

Con il Patrocinio



**COMACCHIO (FE), 1 APRILE
2016 PALAZZO BELLINI**

***DIABETE GESTAZIONALE,
IPOTIROIDISMO ED ANEMIA
IN GRAVIDANZA***



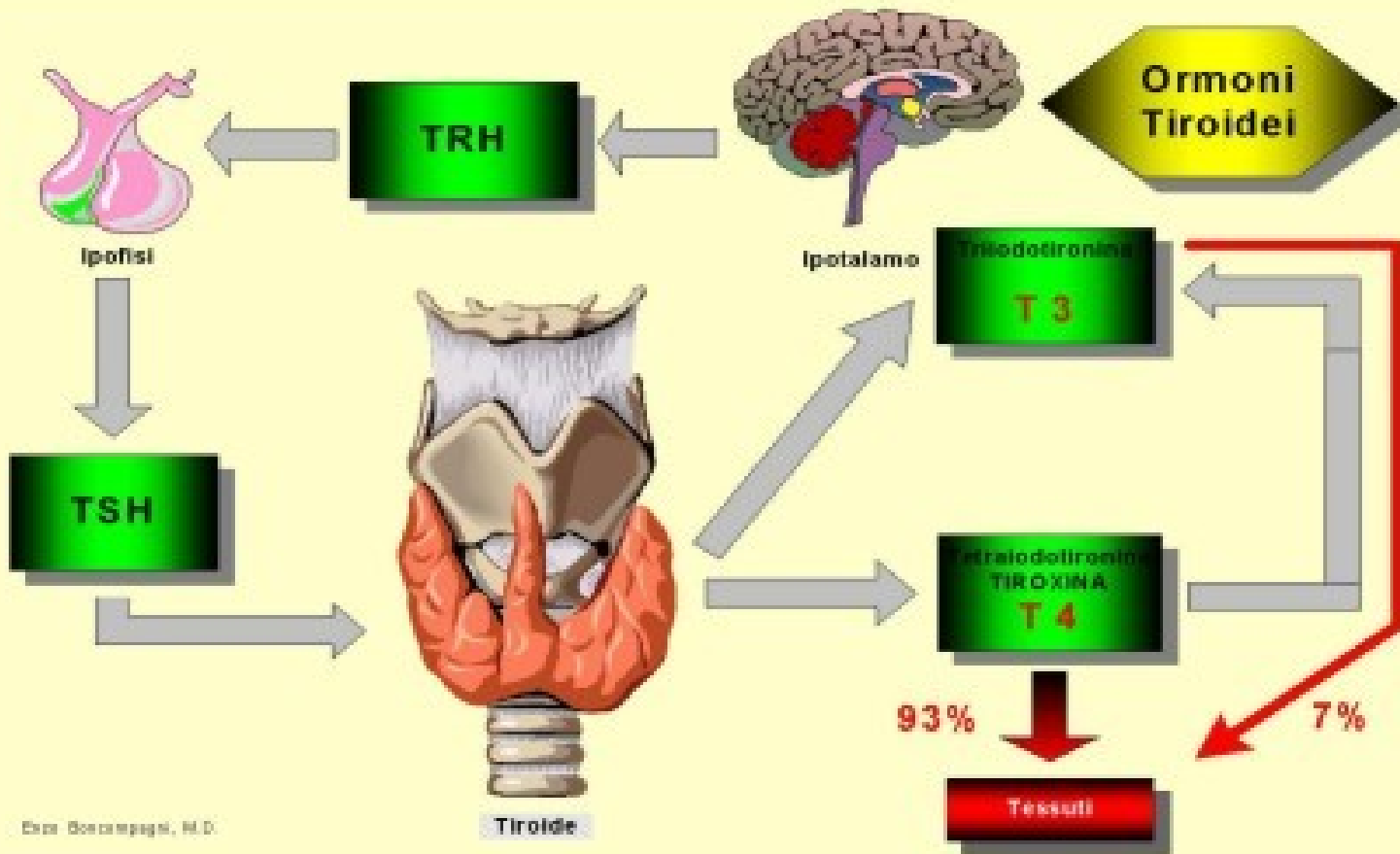
TIROIDE E GRAVIDANZA

**Dott. Demetrio Costantino
Dirigente Medico I° Livello
Azienda USL Ferrara
Centro Salute Donna**

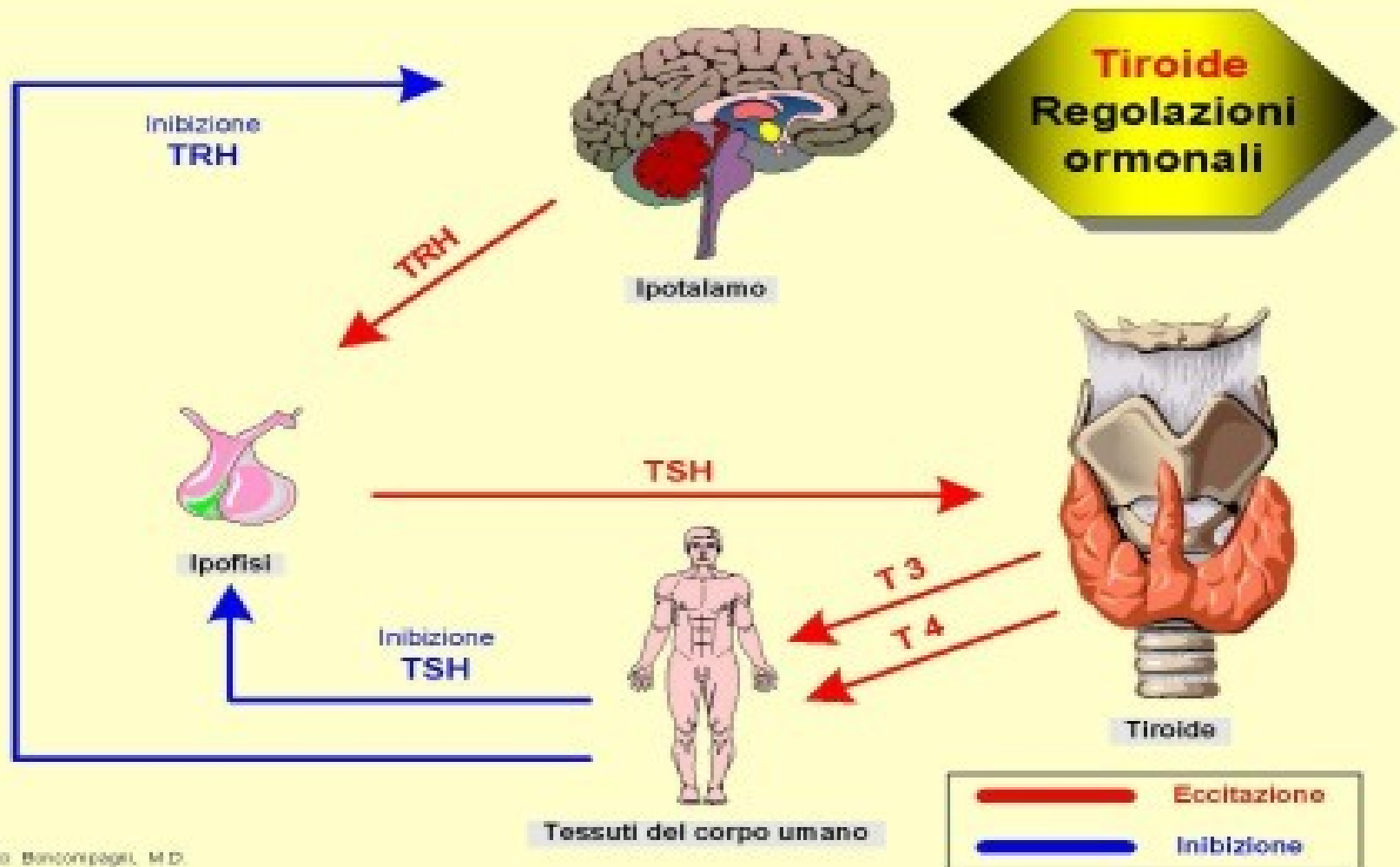
PERCHÉ LE PATOLOGIE TIROIDEE SONO IMPORTANTI IN GRAVIDANZA?

- Perché sono fra le patologie più frequenti in età riproduttiva
- Perché le modificazioni immunologiche ed ormonali tipiche della gravidanza e del puerperio, nonché l'interazione materno fetale e la dipendenza fetale dagli ormoni tiroidei hanno un impatto sulla funzionalità e fisiologia tiroidea materna.

