

한국여성에서 임신 초기 갑상선기능의 평가

단국대학교 의과대학 제일병원 내과¹, 산부인과²

최형욱¹, 한유정², 곽동욱², 박소영¹, 김성훈¹, 윤현구¹, 임창훈¹

Maternal Thyroid Function during the First Trimester of Pregnancy in Korean Women

Hyung Wook Choi¹, You Jung Han², Dong Wook Kwak², So Young Park¹, Sung Hoon Kim¹, Hyun Koo Yoon¹ and Chang Hoon Yim¹

Department of Internal Medicine¹, Obstetrics & Gynecology², Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: Thyroid dysfunction during pregnancy can result in many complications for both mother and infant. Due to the physiologic changes in thyroid stimulating hormone (TSH) level during early pregnancy, it is recommend to use trimester-specific reference ranges for every population. We obtained the reference range of TSH during the first trimester in Korean women according to gestational week. **Materials and Methods:** The study population consisted of pregnant women who had undergone a TSH screening during the first trimester of pregnancy (n=8365) and nonpregnant women (n=1835). **Results:** Median concentration of serum TSH decreased significantly from the 5th to 8th week of gestation (median TSH concentration: 2.00 mIU/L for 5 weeks; 1.70 mIU/L for 6 weeks; 1.40 mIU/L for 7 weeks; 1.05 mIU/L for 8 weeks). However, there was no significant difference in median concentration of serum TSH from the 8th to 12th weeks of gestation. Using the fixed cut-off value of TSH >3.66 mIU/L, the diagnosis rate of subclinical hypothyroidism was 15.0% for 5 weeks, 10.0% for 6 weeks, 5.9% for 7 weeks, and 3.6% for 8-12 weeks. **Conclusion:** When interpreting the TSH test for pregnancy (maternal thyroid function), we should consider that the TSH level decreases significantly during the early first trimester.

Key Words: Pregnancy, Reference interval, Thyroid function

서 론

임신 중 갑상선기능저하증은 모체 및 태아의 주산기 합병증 발생과 관계가 있다.^{1,2)} 그러나 임신에 의한 생리적인 신체변화에 가려 갑상선기능 이상의 증상이 인지되지 못하는 경우가 발생하기 때문에, 혈액을 이용한 갑상선기능검사는 임신 중 갑상선기능 이상의 진단에 중요한 역할을 하고 있다.^{3,4)} 혈중 갑상선자극호르

몬(thyroid stimulating hormone, TSH)은 갑상선기능 이상의 선별검사로 주로 사용되나,⁵⁾ 임신 주수(gestational weeks)에 많은 영향을 받기 때문에 2011년 미국 갑상선학회에서는 기관별 임신 분기별 TSH 참고 범위(trimester-specific reference range)를 설정하여 사용할 것을 권고하였고, 설정되어 있지 않다면, 임신 1삼분기 0.1-2.5, 2삼분기 0.2-3.0, 그리고 3삼분기 0.3-3.0 mIU/L를 사용할 것을 권고하였으며, 이후 다른 지침에서도 유사한 참고 범위가 권고되었다.⁶⁻⁸⁾

Received February 9, 2017 / Revised April 25, 2017 / Accepted April 27, 2017

Correspondence: Chang Hoon Yim, MD, Department of Internal Medicine, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, 17 Seoae-ro 1-gil, Jung-gu, Seoul 04619, Korea

