

ECATERINA GORCEAG , ANGELA MARIAN-PAVLENCO

## PATOLOGIA GLANDEI TIROIDE ȘI SARCINA

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

### SUMMARY

#### THE PATHOLOGY OF THYROID GLAND IN PREGNANCY

Thyroid disease in pregnancy is a common clinical problem. Since the guidelines for the management of these disorders by the American Thyroid Association (ATA) were first published in 2011, significant clinical and scientific advances have occurred in the field. Because of disagreeing results of different studies, these guidelines were revised in 2017. The revised guidelines for the management of thyroid disease in pregnancy include recommendations regarding the interpretation of thyroid function tests in pregnancy, iodine nutrition, thyroid autoantibodies and pregnancy complications, thyroid considerations in infertile women, hypothyroidism in pregnancy, thyrotoxicosis in pregnancy, thyroid nodules and cancer in pregnant women, fetal and neonatal considerations, thyroid disease and lactation, screening for thyroid dysfunction in pregnancy, and directions for future research.

### РЕЗЮМЕ

#### ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Патология щитовидной железы во время беременности – это распространенная проблема, но глубоко не изученная. С того момента как был разработан гид Американской Ассоциацией Тироидологов в 2011, огромное количество докторов и исследователей взялись за изучение этого вопроса подробнее. В связи с разнообразными результатами ученых, гид был пересмотрен в 2017, и продолжается до сих пор работа над модернизацией. Основные аспекты для исследования включают в себя интерпретацию функциональных тестов щитовидной железы во время беременности, алиментарная обеспеченность йодом, аутоантитела к щитовидной железе и осложнения беременности, патология щитовидной железы и бесплодие, гипотиреоз и беременность, тиреотоксикоз и беременность, узлы и рак щитовидной железы у беременных женщин, состояние плода и новорожденного, патология щитовидной железы и лактация, скрининг дисфункции щитовидной железы при беременности, и направления для дальнейшего углубленного изучения этой темы.

Patologia glandei tiroide în timpul sarcinii este o problemă clinică comună cu o importanță majoră pentru populație fertilă. Sarcina are un impact semnificativ asupra funcției glandei tiroide. Dimensiunile glandei tiroide în timpul sarcinii se măresc de 10% în regiuni cu alimentația suficientă cu iod, și de la 20% până la 40% în țările unde este stabilită carența de iod. Producția de hormoni tiroidieni, tiroxină (T4) și triiodotironină (T3) crește cu aproape 50%, în combinație cu o creștere separată de 50% a necesității zilnice de iod. Aceste schimbări fiziologice au loc la femeile sănătoase, dar disfuncția apare la gravide din cauza proceselor patologice la nivelul glandei tiroide. Totodată, alte maladii tiroidiene, cum ar fi gușa nodulară și cancerul tiroidian sunt detectate ocazional în timpul sarcinii și necesită tratament. Toate disfuncțiile tiroidiene, care afectează femeile înainte, în timpul sarcinii și după naștere sunt substanțiale și necesită a fi studiate. Luînd în considerație toate aceste schimbări, aprecierea statutului funcțional tiroidian în timpul

sarcinii este foarte important. Aprecierea corectă și obiectivă a acestui statut în ziua de azi rămâne complicată, pentru că testele de laborator ale funcției tiroidiene în timpul sarcinii diferă de cele stabilite pentru femeile negravidă. Gonadotropina corionică placentară (hCG) stimulează secreția hormonilor tiroidieni, ce de obicei provoacă scăderea concentrației a hormonului tireotrop (TSH), mai ales la termenii precoci de gestație. Cu toate că aceasta scădere a TSH în primul trimestru de sarcină nu este periculoasă, determinarea limitei de sus a acestui hormon pentru anumită populație rămâne controversială [2]. Este cunoscut faptul, că mai mult de 18% din toate femeile gravide sunt pozitive pentru anticorpi către tiroidperoxidaza (TPOAb) sau pentru tireoglobulina (TgAb). Multe studii relevă, că prezența anticorpilor are un impact negativ asupra sarcinii și asupra dezvoltării fetale [2]. Mulți doctori și cercetători și-au pus întrebare de tratament optim al hipertiroidismului în timpul sarcinii. Managementul pacienților cu boala Basedov este foarte

