



임신 중 갑상선 기능이상 of 선별검사 및 관리

이 슬 · 김 승 철

부산대학교 의과대학 산부인과학교실

Screening and Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy

Sul Lee · Seung-Chul Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

〈ABSTRACT〉

Thyroid hormone is known to play a crucial role in implantation and embryonic development, as well as in the development of the nervous and musculoskeletal systems of fetus. In particular, thyroid dysfunction is associated with various pregnancy-related complications such as miscarriage, preterm birth, fetal growth restriction, and preeclampsia. Previous studies have primarily focus on the adverse effects of hypothyroidism on fetal neurodevelopment. However, the physiological and metabolic alterations occurring during pregnancy in thyroid physiology make it difficult to diagnose thyroid dysfunction. Therefore, obstetricians should have a comprehensive understanding of physiological changes of the thyroid and be familiar with the latest guidelines regarding the complications and management of thyroid dysfunction during pregnancy.

Key Words: Thyroid hormone, Dysfunction, Pregnancy, Fetus

서 론

임신 중 발생하는 갑상선 기능이상은 가장 흔한 내분비 장애 중 하나로 다양한 생리적, 면역학적 변화에 의한다(Abalovich et al., 2007; Lazarus, 2016). 임신부의 기초대사율은 임신 4개월부터 서서히 증가하여 8개월에는 정상인보다 15%~20%가량 증가한다. 또한 혈액량이 비임신 시보다 40% 이상 증가하며, 심박출량, 심박동 수 증가와 더불어 말초 저항은 감소하고, 신혈류량과 사구체여과율은 증가한다. 뿐만 아니라 임신 중에는 임신부, 태반 및 태아 사이의 호르몬 상호작용이 지속적으로

일어난다. 임신 직후부터 사람용모성성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)과 프로락틴 농도가 증가하고 태반에서 다양한 종류의 호르몬이 분비된다. 이와 더불어 갑상선 호르몬의 생성과 분비, 대사에도 변화가 발생하며 임신에 따른 생리적 변화 및 대사량 변화에 적응하게 된다. 따라서 임신 중에 나타나는 갑상선 기능이상과 관련된 질환을 이해하기 위해서는 임신의 다양한 생리적 변화를 이해할 필요가 있다.

특히 갑상선 기능 이상은 불임, 유산, 태반조기박리, 조산, 임신성 고혈압, 자간전증, 분만 후 갑상선 기능 이상, 우울증, 신생아의 인지 및 정신운동 발달장애와 관련 있는 것으로 보고되어 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA), 미국내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists) 등의 관련학회에서는 갑상선질환의 진단과 치료를 위하여 임신 초기의 모든 임신부에게 갑상선 기능 선별검사를 시행하고자 제안하였다(Baskin et al., 2002; Casey et al., 2005; Davis et al., 1989; Gharib et al., 1999; Millar et al., 1994). 반면 미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)에서는 모든 임신부를 대상으로 하는 선

Corresponding Author: Seung-Chul Kim
Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Email: ksch0127@naver.com
Tel: +82-51-240-7282, Fax: +82-51-248-2384
ORCID: 0000-0002-8174-9931
Received: July 6, 2023; Revised: July 20, 2023
Accepted: July 25, 2023

Copyright©2023 by The Korean Society of Maternal and Child Health

별검사는 그 이점에 대한 근거가 부족하므로 제한적인 경우에만 한하여 선별검사를 시행할 것을 권고하였다. 이후 갑상선 기능 이상이 진단된 임신부를 대상으로 한 많은 관찰연구와 무작위 배정연구가 진행되었으며, 이에 이 논문에서는 최근 연구와 가이드라인을 살펴보고 임신 중 갑상선 기능이상 치치에 대한 이해를 돕고자 한다.