Tel: 82-2-2000-7248, Fax: 82-2-2264-1490, E-mail: changhoon.yim@cgh.co.kr

Copyright © 2017, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

그러나 미국갑상선학회의 TSH 참고 범위를 사용한 연구들에서 임신 초에 무증상 갑상선기능저하증의 빈도가 이전에 알려진 것보다 높게 나와,⁹⁻¹¹⁾ 학회에서 제안했던 참고 범위가 적정한가에 대한 이견이 있었고, 최근에는 미국갑상선학회에서도 참고 범위의 상한을 4.0 mIU/L로 변경시켰다.¹²⁾ 따라서 저자들은 임신 초기에 산과를 방문하는 산모가 많다는 것을 고려하여 임신 초기에 혈중 TSH 결과를 해석하는 데 이용하고자, 임신 1삼분기의 임신 주수별 TSH의 변화를 알아보았다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 2012년 1월부터 2015년 12월까지 본원 산부인과에 임신 4-13주에 내원하여 산전 TSH 검사를 받았던 18-47세 여성 10,218명의 의무기록을 이용하였다. 이중 쌍태 임신이거나, 갑상선질환 이력이나 갑상선기능에 영향을 미칠 수 있는 글루코코르티코이드, 도파민, 또는 항경련제 같은 약물 등을 복용한 경우, 또한 갑상선질환의 가족력이 있는 경우를 제외한 총 8365명의 자료를 이용하였다. 정상 대조군으로는 같은 기간 본원 건진센터에서 검진을 받았던 같은 연령대 비임신 여성 1835명의 TSH 자료를 이용하였다.

산모의 임신 주수는 규칙적인 월경을 하는 경우 최종 월경일을 기준으로 하였고, 불규칙한 월경을 하는 경우 임신 초기 초음파 소견을 참고로 교정한 예정일을 기준으로 하였다. 임신 주수의 표현은 해당 주수의 0일부터 6일까지로 하였다(즉, 임신 7주는 7주+0일부터 7주+6일까지를 포함). 여기에 기술된 실험 내용은 단국의대 제일병원 연구윤리위원회의 승인 아래 진행되었다(CGH-IRB-2016-24).

측정 방법

혈중 TSH는 Cobas Elecsys 601 (Roche Diagnostics, the Switzerland)을 이용하여 전기화학발광면역분석(electrochemiluminescent immunoassay, ECLIA)으로 측정하였으며, 분석내변동계수(intraassay coefficients of variation)는 1.2-1.5%, 분석간변동계수(interassay coefficients of variation)는 2.9-5.4%이었고, TSH의 실험실 참고 범위는 0.27-4.2 mIU/L이었다.

통계 분석

임신 5-13주 각각의 주수에 따른 TSH의 중앙값, 2.5, 5, 95 그리고 97.5번째 백분위수를 이용하여, 임신 주수에 따른 TSH의 변화를 알아보았고, 각 임신 주수에 따른 TSH 중앙값 간의 비교 및 각 임신 주수와 비임신과의 비교는 월콕슨 순위합 검정을 사용하였다. 또한 미국갑상선학회 TSH 참고 범위와 본원의 1삼분기 TSH 참고 범위(임신 8-12주, 갑상선질환의 과거력 또는 가족력이 없고, 항마이크로솜항체 음성인 산모 256명의 TSH의 2.5-97.5 번째 백분위수; 0.06-3.66 mIU/L)에 따른 임신 중 갑상선기능저하증의 빈도를 비교해 보았다. 통계적 유의성은 p값으로 표현하였고, 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 표현하였다. 통계 분석은 R version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였다.

결 과

환자의 특성

대상 산모들의 평균 연령은 33.5 ± 3.9 세였으며, 전체 산모 중 7110명(84.8%)이 30세 이후의 여성이었다. 평균 임신 7.0 ± 1.9 주에 처음 산과 내원하였으며, 6039명(72%)의 산모가 임신 8주 이전에 초진으로 내원하였다. 혈중 TSH 선별검사는 임신 7-9주에 주로 측정되었으며, 임신 12주에 산전 기형아선별검사와 같이 측정되기도 하였다. 임신하지 않은 대조군 여성 1835명의 평균 연령은 33.5 ± 3.9 세였다.

