

# Monitorizarea funcției tiroidiene în sarcină

## Monitoring of thyroid function in pregnancy

Roxana Bohilțea<sup>1,2</sup>,  
Robert Boțea<sup>2</sup>,  
Octavian Munteanu<sup>1,2</sup>,  
Claudia Ciocoiu<sup>2</sup>,  
Oana Bodean<sup>2</sup>,  
Diana Voicu<sup>2</sup>,  
Monica Cirstoiu<sup>1,2</sup>,  
Simona Vlădăreanu<sup>1,3</sup>

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București  
2. Spitalul Universitar de Urgență București  
3. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgență „Elias” București

Correspondență:  
Roxana Bohilțea  
e-mail: r.bohiltea@yahoo.com

### Abstract

The thyroid gland pathology during pregnancy is one of the most common disease which involves serious complications upon the pregnant women's body and fetus. Thyroid hormones play a critical role in fetal development. During pregnancy, increased levels of thyroid hormone synthesis are required to meet fetal needs. Nowadays, in our country there are no clinical guides about monitoring of thyroid function in pregnancy, so in consequence we will discuss about the clinical involvement of thyroid pathology, which includes hyperthyroidism, hypothyroidism, nodules (benign or malignant) and autoimmune pathology. At the same time, we will discuss about the consequences of high-levels of hCG on thyroid hormones and the comparison between a pregnant healthy woman and another one with thyroid pathology will be revealed. In this article we will explain the physiology and physiopathology of thyroid gland during pregnancy and we will also discuss about the clinical manifestations that appear on pregnant women. We will present normal and pathological values of thyroid hormones and their specific reference ranges. The effects of thyroid pathology on fetus growth, which also includes fetus malformations that may appear, represent another interesting fact that will be debated in this article. In the end of the article it will be presented the screening importance in thyroid pathology starting with the first trimester of pregnancy and the importance of immediate initiation of specific drugs administration.

**Keywords:** thyroid pathology, pregnancy, thyroid screening

### Rezumat

Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale sarcinii, cu repercusiuni deopotrivă maternel și fetale. Hormonii tiroidieni au un rol critic în dezvoltarea fetală, motiv pentru care sinteza hormonilor tiroidieni este crescută pe parcursul sarcinii, în scopul satisfacerii nevoilor fetale. Dat fiind faptul că ghidurile naționale actuale nu cuprind monitorizarea funcției tiroidiene în sarcină, considerăm oportună revizuirea actualizată a patologiei tiroidiene, incluzând hipotiroidismul și hipertiroidismul, nodulii tiroidieni (benigni și maligni) și boala autoimună. Un interes special merită a fi acordat consecințelor nivelurilor înalte ale hCG asupra funcției tiroidiene, comparând evoluția sarcinii în absența și în prezența patologiei tiroidiene. Ne propunem reanalizarea fiziologiei și fiziopatologiei glandei tiroide în sarcină, precum și manifestările clinice ale bolii tiroidiene pe fondul sarcinii. De asemenea, prezentăm valorile normale și patologice ale hormonilor tiroidieni, specifice sarcinii. Efectele patologiei tiroidiene asupra creșterii și dezvoltării fetale, incluzând aspectele disruptive, reprezintă un alt aspect interesant de discuție. În final, articolul subliniază importanța screening-ului tiroidian efectuat în primul trimestru de sarcină și a inițierii imediate a tratamentului specific.

**Cuvinte-cheie:** patologie tiroidiană, sarcină, screening tiroidian

## Fiziologia funcției tiroidiene maternel și fetale

Hormonii tiroidieni sunt factorii determinanți esențiali implicați în dezvoltarea creierului, dezvoltarea somatică la sugari și totodată în desfășurarea activității metabolice la adulți. Pentru a le menține disponibilitatea permanentă, ei sunt captați în depozite mari în circulație și în glanda tiroidă; în plus, biosinteza hormonilor tiroidieni și secreția lor fiind menținute în limite înguste, printr-un mecanism de reglare foarte sensibil, la minime modificări ale concentrației hormonale în circulația sanguină.

