

ДИСФУНКЦИЯ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА И БРЕМЕННОСТ

Хормоните на щитовидната жлеза са от съществено значение за растежа, репродукцията и регулирането на енергийния метаболизъм. Хипотиреозидизмът и хипертиреозидизмът са често срещани състояния с потенциално опустошителни последици за здравето, които засягат всички популации по света. В България 18.9% от хората имат аутоимунно заболяване, свързано с щитовидната жлеза. 10.7% от населението е с нарушена функция на жлезата, като 6.2% имат хипофункция (намалена функция), а 4.5% хиперфункция (свръхпроизводство на хормони). По правило жените страдат два пъти по-често от тиреоидни заболявания от мъжете. Особено притеснително е, че безсимптомният хипертиреозидизъм се среща два пъти по-често в сравнение със случаите, когато са налице видими симптоми. Само 22% от болните с повишена функция и 35% от болните с намалена функция знаят, че са болни. Дисфункцията на щитовидната жлеза при жените, особено когато е недиагностицирана или лекувана неправилно, води до увеличен риск от спонтанен аборт и тежки последствия от страна на плода като малформации, преждевременно раждане, рестрикция на растежа, нисък коефициент на интелигентност и други.



**д-р Мажена Панова¹,
д-р Елена Фагел²**

¹Началник отделение "Патология на бременността", ПСАГБАЛ "Св. София"

²ПСАГБАЛ "Св. София"

Бременността оказва дълбоко влияние върху щитовидната жлеза и нейната функция. По време на бременността производството на хормони от щитовидната жлеза, тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), се увеличава с почти 50% във връзка с отделно увеличение от 50% на дневната нужда от йод. Тези физиологични промени се случват безпроблемно при здрави жени, но дисфункция на щитовидната жлеза може да възникне при много бременни жени поради патологични процеси. Няколко изследвания съобщават, че най-малко 2-3% от здравите, небременни жени в гетеродна възраст имат повишен серумен ТSH. Разпространението може да е по-високо в области с йодна недостатъчност. Следователно, не е изненадващо, че тиреоидните

автоантитела могат да бъдат открити при приблизително 30-60% от бременните жени с повишена концентрация на ТSH.

Функцията на щитовидната жлеза трябва да се оценява често по време на гестационния период. Въпреки това точната оценка на функцията на щитовидната жлеза на майката (и плода) по време на бременност остава трудна и интерпретацията на лабораторните изследвания се различава от небременната пациентка. Плацентарният човешки хорион гонадотропин (hCG) стимулира секрецията на тиреоиден хормон, като често намалява концентрациите на майчиния тиротропин (ТSH) особено в ранна бременност. Такива преходно потиснати концентрации на ТSH при майката често се наблюдават и се считат за безопасни.

Освен това го 18% от всички бременни жени са положителни за антитела срещу тиреоидна пероксидаза (ТРОАб) или антитяло на тиреоглобулин (ТgАб).

Хипотиреозидизъм и бременност

Първичният явен хипотиреозидизъм при майката обикновено се дефинира като наличие на повишен ТSH и намалена серумна концентрация на FT4 по време на бременност, като и двете концентрации са извън (специфичните за триместъра) референтни диапазони. В много редки случаи е важно да се изключат други причини за аномална функция на щитовидната жлеза.

В насоките на Американската щито-

Ключови думи:

болка в гърба, анализ на движения, двигателни нарушения

видна асоциация от 2011 г. горната референтна граница за серумната концентрация на TSH по време на бременност е определена като 2.5 mU/L през първия триместър и 3.0 mU/L през втория и третия триместър.

Постоянно е доказано, че явният хипотиреоидизъм на майката е свързан с повишен риск от неблагоприятни усложнения при бременност, както и вредни ефекти върху неврокогнитивното развитие на плода. Специфичните неблагоприятни резултати, свързани с явния хипотиреоидизъм на майката, включват повишен риск от преждевременно раждане, ниско тегло при раждане, загуба на бременност и по-нисък IQ на потомството. *Абалович и др.* показват, че жените с явен хипотиреоидизъм носят приблизително 60% риск от загуба на плода при липса на адекватно лечение. Отделно *Leung et al.* демонстрира 22% риск от гестационна хипертония при бременни жени с явен хипотиреоидизъм на майката. И накрая *Allan et al.* по подобен начин описват повишен риск от смърт на плода сред бременни жени с явно заболяване. Заедно тези данни демонстрират ясна връзка между явния хипотиреоидизъм на майката и риска за единицата майка-фетус.