본 론

1. 정상임신에서 갑상선 기능 조절

1) 혈청 갑상선 호르몬 및 타이록신결합글로불린

임신 중에는 에스트로겐 자극에 의한 간에서의 제거가 감소되어 thyroxine binding globulin (TBG)이 증가하고 이는 혈청 내 총 thyroxine (T4)과 triiodothyronine (T3)을 증가시킨다 (Ain et al., 1987; Glinoe et al., 1990). TBG는 임신 초기부터 임신 16-20주까지 계속 증가하여 정상의 약 2.5배에 달한다. 이후 출산까지 높은 양을 유지한다.

2) 요오드 대사 및 방사성요오드 섭취율

임신 중에는 신혈류량과 사구체여과율의 증가로 요오드의 신장소율이 증가하고, 요중 요오드 배설이 많아진다. 이러한 변화는 임신 초기부터 시작하여 출산까지 지속된다. 그 결과 혈중 요오드 농도가 감소하고 이에 대한 보상기전으로 갑상선의 요오드 섭취는 증가한다. 신장을 통한 요오드 손실 이외에도 모체의 혈중 요오드가 태반을 통과하여 태아에 공급됨으로써 모체의 요오드 손실이 초래되는데 주로 임신 후반기에 일어난다. 요오드 섭취량이 충분한 지역에서는 임신 당시 갑상선 내에 충분한 양의 요오드가 축적되어 있기 때문에 임신 중 혈중 요오드 양이 감소되어도 요오드 결핍에 의한 갑상선종 발생은 드물다. 반면 일부 요오드 섭취량이 부족한 지역에서는 임신 중 혈중 요오드 감소로 인한 갑상선종이 나타날 수 있다. 혈중 요오드 감소는 요오드 풀의 감소를 초래하여 갑상선의 요오드 섭취가 증가하고 따라서 임신 중에는 방사성 요오드 섭취율이 증가한다.

3) 사람용모성성선자극호르몬의 갑상선 자극 효과

hCG의 α -아단위는 thyroid stimulating hormone (TSH)와 동일한 구조식을 가지기 때문에 그 양이 많은 경우 갑상선 자극효과를 나타낸다. hCG 10,000 U 당 free T4 (FT4)는 0.6 pmole (0.1 ng/dL)이 증가되며, TSH는 0.1 nIU/mL가 감소한

다(Glinoe et al., 1990). 따라서 혈청 TSH는 전 임신 기간 동안 정상범위를 유지하지만 임신 시기에 따라 유의한 변화를 보인다. 임신 초기에는 hCG의 증가로 인해 혈청 FT4는 증가하고 혈청 TSH는 감소한다. 임신 8-14주 경에 hCG가 최고치에 도달하면 뇌하수체-갑상선 축이 억제되어 혈청 TSH는 정상의 하한선으로 감소한다. 임신 중기 이후 분만 전까지는 혈청 TSH는 정상범위 안에서 약간 증가하는데 요오드 섭취량에 따라 차이를 보인다.

4) 임신 중 갑상선 기능검사 지표 변화

앞서 살펴본 바와 같이 임신 중 발생하는 다양한 생리학적 변화를 통해 갑상선 기능이상 선별검사로 활용되는 TSH 기준을 각 임신 시기에 따라 달리 적용하도록 여러 학회를 통해 권고되었고 실제 임상에서도 활용되었다. 이후 ATA는 가급적 갑상선질환이 없고, 적정량의 요오드를 섭취하며, 갑상선자가항체가 음성인 임신부를 대상으로 한 지역 기반의 데이터 적용을 권고하고 있다(Alexander et al., 2017). 국내에서는 Moon 등 (2015)과 Kim 등(2018)이 건강한 한국인 임신부들을 대상으로 임신 분기별 TSH와 FT4의 참고범위를 발표하였다(Kim et al., 2018; Moon et al., 2015) (Table 1). 이에 따라 한국인 임신부의 정확한 TSH 상한선을 제시할 근거는 부족하지만, 임신 초기 TSH의 정상 상한선은 4.0 mIU/L가 적합할 것으로 생각한다.