Există doi hormoni tiroidieni biologic activi: Tiroxina (T4) și Triiodotironina (T3); T4 este produs exclusiv de glanda tiroidă, în timp ce T3 este un produs al tiroidei, dar și al multor altor țesuturi, fiind obținut prin eliminarea iodului din T4. Glanda tiroidă conține cantități mari de T4 și T3 încorporate în tireoglobulină, proteină

în cadrul căreia hormonii tiroidieni sunt sintetizați și stocați, ceea ce le asigură o biodisponibilitate rapidă.

Există o serie de aspecte importante care trebuie luate în considerare atunci când intră în discuție o afectare tiroidiană în timpul sarcinii sau atunci când femeile cu afectare tiroidiană tratată în antecedente rămân însărcinate.

Datorită schimbărilor fiziologiei tiroidei induse de sarcină, reflectate în modificările valorilor hormonale de laborator, ghidurile Asociației Americane a Tiroidei (ATA) pentru diagnosticarea și gestionarea bolii tiroidiene în timpul sarcinii și post-partum recomandă folosirea unor intervale de referință trimestriale specifice pentru TSH și intervalele de referință trimestriale specifice pentru free T4<sup>(1)</sup>.

Nevoile metabolice crescute în timpul unei sarcini normale induc schimbări majore care constau într-o

creștere a concentrației serice a globulinei de legare a tiroxinei (TBG) și stimularea receptorului de tireotropină (TSH) de către gonadotropina corionică umană (hCG). În timpul sarcinii, concentrațiile serice ale TBG cresc de aproximativ două ori sub stimulul estrogenic al producției; pentru a menține în limite normale concentrația hormonilor tiroidieni liberi în timpul acestei perioade, nivelul de sinteză al T3 și T4 trebuie să crească. Concentrațiile totale T4 și T3 cresc în prima jumătate a sarcinii, stabilizându-se la aproximativ 20 de săptămâni de gestație, moment în care se ajunge la o nouă stare de echilibru și rata de producție totală a hormonilor tiroidieni revine la valorile anterioare sarcinii. Prin urmare, nivelul de TBG ridicat duce la o creștere a concentrațiilor serice totale atât de T4, cât și de T3<sup>(2)</sup>.

hCG face parte, alături de TSH, din familia hormonilor glicoproteici, având o subunitate  $\alpha$  comună și o subunitate  $\beta$  specifică, dar considerabil asemănătoare TSH-ului, ceea ce conferă acestui hormon ușoară activitate de stimulare tiroidiană. Concentrațiile serice ale hCG încep să crească imediat după fertilizare și ating maximum la 10-12 săptămâni de gestație, când concentrațiile serice totale ale T3 și T4 cresc și ele; concentrațiile serice ale hormonilor liberi tiroidieni înregistrează o creștere ușoară, rămânând de obicei în limite normale, iar TSH-ul scade corespunzător, pentru 10-20% dintre femeile însărcinate, concentrațiile serice fiind tranzitor scăzute sau nedetectabile. Acest hipertiroidism temporar, adesea subclinic, trebuie să fie considerat fiziologic, cu atât mai mult, cu cât scăderea ulterioară a hCG-ului pe parcursul sarcinii este urmată de normalizarea funcției tiroidiene.

O serie de studii populaționale susțin limita inferioară a intervalului de referință pentru TSH la femeile gravide sănătoase în timpul primului trimestru de sarcină între 0,03 și 0,1 mU/L. Într-unul dintre cele mai mari studii, incluzând peste 13.000 de femei gravide, intervalul de referință (2,5 - percentila 97,5) pentru TSH în primul trimestru a fost de 0,08 la 2,99 mU/L<sup>(3)</sup>. Astfel, în cazul în care laboratorul nu prevede intervale de referință trimestriale specifice pentru TSH (mU/L), pot fi utilizate următoarele intervale de referință:

- primul trimestru: 0,1 până la 2,5 mU/L;
- al doilea trimestru: 0,2-3,0 mU/L;
- al treilea trimestru: 0,3-3,0 mU/L.