임신 초기 혈중 TSH의 농도 변화

임신 주수에 따른 TSH의 백분위수, 중앙값을 나타낸 것으로 혈중 TSH의 중앙값은 임신 5주에는 비임신 여성과 차이가 없는 반면, 6주부터 13주까지는 모든 주수에서 비임신 여성에 비하여 TSH가 의미 있게 낮았다. 임신 5주에서 8주까지 3주 동안 TSH의 중앙값은 0.95 mIU/L 감소하였고, 각 임신 주수와 이전 주수 간의 의미 있는 감소를 한 반면, 임신 8주 이후 12주까지는 각 임신 주수 간에 TSH 중앙값의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1, Fig. 1).

갑상선기능저하증의 유병률

임신 5-12주까지의 TSH의 결과를 본원의 1삼분기 TSH 참고 범위 상한의 기준(< 3.66 mIU/L)과 미국갑

Table 1. Percentile values of TSH of non-pregnant and each gestational age pregnant women

Gestational weeks	Number	TSH (mIU/L)							p value*	p value†
		2.5th	5th	25th	Median	75th	95th	97.5th		
Non-pregnant	1835	0.31	0.59	1.26	1.87	2.73	4.73	5.70		
Pregnant (week)										
5	247	0.52	0.69	1.33	2.00	3.00	5.50	6.05		0.061
6	793	0.34	0.48	1.11	1.70	2.59	4.50	5.58	<0.001	<0.001
7	1384	0.08	0.20	0.77	1.40	2.17	3.91	4.73	<0.001	<0.001
8	1762	0.03	0.06	0.49	1.05	1.81	3.50	4.50	<0.001	<0.001
9	1156	0.02	0.03	0.44	0.99	1.72	3.68	4.38	0.058	<0.001
10	374	0.01	0.02	0.35	0.87	1.61	3.36	3.90	0.083	<0.001
11	563	0.00	0.02	0.43	1.07	1.73	3.13	3.52	0.139	<0.001
12	1841	0.02	0.04	0.49	1.03	1.69	3.06	3.57	0.731	<0.001
13	245	0.00	0.02	0.59	1.08	1.80	2.84	3.24	0.303	<0.001

*p value represent the median level of this group comparing with the upper gestational week group

†p value represent the median level of this group comparing with the non-pregnant group

TSH: thyroid stimulating hormone

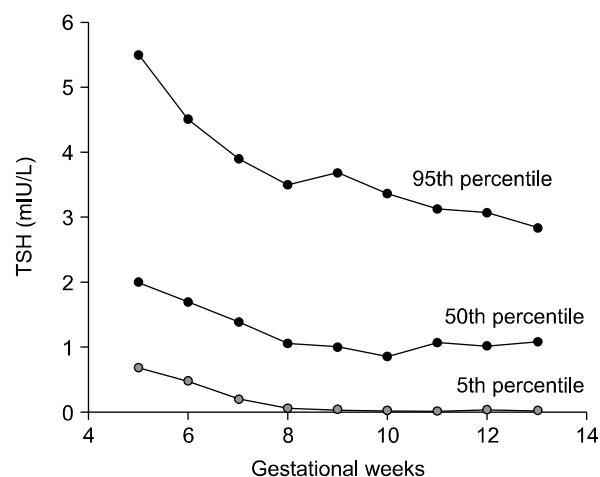


Fig. 1. Serum thyroid stimulating hormone variation according to gestational week in 8365 Korean pregnant women.

산선학회 2011년 기준(<2.5 mIU/L)과 2017년 기준(<4.0 mIU/L)에 따라 갑상선기능저하증의 유병률을 구해 본 것으로, 본원 기준을 적용 시 임신 8-12주에 3.6%의 산모가 갑상선기능저하증으로 진단됐지만, 임신 5, 6주에는 15.0%, 10.0%로 임신 초기에 검사할수록 높은 비율로 진단되었다. 또한 미국갑상선학회 2011년 기준을 적용하면, 더 높게 나와 임신 5, 6주에는 34.0, 26.5%의 산모가 갑상선기능저하증으로 진단된 반면, 2017년 기준 적용 시 12.0%, 7.4%로 진단되었다(Table 2).

