



## عملکرد تیروئید مادر و وزن گیری در طول بارداری: مطالعه نقلی

**سیمنا نظریور:** استادیار، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین- پیشوا، تهران، ایران. / مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

**فهیمة رضانی تهرانی:** استاد مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) [fah.tehrani@gmail.com](mailto:fah.tehrani@gmail.com)

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

وزن گیری،  
بارداری،  
تیروئید،  
هورمون‌های تیروئید

**زمینه و هدف:** میزان افزایش وزن در دوران بارداری می‌تواند پیامدهای بارداری را تحت تأثیر قرار دهد و عوامل مختلفی می‌توانند بر این میزان تأثیر بگذارند. به نظر می‌رسد که عملکرد تیروئید مادر نیز بر میزان وزن گیری مادر در دوران بارداری مؤثر بوده و متعاقباً ممکن است بر نتایج مادر و کودک تأثیر بگذارد. مطالعات در زمینه ارتباط عملکرد تیروئید مادر با افزایش وزن دوران حاملگی محدود می‌باشند. بر این اساس در این مطالعه مروری، مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر عملکرد تیروئیدی مادر بر وزن گیری دوران بارداری مورد بررسی قرار گرفتند.

**روش کار:** در این بررسی مروری پایگاه‌های PubMed، Web of Science و Scopus و نیز پایگاه‌های فارسی SID، Magiran و IranDoc، با کلمات کلیدی مناسب برای مقاله مرتبط انگلیسی و فارسی تا اسفند ۱۳۹۸ برابر با مارس ۲۰۲۰ جستجو شدند. در این مطالعه مروری از بین ۱۲۱ مقاله بدست آمده در جستجوی اولیه، ۵ مطالعه واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** افزایش وزن مادر در اوایل بارداری تا حد زیادی منعکس‌کننده رسوب چربی مادر و در اواسط و اواخر بارداری منعکس‌کننده افزایش مایعات مادر و مایع آمنیوتیک و رشد جنین، جفت و رحم است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح تیروکسین آزاد (FT4) مادر ارتباط مهمی به ذخایر چربی مادر داشته و سطح پایین‌تر FT4 در اواسط بارداری با افزایش خطر افزایش وزن بیش‌از حد حاملگی همراه بوده است. تغییرات ایجاد شده در سطح لیپتین با افزایش وزن در ارتباط بوده و ممکن است از طریق تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید بر عملکرد تیروئید تأثیر بگذارند. همچنین مطالعات مبنی بر ارتباط شاخص توده بدنی (BMI) بالا با FT4 مادر ممکن است با اثر گنادوتروپین کوربیونی انسان (hCG) توضیح داده شوند.

**نتیجه گیری:** اطلاعات زیادی در مورد رابطه عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری با افزایش وزن حاملگی در دسترس نبوده و مکانیسم‌های اساسی در در این زمینه نامشخص می‌باشند. به نظر می‌رسد اثر هورمون‌های تیروئید بر افزایش وزن مادر از طریق مسیرهای مختلف بیولوژیکی باشد و در این رابطه یک اثر دو طرفه ارائه گردیده است. اگرچه عملکرد تیروئید تأثیر روشنی در متابولیسم پایه داشته و می‌تواند بر ذخایر چربی تأثیر گذارد، با این حال افزایش وزن ممکن است منجر به تغییر عملکرد تیروئید شود. در این زمینه مطالعات بیشتری لازم است.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Nazarpour S, Ramezani Tehrani F. Maternal weight gains and thyroid function: A narrative study. Razi J Med Sci. 2021;27(12):164-174.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Review Article

## Maternal weight gains and thyroid function: A narrative study

**Sima Nazarpour:** Assistant Professor, Department of Midwifery, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran / Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Fahimeh Ramezani Tehrani:** Professor, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) [fah.tehrani@gmail.com](mailto:fah.tehrani@gmail.com)

### Abstract

**Background & Aims:** Weight gain during pregnancy can affect maternal mortality, pregnancy complications, and delivery, as well as healthy fetal growth and birth weight. Studies have shown that in addition to maternal obesity, which is associated with an increased risk of gestational hypertension, gestational diabetes, stillbirth, and large for gestational age, higher gestational weight gain has also adverse effects on maternal and fetal pregnancy outcomes. Besides, being overweight during pregnancy is associated with problems with breastfeeding in the postpartum period and causes postpartum weight gain, which can persist for up to three years after delivery. This, in turn, can lead to the unfavorable outcome of labor during subsequent pregnancies.

Most weight gain during pregnancy is related to the uterus and its contents, breasts, and increased blood volume and extravascular fluid. Besides, the weight gain is due to metabolic changes that lead to an increase in cellular water. Between 20 and 30 weeks of gestation, weight gain is largely due to increased maternal fat stores, and between 30 and 40 weeks of gestation, most of the weight gain is due to fetal growth and increased extravascular fluid.

Several factors such as pre-pregnancy weight, height, ethnicity, age, parity, smoking, socioeconomic status, and daily energy consumption affect the rate of weight gain during pregnancy. Also, metabolic factors such as fat biomarkers (adipocytokines) and less rest are associated with more weight gain. Maternal thyroid function also appears to influence maternal weight gain and may have an adverse effect on maternal and neonatal outcomes. Maternal free thyroxine (FT4) has an important relationship with maternal fat stores so that in euthyroid individuals, maternal fat stores are associated with lower FT4. While this hormone is much less related to fetal growth and increased extravascular fluid, it is associated with weight gain between 30 and 40 weeks of pregnancy. Studies on the relationship between maternal thyroid function and weight gain during pregnancy are limited in this review study, we summarized the studies that assessed the effect of maternal thyroid function on maternal weight gain.