T4 liber dozat prin tehnici uzuale de laborator nu este un parametru sigur, fiind necesară aplicarea metodelor și intervalelor de referință trimestru-specifice<sup>(3)</sup>. În lipsa acestora, dozarea T4 total este o modalitate mai eficientă de monitorizare a funcției tiroidiene în sarcină.

În ceea ce privește necesarul de iod, acesta este crescut la femeile gravide datorită creșterii producției materne de T4 necesar menținerii statusului eutiroidian și creșterii clearance-ului renal de iod<sup>(3)</sup>. Deficitul sever de iod în timpul sarcinii are ca rezultat o reducere a producției materne de tiroxină, o reducere consecutivă a transferului placentar al tiroxinei și, în consecință, afectarea dezvoltării neurologice fetale<sup>(4)</sup>. Pe de altă

parte, consumul excesiv de iod poate determina hipotiroidism fetal și gușă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă din anul 2007 administrarea a 250 mcg de iod pe zi în timpul sarcinii și alăptării. Institutul american de medicină recomandă un aport zilnic de iod de 220 mcg în timpul sarcinii și de 290 mcg în timpul alăptării. Asigurarea aportului de iod în Statele Unite ale Americii se face prin includerea a 150 mcg de iod în majoritatea suplimentelor prenatale recomandate și în perioada de lactație<sup>(5)</sup>. Dată fiind concentrația acestui element în sol, în România, aportul de iod din alimentație este insuficient, 64% din populația țării prezentând, conform raportului OMS/2004, deficit moderat de iod; prevenția deficitului de iod prin iodarea universală a sării a fost legiferată prin HG 568/2002, modificată prin HG 1904/2006, care prevede fortificarea cu 30 mg iod/kg sare, utilizată obligatoriu în fabricarea pâinii și a produselor de panificație și opțional în hrana animalelor și în industria alimentară. Deficitul de iod în sarcină este diagnosticat prin concentrația iodului urinar sub 150 mcg/L.

Pe parcursul săptămânilor 10-12 de gestație apare tireotropina fetală, iar tiroida fătului devine capabilă să concentreze iodul și să sintetizeze iodotironine în concentrații mici până în săptămâna a 20-a, pentru ca ulterior secreția tiroidiană să crească gradual; la termen, concentrația de TSH fetal este crescută, în timp ce hormonii tiroidieni sunt semnificativ scăzuți, pentru ca la 48 de ore după naștere TSH-ul să scadă de la 50-80 mU/L la 10-15 mU/L, concordant cu creșterea hormonilor tiroidieni la valori ușor mai mari față de cele ale vârstei adulte. Proporția de hormoni tiroidieni care traversează placenta pare a fi semnificativă, dat fiind faptul că absența congenitală a tiroidei se asociază cu concentrații fetale ale hormonilor tiroidieni de 20-50% din valorile fetale normale; atât TRH, TSH, cât și anticorpii antireceptor TSH traversează placenta, marcând statusul tiroidian fetal.

## Hipertiroidismul în sarcină

Hipertiroidismul, caracterizat prin supresia tireotropinei și creșterea tiroxinei libere și/sau a triiodotironinei, este relativ mai puțin frecvent în timpul sarcinii, având o incidență de 0,1-0,4% dintre sarcini<sup>(5)</sup>.

Deși hipertiroidismul de orice cauză poate complica sarcina, boala Graves și hipertiroidismul hCG-mediat reprezintă cele mai frecvente cauze. Boala Graves, de obicei, devine mai puțin severă în timpul etapelor tardive ale sarcinii datorită unei scăderi a concentrației de anticorpi îndreptați împotriva receptorului pentru TSH sau, mai rar, datorită unei schimbări în activitatea anticorpilor de la stimulare la blocare<sup>(4)</sup>. Hipertiroidismul hCG-mediat poate apărea tranzitoriu în prima jumătate a gestației și este de obicei mai sever decât boala Graves<sup>(6)</sup>.