FISIOLOGIA DELLA TIROIDE

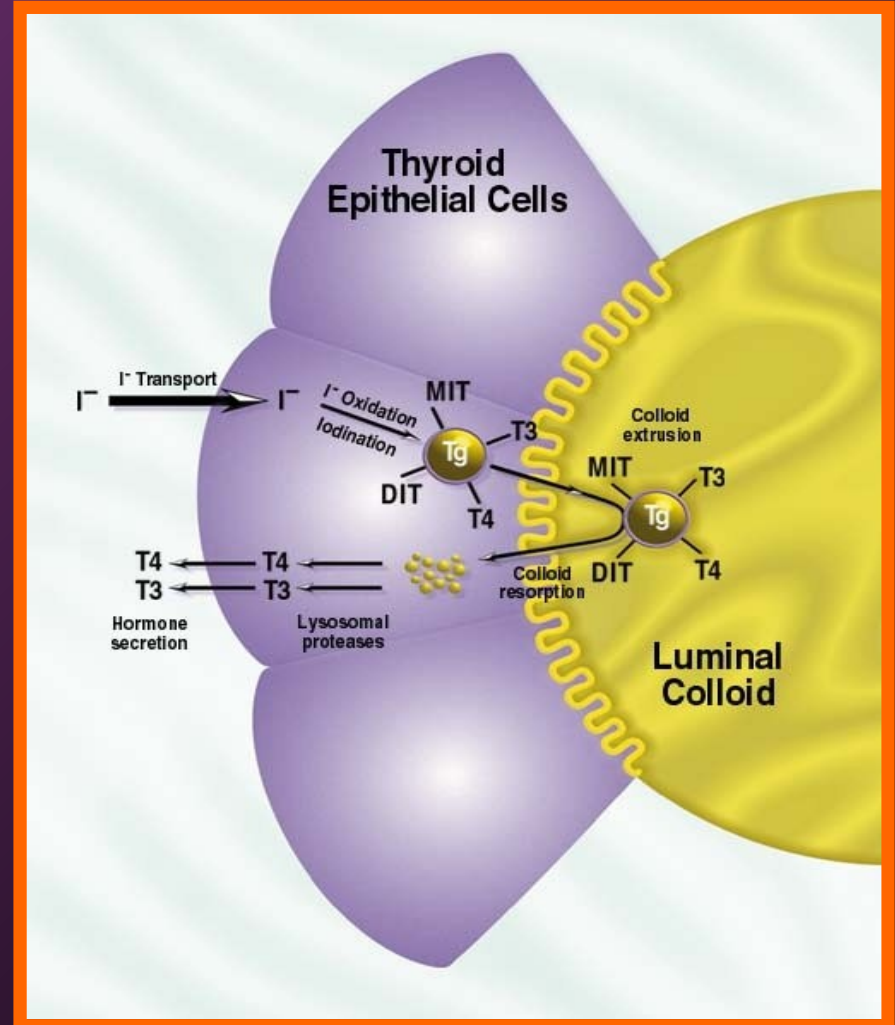


FISIOLOGIA DELLA TIROIDE



LO IODIO

- La cosiddetta “pompa dello iodio” (sodium/iodide symporter: NIS) lo concentra all’interno della cellula follicolare.
- Con un passaggio successivo si lega alla tireoglobulina per formare i precursori degli ormoni tiroidei MIT e DIT.



GLI ORMONI TIROIDEI

- L'unione di 2 DIT generano il T₄, l'unione di un DIT ed un MIT genera il T₃.
- Secreti nei capillari circolano per lo più legati alla TBG (Thyroxine binding globulin), solo in meno dell'1% in forma libera, che è quella attiva.
- Il T₄ è tutto di origine tiroidea, il T₃ solo il 20%.
- T₃ e T₄ si legano a recettori nucleari e svolgono le loro azioni. Il T₃ ha un'affinità 10 volte superiore al T₄ per il recettore .
- Il T₄ è la forma inattiva e deve essere trasformato in T₃ per svolgere le proprie azioni.
- La trasformazione avviene in periferia (fegato e reni soprattutto) ad opera di enzimi tissutali (deiodinasi).
- Ne esistono 3 forme (D_{I,II,III}): i tipi I e II producono T₃ e RT₃, mentre il tipo III produce solo RT₃.



Ma che succede alla tiroide durante la gravidanza?

