

İlk Trimester TSH Düzeyinin Obstetrik ve Perinatal Sonuçlara Etkisi

The Association of First Trimester TSH Levels With Obstetric and Perinatal Outcomes

Seda ŞAHİN AKER¹, Tuncay YÜCE², Melahat ATASEVER³, Murat SEVAL²
Feride SÖYLEMEZ²¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Ankara, Türkiye³ Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Giresun, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Gebelerde ilk trimester TSH seviyelerinin fetal doğum ağırlıklarına etkisini araştırmak**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Ankara Üniversitesi Kadın hastalıkları ve doğum bölümüne Ocak 2014-Ocak 2015 yılları arasında başvuran gebeliğinin ilk trimesterinde, tekil gebeliği olan 397 hasta dahil edilmiştir. Tiroid hastalıkları nedeniyle tedavi alanlar, diabetes mellitusu olanlar, preeklampsi gelişenler, kalp hastalığı olanlar, sigara ve alkol kullananlar ,37 haftadan önce doğum yapanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar TSH seviyelerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta TSH seviyesi 0,5-2,5 mU/L (Grup 1:202 hasta) ve ikinci grupta TSH seviyesi 2,5-5 mU/L (Grup 2:195 hasta) idi. Gruplar doğum haftası, doğum kilosu, gravida, parite, Apgar skorları ,50 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları, doğum şekli , erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ,gebeliğin indüklediği hipertansiyon(PIH), plasenta dekolmanı, abortus, intrauterin ölüm açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar bebek doğum ağırlıklarına göre 3 gruba ayrıldı. Bunlar 2500 gram altı, 2500-4000 gram arası, 4000 gram üzerine göre sınıflandırıldı ve TSH düzeylerine göre bebek doğum ağırlıkları karşılaştırıldı.**Sonuç :** Gruplar arasında sezeryan doğum açısından TSH =2,5-5,0 mU/l olan grupta (Grup 2) daha yüksek oranda idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0,018). Her iki grup arasında 5. dakika Apgar skorları grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi(p=0,002). Her iki TSH grubunda da doğum ağırlıkları açısından sonuçlar benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,41).**Tartışma :** Tiroid fonksiyon bozukluklarının gebeliğin seyrine olumsuz etkisi bilinmektedir. İlk trimester TSH düzeyinin fetal doğum ağırlığına etkisini ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.**Anahtar Kelimeler:** İlk trimester TSH seviyeleri, tiroid disfonksiyonu, fetal doğum ağırlığı**ABSTRACT****Aim:** To investigate the association of first trimester TSH levels in pregnant woman with the fetal birth weights.**Material and Methods :** The study was a retrospective study at Ankara University Ostetrics and Gynecology in January 2014 to January 2015 . 397 singleton pregnancies, the first trimester were included in the study. Thyroid disease history, diabetes mellitus, preeclampsia, heart disease, cigarettes and alcohol use, birth before 37 weeks of gestation were excluded from study. Patients were divided into two groups according to TSH levels. TSH levels in the first group of 0.5-2.5 mU / L (Group 1:202 patients) and the second group TSH level 2.5-5 mU / L (Group 2:195 patients), respectively. Groups were compared with gestational age, birth weight, gravity, parity, Apgar scores, 50 g oral glucose tolerance test (OGTT) results, method of delivery, premature rupture of membranes, intrauterine growth retardation (IUGR), pregnancy -induced hypertension (PIH) , placental abruption, miscarriage, fetal death. Patients were divided into 3 groups according to birth weights (<2500 g, 2500-4000 g , > 4000 g) and compared birth weights according to TSH levels .**Results :** Cesarean delivery was observed at higher rates in group 2, respectively, and the difference was statistically significant (p = 0.018) . 5th minute Apgar scores was statistically significantly higher in group 1(p=0,002). Birth weight results were similar in groups and a statistically significant difference was not observed (p = 0.41)**Conclusion:** Thyroid dysfunctions have a negative impact on the pregnancies and we need for further studies to determine the relationship with first trimester TSH levels and fetal birth weight**Keywords:** First trimester TSH levels,thyroid disfunction,fetal birth weight

