

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Hypothyroidism during pregnancy: possible complications, treatment recommendations, and neonatal outcomes – a literature review

Agnė Boguševičiūtė¹, Raimondas Savickas²

¹*Vilnius University, faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

²*Klaipėda University Hospital Department of Endocrinology, Klaipėda, Lithuania*

Abstract

Background. Hypothyroidism during pregnancy is a significant health concern that can adversely affect both maternal and fetal well-being. The thyroid gland plays a crucial role in regulating metabolism, growth, and development, and its hormones are vital for the proper development of the fetus, particularly in the first trimester. Inadequate thyroid hormone levels can lead to a range of complications of mother and the newborn.

Aim. To analyze and review scientific literature describing diagnostic possibilities, treatment strategies and pregnancy and fetal outcomes on hypothyroidism.

Material and methods. A literature review was conducted by searching scientific publications in the PubMed database. The review included articles written in English and published within the last 10 years (2014–2024).

Results. Hypothyroidism during pregnancy is associated with various maternal, pregnancy, and neonatal complications. Overt hypothyroidism significantly increases the risk of miscarriage, preeclampsia, preterm birth, and low birth weight. Subclinical hypothyroidism can also have negative consequences, especially if left undiagnosed and untreated. Additionally, maternal hypothyroidism has been found to impact fetal neurocognitive development, leading to lower IQ in children. Although levothyroxine treatment is the gold standard for managing hypothyroidism during pregnancy, individualized care is essential, considering the woman's baseline thyroid-stimulating hormone levels, potential autoimmune disease, and regular thyroid function monitoring throughout pregnancy.

Conclusions. Hypothyroidism during pregnancy is a significant health concern that can affect both maternal and fetal health. Timely diagnosis, properly adjusted levothyroxine treatment, and continuous monitoring of thyroid function can help prevent adverse pregnancy and neonatal outcomes.

Keywords: hypothyroidism during pregnancy, maternal hypothyroidism, maternal thyroid dysfunction, hypothyroidism treatment.

Hipotirozė nėštumo metu: galimos komplikacijos, gydymo rekomendacijos ir naujagimio išeitys – literatūros apžvalga

Agnė Boguševičiūtė¹, Raimondas Savickas²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Klaipėdos universiteto ligoninė, Endokrinologijos skyrius, Klaipėda, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Hipotirozė nėštumo metu yra reikšminga sveikatos problema, kuri gali neigiamai paveikti tiek motinos, tiek vaisiaus gerovę. Skydliaukė atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant medžiagų apykaitą, augimą ir vystymąsi, o jos hormonai yra gyvybiškai svarbūs tinkamam vaisiaus vystymuisi, ypač pirmąjį nėštumo trimestrą. Nepakankamas skydliaukės hormonų kiekis gali sukelti įvairių komplikacijų tiek motinai, tiek naujagimiui, todėl svarbi ankstyva diagnostika ir tolimesnė individualizuota nėščiosios priežiūra.

Tikslas. Išanalizuoti ir apžvelgti mokslinę literatūrą, aprašančią diagnostikos gydymo galimybes nėščiosioms, sergančioms hipotiroze bei galimas nėštumo ir vaisiaus išeitis.

Medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta vykdant mokslinių publikacijų paiešką PubMed duomenų bazėje, pasitelkiant raktinius žodžius. Į apžvalgą buvo įtraukti straipsniai anglų kalba, publikuoti 10 metų laikotarpyje (2014 – 2024).

Rezultatai. Hipotirozė nėštumo metu yra susijusi su įvairiomis motinos, nėštumo ir naujagimio komplikacijomis. Klinikinė hipotirozė reikšmingai didina savaiminių persileidimų, preeklampsijos, prieššlaikinio gimdymo ir mažo gimimo svorio riziką. Subklinikinė hipotirozė taip pat gali turėti neigiamų pasekmių, ypač jei ji nėra diagnozuota ir gydoma. Be to, nustatyta, kad motinos hipotirozė gali paveikti vaisiaus neurokognityvinį vystymąsi ir lemti žemesnį vaikų IQ. Todėl būtina individualizuota nėščiosios priežiūra bei reguliari skydliaukės funkcijos stebėseną. Esant indikacijoms pradėti hipotirozės gydymą, auksiniu standartu yra laikomas gydymas levotiroksinu.

Išvados. Hipotirozė nėštumo metu yra svarbi sveikatos problema, galinti paveikti tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatą. Laiku atlikta diagnostika, tinkamai koreguojamas gydymas levotiroksinu ir nuolatinė skydliaukės funkcijos kontrolė gali padėti išvengti neigiamų nėštumo ir naujagimio išeičių.

Raktažodžiai: nėščiųjų hipotirozė, motinos hipotirozė, motinos skydliaukės disfunkcija, hipotirozės gydymas.

1. Įvadas

Skydliaukės hormonai atlieka itin svarbų vaidmenį tiek vaisiaus, tiek motinos organizme, ypač nėštumo metu. Hipotirozė – būklė, kai skydliaukė gamina nepakankamą skydliaukės hormonų kiekį, tai gali sukelti įvairias nėštumo komplikacijas bei turėti ilgalaikį poveikį vaisiaus vystymuisi (1). Vaisiaus skydliaukė pradeda funkcionuoti tik antrojo trimestro pradžioje t.y. 11 – 12 savaitę, bet tiroksino sintezė nėra pakankama iki 18 – 20 gestacinės savaitės (2–6). Tad pirmosiomis nėštumo savaitėmis vaisiaus organizmo funkcijos visiškai priklauso nuo motinos skydliaukės hormonų tiekimo.

Nepakankamas skydliaukės hormonų kiekis nėštumo metu gali padidinti persileidimo, priešlaikinio gimdymo, preeklampsijos ir vaisiaus augimo sulėtėjimo riziką. Be to, motinos hipotirozė gali paveikti vaisiaus neurologinį vystymąsi, lemti intelekto sutrikimus, kalbos raidos problemas ir netgi padidinti įgimtos hipotirozės tikimybę.