Gradul afectării materne și fetale în hipertiroidism depinde de gravitatea anomaliilor biochimice<sup>(5)</sup>. Multe dintre simptomele nespecifice asociate cu sarcina sunt similare cu cele asociate hipertiroidismului, incluzând

tahicardie, intoleranță la căldură și transpirație excesivă<sup>(2,7)</sup>. Relativ mai specifice sunt anxietatea, tremorul mâinilor și pierderea în greutate, în condițiile unui aport alimentar normal sau crescut; gușa și oftalmo-patia sunt înalt sugestive pentru hipertiroidismul Graves<sup>(2)</sup>. Sarcina complicată de hipertiroidism insuficient controlat asociază creșterea ratei avortului spontan și a nașterii premature. Absența simptomatologiei în contextul unui titru scăzut al TSH-ului caracterizează hipertiroidismul subclinic<sup>(8)</sup>.

Diagnosticul de hipertiroidism în timpul sarcinii se bazează pe constatarea unor valori serice suprimate ( $<0,1$  mU/L) sau nedetectabile ( $<0,01$  mU/L) ale TSH-ului și niveluri crescute de hormoni tiroidieni care depășesc limitele normale pentru sarcină<sup>(8)</sup>.

Dacă nivelul TSH este  $<0,1$  mU/L, trebuie obținută valoarea lui T4 liber; dacă T4 liber este în limite normale pentru sarcină, nivelul de T3 liber ar trebui să fie, de asemenea, măsurat. În cazul în care nivelul hormonilor tiroidieni liberi este discordant cu valoarea serică a TSH-ului și cu manifestările clinice, trebuie să fie măsurat T4 total<sup>(9)</sup> (figura 1). Anticorpii antireceptor TSH sunt pozitivi la 95% dintre pacientele cu boală Graves.

Dintre copiii născuți din mame cu tiroidită Graves, 1-5% prezintă hipertiroidism datorat transferului transplacentar de anticorpi specifici. Incidența este crescută la femeile al căror titru de anticorpi este crescut<sup>(9)</sup>. Caracteristicile hipertiroidismului fetal constau în creșterea alurii ventriculare ( $>160$  b/min), gușa, vârstă osoasă avansată și retard de creștere intrauterină. Monitorizarea fetală a gravidelor cu boala Graves trebuie să vizeze semnele de tireotoxicoză fetală, prin determinarea sistematică a frecvenței cardiace fetale și a creșterii fetale, îndeosebi atunci când nivelurile materne de anticorpi antireceptor TSH dozate la 20-24 de săptămâni de gestație sunt crescute cu mai mult de 3 ori valoarea-prag superioară<sup>(3)</sup> (figura 1).

Hipertiroidismul hCG-mediat este de obicei tranzitoriu și nu necesită tratament. Opțiunile terapeutice pentru femeile gravide cu hipertiroidism cu semnificație clinică datorat bolii Graves sau cu boală tiroidiană nodulară sunt limitate, deoarece terapia poate afecta fătul. Obținerea rezultatelor optime fetale și materne depinde de controlul hipertiroidismului, prin administrarea celor mai mici doze medicamentoase capabile să reducă și să mențină concentrația serică a T4 liber la limita maximă a normalului pentru femeile neînsărcinate. Evaluarea nivelului de T4 liber și/sau T4 total trebuie să fie frecventă și sistematică, la intervale de patru săptămâni, cu ajustarea corespunzătoare a medicației<sup>(8)</sup>. Indicația terapeutică constă în creșterea T4 total și/sau T3 total de peste 1,5 ori față de valoarea-prag superioară a hormonilor în afara sarcinii sau în creșterea marcată a nivelurilor trimestru-specifice ale T4 liber. Dat fiind faptul că administrarea iodului radioactiv este absolut contraindicată în sarcină, prima linie de tratament preoperator a bolii Graves, a adenomului toxic, a gușii toxice polinodulare sau a bolii trofoblastice gestaționale o constituie tioamidele

(Methimazole, Propylthiouracil, Carbimazole). Propylthiouracilul este administrat de elecție în primul trimestru, deoarece, deși traversează bariera placentară, legarea puternică de proteinele plasmatică face ca această traversare să fie mai lentă și se asociază cu cea mai redusă rată de efecte teratogene. În trimestrul al doilea este recomandată trecerea la doze echivalente de Methimazole din cauza hepatotoxicității rare, dar deosebit de grave a Propylthiouracilului. În trimestrul al treilea, adesea tratamentul poate fi întrerupt. Dozele minime de tratament sunt reprezentate de 100-150 mg/zi în 2-3 prize de Propylthiouracil, 5-10 mg/zi de Methimazole sau 5-15 mg/zi Carbimazole, 300 mg de Propylthiouracil fiind echivalent cu 10-15 mg de Methimazole. Tratamentul concomitent cu  $\beta$ -blocanți de tipul atenololului (25-50 mg/zi) sau propranololului (60-80 mg/zi în 3-4 prize) trebuie limitat la formele moderate și severe de hipertiroidism, pe o durată maximă de 2-6 săptămâni, din cauza riscului restricției de creștere și a hipoglicemiei fetale. Tiroidectomia este rezervată cazurilor cu boală Graves și intoleranță alergică sau agranulocitară la tioamide.

### Hipotiroidismul în sarcină

Cele mai frecvente cauze de hipotiroidism în timpul sarcinii sunt tiroidita cronică autoimună (Hashimoto) și gușa hipotiroidiană prin deficit de iod; ablația tiroidei prin administrare de iod radioactiv sau tulburările hipofizei ori hipotalamusului sunt cauze rare, dar care pot deopotrivă complica sarcina.

Manifestările clinice ale hipotiroidismului, atunci când există, sunt nespecifice, putând fi ușor atribuite stării de gestație: oboseală, intoleranță la frig, constipație și creștere în greutate.

Diagnosticul de hipotiroidism primar în timpul sarcinii se bazează pe constatarea unei concentrații crescute a tirotropinei serice, definită folosind intervalele de referință TSH trimestriale specifice pentru femeile gravide<sup>(8)</sup>. Pentru femeile în primul trimestru de sarcină, cu o valoare a TSH-ului peste 2,5 mU/L, sau peste 3 mU/L în al doilea și al treilea trimestru, trebuie măsurată, de asemenea, tiroxina liberă<sup>(7)</sup>. Hipotiroidismul cu semnificație clinică este definit ca o concentrație ridicată de TSH trimestrial specific în concordanță cu o concentrație scăzută a T4 liber<sup>(8)</sup>. Hipotiroidismul subclinic este definit ca o concentrație ridicată de TSH seric și o concentrație normală de T4 liber<sup>(8)</sup>. Femeile cu hipotiroidism central hipofizar sau boală hipotalamică nu vor avea concentrații crescute de TSH în timpul sarcinii. Anticorpii antitiroid-peroxidază (ATPO), ca markeri ai prezenței bolii autoimune, au fost corelați cu creșterea riscului de avort spontan, naștere prematură, macrosomie fetală și cu creșterea mortalității perinatale în general<sup>(16)</sup>. Administrarea de levotiroxină în doze medii de 50 mcg/zi gravidelor cu status eutiroidian, dar cu niveluri crescute de ATPO, care s-a dovedit a dezvolta până la finalul sarcinii în procent de 20% o formă de hipotiroidism subclinic, are ca efect scăderea semnificativ statistică a ratei de avort

