορφολογία του θυρεοειδούς και η απουσία άλλων στοιχείων –εκτός από την ταχυκαρδία– που δηλώνουν ιστική θυρεοτοξίκωση. Η πιο πιθανή αιτία της θυρεοειδικής διέγερσης στην εγκυμοσύνη είναι η αυξημένη ποσότητα HCG κατ' αυτό το διάστημα της εγκυμοσύνης. Φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού του υπερθυρεοειδισμού και των επιπέδων της ολικής HCG, τόσο στη φυσιολογική κύηση όσο και στο σύνδρομο της υπερέμεσης της κύησης.

ΝΟΣΟΣ GRAVES

Λόγω των ανοσολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στην κύηση, η νόσος Graves μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην κύηση ή να παρουσιάσει αναζωπύρωση στις περιπτώσεις που ήταν σε ύφεση. Συχνά παρουσιάζει επιδείνωση κατά το πρώτο τρίμηνο και στην περίοδο της λοχείας, ενώ υφείται μετά το πρώτο τρίμηνο. Η κλινική διάγνωση της νόσου Graves είναι συχνά δύσκολη, διότι –όπως ήδη αναφέρθηκε– κλινική εικόνα υπερθυρεοειδισμού

παρουσιάζουν και το σύνδρομο της υπερέμεσης αλλά και η φυσιολογική κύηση με έντονα συμπτώματα υπερμεταβολισμού. Η παρουσία βρογχοκήλης, ταχυκαρδίας, δυσθυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας και ονυχόλυσης είναι στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της νόσου Graves. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται από τα υψηλά επίπεδα FT4 και FT3 και την κατασταλμένη TSH. Η παρουσία αντισωμάτων μπορεί να επιβεβαιώσει τη διαγνωστική υποψία. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<10%) συνυπάρχει υπερασβεσταιμία, επίσης ήπια λευκοπενία, αύξηση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και σπανιότερα αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση με αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι επιβεβλημένη για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών τόσο στη μητέρα (συμφορητική καρδιοπάθεια, υπέρταση της κύησης) όσο και στο έμβρυο (έχουν αναφερθεί ακόμα και θάνατοι). Στις περιπτώσεις ήπιου κλινικού και βιοχημικού υπερθυρεοειδισμού, και εφόσον η έγκυος παίρνει φυσιολογικά βάρος, δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, αλλά χρειάζεται στενή παρακολούθηση κάθε δύο με τρεις εβδομάδες. Αντίθετα, όταν η διάγνωση γίνεται μετά την 28η εβδομάδα της κύησης και ο υπερθυρεοειδισμός είναι σοβαρός χρειάζεται εισαγωγή της εγκύου στο νοσοκομείο, λόγω αυξημένου κινδύνου περιγεννητικών επιπλοκών.

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι υποθυρεοειδικές γυναίκες έχουν συνήθως ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, επομένως η σύλληψη είναι σχεδόν απίθανη. Παρ' όλα αυτά έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού στην κύηση που κυρίως αφορούν γυναίκες υπό θεραπεία υποκατάστασης πριν τη σύλληψη και στις οποίες η αύξηση της TSH στην αρχή της εγκυμοσύνης οφείλεται στην αύξηση των απαιτήσεων για θυροξίνη. Στις περιπτώσεις κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση που αναφέρονται στη βιβλιογραφία φαίνεται αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, αποβολών ακόμα και ενδομήτριου θανάτου. Η άμεση αποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο της υπέρτασης και των περιγεννητικών επιπλοκών.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ΥΥΘ παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας επηρεάζοντας τον κύκλο, την έμμηνο ρύση και την αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και κατά την εγκυμοσύνη τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clan S.T., Brook F., Ahuja A., et al., "Alteration of thyroid blood flow during the normal menstrual cycle", *Ultrasound Med. Biol.* 24(1998), 15.
2. Colon J.M., Lessing J.B., Yavetz C., et al., "The effect of thyrotropin-releasing hormone stimulation on serum levels of gonadotropins in women during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle", *Fertil. Steril.* 49(1988), 809.
3. Daniels G.H., "Thyroid disease and pregnancy: A clinical overview", *Endocrinol. Pract.* 1(1995), 287.
4. Gregoraszczuk E.L., Skalka M., "Thyroid hormone as a regulator of basal and human chorionic gonadotrophin-stimulated steroidogenesis by cultured porcine theca and granulosa cells isolated at different stages of the follicular phase", *Reprod. Fertil. Dev.* 8(1996), 961.
5. Datta M., Nagendra Prasad R.J., Bhattaharya S., "Thyroid hormone regulation of perch ovarian 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4-isomerase activity: involvement of a 52-KDa protein", *Gen. Comp. Endocrinol.* 113(1999), 212.
6. Rasmussen N.G., Homes P.J., Hegedus L., et al., "Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy and post partum", *Acta Endocrinol* 121(1989), 168.
7. Wakim A.M., Paljug W.R., Jasnosz K.M., et al., "Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells", *Fertil. Steril.* 62(1994), 531.
8. Bartalena L., "Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins", *Endocr. Rev.* 11(1990), 47.
9. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas G., et al., "Menstrual disturbances in thyrotoxicosis", *Clin. Endocrinol.* 40(1994), 641.
10. Longcope C., Abend S., Braverman L.E., et al., "Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70(1990), 903.

11. Leung A.S., Millar L.K., Koonings P.P., et al., "Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies", *Obstet. Gynecol.* 81(1993), 349.
12. Wilansky D.L., "Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia", *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160(1989), 673.
13. Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P., et al., "Regulation of maternal thyroid during pregnancy", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71(1990), 276-287.
14. Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H., "Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum. Clinical aspects", *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167(1992), 648-652.
15. Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H., et al., "The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75(1992), 1333-1337.
16. Mandel S.J., Larsen P.R., Seely E.W., et al., "Increased need for thyroxin during pregnancy in women with primary hypothyroidism", *N. Engl. J. Med.* 323(1990), 91.
17. Montoro M., Colle J.V., Frasier S.D., et al., "Successful outcome of pregnancy in women with hyperthyroidism", *Ann. Intern. Med.* 94(1981), 31.
18. Braunstein G.D., Hersman J.M., "Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy", *J. Clin. Endocrinol.* 42(1976), 1123-1126.
19. Burrow G.N., "Thyroid function and hyperfunction during gestation", *Endocr. Rev.* 14(1993), 194-202.
20. Clavel S., Made A.M., Borbet H., et al., "Anti TSH receptor antibodies in pregnant patients with autoimmune thyroid disorder", *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97(1990), 1003.
21. Davis L.E., Leveno K.J., Cunningham F.G., "Hypothyroidism complicating pregnancy", *Obstet. Gynecol.* 72(1988), 108-112.
22. Mestman J.H., Goodwin T.M., Montoro M.M., "Thyroid disorders in pregnancy in Endocrine disorders in pregnancy", *Endocr. Metab. Clin. of North America* 24,1(1995), 41-71.