2. 임신 중 및 출산 후 갑상선 기능항진증

1) 임신 중 모체의 갑상선 기능항진증

(1) 빈도 및 원인

임신 중 갑상선 기능항진증이 발생하는 빈도는 0.1%-0.4%로 보고되고 있다(Negro & Mestman, 2011). 모체 갑상선 기

Table 1. Trimester-specific percentile values of TSH and FT₄

Trimester	Moon et al. (2015)	Kim et al. (2018)
	2.5th-97.5th (%)	2.5th-97.5th (%)
TSH (mIU/L)		
First	0.01-4.10	0.03-4.24
Second	0.01-4.26	0.13-4.84
Third	0.15-4.57	0.30-5.57
FT ₄ (ng/dL)		
First	0.83-1.65	0.84-1.43
Second	0.71-1.22	0.68-1.21
Third	0.65-1.13	0.67-1.13

TSH, thyroid stimulating hormone; FT₄, free T₄.

능향진증의 원인은 비임신부의 경우와 차이가 없으며 대부분의 갑상선 기능항진증은 그레이브스병(85%–90%)에 의한다(Lazarus, 2016) (Table 2). 임신이 갑상선 기능항진증의 경과에 미치는 영향은 임신 시기에 따라 달라진다. 임신 초기에는 TSH 수용체 항체의 역가 증가 또는 hCG에 의한 갑상선 기능항진증의 증상 악화에 의한 것이 많으며 또한 임신 초기의 구토로 인한 불규칙한 항갑상선제 복용과 흡수불량으로 기존 증상이 악화될 수 있다. 그러나 임신 중기부터 말기에 걸쳐 갑상선 기능항진증 자체가 호전되는 경우가 일반적이며 이는 모체의 면역 활성이 억제되기 때문이다. 출산 후에는 임신 중에 억제되었던 면역계가 다시 활성화되면서 그 반동으로 갑상선 기능항진증이 악화되는 경향이 있다.

(2) 갑상선 기능항진증이 임신에 미치는 영향

임신 중 갑상선 기능항진증을 조절하지 않으면 임신의 경과가 불량하다. 모체와 태아에 대한 위험은 모체 갑상선 기능항진증의 중증도, 기간 및 조절의 여부 등과 관련된다. 치료하지 않은 임신부의 경우 태아 이상, 조산, 주산기사망률이 높고 모체 심부전의 발생빈도가 증가한다(Andersen et al., 2014; Moleti et al., 2019) (Table 3). 갑상선 기능장애의 많은 부분이 태반을 통과할 수 있는 자가항체에 의하므로 신생아에게는 자가면역성 갑상선 기능항진증 또는 저하증의 위험이 상존한다. 그레이브스병이 합병된 임신부에서 태어난 신생아의 각 1%에서 자극항

체의 태반 통과에 의한 신생아 갑상선 기능항진증이나 차단형 TSH 수용체 항체 혹은 thionamide계 약제의 영향으로 갑상선 기능저하증이 발생한다. 태아의 갑상선 기능평가를 위해 ATA는 항갑상선제를 복용하는 임신부의 혈청 내 TSH 수용체의 자가항체 선별을 권고하였으나 ACOG는 이를 권고하지 않고 있다(Alexander et al., 2017; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