**Methods:** In this systematic review, the PubMed, Web of Science, and Scopus, as well as SID, Irandoc, and Magiran (Persian databases) were searched with appropriate keywords for the English and Persian related articles up to March 2020. The comprehensive electronic literature searching was conducted independently by two authors, who were familiar with search methods and information sources, without any restrictions. Furthermore, to maximize the identification of eligible studies, review articles and the reference lists of studies included were manually evaluated as well. We also excluded non-original studies including guidelines, review articles, case reports, animal studies, commentaries, editorials, letters to the editor, meeting abstracts, as well as studies that did not provide accurate and clear data. The quality of the studies was critically appraised for their methodology and results. Two authors, blinded to study author, journal name, and institution, evaluated the quality of the studies independently. The Newcastle-Ottawa scale was used to evaluate the quality of articles for cohort studies. This scale evaluates the quality of published nonrandomized studies in terms of selection, comparability, and outcomes. In the current review, out of 121 articles (115 English articles and 6 Persian articles) in the initial search, finally, 5 eligible

### Keywords

Weight gain,  
Pregnancy,  
Thyroid,  
Thyroid hormones

Received: 31/10/2020

Published: 11/03/2021

studies were reviewed. The results of the quality assessment of the studies showed that all 5 studies had the desired (high) quality.

**Results:** The results of some studies showed a strong association between maternal thyroid function and weight gain during pregnancy. Higher TSH levels and lower maternal FT4 levels in early pregnancy and lower FT4 levels in mid-pregnancy have been associated with an increased risk of overweight gain during pregnancy. The basic mechanisms associated with maternal thyroid function and maternal weight gain during pregnancy are still unclear. However, there seems to be a two-pronged effect in this regard.

Maternal weight gain in early pregnancy largely reflects maternal fat deposition, and in mid- and late pregnancy reflects increased maternal fluid and amniotic fluid and fetal, placental, and uterine growth. Studies have shown that maternal thyroxin (FT4) levels have a significant relationship with maternal fat reserves. Adipocytes increase the level of the hormone leptin, which in turn affects neurons in the hypothalamus and thus the thyrotropic axis and TSH secretion. Both cross-sectional and longitudinal studies have shown that increased leptin levels lead to higher TSH levels above the upper limit of reference. Changes in leptin levels are associated with weight gain and may affect thyroid function via hypothalamic-pituitary-thyroid stimulation.

Increased hCG levels stimulate the thyroid gland through stimulation of the TSH receptor, leading to increased FT4 and decreased TSH levels during pregnancy. Because hCG levels are highest at the end of the first trimester, TSH levels are lower early in pregnancy. However, maternal hCG levels may also affect maternal weight during pregnancy, and it has been suggested that the effect of hCG may somewhat explain the weaker association between maternal TSH levels and maternal weight during pregnancy. Studies of the association of high body mass index (BMI) with maternal FT4 may also be explained by the effect of human chorionic gonadotropin (hCG).

**Conclusion:** Maternal weight during pregnancy should be considered as one of the important variables in studies focusing on the effect of maternal thyroid function during pregnancy on pregnancy and child outcomes. There is insufficient data on the relationship between maternal thyroid function during pregnancy and maternal weight gain, and the underlying mechanisms are unclear. The effect of thyroid hormones on maternal weight gain seems to be implemented through several biological pathways and seems to be a two-way effect. While thyroid function has a clear effect on basal metabolism and can affect fat stores, on the other hand, maternal weight gain may lead to altered thyroid function. What is certain is that more studies are needed to gain more insight into the observed relationships and their underlying complex mechanisms, especially among pregnant women. Future research is also needed to review thyroid hormone intervention strategies in women with high pre-pregnancy BMI and low FT4, as well as their impact on lower weight gain during pregnancy and better outcome outcomes.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Nazarpour S, Ramezani Tehrani F. Maternal weight gains and thyroid function: A narrative study. *Razi J Med Sci.* 2021;27(12):164-174.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

افزایش وزن مناسب در دوران بارداری، از عوامل اصلی مؤثر بر پیامدهای مادر و نوزاد است (۱-۳). میزان افزایش وزن در دوران بارداری می‌تواند مرگومیر مادران، عوارض دوران بارداری، زایمان و نحوه زایمان را تحت تأثیر قرار دهد (۴) و همچنین در رشد سالم جنین و وزن هنگام تولد او تأثیر می‌گذارد (۵). مطالعات نشان داده‌اند که علاوه بر چاقی مادر که با افزایش خطرات ناشی از اختلالات فشارخون حاملگی، دیابت حاملگی، مرده زایی و اندازه بزرگ نوزادان همراه است، افزایش بیش‌ازحد وزن حاملگی نیز بر پیامدهای بارداری مادر و جنین تأثیر نامطلوب می‌گذارد (۶-۸). علاوه بر این، افزایش بیش‌ازحد وزن در دوران بارداری با مشکلات تغذیه با شیر مادر در دوران پس از زایمان همراه بوده (۹) و باعث افزایش وزن پس از زایمان می‌شود که می‌تواند تا سه سال پس از زایمان باقی بماند (۱۰، ۱۱). این به نوبه خود، منجر به نتیجه نامطلوب زایمان در طی بارداری بعدی می‌شود (۱۲).