Atsižvelgiant į šias galimas pasekmes, labai svarbu anksti diagnozuoti ir tinkamai gydyti hipotirozę nėštumo metu. Šiame straipsnyje nagrinėjamas hipotirozės poveikis vaisiaus vystymuisi, galimi diagnostikos metodai bei efektyvios gydymo strategijos, užtikrinančios optimalią motinos ir naujagimio sveikatos būklę.

2. Metodika

Literatūros apžvalgai mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed elektroninėje duomenų bazėje anglų kalba per 10-ties metų laikotarpį (2014 - 2024), pasitelkiant raktinius žodžius: hipotirozė nėštumo metu (angl. *Hypothyroidism during pregnancy*), motinos hipotirozė (angl. *Maternal hypothyroidism*), motinos skydliaukės disfunkcija (angl. *Maternal thyroid dysfunction*), nėščiųjų hipotirozės gydymas

(angl. *Hypothyroidism treatment during pregnancy*), nėštumo išeitys motinai sergant hipotiroze (angl. *Pregnancy outcomes in women with hypothyroidism*). Taip pat apžvelgtos diagnostikos ir gydymo gairės: 2017 metų Amerikos skydliaukės asociacijos gairės dėl skydliaukės ligų diagnozavimo ir valdymo nėštumo metu ir po gimdymo bei 2014 metų Europos skydliaukės asociacijos gairės dėl subklinikinės hipotirozės valdymo nėštumo metu ir vaikams. Į apžvalgą neįtraukti straipsniai, kurie parašyti kitomis užsienio kalbomis, bei yra senesni nei 10 metų.

3. Rezultatai

3.1. Skydliaukės veikla nėštumo metu.

Nėštumas sukelia fiziologinius skydliaukės hormonų pokyčius, todėl skydliaukės funkciją atspindinčių tyrimų pakitimai ne visada reiškia patologiją. Sudėtingesnis tyrimų interpretavimas apsunkina ankstyvą skydliaukės ligų diagnozavimą ir gydymą nėštumo metu. Nėštumo metu padidėja motinos organizmo metaboliniai poreikiai, dėl to keičiasi skydliaukės aktyvumas. Tokie pokyčiai yra reakcija į vaisiaus tiroksino poreikį skirtingos gestacinės savaitės (GS) metu (2). Pasireiškiantys skydliaukės funkcijos pakitimai nėštumo metu:

- nėščiosios organizme įvyksta daugybė fiziologinių pokyčių, dėl kurių padidėja estrogeno kiekis, o tai lemia padidėjusią tiroksiną surišančio globulino (TBG) koncentraciją serume. Dėl to, bendrojo T4 ir bendrojo T3 koncentracija padidėja apie 50 % (1,2,4,5,7). Jų koncentracijos pasiekia piką maždaug 16-ąją nėštumo savaitę ir išlieka aukštos iki pat gimdymo (7,8).
- Žmogaus chorioninis gonadotropinas (hCG), išskiriamas placentos, stimuliuoja tirotropino (TTH arba TSH) receptorių, dėl to padidėja skydliaukės hormonų gamyba ir sumažėja TTH koncentracija

serume (1,2,4,5,7). Studijų duomenimis, TTH lygis yra 15 % žemesnis sveikoms nėščiosioms pirmąjį nėštumo trimestrą, lyginant su nenėščiomis moterimis, kurioms nustatyta TTH koncentracijos apatinė riba yra 0,4 mU/L (7).

TTH koncentracija serume yra pirminis ir patikimiausias skydliaukės funkcijos rodiklis nėštumo metu. Nors visose populiacijose stebimas TTH koncentracijos normos poslinkis žemyn, šio sumažėjimo mastas reikšmingai skiriasi tarp skirtingų rasių ir etninių grupių (8). 2020 m. Indijoje atliktoje studijoje stebėtos skirtingos TTH koncentracijos 1, 2 ir 3 trimestro metu: 0,19 – 4,34 mU/ml, 0,46 – 4,57 mU/ml ir 0,61 – 4,62 mU/ml atitinkamai (9). 2021 m. Norvegijoje atlikta studija parodė etninius TTH lygių skirtumus 15-tą ir 28-tą nėštumo savaitę, tačiau laisvojo T4 (FT4) reikšmėms toks skirtumas nenustatytas. Pietų Azijos moterims 15-ąją nėštumo savaitę TTH koncentracija buvo 0,42 mU/l (95 % PI, 0,20 – 0,64) didesnė nei europietėms. Priešingai, Rytų

Azijos nėščiosioms - 0,55 mU/l mažesnė nei nėščioms europietėms (10).

TTH koncentracijos vertinimo gairės 2017 metais sudarė Amerikos skydliaukės asociacija (ATA) dėl skydliaukės ligų diagnozavimo ir valdymo nėštumo metu ir po gimdymo bei 2014 metų Europos skydliaukės asociacija (ETA) dėl subklinikinės hipotirozės valdymo nėštumo metu ir vaikams. Pagrindinis skirtumas tarp TTH normų yra tai, jog ATA gairėse rekomenduojama, kad pirmojo trimestro viršutinė TTH riba būtų žemesnė nei 4,0 mU/l arba jei vietinės normos nėra žinomos - rekomenduojama apie 2,5 mU/l pirmajame trimestre, o trečiąjį trimestrą siūloma TTH koncentracijos riba yra iki 3,0 mU/l. ETA gairės nurodo griežtesnes TTH normas: rekomenduodama, kad pirmojo trimestro TTH koncentracija neviršytų 2,5 mU/l, o trečiojo trimestro metu – 3,5 mU/l. Tačiau abejose gairėse pabrėžiama, jog geriausia naudoti populiacijai specifines TTH normas (8,11). Lietuvoje šiuo metu taikomos ETA gairės.