actual, pentru că medicația antitiroidiană afectează semnificativ funcția tiroidiană maternă și fetală. Totodată erau studiate și raportate efectele teratogene a acestei medicații: metimazol (MMI) și propiltiouracil (PTU). Managementul hipo- și hipertiroidismului în perioada postpartum la femeile ce alăptează la fel rămâne actual și necesită ghidarea minuțioasă.

Luînd în considerație prevalența și pericol potențial al patologiilor tiroidiene la femeile gravide, tot mai mulți doctori recomandă evaluarea funcției glandei tiroide la toate femeile înainte și în timpul sarcinii. Aceasta metodă de screening poate fi asociată cu cost-eficiența bună. Totodată, multe studii făcute în acest domeniu au demonstrat concluzii mixte pentru rezolvarea acestei întrebări. În anul 2011, Asociația Americană de Tiroidă

Sarcina fiziologică este asociată cu: 1) creșterea excreției renale a iodului, 2) creșterea globulinelor ce leagă tiroxina (TBG) și cu 3) efectele stimulatorii a hCG. Glanda tiroidă sănătoasă se adaptează către aceste schimbări prin modificarea metabolismului hormonilor tiroidieni, modificarea iodcaptării și reglarea axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene [3,4]. Aceste schimbări influențează asupra testelor funcționale tiroidiene în timpul sarcinii, astfel că hormonii tiroidieni la femeile gravide sănătoase diferă de cele negravidă sănătoase. Precum și, valorile de referință pentru cele mai frecvent folosite teste, cum ar fi TSH și fT4 variază semnificativ în diferite populații, figura 1.

După concepție, concentrația globulinei de transport a tiroxinei (TBG) și T4 total (TT4) crește începând cu săptămâna a 7-a de gestație și ajunge la maxim la 16 sâp-

Author, country (reference) (analyzing method)	N	Gestation (week)	TSH, mU/L			FT4, pmol/L (ng/dL)		Iodine insufficiency	Mean BMI	Population characteristics Ethnicities
			Median	2.5th- 97.5th	9.3	2.5th- 97.5th	(Median, 2.5th-97.5th)			
Bestwick <i>et al.</i> , Italy (24) (AutoDELFA)	5505	<16	1.07	0.04-3.19	9.3	7.4-12.2	(0.73, 0.58-0.95)	Moderate-mild <sup>a</sup>	NR	
Bestwick <i>et al.</i> , UK (24) (Advia Centaur)	16,334	<16	1.11	0.06-3.50	13.9	10.9-17.9	(1.08, 0.85-1.40)	Moderate-mild <sup>a</sup>	NR	
Bocos-Terraz <i>et al.</i> , Spain (264) (Architect)	481	<14	0.94	0.41-2.63	13.9	10.8-17.8	(1.08, 0.84-1.38)	Mild	NR	Caucasian (93%)
Gilbert <i>et al.</i> , Australia (271) <sup>b</sup> (Architect)	1817	9-13	0.74	0.02-2.15	13.5	10.4-17.8	(1.05, 0.81-1.39)	Borderline	NR	Australian
Lambert-Messierian <i>et al.</i> , USA (270) <sup>c</sup> (Immolute 2000)	8351	T1	1.00	0.12-3.37	14.2	10.4-17.8	(1.10, 0.81-1.38)	Mild	NR	Caucasian (67%) and Hispanic (23%) <sup>d</sup>
La'ulu <i>et al.</i> , USA (139,265) <sup>e</sup>	8415	T2	1.19	0.35-3.35	13.0	9.3-16.2	(1.01, 0.72-1.26)			
	2172	10-13	0.94	0.02-2.69	14.7	11.4-18.6	(1.15, 0.89-1.45)	Mild	NR	Hispanic (37%), Caucasian (29%), African American (27%), Asian (8%)
La'ulu <i>et al.</i> , USA (139,265) <sup>e</sup>	2683	14-20	1.14	0.15-3.11	12.0	9.3-15.2	(0.94, 0.73-1.19)			
	640	7-12	1.47	0.10-4.34	15.8	12.3-20.9	(1.23, 0.96-1.63)	Proven sufficient <sup>f</sup>	NR	Chinese (presumed)
Li <i>et al.</i> , China (17) (Cobas EleSYS 601)										
Männistö <i>et al.</i> , Finland (266) (Architect i2000)	4333	T1	1.11	0.08-3.54	15.3	11.7-22.8	(1.12, 0.86-1.58)	Sufficient	22.4	Finnish (presumed)
	747	T2	1.37	0.11-4.24	14.6	11.2-23.4	(1.13, 0.87-1.82)			
Medici <i>et al.</i> , the Netherlands (267) (Vitros EC)	5186	8-18	1.30	0.03-4.04	14.7	10.4-22.0	(1.15, 0.81-1.72)	Proven sufficient <sup>f</sup>	24.5	Dutch (52%), Surinamese/Antillean (12%), Turkish (8%), Moroccan (6%)
	585	<14	1.1	0.04-3.60	2.1 <sup>h</sup>	1.5-2.9 <sup>g</sup>	—	Borderline	NR	White (77%) and African American (10%)
Pearce <i>et al.</i> , USA (142) (Advia Centaur)										
Quinn <i>et al.</i> , Russia (272) (Abbott AxSYM)	380	T1	1.66	0.09-4.67	—	—	—	Moderate	NR	Russian (presumed)
	549	T2	2.00	0.20-4.68	—	—	—			
Springer <i>et al.</i> , Czech Republic (268) <sup>h</sup> (ADVIA Centaur)	4337	9-11	1.21	0.06-3.67	—	—	—	Mild	NR	Caucasian (99%)
Stricker <i>et al.</i> , Switzerland (262) (Architect i2000SR)	575	6-12	0.95	0.07-2.82	13.9	10.5-18.5	(1.08, 0.82-1.44)	Sufficient	NR	Swiss (presumed)
	528	T2	1.02	0.20-2.79	12.2	9.5-15.7	(0.95, 0.74-1.22)			
Vaidya <i>et al.</i> , UK (Modular E 170) (274)	1089	<12	1.08	0.14-3.19	14.6	10.7-19.4	(1.12, 0.83-1.59)	Mild-moderate	NR	Caucasian (91) and South Asian (4)

Figura 1. Valori de referință pentru TSH și fT4 la termenii precoci de gestație în lume

(ATA) pentru prima dată a publicat ghidul pentru diagnostic și management al patologiei tiroidiene în timpul sarcinii și în perioada postpartum [2]. După această publicație au apărut multe date noi de literatură în acest domeniu, din cauza cărora cercetătorii au revizuit acest ghid. ATA au colaborat împreună cu Asociația Europeană de Tiroidă (ETA), Colegiu American al Obstetricienilor și Ginecologilor, Societatea pentru Medicină Maternă și Fetală, și Iodine Global Network. Au fost studiate suplimentar disfuncțiile tiroidiene în timpul lactației, tratamentul patologiei tiroidiene la femeile infertile și la femeile supuse fertilizării in vitro (FIV). În anul 2017 a fost publicat ghidul revizuit, care a inclus 97 de recomandări pentru medici ginecologi și medici endocrinologi privind diagnosticul și managementul patologiei tiroidiene în timpul sarcinii și după naștere [2].

tămâni [5]. Aceste concentrații pe urmă rămân crescute până la naștere. În primul trimestru de sarcină, hCG matern stimulează direct receptorul TSH, ce provoacă creșterea hormonilor tiroidieni și scăderea concentrației a TSH, datorită mecanismului feed-back negativ [4,6]. Din această cauză, concentrația TSH în timpul sarcinii este mai scăzută comparativ cu valorile preconcepționale. Limita inferioară a TSH pentru femeile negravidă este 0,4 mU/L, și la mai mult de 15% de gravide absolut sănătoase această valoare este mai scăzută [7,8]. Concentrația și valoarea de referință a TSH treptat crește în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină, dar este relativ scăzută în comparație cu femeile negravidă [10,11]. Având în vedere concentrația crescută a hCG în sarcina multiplă comparativ cu monofetală, limita inferioară a TSH este mai scăzută la duplex [9]. Într-un studiu la 63 de femei

cu hCG > 200,000 IU/l, TSH a scăzut ( $\leq 0.2$  mU/L) la 67% de femei, dar în cazul hCG > 400,000 IU/l TSH a scăzut la 100% de femei [12].

Pentru determinarea valorilor de referință a TSH se ia în considerație aportul de iod, TPO pozitivitatea și conform unor studii- indicele de masa corporală. Limita inferioară de TSH la femeile gravide în comparație cu cele negravidă scade cu 0,1-0,2 mU/l, însă limita de sus a acestui hormon scade cu 0,5-1,0 mU/l [1,13]. Studiul primare pe femeile gravide în SUA și în Europa au stabilit, că limita de sus a TSH în timpul sarcinii constituie 2,5 mU/l în I trimestru de sarcină, și 3,0 mU/l în al II-lea și al III-lea trimestru. Însă, multe studii recente în diferite regiuni au demonstrat scăderea neînsemnată a valorilor TSH la femeile gravide comparativ cu cele negravidă. Aceste schimbări sunt dependente de repartizarea geografică și etnică. Prima recomandare a ghidului ATA constă în stabilirea valorilor de referință a TSH pentru populație locală. Aceste valori pot fi determinate la femeile gravide fără patologia glandei tiroide, nutriția suficientă cu Iod și TPOAb statut negativ (recomandare puternică, dovezi moderate). La moment sunt publicate multe studii desfășurate în diferite țări, unde a fost demonstrată asocierea între regiunea geografică și cifrele valorilor de referință pentru statut tiroidian funcțional în sarcină. Aceste valori diferă în diferite regiuni:

- **Trimester-specific reference intervals of thyroid function tests in Turkish pregnant (2019). I trimestru de sarcină: TSH 0.005-3.65, fT4 0.72-1.79**
- Trimester specific reference intervals for thyroid function tests in normal Indian pregnant women (2016). I trimestru de sarcină: TSH 0.09-6.65, fT4 9.81-18.53
- Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women in China (2019). I trimestru de sarcină: TSH 0.02 to 3.78, fT4 13.93 to 26.49

Etc.

Producerea excesivă a hormonilor tiroidieni, excreția renală mărită a iodului, necesitățile fetale în Iod crescute provoacă necesitatea unei diete mai bogate în Iod în timpul sarcinii comparativ cu cea a femeilor negravidă [14]. Femeile cu nutriția adecvată cu iod înainte și în timpul sarcinii au rezerve intratiroidiene suficiente și nu au dificultăți cu adaptare la cerințe crescute în hormonii tiroidieni în timpul sarcinii [15]. Totodată în regiunile cu iododeficiență ușoară și moderată, cum este și Republica Moldova, rezervele totale scad treptat de la I până la al III-lea trimestru de sarcină, ce se reflectă în concentrația iodului urinar [16]. Această concentrație se folosește des pentru aprecierea iod-statutului în populație. Luând în considerație variația diurnă a acestui indice, el nu poate fi folosit pentru identificarea persoanelor particulare cu iod-deficiență. A patra recomandare a ghidului ATA constă în determinarea valorii medii a concentrației iodului urinar (CIU) în populație (recomandare puternică, dovezi înalte). Un singur rezultat sau CIU în 24 de ore nu

este marker valabil pentru statutul nutritional cu Iod la pacientele individuale [17,18].

