

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

**Η θυρεοειδική λειτουργία στη διάρκεια της κύησης και στη
λοχεία στην ίδια κοόρτη εγκύων γυναικών**

Ευάγγελος Γρηγορίου Σακκάς

Υποψήφιος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθήνα, Ιούλιος 2020



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τους συνεργάτες και συναδέλφους χωρίς τη βοήθεια των οποίων η παρούσα διατριβή δεν θα ήταν δυνατή.

*Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον παιδίατρο και φίλο κύριο **Γιώργο Παλτόγλου** καθώς και στον κύριο **Αλέξανδρο Γρυπάρη**.*

*Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής **Καθηγητές κύριο Μαστοράκο Γεώργιο, κύριο Βραχνή Νικόλαο και κύριο Συριστατίδη Χαράλαμπο** για τις διορθώσεις και σωστές παρατηρήσεις κατά τη συγγραφή και διεκπεραίωση της διατριβής .*

*Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον **Καθηγητή Κρεατσά Γεώργιο** για την υποστήριξή του από τα φοιτητικά μου χρόνια έως τώρα.*

*Εκφράζω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη και ευχαριστίες στον επιστημονικό μου μέντορα για ότι μου έχει απλόχερα προσφέρει και συνεχίζει να κάνει εδώ και 20 χρόνια, για την υπομονή και ευγένειά του, **Καθηγητή Κύριο Μαστοράκο Γεώργιο** .*

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΣΑΚΚΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ	02/10/1980
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΑΜΑΡΟΥΣΙΟΝ ΑΤΤΙΚΗΣ

1. Βασική εκπαίδευση

1. Αποφοίτηση από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Αγίας Παρασκευής Athens-Pierce College με βαθμό 18^{8/11}/20, 1998
2. Πτυχίο Ιατρικής Σχολής. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών με βαθμό 7.38/10, 2006
3. Στρατιωτική θητεία ως ιατρός στρατιωτικής μονάδας Πυροβολικού Χίου 2007
4. Μεταπτυχιακό στην Γυναικολογία με τίτλο « Έρευνα στη γυναικεία αναπαραγωγή» Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Τίτλος Διπλωματικής εργασίας «HPA axis and postpartum thyroiditis, role of the rT3», βαθμός 9.15/10, 2008
5. Ειδικότητα στη Μαιευτική και Γυναικολογία στο ULB Βρυξελλών (Université Libre de Bruxelles). Τίτλος διπλωματικής εργασίας “Thyroid autoimmunity and ovarian reserve”. Στα πλαίσια της ειδικότητας πραγματοποίησα 1 χρόνο εκπαίδευση στην εξωσωματική γονιμοποίηση στο UZ Bruxelles. Διευθυντής Prof. H. Tournaye
6. Υποψήφιος διδάκτωρ του ΕΚΠΑ Τίτλος διδακτορικής διατριβής “Συσχετίσεις μητρικής οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGFβ-1 πλάσματος με τη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας” επιβλέπων καθηγητής Prof G. Mastorakos

2. Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση:

1. Νοέμβριος 2008: δίπλωμα ALSO (Advanced life Support in Obstetrics).
2. Δεκέμβριος 2010-Φεβρουάριος 2011: DIU (Diplôme Intrauniversitaire), Πανεπιστημιακό Δίπλωμα στη Μητρική και Εμβρυική Παθολογία κύησης Université Catholique de Louvain Bruxelles.

3. Νοέμβριος 2011- Ιούνιος 2012: DIU, Πανεπιστημιακό Δίπλωμα στην Παιδική και Εφηβική γυναικολογία Université de Limoges.
4. Οκτώβριος 2012 “Continuing Medical Education The 11-13 weeks Scan Wright State University”
5. Μάρτιος 2013- Ιούλιος 2013: DIU, Πανεπιστημιακό Δίπλωμα Εξειδίκευση στην Εξωσωματική γονιμοποίηση Université Paris Est.
6. Δεκέμβριος 2014 - Ιούνιος 2015: DIU, Πανεπιστημιακό Δίπλωμα Ουρογυναικολογίας Université Paris Descartes.

3. Εργασιακή εμπειρία

1. Οκτώβριος 2014 - Σεπτέμβριος 2016: Επιμελητής στα Νοσοκομεία Brugmann ULB Bruxelles και Ixelles Bruxelles.
2. Οκτώβριος 2016- σήμερα: ιδιωτικό ιατρείο σε συνεργασία με την ιδιωτική κλινική PEA

4. Δημοσιεύσεις *PUB MED*

1. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. Chatziaggelou A, **Sakkas EG**, Votino R, Papagianni M, Mastorakos G. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 23;10:723.
2. Associations of maternal oestradiol, cortisol, and TGF-β1 plasma concentrations with thyroid autoantibodies during pregnancy and postpartum. **Sakkas EG**, Paltoglou G, Linardi A, Gryparis A, Nteka E, Chalarakis N, Mantzou A, Vrachnis N, Iliodromiti Z, Koukkou E, Deligeoroglou E, Sakkas GE, Mastorakos G. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Dec;89(6):789-797.
3. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. Polyzos NP, **Sakkas E**, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1690-6
4. Complication rare d'une interruption volontaire de grossesse tardive Rare complication of a late abortion: a case report. **Sakkas E**, Detriche O, Buxant F. *Revue Medicale de Bruxelles Rev Med Brux*. 2014 Nov-Dec; 35(6):504-6. French.
5. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, **Sakkas EG**, Schoonjans, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in pregnant women at high-risk of premature

- birth: an MR imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; Oct;42(4):426-33
6. **Sakkas EG**, Bucella D, De Wind A, Stanciu C and Buxant F. Atypical presentation and localization of granulosa cell tumor. A case report and review of the literature. *OJOG* 2012; 2(2): 161-3
 7. Valsamakis G, Margeli A, Vitoratos N, Boutsiadis A, **Sakkas EG**, Papadimitriou G, Al-Daghri N, Botsis D, Kumar S, Papassotiriou I, Creatsas G, Mastorakos G. The role of maternal gut hormones in normal pregnancy: Fasting plasma active GLP-1 level is a negative predictor of fetal abdomen circumference and maternal weight change. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar 10
 8. Dendrinou S. **Sakkas E.G**, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104(3):223-5. Epub 2008 Dec 29.
 9. Dendrinou S, Grigoriou O, **Sakkas E.G**, Makrakis E, Creatsas G. Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2008; 13(2): 198-200.
 10. G.Mastorakos, **E.Gr.Sakkas** and A.Xydakis. Pitfalls of the WHI. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:331-40.
 11. G. Mastorakos, **E.Gr.Sakkas** and A. Xydakis. HRT on breast cancer survivors *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1092 : 349-60.

5. Δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά

1. Γ. Μαστοράκος, **Ε. Σακκάς** και Α. Δούφας. Ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιθρομβωτικής αγωγής Volume 7 – Θυρεοειδής p.219-238, 2004.
2. Γ. Μαστοράκος, **Ε. Σακκάς**. Παρενέργειες της αντιθρομβωτικής αγωγής *Αρεταίος* 6(28) 566-74, 2004
3. Γ.Μαστοράκος και **Ε.Γρ.Σακκάς**. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Δεδομένα σχετικά με τον καρκίνο του μαστού και το καρδιαγγειακό σύστημα. *Ιατρική* 86(4) : 308-19, 2004
4. Δενδρινός Σπ. και **Ε.Γρ.Σακκάς**. Αιτίες και θεραπεία των καθέξιν αποβολών Τριμηνιαία έκδοση της ελληνικής εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Τόμος 12.

5. Μπότσης Δ και **Ε.Γρ.Σακκάς** Υπογονιμότητα και υπερηχογραφία. Τριμηνιαία έκδοση της ελληνικής εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Τόμος 13.
6. **Ε.Γρ.Σακκάς** και Μπότσης Δ. CMV και εμβρυική λοίμωξη: υπερηχογραφική προσέγγιση. Vol 5(3); 157-166, 2008
7. Γ.Μαστοράκος και **Ε.Γρ.Σακκάς**. Επιδράσεις της εμμηνόπαυσης στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα. Αλκυονίδες ημέρες νεφρολογίας 10ος κύκλος p.1467-1475

6. ABSTRACTS

1. Valsamakis G, Papatheodorou G, Barlas I, **Sakkas E**, Kouskouni I, Margeli A, Papassotiriou I, Vitoratos N, Papadimitriou A, Creatsas G, Mastorakos G. GLP 1 levels at third trimester are strongly associated with fetal waist circumference independent of insulin secretion in normal pregnancies.

5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy, March, 2009, Sorrento Italy

2. Valsamakis G, Papatheodorou G, Barlas I, **Sakkas E**, Chalarakis N, Kouskouni I, Mantziou A, Vitoratos N, Papadimitriou A, Creatsas G, Mastorakos G. Maternal cortisol increase is related to fetal growth rather than maternal stress trait and state. The Endocrine's Society Annual Meeting, June 2009, Washington, USA

7. ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

1. Γ.Μαστοράκος, **Ε.Γρ.Σακκάς** και Γ. Κρεατσάς. Καρκίνος του στήθους και Ορμονική θεραπεία εμμηνόπαυσης “Μοντέρνα Μαστολογία”. Εκδόσεις Πασχαλίδης p. 67-72 Vol. 1.

2. Ορμονική θεραπεία εμμηνόπαυσης και καρκίνος του στήθους: πάνω από όλα γυναίκα. Οδηγός για τον καρκίνο του στήθους, εκδόσεις του συλλόγου γυναικών με καρκίνο στήθους Γ.Μαστοράκος, **Ε.Γρ.Σακκάς**, p.35-37

3. Oocytes Freezing in Patient with Cancer. Fabrizio Signore, Raffaella Votino, **Evangelos Sakkas**, Domenico Baldini, Simona Zaami, Antonio Malvasi. *Pick Up and Oocyte Management* Editors Antonio MalvasiDomenico Baldini Pages 339-345; 2019

8. **POSTERS**

1. Maternal Estradiol, Cortisol And Tgf β 1 Plasma Concentrations During Pregnancy And Postpartum And Thyroid Autoimmunity **E.G.Sakkas** et al. Poster Endo 2018 Chicago USA
2. Thyroid disorders and ovarian reserve: a cross sectional study of 5076 patients. **E.G.Sakkas** et al. Poster ESHRE 2014
3. Placental site trophoblastic tumor: a case report. **Sakkas EG**, Bucella D, Sirtaine N. and Buxant F Poster ESGO 2013
4. Atypical presentation and localization of granulosa cell tumor. A case report and review of the literature. **Sakkas EG**, Bucella D, De Wind A, Stanciu C and Buxant F 10eme Congres GGOLFBE 2012
5. Multicentric cohort study assessing the efficacy of CIN treatment. Goffin F, Simoens C, Simon P, Bossens M, Doyen J, **Sakkas EG**, Lepage S, Foidart JM and Arbyn M. ESGO 2012”
6. ‘Associations among adipocytokines, IL-6, CRP, insulin, glucose and ultrasound markers during the second trimester of pregnancy’. D. Papatheodorou, G. Valsamakis, **EG Sakkas**, A. Boutsiadis, G. Mastorakos, D. Botsis, G. Creatsas. 7^{me} Athens Congress on Women’s Health and Disease 11-13 Septembre, 2008

9. **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

1. The role of cortisol and TGF β on thyroid function during pregnancy and postpartum. Πανελλήνιο συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Αθήνα, 2017
2. Thyroid autoimmunity and ovarian reserve, 10th Athens Congress on Women's Health and Disease, Athens, September, 2016
3. Formation UPSFB - Analyse du laboratoire durant la grossesse et le post-partum. Février 2016
4. Understanding pre-eclampsia: from Pathophysiology to screening, REA Hospital Oct 2014

5. Placental site trophoblastic tumor: a case report. Séminaires annuels organisés par l'hôpital d'Ixelles 2013
6. Complications des IVG tardives Séminaires annuels organisés par l'hôpital d'Ixelles 2012
7. Présentation et localisation atypiques d'une tumeur de la granulosa. Un case-report et revue de la littérature. Séminaires annuels organisés par l'hôpital d'Ixelles Décembre 2012
8. Incidence of post-partum thyroiditis in a population of Athens. Association of reverse T3. 8th Congress on Women's Health and Disease Septembre 2011
9. HRT σε γυναίκες μετά από καρκίνο του στήθους. Ευγενίδειο Θεραπευτήριο 2007.
10. HRT και καρκίνος του στήθους Αρεταίειο Νοσοκομείο 2004.

10. **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:** Αγγλικά (Proficiency Cambridge); Ιταλικά (επάρκεια), Γαλλικά (άριστη γνώση), Ολλανδικά (βασικό επίπεδο), Γερμανικά (Mittelstufe)

11. REVIEWER

- Journal of Cancer and Tumor International Journal



Το παρόν πόνημα είναι αφιερωμένο στην κόρη μας Angela, την πιο γλυκιά μελωδία της ζωής μας και στα δίδυμα που έρχονται,

στην πιο τρυφερή και λατρεμένη σύζυγο και μητέρα, Raffaella,

στα αδέρφια μου Μάτα, Ντίνο και ανηψιές Άννα και Κατερίνα και

στους γονείς μου Άννα και Γρηγόρη που τους χρωστάω ό,τι είμαι και τους ευχαριστώ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θυρεοειδική φυσιολογία και αυτοανοσία μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ρόλος της οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGFbeta-1 στη λειτουργία του θυρεοειδούς εκτός εγκυμοσύνης είναι σχετικά γνωστός. Αντιθέτως ο ρόλος αυτών των μορίων στη θυρεοειδική λειτουργία και αυτοανοσία κατά τη διάρκεια της κύησης και της περιόδου της λοχείας είναι ελάχιστα μελετημένος. Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να διερευνήσει τις πιθανές συσχετίσεις των παραπάνω μορίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας στην ίδια κοόρτη 93 γυναικών οι οποίες μελετήθηκαν προοπτικά από το 2015 έως το 2017. Δειγματοληψίες πραγματοποιήθηκαν στην 24^η και 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας με στόχο την μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών TSH, FT3, FT4, rT3, των anti-TPO, anti-Tg, της οιστραδιόλης, κορτιζόλης και του TGFbeta-1. Οι συγκεντρώσεις των anti-TPO ήταν υψηλότερες στην 1^η εβδομάδα λοχείας συγκριτικά με την 24^η και 36^η εβδομάδα κύησης ($p < 0.05$). Οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στην 36^η εβδομάδα κύησης ήταν μεγαλύτερες και εκείνες του TGFbeta-1 χαμηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες στην 24^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας ($p < 0.05$). Οι μέσες συγκεντρώσεις TGF-β1 και κορτιζόλης στα ίδια χρονικά σημεία παρατήρησης μεταβάλλονται αντίθετα. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της rT3 της πρώτης επιλοχείου εβδομάδος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνη της 24ης ($P < 0.001$) και 36ης ($P < 0.001$) εβδομάδας κύησης. Στην 1^η εβδομάδα λοχείας οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με τις συγκεντρώσεις των anti-Tg ($r = -0.419$) ($p < 0.05$). Το Δ TGFbeta-1 ήταν ο καλύτερος αρνητικός και το ΔE_2 ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ($p < 0.05$, $b = -0.509$; $p < 0.05$, $b = 0.459$, αντίστοιχα). Αυτή είναι η μόνη εργασία που έχει μελετήσει τις συγκεντρώσεις TGF-β1 στην ίδια κοόρτη γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης και της επιλόχειας περιόδου. Επιπλέον στην επιλόχειο περίοδο αυξημένες συγκεντρώσεις TGFbeta-1 σχετίζονται με μειωμένη αύξηση των συγκεντρώσεων των anti-TPO σε σχέση με το 3^ο τρίμηνο κύησης γεγονός που

υποδηλώνει τον ανοσοκατασταλτικό ρόλο του TGFbeta-1. Συμπερασματικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας τα μόρια οιστραδιόλη, κορτιζόλη και TGFbeta-1 συσχετίζονται με την καταστολή των αντιθυροειδικών αντισωμάτων.

ABSTRACT

Thyroid physiology and autoimmunity are altered in pregnancy. While oestradiol, cortisol, and TGF- β 1 are implicated in these phenomena outside pregnancy, their associations with thyroid autoantibodies during pregnancy and postpartum are not thoroughly examined. This study aimed to unravel their eventual associations during pregnancy and postpartum in the same cohort of 93 pregnant women studied prospectively from 2015 to 2017. Blood samples were drawn at the 24th and the 36th gestational week and at the 1st postpartum week for measurements of thyroid hormones, TSH, anti-TPO, anti-Tg, oestradiol, cortisol, and TGF- β 1. Serum anti-TPO was greater ($P < 0.05$) at the 1st postpartum than at the 24th and 36th gestational weeks. At the 36th gestational week, cortisol was greater ($P < 0.05$) and TGF- β 1 lower ($P < 0.05$) than at the 24th gestational and the 1st postpartum weeks. Mean TGF- β 1 and cortisol concentrations evolve throughout pregnancy and postpartum in a mirror image pattern. At the 1st postpartum week mean rT3 concentrations were lower than those at 24 and 36 gestational weeks ($P < 0.001$ and $P < 0.001$ respectively). At the 1st postpartum week, cortisol correlated negatively with anti-Tg ($r = -0.419$) ($P < 0.05$). Δ TGF- β 1 was the best negative and Δ oestradiol the best positive predictor of the 1st postpartum week anti-TPO ($P < 0.05$, $b = -0.509$; $P < 0.05$, $b = 0.459$ respectively). To our knowledge this is the first work to have studied TGF- β 1 concentrations in the same cohort of women during pregnancy and postpartum. At postpartum, increased TGF- β 1 is related to a less pronounced anti-TPO increase as compared to the 3rd trimester, suggesting an immunosuppressive role for TGF- β 1. During pregnancy and postpartum, oestradiol, cortisol, and TGF- β 1 are associated with suppression of thyroid autoantibodies.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΕΟ-ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ (ΥΥΘ) ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.

1.1. Η ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

2. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

2.1 Η θυρεοειδική αυτοανοσία στην εγκυμοσύνη και στην περίοδο της λοχείας

3. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΕΟ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΟΣ (ΥΥΕ) ΑΞΟΝΑΣ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

4. TGF-β1 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

5. ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΚΑΙ TGFB-1 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

5.1. Οιστραδιόλη στην εγκυμοσύνη και περίοδο της λοχείας

5.2 Κορτιζόλη στην εγκυμοσύνη και περίοδο της λοχείας

5.3 TGFB-1 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας

6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ (ΕΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ)

6.1 Οιστραδιόλη και αυτοανοσία

6.2 Κορτιζόλη και αυτοανοσία

7. ΜΗΤΡΙΚΗ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΚΑΙ TGFB-1 ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΓΝΩΣΤΟ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Υλικά

8.2 Πρωτόκολλο

8.3 Αντιδραστήρια μέτρησης ορμονών και κυτοκινών

8.4 Στατιστική ανάλυση

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

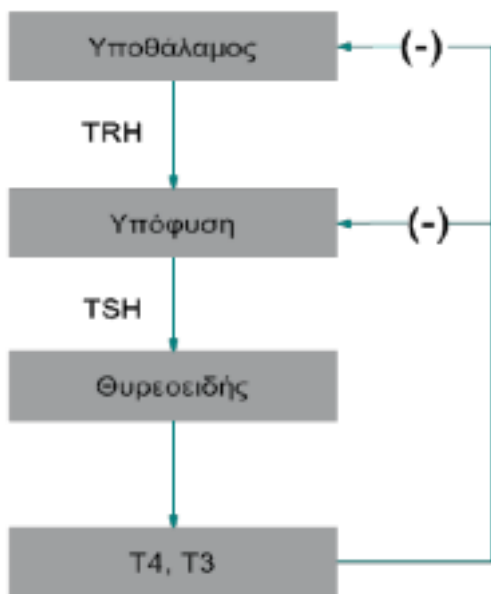
12. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΕΟ-ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ (ΥΥΘ) ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.

Η σύνθεση και ο μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone, TSH), από τη διαθεσιμότητα του ιωδίου και από τις δειωδινάσες. Η TSH, η οποία εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση, ενεργοποιεί και ελέγχει τα περισσότερα στάδια της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, από την πρόσληψη του ιωδίου (αυξάνοντας την έκφραση του συµμεταφορέα νατρίου-ιωδίου, NIS) έως την είσοδο της θυρεοσφαιρίνης από τον αυλό του θυλακίου στο θυρεοειδικό κύτταρο και εν συνεχεία την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών στην αιματική κυκλοφορία. Η TSH δρα σε υποδοχείς των θυρεοειδικών κυττάρων οι οποίοι διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A. Η διέγερση της έκκρισης της TSH ελέγχεται από την TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) η οποία παράγεται από τους νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου¹. Ο υποθάλαμο-υποφύσεο-θυρεοειδικός άξονας (ΥΥΘ) διατηρείται σε ισορροπία χάρη σε πολλαπλούς μηχανισμούς αρνητικού feedback (Σχήμα 1). Οι θυρεοειδικές ορμόνες (τριωδοθυρονίνη, T3 και θυροξίνη, T4) αναστέλλουν την έκκριση τόσο της TRH όσο και της TSH¹. Η έκκριση της TSH αναστέλλεται και από ορισμένες ορμόνες όπως η σωματοστατίνη και η ντοπαμίνη αλλά και κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1 και 6 και ο TNFα. Η διαθεσιμότητα ιωδίου ρυθμίζει επίσης τη σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Σε ένδεια ιωδίου, οι T3 και T4 συντίθενται ανεπαρκώς με αποτέλεσμα η TSH να αυξάνεται και παράλληλα να δημιουργείται η βρογχοκήλη. Επιπλέον η μετατροπή T4 σε T3 αυξάνεται. Αντιθέτως σε υπερέπάρκεια ιωδίου αναστέλλεται η βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών μέσω αναστολής παραγωγής H₂O₂ και ιωδιοποίησης της θυρεοσφαιρίνης (the Wolff-Chaikoff effect).



Σχήμα 1. Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Θυρεοειδικός άξονας (ΥΥΘ). Μηχανισμοί αρνητικού feedback.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι υδροφοβικά μόρια και για αυτό η μεταφορά τους στην αιματική κυκλοφορία γίνεται μέσω πρωτεϊνών μεταφορέων. Το ελεύθερο κλάσμα των θυρεοειδικών ορμονών είναι πολύ χαμηλό (0.03% της T4, 0.3% της T3). Οι τρεις κύριες πρωτεΐνες φορείς είναι η δεσμεύουσα σφαιρίνη της θυρεοσφαιρίνης (T₄-binding globulin concentration, TBG), η τρανσθυρετίνη και η αλβουμίνη. Επιπροσθέτως υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες φορείς μικρότερης σημασίας όπως λιποπρωτεΐνες, ανοσοσφαιρίνες και σερίπνες². Η σημαντικότερη είναι η TBG και πρόκειται περί γλυκοπρωτεΐνης που ανήκει στην οικογένεια των σερίπινών. Άλλες σερίπνες είναι η α1-αντιθρυψίνη, α1-χυμοθρυψίνη, αντιθρομβίνη III και η σφαιρίνη που δεσμεύει την κορτιζόλη. Όλες οι σερίπνες έχουν έναν υποδοχέα ο οποίος έχει μεγαλύτερη συγγένεια για την T4 σε σύγκριση με την T3³.

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα-στόχος πραγματοποιείται κατόπιν

ενεργητικής μεταφοράς στα κύτταρα αυτά. Στους διαμεμβρανικούς αυτούς υποδοχείς περιλαμβάνονται μέλη των οικογενειών του οργανικού πολυπεπτιδίου μεταφοράς ανιόντων (OATP) και του μονοκαρβοξυλικού μεταφορέα (MCT). Οι MCT8 και MCT10 είναι ειδικοί για τις θυρεοειδικές ορμόνες με προτίμηση στην T3. Παρουσιάζει υψηλή έκφραση στο ήπαρ και στον εγκέφαλο και κατανέμεται ευρέως στους υπόλοιπους ιστούς. Το γονίδιο MCT8 εντοπίζεται στο χρομόσωμα X και μεταλλάξεις του έχουν συσχετιστεί με σοβαρή μορφή φυλοσύνδετης ψυχοκινητικής καθυστέρησης και αυξημένα επίπεδα T3. Στην οικογένεια των OATP ανήκει ο OATP1C1 ο οποίος έχει ιδιαίτερη παρουσία στα αστροκύτταρα⁴.

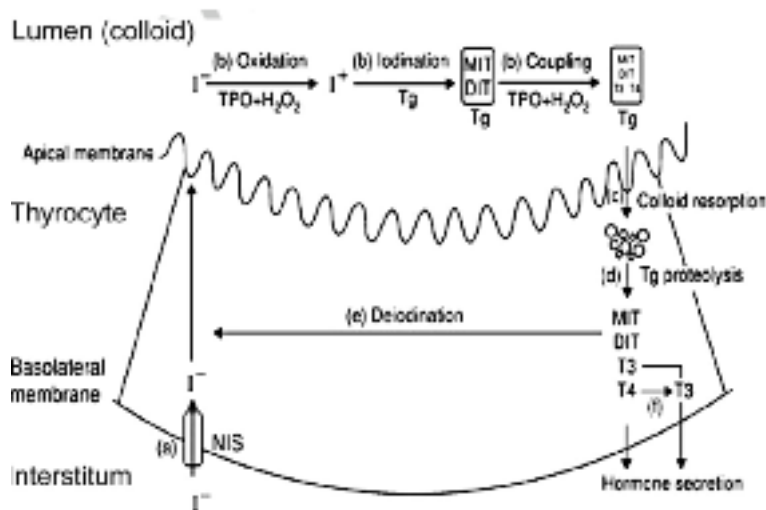
Όταν εισέρχεται στο κύτταρο στόχος η T4, τότε αποιωδιώνεται και μετατρέπεται σε T3 και συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (Thyroid hormone Receptors, TR). Οι TR ανήκουν στην οικογένεια των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων και ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων στα κύτταρα στόχος. Υπάρχουν 2 ισομορφές (a και b), οι οποίοι κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια που βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα (χρωμοσώματα 17 και 3, αντίστοιχα)⁵. Η έκφραση των TR είναι ειδική τόσο στον χώρο όσο και στον χρόνο. Ο TRa εκφράζεται κατά βάση στον εγκέφαλο από την αρχή της εμβρυικής ανάπτυξης ενώ ο TRb κυρίως στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στους νεφρούς, στον θυρεοειδή, στην καρδιά και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα σε μεταγενέστερα στάδια εξέλιξης⁶.

Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να χωριστεί σε 3 βασικά βήματα: λήψη ιωδίου, οξείδωση ιωδίου/οργανοποίηση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών.

1. Το ιώδιο λαμβάνεται από την καθημερινή διατροφή και μετατρέπεται σε ανόργανο ιώδιο που είναι η χημική μορφή που απαιτείται για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο οργανισμός χρειάζεται 150 mg ιωδίου ενώ σε ιδιαίτερες συνθήκες όπως η κύηση και ο θηλασμός πρέπει να είναι τουλάχιστον 200 mg⁷. Ο θυρεοειδής αδένας και οι νεφροί απορροφούν το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβανομένου ιωδίου. Το ιώδιο εισέρχεται από την αιματική κυκλοφορία μέσω της βασικής μεμβράνης του θυρεοειδικού κυττάρου χάριν στο NIS μέσα στο κυτταρόπλασμα.

2. Το ιώδιο εν συνεχεία μετακινείται στην κορυφαία επιφάνεια του θυροειδικού κυττάρου την οποία διαπερνά χάρη στην πρωτεΐνη-μεταφορέα πενδρίνη. Το ιώδιο που έχει συσσωρευτεί στην επιφάνεια του κυττάρου υφίσταται οξείδωση σε ελεύθερο ιώδιο από το ένζυμο θυροειδική υπεροξειδάση (TPO). Καταλύτης αυτής της αντίδρασης είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Το H_2O_2 παράγεται τοπικά υπό την επιδραση του συστήματος NADPH-οξειδάσης που περιέχει DuOX (dual oxidase). Το ιώδιο ενσωματώνεται στις θέσεις 3' και 5' των μορίων τυροσίνης της θυροσφαιρίνης σχηματίζοντας την μονοιωδοτυροσίνη (MIT) και τη διωδοτυροσίνη (DIT) αντίστοιχα⁸. Η θυροσφαιρίνη είναι η αφθονότερη πρωτεΐνη του θυροειδούς αδένος και πρόκειται περί γλυκοπρωτεΐνης με τουλάχιστον 2700 αμινοξέα. Περιέχει 66 θέσεις τυροσίνης και είναι βασικό συστατικό στοιχείο του κολλοειδούς και λειτουργεί ως αποθήκη θυροειδικών ορμονών και ιωδίου^{9,10}. Η σύζευξη ενός μορίου MIT και ενός DIT καθώς και δύο μορίων DIT σχηματίζουν τις δραστικές ουσίες T3 και T4 αντίστοιχα σε σύμπλοκη μορφή με τη θυροσφαιρίνη.

3. Με τη δράση της TSH το σύμπλοκο θυροσφαιρίνης-ορμονών εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα των θυλακιωδών κυττάρων (ενδοκυττάρωση) και υφίσταται πρωτεόλυση απελευθερώνοντας τις ορμόνες T3 και T4 στη συστηματική κυκλοφορία (Σχήμα 2.).

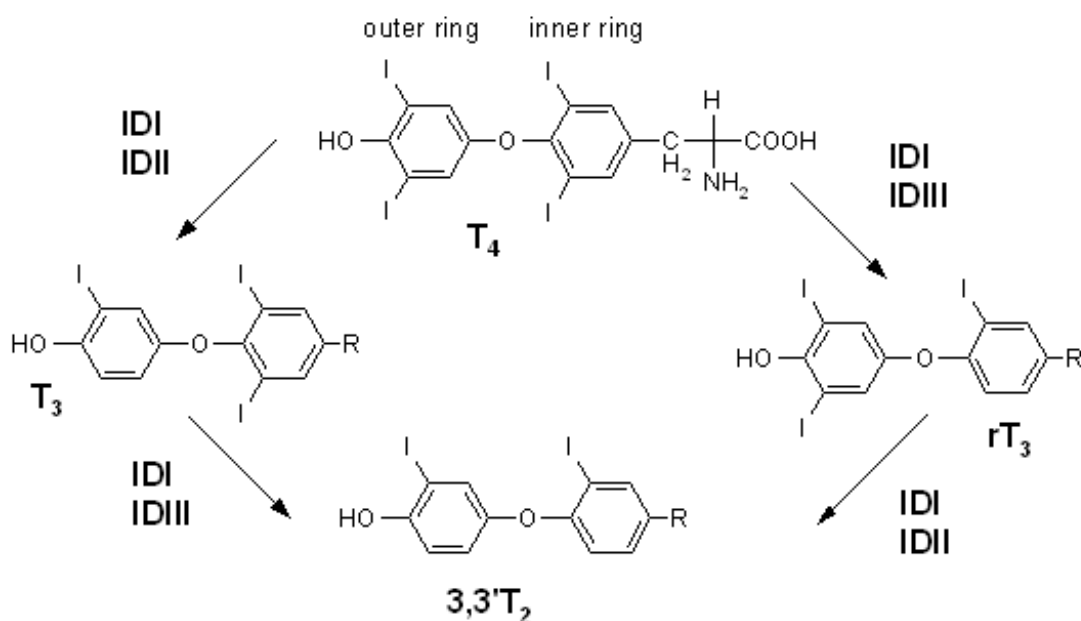


Σχήμα 2. Σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών. Α. Μεταφορά ιωδίου μέσω του συμμεταφορέα Νατρίου/Ιωδίου Β. Οξείδωση του Ι σε I^+ , ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης, σύζευξη MIT και DIT σε T4 ή T3 που καταλύεται από την TPO και αναστέλλεται από την προπύλθειουρακίλη και μεθιμαζόλη Γ. Ενδοκυττάρωση και απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών.

Ο θυρεοειδής παράγει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις T4 σε σχέση με την ενεργή T3 (T4/T3 17/1)¹¹. Μετά την παραγωγή και έκκριση στην αιματική κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις των T3 και T4 μεταβάλλονται αναλόγως τον ιστό στον οποίο βρίσκονται χάρη στις δειωδινάσες, D1, D2 και D3^{12,13,14}. Οι D1 και D2 μετατρέπουν την T4 σε T3 αφαιρώντας ένα άτομο ιωδίου από τον εξωτερικό δακτύλιο (outer ring, 5' αποιωδινόποιηση) ενώ η D3 και σε μικρότερο ποσοστό η D1 μετατρέπουν την T4 σε ανενεργό ανάστροφη T3 (rT3) και την T3 σε T2 αφαιρώντας ένα άτομο ιωδίου από τον εσωτερικό δακτύλιο (inner ring, 5 αποιωδινόποιηση) (σχήμα 3).

Η rT3 εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη στιγμή της ασθένειάς τους (critical illness), σε ασθενείς σε έντονη νηστεία (π.χ νευρική ανορεξία) και διατροφικές διαταραχές, ογκολογικούς ασθενείς με έντονη καχεξία, χωρίς εμφανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Σε αυτή την κατάσταση η TSH είναι μειωμένη όπως και οι συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών οδηγώντας σε επιβράδυνση του μεταβολισμού του οργανισμού¹⁵. Θεωρείται ως

μηχανισμός άμυνας σε αυτή την κρίσιμη κατάσταση. Σε αυτήν την κατάσταση η ανάστροφη T3 είναι υψηλή διότι η D3 λειτουργεί περισσότερο και οδηγεί την ισορροπία προς παραγωγή της rT3¹⁶. Μάλιστα η συγκέντρωση της ανάστροφης T3 υποδηλώνει έμμεσα τη σοβαρότητα της κρισιμότητας της ασθένειας.



Σχήμα 3. Οι D1 και D2 μετατρέπουν την T₄ σε T₃ αφαιρώντας ένα άτομο ιωδίου από τον εξωτερικό δακτύλιο (*outer ring*, 5' αποιωδινοποίηση) ενώ η D3 και σε μικρότερο ποσοστό και η D1 μετατρέπουν την T₄ σε ανενεργό ανάστροφη T₃ (rT₃) και την T₃ σε T₂ αφαιρώντας ένα άτομο ιωδίου από τον εσωτερικό δακτύλιο (*inner ring*, 5 αποιωδινοποίηση).

Η D2 βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο στη μετατροπή της T₄ σε T₃¹⁷. Η D1 έχει χαμηλότερη συγγένεια σε σχέση με την D2 για την T₄ και φαίνεται ότι λειτουργεί κυρίως ως μηχανισμός ανακύκλωσης ιωδίου. Επιπλέον η ισορροπία μεταξύ D2 και D3 είναι σημαντική στον καθορισμό της κυκλοφορούσης διαθέσιμης T₃. Διάφοροι μηχανισμοί κανονίζουν την έκφραση των γονιδίων των δειωδινασών (DIO1, DIO2, and DIO3): ο υπερθυρεοειδισμός καταστέλλει την D2 και την έκφραση του DIO2 ενώ ο υποθυρεοειδισμός ακριβώς το αντίθετο. Ο μηχανισμός της ουβικουιλίνωσης των δειωδινασών συμβάλλει στην

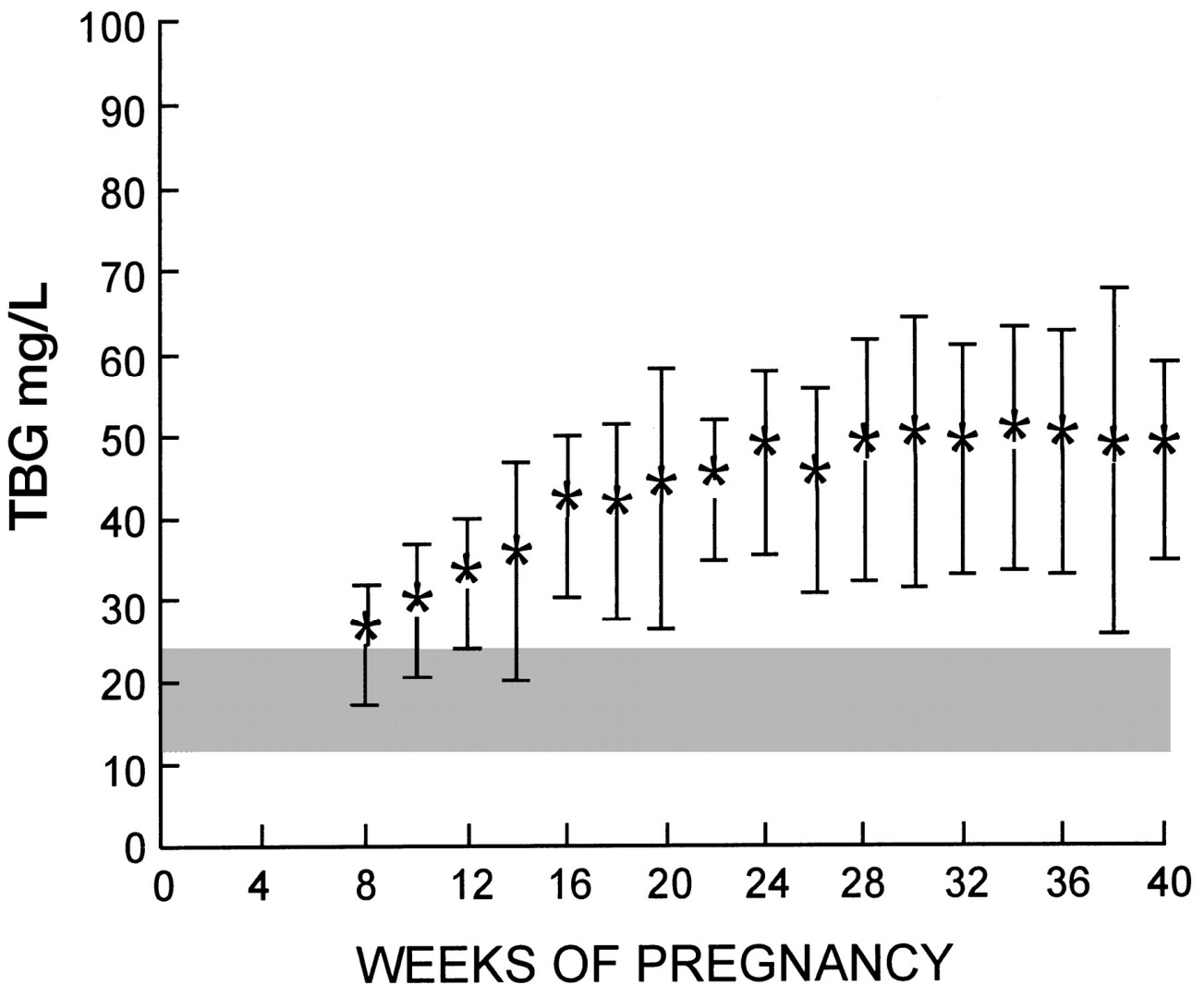
ομοιόσταση και στην τελειότερη ρύθμιση της δραστηριότητας των δειωδινασών. Στην κύηση παρατηρείται υψηλή έκφραση των δειωδινασών D2 και D3 στον πλακούντα στην αρχή της εγκυμοσύνης με βαθμιαία μείωση προς το τέλος της. Ειδικά η D3 συμβάλλει σημαντικά στην προστασία του εμβρύου από υπερβολική έκθεση στις μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες. Επιπλέον η πλακουντιακή D3 αποτελεί πηγή ιωδίου για το αναπτυσσόμενο έμβρυο που το βοηθά στην παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή αδένα. Η πλακουντιακή D2 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχή της κύησης καθώς διατηρεί επαρκή επίπεδα T3 στον πλακούντα η οποία είναι απαραίτητη στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση της τροφοβλάστης¹⁸.

1.1 Η θυρεοειδική φυσιολογία και λειτουργία στην εγκυμοσύνη και περίοδο της λοχείας

Η θυρεοειδική φυσιολογία και λειτουργία μεταβάλλονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας. Οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της μητέρας αλλά και η ανάγκη υποστήριξης του εμβρύου οδηγούν τη θυρεοειδική λειτουργία να προσαρμοστεί σε μια νέα ισορροπία. Βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή την προσαρμογή είναι: 1) η αύξηση της TBG, 2) η διέγερση του θυρεοειδούς αδένα από τις αυξημένες συγκεντρώσεις χοριακής γοναδοτροπίνης (human chorionic gonadotrophin, hCG) κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, 3) οι μεταβολές στις ανάγκες ιωδίου μητέρας και εμβρύου, 4) οι μεταβολές της ανοσολογικής λειτουργίας και 5) η πλακουντιακή δειωδινοποίηση των ορμονών T3 και T4.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι συγγένειες των τριών δεσμευτικών πρωτεϊνών για τις T3 και T4 δεν μεταβάλλονται ενώ παράλληλα η συγκέντρωση της TBG αυξάνεται έως και 3 φορές. Οι συγκεντρώσεις των άλλων πρωτεϊνών παραμένουν αμετάβλητες^{19, 20, 21}. Η TBG αρχίζει να αυξάνεται λίγες εβδομάδες μετά τη σύλληψη και φτάνει σε ένα συνεχές όριο (plateau) στο μέσον της κύησης (Σχήμα 4)²². Η αύξηση αυτή οφείλεται στην αυξημένη ηπατική παραγωγή, στην

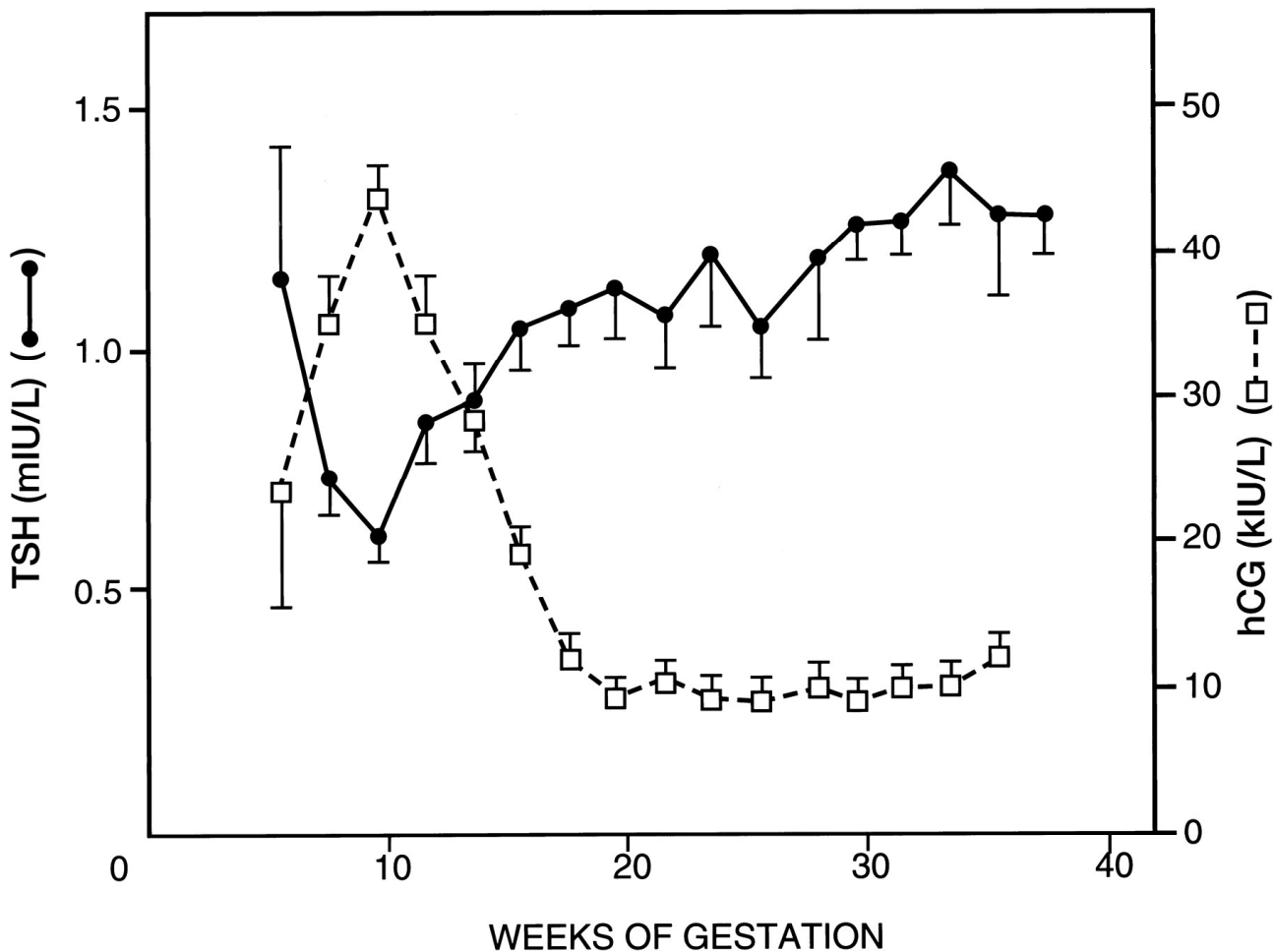
ελαττωμένη ηπατική κάθαρση και στην οιστρογόνο-επαγόμενη αυξημένη συλλιύωση της TBG που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ημίσειας ζωής της (από 15 λεπτά σε 3 μέρες)²³. Η συγκέντρωση της TBG στην αιματική κυκλοφορία επιστρέφει στα προ της κύησης επίπεδα 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.



Σχήμα 4. Η TBG κατά τη διάρκεια της κύησης. Αδεια ελήφθη από τους: Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. Acta Endocrinol 1982;100:504–11. © Society of the European Journal of Endocrinology²².

Η hCG ξεκινάει να αυξάνεται νωρίς στην εγκυμοσύνη και φτάνει στα υψηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια της 9-11^{ης} εβδομάδας ενώ σταδιακά μειώνεται προς την 20^η εβδομάδα οπότε και παραμένει σταθερή έως το τέλος. Στο πρώτο τρίμηνο παράλληλα με την αύξηση της hCG παρατηρείται μία πτώση των συγκεντρώσεων της TSH (σχήμα 5)²⁴. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι γλυκοπρωτείνες FSH, LH, TSH και hCG μοιράζονται κοινή α- υπομονάδα με αποτέλεσμα η hCG να παρουσιάζει θυρεοειδοτρόπο δράση^{20,25}. Η hCG είναι μέλος της ομάδας των γλυκοπρωτεϊνών που αποτελούνται από μία κοινή α υπομονάδα και μία μη ομοιοπολικά συνδεδεμένη μοναδική β υπομονάδα²⁶. Η α υπομονάδα αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα 92 αμινοξέων που περιέχουν δύο N-συνδεδεμένες πλευρικές αλυσίδες ολιγοσακχαριτών. Η β υπομονάδα της hCG αποτελείται από 145 αμινοξέα με δύο N-συνδεδεμένες και τέσσερις O-συνδεδεμένες πλευρικές αλυσίδες ολιγοσακχαριτών. Η β υπομονάδα της TSH αποτελείται από 112 αμινοξέα και μία N-συνδεδεμένη πλευρική αλυσίδα ολιγοσακχαρίτη. Οι δύο β υπομονάδες έχουν 85% ομολογία στα πρώτα 114 αμινοξέα αλλά διαφέρουν στο καρβόξυ-τελικό πεπτίδιο διότι η hCG έχει μία προέκταση 31 αμινοξέων (β-CTP). Μία ανασυνδυασμένη hCG χωρίς αυτή την προέκταση έχει σχεδόν την ίδια ισχύ με την LH στη διάγερση του TSH υποδοχέα. Τελικά αυτή η προέκταση προστατεύει την έγκυο γυναίκα από τη θυρεοτροπική δράση της hCG ιδίως στην αρχή της εγκυμοσύνης όταν δηλαδή ο πλακούντας παράγει υψηλές ποσότητες hCG. Το γονίδιο της κοινής α υπομονάδας είναι ένα και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 ενώ τα γονίδια της β υπομονάδας της HCG είναι επτά και βρίσκονται στο χρωμόσωμα 19. Η αρχιτεκτονική ομοιογένεια μεταξύ HCG και TSH εξηγεί τη θυρεοτροπική δράση της πρώτης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρείται μία παροδική αύξηση της ελεύθερης θυροξίνης προς το τέλος του 1^{ου} τριμήνου και παράλληλα μια προσωρινή μείωση των συγκεντρώσεων της TSH. Στις περισσότερες κυήσεις η μείωση αυτή παραμένει εντός των φυσιολογικών τιμών της TSH λόγω της ήπιας και βραχείας θυρεοτροπικής δράσης της hCG. Σε ορισμένες μόνο καταστάσεις όπου η hCG είναι σημαντικά αυξημένη για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί παθολογική μείωση της TSH και

παράλληλη αύξηση των ελεύθερων κλασμάτων των θυρεοειδικών ομονών. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η αντίθετη σχέση μεταξύ TSH και hCG στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (σχήμα 5).

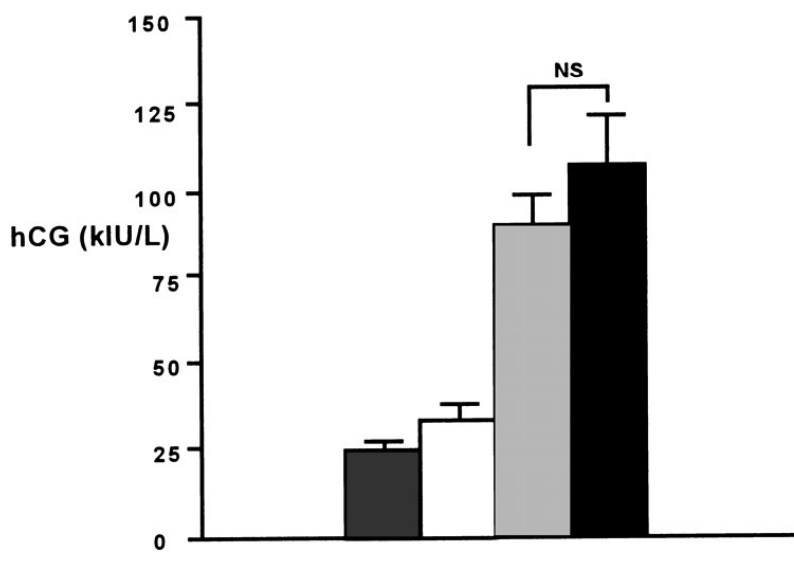
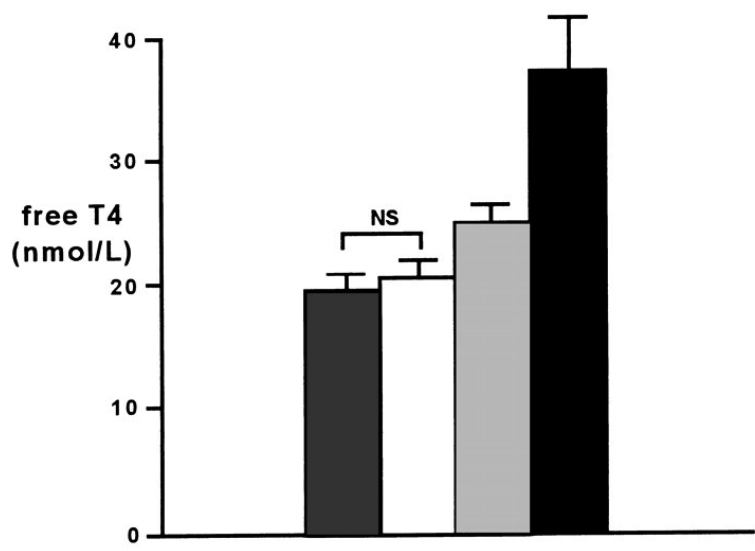
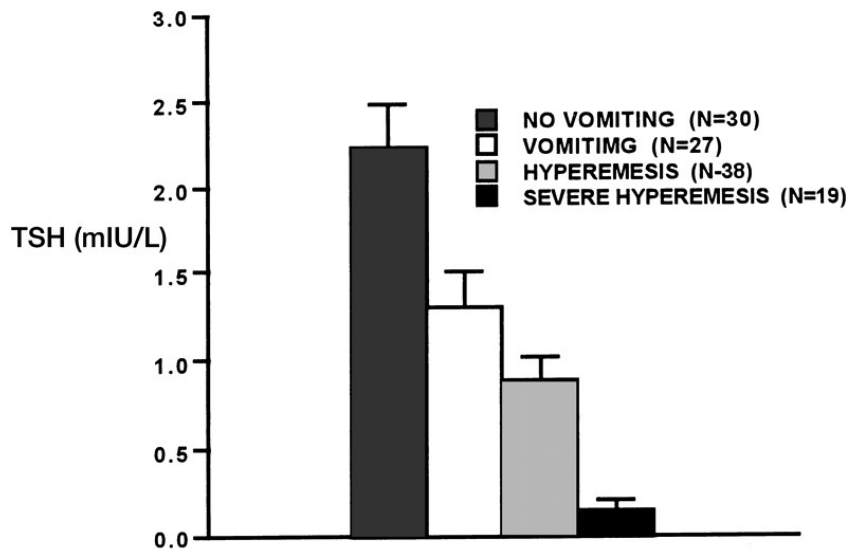


Σχήμα 5. Σχέση TSH και βHCG κατά τη διάρκεια της κύησης. Άδεια ελήφθη από τους: Glinoeer D, DeNayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Endocrinol Metab 1990;71:276–87. © The Endocrine Society.