(3) 임상 소견 및 처치

임신 중에는 임신 자체에 의한 심계항진, 과민성, heat intolerance 등 과대사상태에 의한 증상이 있어 임상 소견만으로는 갑상선 기능항진증과 감별이 어렵다. 임신 중 그레이브스병의 치료 목표는 임신부의 질병을 조절하고 임신의 예후를 좋게 하는 것이다. ACOG에서는 그레이브스병의 일차치료제로 thionamide계 약제를 권고하고 있다(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020). 흔히 사용되었던 Propylthiouracil (PTU)과 methimazole (MMI) 중 T4에서 T3로의 변환을 억제하고 태반 통과가 적으며 임신 중 MMI 치료 시 피부 무형성증(aplasia cutis), 식도 및 후비공 폐쇄(esophageal and choanal atresia) 등의 태아 기형 빈도가 높게 보고되었기 때문에(Clementi et al., 1999; Yoshihara et al., 2012) PTU의 처방이 선호되었다. 하지만 최근 PTU의 간독성이 이슈화되면서 2011년 미국갑상선학회와 미국내분비학회에서는 임신 일삼분기에는 PTU 처방 후 이삼분기에는 MMI로 변경할 것을 권고하였으나, 2017년 미국갑상선학회는 약제변경으로 인한 불량한 갑상선기능조절로 인한 위해와 부작용에 대한 연구가 부족하므로 MMI으로의 변경을 권하지 않고 있다(Alexander et al., 2017). 즉 치료의 원칙은 태반 통과가 가능한 약제를 가급적 적은 용량으로 투여하여 T4를 정상 임신 수치의 상한치 또는 정상 수치보다 약간 높게 유지하도록 조절하며 4–6주 간격으로 갑상선 기능검사를 시행하는 것이다. 단, 고용량의 약물 치료 (PTU >600 mg/day 또는 MMI >40 mg/day)에도 반응하지 않는 경우, 임신 중반기에 갑상선 부분절제술을 고려할 수 있다.

Table 2. Causes of hyperthyroidism in pregnancy

Graves' disease
Multinodular goiter
Toxic adenoma
Subacute thyroiditis
Iatrogenic hyperthyroidism
Thyroid stimulating hormone producing pituitary tumor
Struma ovarii.
Transient thyrotoxicosis of hyperemesis gravidarum
Hydatidiform mole

Table 3. Maternal and fetal complications during pregnancy in women with hyperthyroidism

Maternal complication	Fetal complication
Pregnancy induced hypertension	Hyperthyroidism
Preterm labor	Hypothyroidism
Congestive heart failure	Fetal growth restriction
Thyroid storm	Prematurity
Miscarriage	Stillbirth
Infection	
Placental abruption	

2) 임신성 일과성 갑상선 기능항진증(Gestational Transient Thyrotoxicosis, GTT)

임신 초기 증가된 hCG가 TSH 수용체를 자극하여 발생하며 임신부의 TSH가 약간 감소하는 경우에서부터 임신성 갑상선 기능항진증까지 다양한 임상 증상을 보이며, 심한 구토, 체중 감소, 탈수, 케톤증 등이 동반되는 임신입덧(hyperemesis gravidarum)을 보일 수 있다. 임신입덧을 보이는 임신부의 60%에서 TSH

가 비정상적으로 낮은 수치를 보이고 FT₄의 증가를 보이며, FT₄가 증가할수록 증상도 심해진다. 증상의 정도와 관계없이 20주경에 hCG 감소와 더불어 자연적으로 호전되며, 치료가 필요한 경우는 드물다(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020). 과거에 갑상선질환을 앓은 병력이 없고, 그레이브스병의 임상 소견(갑상선종, 그레이브스 안병증 등)이 없으면 GTT의 가능성이 높으며, 임상 소견만으로 진단이 모호한 경우에는 항갑상선자극호르몬수용체항체의 역가를 측정하여 감별할 수 있다. 특히 임신 20주 이후에도 지속되면 갑상선 기능항진증의 다른 원인을 찾아야 한다.

3) 산후 갑상선 기능항진증

임신 중 억제되었던 면역활성이 출산 후 회복되면서 발생하며, 산후에 발생하는 갑상선 기능항진증의 원인으로는 산후 갑상선염, 그레이브스병, 아급성 갑상선염 및 인위성 갑상선종독증이 있으며 산후 갑상선염의 빈도는 4.1%로 산후 그레이브스병의 0.2%보다 빈도가 높다(Stagnaro-Green, 2002). 산후 갑상선종독증의 가장 흔한 원인인 산후 갑상선염의 중독기와 그레이브스병의 감별은 임상 소견만으로는 진단이 어렵고 방사성 요오드 섭취율검사가 필요하다. 일반적으로 산후 갑상선염이나 아급성 갑상선염은 치료가 필요하지 않지만 일부 환자에서 증상이 심한 경우 베타차단제를 증상 완화 목적으로 일시 사용할 수 있다.