Grupele de paciente la care concentrația iodului urinar (CIU) constituie 50-150  $\mu\text{g/l}$  sunt definite ca ușor și moderat iododeficiente. Aceste femei sunt supuse unui risc mai mare de a dezvolta gușa nodulară [19] și dereglări tiroidiene în timpul sarcinii [21]. CIU scăzut în timpul sarcinii este asociat cu masa placentară scăzută și cu reducerea circumferenței craniene a nou-născutului [22]. Totodată carența de iod este asociată cu deficit de atenție și cu sindromul de hiperactivitate la copii [23]. În zona cu iododeficit, administrarea sării iodate înainte de sarcină îmbunătățește funcția glandei tiroide; nu este demonstrată diferența în neurodezvoltarea copiilor [24], dar impactul pozitiv a fost relevat în alte studii [25].

Conform datelor ale Organizației Mondiale de Sănătate (OMS), valorile medii ale iodului în urină ce constituie de la 149 până la 249  $\mu\text{g/l}$ , sunt asociate cu nutriția suficientă cu iod [20]. Pentru regiunile cu carența de iod, suplimentarea alimentației cu acest microelement este necesară și foarte importantă, mai ales la femeile gravide. Opt studii în privința la suplimentarea alimentelor cu iod la gravidele din Europa au demonstrat necesitatea acestuia, cu toate că dozarea este individuală și depinde de gradul carenței de iod. Suplimentarea produselor alimentare cu iod în zone cu deficit moderat reduce concentrația tiroglobulinei (Tg) și reduce volumul glandei tiroide la gravida și la făt. Dacă suplimentarea cu iod se inițiază înainte de sarcină la femeile ioddeficiente, atunci funcția glandei tiroide va fi mai bună, dar în dependență de doză și de momentul inițierii acesteia [27].

Institutul American de Medicină recomandă administrarea zilnică totală a iodului (dieta și suplimentul) în felul următor:

- 150  $\mu\text{g/l}$  pentru femeile ce planifică sarcina;
- 220  $\mu\text{g/l}$  pentru femeile însărcinate;
- 290  $\mu\text{g/l}$  pentru femeile, care alăptează [28].

Organizația Mondială de Sănătate (OMS) recomandă 250  $\mu\text{g/l}$  pentru femeile gravide și cele, care alăptează [39]. Aceste valori sunt suportate de un studiu pe 7000 de gravide în China, unde a fost depistat că hipotiroidismul subclinic și hipotiroxinemia sunt diagnosticate mai rar în caz de CIU 150-249  $\mu\text{g/l}$ , dar riscul mai mare pentru ambele patologii se mărește când CIU este mai mic sau mai mare de această valoare [26]. Luând în vedere aspectele menționate, sunt evidențiate încă câteva recomandări importante. A 5-a recomandare a ghidului ATA 2017: toate femeile gravide trebuie să administreze aproximativ 250  $\mu\text{g/l}$  de iod în fiecare zi. Pentru ca să ajungem anume la această doză, avem nevoie de aprecierea acestor valori pe teritoriul anumit (recomandare puternică, dovezi înalte). A 6-a recomandare a ghidului ATA 2017: în mai multe regiuni, femeile ce își planifică sarcina sau sunt deja gravide, trebuie să consume suplimentar în fiecare zi câte 150  $\mu\text{g/l}$  de Iod în forma de KI. Se recomandă de inițiat această profilaxie cu 3 luni înainte de sarcină (recomandare puternică, dovezi moderate). A 7-a recomandare a

ghidului ATA 2017: în regiuni cu resurse de iod minime, unde nu este răspândită programa cu iodarea sării, și unde nu sunt accesibile suplimentele cu iod, se recomandă a singură doză anuală - 400 mg de ulei iodat pentru femeile gravide și cele în vîrsta reproductivă ca o metodă temporară de protecție a populației vulnerabile. Această metodă nu ar trebui să fie aplicată ca o strategie pe lungă durată pentru regiunile, unde sunt accesibile alte metode de combatere a deficitului de iod (recomandare slabă, dovezi moderate). A 8-a recomandare a ghidului ATA 2017: nu este necesar să inițiam suplimentarea cu iod la femeile gravide, care deja administrează LT4, sau care se tratează pentru hipertiroidism (recomandare slabă, dovezi slabe). Totodată trebuie să fim atenți la supradozarea iodului, care de fapt este foarte periculos. A 10-a recomandare a ghidului ATA 2017: suplimentul cu iod în exces de 500 μg în fiecare zi trebuie evitat în timpul sarcinii din cauza riscului potențial pentru disfuncția tiroidiană fetală.