고 찰

갑상선기능저하증은 임신 여성에서 흔하게 발생하

는 질환으로 증상이 있는 갑상선기능저하증은 임신 여성의 0.2-0.4%에서, 무증상 갑상선기능저하증은 2-3%에서 발생한다고 알려져 있다.^{13,14)} 또한, 임신에 따른 호르몬의 변화와 면역학적 변화에 따른 갑상선기능의 변화로 임신 전에 없었던 갑상선기능 이상이 새로 발생되기도 한다.¹⁵⁾

임신 중 산모의 갑상선기능저하는 모체 및 태아의 주산기 합병증 발생과 관련이 있어 치료를 해야 하며,^{1,2)} 무증상 갑상선기능저하도 여러 임신 합병증을 유발하고 태아의 신경인지 결핍과 관련 있다고 알려져 있다.^{14,16)} 갑상선호르몬 치료는 이러한 여러 산과적 합병증을 줄일 수 있다는 연구들이 있어 치료가 강력히 권고되는 반면, 무증상 갑상선기능저하증 산모에 대한 치료가 여러 합병증을 감소시켰다는 연구가 있지만, 태아의 신경인지 결핍을 개선시킬 수 있는지에 대해서는 아직 많은 이견이 있다.¹⁷⁾

임신 중에는 임신에 따른 신체 변화에 가려 갑상선기능 이상의 증상이 인지되지 못할 수 있으므로, 혈액을 통한 갑상선기능검사는 갑상선기능 이상의 조기 진단에 중요한 역할을 하고 있다. 혈청 TSH 검사는 간편하고 가격이 저렴하며 재현성이 높아 갑상선기능 이상의 선별검사에 주로 사용되는 검사이나,⁵⁾ 임신 중에는 혈중 인유모생식선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 농도의 급격한 증가에 따라 TSH가 변하므로,¹⁸⁾ 2011년 미국갑상선학회는 기관별 임신 분기별 정상범위를 사용할 것을 제안했고, 기관별 TSH 기준이 없는 경우에는 임신 1삼분기 0.1-2.5, 2삼분기 0.2-3.0, 그리고 3삼분기 0.3-3.0 mIU/L를 사용할 것을

Table 2. Prevalence of hypothyroidism with different diagnostic criteria

Gestational weeks	Number	Prevalence of hypothyroidism, number (%)		
		ATA criteria >2.5 mIU/L	Institute criteria >3.66 mIU/L	New ATA criteria >4.0 mIU/L
5	247	84 (34.0)	37 (15.0)	30 (12.1)
6	793	210 (26.5)	79 (10.0)	59 (7.4)
7	1384	248 (17.9)	82 (5.9)	63 (4.6)
8	1762	214 (12.1)	81 (4.6)	58 (3.3)
9	1156	147 (12.7)	58 (5.0)	38 (3.3)
10	374	43 (11.5)	12 (3.2)	7 (1.9)
11	563	62 (11.0)	12 (2.1)	8 (1.4)
12	1841	185 (10.0)	44 (2.4)	30 (1.6)
5-7	2424	542 (22.4)	198 (8.2)	152 (6.3)
8-12	5696	651 (11.4)	207 (3.6)	141 (2.5)
5-12	8120	1193 (14.7)	405 (5.0)	293 (3.6)