2. 임신 중 갑상선 기능저하증

1) 현성 갑상선 기능저하증

임신 중 갑상선 기능저하증의 유병률은 현성 갑상선 기능저하증의 경우 0.2%–1.2%, 무증상 갑상선 기능저하증은 2.3%로 추정된다(Casey et al., 2005; Cleary-Goldman et al., 2008). 임신 중 현성 갑상선 기능저하증의 가장 흔한 원인은 요오드 공급이 충분한 지역에서는 자가면역성 갑상선염(하시모토 갑상선염)이며, 이외에 그레이브스병의 치료 목적으로 시행된 갑상선 절제술이나 방사성 요오드 치료 후에 발생한 갑상선 기능저하증 등이 있다. 임신 중 갑상선 기능저하증은 태아의 신경인지 발달에 나쁜 영향을 줄 뿐 아니라 임신합병증의 증가와 관련성이 있다고 알려져 있다(Haddow et al., 1999; van den Boogaard et al., 2011). 갑상선 기능저하증에 의해 발생 가능한 여러가지 임신합병증을 예방하기 위해서는 levothyroxine (LT₄)치료로 갑상선기능을 정상화해야 한다. 치료의 이득이 명확하므로 대

규모 무작위배정연구는 시행되지 않았다. 갑상선 기능저하증이 진단된 여성에게는 LT₄를 1–2 µg/kg/day를 투여하여 TSH가 2.5 mIU/L아래로 유지될 때까지 25–50 µg을 증량한다. 특히 임신 확인 시 기존 용량의 25%를 증량하는 것이 임신으로 인한 갑상선 기능저하의 가능성을 줄인다(즉, 매일 1알씩 복용하고 있었다면 1주일에 2일은 2알씩 복용하여 일주일에 총 9알을 복용: 29% 증가). 단 ACOG는 갑상선 기능저하증의 증상이 임신과 유사하여 임상적으로 갑상선 기능저하증이 의심되는 경우, 갑상선질환의 기왕력이나 가족력, 제1형 당뇨병이 합병된 경우에는 갑상선 기능검사를 시행할 것을 권고하였다(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

2) 무증상 갑상선 기능저하증

Haddow 등(1999)은 25,216명의 임신부에서 TSH를 측정하여 전체 임신부의 99.7% 이상(TSH) > 9 mIU/L)인 47명과 TSH 수치가 98%–99.6%면서 T₄가 정상 범위 이하인 15명을 대상으로 전향적 연구 결과를 보고하였는데, 갑상선 기능저하증을 보인 임신부에서 태어난 아이들을 대상으로 출생 후 7–9세에 측정된 신경정신발달지수들이 정상 임신부에서 태어난 대조군에 비해 낮았고, 평균 intelligence quotient (IQ)는 4점 낮았다. 특히 62명 중 치료받지 않았던 임신부의 아이들이 대조군에 비해 IQ가 7점이 낮았고, IQ가 85이하인 경우가 유의하게 많았다(Haddow et al., 1999). 또한 Pop 등(2003)은 임신 12주에 측정된 모체의 FT₄가 전체의 5% 이하 또는 10% 이하인 임신부에서 태어난 아이들의 정신운동발달지수가 정상대조군에 비해 유의하게 낮음을 보고하였다(Pop et al., 2003). 이후 Casey 등(2017)의 역학연구를 통해 무증상 갑상선 기능저하증이 합병된 임신부에서 조산, 태반조기박리, 신생아의 호흡보조와 중환자실 입원을 증가를 보고하였고, 베이징에서 시행된 Chen 등(2017)의 연구에서도 불량한 주산기 예후와의 연관성을 보고하였다.