Препоръчителното лечение на майчиния хипотиреоидизъм е перорален левотироксин (LT4). Други препарати за щитовидна жлеза (като T3) не се препоръчват по време на бременност.

Субклиничен хипотиреоидизъм, еутиреоидизъм и ТРОАб

Много проучвания показват повишен

риск от усложнения по време на бременност, свързани със средно увеличен майчин TSH (TSH >2.5 mU/L) специално при ТРОАб позитивни жени.

Две проучвания предполагат намаляване на загубата на бременност, когато ТРОАб позитивни жени се лекуват с LT4, дори когато са биохимично еутиреоидни. Поради това изглежда разумно да се препоръча или обмисли лечение с LT4 за специфични подгрупи бременни жени със субклиничен хипотиреоидизъм.

Тази препоръка също така налага всички бременни жени с повишена концентрация на TSH да бъдат оценени за статус на ТРОАб. Също така се взема предвид много ниският риск, присъщ на започване на лечение с ниски дози LT4. Доза от само 50 µg/d обикновено е необходима за ефективно лечение на жени със субклиничен хипотиреоидизъм.

През 1994 г. *Glianoer et al.* са извършили проспективно проучване на 87 ТРОАб позитивни еутиреоидни жени, оценени преди и по време на ранна бременност. 20% от жените в проучването са развили TSH >4 mU/L по време на бременност въпреки нормален TSH и без изискване за LT4 пренатално. Това се е случило въпреки очакваното намаляване на титрите на ТРОАб по време на бременност. *Negro et al.* показва подобни резултати. Авторите установяват, че при ТРОАб-позитивни еутиреоидни жени нивата на TSH се повишават прогресивно с напредването на бременността, от средно 1.7 mU/L (12^{-та} седмица) до 3.5 mU/L (термин), като 19% от жените имат наднормена концентрация на TSH при раждането. Тези открития потвърждават, че повишената нужда от хормони на щитовидната жлеза се появява по време на бременност. При жени,

които са положителни за ТРОАб, може да се появи както явен, така и субклиничен хипотиреоидизъм поради липса на способност на щитовидната жлеза да увеличава производството, когато е необходимо по време на бременност.

Тиреотоксикоза по време на бременност

Тиреотоксикозата е клиничен синдром на хиперметаболизъм и хиперактивност, който възниква, когато човек е изложен на свръхфизиологични количества тиреоидни хормони. Най-честата причина за тиреотоксикоза е хиперфункцията на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм), а най-честата причина за хипертиреоидизъм при жени в детородна възраст е аутоимунният GD (Базегова болест, Graves disease), възникващ преди бременността при 0.4-1.0% от жените и при приблизително 0.2% по време на бременност.

По-честа от GD, като причина за хипертиреоксинемия от функционални тестове на щитовидната жлеза, е „гестационната преходна тиреотоксикоза“, която е ограничена до първата половина на бременността. Това състояние, характеризиращо се с повишен FT4 и потиснат серумен TSH, се диагностицира при около 1-3% от бременностите. Тази честота зависи от географския район и е вторична по отношение на повишените нива на hCG. Често се свързва с hyperemesis gravidarum, дефинирана като тежко гадене и повръщане в ранна бременност, с повече от 5% загуба на тегло, дехидратация и кетонурия. Hyperemesis gravidarum се среща при 3-10 на 1000 бременности.

Други състояния, свързани с hCG-индуцирана тиреотоксикоза, включват многоплодна бременност, хидатидиформна мола и хориокарцином. Повечето случаи се представят с изразено повишаване на серумния hCG. Мутация на TSH рецептор, водеща до функционална свръхчувствителност към hCG, също е призната за рядка причина за свързан с бременност хипертиреозидизъм.