Οι Glinoer και συνεργάτες εκτιμούν ότι αύξηση κατά 10.000 IU/L της hCG αντιστοιχεί σε μέση αύξηση της ελεύθερης T4 ορού κατά 0.6 pmol/L (0.1 ng/dL) και σε μείωση της TSH ορού κατά 0.1 mIU/L. Συνεπώς προβλέπει ότι αύξηση της FT4 ορού στο πρώτο τρίμηνο της κύησης θα παρατηρηθεί μόνο όταν οι συγκεντρώσεις της hCG ξεπεράσουν τις 50 000–75 000 IU/L για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της 1 εβδομάδας²⁵.

Ορισμένες ασθενείς εμφανίζουν μία αυξημένη ευαισθησία στην hCG. Οι Rodien και συνεργάτες περιέγραψαν την περίπτωση δύο ασθενών, μητέρας και κόρης, με καθ'επανάληψη υπερθυρεοειδισμό κύησης και σοβαρές ναυτίες παρόλο το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις hCG παρέμεναν εντός των φυσιολογικών ορίων για την εβδομάδα εγκυμοσύνης²⁷. Αμφότερες ήταν ετερόζυγες σε μετάλλαξη του υποδοχέα της TSH στην οποία αντικαθίσταται η γουανίνη από αδενίνη στο κωδόνιο 183 με αποτέλεσμα ο υποδοχέας να είναι 30 φορές πιο ευαίσθητος στη hCG.

Το σύνδρομο του παροδικού υπερθυρεοειδισμού (hyperemesis gravidarum) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε έγκυο γυναίκα που εμφανίζεται με απώλεια βάρους, ταχυκαρδία και έμετο και εμφανίζει βιοχημικές ενδείξεις υπερθυρεοειδισμού. Η υπερέμεση κύησης χαρακτηρίζεται από έντονο εμετό που αρχίζει στις 6-9 εβδομάδες κύησης. Αυτή η διαταραχή εμφανίζεται στο ~ 0,2% των κύσεων²⁸. Από αυτές τις ασθενείς το 60% παρουσιάζει υπερθυρεοειδισμό. Δεν έχουν ιστορικό ασθένειας του θυρεοειδούς πριν από την εγκυμοσύνη, συνήθως δεν υπάρχει βρογχοκήλη και τα αντισώματα του θυρεοειδούς είναι αρνητικά. Κατά την εργαστηριακή εξέταση, η FT4 αυξάνεται συχνότερα σε σύγκριση με τη συγκέντρωση της FT3 στον ορό. Επιπλέον, όταν υπάρχει υπερθυρεοειδισμός, οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μη φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες και διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα των εμέτων συνδέεται με μεγαλύτερο βαθμό διέγερσης του θυρεοειδούς και υψηλότερη συγκέντρωση hCG (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας των εμέτων και των συγκεντρώσεων ορού των TSH, free T₄, και hCG (mean ± SE). Οι συγκεντρώσεις των ορμονών διέφεραν σημαντικά μεταξύ κάθε ομάδας ασθενών (P < 0.05) εκτός όπου αναφέρεται NS, not significant. Άδεια ελήφθη από τους Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. J Endocrinol Metab 1992;76:1333–7. © The Endocrine Society.

Σχετικά με το ιώδιο, στην κύηση παρατηρείται αύξηση της νεφρικής σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής κάθαρσης με αποτέλεσμα απώλεια ιωδίου και μείωση των συγκεντρώσεων ανόργανου ιωδίου στο αίμα. Αυτό οδηγεί σε αντιρροπιστική αύξηση της θυρεοειδικής κάθαρσης του ιωδίου και παράλληλα σε αύξηση της παροχής ιωδίου στον θυρεοειδή αδένα με σκοπό την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Στις περιοχές όπου η συγκέντρωση ιωδίου είναι επαρκής, όπως στην Ελλάδα, οι απώλειές του στα ούρα δεν προκαλούν κανένα κλινικό πρόβλημα. Αντιθέτως σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου παρατηρείται αυξημένη συχνότητα υποθυρεοειδισμού κύησης ακόμα και βρογχοκήλη. Υπολογίζεται ότι περίπου 500 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν σε περιοχές ένδειας ιωδίου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το προσληφθέν ιώδιο πρέπει να είναι τουλάχιστον 200 mg ημερησίως²⁹.

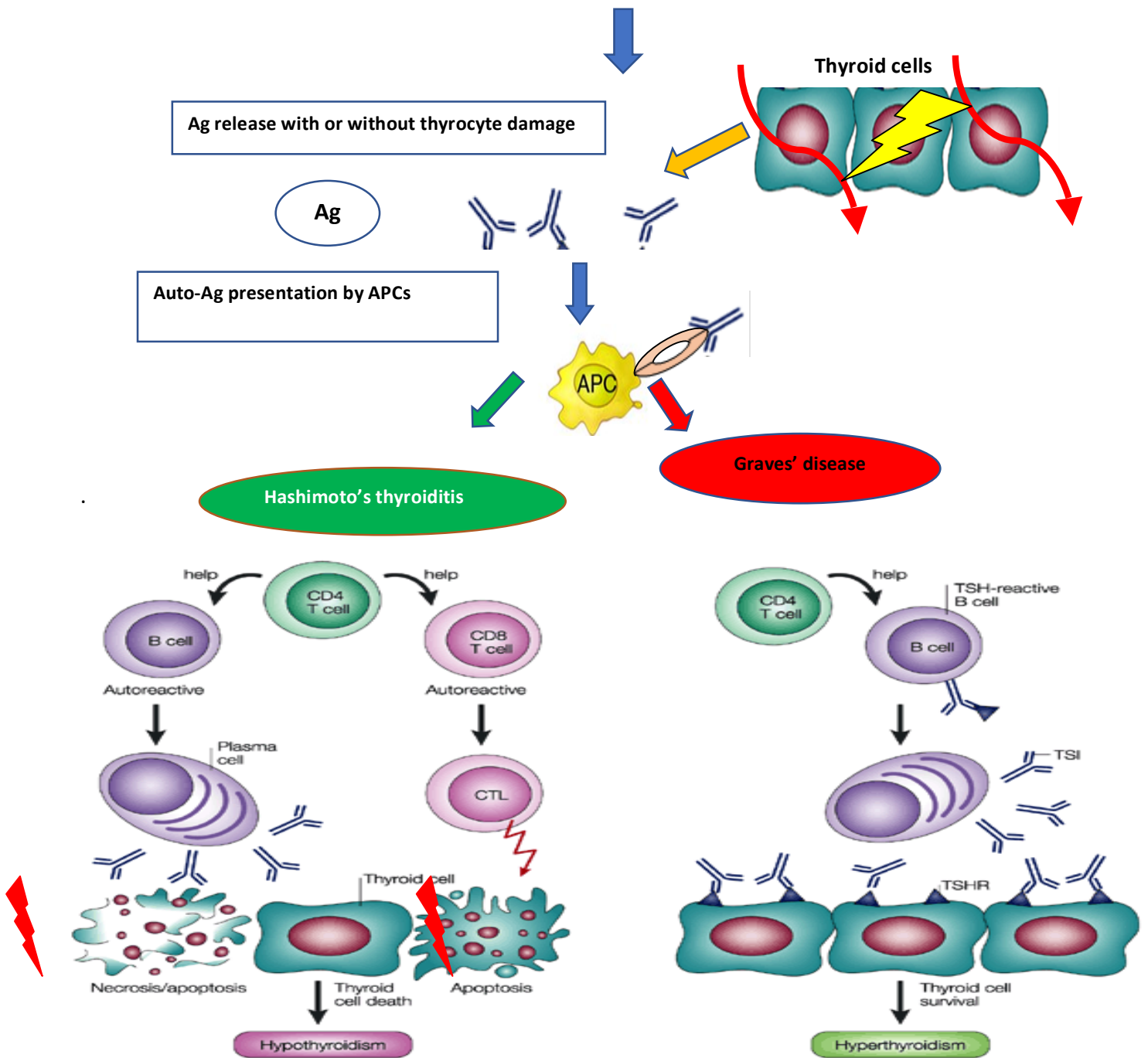
2. Η ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Η νόσος Graves είναι μία κοινή αυτοάνοσος πάθηση και παράλληλα η πιο συχνή αιτία επιμένουστος υπερθυρεοειδισμού στους ενήλικες. Γενετική προδιάθεση και γενετικοί παράγοντες

εμπλέκονται συχνά στη γέννηση της νόσου. Στη νόσο Graves τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (TRAbs) τα οποία συνδέονται και ενεργοποιούν τον υποδοχέα που βρίσκεται στην επιφάνεια των θυροειδικών κυττάρων οδηγώντας σε σύνθεση και έκκριση θυροειδικών ορμονών όπως και σε αύξηση μεγέθους των θυροειδικών κυττάρων και κατά συνέπεια σε θυροειδική υπερπλασία (διάχυτη βρογχοκήλη).

Ορισμένες φορές, είτε στην αρχική φάση είτε μετά την υπερθυροειδική περίοδο τα TRAbs ασκούν ανασταλτική παρά διεγερτική δράση στους TSHr προκαλώντας υποθυροειδισμό ενώ παράλληλα είναι δυνατό να αυξηθούν τα αντισώματα αντι-TPO ή/και τα αντι-Tg. Η κλινική έκφραση της νόσου περιλαμβάνει υπερθυροειδισμό, βρογχοκήλη, διηθητική οφθαλμοπάθεια, εξόφθαλμο και κάποιες φορές διηθητική δερματοπάθεια στο δέρμα των κάτω άκρων που ονομάζεται προκνημιαίο μυξοίδημα³⁰.

Η θυροειδίτιδα (Hashimoto's thyroiditis, HT) είναι η συχνότερη αιτία υποθυροειδισμού σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου. Παρουσιάζει χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα με διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση και καταστροφή των θυροειδικών κυττάρων³¹. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ενέχει τη συσσώρευση MHC class II-θετικών APC (antigen-presenting cells, APC) και διαφόρων υποτύπων μακροφάγων, την έκφραση αντιγόνων HLA (human leukocyte antigens, HLA) στα θυροειδικά κύτταρα και την ενεργοποίηση και διασπορά των παρθενικών T-κυττάρων με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των T- και B-κυττάρων και την ενεργοποίηση του Fas-Fas ligand και την απόπτωση των θυροειδικών κυττάρων (Σχήμα 7).



Σχήμα 7. Αμφότερες οι παθήσεις ξεκινούν έπειτα από έκθεση των αυτοαντιγόνων από τα APC έπειτα από απελευθέρωση των αυτοαντιγόνων εκ της καταστροφής των θυρεοειδικών κυττάρων. Στη Hashimoto, τα $CD4^+$ T λεμφοκύτταρα επιστρατεύουν B κύτταρα και $CD8^+$ T κύτταρα στον θυρεοειδή. Η πρόοδος της ασθένειας οδηγεί σε θάνατο των θυρεοειδικών κυττάρων και υποθυρεοειδισμό. Τόσο τα αυτοαντισώματα όσο και τα CTL είναι υπεύθυνα για την αυτοάνοση θυρεοειδική καταστροφή. Στη νόσο Graves, τα ενεργοποιημένα $CD4^+$ T κύτταρα επάγουν τα B κύτταρα να εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν τον υποδοχέα TSHR με αποτέλεσμα υπερβολική παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και υπερθυρεοειδισμό^{31, 32}.

Η απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων συνοδεύεται από αυξημένες συγκεντρώσεις anti-TPO ή/και anti-Tg, προοδευτική καταστροφή του θυρεοειδικού ιστού από βρογχοκλήλη³². Τα ρυθμιστικά T κύτταρα (T regulatory, Treg), τα βοηθητικά T κύτταρα (T helper-Th) (κυρίως τα Th17) και τα B-κύτταρα παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των νόσων Graves και Hashimoto. Η παθογένεση των νόσων αυτών αφορά κυρίως τη χυμική και κυτταρική αυτοανοσία.

Η οφθαλμοπάθεια Graves είναι αυτοάνοση πάθηση. Αρχικά παρατηρείται οίδημα και φλεγμονή των εξωφθάλμιων μυών και προοδευτικά εμφανίζεται αύξηση του οπισθοβολβικού λίπους και του συνδετικού ιστού. Στα τελικά στάδια της νόσου τα μυικά κύτταρα γίνονται ατροφικά ή ινώδη, προκαλώντας μαζί με την αύξηση του οπισθοβολβικού ιστού τις μόνιμες αλλοιώσεις του οφθαλμικού κόγχου και τα κλινικά σημεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας. Τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών είναι διπλωπία, πόνος, δακρύρροια, φωτοφοβία και θόλωση οράσεως. Δυστυχώς η πρόληψη της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας είναι πολύ δύσκολη και για αυτόν το λόγο είναι άγνωστη η στιγμή έναρξης ενωρίς θεραπείας³³.

2Α. Η θυρεοειδική αυτοανοσία στην εγκυμοσύνη και στην περίοδο της λοχείας

Οι πιο κοινές αυτοάνοσες θυρεοειδικές παθήσεις στη εγκυμοσύνη είναι η νόσος Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Στην εγκυμοσύνη συμβαίνουν φυσιολογικές μεταβολές στο μητρικό αυτοάνοσο σύστημα που στόχο έχουν την μη απόρριψη του εμβρύου. Η δραστηριότητα των B κυττάρων και η έκκριση αντισωμάτων μειώνονται λόγω της πλακουντιακής έκκρισης CRH η οποία επιδρά στον ΥΥΕ άξονα όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

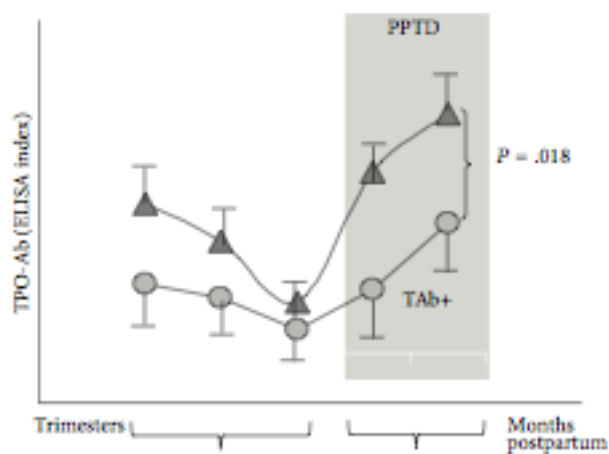
Η επιλόχειος θυρεοειδίτιδα (Post-partum thyroiditis, PPT) είναι μία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που εμφανίζεται εντός του πρώτου έτους μετά τον τοκετό και θεωρείται μία μορφή θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η επιλόχειος θυρεοειδίτιδα είναι συνήθως ανώδυνη και χαρακτηρίζεται

από βραχεία θυρεοτοξίκωση ή/και υποθυρεοειδισμό³⁴. Αρχικά παρατηρείται μία διάχυτη κυτταρική λύση με αποτέλεσμα την έξοδο υπερβολικών ποσοτήτων θυρεοειδικών ορμονών (τοξική φάση), ακολουθούμενη από μία υποθυρεοειδική φάση, ανάπλαση των θυρεοειδικών κυττάρων και επανάκαμψη της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Η παθογένεση της νόσου εμπλέκει μηχανισμούς κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Βιοχημικά παρατηρούνται anti-TPO αντισώματα και λιγότερο anti-Tg, ανωμαλίες στα κυκλοφορούντα T λεμφοκύτταρα και βρογχοκίλη με λεμφοκυτταρική διήθηση. Γυναίκες με συνυπάρχουσες αυτοάνοσες ασθένειες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης επιλόχειας θυρεοειδίτιδας. Τέλος κάποιες γυναίκες δεν επανακάμπτουν ποτέ από τον υποθυρεοειδισμό ή από τη βρογχοκίλη.

3. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΕΟ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΟΣ (YYE) ΑΞΟΝΑΣ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται ύφεση κάποιων αυτοανόσων παθήσεων όπως της κατά πλάκας σκλήρυνσης ως αποτέλεσμα της αύξησης των συγκεντρώσεων κορτιζόλης και οιστραδιόλης. Η κορτιζόλη, το τελικό προϊόν του υποθάλαμο-υποφύσεο-επινεφριδικού άξονα (YYE) είναι αυξημένη στην εγκυμοσύνη λόγω της CRH (corticotropin releasing hormone) που εκκρίνεται από τον πλακούντα, τον φθαρτό υμένα και τις εμβρυικές μεμβράνες^{35,36}. Αυτή η CRH διεγείρει την παραγωγή ACTH από την υπόφυση της μητέρας οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης μητρικής κορτιζόλης^{37,38}. Το φαινόμενο αυτό μετακινεί την τύπου Th1 ανοσία σε Th2 και έτσι αυτοάνοσα νοσήματα που είναι κατεξοχήν εκφράσεις Th1 αυτοανοσίας υφίστανται. Επιπλέον σήμερα είναι γνωστό ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι τελικά μία Th1/Th17 νόσος δηλαδή με στοιχεία Th1 αλλά και Th17³⁹. Η κορτιζόλη δρα θετικά στην Th2 προκαλώντας ένα upregulation των κυτοκινών IL-4, IL-10 και IL-13^{40,41,42}. Σε εγκύους ασθενείς με

θυρεοειδίτιδα Hashimoto τα anti-TPO αντισώματα μειώνονται κατά 50-60% και σχεδόν μηδενίζονται κοντά στον τοκετό²⁴. Παρομοίως μια μικρότερη προοπτική μελέτη παρακολούθησε τη θυρεοειδική λειτουργία στην κύηση και στην επιλόχειο περίοδο και έδειξε ότι τα anti-TPO αντισώματα μειώνονται ενώ παρατηρείται μία αύξηση (rebound) μετά τον τοκετό με εμφάνιση εκ νέου anti-TPO αλλά και anti-Tg αντισωμάτων⁴³⁻⁴⁶. Σε ασθενείς με Hashimoto και σε ηλικιωμένους ασθενείς με θετικά anti-TPO ή anti-Tg τα επίπεδα κορτιζόλης ορού είναι χαμηλότερα^{47,48} (Σχήμα 8).

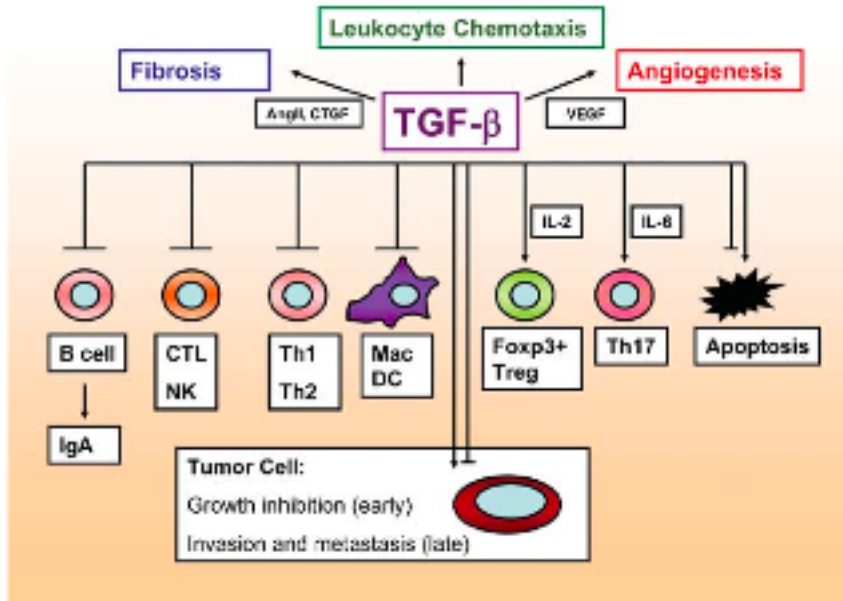


Σχήμα 8: Τα επίπεδα των θυρεοειδικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρατηρείται μία μείωση που φτάνει σε ένα ναδίρ στο τρίτο τρίμηνο και εν συνεχεία ραγδαία αύξηση (rebound) στην επιλόχειο περίοδο. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί τη παθοφυσιολογική βάση της επιλοχείου θυρεοειδίτιδας (PPTD: postpartum thyroid disease). Άδεια ελήφθη από τους A.Stagnaro-Green, S.H.Roman, R.H.Cobin, E.El-Harazy, M. Alvarez-Marfany, and T. F. Davies, "Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 264, no. 11, pp. 1422–1425, 1990.

4. TGF-β1 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Η οικογένεια των TGF-β ανήκει στην υπεροικογένεια των TGF η οποία περιλαμβάνει την οικογένεια των GDF (Growth and Differentiation factor), την οικογένεια των ACT (activin), την οικογένεια των INH (inhibin), την οικογένεια των GDNF (glial-derived neurotrophic factors), την οικογένεια των BMPs (bone morphogenetic proteins) και άλλες πρωτεΐνες όπως την αντιμυλλέριο ορμόνη (AMH)⁴⁹.

Ο TGFβ είναι μία πολυτροπική (pleiotropic) κυτοκίνη η οποία στα θηλαστικά βρίσκεται σε τρεις ισομορφές (TGFβ-1,-2,-3). Πρόκειται περί μίας κυτοκίνης με πολλαπλούς ρόλους όπως στην απόπτωση, στην αγγειογένεση, στην εμβρυογένεση, στην επούλωση τραυμάτων, στην ανοσορρύθμιση και στην νεοπλασία (Σχήμα 9). Η οικογένεια των TGFβ απομονώθηκε για πρώτη φορά από τους Lenco και Todaro στα τέλη της δεκαετίας του 1970 οι οποίοι τότε την ονόμασαν SGF (Sarcoma Growth Factor) διότι διεπίστωσαν ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούσαν να προκαλέσουν νεοπλασματική μετάλλαξη στους νεφρικούς ινοβλάστες των ποντικιών. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι οι TGF περιλαμβάνουν δύο είδη με διαφορετικές ιδιότητες που ονομάζονται TGF-α και TGF-β. Κάθε μία από τις παραπάνω ισομορφές κωδικοποιείται από γονίδια που βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα: η ισομορφή TGFβ-1 κωδικοποιείται από το μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 9 (19q13.1), η ισομορφή TGFβ-2 από τον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1 (1q41) και η ισομορφή 3 από τον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 14 (14q24). Η ισομορφή TGFβ-1 είναι εκείνη που βρίσκεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους ανθρώπινους ιστούς και είναι ένα ομοδιμερές που αποτελείται από δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες 112 αμινοξέων οι οποίες συνδέονται με δισουλφιδικό δεσμό (ή γέφυρες θείου) με ολικό βάρος 25 kDa.



Σχήμα 9. Δράσεις του TGF-β. Ο TGF-β επιδρά στην φλεγμονή, ιστική αποκατάσταση και ουλοποίηση, αγγειογένεση και νεοπλασία.