상기 연구들을 기반으로 많은 관련학회에서는 (1) 스크리닝과 치료의 부작용이 적고, (2) 태아의 신경학적 발달이상이나 임신관련합병증 빈도의 증가가 상당하며, (3) 고위험군만을 대상으로 스크리닝을 시행할 경우, 현성 혹은 무증상 갑상선기능저하증 환자의 30%가 진단에서 누락될 수 있으므로 전 임신부를 대상으로 한 스크리닝 테스트를 권고하였다.

그러나 최근 발표된 Lazarus 등(2012)의 주도로 이루어진 Controlled Antenatal Thyroid Screening trials (CATS)연구에서는 무증상 갑상선 기능저하증이거나 저타이록신혈증이 합병된 임신부를 대상으로 한 무작위배정연구를 통해 임신 중

levothyroxine 투여가 자녀의 3세 IQ에서 유의한 차이가 없었고(100.0 vs. 99.2, $p=0.40$), IQ가 85 미만인 아이의 비율도 두 군 간 차이가 없었음을 보고하였다(14.1% vs. 12.1%, $p=0.39$) (Lazarus et al., 2012). 이후 본 연구에 enrolled 되었던 9세의 자녀를 대상으로 한 Hales 등 (2020)의 후속 연구에서도 인지 기능 향상에 대한 효과가 없음을 확인하였다.

또한 Casey (2017) 등은 TSH 4.0 mIU/l 이상인 무증상 갑상선저하증 혹은 FT₄ 0.86 ng/dL 미만인 저타이록신혈증 임신부들을 LT₄ 혹은 대조군으로 무작위 배정하여 임신 및 태아의 발달에 미치는 영향을 평가하였다. 치료는 16주경 시작되었으며 모체 및 태아에 대한 갑상선 기능이상으로 인한 합병증 빈도는 차이가 없었고, 태아의 지능 및 발달에 대한 지표도 생후 60개월까지는 차이를 보이지 않았다(Casey et al., 2017). 이후 ACOG는 무증상 갑상선기능저하증의 선별검사 및 치료가 임신의 예후 및 태아의 신경학적 발달을 향상시킨다는 근거가 부족하므로 추천되지 않는다고 언급하였다(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

결론

갑상선 기능 이상은 임신 중 가장 흔한 내분비질환이지만 임신과 관련된 생리적 변화 혹은 과대사 상태 때문에 임신부의 TSH와 타이록신의 농도 변화에 있어 진단에 주의를 요한다. 단, 현성 기능 이상이 동반된 경우 각각 항갑상선제와 LT₄를 투여하여 정상 갑상선 기능을 유지하는 것이 임신의 예후를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 최근 CATS 연구와 Maternal-Fetal Medicine Units network 보고 이후 ACOG는 무증상 갑상선 기능저하의 진단을 위한 선별검사를 권고하지 않지만 많은 내분비내과 유관기관은 배정의 시기가 13주 이후인 점을 언급하며 신경학적 발달에 영향을 주기에는 늦은 시기임을 강조하고 있다.

이해상충(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy

and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.

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;65:689-96.

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;27:315-89.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin summary, number 223. *Obstet Gynecol* 2020;135:1496-9.

Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014; 24:1533-40.

Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.

Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25.

Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L, et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol* 2017;86:816-24.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:85-92.

Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999;83:43-6.

Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:63-70.

Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5:367-8.

Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.

Hales C, Taylor PN, Channon S, McEwan K, Thapar A, Langley K, et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child behavior. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2020;105:dgz098.
- Kim HJ, Cho YY, Kim SW, Kim TH, Jang HW, Lee SY, et al. Reference intervals of thyroid hormones during pregnancy in Korea, an iodine-replete area. *Korean J Intern Med* 2018;33:552-60.
- Lazarus J. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- [updated 2016 Jul 21; cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.thyroidmanager.org>.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84:946-9.
- Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol* 2019;16:100190.
- Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med* 2015;35:198-204.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:927-43.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-8.
- Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-7.
- van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.
- Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2396-403.