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Seda Şahin Aker

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,

Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 544 6926538

E-mail: seda2211@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 20/01/2016

Kabul Tarihi/ Accepted: 16/02/2016

Giriş

Gebeliğin tiroid bezi boyutunu ve fonksiyonlarını arttırıcı etkisi vardır. İlk trimesterde artan insan koryonik gonadotropin (hCG) nedeniyle tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinde azalma görülmektedir. Bu yüzden ilk trimesterde TSH üst sınırının 2,5 mU/L'nin altında tutulması önerilmektedir (1). Gebelikte maternal tiroid hormonları fetal beyin gelişimi ve fetal tiroid bezi gelişimi için gereklidir. Gebeliklerin 1000'de 3-5'i semptomatik ,1000'de 2-3'ü subklinik hipotiroidi ile komplike olmaktadır. Hipotiroidinin en sık nedeni endemik iyot eksikliği olması ve hashimoto tiroidittir. Hipotiroidizm maternal ve fetal çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hipotiroidizm gestasyonel hipertansiyon, abortus, anemi, plasenta dekolmanı, postpartum hemoraji risklerini arttırmaktadır (2). Tiroid fonksiyon bozuklukları aynı zamanda gebe kalmada güçlüğüne neden olmaktadır, gebe kalmayı planlayan hastalarda da TSH değerinin 2,5 mU/L'nin altında olması mümkünse 1,2 mU/L altında olması istenmektedir (3).

Gebelikte rutin tiroid fonksiyon testlerinin taranmasına dair bir konsensus bulunmamaktadır fakat çoğu rehber tiroid hastalıkları öyküsü olan ve semptomatik hastalarda tarama önermektedir (5). Biz çalışmamızda tiroid hastalığı öyküsü olmayan ve tiroid hastalıkları ile ilgili medikasyon almayan gebelerin ilk trimester TSH düzeylerinin fetal doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Ankara Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum bölümüne Ocak 2014-Ocak 2015 yılları arasında başvuran gebeliğinin ilk trimesterinde, tekil gebeliği olan, takiplerini ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren 397 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verilerine dosyalarından ve bilgisayar kayıt sistemlerinden ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalığı bulunmamaktadır ve herhangi bir medikasyon kullanmamaktadır. Tiroid hastalıkları nedeniyle tedavi alanlar, diabetes mellitusu olanlar, preeklampsi gelişenler, kalp hastalığı olanlar, 37 haftadan önce doğum yapanlar, sigara ve alkol kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Doğum şekli olarak sezeryan ve vajinal doğumlar çalışmaya dahil edilmiştir. İlk trimesterde ikili tarama testi uygulanmasına başvuran 11-14 haftalık gebeliği olan hastalara tiroid fonksiyon testleri uygulanmıştır. Kliniğimizde tiroid stimulan hormon seviyesine (TSH) ilk trimesterde bakılmaktadır ve TSH düzeylerinde anormallik saptanırsa T3 ve T4 düzeylerine bakılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tiroid stimulan hormon seviyesi (TSH) 0,5-5,0 mU/L arasında olanlar normal kabul edildi. Hastalar TSH seviyelerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta TSH seviyesi 0,5-2,5 mU/L (Grup 1) ve ikinci grupta TSH seviyesi 2,5-5 mU/L (Grup 2) idi. Grup 1'de 202, Grup 2'de 195 hasta mevcut idi. Hastalar doğum haftası, doğum kilosu, gravida, parite, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, 50 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları, doğum şekli, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebeliğin indüklediği hipertansiyon (PIH), plasenta dekolmanı, abortus, intrauterin ölüm açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar bebek doğum ağırlıklarına göre 3 gruba ayrıldı. Bunlar 2500 gram altı, 2500-4000 gram arası, 4000 gram üzerine göre sınıflandırıldı ve TSH düzeylerine göre bebek doğum ağırlıkları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz ve oranlar SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasındaki farka, ölçümle elde edilmiş değişkenlerin normal dağılıma uyması halinde Student's t-test ile, normal dağılıma

uymaması halinde Mann-Whitney U testi ile, nominal değişkenlerde ise ki-kare testi ile bakıldı. Üç grubun karşılaştırılması ANOVA test ile yapılmıştır. Kategorik veriler ise yüzde (%) ve sayılarla (n) ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirilmede %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Sonuç