Lentelė Nr.1. 2014m. Europos skydliaukės asociacijos (ETA) gairės dėl subklinikinės hipotirozės valdymo nėštumo metu ir vaikams ir 2017m. Amerikos skydliaukės asociacija (ATA) dėl skydliaukės ligų diagnozavimo ir valdymo nėštumo metu ir po gimdymo (8,11).

Trimestras	ATA (2017)	ETA (2014)
I trimestras	0,1 – 2,5 mU/l	0,2 – 2,5 mU/l
II trimestras	0,2 – 3,0 mU/l	0,3 – 3,0 mU/l
III trimestras	0,3 – 3,0 mU/l	0,3 – 3,5 mU/l
Aukščiausia priimtina TSH riba	~4,0 mU/l (jei nėra vietinių duomenų)	3,5 mU/l

3.2 Hipotirozė nėštumo metu

Hipotirozė gali pasireikšti ir hormoniniais pokyčiais, ir simptomais arba tik laboratoriniais pokyčiais, kuomet simptomų dar nėra arba jie neryškūs. Pastaroji vadinama subklinikine hipotiroze (SH). Pirminė hipotirozė (PH), kai skydliaukė pati negamina

pakankamai hormonų, yra dažniausia hipotirozės forma (12,13). PH apibūdinama kaip padidėjusi TTH koncentracija ir sumažėjusi FT4 koncentracija (4). Hipotirozės paplitimas nėštumo metu svyruoja nuo 0,5 iki 3,47 % (1). Žemo ir vidutinio pajamų lygio šalyse nėštumo metu hipotirozė nustatoma dažniau nei

išsivysčiusiose šalyse – nuo 5 iki 31,6 % (14). *Yadav ir kt.* atliktoje metaanalizėje nustatytas bendras hipotirozės paplitimas tarp nėščiųjų Indijoje siekė 11,01 % (15).

Hipotirozės nėštumo metu priežastys dažniausiai sutampa su įprastos hipotirozės priežastimis, tačiau nėštumo metu dėl padidėjusio skydliaukės hormonų poreikio kai kurios būklės gali išryškėti arba pablogėti. Kaip ir ne nėščioms moterims, pagrindinė hipotirozės priežastis yra Hašimoto tiroiditas, kuris taip pat yra dažniausia organui specifinė autoimuninė liga, paveikianti apie 12 – 13 % populiacijos. Maždaug 85 – 90 % atvejų Hašimoto tiroiditui būdingi cirkuliuojantys antitirodiniai antikūnai, dažniausi iš jų – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę (ATPO) (4,5). Rečiau PH sukelia infiltracinės ligos (amiloidozė, hemochromatozė, sarkoidozė), tam tikrų vaistų vartojimas bei per didelis ar per mažas jodo kiekis organizme (5). Nėštumo metu bendras paros jodo poreikis padidėja 50 % dėl didesnės T4/T3 gamybos, todėl prieš nėštumą, nėštumo metu ir žindant moterims rekomenduojama padidinti suvartojamo jodo kiekį iki 200 – 250 mcg/parą (2,4). 2021 m. pristatytas „Natrijod“ tyrimas, kuriame tirtas natrio ir druskos suvartojimas visoje Lietuvoje. Į jį buvo įtraukta daugiau kaip 1000 pacientų - vyrų, moterų, vaikų ir nėščiųjų. Tyrimas parodė, kad 50 % dalyvavusių tyrime asmenų suvartoja jodo per mažai. SH apibrėžiama padidėjusia serumo TTH koncentracija, esant normaliam FT4 kiekiui (4,5,16,17). SH paplitimas nėštumo metu gali labai skirtis - nuo 2 iki 35 %, priklausomai nuo naudojamų TTH ribinių reikšmių, pagal kurias nustatoma SH, taip pat nuo tiriamos populiacijos ypatumų (4,16,18,19). Studijų duomenimis, sveikoms moterims SH nėštumo metu retai progresuoja į kliniškai ryškią hipotirozę (4).

Ispanijoje atliktas 2509 nėščiųjų rutininis skydliaukės sutrikimų patikrinimas, kuris parodė, kad klinikinė hipotirozė nustatyta 1,9 % moterų, o SH – 3,6 %. Motinos amžius hipotirozės pasireiškimo dažniui įtakos neturėjo. Turkijoje atlikta retrospektyvi analizė tarp 573 nėščiųjų trečiąjį trimestrą parodė mažą klinikinės hipotirozės paplitimo dažnį (0,4 %) ir vidutinį SH paplitimą (8,9 %). Libane hipotirozė (neskirstant į klinikinę ir subklinikinę formas) buvo nustatyta maždaug 1 iš 6 nėščiųjų (17,1 %) (20). 2022 m. atlikta studija, kurioje tirtas hipotirozės paplitimas tarp juodaodžių Afrikos nėščiųjų. Iš viso studijoje dalyvavo 693 nėščiosios, kurių vidutinis amžius siekė 28,1 metų, o vidutinė nėštumo trukmė – 24,1 savaitės. Hipotirozės paplitimas siekė 12,1 % (84 nėščiosios), iš jų 10,8 % buvo SH, o 1,3 % – klinikinė hipotirozė. Ši studija atskleidė didesnę hipotirozės paplitimą tarp juodaodžių Afrikos nėščiųjų, lyginant su baltųjų rasės nėščiosiomis, tirtomis kitose studijose (21). 2023 m. Indijoje atliktoje studijoje, kurioje buvo tirtos 300 nėščiųjų, nustatytas 31,6 % hipotirozės paplitimas (14). Remiantis minėtomis studijomis, galima daryti išvadą, jog skirtinguose regionuose nustatomi dideli svyravimai tarp hipotirozės ir SH paplitimo.