Οι ανοσολογικές λειτουργίες του TGF-β φαίνεται ότι είναι πολλαπλές. Καταρχάς έχει ένα ευρύ φάσμα αντιφλεγμονωδών και ανοσοκατασταλτικών δράσεων. Πλήρες knockout (KO) του TGF-β1 σε ποντίκια οδηγεί σε αυτοανοσία και πρόωρο θάνατο από πολυοργανικό φλεγμονώδες σύνδρομο. Σε αυτά τα ποντίκια υπάρχουν ενδείξεις αυτοανοσίας όπως η παρουσία αντισωμάτων anti-dsDNA, anti-ssDNA και άλλων αντιπυρηνικών αντισωμάτων και σπειραματοπάθειας από εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου. Αυτή η κλινική οντότητα μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με τον αυτοάνοσο ερυθρηματώδη λύκο και το σύνδρομο Sjogren.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες διαφοροποίησης των Treg cells (όπως και ο IL-2) που με τη σειρά τους ασκούν ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση. Παρόλαυτά δεν είναι όλες οι δράσεις του ανοσοκατασταλτικές διότι για παράδειγμα σε συνδυασμό με την IL-6 επάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th17. Αυτή η δυνατότητα του TGF-β να επάγει άλλοτε ανοσοκατασταλτικές και άλλοτε φλεγμονώδεις δράσεις εξαρτάται από το κλινικό πλαίσιο και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν εξετάζεται η

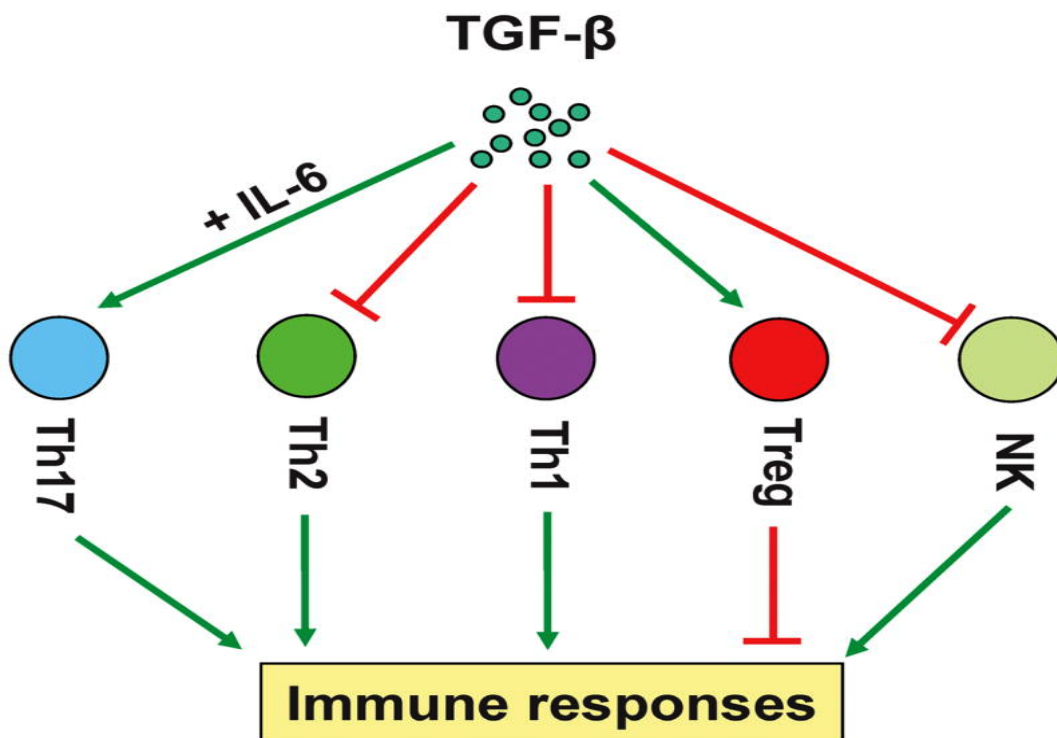
παθοφυσιολογία κάποιας ασθένειας. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι ο TGF-β παίζει μείζονα ρόλο στην παθοφυσιολογία του καρκίνου διότι καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου στην αρχική φάση μιας νεοπλασίας ενώ αντιθέτως προωθεί την επέκταση του όγκου και τις μεταστάσεις στην όψιμη φάση. Πολλοί κακοήθεις όγκοι παράγουν μεγάλες ποσότητες TGF-β αλλά επιπλέον διαφεύγουν της ογκοκατασταλτικής του δράσης. Την ίδια στιγμή ο TGF-β που παράγεται από τον όγκο καταστέλλει τις ογκοκατασταλτικές ανοσολογικές αντιδράσεις των T-helper, CTLs, των δενδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων, των NK και B κυττάρων ενώ αυξάνει τον αριθμό των T_H. Αυτές οι ανοσολογικές διαφοροποιήσεις ελαττώνουν την αποτελεσματικότητα των αντικαρκινικών εμβολίων και αποτελούν ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στην ανοσοθεραπεία⁵⁰⁻⁵⁶.

Εκτός του καρκίνου, η παραγωγή TGF-β μεταβάλλεται σε αρκετές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Πλεονάζουσα παραγωγή του συνδέεται με πνευμονική ίνωση, κίρρωση, σπειραματοσκλήρυνση, καρδιομυοπάθεια και σκληρόδερμα ενώ ελαττωμένη παραγωγή συνδέεται με κάποιες αυτοάνοσες ασθένειες. Φαίνεται ότι ο TGF-β μπορεί να συνδράμει στη φλεγμονή στην αρχική φάση ενός τραυματισμού ιστού αλλά στη συνέχεια δρά άμεσα ως αντιφλεγμονώδες μόριο. Παρομοίως έχει τη δυνατότητα να αυξήσει ή να μειώσει την απόπτωση των λεμφοκυττάρων. Ο TGF-β προωθεί την παραγωγή VEGF (vascular endothelial growth factor) και CTGF (connective tissue growth factor) οι οποίοι συνεισφέρουν στην αγγειογένεση και ιστική επούλωση αντίστοιχα^{57,58,59}.

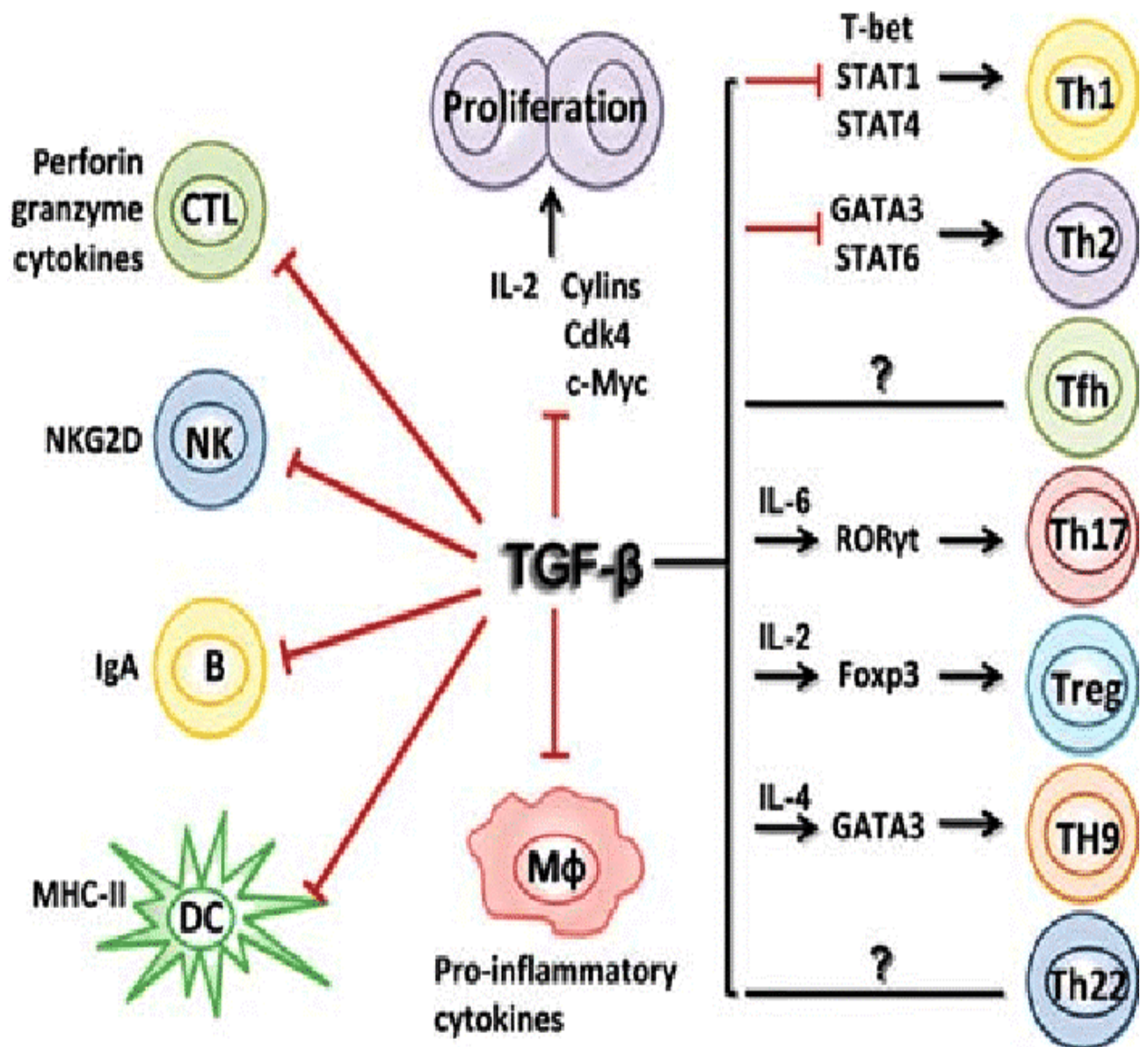
Πιο συγκεκριμένα ο TGF-β ρυθμίζει την ομοίωση και επιδρά σε κύτταρα της φυσικής ανοσίας όπως στα λευκά αιμοσφαίρια, στα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα, στα μαστοκύτταρα και στα κύτταρα φυσικούς φονείς (Natural killer cells). Ειδικά τα δενδριτικά κύτταρα έχουν μία πολύπλευρη και αμοιβαία σχέση με τον TGF-β. Ενδεικτικά έχει παρατηρηθεί ότι παίζουν κριτικό ρόλο στην ενεργοποίηση του TGF-β ενώ υπερέκφραση του TGF-β καταστέλλει την ωρίμανση και λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων και παρεμποδίζει την μετακίνησή των στους άλλους ιστούς⁶⁰⁻⁶².

Τα μακροφάγα υφίστανται ευκολότερα τροποποίηση της λειτουργίας των αναλόγως του εξωτερικού τους περιβάλλοντος. Ονομάζονται M1 (όταν ευοδώνουν τη φλεγμονή) και M2 (αντιφλεγμονώδη)⁶³. Ο TGF-β αναστέλλει τα M1 όπως επίσης και την έκκριση των κυτοκινών τους ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τα M2. Επίσης, ο TGF-β εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό και λειτουργία των NK κυττάρων, επάγει την προσφυτική ικανότητα των μαστοκυττάρων και προωθεί την χημειοτακτικότητα των ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων.

Ο TGF-β επιδρά και στην επίκτητη ανοσία είτε ευοδώνοντας είτε αναστέλλοντας κάποιες λειτουργίες. Ενεργοποιεί τα παρθένα T CD4+ λεμφοκύτταρα (CD4+ naive T-cells) τα οποία μετατρέπονται σε δραστικά T-κύτταρα (effector cells) (Figure 11)^{64,65}. Ακολούθως ο TGF-β καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των δραστικών κυττάρων μέσω αναστολής της έκκρισης IL-2 που προέρχεται από τα Th κύτταρα⁶⁶. Επιπλέον ο TGF-β μεταβάλλοντας τον τύπο της κυτοκίνης που θα παραχθεί επιδρά στην μετατροπή των δραστικών T-κυττάρων. Ακόμα επαυξάνει τον πολλαπλασιασμό των CD8+ cells υπό ορισμένες συνθήκες στα ποντίκια και αυξάνει την παραγωγή TNF τόσο από τα CD4+ όσο και από τα CD8+⁶⁵. Ο TGF-β παίζει βασικό ρόλο στη μετατροπή των nTregs σε iTregs και ακόμα προωθεί την αναστολή ενεργοποίησης των ^{67,68} (Σχήματα 10,11).



Σχήμα 10. Ο TGF-β αναστέλλει και προωθεί ανοσολογικές απαντήσεις μεταβάλλοντας τις λειτουργίες των κυττάρων ανοσίας. Για να τις αναστείλλει καταστέλλει τις λειτουργίες των δραστικών Th1 και Th2 CD4+ κυττάρων καθώς και των NK κυττάρων και προωθεί τη δημιουργία των ρυθμιστικών κυττάρων Treg. Για να προωθησει ανοσολογικές απαντήσεις επάγει τη δημιουργία Th17 κυττάρων σε συνδυασμό με την IL-6⁷¹.

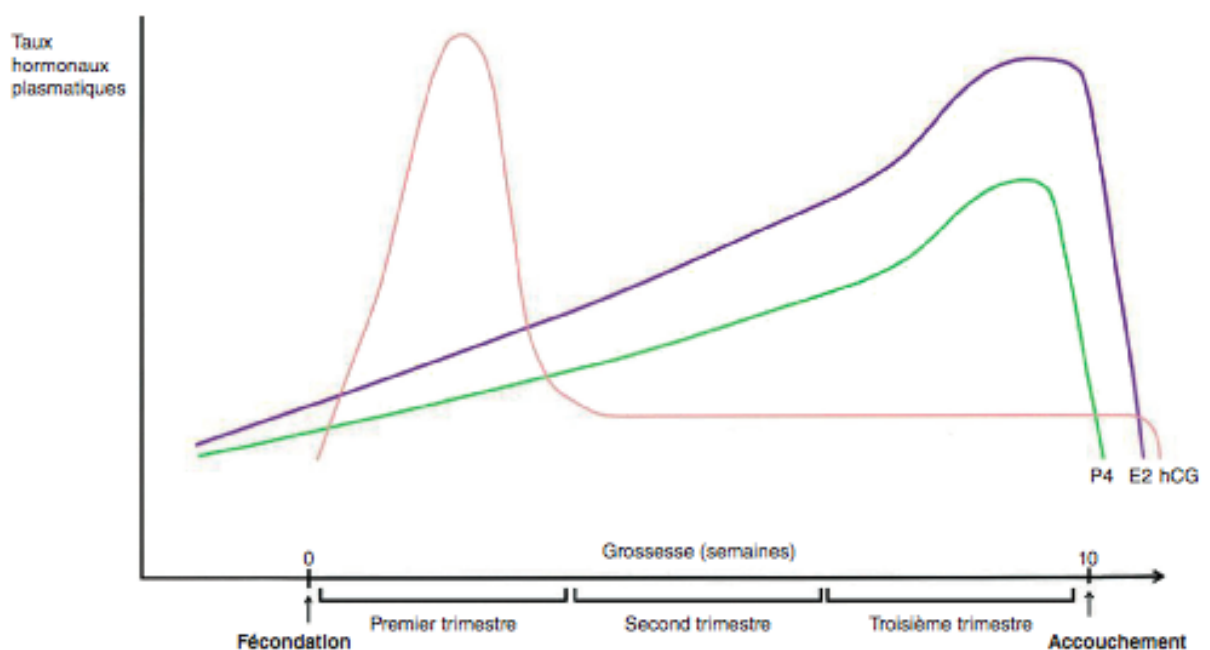


Σχήμα 11 Επιδράσεις του TGFβ στα ρυθμιστικά και δραστικά T λεμφοκύτταρα. Ο TGF-β αναστέλλει τη διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και λειτουργία διαφόρων κυττάρων ανοσίας. Ο TGF-β επίσης προωθεί τη διαφοροποίηση των iTreg, Th17 και Th9 cell η οποία εξαρτάται από τις κυτοκίνες. Επιπροσθέτως ο TGF-β εμποδίζει την ωρίμαση και λειτουργία άλλων κυττάρων ανοσίας όπως CD8 + CTLs, NK cells, DCs και μακροφάγων⁷²

Τα B λεμφοκύτταρα εκκρίνουν TGF-β και εκφράζουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για το TGFβ. Ο TGF-β αναστέλλει την ενεργοποίηση των B-cell και αντισωμάτων ενώ επάγει την απόπτωση των ανώριμων B^{69,70}.

5. ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΚΑΙ TGFB-1 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

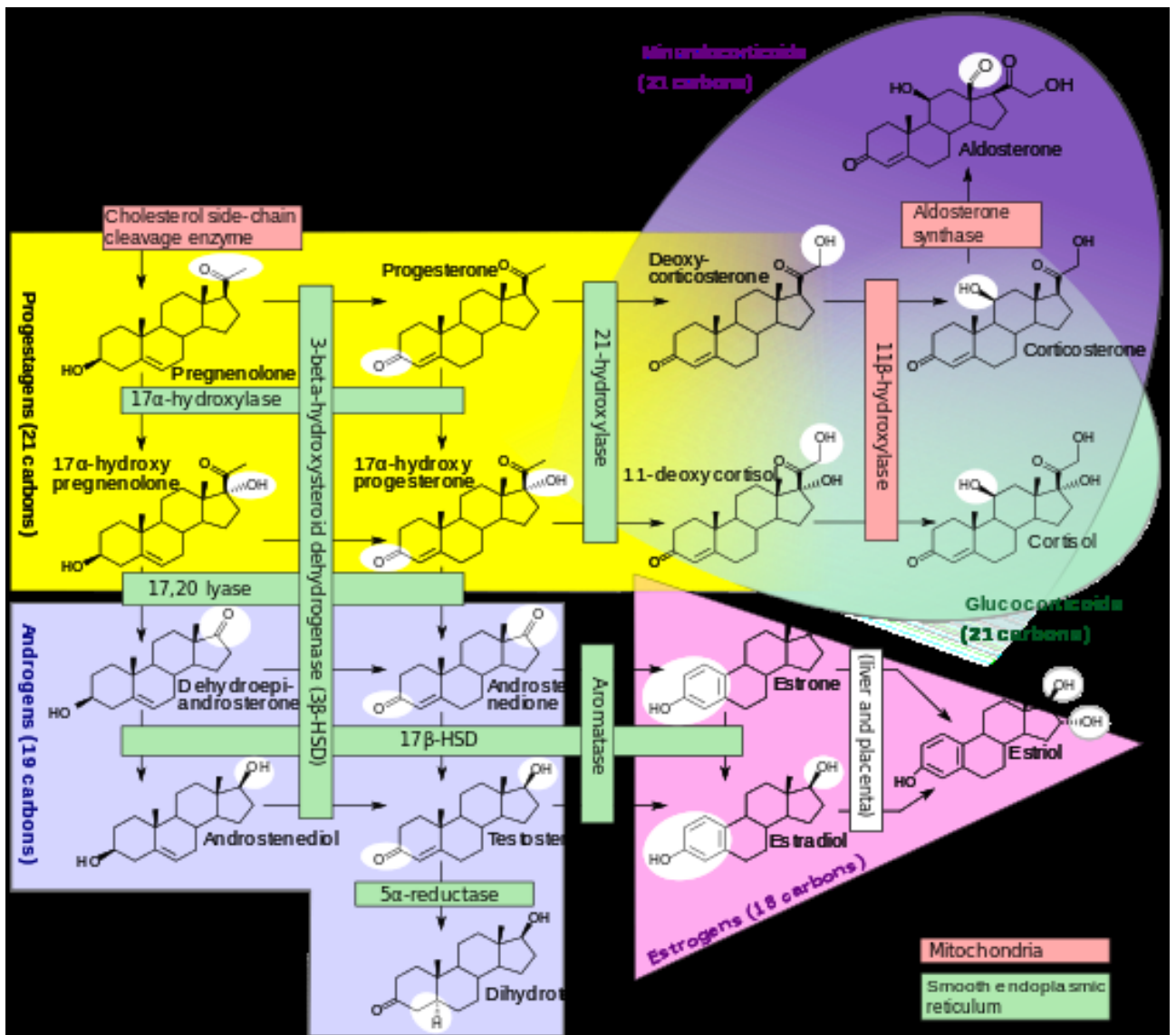
5.1. Οιστραδιόλη στην εγκυμοσύνη και περίοδο της λοχείας



Σχήμα 12. Οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης (E2), προγεστερόνης (P4) και β-χοριακής γοναδοτροπίνης στη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Άδεια ελήφθη από τους E. Gailly-Fabre et al. *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) S39-S50³⁴

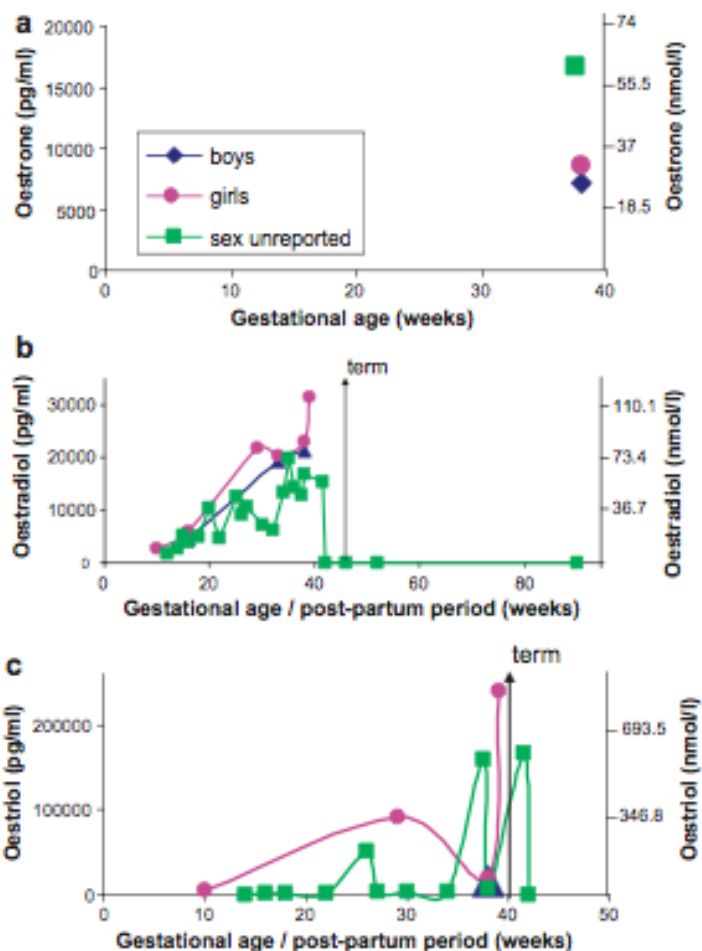
Τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως από τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια και από το ωχρό σωματίο. Παρόλαυτα οιστρογόνα παράγονται και από τον πλακούντα, το ήπαρ, τα επινεφρίδια, τον λιπώδη ιστό και τον μαζικό αδένα. Το βασικό οιστρογόνο της αναπαραγωγικής περιόδου της γυναίκας είναι η οιστραδιόλη ενώ η οιστρόνη είναι το κύριο οιστρογόνο της εμμηνόπαυσης. Τα πρόδρομα μόρια των οιστρογόνων είναι τα ανδρογόνα που προέρχονται με τη σειρά τους από τη

χοληστερόλη. Η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται είτε σε οιστρόνη είτε σε τεστοστερόνη που με τη σειρά της μέσω της αρωματάσης μετατρέπεται σε οιστραδιόλη (σχήμα 13). Μετά τη σύνθεσή της η οιστραδιόλη εκκρίνεται άμεσα στην αιματική κυκλοφορία όπου η μεγαλύτερη ποσότητά της δεσμεύεται από την αλβουμίνη ή την SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Η αδέσμευτη ποσότητα οιστραδιόλης είναι η βιολογικά ενεργή. Η οιστραδιόλη, τέλος, αποβάλλεται από την κυκλοφορία μέσω του ουροποιητικού συστήματος είτε μετατρέπεται σε οιστριόλη.



Σχήμα 13. Στεροειδογένεση. Άδεια ελήφθη από τους David Richfield και Mikael Häggström⁷³.

Οι συγκεντρώσεις της μητρικής οιστραδιόλης πλάσματος αυξάνονται σταθερά από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έως το πέρας της και μειώνονται γρήγορα στην επιλόχειο περίοδο⁷⁴⁻⁹¹ (σχήμα 14).



Σχήμα 14. Σταθμισμένοι μέσοι όροι συγκεντρώσεων οιστρόνης (a), οιστραδιόλης (b) και οιστριόλης (c) πλάσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας.

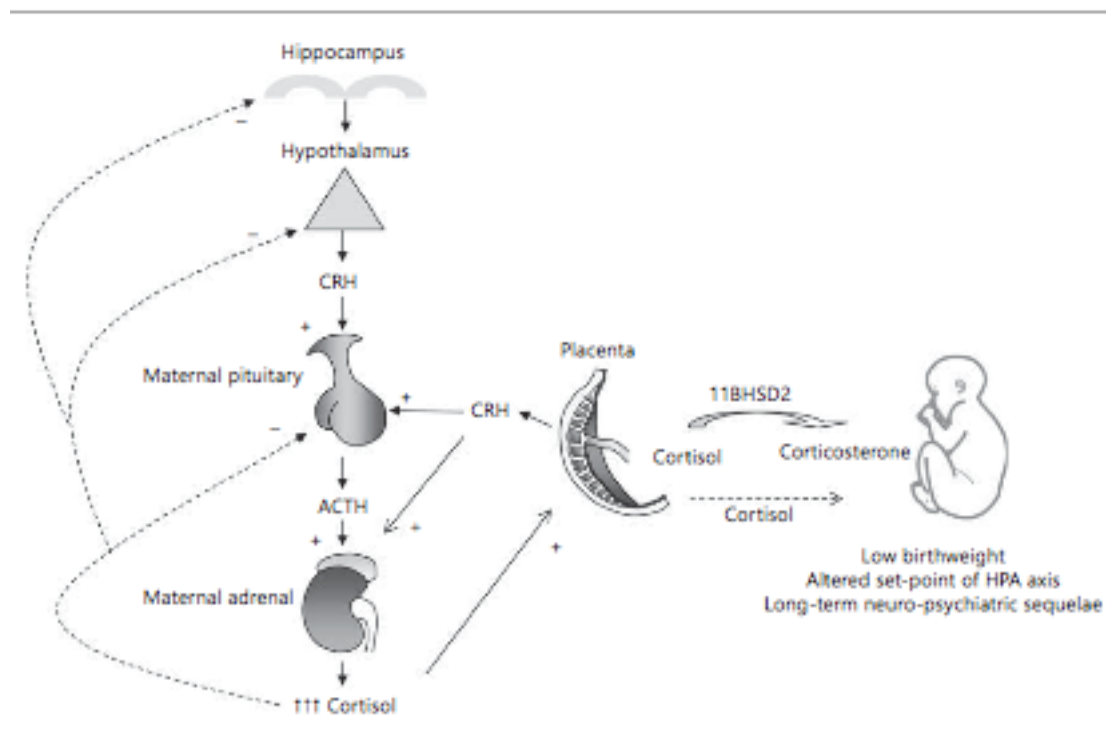
Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης πλάσματος σε κύηση άρρενος ή θήλεως^{78,88,91}. Οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στο αμνιακό υγρό είναι χαμηλότερες σε

σχέση με εκείνες του πλάσματος όμως σε κύσεις θήλεως είναι σαφώς υψηλότερες⁹¹. Επιπλέον συγκεντρώσεις οιστραδιόλης πλάσματος στην κύηση είναι σημαντικά πιο αυξημένες στην λευκή φυλή σε σχέση με τη μαύρη φυλή⁹².

Παρομοίως αυξημένες είναι οι συγκεντρώσεις πλάσματος της οιστριόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με κατακόρυφη πτώση μετά τον τοκετό⁹³.

Στην αρχή της εγκυμοσύνης τα οιστρογόνα παράγονται από το ωχρο σωματίο. Είναι ενδιαφέρον ότι ένας εκ των ρόλων των οιστρογόνων είναι η μη απόρριψη του κυήματος. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω αύξησης της μυομητρικής δραστηριότητας, χαλάρωσης των ινών κολλαγόνου του τραχήλου και τέλος μέσω αγγειοδιαστολής της μήτρας. Στην 8^η εβδομάδα, όταν πλέον η εμβρυομητρική μονάδα έχει το δικό της αυτόνομο δίκτυο αγγείωσης, τα οιστρογόνα παράγονται από τον πλακούντα μέσω αλληλεπίδρασης με την μητρική αλλά και εμβρυική κυκλοφορία. Ο πλακούντας μετατρέπει τα C19 στεροειδή σε οιστρογόνα αλλά δεν μπορεί να παράξει οιστρογόνα de novo από χοληστερόλη και δεν μπορεί να μετατρέψει την προγεστερόνη ή την προγεστερόνη σε C19 στεροειδή διότι δεν έχει το ένζυμο 17^α-υδροξυλάση (P450c17)⁹⁴. Έτσι η παραγωγή οιστρογόνων από τον πλακούντα πραγματοποιείται μέσω αλληλεπίδρασης με την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα επιτρέπει τη διέλευση από τον πλακούντα λιποπρωτεϊνών (LDLs) η/και ελεύθερης χοληστερόλης να εισέλθουν στην εμβρυική κυκλοφορία. Τα εμβρυικά επινεφρίδια τα οποία εκφράζουν το P450c17 δεσμεύουν και χρησιμοποιούν τη χοληστερόλη έτσι ώστε να παραχθούν τα DHEA και DHEA-S που αποτελούν τα υποστρώματα για την παραγωγή πλακουντιακών οιστρογόνων. Προς το τέλος της κύησης 60% της συνολικής ποσότητας DHEA-S που χρησιμοποιείται για παραγωγή οιστραδιόλης και οιστρόνης από τον πλακούντα προέρχεται από τα εμβρυικά επινεφρίδια και 40% από τα μητρικά. Το έμβryo, σε αντίθεση με τη μητέρα, παράγει επίσης 90% της 16 α -υδροξυ- DHEA-S που είναι υπόστρωμα για την παραγωγή οιστριόλης⁹⁵⁻¹⁰². Συνεπώς το έμβryo συμμετέχει ενεργά στην παροχή υποστρωμάτων για την παραγωγή πλακουντιακών οιστρογόνων.

5.2 Κορτιζόλη στην εγκυμοσύνη και περίοδο της λοχείας



Σχήμα 15. Ο ΥΥΕ άξονας στην εγκυμοσύνη. Η έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια ρυθμίζεται μέσω κεντρικού αρνητικού *feed-back*. Στην εγκυμοσύνη η πλακουντιακή CRH διεγείρει τόσο τη μητρική υπόφυση όσο και τα επινεφρίδια οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης. Η αυξανόμενη κορτιζόλη οδηγεί σε περαιτέρω πλακουντιακή παραγωγή CRH. Η μεταφορά της κορτιζόλης διαμέσου του πλακούντα αναστέλλεται μερικώς από την πλακουντιακή HSD2. Η υπερβολική έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή δρα αρνητικά στην ανάπτυξη του εμβρύου. Άδεια ελήφθη από τους Leanne Duthie και Rebecca M. Reynolds¹⁰³

Η κορτιζόλη είναι το τελικό προϊόν του ΥΥΕ. Η CRH εκκρίνεται από τον παρακωιλιακό

πυρήνα του υποθαλάμου και με τη σειρά της προκαλεί την έκκριση της ACTH από την υπόφυση. Η ACTH εν συνεχεία προκαλεί την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η κορτιζόλη μέσω του αρνητικού μηχανισμού του feedback ρυθμίζει την παραγωγή της (σχήμα 15)¹⁰³.

Ο ΥΥΕ και το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα είναι αλληλένδετα. Η ACTH αναστέλλει την έκκριση GnRH από τον τοξωτό πυρήνα του υποθαλάμου. Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την παραγωγή GnRH. Επιπλέον μέρος του γονιδίου της CRH επηρεάζεται από τη συγκέντρωση των οιστρογόνων.

Έχει παρατηρηθεί η παρουσία CRH στα κύτταρα του στρώματος και της θήκης της ωοθήκης όπως επίσης στα κύτταρα του ωχρού σωματίου των ποντικών αλλά και των ανθρώπων. Επιπλέον η ωοθυλακιόρρηξία χαρακτηρίζεται από στοιχεία άσηπτης φλεγμονής. Σε μία πειραματική μελέτη των Ghizzoni¹⁰⁴ και συνεργατών φάνηκε ότι η CRH έχει ανασταλτική επίδραση στην ωοθηκική στεροειδογένεση, κάτι που πραγματοποιείται μέσω υποδοχών CRH και IL-1 και πιθανώς η CRH συνδέεται με την ωοθυλακική ατρησία και ωχρινοποίηση.

Στην κύηση, η ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ υφίσταται μεγάλες αλλαγές. Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης αυξάνονται σημαντικά και στο τρίτο τρίμηνο φτάνουν έως και τρεις φορές παραπάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα εκτός κύησης. Ο πλακούντας εκκρίνει μεγάλες ποσότητες CRH στη μητρική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης η οποία με τη σειρά της διεγείρει τη μητρική υπόφυση προς έκκριση ACTH με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της κορτιζόλης.

Η CRH δεν παράγεται αποκλειστικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς η παρουσία του έχει παρατηρηθεί σε περιφερικές εστίες λοίμωξης όπου δρα ως κυτοκίνη ευδοωτική της φλεγμονής μέσω μηχανισμών που έχουν μερικώς εξηγηθεί. Η περιφερική CRH έχει βρεθεί στο επινεφριδικό παρέγχυμα, στις ωοθήκες, στο μυομήτριο, στο ενδομήτριο και στον πλακούντα αλλά φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της αναπαραγωγής. Επιπλέον η μεγαλύτερη ποσότητα CRH πλάσματος που ανευρίσκεται στην μητρική αιματική κυκλοφορία δεν προέρχεται από τον υποθάλαμο αφού η υποθαλαμική CRH διασπάται ταχέως από ένζυμα της υπόφυσης. Παρόλαυτα σε

δεδομένες συνθήκες όπως υπογλυκαιμία λόγω ινσουλίνης η απελευθέρωση υποθαλαμικής CRH οδηγεί σε αύξηση CRH πλάσματος. Στο ανθρώπινο είδος η CRH δεσμεύεται σε πρωτεΐνες με υψηλή συγγένεια (CRHbp) με αποτέλεσμα μία παρατηρούμενη μείωση της βιολογικής δραστηριότητάς της³⁷.

Η μητρική κορτιζόλη διεγείρει την παραγωγή πλακουντιακής CRH οδηγώντας σε ακόμα υψηλότερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης. Παρόλη την αυξημένη συγκέντρωσή της η ημερήσια έκκρισή της είναι σταθερή. Όσο προχωράει η εγκυμοσύνη τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μειώνουν την παραγωγή CRH από τον ΥΥΕ και την απαντητικότητα του ΥΥΕ στο στρες¹⁰⁵.

Στην επιλόχειο περίοδο, τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα της μητέρας πέφτουν και η λειτουργία του άξονα ΥΥΕ σταδιακά επανέρχεται στην πρότερη κατάσταση. Μετά την έξοδο του πλακούντα, παρατηρείται απότομη πτώση των επιπέδων πλακουντιακής CRH. Τα επίπεδα της ACTH πέφτουν επίσης παροδικά αμέσως μετά την έξοδο του πλακούντα, και αυξάνονται ξανά 3-4 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορτιζόλης παραμένουν φυσιολογικά κατά την περίοδο μετά τον τοκετό λόγω της αυξημένης CBG αλλά και λόγω της υπερτροφίας των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{106,107}.

5.3 TGFβ-1 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας

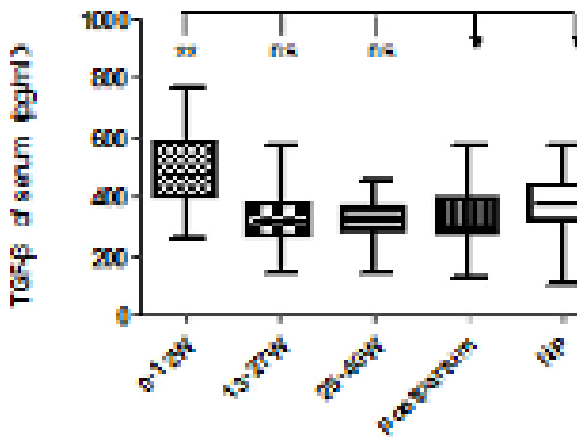
Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του TGFβ της μητέρας στην εγκυμοσύνη είναι υψηλότερες σε σχέση με εκείνες μιας μη εγκύου αλλά είναι ασαφές έως τώρα πως εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της κύησης και της περιόδου της λοχείας. Οι Λυγνός και συνεργάτες μελέτησαν περιγραφικά ορισμένους αυξητικούς παράγοντες μεταξύ των οποίων και τον TGFβ-1 σε 53 γυναίκες χωρίς μαιευτικές επιπλοκές στην εγκυμοσύνη και την ημέρα του τοκετού. Η μέση τιμή ήταν 30.43 ± 10.58 ng/ml, τριπλάσια σε σχέση με την τιμή της ομάδας ελέγχου (9.90 ± 3.68 ng/ml). Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών τριμήνων αλλά ούτε και την ημέρα του τοκετού. Μάλιστα την ημέρα του τοκετού ήταν ακόμα αρκετά υψηλότερες σε σχέση με την

ομάδα ελέγχου (σχήμα 16)¹⁰⁸.

Cytokine	Sub-group A	Sub-group B	Sub-group C	Sub-group D	Controls
TGF-β ₁ (ng/ml)					
Mean ±SD	37.1±17.6	30.9±10.9	28.2±7.2	28.9±5.3	9.9±3.7
Median	32.5	28.7	28.5	28.7	11.2
Range	15.5 - 67.2	20.7 - 64.8	8.2 - 37.3	21.3 - 37.3	4.1 - 15.5
Subjects	n=8	n=15	n=22	n=8	n=18

Σχήμα 16. Στην πρώτη ομάδα (Sub-group A) συμπεριλαμβάνονται έγκυες που μελετήθηκαν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στην δεύτερη ομάδα (Sub-group B) έγκυες που μελετήθηκαν στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και στο τρίτο (Sub-group C) έγκυες που μελετήθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Στο τέταρτο (Sub-group D) συμπεριλαμβάνονται γυναίκες που μελετήθηκαν την ημέρα του τοκετού. Άδεια ελήφθη από Lygnos et al¹⁰⁸

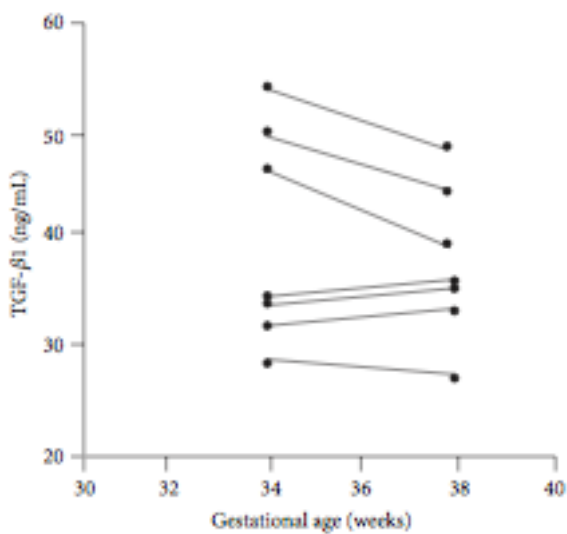
Σε παρόμοια συμπεράσματα οδηγήθηκαν και οι Yue και συνεργάτες¹⁰⁹. Σε μελέτη 120 εγκύων γυναικών τα επίπεδα του TGFβ πλάσματος ήταν αυξημένα στο πρώτο τρίμηνο (473.4 pg/mL) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (γυναίκες εκτός κύησης) ενώ στο δεύτερο τρίμηνο ήταν 310.4 pg/mL, και στο τρίτο 325.1pg/mL στατιστικά μη σημαντικά μειωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχήμα 11).



Σχήμα 17. Τα επίπεδα ορού της TGF-β σε διαφορετικές στιγμές της εγκυμοσύνης. 0-12 εβδομάδες, 13-27 εβδομάδες, 28-40 εβδομάδες. NP. Μη έγκυες γυναίκες Postpartum υγιείς γυναίκες στη λοχεία * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; ns: not significant. . Άδεια ελήφθη από Yue et al.¹⁰⁹

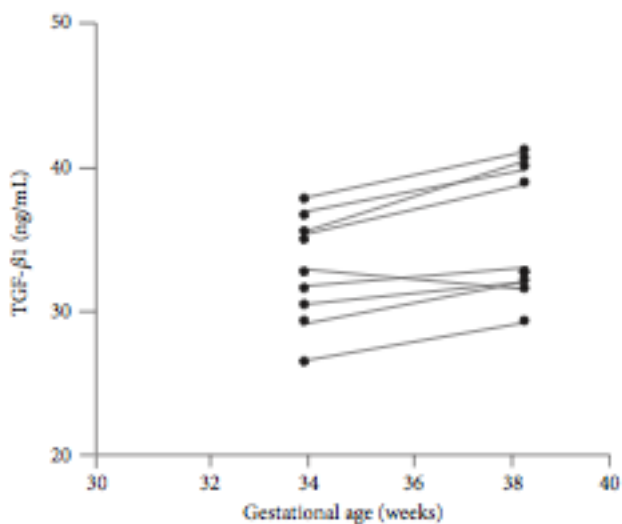
Προηγούμενες μελέτες από τους Clark και συνεργάτες υπέθεσαν ότι η κοιλιακή TGF-β οδηγεί σε αύξηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων επιτρέποντας την επιτυχή έκβαση της κύησης. Επιπλέον οι Shima και συνεργάτες έδειξαν ότι αν εξουδετερωθούν τα Tregs σε πειραματόζωα σε διάφορες φάσεις της εγκυμοσύνης πέραν του 1^{ου} τριμήνου δεν αλλάζει η έκβασή της αποδεικνύοντας ότι είναι βασικά κύτταρα για τη φάση εμφύτευσης και για το πρώτο τρίμηνο αλλά όχι για τη συνέχεια. Αυτό ίσως εξηγεί γιατί δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές του TGF-β μεταξύ ομάδας ελέγχου και 2^{ου} ή 3^{ου} τριμήνου κύησης¹¹⁰.

Αντιθέτως, σε αντίστοιχη περιγραφική μελέτη 98 γυναικών¹¹¹ όπου μελετήθηκαν έγκυες γυναίκες σε διάφορα χρονικά σημεία της κύησης (10, 20, 26, 32, 34, 36, 38 εβδομάδες) η μέση τιμή του TGF-β1 μειώθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από 52.7 ± 5.5 ng/mL στην 10η εβδομάδα κύησης σε 46.8 ± 5.5 ng/mL στην 20η και σε 40.5 ± 3.8 ng/mL στην 26η εβδομάδα κύησης. Στην 32η εβδομάδα τα επίπεδα του TGF-β1 ήταν 35.6 ± 5.9 ng/mL, 33.5 ± 4.6 ng/mL στην 34η, 33.2 ± 7.5 ng/mL στην 36η και 33.2 ± 4.7 ng/ml στην 38η εβδομάδα κύησης (σχήμα 18α).



Σχήμα 18α. Μεταβολές του TGFβ-1 σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Άδεια ελήφθη από τους Singh και συνεργάτες¹¹¹.

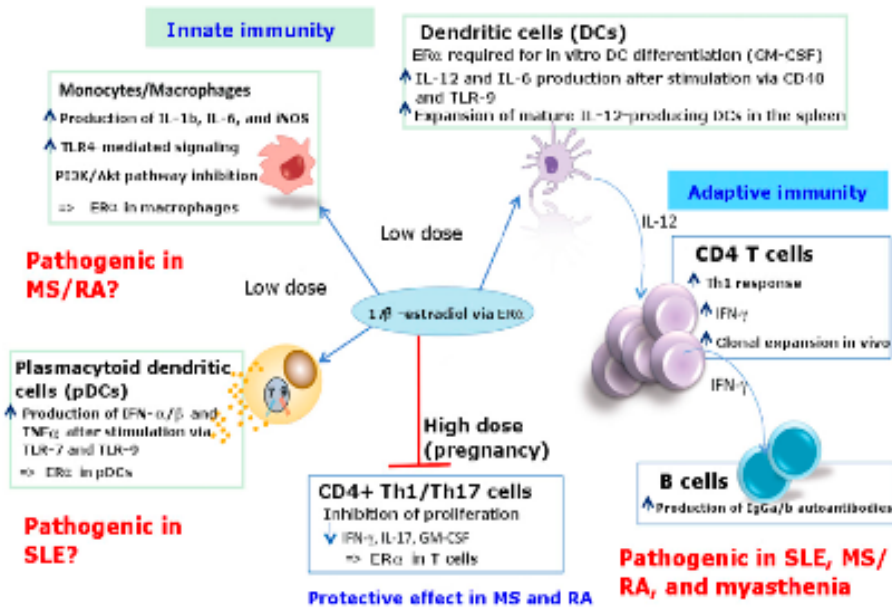
Στην ίδια μελέτη σε ασθενείς που είχαν εγκυμοσύνες με παιδιά μικρά για την ηλικία κύησης τα επίπεδα του TGFβ-1 αυξήθηκαν. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι ο TGFβ-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και ανάπτυξης του εμβρύου και ενδεχομένως αυξημένα επίπεδα συνδέονται με μείωση της αιμάτωσης του πλακούντα και συνεπώς και της ανάπτυξης του παιδιού (σχήμα 18β).



Σχήμα 18β. Μεταβολές του TGFβ-1 σε εγκυμοσύνες SGA (small for gestational age). Άδεια ελήφθη από τους Singh και συνεργάτες.

6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ TGFβ-1 ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ (ΕΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ)

6.1 Οιστραδιόλη και αυτοανοσία



Σχήμα 19 Ανοσολογικές δράσεις της οιστραδιόλης. Άδεια ελήφθη από Jean-Charles Guéry¹¹²

Υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ενός καταμήνιου κύκλου όπως για παράδειγμα κοντά στην ωορρηξία. Υποδοχείς οιστρογόνων εμφανίζονται στους λεμφικούς ιστούς όπως και σε λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα¹¹³. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων οιστρογόνων, ο ER α και ο ER β , των οποίων οι συγκεντρώσεις διαφοροποιούνται αναλόγως τον ιστό και το κύτταρο. Ο υποδοχέας ER α εμφανίζεται κυρίως στα T κύτταρα ενώ ο ER β στα B κύτταρα. Η διαφορετική επίδραση των οιστρογόνων στο ανοσολογικό σύστημα οφείλεται όχι μόνο σε διαφορές στη συγκέντρωσή των αλλά και στην κατανομή και τύπο του υποδοχέα.

Η οιστραδιόλη επηρεάζει ορισμένες πλευρές της φυσικής εγγενούς ανοσίας. Έκθεση σε οιστραδιόλη *in vitro* αυξάνει την NK κυτταροτοξικότητα και παραγωγή IFN- γ ¹¹⁴, αλλά επιπλέον μειώνει την έκφραση των δεικτών ενεργοποίησης που βρίσκονται στην επιφάνεια των NK κυττάρων και την έκκριση του granzyme B και FasL¹¹⁵. Η οιστραδιόλη αυξάνει την έκφραση υποδοχέων αναγνώρισης όπως ο toll-like receptor (TLR) 4, που βρίσκονται στην επιφάνεια των

περιτοναϊκών μακροφάγων και την παραγωγή TNF- α ¹¹⁶. Βασικό στοιχείο της δράσης της οιστραδιόλης είναι ότι μπορεί να έχει αμφίπλευρη δραστηριότητα δηλ. χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ευοδώνουν τις κυτταροκίνες φλεγμονής από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα (π.χ IL-1, IL-6 και TNF- α) ενώ υψηλές συγκεντρώσεις οδηγούν σε μείωση παραγωγής των παραπάνω κυτοκινών¹¹⁷. In vitro έκθεση σε οιστραδιόλη διευκολύνει την διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων του μυελού των οστών σε λειτουργικά CD11c+ Dcs¹¹⁸ και αυξάνει τη σύνθεση από ανώριμα DC ορισμένων χημειοκινών όπως CXCL8 and CCL2¹¹⁹ αλλά επίσης καταστέλλει αντι-ιοικές αντιδράσεις όπως την παραγωγή IFN- α και CXCL10 έπειτα από ιοική λοίμωξη¹²⁰. Η χορήγηση φυσιολογικών ποσοτήτων οιστραδιόλης σε ποντίκια που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση ωοθηκών οδηγεί σε αύξηση παραγωγής IFN- γ από CD11c+ DCs και σε αύξηση σύνθεσης κυτοκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή όπως οι IL-1, IL-6, και TNF- α ¹²¹. Η οιστραδιόλη δρα κυρίως μέσω των υποδοχέα ER α , και όχι μέσω του ER β , για τη διαφοροποίηση της λειτουργίας των DCs¹²².

Η οιστραδιόλη επηρεάζει την κυτταρική και χυμική ανοσία¹²³. Συμπερασματικά οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης προωθούν απαντήσεις τύπου Th1 και κυτταρική ανοσία ενώ υψηλές συγκεντρώσεις ευοδώνουν την Th2 και τη χυμική ανοσία. Η σύνδεση της οιστραδιόλης στον ER αυξάνει τη μεταγραφή του IFN γ αλληλεπιδρώντας με τον promoter του γονιδίου της IFN γ .

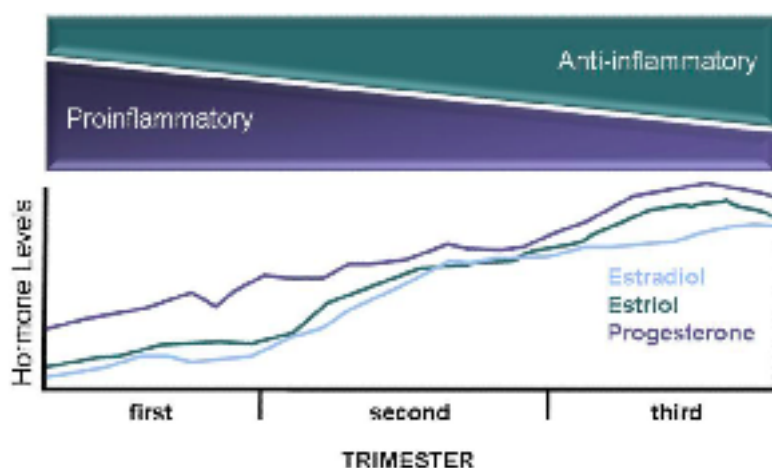
Η οιστραδιόλη αυξάνει την επέκταση των CD4+CD25+ T κυττάρων (regulatory T cells) στα ποντίκια¹²⁴. Ο αριθμός των Treg κυττάρων αυξάνεται κατά τη διάρκεια του προοίστρου και οίστρου στα ποντίκια όπως και κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης των γυναικών (i.e., όταν τα επίπεδα συγκέντρωσης της οιστραδιόλης είναι υψηλά¹²⁵. Η χορήγηση υψηλών δόσεων οιστραδιόλης στα ποντίκια μειώνει την παραγωγή IL-17 από τα Th17 κύτταρα¹²⁶. Η οιστραδιόλη σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα¹²⁷. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών (Ig) και ο αριθμός των κυττάρων που εκκρίνουν Ig είναι υψηλότερα πριν την ωορρηξία στις γυναίκες¹²⁷.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι κρίσεις των νόσων της κατά πλάκας σκλήρυνσης και ρευματοειδούς

αρθρίτιδας μειώνονται κατά πολύ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θεωρείται ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης πλάσματος συντελούν στη μείωση αυτή. Με βάση πειραματικές μελέτες η χορήγηση οιστριόλης σε γυναίκες με κατά πλάκας σκλήρυνση είναι ευεργετική. Βασικό ρόλο στην ανάπτυξη των προαναφερθέντων νόσων παίζει η κυτταρική ανοσία και κυρίως η ενεργοποίηση των T κυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη γ (IFN)-γ (Th1) και IL-17 (Th17). Σε ποντίκια με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ) οι υψηλές δόσεις χορηγούμενων ποσοτήτων οιστραδιόλης ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω αναστολής της ανοσίας τύπου Th1 και Th17 αυξάνοντας την αναλογία Treg και Th2^{128,129}. Συγκεκριμένα σε αυτά τα πειραματόζωα η οιστραδιόλη αναστέλλει τα δενδριτικά κύτταρα των οποίων ο ρόλος είναι η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και της παραγωγής κυτοκινών τύπου 1. Πρόσφατα σε μελέτη φάνηκε ότι σε ποντίκια με ανεπάρκεια υποδοχέων οιστραδιόλης ορισμένων υποπληθυσμών κυττάρων ανοσίας η προστατευτική δράση των οιστρογόνων ενάντια στην ΠΑΕ απαιτούσε την έκφραση υποδοχέων σε T κύτταρα αλλά όχι σε κύτταρα που ενέχονται στην εγγενή ανοσία όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα¹²⁸. Αυτός ο μηχανισμός δράσης των E2 στα T κύτταρα μπορεί να εξηγεί τον προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έναντι της κατά πλάκας σκλήρυνσης και ρευματοειδούς αρθρίτιδας (σχήμα 20). Παρόλαυτά αξίζει να σημειωθεί ότι τα οιστρογόνα επιδεινώνουν κάποιες άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθρεμάτης λόγω διότι πρόκειται περί αυτοανόσων ασθενειών των οποίων η παθοφυσιολογία βασίζεται στην ενεργοποίηση της ανοσίας τύπου Th2 που όπως αναφέρθηκε ευωδόνεται από τα οιστρογόνα.

Η οιστραδιόλη αλλά και η προγεστερόνη στην εγκυμοσύνη έχουν δράση ανοσοκατασταλτική η οποία επιτρέπει την ομαλή εξέλιξη της κύησης και την μη αναγνώριση του κηρύματος ως ξένο σώμα. Έχει αποδειχθεί ότι στα ποντίκια η οιστραδιόλη ρυθμίζει τη μετανάστευση των NK κυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στην πλακουντιακή αγγειογένεση, από την περιφερική μητρική κυκλοφορία προς τη μήτρα¹³⁰. Επιπλέον, η οιστραδιόλη προσελκύει τα μαστοκύτταρα προς τη μήτρα, εν συνεχεία προκαλεί την ωρίμανσή των και στο τέλος την

αποκοκκίωση των *in vivo*. Αυτά τα φαινόμενα θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην προετοιμασία της μήτρας για την εμφύτευση. Σχετικά με τους τύπους της ανοσίας η οιστραδιόλη αλλά και η προγεστερόνη οδηγούν την ισορροπία προς Th2 ευοδώνοντας την ανοσοκαταστολή στις γυναίκες και στα ποντίκια. Η οιστραδιόλη ευνοεί την διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων σε Treg και αυξάνει την ανοσοκατασταλτική δράση των. Επιπλέον ενεργοποιεί την παραγωγή IL-10 από τα δενδριτικά ανθρώπινα κύτταρα και επάγει τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων T σε Th2 ευνοώντας κατά αυτόν τον τρόπο την ανοσοανοχή ως προς τα εμβρυικά αντιγόνα. Η προγεστερόνη καταστέλλει τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων T σε Th 17 στο αίμα του ομφαλίου λώρου όπως και η οιστραδιόλη αναστέλλει την παραγωγή IL-17 από τα T λεμφοκύτταρα ποντικών.

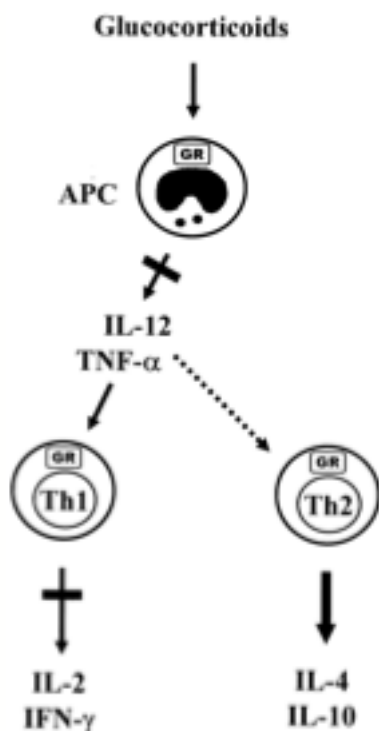


Σχήμα 20. Κατά τη διάρκεια των 3 τριμήνων της κύησης υπάρχει μία αλλαγή στην ισορροπία μεταξύ απαντήσεων υπέρ και κατά της φλεγμονής. Άδεια ελήφθη από τους Robinson *et al*¹³¹

6.2 Κορτιζόλη και αυτοανοσία

Έχει αποδειχθεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την παραγωγή TNF- α , IFN γ και IL-2 *in vitro* και *in vivo* στους ανθρώπους και στα θηλαστικά. Επιπλέον γνωρίζουμε ότι δρουν μέσω των κυτταροπλασματικών/πυρηνικών υποδοχέων των APC (antigen presenting cells) με

αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής IL-12 που αποτελεί τον βασικότερο επαγωγέα της Th1 ανοσίας. Δεδομένου ότι η IL-12 ευωδώνει την παραγωγή IFN γ και παράλληλα εμποδίζει τη σύνθεση IL-4 από τα T κύτταρα δείχνει ότι η αναστολή του IL-12 από τα APC αποτελεί έναν βασικό μηχανισμό μετατόπισης της ισορροπίας Th1/Th2 προς την Th2. Η θεραπεία μονοκυττάρων και μακροφάγων με γλυκοκορτικοειδή τα οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή IL-12 και ως εκ τούτου σε μειωμένη συγκέντρωση IFN γ . Παράλληλα παρατηρείται αυξημένη παραγωγή IL-4 πιθανώς ως αποτέλεσμα της αναστολής της κατασταλτικής δράσης της IL-12 στην Th2 δραστηριότητα. Επιπλέον τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων IL-12 στα κύτταρα T και NK.



Σχήμα 21. Γλυκοκορτικοειδή και TH1/TH2. Άδεια ελήφθη από Chrousos G.

Τα γλυκοκορτικοειδή οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής IL-10 από τα λεμφοκύτταρα.

Έτσι η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε CD4+ T κύτταρα ποντικού προκαλεί αύξηση επιπέδων mRNA του IL-10. Αντίστοιχα, σε πειραματική ενδοτοξιναιμία ή σε καρδιοαναπνευστικό bypass ή σε κρίση ασθενών με κατά πλάκα σκλήρυνση η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών είναι συνδεδεμένη με αυξημένη έκκριση IL-10. Αυτό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα μιας άμεσης διεγερτικής δράσης των γλυκοκορτικοειδών στην παραγωγή IL-10 από T λεμφοκύτταρα ή/και λόγω αναστολής της δράσης των IL-12 και IFN γ που κανονικά εμποδίζουν την παραγωγή IL-10 από τα μονύτταρα και λεμφοκύτταρα.

7. ΜΗΤΡΙΚΗ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΚΑΙ TGFB-1 ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΓΝΩΣΤΟ

Η σχέση οιστρογόνων και θυρεοειδικής αυτοανοσίας έχει μόνο μερικώς μελετηθεί. Σε ασθενείς που έχουν θυρεοειδίτιδα η χρήση οιστρογόνων έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη επίπτωση υπερθυρεοειδισμού ενώ η εγκυμοσύνη με υψηλότερη επίπτωση. Σε πειραματική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα η χορήγηση οιστραδιόλης σε επίπεδα εγκυμοσύνης αύξησε τον τίτλο αντισωμάτων σε αρσενικά ποντίκια αλλά όχι στα θυληκά. Τα ποντίκια τα οποία έχουν υποστεί αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή έχουν υψηλότερη επίπτωση θυρεοειδίτιδας ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης φαίνεται να την μειώνει. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και θετικά anti TPO είχαν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης σε σχέση με τις γυναίκες με αρνητικά anti TPO. Οι συγγραφείς συμπαίραναν ότι η ανισορροπία μεταξύ οιστραδιόλης και προγεστερόνης στις ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση αυτοανόσου θυρεοειδίτιδας και ότι η ανάκτηση του καταμήνιου κύκλου μπορεί να μειώσει την επίπτωση θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε αυτές τις ασθενείς.

Έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα του Hashimoto όπως και σε ηλικιωμένους ασθενείς με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (anti-TPO ή anti-Tg).

Οι συγκεντρώσεις TGFbeta-1 είναι μειωμένες σε γυναίκες που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα του Hashimoto και παραμένουν σταθερές μετά τη θεραπεία με θυροξίνη. Σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας η TGF-beta κατέστειλε την ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας.

Η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από μία μεταβολή του ανοσολογικού προφίλ από Th1/Th17 σε Th2 ανοσία με αποτέλεσμα ύφεση των αυτοάνοσων φαινομένων που συνδέονται με Th1/Th17- όπως η αυτοάνοσος θυρεοειδίτιδα. Η οιστραδιόλη, η κορτιζόλη και ο TGFbeta-1 παίζουν ρόλο στην θυρεοειδική αυτοανοσία.

Ο σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί πως εξελίσσονται αυτές οι ορμόνες στην κύηση και πως συνδέονται με τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα κατά τη διάρκειά της και στην επιλόχειο περίοδο. Για το λόγο αυτό αναλύθηκε προοπτικά κοόρτη 93 ασθενών στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας.

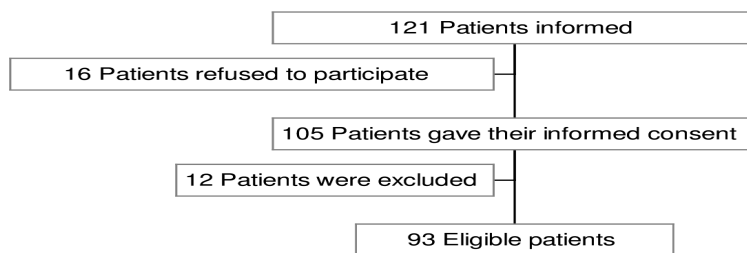
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Υλικά

Μελετήθηκαν 121 πρωτοτόκες ασθενείς που προσήλθαν στα εξωτερικό μαιευτικό ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών "Αρεταίειο Νοσοκομείο" στο χρονικό διάστημα από το 2015 έως το 2017. Το απαιτούμενο ελάχιστο μέγεθος δείγματος (36 συμμετέχοντες) και η post hoc ισχύς υπολογίστηκε μέσω του λογισμικού Gpower. Η εκτιμώμενη ισχύς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA για 2 ομάδες και 3 χρονικά σημεία για το επιτευχθέν δείγμα 93 γυναικών με μέγεθος επίδρασης 0,25 και η πιθανότητα σφάλματος α 0,05 ήταν 0,9997988. Η εκτιμώμενη ισχύς για τα μοντέλα πρόβλεψης για 3 και 5 πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για το δείγμα 93 γυναικών με δεδομένο μέγεθος επίδρασης 0,25 και πιθανότητα σφάλματος α ήταν 0,999462 και 0,9983087. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν κατά την επίσκεψή τους στο 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και μελετήθηκαν προοπτικά στην 24^η εβδομάδα, 36^η εβδομάδα κύησης και στην πρώτη εβδομάδα της λοχείας. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν γνωστή αυτοάνοση πάθηση, ηπατίτιδα C και AIDS των οποίων η θεραπεία είναι δυνατόν να προκαλέσει την εμφάνιση θυρεοειδίτιδας και οι δίδυμες κύσεις. Επιπλέον αποκλείστηκαν ασθενείς που ανέπτυξαν κύηση υψηλού κινδύνου (ως κύηση υψηλού κινδύνου εννοούμε τον διαβήτη κύησης, υπέρταση και προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό δηλ πριν τις 37 εβδομάδες). Ενημερώθηκαν 121 ασθενείς εκ των οποίων 16 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν. Όλες οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους. Η μελέτη έγινε με βάση τη συνθήκη του Ελσίνκι και η μελέτη έλαβε την έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας. Όλες οι ασθενείς ήταν κλινικά και βιοχημικά ευθυρεοειδικές. Θεωρήθηκαν βιοχημικά ευθυρεοειδικές όταν οι συγκεντρώσεις TSH και FT4 ήταν εντός των παρακάτω ορίων: 0.6–3.4 mIU/L και 10.3–15.5 nmol/L αντίστοιχα, στην

πρώτη επίσκεψη στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Εκ των εναπομεινασών 105 ασθενών 7 ασθενείς αποκλείστηκαν από τα κριτήρια αποκλεισμού και 5 ανέπτυξαν κύηση υψηλού κινδύνου με αποτέλεσμα 93 ασθενείς να είναι κατάλληλες προς μελέτη (Πίνακας 1). Παρατίθεται το διάγραμμα ροής της μελέτης.



Διάγραμμα ροής της μελέτης (Flow chart).

Σύμφωνα με τους Shukla και συν.¹³³, οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που επηρεάζουν την παρουσία των αντιθυροειδικών αντισωμάτων είναι οι ακόλουθοι: 1. Προυπάρχουσα αυτοάνοση πάθηση, 2. Φαρμακευτική αγωγή για ηπατίτιδα C και AIDS, 3. Επίπεδα ιωδίου, 4. Ανεπάρκεια σελήνιου, 5. Περιβαντολογική μόλυνση, 6. Συναισθηματικό στρες, 7. Κάπνισμα, 8. Ηλικία. Από αυτούς τους παράγοντες οι 2 πρώτοι αναφέρονται σε ασθενείς που είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Δεδομένου ότι όλες οι ασθενείς προήλθαν από την ίδια γεωγραφική ζώνη τα επίπεδα ιωδίου και περιβαντολογικής μόλυνσης θεωρήθηκαν κοινά. Τα επίπεδα σελήνιου δεν μετρήθηκαν στις εγκύους που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Σχετικά με το στρες, όλες οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια STAI-STATE και STAI-TRAIT (τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων αποτελούν αντικείμενο προς δημοσίευση

εργασίας). Σχετικά με το κάπνισμα, καμία ασθενής δεν κάπνιζε μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ακολουθώντας τις συμβουλές του μαιευτήρα-γυναικολόγου που τις παρακολουθούσε. Εν συνεχεία με βάση μοντέλα προσαρμογής ελέγχθηκαν οι συσχετίσεις της ηλικίας και των ερωτηματολογίων STAI-STATE και STAI-TRAI σε σχέση με τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

8.2 Πρωτόκολλο

Πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες στις ασθενείς στην 24η, 36η εβδομάδα κύησης και στην 1η εβδομάδα λοχείας (7^η επιλόχειο ημέρα) με σκοπό τη μέτρηση των T₄, FT₄, T₃, FT₃, rT₃, TSH, anti-TPO, anti-Tg, οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGF- β1. Οι αιμοληψίες έγιναν αυστηρά στις 8 το πρωί για όλες τις ασθενείς. Σε κάθε αιμοληψία το αίμα τοποθετήθηκε σε ειδικά σωληνάκια (serum separation tubes, SST) και άμεσα τοποθετήθηκαν σε πάγο. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση και ο ορός απομονώθηκε και αποθηκεύτηκε σε ειδικά μικρότερα σωληνάκια (aliquots) στους -75° C μέχρι τη χρήση τους. Τα δείγματα αποψύχθηκαν μία και μοναδική φορά πριν τη μέτρηση των προαναφερθέντων ουσιών. Όλες οι αναλύσεις έγιναν εις διπλούν.

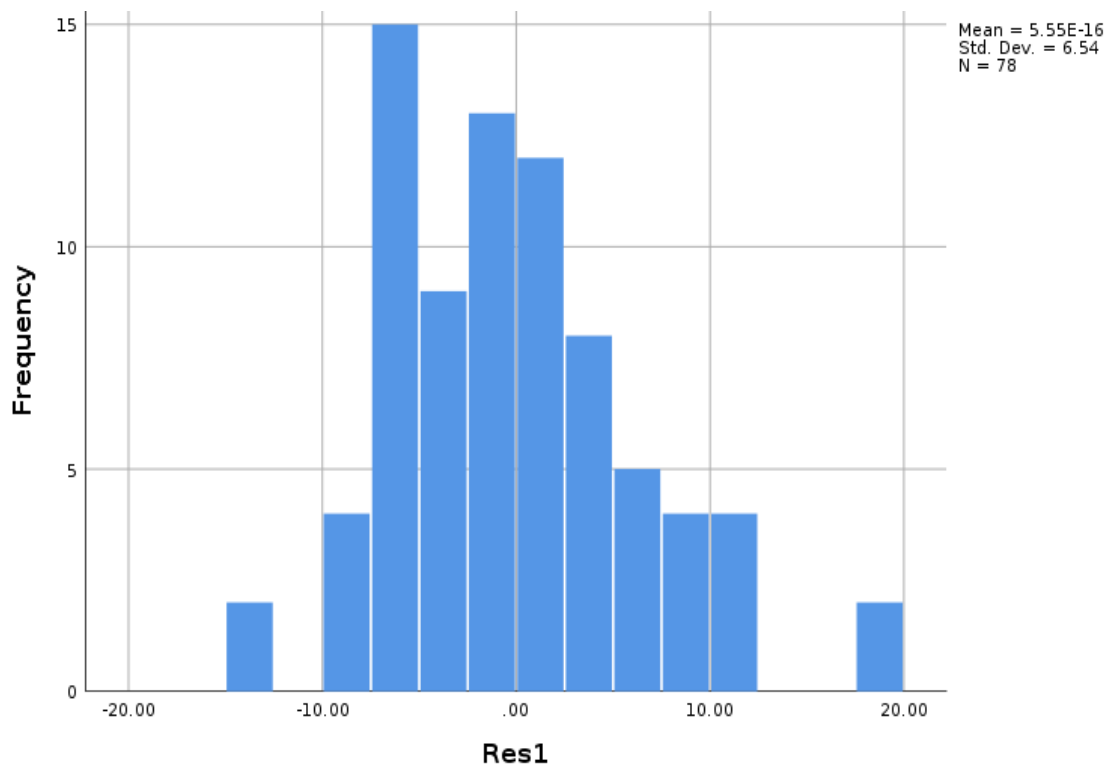
8.3 Αντιδραστήρια μέτρησης ορμονών και κυτοκινών

Οι T₄, FT₄, T₃, FT₃, rT₃, TSH, anti-TPO, anti-Tg, οιστραδιόλη και κορτιζόλη μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας chemiluminescence immunoassay (Immulite 2000, Siemens Gwynedd UK). Οι intra and inter- assay coefficients of variation (CV) and the analytical sensitivity (AS) των T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH, anti-TPO, anti-Tg, οιστραδιόλης και κορτιζόλης ήταν αντίστοιχα 5,5%, 7%, και 0.19 ng/mL; 4.6%, 6% και 0.3 μg/dL; 9.1%, 9.4% και 1.50 pmol/L; 5.9%, 6.4% και 3.00 pmol/L; 3.8%, 4.6% και 0.004 μUI/mL; 5.2%, 7.2% και 10 U/mL; 4.9%, 5.7% και 20 U/L; 7.8%, 11% και 15 pg/mL, και 5.2%, 6.8% και 0.20 μg/dL. Η rT₃ μετρήθηκε με radioimmunoassay (RIA, reverse T₃

RADIM, Pomezia, Italia). Οι intra- and inter- assay CV και AS ήταν 8.54%, 6.21%% και 0.009 ng/ml αντίστοιχα. Ο TGF-beta1 μετρήθηκε με Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) χρησιμοποιώντας Invitrogen ELISA KIT KAC1688 MULTISPECIES TGFbeta-1 (Invitrogen Corporation, Camarillo, California, USA). Οι intra- and inter- assay CV και the AS ήταν 5.5%, 7.5% και 15.6 pg/ml αντίστοιχα.

8.4 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι μεταβλητές ακολούθησαν κανονική κατανομή εκτός από τα antiTPO και antiTg. Όλες οι μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή εκφράστηκαν με mean \pm standard error (SE). Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε γραφικά (χρησιμοποιώντας ιστογράμματα και q-q plots) και τυπικά (χρησιμοποιώντας Kolmogorov-Smirnov test) (Πίνακας 2). Δεν διαπιστώθηκαν παραβιάσεις των υποθέσεων. Ως παράδειγμα παραθέτουμε ένα ιστόγραμμα των υπολειμάτων (residuals) από την ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της κορτιζόλης.



Σχήμα 22. Ιστόγραμμα των υπολειμμάτων (*residuals*) της ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της κορτιζόλης. Τα *residuals* δεν δείχνουν σημαντικές αποκλίσεις από την κανονική κατανομή.

Τα *residuals* δεν δείχνουν σημαντικές αποκλίσεις από την κανονική κατανομή. Όλες οι μεταβλητές που μελετήθηκαν στα τρία χρονικά σημεία της μελέτης (24η εβδομάδα κύησης, 36η εβδομάδα κύησης και 1η εβδομάδα λοχείας) συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας την ανάλυση διασποράς για έναν παράγοντα ANOVA (one-way ANOVA for repeated-measures). Μη παραμετρικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή αλλά και για τις υπόλοιπες μεταβλητές ως ανάλυση ευαισθησίας των αποτελεσμάτων. Το post-hoc Fischer's LSD test χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των τιμών των μεταβλητών στον ίδιο χρόνο δειγματοληψίας, αλλά και μεταξύ των διαφορετικών χρόνων δειγματοληψίας αναζητήθηκε με τον

συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson. Η μέθοδος ANCOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών λαμβάνοντας υπόψη όλα τα σχετικά δεδομένα από τα τα τρία χρονικά σημεία επιτρέποντας έτσι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Για να επικυρωθεί το μοντέλο ANCOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έγινε 1. Επιβεβαίωση της γραμμικής σχέσης μεταξύ των εξαρτημένων και ανεξάρτητων συμμεταβλητών, 2. Επιβεβαίωση της κανονικής κατανομής των υπολειμμάτων (residuals), και 3. Πραγματοποίηση του ελέγχου Mauchly's Test of Sphericity. Δεν διαπιστώθηκαν παραβιάσεις των υποθέσεων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS Statistics v. 21. Η αναζήτηση πιθανών προβλεπτικών μοντέλων των εξαρτημένων μεταβλητών rT_3 ή anti-TPO ή anti-Tg της 36ης εβδομάδας κύησης με βάση τις συγκεκριμένες ανεξάρτητες μεταβλητές TGF- β_1 , cortisol και E_2 της 24ης εβδομάδας κύησης έγινε με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (forward stepwise regression). Η αναζήτηση πιθανών προβλεπτικών μοντέλων των εξαρτημένων μεταβλητών rT_3 ή anti-TPO ή anti-Tg της πρώτης επιλόχειας εβδομάδας με βάση τις συγκεκριμένες ανεξάρτητες μεταβλητές TGF- β_1 , cortisol, E_2 και rT_3 ή anti-TPO ή anti-Tg, αντίστοιχα της 36ης εβδομάδας κύησης έγινε με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (forward stepwise regression). Η αναζήτηση πιθανών προβλεπτικών μοντέλων των εξαρτημένων μεταβλητών rT_3 ή anti-TPO ή anti-Tg της 36ης εβδομάδας κύησης με βάση τις διαφορές (Δ) των τιμών 36ης – 24ης TGF- β_1 , cortisol και E_2 (ανεξάρτητες μεταβλητές) έγινε με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (forward stepwise regression). Η αναζήτηση πιθανών προβλεπτικών μοντέλων των εξαρτημένων μεταβλητών rT_3 ή anti-TPO ή anti-Tg της 1ης εβδομάδας λοχείας με βάση τις διαφορές (Δ) των τιμών 1ης – 36ης TGF- β_1 , cortisol και E_2 (ανεξάρτητες μεταβλητές) έγινε με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (forward stepwise regression). Το όριο της στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο $p < 0.05$. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο STATISTICA 6 software (STATSOFT, USA).

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών, TSH, anti-TPO και anti-Tg αντισωμάτων, οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGF-β1 στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1η επιλόχειο εβδομάδα

Στον πίνακα 3 και στο διάγραμμα 1 απεικονίζονται οι συγκεντρώσεις T4, FT4, T3, FT3, rT3, TSH, anti-TPO, anti-Tg, οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGF-β1 στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1η εβδομάδα λοχείας. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε ανάμεσα στα τρία χρονικά σημεία της μελέτης όσον αφορά τις μέσες τιμές των συγκεντρώσεων FT3 και TSH και τις διάμεσες τιμές των anti-Tg (Πίνακας 3, Διάγραμμα 1B, 1C). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της T4 στην 1η εβδομάδα λοχείας ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνες της 24ης (P<0.001) και 36ης (P=0.012) εβδομάδας κύησης (Πίνακας 3, Διάγραμμα 1A). Οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της FT4 και T3 στην πρώτη επιλόχειο εβδομάδα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη και χαμηλότερη αντίστοιχα σε σχέση με εκείνες της 24ης (P<0.001) και 36ης (P<0.001) εβδομάδας κύησης (Πίνακας 3, Διάγραμμα 1A, 1B). Η διάμεσος τιμή της συγκέντρωσης των anti-TPO αντισωμάτων στην πρώτη επιλόχειο εβδομάδα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη (12.473 UI/ml) σε σχέση με εκείνη της 24ης (10.00UI/ml) (P=0.005) και 36ης εβδομάδας (10.00UI/ml) (P=0.017) (Πίνακας 3, Διάγραμμα 1C). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της rT3 της πρώτης επιλοχείου εβδομάδος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνη της 24ης (P<0.001) και 36ης (P<0.001) εβδομάδας κύησης (Πίνακας 3).

Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της οιστραδιόλης στην 1η εβδομάδα λοχείας ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη στην 24η (P=0.001) και 36η (P<0.001) εβδομάδα κύησης και εκείνη της 36ης εβδομάδας κύησης υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη της 24ης εβδομάδας κύησης (P<0.001, Πίνακας 3). Η μέση τιμή της κορτιζόλης της 36ης εβδομάδας κύησης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της 24ης εβδομάδας κύησης

($P=0.001$) και εκείνης της 1ης εβδομάδας λοχείας ($P<0.001$)(Πίνακας 3, Διάγραμμα 1D). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του TGF- β 1 στη 36η εβδομάδα κύησης ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνη της 24ης εβδομάδας κύησης ($P=0.002$) και της πρώτης επιλόχειας εβδομάδας ($P<0.001$) (Διάγραμμα 1D). Τα παραπάνω αποτελέσματα ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας και μη παραμετρικές μεθόδους ως τρόπος ανάλυσης ευαισθησίας της μεθόδου. Τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν όσον αφορά τη στατιστική σημαντικότητα.

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών στην ίδια χρονική στιγμή

Σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης οι συγκεντρώσεις της T_4 συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες της T_3 (24η εβδομάδα, $r = 0.312$; 36η εβδομάδα, $r = 0.308$; 1^η εβδομάδα λοχείας, $r = 0.532$; $p<0.05$) όπως και με εκείνες της rT_3 (24η εβδομάδα, $r = 0.487$; 24η εβδομάδα, $r=0.600$; 1^η εβδομάδα λοχείας, $r = 0.825$; $p<0.05$). Αντίστοιχα σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης οι συγκεντρώσεις anti-Tg συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες των anti-TPO αντισωμάτων (24η εβδομάδα, $r = 0.490$; 36η εβδομάδα, 0.690 ; 1^η εβδομάδα λοχείας, $r = 0.536$; $p<0.05$). Στην 36η εβδομάδα οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες της κορτιζόλης ($r = 0.285$, $p<0.05$). Στην πρώτη επιλόχειο εβδομάδα οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες των T_4 και T_3 ($r = 0.422$ and 0.339 , αντίστοιχα) και αρνητικά με εκείνες των anti Tg αντισωμάτων ($r=-0.419$) ($p<0.05$). Στην πρώτη επιλόχειο εβδομάδα οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες της T_3 ($r=0.526$, $p<0.05$).

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών μεταξύ της 24ης και 36ης εβδομάδας κύησης και 1ης εβδομάδας λοχείας

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών μεταξύ της 24ης και 36ης εβδομάδας κύησης Οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και TGF- β 1 24^{ης} εβδομάδας κύησης συσχετίστηκαν θετικά με τις

αντίστοιχες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και TGF-β1 της 36^{ης} εβδομάδας κύησης ($p < 0.05$, $r = 0.517$) και TGF-β1 ($p < 0.05$, $r = 0.428$).

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών μεταξύ της 36ης εβδομάδας κύησης και 1^{ης} εβδομάδας λοχείας. Οι συγκεντρώσεις T₄, fT₄, T₃, fT₃, rT₃, anti-TPO και anti-Tg 36^{ης} εβδομάδας κύησης συσχετίστηκαν θετικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στην 1^η εβδομάδα λοχείας ($p < 0.05$, $r = 0.549$; $p < 0.05$, $r = 0.532$; $p < 0.05$, $r = 0.558$; $p < 0.05$, $r = 0.513$; $p < 0.05$, $r = 0.457$; $p < 0.05$, $r = 0.848$; $p < 0.05$, $r = 0.561$; αντίστοιχα) και οι συγκεντρώσεις TSH συσχετίστηκαν αρνητικά με τις αντίστοιχες της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ($p < 0.05$, $r = -0.410$). Οι συγκεντρώσεις T₃ της 36^{ης} εβδομάδας κύησης συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες των T₄ και rT₃ της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ($p < 0.05$, $r = 0.484$; $p < 0.05$, $r = 0.542$; αντίστοιχα). Οι συγκεντρώσεις FT₄ 36^{ης} εβδομάδας κύησης συσχετίστηκαν αρνητικά με τις συγκεντρώσεις TSH της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας. ($p < 0.05$, $r = -0.424$).

Συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας

Όταν μελετήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου της λοχείας με τη μέθοδο ANCOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANCOVA for repeated measurements models) οι συγκεντρώσεις της T₄ συσχετίστηκαν θετικά με εκείνες της T₃ ($p < 0.05$) και rT₃ ($p < 0.05$), οι συγκεντρώσεις T₃ συσχετίστηκαν αρνητικά με τις συγκεντρώσεις των anti-TPO αντισωμάτων ($p < 0.05$) ενώ οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης συσχετίστηκαν θετικά με τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης ($p < 0.05$). Παρακάτω παρατίθενται οι συντελεστές της ANCOVA (Πίνακας 4).

Προγνωστικοί δείκτες

Εγινε αναζήτηση του καλύτερου προγνωστικού δείκτη των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές συγκεντρώσεις των TGF-β1, κορτιζόλη, οιστραδιόλη και anti-TPO 36^{ης} εβδομάδας κύησης και βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις anti-TPO 36^{ης} εβδομάδας κύησης ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ($p < 0.001$, $b = 0.674$).

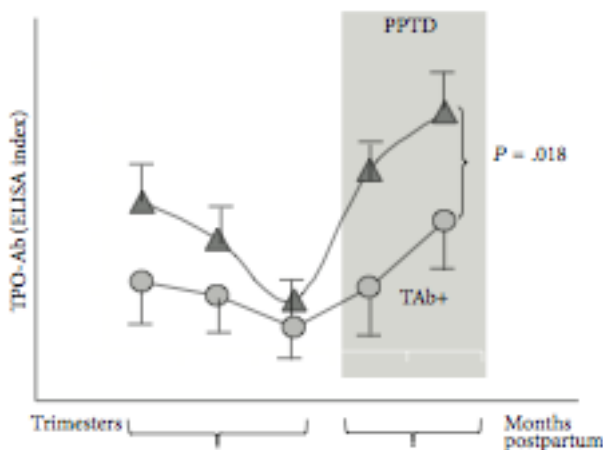
Εγινε αναζήτηση του καλύτερου προγνωστικού δείκτη των συγκεντρώσεων anti-Tg 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές συγκεντρώσεις των TGF-β1, κορτιζόλη, οιστραδιόλη και anti-Tg 36^{ης} εβδομάδας κύησης και βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης 36^{ης} εβδομάδας κύησης ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-Tg της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ($p = 0.012$, $b = 0.504$).

Σχετικά με τις διαφορές (Δ) συγκεντρώσεων TGF-β1, κορτιζόλης και οιστραδιόλης 1^{ης} εβδομάδος λοχείας και 36^{ης} εβδομάδας κύησης (Δ TGF-β1, Δ cortisol, Δ estradiol) ως ανεξάρτητες μεταβλητές, η Δ TGF-β1 ήταν ο καλύτερος αρνητικός και η Δ estradiol ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-TPO 1^{ης} εβδομάδος λοχείας ($p < 0.021$, $b = -0.509$; $p < 0.029$, $b = 0.459$; respectively), ως εξαρτημένης μεταβλητής με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (forward stepwise regression).

Εν συνεχεία με βάση μοντέλα προσαρμογής ελέγχθηκαν οι συσχετίσεις της ηλικίας και των ερωτηματολογίων STAI-STATE και STAI-TRAI σε σχέση με τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Μετά την προσαρμογή για τους προαναφερθέντες συγκυτικούς παράγοντες οι υπολογισθέντες προγνωστικοί δείκτες δεν άλλαξαν.

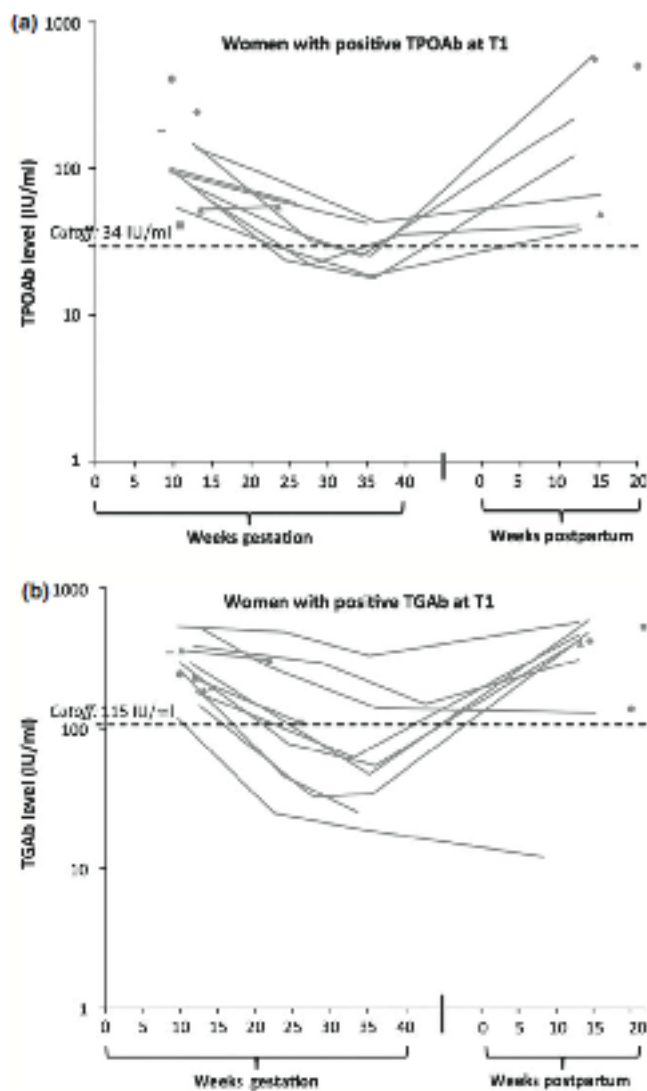
10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη μας βρέθηκε ότι στην 1^η εβδομάδα λοχείας οι συγκεντρώσεις anti-TPO ήταν υψηλότερες από τις αντίστοιχες στην 24^η και 36^η εβδομάδα κύησης, εύρημα που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία²³. Επίσης στην 36^η εβδομάδα οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της 24^{ης} εβδομάδας και της 1^{ης} εβδομάδος λοχείας ενώ οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στην 36^η εβδομάδα ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με εκείνες της 24^{ης} εβδομάδας όπως αναμενόταν με βάση τη βιβλιογραφία. Επιπλέον η μείωση Δ των συγκεντρώσεων οιστραδιόλης από την 36^η εβδομάδα κύησης στην 1^η εβδομάδα λοχείας ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας ενώ η μεταβολή των συγκεντρώσεων TGF- β 1 από την 36^η εβδομάδα κύησης στην 1^η εβδομάδα της λοχείας προέβλεψε με τον βέλτιστο αρνητικό τρόπο τις συγκεντρώσεις των anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας της. Τέλος οι συγκεντρώσεις TGF- β 1 στην 36^η εβδομάδα κύησης ήταν χαμηλότερες σε σχέση με εκείνες της 24^{ης} εβδομάδας και της 1^{ης} εβδομάδος λοχείας.



Σχήμα 23. Συγκεντρώσεις θυρεοειδικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρατηρείται πτώση φτάνοντας σε ένα nadir στο 3ο τρίμηνο πριν το rebounding στην επιλόχειο περίοδο²³.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη 144 εγκύων με θετικά anti-TPO και anti-Tg αντισώματα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων των αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αύξηση στην επιλόχειο περίοδο. Επιπλέον η μείωση ήταν ιδιαίτερα έντονη μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} τριμήνου (Ekinici et al)¹³⁴. Η πλειοψηφία των γυναικών με αρνητικά επίπεδα αντισωμάτων στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν ανέπτυξε αντιθυροειδικά αντισώματα ούτε στην εγκυμοσύνη αλλά ούτε και στην επιλόχειο περίοδο.



Σχήμα 24. Συγκεντρώσεις αντιθυροειδικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επιλόχειας περιόδου.

Η αυτοάνοσος θυρεοειδίτιδα, η οποία διαγιγνώσκεται από την παρουσία anti-TPO αντισωμάτων, συνδέεται περισσότερο με Th1/Th17 παρά με Th2 τύπο ανοσίας¹³⁵.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται μεταβολή τύπου ανοσίας από Th1- σε Th2- που συσχετίζεται με την αύξηση των συγκεντρώσεων οιστραδιόλης και κορτιζόλης.

Τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την παραγωγή IL-12 (βασικότερος επαγωγέας των Th1 απαντήσεων) από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα¹³⁶ με αποτέλεσμα τη μετατόπιση της ισορροπίας Th1/Th2 προς την ανοσία τύπου Th-2. Πράγματι στη μελέτη μας στην 36^η εβδομάδα οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της 24^{ης} εβδομάδας και της 1^{ης} εβδομάδος λοχείας. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στο 3^ο τρίμηνο, η CRH που προέρχεται από τον πλακούντα αυξάνεται έως 1000 φορές σε σχέση με προ κύησης επίπεδα συνεισφέροντας στην αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης στην εγκυμοσύνη. Μετά τον τοκετό και την έξοδο του πλακούντα η πλακουντιακή CRH εξαφανίζεται οδηγώντας σε μείωση των συγκεντρώσεων της μητρικής κορτιζόλης. Συνεπώς στην επιλόχειο περίοδο η ανοσοκαταστολή μειώνεται με αποτέλεσμα μία παράλληλη αύξηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων γεγονός που εξηγεί στη μελέτη την αύξηση των συγκεντρώσεων anti-TPO και την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των anti-Tg και των συγκεντρώσεων κορτιζόλης. Αναφέρεται ότι οι ασθενείς με ανεπάρκεια ACTH ή επιλόχειο ανεπάρκεια υποφύσεως έχουν αυτοάνοσο θυρεοειδίτιδα υπονοώντας τη συσχέτιση απουσίας κορτιζόλης και επιλόχειας επανεμφάνισης αυτοάνοσων φαινομένων.

Στη μελέτη μας οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στην 36^η εβδομάδα ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με εκείνες της 24^{ης} εβδομάδας όπως αναμενόταν με βάση τη βιβλιογραφία. Αμφότερες ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας.

Η μείωση Δ των συγκεντρώσεων οιστραδιόλης από την 36^η εβδομάδα κύησης στην 1^η εβδομάδα λοχείας ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης (συγκριτικά με Δ κορτιζόλης και Δ TGF- β 1) των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας. Σε προηγούμενη μελέτη

803 μη εγκύων γυναικών οι συγκεντρώσεις οιστρογόνων συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα anti-TPO γεγονός που αποδόθηκε στη γνωστή Th1-ανοσοκατασταλτική δράση των οιστρογόνων. Σε άλλη μελέτη η μείωση των συγκεντρώσεων οιστρογόνων από την παραγωγική στην εκκριτική φάση του κύκλου συσχετίστηκε με μεταβολή ανοσίας από Th2- σε Th1. Έχει επίσης φανεί ότι τα οιστρογόνα δίνουν ένα αρνητικό feedback στη λειτουργία των B κυττάρων στην εγκυμοσύνη κάτι που χάνεται στην επιλόχειο περίοδο.

Είναι αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη μας φάνηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ ολικής οιστραδιόλης και ολικής κορτιζόλης καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης δηλ από το 2^ο τρίμηνο στην επιλόχειο περίοδο. Οι στεροειδείς ορμόνες συνεισφέρουν στην ευόδωση του ηπατικού μεταβολισμού και συνεπώς στην αυξημένη παραγωγή των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τις ορμόνες συμπεριλαμβανομένων SHBG και CBG. Αυτή η αυξημένη παραγωγή θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ολικής οιστραδιόλης και κορτιζόλης.

Επιπλέον στη μελέτη μας οι συγκεντρώσεις TGF-β1 στην 36^η εβδομάδα κύησης ήταν χαμηλότερες σε σχέση με εκείνες της 24^{ης} εβδομάδας και της 1^{ης} εβδομάδος λοχείας. Αυτή είναι η μόνη εργασία που έχει μελετήσει τις συγκεντρώσεις TGF-β1 στην ίδια κοόρτη γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης και της επιλόχειας περιόδου. Σε μελέτη 120 φυσιολογικών εγκυμοσυνών, οι συγκεντρώσεις TGF-β στο πρώτο τρίμηνο ήταν υψηλότερες σε σχέση με εκείνες μη εγκυμονούσων γυναικών ενώ όταν οι φυσιολογικές έγκυες μελετήθηκαν σε διαφορετικές κοόρτες σε κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης και την ημέρα του τοκετού οι συγκεντρώσεις TGF-β1 δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά^{108,109}. Σε μία εγκάρσια μελέτη όπου διαφορετικές κοόρτες εγκύων γυναικών μελετήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία της κύησης (από την 10^η έως την 38^η εβδομάδα), οι συγκεντρώσεις TGF-β1 ήταν σαφώς υψηλότερες σε σχέση με τις μη εγκυμονούσες και επιπλέον μειώθηκαν προς το τέλος της κύησης¹¹¹. Βέβαια σε άλλη μελέτη όπου και πάλι μελετήθηκαν διαφορετικές κοόρτες εγκύων, οι συγκεντρώσεις TGF-β1 στο μέσον την εγκυμοσύνης (16^η έως 18 εβδομάδα) και μετά την 37^η εβδομάδα ήταν υψηλότερες σε σχέση με τις μη εγκυμονούσες, ενώ σε αντίθεση με την προαναφερθείσα μελέτη οι συγκεντρώσεις αυξήθηκαν σημαντικά από το μέσον

της κύησης προς το τέλος της¹³⁷. Αυξημένες συγκεντρώσεις TGF-β1 έχουν παρατηρηθεί στην επιλόχειο θυρεοειδίτιδα¹³⁸. Παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι στη μελέτη μας οι μέσες συγκεντρώσεις TGF-β1 και κορτιζόλης στα ίδια χρονικά σημεία παρατήρησης μεταβάλλονται αντίθετα με αποτέλεσμα να δίνεται διαγραμματικά η εικόνα καθρέφτη (“mirror” image fashion). Πράγματι σε προηγούμενες μελέτες όπου παρατηρήθηκε το αποτέλεσμα της προσθήκης διαφόρων συγκεντρώσεων γλυκοκορτικοειδών (βουδεσονίδη, δεξαμεθαζόνη ή υδροκορτιζόνη) σε καλλιέργειες ανθρώπινων εμβρυικών πνευμονικών ινοβλαστών, η παραγωγή TGF-β1 και TGF-β2 ανεστάλη¹³⁹. Εναλλακτικά, όταν καλλιεργήθηκαν ανθρώπινα κύτταρα όγκου του μεσεγχύματος των επινεφριδίων με 2 ng/ml TGF-β1 η βασική παραγωγή κορτιζόλης, κορτικοστερόνης και ανδροστενδιόνης μειώθηκε δραματικά¹⁴⁰. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι τα πιο ανεσταλαθέντα ένζυμα ήταν η 11β- υδροξυλάση και η συνθετάση της αλδοστερόνης. Στους ανθρώπους και στα ποντίκια αυτά τα δύο ένζυμα κωδικοποιούνται από δύο παρόμοια αλλά ξεχωριστά γονίδια (CYP11B1 και CYP11B2 αντίστοιχα) των οποίων οι promoters φαίνεται να επηρεάζονται από τον TGF-β1¹⁴⁰.

Επιπλέον, σε μελέτη νεογνών (14-21 ημερών) και μεγαλύτερων ποντικών όπου μελετήθηκε η επίδραση ένεσης υδροκορτιζόνης στην παραγωγή TGF-β1 και -2 από τα κύτταρα του βλενογόννου του λεπτού εντέρου, βρέθηκε ότι η τελευταία μειώθηκε δραστικά¹⁴¹. *In vivo*, οι συγκεντρώσεις TGF-β1 συσχετίστηκαν αρνητικά με τις συγκεντρώσεις κορτιζόλης σε δρομείς που είχαν ολοκληρώσει επιτυχημένα τον Μαραθώνιο¹⁴².

Η μεταβολή (Δ) των συγκεντρώσεων TGF-β1 από την 36^η εβδομάδα κύησης στην 1^η εβδομάδα της λοχείας προέβλεψε με τον βέλτιστο τρόπο, αρνητικά, τις συγκεντρώσεις των anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας της λοχείας σε σχέση με τις μεταβολές Δ κορτιζόλης και οιστραδιόλης. Ο TGF-β1 είναι μία ανοσοκατασταλτική κυτοκίνη που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων B και T, των φυσικών φονέων αλλά και την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων T^{143,144}. Επιπλέον αναστέλλει την Th1 και Th2 παραγωγή κυτοκινών και μειώνει την επαγόμενη από ιντερφερόνη έκφραση των αντιγόνων HLA τάξης II¹⁴⁵. Σε πολλαπλές μελέτες πειραματικών μοντέλων αυτοανόσων παθήσεων όπως ο αυτοάνοσος διαβήτης, η θυρεοειδίτιδα, η ελκώδης

κολίτιδα και η αρθρίτιδα έχει παρατηρηθεί ότι ο TGF-β1 επιδρά ανοσοκατασταλτικά^{143,144,146,147}. Συνεπώς, στη μελέτη μας επιβεβαιώνεται ο ανοσοκατασταλτικός ρόλος του TGF-β1 στην εγκυμοσύνη αφού η απότομη αύξησή του στη λοχεία συσχετίστηκε με μικρότερη αύξηση των συγκεντρώσεων των αντισωμάτων anti-TPO.

Στη μελέτη μας αναλύθηκαν για πρώτη φορά στην ίδια κοόρτη εγκύων γυναικών οι συγκεντρώσεις της ανάστροφης T3 (rT3). Στην 36^η εβδομάδα ήταν υψηλότερες σε σχέση με την 24^η εβδομάδα κύησης ενώ στην 1^η εβδομάδα λοχείας ήταν χαμηλότερες σε σχέση τόσο με εκείνες της 24^{ης} αλλά και εκείνες της 36^{ης} εβδομάδας. Η δειωδινάση (D3) μετατρέπει την T4 σε rT3. Η επαρκής παρουσία αυτού του ενζύμου στον πλακούντα προστατεύει το έμβρυο από την πλεονάζουσα παραγωγή T3¹⁴⁸. Η αύξηση των συγκεντρώσεων rT3 στην κύηση οφείλεται στην παράλληλη αύξηση της ολικής T4 ενώ η μείωση των συγκεντρώσεων rT3 στη λοχεία οφείλεται στην απουσία του πλακούντα και συνεπώς της D3. Επιπλέον στη μελέτη μας όπως ήταν αναμενόμενο οι ολικές συγκεντρώσεις T4 και T3 στη λοχεία ήταν χαμηλότερες σε σχέση με εκείνες της 24^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης¹⁴⁹. Οι συγκεντρώσεις fT4 παρέμειναν σταθερές στην 24^η και 36^η εβδομάδα κύησης ενώ αυξήθηκαν στην 1^η εβδομάδα λοχείας. Στην αρχή της λοχείας η μείωση των συγκεντρώσεων TBG συμβάλλει σε μία βραχεία αύξηση των συγκεντρώσεων fT4 οδηγώντας κατ'αυτόν τον τρόπο σε επανεκκίνηση του υποθάλαμο-υποφύσεο-θυρεοειδικού άξονα. Πράγματι, η απότομη μείωση των στεροειδών ορμονών στη λοχεία ακολουθείται από μείωση του ηπατικού μεταβολισμού και συνεπώς από μείωση της παραγωγής πρωτεϊνών δεσμευτικών των ορμονών.^{150,151}

Συνοψίζοντας, στη λοχεία ο TGF-β1 αυξάνεται πιθανώς λόγω της αντίστοιχης μείωσης της κορτιζόλης αφού έχουν αντίστροφη συσχέτιση όπως έδειξαν *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Ακόμα, η ΔTGF-β1 ήταν ο καλύτερος αρνητικός προγνωστικός δείκτης των συγκεντρώσεων anti-TPO της 1^{ης} εβδομάδας λοχείας υποδεικνύοντας έναν πιθανό ανοσοκατασταλτικό ρόλο επί της αύξησής των. Ο ανοσοκατασταλτικός ρόλος του TGF-β1 υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία. Στη μελέτη μας αναδεικνύεται ένας ενδεχόμενος περιοριστικός ρόλος επί της ανάπτυξης επιλόχειας θυρεοειδίτιδας.

Φαίνεται ότι η οιστραδιόλη και η κορτιζόλη συσχετίζονται με ανοσοκαταστολή των θυρεοειδικών αντισωμάτων στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο.

Συμπερασματικά, στην ίδια κοόρτη εγκύων γυναικών που μελετήθηκαν στο 2^ο, 3^ο τρίμηνο κύησης και στη λοχεία ο TGF-β1 και η οιστραδιόλη φαίνεται να συσχετίζονται με καταστολή των θυρεοειδικών αντισωμάτων. Ο ανοσορρυθμιστικός και κατασταλτικός ρόλος της κορτιζόλης επιβεβαιώθηκε. Επιπλέον μελέτες επάνω στον παθοφυσιολογικό ρόλο του πλακούντα είναι απαραίτητες για να αποκαλύψουν τους μηχανισμούς που δικαιολογούν τα ευρήματά μας.

Η ανοσολογία της κύησης, από τη σύλληψη στη λοχεία παραμένει ένα κεφάλαιο με πολλά ερωτηματικά. Η έρευνά μας αποδεικνύει τη συμβολή 3 μορίων στην ανοσολογία και παθολογία του θυρεοειδούς αδένου στην κύηση και στην περίοδο της λοχείας.

Στο μέλλον προτείνουμε προοπτικές μελέτες που θα μελετήσουν τη συμβολή των παραπάνω μορίων σε μικροκυτταρικό επίπεδο τόσο στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αλλά και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις της κύησης και της περιόδου της λοχείας.

Author Disclosure Statement: Δεν υπάρχουν ανταγωνιστικά οικονομικά συμφέροντα

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, and Dietrich JW. Homeostatic control of the thyroid-pituitary Axis: Perspectives for diagnosis and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 20: 6–177.
2. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE and Cooper DS (eds.) (2013) *Werner and Ingbar's the thyroid*, 10th edn., pp. 93–102. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Benvenga S, Lapa D, and Trimarchi F. Thyroxine binding to members and non-members of the serine protease inhibitor family. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002; 25: 32–38.
4. Mayerl S, Müller J, Bauer R, et al. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation* 2014; 124: 1987–1999.
5. Cheng SY, Leonard JL, and Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 139–170.
6. Cheng SY. Multiple mechanisms for regulation of the transcriptional activity of thyroid hormone receptors. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2000; 1: 9–18.
7. Pennington JA and Young BE. Total diet study nutritional elements, 1982–1989. *Journal of the American Dietetic Association* 1991; 91: 179–183.
8. Godlewska M, Arczewska KD, Rudzinska M, et al. Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS One* 2017; 12: e0179066
9. Targovnik HM. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: Braverman LE and Cooper DS (eds.) *Werner and Ingbar's the thyroid*, 10th edn., 2013, pp. 74–92. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

10. Di Jeso B and Arvan P. Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. *Endocrine Reviews* 2016 ; 37: 2–36.
11. Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol.* 1990 Apr;258(4 Pt 1):E715-26.
12. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006 Oct;116(10):2571-9. Review.
13. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeold A & Bianco AC 2008a Cellular and molecular basis of deiodinase- regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews* 29 898–938.
14. Gereben B, Zeold A, Dentice M, Salvatore D & Bianco AC 2008b Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local action with general consequences. *Cellular and Molecular Life Sciences* 65 570–590
15. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4559-65. Epub 2005 May 10.
16. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6498-507. Epub 2005 Sep 20.
17. Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Aug;15(8):479-488.

18. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol*. 2011 Jun;209(3):273-82. doi: 10.1530/JOE-11-0002. Epub 2011 Mar 11. Review.
19. 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: 489–499.
20. Glinoeer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert. J Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with autoimmune thyroid disorders . *JCEM* 1994; 79: 197-04.
21. Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN et al. Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005; 15: 474-477.
22. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol* 1982;100:504-511
23. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res* 2013; 2013: 182472.
24. Glinoeer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on progeny. *Thyroid* 2000; 10:871–887.
25. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology *Endocr Rev* 1997; 18: 404–433.
26. Hershman J. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 18, No. 2, pp. 249–265, 2004
27. Rodien P, Brémont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, Luton JP, Vassart G, Duprez L. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med*. 1998; 17;339:1823-6.

28. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM 1992 The role of chorionic gonadotropin in transient hyper- thyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1333–1337
29. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24, 2010
30. Menconi F., Marcocci C., Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):398-402.
31. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens).* 2013 Jan-Mar;12(1):12-8
32. Lee H. J., Li C. W., Hammerstad S. S., Stefan M., Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64, 82–90.
33. Szczapa-Jagustyn, J., Gotz-Więckowska A., Kocięcki J. (2016). An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(10)
34. Stagnaro-Green, A. (2012). Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), 334–342.
35. Vitoratos N, Papatheodorou DC, Kalantaridou SN, Mastorakos G. Reproductive corticotropin-releasing hormone. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 310.
36. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4464–4472.
37. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 136.
38. Nepomnaschy PA, Sheiner E, Mastorakos G, Arck PC Stress, immune function, and women's reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1113: 350.

39. Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes. *Life Sci.* 2018 Jan 1;192:160-165 Epub 2017 Nov 20.
40. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK et al. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *JCEM* 2001; 86 (10): 4933-8
41. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 1997; 15 (158): 5589.
42. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (6): 601.
43. Liu H, Shan Z, Li C et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24(11):1642–1649.
44. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2):646–652.
45. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy* 2016; 15(14): 11
46. A.Stagnaro-Green S.H, Roman, R.H. Cobin E. El-Harazy,M. Alvarez-Marfany and T. F. Davies, “Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies,” *The Journal of the American Medical Association*, vol. 264, no. 11, pp. 1422–1425, 1990.
47. Legakis I, Petroyianni V, Saramantis A, Tolis G. Elevated prolactin to cortisol ratio and polyclonal autoimmune activation in Hashimoto's thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2001; 33 (10): 585-9.
48. Terzidis, K, A Panoutsopoulos, A Mantzou et al. Lower early morning plasma cortisol levels are associated with thyroid autoimmunity in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (2): 307-13.

49. Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor- β -1 (TGF- β 1) in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2000; 14: 23.
50. Hinck, A. P., Mueller, T. D., & Springer, T. A. (2016). Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(12)
51. Lee MJ. Transforming growth factor beta superfamily regulation of adipose tissue biology in obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Apr; 1864 (4 Pt A):1160-1171
52. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.2012 Oct. 13 (10): 616–30.
53. Wipff P.J, Hinz B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1 — an intimate relationship".*Eur. J. Cell Biol*. 2008 Sept 87 (8–9): 601–15
54. Li M.O., Flavell R.A. TGF- β : A Master of All T-cell Trades". 2008 Aug. *Cell*. 134 (3): 392–404
55. Massagué J, Blain SW, Lo RS. TGF- β signaling in growth control, cancer, and heritable disorders". *Cell*. 2000 Oct. 103 (2): 295–309.
56. Vander Ark A., Cao J., Li X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling. *Cellular Signalling*, 2018 52, 112–120
57. Zhang Y., Alexander P. B., Wang, X.-F. (2016). TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(4), a022145.
58. Zhang Y. E. (2008). Non-Smad pathways in TGF- β signaling. *Cell Research*, 19(1), 128–139
59. Grant C., Oh U., Yao K., Yamano Y., Jacobson, S. (2008). Dysregulation of TGF- signaling and regulatory and effector T-cell function in virus-induced neuroinflammatory disease. *Blood*, 111(12), 5601–5609

60. Goelik L, Constant S, Flavell RA. Mechanism of transforming growth factor beta-induced inhibition of T helper type 1 differentiation. *J Exp Med.* 2002;195:1499–505
61. Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245–252
62. Seeger, P., Musso, T., & Sozzani, S. (2015). The TGF- β superfamily in dendritic cell biology. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(6), 647–657.
63. Varol, C., Mildner, A., & Jung, S. (2015). Macrophages: Development and Tissue Specialization. *Annual Review of Immunology*, 33(1), 643–675.
64. Nakamura K, Kitani A, Strober W. (2009) Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 2001;194:629–44
65. Filippi M.C., Juedes E.A., Oldham J.E., Ling E., Togher L., Peng Y., Flavell R.A., von Herrath M.G. (2008) Transforming Growth Factor- β Suppresses the Activation of CD8+ T-Cells When Naïve but Promotes Their Survival and Function Once Antigen Experienced. A Two-Faced Impact on Autoimmunity. *Diabetes.* 2008 Oct; 57(10): 2684–2692
66. Li M.O., Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:99–146.
67. Goyrelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:46–53.
68. Chen, W., Jin, W., Hardegen, N., Lei, K., Li, L., Marinos N., McGrady G., Wahl, S. M. (2003). Conversion of Peripheral CD4+CD25–Naive T-cells to CD4+CD25+Regulatory T-cells by TGF- β Induction of Transcription FactorFoxp3. *The Journal of Experimental Medicine*, 198(12), 1875–1886.

69. Mempel T.R., Pittet M.J., Khazaie K., Weninger W., Weissleder R., von Boehmer H., von Andrian U.H. (2006) Regulatory T-cells reversibly suppress cytotoxic T-cell function independent of effector differentiation. *Immunity*. 2006;25:129–41.
70. Thomas D. A., Massagué, J. (2005). TGF- β directly targets cytotoxic T-cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell*, 8(5), 369–380.
71. Wan, Y. Y., & Flavell, R. A. (2007). “Yin–Yang” functions of transforming growth factor- β and T regulatory cells in immune regulation. *Immunological Reviews*, 220(1), 199–213.
72. Yang, L., Pang, Y., & Moses, H. L. (2010). TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends in Immunology*, 31(6), 220–227.
73. Häggström M, Richfield D (2014). "Diagram of the pathways of human steroidogenesis". *WikiJournal of Medicine*
74. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009 114 (6): 1326.
75. E. Gailly-Fabre et al. Pregnancy-associated hormones and fetal-maternal relations *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) S39-S50
76. Carlsen, S.M., Heimstad, R., 2011. Androgen levels are associated with blood pressure in pregnant women after term. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 91, 232–236.
77. Dzaja, A., Wehrle, R., Lancel, M., Pollmacher, T., 2009. Elevated oestradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. *Sleep* 32, 169–174.
647–653.
78. Gol, M., Altunyurt, S., Cimrin, D., Guclu, S., Bagci, M., Demir, N., 2004. Different maternal serum hCG levels in pregnant women with female and male fetuses: does fetal hypophyseal–adrenal–gonadal axis play a role? *J. Perinat. Med.* 32, 342–345.

79. Keelan, J.A., Mattes, E., Tan, H., Dinan, A., Newnham, J.P., Whitehouse, A.J., Jacoby, P., Hickey, M., 2012. Androgen concentrations in umbilical cord blood and their association with maternal, fetal and obstetric factors. *PLoS ONE* 7, e42827.
80. Laggiou, P., Laggiou, A., Samoli, E., Hsieh, C.C., Adami, H.O., Trichopoulos, D., 2006. Diet during pregnancy and levels of maternal pregnancy hormones in relation to the risk of breast cancer in the offspring. *Eur. J. Cancer Prev.* 15, 20–26.
81. Mucci, L.A., Laggiou, P., Tamimi, R.M., Hsieh, C.C., Adami, H.O., Trichopoulos, D., 2003. Pregnancy estriol, oestradiol, progesterone and prolactin in relation to birth weight and other birth size variables (United States). *Cancer Causes Control* 14, 311–318.
82. Nagata, C., Iwasa, S., Shiraki, M., Shimizu, H., 2006. Estrogen and alpha-fetoprotein levels in maternal and umbilical cord blood samples in relation to birth weight. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15, 1469–1472.
83. Nelson, S.M., Stewart, F., Fleming, R., Freeman, D.J., 2010. Longitudinal assessment of antiMullerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil. Steril.* 93, 1356–1358.
84. Sattar, N., Greer, I.A., Rumley, A., Stewart, G., Shepherd, J., Packard, C.J., Lowe, G.D., 1999. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb. Haemost.* 81, 71–75.
85. Serin, I.S., Kula, M., Basbug, M., Unluhizarci, K., Gucer, S., Tayyar, M., 2001. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 80, 1009–1013.
86. Smith, R., Smith, J.I., Shen, X., Engel, P.J., Bowman, M.E., McGrath, S.A., Bisits, A.M., McElduff, P., Giles, W.B., Smith, D.W., 2009. Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, oestradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 2066–2074.

87. Soldin, O.P., Guo, T., Weiderpass, E., Tractenberg, R.E., Hilakivi-Clarke, L., Soldin, S.J., 2005. Steroid hormone levels in pregnancy and 1 year postpartum using isotope dilution tandem mass spectrometry. *Fertil. Steril.* 84, 701–710.
88. Troisi, R., Potischman, N., Roberts, J.M., Ness, R., Crombleholme, W., Lykins, D., Siiteri, P., Hoover, R.N., 2003d. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int. J. Epidemiol.* 32, 455–460.
89. Thomas, H.V., Murphy, M.F., Key, T.J., Fentiman, I.S., Allen, D.S., Kinlen, L.J., 1998. Pregnancy and menstrual hormone levels in mothers of twins compared to mothers of singletons. *Ann. Hum. Biol.* 25, 69–75.
90. Troisi, R., Potischman, N., Roberts, J.M., Harger, G., Markovic, N., Cole, B., Lykins, D., Siiteri, P., Hoover, R.N., 2003c. Correlation of serum hormone concentrations in maternal and umbilical cord samples. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12, 452–456.
91. van de Beek, C., Thijssen, J.H., Cohen-Kettenis, P.T., van Goozen, S.H., Buitelaar, J.K., 2004. Relationships between sex hormones assessed in amniotic fluid, and maternal and umbilical cord serum: what is the best source of information to investigate the effects of fetal hormonal exposure? *Horm. Behav.* 46, 663–669.
92. McGlynn, K.A., Graubard, B.I., Nam, J.M., Stanczyk, F.Z., Longnecker, M.P., Klebanoff, M.A., 2005. Maternal hormone levels and risk of cryptorchism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14, 1732–1737.
93. Berg, F.D., Kuss, E., 1992. Serum concentration and urinary excretion of ‘classical’ estrogens, catecholestrogens and 2-methoxyestrogens in normal human pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 251, 17–27.

94. Taylor RN, Badell ML. The Endocrinology of Pregnancy. In: Gardner GD, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2011. p. 553-71.
95. Wang W, Li J, Ge Y, Li W, Shu Q, Guan H, et al. Cortisol induces aromatase expression in human placental syncytiotrophoblasts through the cAMP/Sp1 pathway. *Endocrinology* 2012;153(4):2012e22.
96. Mecnas CA, Giussani DA, Owiny JR, Jenkins SL, Wu WX, Honnebier BO, et al. Production of premature delivery in pregnant rhesus monkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996;2(4):443e8.
97. Nathanielsz PW, Jenkins SL, Tame JD, Winter JA, Guller S, Giussani DA. Local paracrine effects of estradiol are central to parturition in the rhesus monkey. *Nat Med* 1998;4(4):456e9.
98. Doganay M, Erdemoglu E, Avsar AF, Aksakal OS. Maternal serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate and labor induction in postterm pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):245e9.
99. Sun K, Ma R, Cui X, Campos B, Webster R, Brockman D, et al. Glucocorticoids induce cytosolic phospholipase A2 and prostaglandin H synthase type 2 but not microsomal prostaglandin E synthase (PGES) and cytosolic PGES expression in cultured primary human amnion cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5564e71.
100. Patel FA, Sun K, Challis JR. Local modulation by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase of glucocorticoid effects on the activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human chorion and placental trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):395e400.
101. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995;1(5):460e3.
102. Wang WS, Liu C, Li WJ, Zhu P, Li JN, Sun K. Involvement of CRH and hCG in the induction of aromatase by cortisol in human placental syncytiotrophoblasts. *Placenta* 2014;35(1):30e6.

103. Leanne Duthie και Rebecca M. Reynolds. Changes in the Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy and Postpartum: Influences on Maternal and Fetal Outcomes. *Neuroendocrinology* 2013;98:106–115
104. Ghizzoni L. et al. 1997. Corticotropin-releasing hormone (CRH) inhibits steroid biosynthesis by cultured human granulosa-lutein cells in a CRH and interleukin-1 receptor-mediated fashion. *Endocrinology* 138: 4806–4811.
105. Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 95-106.
106. Magiakou MA, Mastorakos G, Webster E, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 17 (816): 42-56.
107. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 1991; 37 (5): 667-72.
108. Lygnos MC, Pappa KI, Papadaki HA et al. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF- β 1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes. *In Vivo* 2006; 20 (1): 157-63
109. Yue CY, Zhang B, Ying CM. Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy. *PLoS One* 2015; 4 (10): e0128219.
110. Clark DA, Fernandes J, Banwatt D. Prevention of spontaneous abortion in the CBA x DBA/2 mouse model by intravaginal TGF-beta and local recruitment of CD4+8+ FOXP3+ cells. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Jun;59(6):525-34.
111. Singh M, Orazulike NC, Ashmore J. Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study. *Biomed Res Int* 2013; 318464.
112. Jean-Charles Guéry *Joint Bone Spine* 79 (2012) 560–562 Estrogens and inflammatory autoimmune diseases.

113. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015 Apr; 294(2):63-9.
114. Nakaya M, Tachibana H, Yamada K. Effect of estrogens on the interferon-gamma producing cell population of mouse splenocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006; 70:47–53
115. Hao S, Zhao J, Zhou J, Zhao S, Hu Y, Hou Y. Modulation of 17beta-estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7:1765–1775.
116. Rettew JA, Huet YM, Marriott I. Estrogens augment cell surface TLR4 expression on murine macrophages and regulate sepsis susceptibility in vivo. *Endocrinology.* 2009; 150:3877–3884.
117. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.* 2005; 11:411–423.
118. Paharkova-Vatchkova V, Maldonado R, Kovats S. Estrogen preferentially promotes the differentiation of CD11c+ CD11b(intermediate) dendritic cells from bone marrow precursors. *J Immunol.* 2004; 172:1426–1436
119. Bengtsson AK, Ryan EJ, Giordano D, Magaletti DM, Clark EA. 17beta-estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expression in human monocyte-derived dendritic cells. *Blood.* 2004; 104:1404–1410
120. Escribese MM, Kraus T, Rhee E, Fernandez-Sesma A, Lopez CB, Moran TM. Estrogen inhibits dendritic cell maturation to RNA viruses. *Blood.* 2008; 112:4574–4584.
121. Siracusa MC, Overstreet MG, Housseau F, Scott AL, Klein SL. 17{beta}-Estradiol Alters the Activity of Conventional and IFN-Producing Killer Dendritic Cells. *J Immunol.* 2008; 180:1423–1431.
122. Douin-Echinard V, Laffont S, Seillet C, et al. Estrogen receptor {alpha}, but not {beta}, is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *J*

Immunol 2008;180: 3661–9.

123. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007; 28:521–574

124. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, Afentoulis M, Vandembark AA, Ziegler SF, Offner H. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell compartment. *J Immunol.* 2004; 173:2227–2230.

125. Kallikourdis M, Betz AG. Periodic accumulation of regulatory T cells in the uterus: preparation for the implantation of a semi-allogeneic fetus? *PLoS ONE.* 2007; 2:e382.

126. Wang C, Dehghani B, Li Y, Kaler LJ, Vandembark AA, Offner H. Oestrogen modulates experimental autoimmune encephalomyelitis and interleukin-17 production via programmed death 1. *Immunology.* 2009; 126:329–335

127. Lu FX, Abel K, Ma Z, Rourke T, Lu D, Torten J, McChesney M, Miller CJ. The strength of B cell immunity in female rhesus macaques is controlled by CD8⁺ T cells under the influence of ovarian steroid hormones. *Clin Exp Immunol.* 2002; 128:10–20

128. Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:344-50.

129. Laskarin G, Tokmadzić VS, Strbo N, Bogović T, Szekeres-Bartho J, Randić L, et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:201-9.

130. Polanczyk M, Zamora A, Subramanian S, Matejuk A, Hess DL, Blankenhorn EP, Teuscher C, Vandembark AA, Offner H 2003 The protective effect of 17 β -estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor- α . *Am J Pathol* 163:1599 – 1605

131. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis Dionne P. Robinson and Sabra L. Kleina *Horm Behav.* 2012 August ; 62(3): 263–271

132. Chrousos G. Stress Hormones, Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines, and Autoimmunity *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 966: 290–303 (2002)

133. Shukla SK, Singh G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases.. *Microb Pathog*. 2018 Mar;116:279-288
134. Ekinçi EI, Chiu WL, Lu ZX et al. A longitudinal study of thyroid autoantibodies in pregnancy: the importance of test timing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82 (4): 604-10.
135. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J* 2016; 63 (2): 85177.
136. Bao Y, Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2014; 30 (10): 1016.
137. Power LL, Popplewell EJ, Holloway JA, Diaper ND, Warner JO, Jones CA Immunoregulatory molecules during pregnancy and at birth. *J Reprod Immunol* 2002; 56 (1-2): 19-28.
138. Olivieri A, De Angelis S, Vaccari V et al. Postpartum thyroiditis is associated with fluctuations in transforming growth factor- β 1 serum levels. *JCEM* 2003; J88: 1280-1284.
139. Wen FQ, Kohyama T, Sköld CM. Glucocorticoids modulate TGF-beta production by human fetal lung fibroblasts. *Inflammation* 2003; 27 (1): 9.
140. Liakos P, Lenz D, Bernhardt R, Feige JJ, Defaye G. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression. *J Endocrinol* 2003; 176 (1): 69.
141. Schaeffer C, Diab-Assef M, Plateroti M. Cytokine gene expression during postnatal small intestinal development: regulation by glucocorticoids. *Gut* 2000; 47 (2): 192.
142. Niemelä M, Kangastupa P, Niemelä O, Bloigu R, Juvonen T Acute Changes in Inflammatory Biomarker Levels in Recreational Runners Participating in a Marathon or Half-Marathon. *Sports Med Open* 2016; 2(1):21.
143. Rook AH, Kehrl JH, Wakefield LM. Effects of transforming growth factor β on the functions of natural killer cells: depressed cytolytic activity and blunting of interferon responsiveness. *J Immunol* 1986; 136:3916.

144. Lee GL, Ellingsworth LR, Gillis S, Wall R, Kincade PW. Transforming growth factors are potential regulators of B lymphopoiesis. *J Exp Med* 1987; 166:1290.
145. Czarniecki CW, Chiu HH, Wong GH, McCabe SM, Palladino MA. Transforming growth factor- β 1 modulates the expression of class II histocompatibility antigens on human cells. *J Immunol* 1988; 140:4217–4223.
146. Hah KB, Im YH, Lee C et al. Loss of TGF- β signalling contributes to autoimmune pancreatitis. *J Clin Invest* 2000; 105:1057.
147. Piccirillo CA, Chang Y, Prud'homme GJ. TGF- β 1 somatic gene therapy prevents autoimmune disease in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 1998; 161:3950 – 3956.
148. Santini F, Chiovato L, Ghirri P et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2):493-8.
149. Lazarus JH. Thyroid function during pregnancy. *Br Med Bul* 2011; 97:137-148.
150. Pedersen C, Leserman J, Garcia N, Stansbury M, Meltzer-Brody S, Johnson J. Late pregnancy thyroid-binding globulin predicts perinatal depression. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65:84-93.
151. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol* 2016; 230(1):R13-25

12. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού στην αρχή της εγκυμοσύνης.

Χαρακτηριστικό πληθυσμού	Mean value±SE
Ηλικία	33.2±2,4
Κάπνισμα	12% ¹
BMI (Kg/m ²)	24.5±1,1
Τόκος	Πρωτοτόκες
Φυλή	Καυκάσια

¹ Καμία γυναίκα δεν συνέχισε το κάπνισμα μετά το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ακολουθώντας τις οδηγίες του θεράποντος μαιευτήρα γυναικολόγου.

Πίνακας 2. Έλεγχος κανονικής κατανομής της κορτιζόλης χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test.

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VAR00001	.073	78	.200*	.971	78	.069

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 3. Μέσες συγκεντρώσεις \pm Τυπικό σφάλμα μέτρησης (standard of error) των T₄, FT₄, T₃, FT₃, rT₃, TSH, οιστραδιόλης, κορτιζόλης και TGFβ1 στην 24η και 36η εβδομάδα κύησης και στην 1η εβδομάδα λοχείας. Όλες οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή εκτός από τα anti-TPO και antiTg. Όλες οι μεταβλητές (εκτός anti TPO και anti Tg) που μετρήθηκαν στα τρία χρονικά σημεία της δειγματοληψίας της μελέτης (24^η εβδομάδα κύησης, 36^η εβδομάδα κύησης και 1^η εβδομάδα λοχείας) συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση διασποράς για έναν παράγοντα ANOVA (one-way ANOVA for repeated-measures). Μη παραμετρικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν (Kruskall Wallis one way analysis of variance) για τις ασύμμετρες μεταβλητές (anti TPO και anti Tg) αλλά και για όλες τις υπόλοιπες ως ανάλυση ευαισθησίας Τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν όσον αφορά τη στατιστική σημαντικότητα. Οι διάμεσες τιμές των συγκεντρώσεων των anti TPO και anti Tg με 25% και 75% τεταρτημόρια και 5%-95% εύρος στην 24η και 36η εβδομάδα κύησης και στην 1η εβδομάδα λοχείας. ¹ και ² υποδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά από την 24η και 36η εβδομάδα αντίστοιχα. P<0.05.

Ορμόνες και αντισώματα	24η εβδομάδα κύησης	24η εβδομάδα κύησης	1η εβδομάδα λοχείας
T ₄ (μg/dl)	11.87±0.26	11.59±0.33	9.45±0.65 ^{1,2}
			1: P=0.000 2: P=0.012
fT ₄ (pmol/l)	8.37±0.76	8.93±0.92	12.99±1.35 ^{1,2}
			1: P=0.000 2: P=0.009
T ₃ (ng/ml)	1.75±0.05	1.67±0.05	1.29±0.06 ^{1,2}
			1: P=0.000 2: P=0.000
fT ₃ (pmol/l)	4.93±0.24	5.10±0.23	4.95±0.20
rT ₃ (ng/ml)	0.35±0.01	0.38±0.01	0.30±0.02 ^{1,2}
			1: P=0.000 2: P=0.000
TSH (μU/ml)	1.33±0.10	1.55±0.16	1.08±0.15
Anti-TPO (UI/ml)			
Median L/U quartile) 25% 75%) [5%-95% percent]	10.00 (4.70-10.2) [1.3-15.0]	10.42 (5.02-11.6) [1.72-15.42]	12.473 (7.043-14.40) [3.4-18.40] ^{1,2}

			1: P=0.005 2: P=0.017
Anti-Tg (UI/ml)			
Median L/U quartile) 25% 75%) [5%-95% percent]	19.0 (17.44-21.53) [9.4-22.80]	18.90 (16.93-23.03) [12.34-25.74]	19.37 (17.87-22.48) [13.54-24.78]
E ₂ (pg/ml)	5376.12±257.86	8276.79±1034.72 ¹	516.73±318.61 ^{1,2}
		1: P=0.000	1: P=0.001 2: P=0.000
Cortisol (µg/dl)	16.94±0.73	22.88±1.37 ¹	13.44±1.15 ²
		1: P=0.001	2: P=0.000
TGFβ-1(ng/ml)	13.76±0.95	9.18±0.60 ¹	12.42±1.72 ²
		1: P=0.002	2: P=0.000

Πίνακας 4.

Covariate	Coefficient	SE	p-value
Intercept	14.005	1.604	0.000
TGF-β1	0.011	0.084	0.898
[time=Week 24]	2.682	1.404	0.064
[time=Week 36]	7.833	1.476	0.000
[time=Week 1pp]	-	-	-

Estimated residual covariance matrix

	Week 24	Week 26	Week 1pp
Week 24	31.528535	-2.154605	8.882385
Week 26	-2.154605	98.785825	40.310746
Week 1pp	8.882385	40.310746	68.700818

Διάγραμμα 1: A. Μέσες συγκεντρώσεις ± Τυπικό σφάλμα μέτρησης (standard of error, SE) των συγκεντρώσεων T4 και fT4 στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας. B. Μέσες συγκεντρώσεις ± Τυπικό σφάλμα μέτρησης των συγκεντρώσεων T3 και fT3 στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας. C. Μέσες συγκεντρώσεις ± Τυπικό σφάλμα μέτρησης των συγκεντρώσεων anti-TPO και anti-Tg στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η εβδομάδα λοχείας. D. Μέσες συγκεντρώσεις ± Τυπικό σφάλμα μέτρησης (standard of error, SE) των συγκεντρώσεων κορτιζόλης και TGF-β1 στην 24^η, 36^η εβδομάδα κύησης και στην 1^η

εβδομάδα λοχείας. ¹ και ² υποδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά από την 24η και 36η εβδομάδα αντίστοιχα. P<0.05.