Диагностицирането на причината за заболяването е от съществено значение при всеки пациент с тиреотоксикоза. В началото на бременността диференциалната диагноза в повечето случаи е между хипертиреозидизъм на Graves и гестационна преходна тиреотоксикоза. И в двете ситуации общите клинични прояви включват сърцебиене, тревожност, тремор и топлинна непоносимост. Внимателната анамнеза и физикален преглед са от първостепенно значение за установяване на етиологията. Констатациите за липса на преходна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза, липса на стигмати на GD (гуша, орбитопатия), самоограничаващо се леко разстройство и симптоми на повръщане благоприятстват диагнозата на гестационна преходна тиреотоксикоза.

Ако има съмнения за други причини за тиреотоксикоза, е показано измерване на TRAb. Ако това е отрицателно или въз основа на клиничен преглед се подозира възли на щитовидната жлеза, трябва да се направи ултразвук на щитовидната жлеза. Серумният hCG е средно по-висок при гестационна преходна тиреотоксикоза, отколкото при пациенти с GD, но припокриването е значително и клиничната полезност на такава измерване е ограничена. Нито

едно проучване не е демонстрирало полезност на ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза за разграничаване между гестационна преходна тиреотоксикоза и GD. При наличие на нодуларна гуша, определянето на серумния TT3 е полезно за оценка на възможността за синдром на „Т3 токсикоза“. Определянето на TT3 може също да бъде от полза при диагностициране на Т3 тиреотоксикоза, причинена от GD. Като цяло, серумният Т3 има тенденция да бъде непропорционално повишен повече от Т4 в случаите на тиреотоксикоза, причинена от директна хиперактивност на щитовидната жлеза. За сравнение, Т4 има тенденция да бъде непропорционално повишен над Т3, когато тиреотоксикозата е причинена от деструктивни процеси като тиреозит.

Лечението на жени с гестационна преходна тиреотоксикоза зависи от тежестта на симптомите. При жени с hyperemesis gravidarum обичайното лечение е овладяване на повръщането и лечение на дехидратация с интравенозни течности. Антитиреозидните лекарства (ATD) не са показани, тъй като серумният Т4 се връща към нормалното си до 14-18 гестационна седмица и употребата на ATD в ранна бременност увеличава риска от вродени дефекти. Важно е, че акушерският резултат не се е подобрил в изолирани случаи, при които гестационна преходна тиреотоксикоза е била лекувана с ATDs. В ситуации, при които е показана симптоматична терапия, малки количества β-блокери, дадени за ограничен период от време, могат да бъдат полезни и трябва да се извърши внимателно проследяване с повторно изследване за причината за заболяването.

Планирането на терапията във връзка с възможна бъдеща бременност трябва да се обсъди с всички жени в хетерогенна възраст, които развиват тиреотоксикоза. Бременността трябва да се отложи до достигане на стабилно еутиреоидно състояние.

На пациент с хипертиреозид, който желае бъдеща бременност, може да бъде предложена аблативна терапия с помощта на ¹³¹I, операция на щитовидната жлеза или медицинска терапия. Всяка терапевтична опция носи предимства и недостатъци.

Аблативна терапия

Ако пациентката избере аблативна терапия с радиоактивен йод преди бременността, трябва да бъдат предоставени следните препоръки. Първо, нивата на TRAb са склонни да се повишават след терапия със ¹³¹I и могат да останат повишени в продължение на много месеци след терапията със ¹³¹I. Следователно пациентите с високи нива на TRAb или тежък хипертиреозидизъм могат да предпочетат обмислянето на други терапевтични възможности, като хирургия. Второ, подгрупа от млади пациенти с тежка GD може да не преминат към стабилно еутиреоидно състояние през първата година след терапията със ¹³¹I. Трето, ако се планира терапия със ¹³¹I, трябва да се направи тест за бременност 48 часа преди аблацията на ¹³¹I, за да се потвърди липсата на неочаквана бременност. Четвърто, зачеването трябва да се отложи с 6 месеца и до достигане на стабилно еутиреоидно състояние след аблацията и започване на заместителна терапия с LT4.