3.3 Diagnostika

Visuotinis skydliaukės ligų patikrinimas nėštumo metu nerekomenduojamas, kadangi nėra įrodyta, kad subklinikinės motinos hipotirozės nustatymas ir gydymas pagerina nėštumo baigtis ar vaikų neurokognityvinę funkciją. Tikslingas skydliaukės funkcijos tyrimas turėtų būti atliekamas nėščioms moterims, turinčioms asmeninę ar šeimos skydliaukės ligų anamnezę, sergančioms 1 tipo cukriniu diabetu arba esant klinikiniam skydliaukės ligos pasireiškimui (4). Svarbus nėščiųjų hipotirozės tyrimo aspektas - nustatyti TTH koncentracijos vertes, nurodančias,

kokia hipotirozės forma serga nėščioji - PH ar SH (5). Studija, atlikta tarp baltaodžių ir Afrikos kilmės moterų grupių, pabrėžia TTH ribinės vertės pasirinkimo svarbą diagnozuojant SH. Kai SH diagnozavimui buvo taikoma 2,5 mU/l ribinė vertė, SH paplitimas buvo panašus abiejose grupėse. Tačiau padidinus ribą iki 4 mU/l (remiantis ATA gairėmis), SH paplitimas sumažėjo ir siekė 5,4 % tarp baltaodžių moterų bei 2,1 % tarp Šiaurės Afrikos kilmės moterų ($P = 0,008$). Pritaikius ribines vertes pagal etnines grupes, SH paplitimas sumažėjo daugiau nei 70 %. Šis rezultatas pabrėžia individualizuoto diagnostinio požiūrio svarbą (20).

Hipotirozės diagnozavimo kriterijai nėštumo metu laikui bėgant kito. Pirmieji atlikti tyrimai nėščioms moterims Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje paskatino sukurti rekomendacijas, kuriose nurodyta, jog pirmojo trimestro TTH viršutinė referencinė riba būtų 2,5 mU/l, o antrojo ir trečiojo trimestro – 3,0 mU/l. Tačiau naujausios studijos, atliktos nėščiosioms Azijoje, Indijoje ir Nyderlanduose, parodė tik nedidelį viršutinės TTH ribos sumažėjimą, lyginant su nėščiomis moterimis. 2017 m. ATA rekomenduoja 4 mU/l viršutinę normos ribą, jeigu nėra specifinių populiacinių verčių. ATA taip pat pabrėžė poreikį populiacijai nustatyti specifines TTH serumo referencines ribas kiekvieno nėštumo trimestro metu. Kai tokių verčių nėra, pirmojo trimestro viršutinę TTH ribą galima apibrėžti sumažinus 0,5 mU/l nuo TSH viršutinės ribos, taikomos nėščioms moterims (8). 2023 m. Jungtinės Karalystės Karališkosios ginekologijos ir akušerijos kolegijos (RCOG) projekto „Green Top Guideline“ juodraštyje siūloma 4 mU/l viršutinę TTH referencinę ribą viso nėštumo metu. Remiantis 2017 m. ATA gairėmis, hipotirozė nėščiajai diagnozuojama, kai TTH koncentracija yra apie 4,0 mU/l. Jei TTH koncentracija yra $> 2,5$ mU/l, bet $\leq 4,0$

mU/l, svarbu atlikti ATPO titravimą gydymo procesui inicijuoti. Nėščiosios gydymas pradedamas esant teigiamiems ATPO (5,8). 2014 m. ETA gairėse hipotirozei diagnozuoti ribos šiek tiek skiriasi: diagnozė patvirtinama esant TTH koncentracijai apie 3,5 mU/l. Stebint TTH koncentraciją $> 2,5$ mU/l, taip pat rekomenduojama atlikti ATPO titravimą, juos nustačius – pradėti gydymą (11). Jei stebima TTH koncentracija yra $> 4,0$ mU/l ir $\leq 10,0$ mU/l, siekiant atskirti SH nuo PH, galima atlikti LT4 koncentracijos nustatymą. Jei FT4 koncentracija yra sumažėjusi, nustatoma PH, jei normos ribose – SH (5,20).

3.4 Hipotirozės poveikis nėštumui

Hipotirozė nėštumo metu gali sukelti rimtų komplikacijų tiek motinai, tiek vaisiui. Skydliaukės hormonai yra būtini normaliai nėštumo eigai ir vaisiaus vystymuisi, todėl jų trūkumas gali turėti neigiamų pasekmių. Poveikis motinai ir vaisiui priklauso nuo hipotirozės sunkumo, gydymo adekvatumo ir nėštumo laikotarpio, kurio metu atsirado hormonų disbalansas. Dažniausiai motinos hipotirozė didina nėštumo komplikacijų riziką, įskaitant nėščiųjų hipertenziją, preeklampsiją, nėščiųjų diabetą (ND), placentos atsisluoksniavimą ir priešlaikinį gimdymą (1,3,5). 2023 m. Šiaurinėje Indijoje tirtos 300 nėščiosios, sergančios hipotiroze. Lyginant su nėščiosiomis, kurių skydliaukės funkcija buvo nesutrikusi, stebėtas didesnis preeklampsijos dažnis (14,7 % su 5,6 %), anemijos dažnis (7,4 % su 6,1 %) bei savaiminių abortų dažnis (7,4 % su 0,5 %) (14). Tais pačiais metais Somalyje tirtos 386 nėščiosios, iš kurių 91 nėščiajai nustatyta hipotirozė. Naudojant šansų santykį su 95 % pasikliautinuoju intervalu ir $P < 0,05$, su hipotiroze nėštumo metu buvo susijusios šios komplikacijos: cukrinis diabetas (9,125 [3,106–26,812]), pasikartojantys nėštumo praradimai

(12,938 [4,958–33,763]), nėščiąjų hipertenzija (6,718 [2,326–19,994]) ir priešlaikinis gimdymas (7,015 [3,234–13,958]) (12).