بر اساس مطالعات انجام شده عوامل مختلفی از قبیل وزن قبل از بارداری مادر، قد، قومیت، سن، پاریتی (تعداد تولد)، سیگار کشیدن، وضعیت اجتماعی اقتصادی و میزان مصرف انرژی روزانه بر میزان افزایش وزن دوران بارداری تأثیر می‌گذارند (۱). به نظر می‌رسد که تفاوت در عملکرد تیروئید مادر نیز بر میزان وزن گیری مادر در دوران بارداری مؤثر بوده و متعاقباً بر نتایج مادر و کودک تأثیر بگذارد و بر این اساس مطالعات محدودی نیز در این زمینه انجام گردیده است. هرچند که جهت و مکانیسم‌های اساسی در ارتباط عملکردهای تیروئید مادر با افزایش وزن مادر در دوران بارداری نامشخص است، ولی به نظر می‌رسد که اثر هورمون‌های تیروئید بر افزایش وزن مادر از طریق مسیرهای مختلف بیولوژیکی واسطه‌گری می‌شود (۱۳). بر این اساس با توجه به اهمیت وزن گیری مناسب مادر و اثر آن بر پیامدهای بارداری در این مطالعه مروری بر آن شدیم تا مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر عملکرد تیروئیدی مادر بر وزن گیری دوران بارداری را بررسی نماییم.

## وزن گیری در دوران بارداری

رهنمودهای افزایش وزن حاملگی که توسط انستیتوی پزشکی (IOM: Institute of Medicine) ایالات متحده، در سال ۱۹۹۰ میلادی مطرح گردید (۱)، افزایش وزن حاملگی ۱۸-۱۲/۵ کیلوگرم را برای خانم‌های کم وزن، ۱۶-۱۱/۵ کیلوگرم را برای خانم‌های با وزن طبیعی، ۷-۱۱/۵ کیلوگرم را برای خانم‌های دارای اضافه وزن و کمتر از ۷ کیلوگرم را برای خانم‌های چاق توصیه می‌کند (۱۴). این انستیتو در سال ۲۰۰۹، توصیه‌هایی را برای افزایش وزن حاملگی در حاملگی‌های تک قلو با در نظر گرفتن BMI قبل از بارداری زنان ارائه داد. بر اساس معیارهای IOM چهار دسته بر اساس BMI تعریف شدند: افراد زیر وزن (با BMI کمتر از ۱۸/۵)، وزن طبیعی (با BMI = ۲۵-۱۸/۵)، دارای اضافه وزن (با BMI = ۳۰-۲۵) و چاق (BMI بالای ۳۰) و در هر کلاس افزایش وزن مناسب در بارداری توصیه گردید (۱۱). کالج زنان و زایمان آمریکایی نیز از دستورالعمل‌های انستیتوی پزشکی در مورد افزایش وزن در دوران بارداری حمایت می‌کند. نظر کمیته در زنان و زایمان به‌طور خلاصه بیان می‌کند که افزایش وزن در بارداری باید در کسانی که دارای BMI قبل از بارداری زیر ۱۸/۵ هستند، ۲۸-۴۰ پوند (حدود ۱۳ تا ۱۸ کیلوگرم)، در زنان با وزن معمولی (۲۴/۹-۱۸/۵ BMI)، ۲۵-۳۵ پوند (حدود ۱۱/۵ تا ۱۶ کیلوگرم)، در زنان دارای اضافه وزن (۲۹/۹-۲۵ BMI)، ۱۵-۲۵ پوند (حدود ۷ تا ۱۱/۵ کیلوگرم) و در زنان چاق (BMI، ۳۰ یا بیشتر) باید ۱۱ تا ۲۰ پوند (حدود ۵ تا ۹ کیلوگرم) باشد (۱۵).

با این وجود، بر اساس مطالعات منتشر شده، مطرح گردیده است که رسیدن به این اهداف افزایش وزن دشوار می‌باشد (۱۶). Power و همکاران (۲۰۱۷) بر اساس مطالعه خود بیان نمودند که بر اساس گزارش پزشکان، به‌طور متوسط ۷/۸٪ از خانم‌های باردار افزایش وزن بسیار کمی داشته، در ۴۷/۳٪ موارد افزایش وزن با مقدار مناسب بوده و ۴۵/۱٪ خانم‌های باردار نیز افزایش وزنی زیادی در دوران بارداری داشته‌اند (۱۷).

بیشتر افزایش وزن در دوران بارداری به رحم و محتویات آن، پستان‌ها و افزایش حجم خون و مایعات خارج عروقی مربوط می‌شود (۱۸). علاوه بر این، بخش

بارداری اثر منفی بر افزایش وزن توصیه شده در دوران بارداری دارد (۲۱). علاوه بر این عوامل متابولیکی از جمله بیومارکرهای چربی (آدیپوسیتوکین) (۲۹) و میزان متابولیک استراحت کمتر (۳۰) با افزایش وزن بدن همراه هستند.

### تیروئید و وزن گیری مادر در بارداری

مطالعات متعدد نشان داده‌اند اختلالات آشکار (کم کاری و پرکاری آشکار تیروئید) (۳۱، ۳۲) و حتی کم کاری تحت بالینی تیروئید مادر (۳۳، ۳۴) بر پیامدهای نامطلوب مختلف مادری و جنینی تأثیر می‌گذارند. بر اساس مطالعات انجام شده، عملکرد تیروئید به عنوان دلیل تغییر وزن به خوبی شناخته شده است. کاهش وزن مسئله شایع در پرکاری تیروئید است و بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید که تحت درمان کافی قرار دارند، تقریباً ۴ کیلوگرم در سال به دست می‌آورند (۳۵). در مقابل، افزایش وزن یک عارضه شایع در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید است و درمان با هورمون تیروئید با کاهش متوسط وزن همراه است (۳۶).

مطالعات انجام شده در بین جمعیت غیر باردار نشان داده‌اند که سطح بالاتر هورمون محرک تیروئید (TSH) و سطح پایین‌تر FT4 با وزن و BMI بالاتر در بزرگسالان همراه بوده و کاهش وزن با کاهش TSH در ارتباط است (۳۷-۴۳). مطالعه Gopinath و همکارانش (۲۰۰۸) نیز این یافته‌ها را تأیید کرد و نشان داد در زنان (اما نه در مردان) یک ارتباط مثبت قوی بین TSH با گذشت زمان (در محدوده مرجع) و افزایش وزن مشاهده می‌گردد (۴۴). بر اساس مطالعات انجام شده، سطح FT4 پایین‌تر در محدوده طبیعی نیز با دور کمر، نسبت دور کمر به لگن، توده چربی بدن و توده چربی زیر جلدی شکم بالاتر همراه بوده است (۲۰، ۳۸، ۴۲، ۴۵، ۴۶). با این حال مسیرهای فیزیولوژیک بین عملکرد تیروئید و چاقی هنوز کاملاً درک نشده است (۴۱).

در حین بارداری، متابولیسم لیپید تغییر عمده‌ای نشان می‌دهد که شامل افزایش ۵۰-۸۰٪ در اکسیداسیون چربی پایه (۴۷)، هایپرلیپیدمی مشخص شده (۴۸) و افزایش کلی در سنتز پروتئین (۴۹) است.

کمتری از افزایش وزن نتیجه تغییرات متابولیکی است که منجر به افزایش آب سلولی می‌گردد (۱۹). در بین ۲۰ و ۳۰ هفته بارداری، افزایش وزن تا حد زیادی تحت تأثیر افزایش ذخایر چربی مادر بوده و بین ۳۰ تا ۴۰ هفته حاملگی، بیشترین افزایش وزن مربوط به رشد جنین و افزایش مایعات خارج عروقی است (۲۰).

### وزن گیری و عوارض بارداری

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، سالم‌ترین سطح افزایش وزن در دوران بارداری مربوط به خانم‌هایی با شاخص توده بدنی (BMI) قبل از حاملگی ۲۰-۲۴ کیلوگرم بر مترمربع بوده است (۱۶). مطالعه Akgun و همکارانش (۲۰۱۷) در ترکیه نشان داد که با استفاده از معیارهای IOM، بیشترین میزان عوارض مادر و جنین در گروه افراد با BMI چاق بوده است (۲۱). یافته‌های مطالعه Lim و همکاران (۲۰۱۵) نیز نشان داد که در مادران چاق سوئدی با وزن گیری بالا در حاملگی، خطر ابتلا به پره اکلآمپسی، سزارین و نوزادان با وزن زیاد را افزایش می‌یابد. افزایش وزن بیش از حد بیشترین تأثیر را در نتایج مادر یا جنین دارد. با این حال، این یک عامل خطرپذیر برگشت‌پذیر تلقی می‌شود (۲۲).

### عوامل مؤثر بر وزن گیری در بارداری

عوامل پیش‌بینی کننده متعددی برای افزایش وزن در دوران بارداری شناخته شده‌اند. در رابطه با افزایش وزن در دوران بارداری و خصوصیات اجتماعی جمعیتی مانند BMI قبل از تولد، سن، پاریتی، سطح تحصیلات، خصوصیات مادر و گروه قومی در مقالات مختلف بحث شده است (۱-۳). از جمله عوامل پیش‌بینی کننده شناخته شده برای افزایش وزن، در مطالعات مختلف، می‌توان به سطح پایین فعالیت بدنی (۲۳)، افزایش کالری دریافتی (۲۴)، پاریتی، ترک سیگار (۲۵)، التهاب (۲۶)، افسردگی (۲۷) و عوامل ژنتیکی (۲۸) اشاره کرد. بر اساس مطالعه Ferraro و همکاران (۲۰۱۲) نیز عوامل اصلی مؤثر بر افزایش وزن در حاملگی شامل وزن بدن قبل از حاملگی مادر، قد، قومیت، سن، پاریتی، استعمال سیگار، وضعیت اجتماعی-اقتصادی و میزان مصرف انرژی روزانه بودند (۱). مطالعه Akgun و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان داد که BMI بالاتر قبل از

“thyroid function” یا “thyroid hormones” یا “thyroid dysfunction” یا “Thyroxin” یا “hypothyroidism” یا “hyperthyroidism” و در سایت‌های فارسی از معادل فارسی کلمات کلیدی مذکور برای یافتن مطالعات مرتبط با هدف پژوهش استفاده شد. در این مطالعه مروری از بین ۱۲۱ مقاله (۱۱۵ مقاله انگلیسی و ۶ مقاله فارسی) در جستجوی اولیه، در نهایت ۵ مطالعه واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفتند.

پس از حذف موارد تکراری، مقالات کنار گذاشته شده با توجه به هدف اصلی مطالعه حاضر، مقالات مروری، دستورالعمل‌ها، مطالعات حیوانی، گزارش‌های موردی و همچنین مطالعات غیر مرتبط با هدف مطالعه و یا بدون داده‌های روشن از مطالعه کنار گذاشته شدند. در تمامی مراحل، انتخاب مقالات توسط دو پژوهشگر به‌طور جداگانه انجام گرفت و در مواردی که مورد اختلاف بودند، توافق بر اساس بحث و اظهار نظر علمی صورت گرفت.

برای ارزیابی کیفی مقالات، از مقیاس Newcastle-Ottawa برای مطالعات کوهورت استفاده گردید. این مقیاس شامل هشت ماده است که در سه بعد شامل انتخاب، مقایسه و نتیجه (در مطالعات هم‌گروهی) یا قرار گرفتن در معرض (در مطالعات موردی) طبقه بندی شده است و بر اساس امتیازدهی هر مورد، نمره کیفیت مقاله مشخص می‌گردد (۵۲). نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات نشان داد که همه ۵ مطالعه مورد بررسی دارای کیفیت مطلوب (بالا) بودند.

### یافته‌ها

اطلاعات زیادی در مورد رابطه عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری با افزایش وزن حاملگی در دسترس نبوده و مطالعات در این زمینه محدود هستند. در جدول ۱ مشخصات مطالعات مورد بررسی، در مطالعه مروری حاضر ذکر گردیده است. در این زمینه می‌توان به مطالعات در دو دسته زیر اشاره کرد:

#### اثر تیروئید بر وزن‌گیری در بارداری

pop و همکاران (۲۰۱۳) با انجام یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر روی ۱۰۰۳۵ زن باردار در هلند نشان دادند که سطح پایین‌تر FT4 با BMI بالاتر مادر در

علاوه بر این، در بارداری طبیعی، یک تغییر پویا در هموئوستاز گلوکز و حساسیت به انسولین وجود دارد (۵۰). در زنان چاق باردار، چربی خون بیش‌ازحد است و تغییرات متابولیسم گلوکز به شدت دچار اختلال می‌شوند. هورمون‌های تیروئید بسیاری از مسیرهای متابولیک مربوط به میزان متابولیک پایه را تعدیل می‌کند (۴۱). این هورمون‌ها نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و لیپیدها، جذب مواد غذایی و اکسیداسیون اسیدهای چرب داشته و به تبع آن، در تغییرات متابولیسم طبیعی در حین بارداری نیز نقش دارد (۳۷). تیروکسین آزاد (FT4) مادر ارتباط مهمی به ذخایر چربی مادر دارد و همان‌طور که اشاره شد افزایش وزن در بین ۲۰ و ۳۰ هفته بارداری تا حد زیادی تحت تأثیر افزایش ذخایر چربی مادر می‌باشد، بطوریکه در افراد یوتیروئید ذخایر چربی مادر با FT4 پایین‌تر همراه است. در حالی که این هورمون ارتباط بسیار کمتری با رشد جنین و افزایش مایعات خارج عروقی دارد که در ارتباط با افزایش وزن بین ۳۰ تا ۴۰ هفته حاملگی است (۲۰).

مطالعه pop و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که با در نظر گرفتن معیارهای بین‌المللی IOM در مورد افزایش وزن کلی در حین بارداری، عملکرد تیروئید مادر در ۲۴ هفته حاملگی به‌طور مستقل با افزایش وزن بیش‌ازحد در دوران بارداری ارتباط داشت (۵۱).

با توجه به موارد مطرح شده و اهمیت وزن‌گیری مناسب مادر و اثر آن بر پیامدهای بارداری، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی تأثیر عملکرد تیروئیدی مادر بر وزن‌گیری دوران بارداری انجام گردید.

### روش کار

در این بررسی مروری جهت جمع‌آوری اطلاعات، پایگاه‌های PubMed، Web of Science و Scopus و نیز پایگاه‌های فارسی SID، Magiran و Irandoc، با کلمات کلیدی مناسب برای مقاله مرتبط انگلیسی و فارسی جستجو گردیدند. جستجو بر اساس کلمات کلیدی در عنوان، چکیده و واژه‌های کلیدی، بدون محدودیت زمانی تا اسفند ۱۳۹۸ برابر با مارس ۲۰۲۰ انجام گردید. در این جستجو از کلمات کلیدی: “pregnant” یا “pregnancy” و “weight gain” یا “maternal” و “Thyroid” یا “thyroid”

جدول ۱- مشخصات مطالعات مورد بررسی در بررسی مروری

منبع	نویسنده اول، سال	محل	نوع مطالعه	زمان مطالعه	تعداد نمونه	نتایج	کیفیت مقاله
۱۳	Collares, ۲۰۱۷	هلند	کوهورت آینده نگر	آوریل ۲۰۰۲ تا ژانویه ۲۰۰۶	۵۷۲۶	سطح بالاتر TSH و سطح FT4 پایین تر مادران در اوایل بارداری با BMI بالاتر قبل از بارداری و افزایش وزن بیشتر در حاملگی مرتبط است.	مطلوب
۵۵	Kahr, ۲۰۱۶	آمریکا	کوهورت آینده نگر	۲۰۱۱ تا ۲۰۱۴	۲۰۵	سطح FT4 مادرانی که افزایش وزن بیش از حد دارند، در مقایسه با کسانی که افزایش وزن کافی ندارند، به میزان قابل توجهی پایین تر است.	مطلوب
۵۳ و ۵۴	Haddow, ۲۰۱۴ و ۲۰۱۵	آمریکا	کوهورت آینده نگر	اکتبر ۱۹۹۹ تا دسامبر ۲۰۰۲	۹۲۰۹ یوتیروئید و ۳۰۶ کم کاری تیروئید	سطح بالاتر FT4 مادران در سه ماهه دوم با وزن کمتر مادر در ارتباط است ولی این اثرات برای سطح TSH مادران وجود نداشت.	مطلوب
۵۱	Pop, ۲۰۱۳	هلند	کوهورت آینده نگر	۲۰۰۴ تا ۲۰۱۱	۱۱۵۵	سطح پایین تر FT4 در اواسط بارداری با افزایش خطر افزایش وزن بیش از حد حاملگی همراه بوده است.	مطلوب
۵۶	Goel, ۲۰۱۲	هند	کوهورت آینده نگر	ذکر نشده	۱۰۰۵	بین عوامل خطر مورد بررسی، افزایش وزن بیش از حد مادر تنها عامل خطر با تفاوت معنی داری در گروه کم کاری تیروئید در مقایسه با گروه کنترل بود.	مطلوب

تحت درمان برای کم کاری تیروئید با حاملگی تک قلو نشان داد که سطح بالاتر FT4 مادران در سه ماهه دوم با وزن کمتر مادر در ارتباط است ولی این اثرات برای سطح TSH مادران وجود نداشت (۵۳، ۵۴).

پس از آن Collares و همکاران (۲۰۱۷) در یک مطالعه کوهورت آینده نگر مبتنی بر جمعیت در هلند روی ۵۷۲۶ زن باردار، ارتباط سطح TSH و FT4 مادر را در اوایل بارداری با BMI قبل از بارداری مادر و افزایش وزن در اوایل، اواسط و اواخر بارداری بررسی نمودند و نتایج این مطالعه نشان داد که سطح بالاتر TSH و سطح پایین تر FT4 مادر در اوایل بارداری با BMI قبل از بارداری بالاتر و افزایش خطر افزایش وزن بیش از حد حاملگی همراه است، در حالی که سطح بالاتر FT4 مادر با BMI قبل از بارداری پایین تر و خطر کمتر وزن گیری بیش از حد در حاملگی همراه بود. نتایج این مطالعه بیانگر ارتباط قوی بین عملکرد تیروئید مادر با

طول بارداری ارتباط دارد. همچنین این مطالعه نشان داد که سطح پایین تر FT4 در اواسط بارداری با افزایش خطر افزایش وزن بیش از حد حاملگی همراه بوده است. ولی در این مطالعه ارتباطی بین سطح TSH و BMI قبل از بارداری مشاهده نشد (۵۱). این مطالعه همچنین نشان دادند که میانه بالاتر TSH و میانه پایین تر FT4 در همه سه ماهه های بارداری با میزان بالاتر افزایش وزن کل در دوران بارداری ارتباط دارد و زنانی که سطح FT4 بالاتری داشتند در میانه بارداری افزایش وزن کلی کمتری داشتند. با این حال، از آنجا که در این مطالعه آنالیزی برای مخدوش کنندگان احتمالی در نظر گرفته نشد، این مطالعه به درستی قادر به کشف اثرات عملکرد تیروئید مادر بر وزن گیری مادر در طی دوره های خاص بارداری نبود.

مطالعه ای دیگری توسط Haddow و همکارانش (۲۰۱۴ و ۲۰۱۵) روی ۹۲۰۹ زن یوتیروئید و ۳۰۶ زن

عملکرد تیروئید مادر ممکن است مربوط به تجمع چربی مادر در دوران بارداری باشد (۱۳). در واقع هنوز جهت و مکانیسم‌های اساسی در ارتباط عملکردهای تیروئید مادر با افزایش وزن مادر در دوران بارداری نامشخص است. با این حال به نظر می‌رسد در این رابطه یک اثر دو طرفه وجود دارد. بطوریکه تغییرات در عملکرد تیروئید بر میزان متابولیسم پایه تأثیر می‌گذارد که ممکن است منجر به تغییر در هزینه انرژی و وزن بدن شود (۴۲، ۵۸). از طرفی پیشنهاد شده است که افزایش وزن خود ممکن است منجر به تغییر عملکرد تیروئید شود. در این راستا یک مطالعه در میان ۳۰۱۴ کودک با استفاده از روش تصادفی سازی مندلی نشان داد که کودکانی که BMI ژنتیکی بالاتری دارند، سطح FT3 (اما نه FT4) بالاتری داشتند که این نتیجه نشان می‌دهد BMI بالاتر ممکن است باعث ایجاد تغییراتی در عملکرد تیروئید گردد (۵۹).

از موارد مطرح شده در این زمینه تأثیر لپتین می‌باشد بطوریکه پیشنهاد شده است که تغییرات ایجاد شده در سطح لپتین که در ارتباط به افزایش وزن بوده، ممکن است از طریق تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید بر عملکرد تیروئید تأثیر بگذارد (۳۷، ۵۱، ۵۸). سلول‌های چربی سطح هورمون لپتین را افزایش می‌دهند که خود بر نوروهای موجود در هیپوتالاموس و از این بر روی محور تیروتروپیک و ترشح TSH تأثیر می‌گذارند. BMI با لپتین سرم رابطه مثبت دارد. هم در مطالعات مقطعی و هم در مطالعات طولی نشان دادند که افزایش سطح لپتین منجر می‌گردد که سطح TSH در بالاترین حد مرجع فوقانی باشد (۴۱).

### نقش هورمون‌های جفتی در وزن‌گیری دوران بارداری

مورد دیگری که در این رابطه مطرح گردیده است تأثیر سطح گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG) مادر است که یک هورمون اختصاصی در دوران بارداری بوده و دارای همسانی بالایی با TSH است و به همین دلیل میل ضعیفی برای گیرنده TSH دارد. افزایش سطح hCG از طریق تحریک گیرنده TSH، باعث تحریک تیروئید می‌شود و این منجر به افزایش FT4 و کاهش

افزایش وزن دوران حاملگی بود و این ارتباط با خصوصیات اجتماعی جمعیتی مادر، خصوصیات مربوط به سبک زندگی یا خصوصیات مرتبط با بارداری قابل توضیح نبودند (۱۳).