Антитиреоидни лекарства

Ако пациентът избере терапия с АТД, трябва да се дадат следните препоръки. Първо, трябва да се преизгледа повишеният риск от врождени дефекти, свързани както с употребата на РТУ (пропилтиоурацил), така и с ММІ (метимазол) по време на ранна бременност. Второ, ако е възможно, АТД трябва да се избягват през първия триместър на бременността, но когато е необходимо, РТУ обикновено се предпочита. Трето, може да се обмисли прекратяване на РТУ след първия триместър и преминаване към ММІ, за да се намали рискът от чернодробна недостатъчност при майката.

Лошият контрол на тиреотоксикозата се свързва със загуба на бременност, предизвикана от хипертония, недоносеност, ниско тегло при раждане, ограничение на вътребутробния растеж, мъртво раждане, тиреоидна буря и застойна сърдечна недостатъчност при майката.

Тионамидни АТДs (ММІ, carbimazole [СМ] и РТУ) са в основата на лечението на хипертиреоидизъм по време на бременност. Те намаляват йодната организация и свързването на монойодтирозин и диiodтирозин, като по този начин инхибират синтеза на хормони на щитовидната жлеза. Тъй като блокировката не е абсолютна и щитовидната жлеза съдържа депо от тиреоиден хормон, свързан с Т_g, нормализирането на тестовете за функция на щитовидната жлеза става постепенно в продължение на седмици. Началната доза на АТД зависи от тежестта на симптомите и степента на хипертиреоксинемия.

Важно е, че страничните ефекти се

появяват при 3-5% от пациентите, приемащи тионамидни лекарства, повечето от които са алергични реакции като кожен обрив, докато тежките странични ефекти на агранулоцитоза (0.15%) и чернодробна недостатъчност (<0.1%) са редки. Повечето нежелани реакции се развиват през първите месеци, след започване или повторно започване на терапията. През 2010 г. Администрацията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) обърна внимание на риска от хепатотоксичност при пациенти, изложени на РТУ, тъй като беше установено, че РТУ е трети в списъка на лекарствата, водещи до чернодробна трансплантация в Съединените щати. Препоръчва се ограничаване на употребата на РТУ до първия триместър на бременността.

Въпреки това най-големият риск около употребата на АТД по време на бременност е свързан с техните потенциални тератогенни ефекти. Още през 1972 г. излагането на ММІ е било свързано с аплазия на кожата. Впоследствие няколко други типа врождени малформации са свързани с употребата на ММІ. Описан е „синдром на метимазолова/карбимазолова ембриопатия“, който също включва дисморфичен фацис. Освен аплазия кутис, дефектите със статистически значима връзка с използването на ММІ, включват хоанална или езофагеална атрезия; различни видове дефекти на коремната стена, включително умбиликоцеле; и дефекти на очите, пикочната система и вентрикуларната преграда. Последните проучвания показват, че тези усложнения са по-чести, отколкото се смяташе преди, и засягат 2-4% от децата, които са били изложени на ММІ в ранна бременност, особено по време на гестационна седмица 6-10.

Преди това РТУ се считаше за безопасно лекарство за употреба по време на бременност. Наскоро обаче датско проучване разкри, че 2-3% от децата, изложени на РТУ, развиват врождени дефекти, свързани с тази терапия. Дефектите са предимно кисти на лицето и шията и аномалии на пикочните пътища (при мъжете). Свързаните с РТУ врождени дефекти изглеждат по-малко тежки от свързаните с ММІ врождени дефекти, но се срещат с подобна честота.

Много пациенти, получаващи АТД терапия за GD, постепенно навлизат в ремисия на аутоимунната аномалия, когато се направи еутиреоидна. Въпреки че приблизително половината от пациентите в крайна сметка изпитват рецидив на хипертиреоидизъм, когато антитиреоидното лекарство се оттегли след 1-2 години терапия, само малка част от пациентите, които са станали TRAb отрицателни по време на терапията, ще станат хипертиреоидни през първите месеци. В подкрепа на това, в проспективно норвежко проучване на 218 пациенти с GD, лекувани с АТД в продължение на 12 месеца, само 5% от TRAb отрицателните пациенти ставаха хипертиреоидни в рамките на 8 седмици след отнемане на АТД.

По този начин, един вариант, когато се диагностицира бременност при жена, получаваща АТД терапия за GD и която, въз основа на клинични и биохимични находки изглежда, че е в ремисия, е да се оттегли лечението за АТД и да се извърши повторно изследване на функцията на щитовидната жлеза през първия триместър на бременността. Ако е необходима терапия с АТД през първия триместър, РТУ се предпочита пред ММІ. Прекратяването на

лечението трябва да се препоръча в началото на бременността, преди основните тератогенни периоди (гестационна седмица 6–10).

Рискът от бърз рецидив на хипертиреозидизъм след спиране на лекарството в ранна бременност варира при различните пациенти. Рискът е висок при пациенти, лекувани за кратък период от време (<6 месеца), които имат потиснат или нисък серумен TSH по време на медикаментозна бременност, които се нуждаят от >5-10 mg MMI на ден, за да останат еутиреоидни, които са с активна орбитопатия или голяма гуша, както и тези, които имат високи нива на TRAb. Тъй като тази оценка се основава на клинична преценка, не може да се използва специфичен един параметър за определяне на риска. Въпреки това, ако рискът се счита за висок, лекарството не трябва да се отменя и PTU трябва да се прилага като лекарство по избор.

MMI, PTU и SM, както и повечето майчини щитовидни хормони, преминават свободно през плацентата и следователно ATD терапията за майчин хипертиреозидизъм също модулира функцията на щитовидната жлеза на плода. Важно е, че всички ATD са по-мощни при плода, отколкото при майката. По този начин, когато майката е направена еутиреоидна, плодът често е прекомерно третиран. Следователно, за да се избегне вредно въздействие върху плода, целта на лечението е да се поддържат стойностите на TT4/FT4 при майката на или малко над специфичната за бременността горна граница на нормата.

В условията на хипертиреозидизъм по време на бременност, майчините TT4/FT4 и TSH (и в случаи на тежък хи-

пертиреозидизъм, също и серумният T3) трябва да се измерват приблизително на всеки 2-4 седмици след започване на терапията и на всеки 4-6 седмици след постигане на целта. Прекомерното лечение трябва да се избягва поради възможността за предизвикване на фетална гуша и/или фетален хипотиреоидизъм.

Прекратяването на цялата терапия с ATD е осъществимо при 20-30% от пациентите в последния триместър на бременността. Серумният TSH на майката в референтния диапазон е знак, че дозата на ATD трябва да бъде намалена, за да се избегне прекомерно лечение на плода.

Феталните рискове при жени с предизвикан или настоящ хипертиреозидизъм на Грейвс включват

- фетален хипертиреозидизъм;
- неонатален хипертиреозидизъм;
- фетален хипотиреоидизъм;
- неонатален хипотиреоидизъм;
- централен хипотиреоидизъм.

Горните потенциални усложнения зависят от няколко фактора:

- лошият контрол на хипертиреозидизма през цялата бременност може да предизвика преходен централен хипотиреоидизъм,
- прекомерните количества ATD могат да бъдат отговорни за фетален и неонатален хипотиреоидизъм, дори ако майката е биохимично еутиреоидна и
- високите нива на тиреоид-стимулиращи антитела през втората половина на бременността могат да предизвикат фетален и неонатален хипертиреозидизъм.

TRAb е измерим при около 95% от пациентите с активен хипертире-

озидизъм на Грейвс и нивата могат да останат високи след аблационна терапия, дори повече след лечение с радиоiod, отколкото хирургично отстраняване.

Показанията за назначаване на TRAb тест при бременни жени с GD включват:

- майки с нелекуван или лекуван с ATD хипертиреозидизъм по време на бременност,
- предишна анамнеза за GD с предишно лечение с радиоiod или тотална тиреоидектомия,
- предишна анамнеза за раждане на бебе с хипертиреозидизъм, или
- известна анамнеза за тиреоидектомия за лечение на хипертиреозидизъм по време на бременност.

Честотата на фетален и неонатален хипертиреозидизъм е между 1 и 5% при всички жени с активен или минала анамнеза за хипертиреозидизъм на GD и е свързана с повишена фетална/неонатална заболяемост и смъртност, ако не се разпознае и не се лекува.