Hastalar TSH seviyelerine göre iki gruba ayrıldı, birinci grupta TSH seviyesi 0,5-2,5 mU/L (Grup 1) olan 202 hasta ve ikinci grupta TSH seviyesi 2,5-5 mU/L (Grup 2) olan 195 hasta mevcut idi.

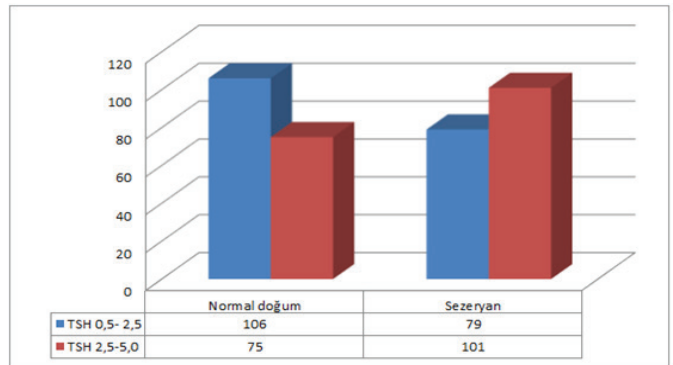
Her iki hasta grup doğum haftası, doğum kilosu, gravida, parite, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum şekli, PIH, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), 50 gram OGTT, plasenta dekolmanı, abortus, intrauterin ölüm açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında 5. dakika Apgar skorları grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	TSH: 0,5-2,5 mU/l	TSH: 2,5-5 mU/l	P değeri
Gravida	1,72±0,74	1,61±0,66	0,133
Parite	0,73±0,68	0,67±0,57	0,166
Doğum ağırlığı	3216±542	3121±654	0,135
Doğum haftası	38 ^{6/7} ±2,4	38 ^{3/7} ±2,6	0,179
1.dakika APGAR	8,20±1,19	7,93±1,55	0,067
5.dakika APGAR	9,54±0,46	9,17±0,83	0,002
50 gram OGTT	102,27±29,70	93,61±32,01	0,084

Gruplar arasında sezeryan doğum açısından TSH =2,5-5,0 mU/l olan grupta (Grup 2) daha yüksek oranda idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,018$). Normal doğum oranlarına bakıldığında ise TSH 0,5-2,5 mU/l olan grupta daha yüksek oranda idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,018$) (Grafik 1).

Grafik 1: Grupların doğum şekli açısından karşılaştırılması



Gebeliklerin 36'sı abort ile sonuçlanırken Grup 1'de 17 hasta, Grup 2'de 19 hasta abort etmiştir. Erken membran rüptürü oranlarına bakıldığında her iki grupta birer hastada görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,73$). İntrauterin ölüm oranlarına bakıldığında Grup 1'de 1 hasta, Grup 2'de 4 hastada görülmüştür. Plasenta dekolmanı ise Grup 1'de 1 hastada rastlanmıştır. İntrauterin gelişme geriliğine ise Grup 1'de 2 hastada, Grup 2'de 5 hastada rastlanmıştır ($p=0,202$). Gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişen (PIH) gelişimine bakıldığında Grup 1'de 1 hastada, Grup 2'de 3 hastada rastlanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,293$). Bebek doğum ağırlıklarına göre 3 gruba ayrıldı (<2500 gr, 2500-4000

gr, >4000 gr). Bu hastalar TSH seviyelerine göre karşılaştırıldı. Her iki TSH grubunda da doğum ağırlıkları açısından sonuçlar benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,41$) (Tablo 2).