Multe studii se bazează la moment pe influența auto-anticorpilor către glanda tiroidă în timpul sarcinii și influența acestora asupra rezultatelor perinatale. Anti-TPO sau anti-Tg anticorpii sunt prezente la 2%-17% de gravide neselectate [21]. Prevalența anticorpilor variază în dependența de etnicitate. Este demonstrat faptul, că alimentația excesivă cu produsele, bogate în iod este asociată cu statut AntiTPO pozitiv [26]. Demult se studiază monitorizarea femeilor eutiroidice cu anticorpii Anti TPO. Autorii au observat, că la femeile eutiroidice cu statut autoimun pozitiv, valorile TSH cresc pe parcursul sarcinii, de la 1,7 mU/l (12 săptămîni) până la 3.5 mU/l (la termen), și 19 % din aceste femei au TSH supranormal la naștere. Din cauza că riscul de creștere a TSH la femeile cu autoimunitate este mare, aceste paciente trebuie minuțios supravegheate în dinamică. . A 11-a recomandare a ghidului ATA 2017: Gravidele eutiroidice cu statut autoimun pozitiv trebuie să fie testate la TSH la confirmarea sarcinii și la fiecare 4 săptămîni în timpul sarcinii (recomandare puternică, dovezi înalte).

În această ordine de idei și de recomandări, femeile gravide în Republica Moldova trebuie să fie apreciate pentru statutul funcțional tiroidian, pentru că acest teritoriu este zona cu iododeficit moderat. Statul trebuie să implementeze programe de screening pentru patologia tiroidiană cu scopul îmbunătățirii rezultatelor perinatale și a statutului mintal a viitoarei generații.

#### **Bibliografie:**

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W, American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21:1081–1125.
2. Dgd
3. van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM,

- Peek ME, Hautvast JG 1987 Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet* 2:953–955.
4. Glinoe D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404–433.
5. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B 1982A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica* 101:531.
6. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3–126.
7. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ 2004 Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 14:1084–1090.
8. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J 2007 Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 17:303–311
9. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL 2004 Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 50:581–584.
10. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170–174.
11. Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329–332.
12. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM 2009 Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 19:863–86815.
13. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543–2565.
14. Glinoe D 2007 The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 10:1542–1546.
15. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH 1998 Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3545–3549.

16. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, Herrmann U, Lauber K, Niederer U, Zurcher T, Burgi U, Gerber H 2003 Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 26:389–396.
17. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P 2008 Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 99:813–818.
18. Koenig F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB 2011 Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J Nutr* 141:2049–2054.
19. Berghout A, Wiersinga W 1998 Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 138:536–542.
20. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF) 2007 Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva.
21. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S 2013 High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a populationbased study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3694–3701.
22. Olivares JL, Olivi GI, Verdasco C, Ortiz VA, Mayer MA, Cresto JC 2012 Low iodine intake during pregnancy: relationship to placental development and head circumference in newborn. *Endocrinol Nutr* 59:326–330
23. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F 2004 Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6054–6060.
24. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sa ´nchez B, Marti ´nez J, Rodriguez A, Berrio M, Gutierrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, Garcı ´a-Fuentes E, Soriguer F 2013 Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr* 110:831–839.
25. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S 2013 Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elem Med Biol* 27:174–183.
26. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Fan C, Shan Z, Teng W 2015 Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7,190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1630–1638.
27. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Mourri AB, Van Oyen H, Moreno-Reyes R 2013 Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey. *Br J Nutr* 109:2276–2284.
28. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M 2001 Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 101: 294–301.