### اثر وزن‌گیری در بارداری بر تغییرات تیروئید

همچنین در مطالعه Kahr و همکاران (۲۰۱۶) که در ایالات متحده، بر روی ۲۰۵ خانم باردار و نوزادشان با هدف اندازه‌گیری سطح تری‌یدو تیرونین آزاد (FT3)، FT4 و TSH مادر برای تعیین تغییرات سطح هورمون‌های تیروئید در مادر و نوزاد بر اساس چاقی مادر انجام گرفت، تأثیر بالقوه افزایش وزن مادر در دوران بارداری بر روی سطح هورمون تیروئید مورد بررسی قرار گرفت، گزارش گردید که سطح FT4 مادرانی که افزایش وزن بیش‌ازحد دارند، در مقایسه با کسانی که افزایش وزن کافی ندارند، به میزان قابل توجهی پایین‌تر است (۵۵).

Goel و همکاران (۲۰۱۲) نیز بر اساس مطالعه‌ای در هند که روی ۱۰۰۵ خانم باردار با هدف بررسی شیوع و عوامل خطر مرتبط با کم‌کاری تیروئید و پیامدهای نامطلوب بارداری در کم‌کاری تیروئید آشکار و تحت بالینی انجام دادند، گزارش نمودند که تنها عامل خطر با تفاوت معنی‌داری در گروه کم‌کاری تیروئید در مقایسه با گروه کنترل، افزایش وزن بیش‌ازحد مادر بود (۵۶).

### لپتین - تیروئید و وزن‌گیری دوران بارداری

افزایش وزن حاملگی یک ویژگی پیچیده است که منعکس‌کننده چندین مؤلفه از جمله وضعیت تغذیه‌ای مادر، ذخیره چربی، افزایش مایعات و رشد جنین، جفت و رحم می‌باشد (۲، ۱۱، ۵۷). این مسئله همچنین تا حدودی به زمان افزایش وزن حاملگی بستگی دارد. افزایش وزن مادر در اوایل بارداری تا حد زیادی منعکس‌کننده رسوب چربی مادر است، درحالی‌که افزایش وزن در اواسط و اواخر بارداری منعکس‌کننده افزایش مایعات مادر و مایع آمنیوتیک و رشد جنین، جفت و رحم می‌باشد (۱۱).

Collares و همکاران (۲۰۱۷) قوی‌ترین ارتباط عملکرد تیروئید مادر با افزایش وزن مادر در اوایل بارداری را مشاهده کردند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که



## References

1. Ferraro Z, Barrowman N, Prud'Homme D, Walker M, Wen S, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Mat Fet Neonat Med*. 2012;25(5):538-42.
2. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity*. 2013;21(5):1046-55.
3. Ota E, Haruna M, Suzuki M, Anh DD, Tho LH, Tam NTT, et al. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcomes in Viet Nam. *Bullet World Health Organiz*. 2011;89:127-36.
4. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(4).
5. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Colaci DS, Afeiche MC, Toth TL, Gillman MW, et al. Prepregnancy and early adulthood body mass index and adult weight change in relation to fetal loss. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):662.
6. Aune D, Saugstad O, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Anesth Digest*. 2015;35(1):7-8.
7. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
8. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res*. 2011;69(2):175-80.
9. Matias SL, Dewey KG, Quesenberry Jr CP, Gunderson EP. Maternal prepregnancy obesity and insulin treatment during pregnancy are independently associated with delayed lactogenesis in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):115-21.
10. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TI, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *The Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1750-9.
11. Rasmussen KM, Yaktine AL. Committee to reexamine IOM pregnancy weight guidelines. Food and Nutrition Board, Board on Children, Youth and Families, Institute of Medicine, National Research Council Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines Washington, DC: National Academies Press. 2009.
12. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy

سطح TSH در دوران بارداری می‌گردد و از آنجا که بالاترین میزان hCG در پایان سه‌ماهه اول می‌باشد، سطح TSH در اوایل حاملگی پایین‌تر است. با این حال، سطح hCG مادر نیز ممکن است بر وزن مادر در دوران بارداری تأثیر بگذارد و پیشنهاد شده است که تأثیر hCG ممکن است تا حدودی ارتباط ضعیف‌تر بین سطح TSH مادر با وزن مادر را در دوران بارداری توضیح دهد (۵۱، ۶۱). در حالی که برخی مطالعات همبستگی معنی‌داری بین BMI بالا با FT4 مادر را نشان دادند، در مطالعات دیگر روی افراد غیر باردار، ارتباطی بین TSH با BMI گزارش نگردید که این یافته ممکن است با اثر hCG توضیح داده شود (۳۷، ۵۱).

## بحث

وزن مادر در دوران بارداری باید به عنوان یکی از متغیرهای مهم در مطالعات متمرکز بر تأثیر عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری بر نتایج حاملگی و فرزندان در نظر گرفته شود. بر اساس آنچه بیان گردید به نظر می‌رسد که اثر هورمون‌های تیروئید بر افزایش وزن مادر از طریق مسیرهای مختلف بیولوژیکی می‌باشد (۱۳) و این رابطه احتمالاً دارای یک اثر دو طرفه می‌باشد. بطوریکه عملکرد تیروئید تأثیر روشنی در متابولیسم پایه داشته و می‌تواند بر ذخایر چربی تأثیر گذارد، با این حال افزایش وزن نیز ممکن است منجر به تغییر عملکرد تیروئید گردد.