Tablo 2: TSH düzeylerine göre bebek doğum ağırlıklarının gruplandırılması ve karşılaştırılması

TSH seviyesi	Bebek doğum ağırlığı		
	<2500 gr	2500-4000 gr	>4000 gr
0,5-2,5 mU/L	5	152	16
2,5-5,0 mU/L	9	162	12

Tartışma

Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak değerlendirilmesi konusunda ortak bir karar bulunmamaktadır. Son yayınlanan bültenlerde rutin tiroid fonksiyon testlerine bakılmasının anlamı olmadığı ve semptomatik hastalarda, tiroid hastalıkları geçmişi olanlarda tarama önerilmektedir (4). Tiroid fonksiyon testlerine göre TSH üst limiti konusunda da verilmiş bir karar bulunmamaktadır. Çoğu çalışmada (5,6,7) TSH ilk trimester üst limitini 2,30-2,99 mU/L arasında önerirken ,Marhawa yaptığı çalışmada ilk trimester TSH seviyelerini 0,6-5 mU/L arasında olmasını önermektedir (8). ACOG ve Amerikan tiroid birliği TSH için üst limiti ilk trimesterde 2,5 mU/L, ikinci trimesterde 3 mU/L olarak önermektedir. Biz çalışmamızda TSH üst limitini 5mU/L olarak belirledik ve TSH düzeyine göre 2,5 mU/L altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayırdık. Her iki grupta fetal doğum ağırlıkları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hipotiroidi maternal istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında abortus, anemi, gestasyonel hipertansiyon, ablasyo plasenta ve postpartum hemoraji bulunmaktadır (9). Negro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik kaybının TSH 2,5-5 mU/L arasındaki grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuşken, erken doğum oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(10). Abortus,intrauterin gelişme geriliği oranlarına bakıldığında TSH 2,5-5 mU/L olan grupta daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Benhadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bebek ölümünün TSH değerinin yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur(11). Bizim çalışmamızda intrauterin ölüm ise sadece 1 hastada görüldü ve TSH 0,5-2,5 mU/L olan gruptaydı.

Gebelikte tedavi edilmemiş tiroid fonksiyon bozuklukları istenmeyen fetal sonuçlara neden olmaktadır, çalışmalarda fetal ölüm, ilerleyen yıllarda düşük mental zekaya neden olduğu ortaya konmuştur (12). Bu yüzden TSH seviyesinin 2,5'in altında tutulması olası maternal ve fetal komplikasyonları azaltmaktadır.

Tedavi edilmemiş hipotiroidi erken doğum,düşük doğum ağırlığı ve respiratuar distress sendromu ile ilişkilidir (9). Çalışmamızda da hastaların %3,57'sinde düşük doğum ağırlığı, %0,5'inde erken membran rüptürü, %1,6'sında intrauterin gelişme geriliği izlendi. Her iki grupta bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidinin bile düşük doğum ağırlığına neden olduğu gösterilmiştir (13).

Medici ve arkadaşları 4464 gebenin erken gebelikte TSH ve serbest T4 değerlerine bakmıştır. Maternal T4 yüksekliği saptanan gebeler daha yüksek oranda düşük doğum ağırlıklı ve hafif gelişme gerilikli bebek elde etmiştir(14) . Biz çalışmamızda sadece ilk trimester TSH değerlerini değerlendirdik T4'ü değerlendirmedik ve TSH değerleri 2,5 mU/L değerinin üzerindeki her trimesterde

ya da aylık TSH kontrolü yapılmamıştır fakat rehberler de TSH düzeyleri normal dışında seyreden hastalarda bakılmasını önermektedir (1,4).