Alcune importanti modificazioni dell'organismo materno

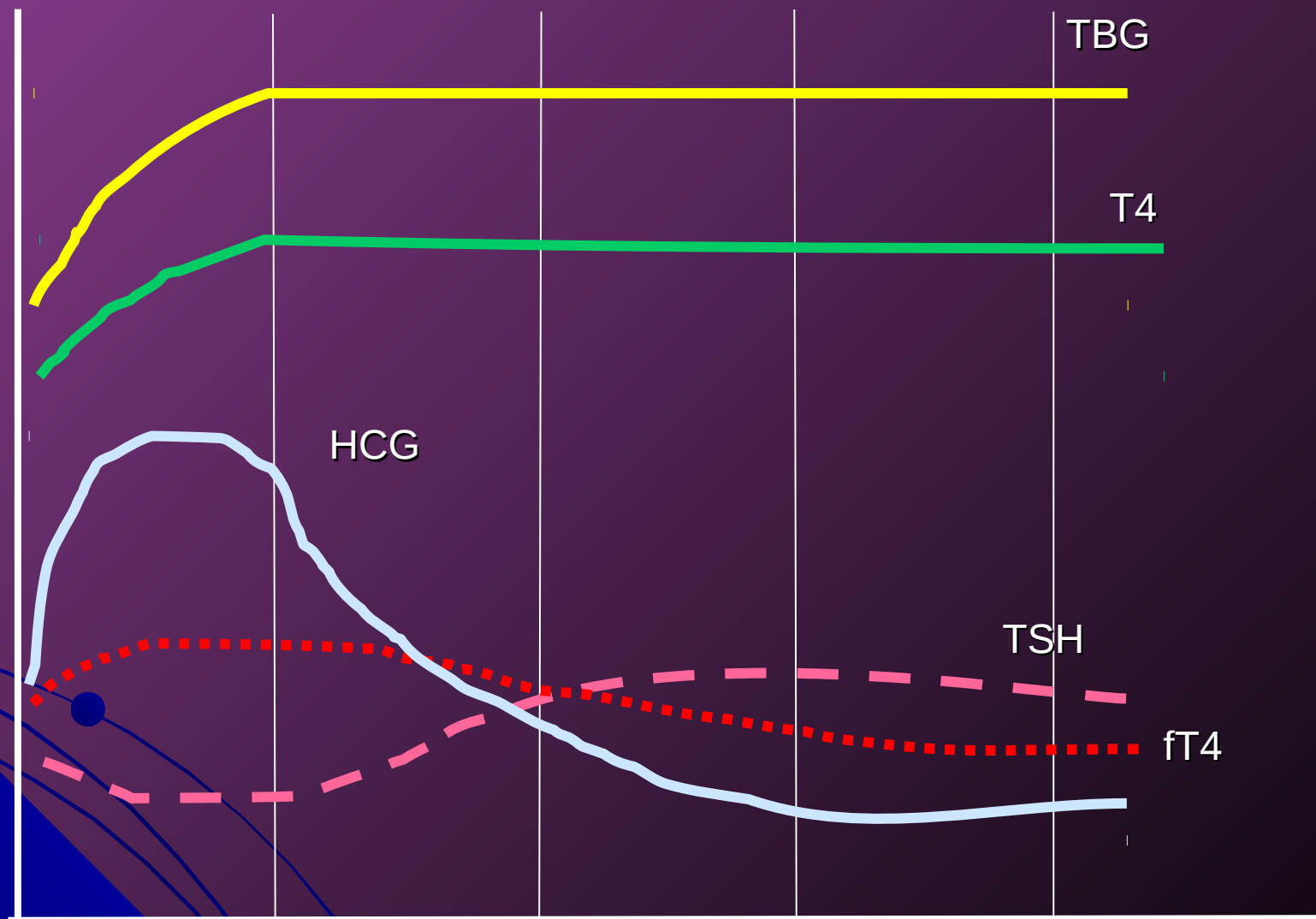
- Soppressione Dell'attività Del Sistema Immunitario
- Modificazioni Endocrine Adattative

La tiroide in gravidanza

In condizioni fisiologiche nel corso della gravidanza l'attività della tiroide si modifica:

- ❑ L'aumento del β HCG che ha un'attività TSH – simile e stimola la funzione tiroidea.
- ❑ Aumentano i livelli ematici di T3 e T4 nei primi 4 mesi di gestazione, rimanendo costanti nei successivi
- ❑ fT3 fT4 invece aumentano in maniera transitoria al termine del 1° trimestre (azione TSH simile dell'HCG che aumenta)
- ❑ Nel primo trimestre c'è una transitoria diminuzione del TSH fra le 8 e le 14 settimane.
- ❑ Le TBG aumentano nel corso della gravidanza, per effetto degli estrogeni determinando un abbassamento dei livelli di fT3 ed fT4
- ❑ Possibile aumento degli anticorpi antitiroidei (anti TG ed anti TPO) : in gravidanza c'è un aumento di incidenza delle tiroiditi.