Studijoje, kurioje buvo tirtos 39 nėščiosios, sergančios hipotiroze, nustatyta, jog preeklampsija pasireiškia dažniau (12,5 %) nei sveikoms nėščiosioms (8,68 %), taip pat gestacinio diabeto (GDM) pasireiškimas stebėtas dažniau nėščioms moterims, turinčioms skydliaukės hipofunkciją (6,25%) (22). Kinijoje buvo atliktas kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo 41647 nėščiosios. Klinikinė hipotirozė reikšmingai koreliavo su sunkios preeklampsijos rizika (OR 2,59; 95 % PI 1,05 – 6,37). Be to, nustatyta reikšminga sąsaja tarp pirmąjį trimestrą diagnozuotos klinikinės hipotirozės ir GDM rizikos (OR 1,60; 95 % PI 1,00 – 2,83) (23). Yra studijų, teigiančių, jog GDM dažniau pasireiškia nėščioms, sergančioms SH, lyginant su sveikomis nėščiosiomis (24). Tačiau šiai dienai ryšys tarp skydliaukės funkcijos nėštumo metu ir GDM rizikos išlieka diskutuotinas.

2022 m. atlikta metaanalizė, apėmusi 22 studijas, kurių rezultatai parodė, kad nėščiosios, sergančios SH, turėjo padidėjusią nėščiųjų hipertenzijos riziką (OR = 1,54; 95 % PI: 1,21 – 1,96). Tačiau SH, diagnozuota taikant TTH ribinę vertę < 3,0 mU/l, nebuvo reikšmingai susijusi su nėščiųjų hipertenzijos padažnėjimu ($P = 0,077$). Šios metaanalizės duomenys rodo, kad SH nėštumo metu ir padidėjusi hipertenzinių nėštumo sutrikimų rizika išlieka skirtingais nėštumo laikotarpiais (16).

Toje pačioje studijoje, kurioje buvo tirtos 39 nėščiosios, nustatytas didesnis savaiminių persileidimų dažnis – 3 atvejai (18,75 %) tarp pacienčių, sergančių klinikine hipotiroze. Nepakankamai gydytų pacienčių su klinikine hipotiroze priešlaikinio gimdymo atvejų dažnis buvo didesnis, lyginant su tinkamai gydytomis: 2 atvejai

(12,5%) prieš 1 atvejį (4,34%) (22). TTH koncentracijos svarbą nėštumo metu nustačius hipotirozę pabrėžia ir kitos studijos. Kinijoje 2022 m. atlikta analizė, kuri apėmė 4739421 nėštumą, parodė, kad ženkliai padidėjusi TTH koncentracija buvo susijusi su didesne persileidimo rizika. Santykinė rizika (OR) persileidimui buvo: 1,33 (95 % PI: 1,28 – 1,38) esant TTH 4,88 – 9,99 mU/l ir 1,25 (95 % PI: 1,14 – 1,36) esant TTH $\geq 10,00$ mU/l. Taip pat fiksuota, jog persileidimo rizika buvo net 3,95 karto didesnė toms, kurių TTH koncentracija viršijo 10 mU/l, lyginant su nėščiosiomis, kurių TTH buvo 1,0 – 2,5 mU/l (25). Kitoje studijoje ištirta, kad spontaniųjų abortų, įskaitant vaisiaus žūtį po 20 nėštumo savaitės, dažnis buvo didesnis tarp moterų, kurių TTH buvo 2,5 – 5,0 mU/l pirmajame trimestre, lyginant su tomis, kurių TTH buvo < 2,5 mU/l (6,1 % su 3,1 %). Persileidimai vidutiniškai įvykdavo apie 12-tą nėštumo savaitę (26). Apibendrinant galima teigti, kad didesnė TTH koncentracija siejama su didesne rizika nėštumo eigai, todėl svarbu laiku nustatyti hipotirozę ir užtikrinti tinkamą skydliaukės funkcijos kontrolę.

3.5 Hipotirozės poveikis vaisiui

Skydliaukės hormonai yra reikšmingi vaisiaus neurologiniam ir intelektiniam vystymuisi. Normalus jų lygis būtinas neuronų migracijai, mielinizacijai ir tinkamam vaisiaus smegenų formavimuisi (5). Skydliaukės hormonų receptoriai yra ekspresuojami žievės vystymosi metu (3). Motinos hipotirozė nėštumo metu gali padidinti intelektinių vystymosi sutrikimų, mažo gimimo svorio ir vaisiaus hipotirozės riziką (1,27). Atliktoje 29 studijų metaanalizėje nustatyta, jog klinikinė hipotirozė nėštumo metu, buvo susijusi su padidėjusia vaikų dėmesio deficito ir hiperaktyvumo (ADHD) (OR 1,14; 95 % PI 1,03 – 1,26), autizmo spektro sutrikimų (ASD) (OR 1,41; 95