Achit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PIH gelişme oranı TSH >2 mU/L olduğunda %9.3 , TSH <2 mU/L olduğunda %2.2 olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.04$). Doğum ağırlıklarına bakıldığında ise TSH >2 mU/L 2740 gram, TSH < 2 mU/L olan grupta ise 2920 gramdır ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,009$) (15). Çalışmamızda ise her iki grupta PIH gelişimi açısından anlamlı fark izlenmedi. Doğum ağırlıklarına bakıldığında ise TSH 0,5-2,5 mU/L olan grupta 3216 gram iken TSH 2,5-5 mU/L olan grupta 3121 gramdı ve her iki grup arasında fark yoktu.

Gebeliklerin yaklaşık %10'u gestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır. Maternal hipergliseminin tiroid fonksiyon bozukları için bir risk faktörü oluşturmaktadır(16).

Tiroid fonksiyon bozuklukları incelendiğinde gestasyonel diyabet gelişimi yapılan bir çalışmada hipotiroidide %14,3, hipertiroidide %5,8 oranında idi (17). Hipotiroidinin karaciğerden glukoz salınımını azalttığı böylece hipoglisemi ataklarına yol açtığı görülmüştür. Hipertiroidinin ise insülin yarı ömrünü azalttığı ve biyolojik inaktif insülin prekürsörlerini salınımına yol açtığı dolayısıyla hiperglisemiyi tetiklediği görülmüştür(18). Çalışmamızda TSH düzeylerine göre 50 gram OGTT değerleri karşılaştırılmıştır fakat istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluklarının gebeliğin seyrine olumsuz etkisi bilinmektedir. Çalışmamızda ilk trimester TSH seviyelerine göre gruplandırılan hastalarda doğum ağırlıkları, erken membran rüptürü, PIH, IUGR , intrauterin ölüm açısından farklılık görülmemiştir. İlk trimester TSH düzeyinin fetal doğum ağırlığına etkisini ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların çalışma ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum Thyroid. 2011; 21: 1081–1125 .
2. Abalovich MA, Nobuyuki B, Linda C, De Groot RH, Glinoe LJ, Mandel D, Stagnaro-Green SJ. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2007,92,8:1-47
3. Abalovich MA, Kleiman-Rubinsztein G, Pavlove J, Cornelio MM, Levalle C, Gutierrez O.The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2010,20,10:1175-8.
4. ACOG Practice Bulletin Number 148: Thyroid disease in pregnancy,2015;125:996-1005
5. Haddow J E, Knight G J, Palomaki G E,McClain MR, Pulkkinen J The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. Journal of medical

screening 2004;11;4:170-4

Journal of thyroid research 2011.

6. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janjic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: Trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004;14;12:1084-90
7. Panesar NS, Li C Y, Rogers M S. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of clinical biochemistry* 2001;38;4:329-32
8. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *Br J Obstet Gynecol* 2008 Apr;115(5):602-6
9. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97;2543-65
10. Roberto-Schwartz N, Gismondi A, Tinelli R, Mangieri A, Stagnaro-Green T. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95,44-45.
11. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte T, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology* 2009;160;6:985-91
12. Smallridge RC, Ladenson PW. *J Clin Endocrinol Metab*. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. 2001;86:2349-53.
13. De Vivo A. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010;20:633-637
14. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, Hooijkaas H, de Rijke YB, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ, Peeters RP, Steegers EA. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:59-66. Epub November 12, 2012; doi: 10.1210/jc.2012-2420
15. Achit S, Dhar T, Awasthi K, Uppal B, Jacob J. Obstetrical and neonatal outcomes in pregnant women with serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels >2.0 mU/L vs. those with TSH <2.0 in the first trimester of pregnancy. *J Endocrine Reviews* 2011;32:3
16. Vitacolonna EL, Annunziata DN, Passante B, Bucci A, Giuliani I, Cerrone C, Capani D, Monaco F, Napolitano F. Gestational diabetes and thyroid autoimmunity. *Int J Endoc* 2012, Article ID 867415, doi:10.1155/2012/867415867415-21.
17. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection? *The International Society of Perinatal Obstetricians* 2013;26;11:1139-42.
18. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus.