

SCREENING TEST FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) AND THYROXINE (T4) IN THE ADAPTED FOR GESTATIONAL AGE NEWBORN (AGA) AND IN THE SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEWBORN (SGA) AT TERM AND PRETERM

Bagnoli Franco, Montecchiani Giada, Farneschi Laura, Nappini Sara, Badii Silvia, Cecchi Sara, Mori Annalisa, Peruzzi Luana, Tomasini Barbara

D.A.I. Maternal-Infantile, University of Siena, Siena, Italy

Abstract. The small for gestational age newborn (SGA), which compared the adapted for gestational age newborn (AGA), has a higher risk of perinatal mortality and morbidity, also according to some authors of developing cardiovascular disease in adulthood. To establish if thyroid function of the newborn term and preterm SGA, in 2nd and 3rd day of life differs from that of the AGA infant of the same gestational age (GA). The levels of TSH and tT4 in 2nd and 3rd day of life were examined and obtained with the Screening for Congenital Hypothyroidism in a population of 1,958 infants, of which 1,671 resulted in AGA and 287 resulted in SGA. The overall population was divided into eight groups in relation to different GAs: 23-25, 26-28, 29-30, 31-32, 33-34, 35-36, 37-38, 39-42 weeks (wks). For each age range or group (AGA and SGA) in which the population was divided, the median of the values obtained for TSH and tT4 was measured. TSH levels were higher in SGA infants at different GAs considered (significantly 31-32 wks: $p=0.0428$ and 37-38 wks: $p=0.0149$), with the exception of infants aged 26-28 wks, whose TSH levels were significantly lower: $p=0.0591$ compared with AGA infants of the same GA. Instead, in the levels of tT4 in the SGA, newborn findings were lower than those of AGA infants at all gestational ages considered, but significantly only at 26-28 wks: $p=0.0001$ and 39-42 wks: $p=0.0190$. tT4 levels show a linear and significant increase with the advancing of GA, reaching the highest values in term newborns at 39-42 wks, both in overall populations (AGA and SGA); conversely, TSH levels, though showing significant increases starting from lower classes of GA, increased in a less linear way, probably due to different stressful factors. Looking at the whole population examined, tT4 levels are significantly lower in SGA infants compared with AGA newborns ($p.< 0,00005$), instead TSH levels are significantly higher in the SGA population compared with AGA infants ($p=0,046$). Overall, our data show significantly lower levels of tT4 and significantly higher levels of TSH in the SGA population compared with AGA infants of the same gestational age. These results suggest to monitor over time both the newborn term and the preterm SGA in order to assess the full normalization of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.

Key words: screening test, AGA, SGA, TSH, tT4, term and preterm newborn.

INTRODUZIONE

Circa il 15% dei neonati nasce piccolo per l'età gestazionale (SGA). Si definisce SGA il neonato il cui peso alla nascita è almeno 2DS inferiore alla media del peso dei neonati in quella fascia di età. Molti sono i fattori implicati nella nascita di un neonato SGA, tra cui: il potenziale genetico, lo stato di nutrizione e la presenza di malattie nella madre, la funzione placentare, il trasferimento di nutrienti, gli ormoni e i fattori di crescita intrauterini [1-3]. Il neonato SGA presenta fin dall'epoca di vita fetale, alterazioni endocrino-metaboliche che determinano un aumentato rischio di mortalità e morbilità perinatali [4-6, 15] e, secondo alcuni AA., di sviluppare malattie cardiovascolari in età adulta [7-10]. Pochi sono i lavori che hanno valutato i livelli degli ormoni tiroidei (TH) in neonati SGA sia durante la vita fetale, che nel

cordone, che nelle prime epoche di vita e i risultati ottenuti sono discordanti [11-18].

In considerazione dell'importante ruolo degli ormoni tiroidei nello sviluppo dell'apparato respiratorio, del SNC e dell'intero metabolismo del soggetto, risulta fondamentale stabilire l'effettiva funzionalità tiroidea del neonato SGA, al fine di ottimizzare una eventuale terapia ormonale sostitutiva [19-24].

SCOPO

Valutare se la funzionalità tiroidea del neonato a termine e pretermine SGA in 2°-3° giornata di vita differisce da quella del neonato AGA di pari età gestazionale.

Correspondence to:

Franco Bagnoli

Via Olanda 1 Carpineto, 53018 Siena, Italy.

Tel.: +39.0577.394169; Cell.: +39.349.088.6227; Fax: +39.0577.393547.

E-mail: bagnoli@unisi.it

MATERIALI E METODI

In una popolazione di 1958 neonati, di cui 1671 AGA e 287 SGA, sono stati esaminati i livelli di TSH e tT4 in 2°-3° giornata di vita, ottenuti con lo Screening effettuato per l'Ipotiroidismo Congenito. Abbiamo escluso dal nostro studio i neonati le cui madri erano affette da patologie tiroidee e/o che fossero in terapia ormonale sostitutiva. La popolazione dei soggetti AGA era composta da 1159 nati a termine e 512 pretermine, mentre la popolazione dei soggetti SGA era costituita da 140 nati a termine e 147 pretermine. La popolazione sia AGA che SGA è stata suddivisa in 8 gruppi in rapporto a diverse fasce di età gestazionale; abbiamo inoltre suddiviso la stessa popolazione in 4 classi di peso (< 1000gr, ≥1000gr ≤ 1500 gr, >1500gr < 2500 gr, ≥ 2500 gr) e calcolato le medie±DS e le mediane dei valori del TSH e del tT4.

Il numero dei casi, l'età gestazionale e la media del peso dei vari gruppi considerati sono illustrati nella Tabella 1. Per ogni fascia di età o gruppo in cui è stata suddivisa la popolazione, è stata calcolata la media±DS e la mediana dei valori ottenuti del TSH e del tT4.

Per effettuare lo Screening per l'Ipotiroidismo Congenito è stata praticata una puntura sul tallone ben riscaldato del neonato con ago inferiore a 2 mm. Il tallone è stato spremuto delicatamente e la carta da filtro è stata appoggiata sulla goccia di sangue. In seguito i cartoncini sono stati lasciati asciugare all'aria per almeno 4 ore ed inviati al laboratorio entro 24 ore. La carta filtro utilizzata è stata prodotta da 'Schleicher & Shuell'.

Il dosaggio ormonale è stato effettuato con il kit per il saggio fluoroimmunoenzimatico 'Delfia' (Pharmacia Turku Finland).

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il Software 'Graph Pad Prism'.

RISULTATI

I risultati ottenuti sono visualizzabili nelle Tabelle 2-3-4 e nelle Figure 1-2-3-4.

DISCUSSIONE

Il neonato SGA presenta un'aumentata morbilità e mortalità neonatale, dovute ad una maggiore incidenza di RDS, tendenza all'ipo/iperglicemia ed altre alterazioni ormonali. Inoltre alcuni AA., hanno riscontrato nelle epoche successive della vita, una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari e metaboliche [4-10, 15].

Altri AA. sostengono che nel neonato SGA le alterazioni metabolico-ormonali postnatali, tra cui quelle tiroidee, riflettono fenomeni prenatali e che tali riscontri siano concausa e/o conseguenza del ritardo di accrescimento intrauterino [4,5,10]. Gli studi che hanno valutato i livelli di TSH e tT4 in neonati AGA e SGA sono pochi e discordanti, probabilmente in considerazione del tipo di parto e della diversa tempistica in cui è stato eseguito il prelievo. Bisogna infatti considerare che le secrezioni ormonali, tra cui anche quella del TSH, variano a seconda del tipo di parto: il parto vaginale infatti determina un brusco picco di rilascio del TSH ipofisario (60-70 mCU/L) con conseguente incremento del T4 e del T3 fino alla 24° ora di vita, viceversa questo picco si realizza molto più tardivamente nel neonato nato da taglio cesareo elettivo [1,14]. Altrettanto importante nel determinare l'ipersecrezione del TSH alla nascita sono la sofferenza fetale e/o perinatale, con conseguente ipossia o asfissia [14]. Inoltre l'adattamento del neonato pretermine e in particolare se SGA è più difficoltoso, per cui è opportuno secondo noi valutare i livelli di TSH e tT4 in 2°-3° giornata di vita, epoca in cui gli stress legati al parto si sono esauriti. Pertanto noi riteniamo più attendibili i valori ottenuti o con la funicolocentesi, in quanto è sufficientemente indicativa della reale secrezione ormonale fetale o dopo le prime 48-72 ore di vita, momento in cui l'adattamento neonatale è ormai completato.

Due studi sono stati effettuati con la funicolocentesi. In particolare Thorpe Beenston e coll. [11], hanno riscontrato livelli di TSH significativamente più elevati

Tabella 1. Numero dei casi, EG, peso (media±DS) della popolazione AGA e SGA esaminata.

N°casi AGA 1671	N° casi SGA 287	EG	PESO AGA(gr) Media ± DS	PESO SGA(gr) Media ± DS
N.37	---	23-25^wk	693±118	---
N.91	N.17	26-28^wk	1048±153	556±87
N.84	N.10	29-30^wk	1357±228	820±105
N.99	N.24	31-32^wk	1780±256	1109±144
N.160	N.32	33-34^wk	2088±286	1328±232
N.41	N.64	35-36^wk	2549±343	1718±277
N.613	N.46	37-38^wk	3367±280	2101±151
N.546	N.94	39-42^wk	3832±90	2650±381

Tabella 2. Valori di TSH e tT4 (media±DS, mediana e p value) nella popolazione totale dei neonati AGA e SGA.

POPOLAZIONE TOTALE	EG (wk) Media ± DS	PESO (gr) Media ± DS	TSH (mUI/L)		P value TSH	tT4 (µg/dL)		P value tT4
			Media±DS	Mediana		Media±DS	Mediana	
AGA(n°1671)	36,3±4	2996±980	1,42±1,66	0,90	0,046	8,93±3,51	9,00	<0,00005
SGA(n°287)	36,4±3,5	1890±715	1,64±1,67	1,15		8,00±3,38	7,90	

Tabella 3. TSH e tT4 nei soggetti AGA e SGA suddivisi per fasce di età gestazionale. Media±DS, Mediana, P value.

SUDDIVISIONE PER LA STESSA EG	TSH (mUI/L)				TSH (p value)
	AGA		SGA		
	MEDIA±DS (No. casi)	MEDIANA	MEDIA±DS (No. casi)	MEDIANA	
23-25 [^] wk	0,69±0,63 (No.37)	0,58	---	---	---
26-28 [^] wk	1,18±1,36 (No.91)	0,70	0,54±0,47 (No.17)	0,42	P=0,0591
29-30 [^] wk	1,42±1,84 (No.84)	0,94	1,92±1,81 (No.10)	2,00	P=0,2392
31-32 [^] wk	1,20±1,18 (No.99)	0,80	1,79±1,86 (No.24)	1,27	P=0,0428
33-34 [^] wk	1,15±1,51 (No.160)	0,60	1,12±1,05 (No.32)	0,95	P=0,1397
35-36 [^] wk	1,55±1,79 (No.41)	0,80	1,71±1,62 (No.64)	1,30	P=0,2014
37-38 [^] wk	1,43±1,72 (No.613)	0,90	1,93±1,76 (No.46)	1,30	P=0,0149
39-42 [^] wk	1,62±1,74 (No.546)	1,10	1,75±1,81 (No.94)	1,30	P=0,2103
SUDDIVISIONE PER LA STESSA EG	tT4 (µg/dL)				tT4 (p value)
	AGA		SGA		
	MEDIA±DS (No. casi)	MEDIANA	MEDIA±DS (No. casi)	MEDIANA	
23-25 [^] wk	2,22±1,71 (No.37)	2,10	---	---	---
26-28 [^] wk	3,61±1,99 (No.91)	3,29	1,77±1,30 (No.17)	1,90	P=0,0001
29-30 [^] wk	4,66±2,16 (No.84)	4,45	4,04±1,10 (No.10)	3,95	P=0,2346
31-32 [^] wk	6,12±2,35 (No.99)	5,80	5,41±2,38 (No.24)	5,55	P=0,0975
33-34 [^] wk	7,10±2,74 (No.160)	6,70	6,62±2,51 (No.32)	6,40	P=0,2326
35-36 [^] wk	7,90±2,38 (No.41)	7,70	7,81±2,54 (No.64)	7,45	P=0,0742
37-38 [^] wk	10,22±2,73 (No.613)	9,70	9,58±2,70 (No.46)	9,20	P=0,0724
39-42 [^] wk	10,65±2,48 (No.546)	10,40	10,06±2,58 (No.94)	9,90	P=0,0190

Tabella 4. TSH, tT4 e P value nei soggetti AGA e SGA suddivisi per fasce di peso. Media±DS, Mediana, P value.

PESO (gr) (No. casi AGA vs SGA)	TSH (mUI/L)				TSH (p value)
	AGA		SGA		
	Media±DS	Mediana	Media±DS	Mediana	
< 1000 (75 vs 39)	0,90±1,15	0,54	1,40±1,61	0,80	0,059
≥1000 ≤ 1500 (144 vs 51)	1,31±1,504	0,84	1,42±1,31	1,13	0,646
>1500 < 2500 (373 vs 129)	1,20±1,497	0,60	1,62±1,60	1,20	0,007
≥ 2500 (1177 vs 68)	1,51±1,72	1,00	1,96±2,00	1,35	0,037
PESO (gr)	tT4 (µg/dL)				tT4 (p value)
	AGA		SGA		
	Media±DS	Mediana	Media±DS	Mediana	
< 1000 (75 vs 39)	2,58±1,62	2,20	3,05±1,83	2,89	0,161
≥1000 ≤ 1500 (144 vs 51)	4,46±2,20	4,20	6,57±2,50	6,20	<0,0001
>1500 < 2500 (373 vs 129)	6,86±2,60	6,40	8,93±2,65	8,50	<0,0001
≥ 2500 (1177 vs 68)	10,36±2,66	10,00	10,15±2,57	9,90	0,522

e tT_4 , tT_4 significativamente più bassi nei feti SGA rispetto ai feti AGA di età gestazionale (EG) compresa tra 21-38wk. Il deficit di TH nei feti SGA è sostenuto anche da studi di Kilby e coll. [4,5], che hanno inoltre osservato una maggiore espressione placentare di recettori ($TR \alpha_1, \alpha_2, \beta_1$) e una ridotta espressione cerebrale di TR in feti IUGR, il che permetterebbe l'ipotesi di un maggior rischio di alterazione neurologica per tali feti. Discordanti sono i risultati di studi effettuati su neonati AGA e SGA su sangue cordonale, così come studi effettuati in epoche successive [12-18].

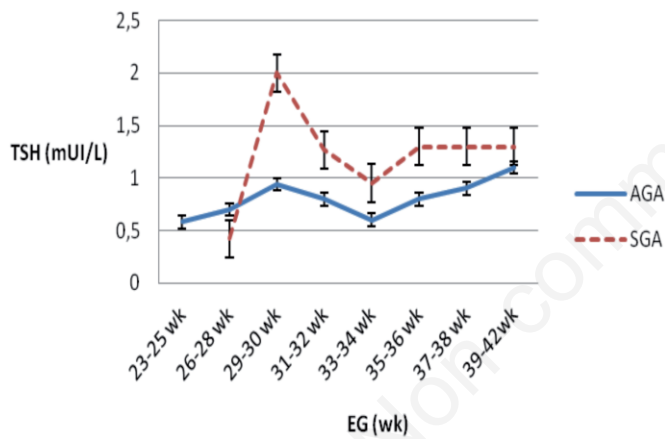
Setia e coll. [12] in una popolazione di 50 IUGR vs 50 controlli, hanno evidenziato valori di TSH significativamente più elevati ($p=0,0009$) e T_4 significativamente più bassi ($p < 0,001$) negli SGA. Viceversa Mahajan e coll. [13] in uno studio che ha esaminato 74 neonati SGA e 226 neonati AGA, non hanno ottenuto differenze significative nei livelli di TSH e T_4 . Allo stesso modo Rashmi e coll. [14] in una più ampia

popolazione di neonati, non hanno riscontrato differenze significative per quanto riguarda i livelli di TSH tra AGA e SGA nel sangue cordonale. Viceversa Nieto-Diaz e coll. [15] hanno ottenuto livelli di TSH significativamente più bassi negli SGA rispetto alla popolazione di controllo. Similmente Malik e coll. [16] hanno trovato negli SGA sia a termine che pretermine, livelli di TSH inferiori ma non significativamente rispetto agli AGA.

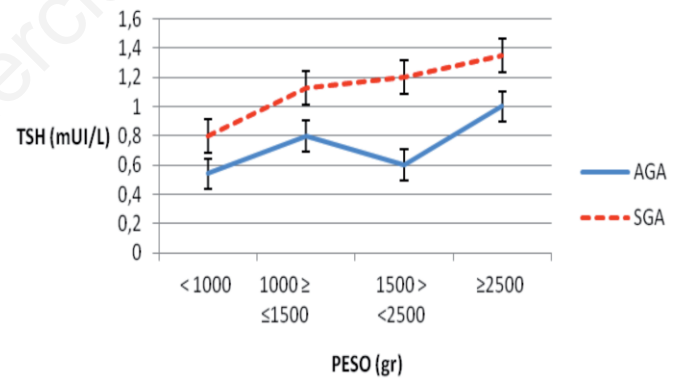
Anche gli studi effettuati nelle prime settimane e mesi di vita, mostrano risultati discordanti.

Jacobsen e coll. [17], in un primo studio del 1977, hanno esaminato 93 neonati a termine, di cui 37 SGA di EG compresa tra 37-40wk e hanno riscontrato nei primi 6 giorni di vita concentrazioni sieriche di TSH non significativamente differenti nella popolazione SGA rispetto alla restante popolazione di neonati a termine; invece le concentrazioni sieriche di T_4 sono risultate significativamente più basse nella popola-

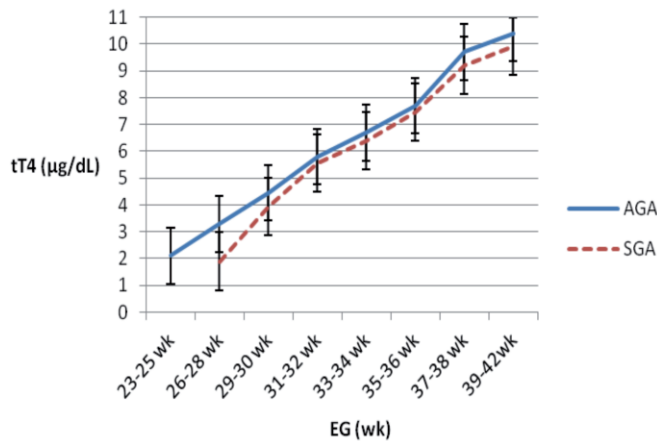
TSH negli AGA e negli SGA



TSH in base al peso negli AGA e negli SGA



tT4 negli AGA e negli SGA



tT4 in base al peso negli AGA e negli SGA

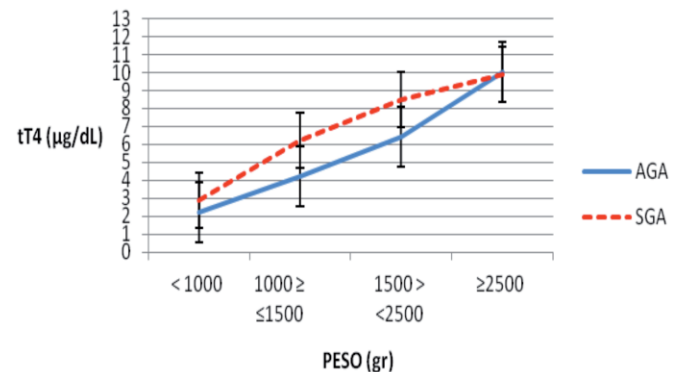


Figure 1-2. Andamento dei livelli di TSH e tT_4 (mediane) alle varie età gestazionali in neonati AGA e SGA in 2°-3° giornata di vita.

Figure 3-4. Andamento dei livelli di TSH e tT_4 (mediane) in varie fasce di peso in neonati AGA e SGA in 2°-3° giornata di vita.

zione SGA. In un successivo studio Jacobsen e coll. [18], analizzando 127 neonati AGA di EG compresa tra 37-42wk e 91 SGA di EG compresa tra 37-41wk, in un periodo compreso tra il 7° e il 240° giorno di vita, non hanno evidenziato differenze significative nei livelli di TSH, mentre i tassi di T4 sono risultati significativamente inferiori nei soggetti SGA, ma soltanto fino al compimento del primo mese di vita. Il nostro studio dimostra che il comportamento della funzionalità tiroidea e ipofisaria dello SGA è perfettamente analogo a quello riscontrato nei neonati AGA, con incremento sia del TSH ma soprattutto del tT4 strettamente correlato all'età gestazionale (Tabella 3 e Figure 1-2). Tuttavia i livelli di tT4 nei neonati SGA sono leggermente inferiori in tutte le fasce di età a quelli dei neonati AGA e significativamente ridotti solo alla 26°-28° wk e alla 39°-42° wk. I livelli di TSH nei nati SGA invece, sono risultati più elevati a tutti i tempi considerati rispetto a quelli rilevati nel neonato AGA di pari età gestazionale, con differenze significative alla 31°-32°wk e alla 37°-38° wk, con esclusione dei nati alla 26°-28°wk, dove abbiamo riscontrato livelli di TSH e tT4 significativamente inferiori rispetto agli AGA. Si potrebbe ipotizzare che, se un'agente patogeno colpisce in età estremamente precoce nel determinare un ritardo di accrescimento intrauterino, sia capace in questo caso di provocare oltre che una maggiore disfunzione tiroidea, anche un danno ipofisario, cosa che non succede nelle età successive. Nel complesso il riscontro nella popolazione SGA di livelli di TSH significativamente maggiori e di livelli di tT4 significativamente minori rispetto alla popolazione AGA, rende plausibile l'ipotesi che la ghiandola tiroidea risenta maggiormente rispetto all'ipofisi di noxae patologiche che hanno causato il ritardo di accrescimento. Per tale motivo l'ipofisi del neonato SGA potrebbe essere costretta a secernere una maggiore quantità di TSH per mantenere livelli di ormoni tiroidei da considerarsi nella norma. I nostri dati suggeriscono che l'età gestazionale sia la principale variabile da considerare per predire i livelli di tT4. Infatti la valutazione della nostra popolazione in rapporto al peso mette in evidenza livelli di TSH e tT4 più elevati nei neonati SGA rispetto ai neonati AGA in tutte le fasce di peso con l'unica eccezione dei neonati di peso ≥ 2500 gr, la cui mediana dei valori del tT4 risulta pressoché sovrapponibile nella popolazione AGA e SGA (Tabella 4 e Figure 3-4). Naturalmente tale reperto è facilmente spiegabile poichè, a parità di peso, gli SGA hanno per definizione un'EG più avanzata rispetto ai soggetti AGA.

Secondo il nostro parere, il presente studio fornisce valori di TSH e tT4 attendibili, perché scevri dai maggiori fattori confondenti, quali la tipologia di parto e i fenomeni di adattamento neonatale. Infatti il prelievo è stato eseguito in 2°-3° giornata di vita, momento in cui le interferenze di tali fattori sulla secrezione ormonale sono ormai esaurite.

CONCLUSIONI

I dati del nostro studio suggeriscono che nel neonato SGA, sia pretermine che a termine, è presente una modica iperfunzionalità ipofisaria, necessaria per compensare una modica ipofunzionalità tiroidea. Tuttavia non possiamo dire se tale parziale compenso sia sufficiente per un ottimale adattamento di questi neonati e se l'iperfunzionalità ipofisaria, protratta nel tempo, possa determinare un esaurimento della funzionalità tiroidea e quindi favorire una maggiore incidenza di patologie nel soggetto SGA. A nostro parere appare estremamente interessante sottolineare che i soggetti SGA di più bassa età gestazionale (26-28 settimane), presentano livelli di TSH significativamente inferiori rispetto ai nati AGA, nonostante i più bassi livelli di tT4 del primo gruppo. E' ipotizzabile che il fattore o i fattori che determinano un ritardo di accrescimento intrauterino, se intervengono nella fase della embriogenesi, siano capaci di provocare oltre che un danno della funzionalità tiroidea anche un danno ipofisario. Diventa quindi importante alla luce dei risultati un più stretto follow up ormonale dei neonati SGA, soprattutto dei nati di età gestazionale molto bassa, per intervenire con la terapia ormonale sostitutiva laddove si dovessero riscontrare valori ormonali alterati. Una limitazione del nostro studio è stata quella di aver considerato tutti i soggetti per definizione SGA, senza aver fatto la distinzione tra neonati costituzionalmente piccoli (low profile) e gli IUGR veri e propri, cioè neonati in cui ad un certo momento della gravidanza è intervenuta una noxa patogena nel determinismo del ritardo di accrescimento intrauterino. In quest'ultimo caso infatti l'assetto ormonale sarebbe potuto essere meglio delineato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagnoli F, Farneschi L, Nappini S, Grosso S. Thyroid function in small for gestational age newborns. A review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:2-7.
2. Principi N, Rubino A, Vierucci A, et al. *Pediatria generale e specialistica*. Milano: Casa Edi. Ambrosiana; 2012. pp 160-163.
3. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
4. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, et al. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:469-77.
5. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, et al. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2964-71.
6. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.

7. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-62.
8. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007;92:155-9.
9. Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, et al. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail* 2010;12:819-25.
10. Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2699-705.
11. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Snijders RJ, et al. Thyroid Function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:701-6.
12. Setia S, Sridhar MG, Koner BC, et al. Increased insulin sensitivity in intrauterine growth retarded newborn-Do thyroid hormones play a role? *Clin Chim Acta* 2007;376:37-40.
13. Mahajan SD, Aalinkeel R, Singh S, et al. Endocrine regulation in asymmetric intrauterine fetal growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:615-23.
14. Rashmi, Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:59-64.
15. Nieto-Díaz A, Villar J, Matorras-Weinig R, Valenzuela-Ruiz P. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:127-31.
16. Malik GK, Kacker S, Misra PK, et al. Neonatal hypothyroxinemia. *Indian J Pediatr* 1988;55:967-71.
17. Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen B, et al. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in fullterm, small-for-gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:681-7.
18. Jacobsen BB, Hummer L. Changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during early infancy. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:411-8.
19. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005;71:95-122.
20. Bartolozzi G, Guglielmini M, Bonifazi E, et al. *Pediatria, Principi e pratica clinica.* 3 Ed. Milano: Elsevier Masson; 2008. pp 1130-1137.
21. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;101:903-7.
22. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid* 2010;20:189-94.
23. Ballard PL, Hovey ML, Gonzales LK. Thyroid hormone stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 1984;74:898-905.
24. Biswas S, Buffery J, Enoch H, et al. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002;109:222-7.