## نتیجه‌گیری

آنچه مسلم است برای به دست آوردن بینش بیشتر در جهت ارتباط مشاهده شده و مکانیسم‌های پیچیده اساسی آن‌ها، به‌ویژه در بین زنان باردار، مطالعات بیشتری لازم است. همچنین تحقیقات آتی لازم است تا استراتژی‌های مداخله با هورمون تیروئید در خانم‌هایی که دارای BMI قبل از بارداری بالا و FT4 کم هستند را بررسی نموده و همچنین تأثیر آن‌ها بر افزایش وزن کمتر در طول حاملگی می‌شود و نیز نتایج بهتری در پیامدهای زایمان را ارزیابی نمایند.

weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9542):1164-70.

13. Collares FM, Korevaar TI, Hofman A, Steegers EA, Peeters RP, Jaddoe VW, et al. Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain—The Generation R Study: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol*. 2017;87(6):799-806.

14. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014;348.

15. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):210-2.

16. Papatthakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:40-7.

17. Power ML, Schulkin J. Obstetrician / gynecologists' knowledge, attitudes, and practices regarding weight gain during pregnancy. *Jo Women's Health*. 2017;26(11):1169-75.

18. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics, 24e*: Mcgraw-hill; 2014.

19. Hytten F. The alimentary system in pregnancy. *Midwifery*. 1990;6:201-4.

20. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):459.

21. Akgun N, Keskin HL, Ustuner I, Pekcan G, Avsar AF. Factors affecting pregnancy weight gain and relationships with maternal/fetal outcomes in Turkey. *Saudi Med J*. 2017;38(5):503.

22. Lim CC, Mahmood T. Obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):309-19.

23. Zurlo F, Ferraro RT, Fontvielle A, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1992;263(2):E296-E300.

24. Tataranni PA, Harper I, Snitker S, Del Parigi A, Vozarova B, Bunt J, et al. Body weight gain in free-living Pima Indians: Effect Of Energy Intake Vs Expenditure. *Int j obes*. 2003;27(12):1578-83.

25. Rissanen A, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(9):419-30.

26. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*. 2003;52(8):2097-101.

27. Sammel MD, Grisso JA, Freeman EW,

Hollander L, Liu L, Liu S, et al. Weight gain among women in the late reproductive years. *Fam Pract*. 2003;20(4):401-9.

28. Snyder EE, Walts B, Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res*. 2004;12(3):369-439.

29. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.

30. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Eng J Med*. 1988;318(8):467-72.

31. Krassas G, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Rev*. 2010;31(5):702-55.

32. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(7):387.

33. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253-65.

34. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minoee S, Rahmati M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):926-35.

35. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Franklyn J. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 2001;55(2):233-9.

36. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000;10(9):803-8.

37. Biondi B. *Thyroid and obesity: an intriguing relationship*. Oxford University Press; 2010.

38. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol*. 2007;67(2):265-9.

39. Iacobellis G, Cristina Ribaldo M, Zappaterreno A, Valeria Iannucci C, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol*. 2005;62(4):487-91.

40. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4019-24.

41. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol*

Cell Endocrinol. 2010;316(2):165-71.

42. Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, Åsvold BO, Langhammer A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clin Endocrinol. 2011;74(6):769-75.

43. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. Arch Int Med. 2008;168(6):587-92.

44. Gopinath B, Liew G, Flood VM, Wang JJ, Kifley A, Leeder SR, et al. The association between weight gain and thyroid function in an older population. Arch Int Med. 2008;168(20):2283-4.

45. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3965-72.

46. Shin JA, Kim ES, Moon SD, Han JH. Association between lower normal free thyroxine concentrations and obesity phenotype in healthy euthyroid subjects. Int J Endocrinol. 2014;2014.

47. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287(3):E472-E9.

48. Alvarez J, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion M, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. J Lipid Res. 1996;37(2):299-308.

49. Duggleby SL, Jackson AA. Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth length. Clin Sci. 2001;101(1):65-72.

50. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2010;16(3):255-75.

51. Pop VJ, Biondi B, Wijnen HA, Kuppens SM, LVader H. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women. Clin Endocrinol. 2013;79(4):577-83.

52. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25(9):603-5.

53. Haddow JE, Craig WY, Neveux LM, Haddow HR, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, et al. Implications of High Free Thyroxine (FT4) concentrations in euthyroid pregnancies: the FaSTER trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2038-44.

54. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Malone FD, D'Alton ME, et al. An inverse relationship between weight and free thyroxine during early gestation among women treated for hypothyroidism. Thyroid. 2015;25(8):949-53.

55. Kahr MK, Antony KM, DelBeccaro M, Hu M, Aagaard KM, Suter MA. Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels. Clin Endocrinol. 2016;84(4):551-7.

56. Goel P, Kaur J, Saha PK, Tandon R, Devi L. Prevalence, associated risk factors and effects of hypothyroidism in pregnancy: a study from north India. Gynecol Obstet Invest. 2012;74(2):89-94.

57. Gaillard R, Steegers E, Franco O, Hofman A, Jaddoe V. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. Int J Obes. 2015;39(4):677-85.

58. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. Thyroid. 2007;17(5):413-9.

59. Taylor PN, Richmond R, Davies N, Sayers A, Stevenson K, Woltersdorf W, et al. Paradoxical relationship between body mass index and thyroid hormone levels: a study using Mendelian randomization. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):730-8.

60. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free  $\alpha$  and  $\beta$  subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. J Endocrinol Invest. 1993;16(11):881-8.

61. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. Clin Endocrinol. 2013;79(3):297-304.