Определянето на серумния TRAb в ранна бременност е полезно за откриване на рискови бременности. Стойност >5 IU/L или три пъти горната граница на нормата при майка, която преди това е получавала аблативна терапия за GD, е индикация за установяване на внимателно проследяване на плода в екип със специалист по майчино-фетална медицина. Многократно са публикувани случаи на пренебрегван изолиран фетален хипертиреозидизъм, водещ до загуба на плода при такива жени.

Определянето на серумния TRAb в късна бременност при майка, която все още се нуждае от терапия с ATD, за да остане еутиреоидна, е

полезно за откриване на риска от неонатален хипертиреозидизъм.

Наблюдението на плода трябва да се извършва при жени, които имат неконтролиран хипертиреозидизъм през втората половина на бременността, както и при жени с високи нива на TRAb, открити по всяко време на бременността (повече от 3 пъти горната граница на нормата). Препоръчва се консултация с опитен акушер или специалист по майчино-фетална медицина. Признаците на потенциален фетален хипертиреозидизъм, които могат да бъдат открити чрез ултразвук, включват фетална тахикардия (сърдечна честота >170 удара в минута, персистираща за повече от 10 минути), вътрематочно ограничение на растежа, наличие на фетална гуша (най-ранният сонографски признак на дисфункция на щитовидната жлеза на плода), ускорено съзряване на костите, признаци на застойна сърдечна недостатъчност и хидропс на плода. ■

книгопис:

1. <https://www.thyroid.org/thyroid-disease-pregnancy/>
2. https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/hyperthyroidism_pregnancy_brochure.pdf
3. Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus, Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet, Scott Sullivan, Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
4. CaseyB. Effect of treatment of maternal subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia on IQ in offspring. [Abstract]. Available at: [www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)01319-8/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)01319-8/pdf) (accessed February 9, 2017).
5. Casey, Brian M. MD; Dashe, Jodi S. MD; Wells, C Edward MD; McIntire, Donald D. PhD; Leveno, Kenneth J. MD; Cunningham, F Gary MD Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy. Outcomes, Obstetrics & Gynecology: February 2006 – Volume 107 – Issue 2 Part 1 – p 337-341
6. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy. Expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). Jonathan P Bestwick, RhysJohn, AldoMaina, VarvaraGuaraldo, MohammedLoomun, Nicholas J.Walid, John H.Lazarus.
7. Roberto Negro, Gianni Formoso, Tiziana Mangleri, Antonio Pezzarossa, Davide Dazzi, Haslinda Hassan. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 91, Issue 7, 1 July 2006, Pages 2587–2591.
8. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. Arie Berghout and Wilmar Wiersinga.
9. Gielka-Czernel, M. Thyrotoxicosis and pregnancy. Thyroid Res 6, A18 (2013).
10. The incidence of Gestational Hyperthyroidism and Postpartum Thyroiditis in Treated Patients with Graves' Disease: Tetsuya Tagami, Hanae Hagiwara, Takashi Kimura, Takeshi Usui, Akira Shimatsu, and Mitsuhide Naruse.
11. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. FereidounAziziMD.
12. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease.
13. Kathryn A.SkuzajMDIrene N.SillsMDMarkStenePHDRobertRapaportMD.
14. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. – Meta Phoojaroencharachai, Sutin Sriussadaporn, Thavatchai Peerapadit, Sathit Yamsaseng, Wannee Nityarakit, Vira Boonmatthai, Apichati Wichayanai.
15. Taylor, Peter & Albrecht, Diana & Schoiz, Anna & Guillermez-Buey, Gala & Lazarus, John & Dayan, Colin & Okosieme, Onyebuchi, (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature Reviews Endocrinology, 14, 10.1038/nrendo.2018.18.
16. Проф. д-р Ана-Мария Борисова: Над 640 000 българи са с болна щитовидна жлеза - Българско дружество по ендокринология, Университетската специализирана болница за активно лечение по ендокринология „Акад. Иван Пачев“ и Сдружение на засенатите от заболявания на щитовидната жлеза (ВИОМ).