ATA: American Thyroid Association

권고하였다.⁶⁾ 그러나 비임신 여성의 TSH 참고 범위를 이용했던 이전의 연구에서 무증상 갑상선기능저하증의 빈도가 임신 여성의 2-3%로 알려졌던 반면,¹⁴⁾ 미국 갑상선학회의 TSH 기준을 이용한 연구에서 무증상 갑상선기능저하증의 빈도가 20-30%로 높게 나왔는데,^{5,10,11)} 이것은 실제로 환자 수가 증가되었다기 보다는 TSH 참고 범위가 낮게 변경되었기 때문으로 생각되었다. 임신 초기 TSH의 참고 범위들을 비교해 본 연구에서 90%에서 TSH의 상한이 미국갑상선학회 기준인 2.5 mIU/L보다 높게 나왔고, 만약 2.5 mIU/L를 기준으로 진단 및 치료를 하게 되면 과치료(overtreatment)가 될 수 있다고 주장되었다.¹⁹⁾ 미국갑상선학회의 1삼분기 TSH 참고 범위의 상한이 다른 연구들에 비하여 낮은 것은 인종이나 요오드 섭취 및 측정방법의 차이일 수도 있지만,²⁰⁾ 미국갑상선학회의 1삼분기 TSH 참고 범위는 주로 임신 9-12주의 산모를 대상으로 한 연구들의 결과를 참고하였기 때문일 수 있다.⁹⁾ 본 연구에서도 알 수 있듯이 대다수의 산모는 임신 8주 이전에 산전검사를 위하여 병원을 방문하므로 이 참고 범위를 적용할 경우 과치료의 우려가 있으므로, 최근 미국갑상선학회는 새로 개정된 지침에서 기관별 임신 분기별 TSH 참고 범위를 사용할 것을 강력히 제안했고, 없는 경우에는 참고 범위의 상한을 4.0 mIU/L로 그리고 갑상선자가항체 존재 여부에 따라 치료 여부를 결정할 것을 제안하였다.¹²⁾

임신 중 갑상선기능저하증의 치료는 임신의 결과와 태아의 건강을 위해서 중요하므로, 가능한 임신 초기에 갑상선기능을 평가하고 치료를 해야 한다.²¹⁾ 특히 임신 초기는 태아의 두뇌 성장에 중요한 시기지만, 임

신 16주까지 태아의 갑상선은 갑상선호르몬을 생산하지 못하므로 모체의 갑상선호르몬이 태아의 두뇌 성장에 중요한 역할을 한다.¹⁵⁾ 따라서, 가능한 임신 초기에 갑상선기능저하증을 진단하고 치료하는 것이 중요하다.^{22,23)} 그러나 임신 초기에는 혈중 hCG 농도의 급격한 증가로 임신 주수에 따라 TSH가 변하므로, 임신 분기별 TSH의 참고 범위도 중요하지만, 임신 초기에는 세분된 TSH 참고 범위를 확립하는 것이 갑상선기능저하증을 조기에 진단하는 데 도움을 주리라 생각된다.

갑상선질환의 과거력이나 가족력이 없던 산모 8365명의 혈중 TSH의 변화를 알아본 이 연구에서는 임신 5주에는 혈중 TSH가 비임신 여성과 유사한 결과를 보인 반면, 이후 8주까지 급격한 감소를 보였고, 8주 이후 12주까지는 TSH가 큰 변화 없이 낮게 유지되었다. 따라서 임신 1삼분기의 혈중 TSH의 해석은 검사 시기에 따라, 급격한 변화를 보이는 7주 이전까지의 전 1삼분기(early first trimester)와 TSH가 큰 변화 없이 낮게 유지되는 8-12주까지의 후 1삼분기(late first trimester)로 나누어 다르게 해석하여야겠다. 임신 8-12주까지는 TSH의 큰 변화가 없으므로 1개의 고정된 참고 범위를 이용하여 진단할 수 있는 반면, 임신 7주 이전에 시행한 혈중 TSH는 임신 진행에 따라 감소할 수 있으므로, 약간 올라간 경우에는 즉시 치료하기보다는 단기간의 추적검사와 갑상선항체검사가 치료 여부를 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.²⁴⁾

TSH의 중앙값이 임신 6주부터 유의하게 감소하는 본 연구의 결과는 Li 등⁹⁾의 결과와도 유사하였다. Li 등⁹⁾은 1삼분기 TSH 참고 범위를 4-6주와 7-12주로 나누어야 한다고 주장하면서, 임신 4-6주 산모의 진단에

7-12주 TSH의 참고 범위를 사용하는 경우, 불필요한 치료를 할 수 있으므로, 1삼분기에는 해당 임신 주수의 TSH 참고 범위를 사용할 것을 주장하였다. 6671명의 덴마크 여성을 대상으로 한 연구에서도 본 연구와 유사하게 혈중 TSH가 임신 6주까지는 비임신 여성과 차이가 없으나, 이후 급격하게 감소하며, 임신 9-12주까지 낮게 유지되므로, 임신 1삼분기에 한 개의 고정된 TSH 참고 범위를 사용해서 갑상선기능저하증을 진단하게 되면, 불필요한 치료를 할 수 있다고 주장하였다.²⁵⁾ 492명의 한국인 임신부를 대상으로 임신 6주 이전, 7주, 그리고 8주 이후의 3군으로 나누어 혈중 TSH를 비교한 연구에서도, 임신 8주 이후의 혈중 TSH가 낮았다는 연구가 있었다. 다만 이 연구는 대상군 수가 적어 임신 6주 이전과 임신 9주에서 12주까지의 TSH의 변화를 알아보는 것은 어려웠다.²⁶⁾

8365명의 1삼분기 산모에서 임신 주수에 상관없이 미국갑상선학회의 기준인 2.5 mIU/L를 적용할 경우 갑상선기능저하증의 유병률은 14.7%로 높게 나왔으나, 새 기준인 4.0 mIU/L를 적용할 경우 3.6%로 나왔다. 본 연구의 후 1삼분기(late first trimester) 참고 범위의 상한인 3.66 mIU/L를 적용할 경우 임신 8-12주에는 5.0%로 유병률이 나온 반면, 임신 5, 6주에는 14.9%, 9.9%로 높게 나와 임신 초기에 혈중 TSH를 검사할수록 갑상선기능저하증으로 진단될 수 있음을 보여 주었다. 따라서 임신 초기에는 기관별 임신 분기별 TSH 참고 범위도 중요하지만, 검사를 시행한 시기가 중요할 것으로 생각되며, 임신 초기에는 1개의 고정된 TSH 참고 범위를 이용하는 것은 갑상선기능저하증의 선별검사로 이용할 수는 있으나, 진단과 치료의 기준으로 이용하기에는 무리가 따른다.

모든 임신부를 대상으로 TSH 선별검사를 해야 하는가에 대한 논란이 있으나, 갑상선기능 이상이 임신 결과 및 태아에 나쁜 영향을 줄 수 있다는 것은 명백하므로, 모든 임신부에게 첫 산전 진찰 시 갑상선기능 이상의 병력 등을 물어보아 고위험군(high risk)에 해당되면, 혈중 TSH 검사를 하여 환자를 찾는 방법이 권고되고 있다. 30세 이상의 산모는 고위험군에 속하여 TSH 검사가 권고되는데,²⁷⁾ 최근 우리나라에서는 산모의 연령이 증가하고 있고, 본 연구에서도 84.8%의 산모가 30세 이상임을 고려한다면, 대다수의 한국인 산모에서 임신 초기에 TSH 검사가 필요하며, 임신 주수에 따른 결과의 해석이 필요할 것으로 생각된다.

임신 중 TSH 검사는 안정적으로 유지되는 8주 이후에 검사하는 것이 좋겠으나, 검사가 늦어질 경우 갑상

선기능 이상의 치료 시기를 놓칠 수 있으므로, 갑상선기능 이상의 증상이 있거나 과거력이 있는 경우에는 임신 전이나 임신 즉시 검사하고, 그렇지 않다면, 임신 8-9주경에 TSH 검사를 하는 것이 좋을 것 같다.

본 연구는 임신 중 갑상선기능의 변화를 본 연속적인 종적연구(sequential longitudinal study)가 아니라, 임신 5-13주 산모를 대상으로 이루어진 단면조사연구(cross sectional study)이므로, 여기서 도출된 참고 범위에는 한계가 있을 것으로 생각된다. 그러나 종적인 연구와 단면조사연구에 의한 임신 중 갑상선기능검사의 참고 범위를 비교한 연구에서 차이가 없었다는 연구가 있어,²⁸⁾ 본 결과를 임신 초기 산모의 TSH 평가에 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 산모의 약 2-17%에서는 갑상선자가항체가 양성이며, 이 경우 갑상선기능 이상의 가능성이 높으므로 연구에서 제외해야 하나,^{12,20)} 본 연구에서는 갑상선자가항체에 대한 결과가 없어 제외하지 못하였기에 혈중 TSH가 실제보다 높게 나왔을 가능성이 있겠다. 따라서 향후 갑상선자가항체 검사가 동반된 대규모 종적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 혈중 TSH는 임신 5주까지는 비임신 여성과 유사한 결과를 보인 반면, 이후 임신 8주까지는 급격한 감소를 하였고, 8주부터 12주까지는 TSH가 낮게 유지되었다. 따라서 임신 7주 이전에 시행한 혈중 TSH의 결과가 약간 높을 경우는 단기간의 추적검사 및 갑상선자가항체 검사가 치료 여부를 결정하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 임신, 참고 범위, 갑상선기능.

References

- 1) Stagnaro-Green A. *Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy.* Clin Obstet Gynecol 2011;54(3):478-87.
- 2) Casey BM, Leveno KJ. *Thyroid disease in pregnancy.* Obstet Gynecol 2006;108(5):1283-92.
- 3) Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. *Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?* J Clin Endocrinol Metab 2007;92(1):203-7.
- 4) Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilijs I, et al. *Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding.* Eur J Endocrinol 2010;163(4):645-50.
- 5) Glinoeer D, Spencer CA. *Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?* Nat Rev Endocrinol 2010; 6(9):526-9.
- 6) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F,

- Mestman J, Negro R, *et al.* *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* *Thyroid* 2011;21(10): 1081-125.
- 7) De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, *et al.* *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-65.
- 8) Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children.* *Eur Thyroid J* 2014;3(2):76-94.
- 9) Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, *et al.* *Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?* *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):73-9.
- 10) Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. *National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):777-84.
- 11) Stagnaro-Green A. *Postpartum management of women begun on levothyroxine during pregnancy.* *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:183.
- 12) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum.* *Thyroid* 2017;27(3): 315-89.
- 13) Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, *et al.* *Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(1):41-6.
- 14) Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al.* *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes.* *Obstet Gynecol* 2005;105(2):239-45.
- 15) Glinioer D. *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology.* *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
- 16) Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, *et al.* *Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis.* *Thyroid* 2016; 26(4):580-90.
- 17) Glinioer D. *Thyroid hyperfunction during pregnancy.* *Thyroid* 1998;8(9):859-64.
- 18) Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. *Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid.* *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):824-31.
- 19) Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. *Thyroid function in pregnancy: what is normal?* *Clin Chem* 2015;61(5):704-13.
- 20) McNeil AR, Stanford PE. *Reporting thyroid function tests in pregnancy.* *Clin Biochem Rev* 2015;36(4):109-26.
- 21) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1699-707.
- 22) Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, *et al.* *Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(6):825-9.
- 23) Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, *et al.* *Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3234-41.
- 24) Bryant SN, Nelson DB, McIntire DD, Casey BM, Cunningham FG. *An analysis of population-based prenatal screening for overt hypothyroidism.* *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):565 e1-6.
- 25) Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. *Dynamics and predictors of serum TSH and fT4 reference limits in early pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort.* *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2484-92.
- 26) Kim HS, Kim BJ, Oh S, Lee da Y, Hwang KR, Jeon HW, *et al.* *Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy.* *J Korean Med Sci* 2015;30(9):1308-12.
- 27) Rosario PW. *Should pregnant women older than 30 years without risk factors be investigated for thyroid dysfunction?* *Thyroid* 2012;22(4):445-6; author reply 6-7.
- 28) Zhang X, Yao B, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, *et al.* *Reference intervals of thyroid function during pregnancy: self-sequential longitudinal study versus cross-sectional study.* *Thyroid* 2016;26(12):1786-93.