% PI 1,05 – 1,90) ir epilepsijos (OR 1,21; 95 % PI 1,6 – 1,39) rizika (28). Tačiau tik trijose studijose buvo atlikta motinos SH poveikio analizė, ASD, šizofrenijos ir ADHD pasireiškimą, tačiau reikšmingos sąsajos nenustatyta (28). Atlikta plati studija, kurioje dalyvavo 793 motinos ir kūdikio poros. Studijos metu 4,92 % moterų buvo nustatyta SH, 3,65 % – klinikinė hipotirozė. Tačiau tik 0,38 % moterų atitiko pirminės hipotirozės kriterijus pagal 2017 m. ATA gaires. Šios studijos metu buvo vertinamas maždaug 1-erių metų kūdikių neurovystymasis. Ištyrimui pasitelktas Bayley kūdikių ir mažų vaikų raidos skalės (Bayley-III) atrankos testas, kuris apėmė penkias poskales: pažintinius gebėjimus, receptyvinę kalbą, ekspresyvinę kalbą, smulkiąją ir stambiają motoriką. Studijos rezultatai atskleidė reikšmingą sąsają tarp motinos SH ir kūdikio sumažinto receptyvinės kalbos gebėjimo balo. Tačiau tokios reikšmingos sąsajos nebuvo stebėta, kai motinos TTH lygis buvo didesnis nei 3,0 mU/l, bet vis dar normos ribose (TTH < 4,0 mU/l) (29). Kita studija Graikijoje nenustatė sąsajos tarp motinos SH ir vaikų pažintinės bei motorinės raidos sutrikimų. Tačiau, jei motinos hipotirozės priežastis yra autoimuninis susirgimas, tokiu atveju hipotirozė yra susijusi su 4-ių metų vaikų sumažėjusiais suvokimo gebėjimais ir motorikos balais. Autoimuninis nėščiosios tiroiditas didina neverbalinės pažintinės raidos sutrikimus nuo kūdikystės iki ankstyvosios vaikystės (30). Vienoje 2021 m. studijoje prospektyviai ištirtas 8 – 10 metų vaikų, gimusių motinoms, turinčioms skydliaukės hipofunkciją, intelektinis išsivystymas. Nustatyta, kad tiriamųjų grupės IQ buvo 4 taškais mažesnis nei kontrolinės grupės. Be to, šie vaikai prasčiau atliko dėmesio, kalbos, skaitymo, motorikos ir vizualines - erdvines užduotis. Įdomu tai, kad žemesni intelektiniai ir akademiniai rezultatai buvo susiję net su lengva ir

besimptomė motinos hipotiroze (24). Kitoje studijoje, kurioje tirtos motinos hipotirozės pasekmės naujagimiams, iš 25 naujagimių, kurių gimimo svoris buvo normalus, 1 turėjo Dauno sindromą (31). Tačiau motinos SH poveikis naujagimio intelektiniam išsivystymui išlieka diskutuotinas (3).

2020 m. retrospektyvinėje studijoje, kurioje dalyvavo 8413 nėščiųjų, nustatyta, kad moterų, sergančių SH, naujagimiai lyginant su sveikų nėščiųjų naujagimiais, turėjo didesnę neišnešiotumo (RR 2,15; 95 % PI 1,14 – 4,03) ir naujagimių kvėpavimo distreso sindromo (RR 2,8; 95 % PI 1,01 – 7,78) riziką (3).

Hipotirozės pasekmės nėštumo metu gali pasireikšti nenormaliu vaisiaus - placentos gliukozės metabolismu ir dėl to sutrikusiu vaisiaus augimu. Kuo sunkesnė hipotirozė, tuo stebimas mažesnis vaisiaus svoris bei smegenų ir kepenų tūris (24). Iš 708 į tyrimą įtrauktų moterų, sergančių hipotiroze, 638 susilaukė gyvų naujagimių. Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp mažo gimimo svorio ir nėščiosios hipotirozės (OR 1,86; 95 % PI 1,0 – 3,2; $p \leq 0,05$) (31). Naujagimiai, kurių motinos sirgo SH, turėjo didesnę mažo gimimo svorio tikimybę ($P < 0,001$; pakoreguotas OR 2,919; 95 % PI 1,650–5,163) nei naujagimiai, kurių motinos buvo sveikos (24). Tačiau kitoje kohortinėje 2023 m. studijoje, tiriant motinos hipotirozės poveikį naujagimiui, nepastebėta skirtumų gimimo svoryje ir Apgar testo įvertyje pirmąją ir penktąją minutę, bet tai gali būti nulemta ankstyvos nėščiųjų, sergančių hipotiroze, diagnostikos ir parinkto tinkamo gydymo (32).

Tarp reikšmingų įgimtų anomalijų 2021 m. studijoje dažniausiai pasitaikė širdies ir kraujagyslių sistemos defektai, iš kurių labiausiai paplitę - atvira arterinio latako patologija (1,2 %) ir skilvelių pertvaros defektas (1,1 %) (31).

Motinos skydliaukės funkcijos sutrikimai gali turėti įtakos ir naujagimių skydliaukės funkcijai. Patikimas naujagimių hipotirozės nustatymo metodas yra TTH koncentracijos nustatymas, kuris atliekamas 2 – 3 gyvenimo dieną. Laikinos naujagimių hipotirozės paplitimas buvo didesnis tarp kūdikių, kurių motinos sirgo autoimunine skydliaukės liga, lyginant su naujagimiais, kurių motinos buvo sveikos (27 % su 15 %; $p = 0,04$) (24). 2024 m. atlikta metaanalizė, kurioje buvo nagrinėti 3221 straipsniai, iš kurių į analizę buvo įtrauktos 7 studijos. Šis tyrimas nenustatė ryšio tarp motinos hipotirozės ir vėlesnio nutukimo, 2 tipo cukrinio diabeto, hipertenzijos ar dislipidemijos palikuonims. Tačiau atskirų studijų rezultatai rodo galimą padidėjusią sistolinio kraujospūdžio ir gliukozės apykaitos sutrikimų riziką vaikams, kurių motinos nėštumo metu sirgo hipotiroze (33).

3.6 Gydyimas

Pasaulyje yra vieningas sutarimas, kad nėštumo metu esant klinikinei hipotirozei arba $TTH > 10$ mU/l, būtinas gydymas levotiroksinu (LT4), kadangi ši būklė aiškiai siejama su nepalankiais nėštumo rezultatais (20). Nėščiosios, kurioms diagnozuota klinikinė hipotirozė, turi būti gydomos pakankama skydliaukės hormonų pakaitalo koncentracija, siekiant sumažinti neigiamų pasekmių riziką (8). LT4 dozė turėtų būti titruojama taip, kad TTH reikšmės atitiktų kiekvienam trimestrai būdingas normas. Jei vietinės normos nėra nustatytos, rekomenduojama išlaikyti $TTH \leq 2,5$ mU/l pirmąjį trimestrą ir $\leq 3,0$ mU/l antrąjį bei trečiąjį trimestrą. Siekiant užtikrinti tinkamą LT4 dozę, skydliaukės funkcijos tyrimai turėtų būti atliekami kas 4 – 6 savaites (2,20,34). ATA ir Amerikos klinikinių endokrinologų asociacija (AACE) rekomenduoja gydymą LT4, pradedant nuo 1 – 2 $\mu\text{g/kg}$ per dieną arba maždaug 100 μg per dieną (8). Analizuojant septynis

atsitiktinių imčių tyrimus ir šešis stebėjimo tyrimus (iš viso 7342 nėštumai), nustatyta, kad LT4 vartojimas, kai TTH yra 2,5 – 10,0 mU/l, sumažino persileidimo riziką (RR 0,79; 95 % PI: 0,67 – 0,93) ir naujagimio mirties riziką (RR 0,35; 95 % PI: 0,17 – 0,72). Tačiau LT4 vartojimas nebuvo susijęs su sumažėjusia perinatalinių komplikacijų (placentos atšokos, pogimdyvinio kraujavimo, priešlaikinio gimdymo ar priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo) ar naujagimių nepalankių baigčių (žemo Apgar balo, blogų augimo rodiklių) rizika (20). Priešingai, kitoje metaanalizėje, kurioje buvo analizuojami šeši tyrimai (iš viso 7955 nėštumai), nustatyta, kad moterims, kurių TTH buvo $> 4,0$ mU/l, gydymas LT4 sumažino persileidimo, priešlaikinio gimdymo ir nėščiųjų hipertenzijos riziką (35). 2022 m. analizėje, kurioje dalyvavo nėščiosios, kurių pradinis TTH 4 – 10 mU/l, LT4 vartojimas reikšmingai sumažino priešlaikinio gimdymo riziką (19 %, $p = 0,04$) (3).

2014 m. ETA gairės rekomenduoja gydyti nėštumo metu diagnozuotą SH. 2017 m. ATA gairėse rekomenduojama gydyti LT4 nėščias moteris, kurioms nustatyta SH ir TTH viršija specifinę normą jų trimestre ir jų yra ATPO yra teigiami arba jei jų ATPO neigiami ir $TTH > 10$ mU/l (20). Vis dėlto, 2020 m. Kinijoje atliktoje analizėje nustatyta, kad SH sergančių ir LT4 gydytų pacienčių nėščiųjų hipertenzijos rizika nebuvo sumažėjusi, lyginant su negydytomis pacientėmis ($p = 0,241$) (16).

Svarbu paminėti, kad per didelė LT4 dozė nėštumo metu yra susijusi su padidėjusia priešlaikinio gimdymo rizika. Analizuojant 9869 nėštumus, nustatyta, kad 43,7 % moterų nėštumo metu bent kartą koreguota LT4 dozė. Pirmoji dozės korekcija dažniausiai atlikta 5 – 6 nėštumo savaitę. Iš viso 1056 nėštumų LT4 dozė buvo koreguota vieną kartą, 1510 nėštumų – du kartus, o 1755 nėštumų – daugiau nei du

kartus. Vidutinis LT4 dozės padidėjimas per visą nėštumą siekė 24 – 27 µg per dieną. Ši analizė neparodė reikšmingo ryšio tarp per didelio ar nepakankamo gydymo ir preeklampsijos, nėščiųjų hipertenzijos, GDM, pogimdyvinio kraujavimo, tromboembolinių komplikacijų ar naujagimių dydžio nukrypimų. Tačiau prieššlaikinio gimdymo dažnis buvo didesnis toje nėščiųjų grupėje, kurioje hipotirozės gydymui buvo skirta per didelė LT4 koncentracija, lyginant su kontroline grupe (16,5 % su 8,2 %) (36). 2024 m. studijoje nustatyta, kad jeigu nėščiosios, pradėjusios gydymą iki 10 nėštumo savaitės, turėjo normalius TTH rodiklius 32 savaitę, jos buvo laikomos tinkamai gydytomis (22).

Jei nėštumo metu buvo diagnozuota SH, motinos TTH koncentracija turi būti tiriama po gimdymo praėjus 6 savaitėms. Esant normaliai TTH koncentracijai, gydymas LT4 gali būti nutrauktas (37).

4. Išvados

Hipotirozė nėštumo metu gali sukelti rimtų akušerinių ir perinatalinių komplikacijų. Kai kurios studijos nurodo ryšį tarp motinos hipotirozės ir nepalankių neurologinių rezultatų palikuonims – nuo neurologinio vystymosi sutrikimų, įgimtos hipotirozės iki sumažėjusio intelekto koeficiento. Serumo TTH koncentracijos ištyrimas yra geriausias tyrimas skydliaukės disfunkcijos diagnostikai, kadangi yra jautrus, paprastas, patikimas, nebrangus ir plačiai prieinamas, be to, jis nesukelia rizikos pacientei. Efektyviausias hipotirozės gydymas yra pakaitinė skydliaukės hormonų terapija LT4. Kai kuriose studijose nustatyta, kad tiek per mažas, tiek per didelis LT4 dozavimas, gali turėti įtakos nėštumo baigčiai, įskaitant padidintą prieššlaikinio gimdymo dažnį, todėl būtina individualizuota kiekvienos nėščiosios priežiūra, reguliariai sekant TTH koncentraciją.

Literatūros sąrašas

1. Chen A, Luo Z, Zhang J, Cao X. Emerging research themes in maternal hypothyroidism: a bibliometric exploration. *Front Immunol.* 2024 Mar 26;15:1370707.
2. Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med.* 2023 Mar 1;23(2):125–8.
3. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Mar;18(3):158–71.
4. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e261.
5. Solha STG, Mattar R, Teixeira P de F dos S, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta ACM, et al. Screening, diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy. *RBGO Gynecol Obstet.* 2022 Nov 29;44(10):999–1010.
6. Lawrence SE, von Oettingen JE, Deladoëy J. Chapter 32 - Normal Thyroid Development and Function in the Fetus and Neonate. In: Kovacs CS, Deal CL, editors. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology* [Internet]. Academic Press; 2020. p. 563–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128148235000325>
7. Singh S, Sandhu S. Thyroid Disease and Pregnancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485/>
8. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum | Thyroid® [Internet]. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0457>

9. Pramanik S, Mukhopadhyay P, Bhattacharjee K, Bhattacharjee R, Mukherjee B, Mondal SA, et al. Trimester-Specific Reference Intervals for Thyroid Function Parameters in Indian Pregnant Women during Final Phase of Transition to Iodine Sufficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(2):160–4.
10. Sletner L, Jenum AK, Qvigstad E, Hammerstad SS. Thyroid Function During Pregnancy in A Multiethnic Population in Norway. *J Endocr Soc.* 2021 Jul 1;5(7):bvab078.
11. 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. 2014 Jun 1 [cited 2025 Feb 9]; Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/3/2/ETJ362597.xml>
12. Abadi KK, Jama AH, Legesse AY, Gebremichael AK. Prevalence of Hypothyroidism in Pregnancy and Its Associations with Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Women in A General Hospital: A Cross Sectional Study. *Int J Womens Health.* 2023 Oct 3;15:1481–90.
13. Hypothyroidism | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [cited 2025 Feb 10]. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC202007070?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
14. Kumar R, Bansal R, Shergill HK, Garg P. Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with fetomaternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2023 Jan 1;19:101201.
15. Yadav V, Dabar D, Goel AD, Bairwa M, Sood A, Prasad P, et al. Prevalence of Hypothyroidism in Pregnant Women in India: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Thyroid Res.* 2021;2021(1):5515831.
16. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2022 Mar 8;13:823710.
17. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021 Feb 27;21:34.
18. Yu Y, Filion KB, Reynier P, Platt RW, Yu OHY, Grandi SM. Use of levothyroxine among pregnant women with subclinical hypothyroidism in the United Kingdom: A population-based assessment. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Aug 13;9(5):e00848.
19. SciELO Brazil - Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.scielo.br/j/aem/a/4m88XnXYsFQYZqmfDFNKPLc/?lang=en>
20. Urgatz B, Poppe KG. Update on therapeutic use of levothyroxine for the management of hypothyroidism during pregnancy. *Endocr Connect.* 2024 Feb 7;13(3):e230420.
21. Adoueni VK, Azoh AJC, Kouame E, Meless DG, Sibailly P, Derbe AK, et al. Prevalence and correlates

- of hypothyroidism in pregnancy: a cross-sectional study at Bouget General Hospital, Ivory Coast. *Pan Afr Med J*. 2022 Jan 13;41:37.
22. Khawale R, Kanetkar SR, Patil M. Impact of Hypothyroidism in Pregnancy on Feto-Maternal Outcomes: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 16(11):e74494.
 23. Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2021 Aug 1;27(8):819–25.
 24. Lucaccioni L, Ficara M, Cenciarelli V, Berardi A, Predieri B, Iughetti L. Long term outcomes of infants born by mothers with thyroid dysfunction during pregnancy. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2021;92(1):e2021010.
 25. Yang Y, Guo T, Fu J, Zhao J, Wang Y, He Y, et al. Association of Preconception Thyrotropin Levels With Fecundability and Risk of Spontaneous Abortion in China. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 31;5(8):e2228892.
 26. Li SW, Chan SY. Management of overt hypothyroidism during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;34(4):101439.
 27. Jańczewska I, Cichoń-Kotek M, Glińska M, Deptulska-Hurko K, Basiński K, Woźniak M, et al. Contributors to Preterm Birth: Data from a Single Polish Perinatal Center. *Children*. 2023 Mar;10(3):447.
 28. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3821–41.
 29. Wang Q, Jiang Y, Lv H, Lu Q, Tao S, Qin R, et al. Association of Maternal Mild Hypothyroidism With Offspring Neurodevelopment in TPOAb-Negative Women: A Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 29;13:884851.
 30. Kampouri M, Margetaki K, Koutra K, Kyriklaki A, Karakosta P, Anousaki D, et al. Maternal mild thyroid dysfunction and offspring cognitive and motor development from infancy to childhood: the Rhea mother–child cohort study in Crete, Greece. *J Epidemiol Community Health*. 2021 Jan 1;75(1):29–35.
 31. Kiran Z, Sheikh A, Humayun KN, Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med*. 53(1):1560–8.
 32. Siscart J, Perejón D, Serna MC, Oros M, Godoy P, Sole E. Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: A cohort study. *PLOS ONE*. 2023 Oct 13;18(10):e0278426.
 33. Zhao L, Selvaratnam I, Cunningham J, Filion KB, Grandi SM. Maternal hypothyroidism and subsequent metabolic outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024 Aug 1;24:490.
 34. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 1;106(3):883–92.
 35. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol [Internet]*. 2021 Dec 10 [cited 2025 Feb 12];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.797423/full>
 36. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, et al. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on

Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*. 2021 May 1;31(5):841–9.

37. Gao X, Wang X, Han Y, Wang H, Li J, Hou Y, et al. Postpartum Thyroid Dysfunction in Women With

Known and Newly Diagnosed Hypothyroidism in Early Pregnancy. *Front Endocrinol*. 2021 Nov 26;12:746329.