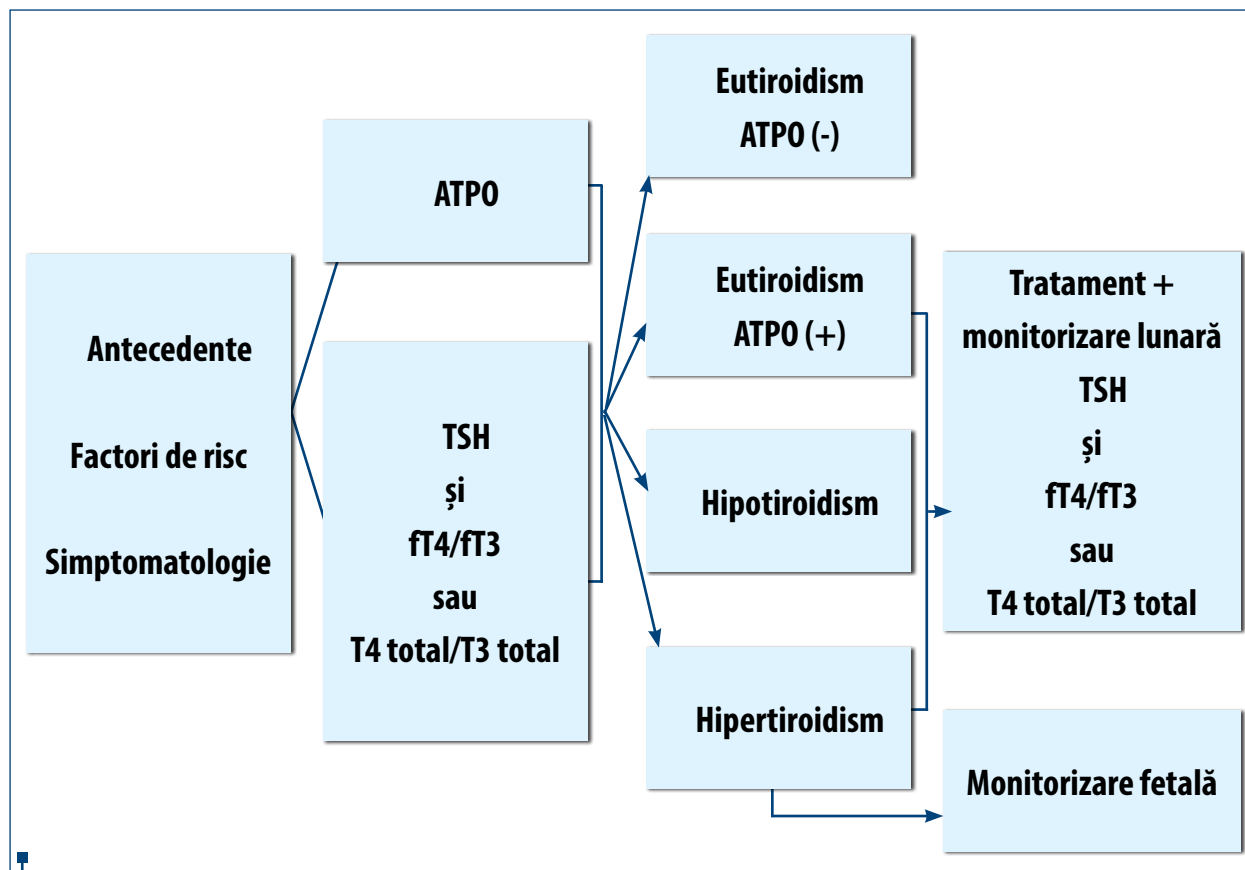


Figura 1. Monitorizarea funcției tiroidiene în sarcină

spontan și naștere prematură<sup>(17)</sup>. Dat fiind faptul că screening-ul anticorpilor antitiroidieni nu este universal acceptat, autori de referință în specialitate recomandă administrarea de T4 pacientelor cu titruri crescute de anticorpi și avort recurent în antecedente, TSH fiind monitorizat atent prin dozări seriate la un interval de 4 săptămâni; administrarea de T4 devine obligatorie dacă ATPO se însoțesc de creșterea tireotropinei dincolo de limita trimestru-specifică<sup>(18)</sup> (figura 1).

Hipotiroidismul congenital apare în contextul ageneziei sau disgeneziei tiroidiene fetale, al dishormonogenezei congenitale sau deficienței de iod. Impactul nefast pe care hipotiroidismul îl are asupra evoluției sarcinii constituie o certitudine, dar de peste 10 ani endocrinologii și obstetricienii dezbate eficacitatea screening-ului pentru afecțiunile tiroidiene subclinice, în sensul efectuării sale de rutină sau indicat de simptomatologie și factori de risc. Dată fiind prevalența globală a afectării tiroidiene, apreciată la 1/1000 sarcini, considerată insuficientă pentru a justifica screening-ul în sarcină, majoritatea societăților profesionale, incluzând Asociația Americană a Tiroidei (ATA), Societatea de Endocrinologie Americană și Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) recomandă screening-ul individualizat; ATA recomandă măsurarea TSH-ului seric la femeile gravide în cazul în care acestea sunt simptomatice, dacă provin dintr-o

regiune cunoscută cu un deficit major de iod, dacă au antecedente personale sau heredocolaterale de boală tiroidiană, anticorpi antiperoxidază tiroidiană, diabet de tip I, istoric de naștere prematură sau avort, istoric de radiații la nivelul capului sau gâtului, obezitate morbidă (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), infertilitate sau vârsta mai mare de 30 de ani<sup>(13,14)</sup>. La femeile care îndeplinesc criteriile de selecție se determină TSH seric în primul trimestru. Dacă TSH-ul seric este normal, nu sunt necesare teste suplimentare; dacă nivelul de TSH este  $>2,5$  mU/L, T4 liber trebuie măsurat pentru a determina gradul de hipotiroidism<sup>(13,14,15)</sup> (figura 1). Cu toate acestea, o asemenea abordare subdiagnostică până la o treime din femeile cu hipotiroidism și datele preliminare sugerează că screening-ul universal este rentabil dacă se constată faptul că tratamentul îmbunătățește IQ-ul descendenților<sup>(14)</sup>. În acest sens, o serie de studii observaționale au sugerat faptul că descendenții femeilor cu disfuncție tiroidiană subclinică au un risc crescut de dezvoltare neurocomportamentală deficitară, sarcinile fiind grevate de o rată crescută a complicațiilor de tipul morții fetale *in utero*, nașterii premature sau decolării premature a placentei normal inserate. Cel mai recent studiu pe această temă, „Controlled Antenatal Thyroid Screening Trial”, cuprinzând aproape 22.000 de sarcini, constată faptul că tratamentul hipotiroidismului sub-



clinic nu are nici un beneficiu asupra IQ-ului copiilor până la 3 ani, dovedindu-se ineficient în îmbunătățirea funcției cognitive. Studiul condus de „Eunice Kennedy-Shriver” National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network va aduce în curând concluzii edificatoare<sup>(19)</sup>. Până atunci, screening-ul universal al hipotiroidismului pentru femeile gravide asimptomatice în timpul primului trimestru de sarcină rămâne controversat.

Prognosticul favorabil matern și fetal depinde de tratarea hipotiroidismului matern cu hormoni tiroidieni (T4). Scopul tratamentului este de a menține TSH-ul seric al mamei în intervalul de referință trimestru-specific, respectiv 0,1-2,5 mU/L, 0,2-3 mU/L și 0,3-3 mU/L<sup>(9)</sup>. Femeile cu hipotiroidism preexistent care devin gravide au nevoie de o cantitate mai mare de T4 în timpul sarcinii.

Dozele necesare pot crește cu mai mult de 50 de procente în timpul sarcinii, iar creșterea necesarului apare încă din a cincea săptămână de gestație<sup>(11)</sup>.

**Tiroidita post-partum** are o prevalență variabilă, între 1% și 17%, atingând 25% în rândul pacientelor cu diabet zaharat de tip I, 42% între cele cu antecedente de tiroidită post-partum și 40-60% în rândul pacientelor ATPO pozitive<sup>(20)</sup>. Disfuncția tiroidiană poate apărea consecutiv pierderii unei sarcini sau după o naștere normală, la paciente eutiroidiene sau cu terapie de substituție tiroidiană, sub formă de tiroidită post-partum, caracterizată de un hipertiroidism tranzitor, urmat sau nu de un hipotiroidism pasager sau permanent, sau sub formă de exacerbare a unei tiroidite cronice limfocitare (Hashimoto) care poate necesita creșterea tranzitorie sau permanentă a dozelor hormonale. ■

## Bibliografie

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081.
2. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404.
3. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106:753.
4. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:509.
5. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008; 189:250.
6. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37:173.
7. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:689.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081.
9. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:453.
10. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63.
11. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:655.
12. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grenner L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19:391.
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228.
14. Committee on Patient Safety and Quality Improvement, Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:959.
15. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543.
16. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.
17. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587.
18. Ross D.S. Overview of thyroid disease in pregnancy. *UpToDate, Literature review current through: Mar 2015*.
19. Casey B, de Veciana M. Thyroid screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):351-353.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.013.
20. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid*. 2006;16(6):573. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-in-pregnancy/abstract/28>