- ❑ Risultato di tali modificazioni fisiologiche è “l'affaticamento” della tiroide che, in condizioni normali viene ben sopportato (nel 70% dei soggetti).
- ❑ Al contrario, nei soggetti predisposti o in quelli con patologia tiroidea latente pre-gravidanza, oppure in condizioni di carenza iodica, le modificazioni possono diventare permanenti.
- ❑ Tutti questi cambiamenti sono ben tollerati in uno stato di sufficiente apporto di iodio.
- ❑ Se questo apporto è carente o c'è una compromissione funzionale della ghiandola si va incontro a problemi: Principalmente un aumento eccessivo del Tsh.
- ❑ La Gravidanza risulta essere infatti uno stimolo gozzigeno nelle zone a scarso apporto di iodio.



SETTIMANE DI GRAVIDANZA

MODIFICAZIONE DELLA FUNZIONALITA' TIROIDEA IN GRAVIDANZA

	Valori pregravidici	Gravidanza - trimestre		
		I	II	III
T4 tot. Mcg/dL	3,9 – 11,6	10,7 ± 0,20	11,5 ± 0,20*	11,5 ± 0,20^
T3 tot. Mcg/dL	90,9 – 208	205 ± 2	231 ± 3,0*	233 ± 2,0^
T3/T4	10 – 23	23,1 ± 0,30	24,3 ± 0,30*	24,8 ± 0,30^
TBG mg/L	11 – 21	21,2 ± 0,30	28,5 ± 0,40*	31,5 ± 0,30*
fT4 ng/dL	0,8 – 2,0	1,4 ± 0,02	1,1 ± 0,01*	1,0 ± 0,01*
fT3 ng/dL	190 – 710	330 ± 0,06	270 ± 0,06*	250 ± 0,06*
TSH mU/L	0,2 – 2,5	0,75 ± 0,04	1,1 ± 0,04*	1,29 ± 0,04*
hCG IU/L		38,5 ± 1,50	16,4 ± 0,90*	13,0 ± 1,50^

* p < 0,01; ^ p = ns

LO IODIO...

- ❖ Introdotta con la dieta, viene assorbita a livello intestinale e si concentra soprattutto nel tessuto tiroideo (circa l'80%).
- ❖ E' un componente essenziale per la produzione degli ormoni tiroidei (fabbisogno giornaliero medio circa 150µg).
- ❖ E' contenuto principalmente nei prodotti del mare e nei vegetali cresciuti in terreni ricchi di iodio.
- ❖ Esistono molte zone del pianeta con carenza endemica di iodio, comprese alcune zone italiane (es. Abruzzo).
- ❖ Lo iodio è presente nel corpo umano solo in piccole quantità (10-20mg), il suo fabbisogno giornaliero è di 150µg, (la quantità media giornaliera assunta oscilla tra 50 e 100 µg, in alcuni paesi scende a 30µg!!)
- ❖ Un adeguato apporto nutrizionale di iodio è essenziale per assicurare la normale crescita e lo sviluppo degli organismi animali e dell'uomo.
- ❖ Durante la gravidanza e l'allattamento il fabbisogno aumenta.

- ❖ Un apporto inferiore ai 100 µg/die, per almeno 3 mesi, può determinare ipotiroidismo ed aumento di volume della tiroide (gozzo).
- ❖ La carenza nutrizionale di iodio rappresenta uno dei più gravi problemi di salute pubblica in tutto il mondo

- Stime del WHO indicano che:
- Circa 1 MILIARDO di persone nel mondo sono esposte al rischio di malattie derivanti dalla carenza iodica
- Oltre 200 MILIONI hanno il gozzo
- Circa 5-6 MILIONI sono affette da cretinismo

- A livello mondiale, è stato costituito **L'International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders** (ICCIDD), una associazione internazionale di studiosi che promuove l'adozione di programmi di iodoprofilassi in tutto il mondo.
- In Italia è stato attivato un Comitato nazionale per la prevenzione del gozzo che promuove la conoscenza e lo svolgimento di studi epidemiologici di questa malattia. Uno dei risultati più importanti ottenuti in materia di prevenzione è stata l'introduzione dello screening neonatale obbligatorio su tutti i bambini per la presenza di carenze iodiche.

Disordini da carenza Iodica

- **Feto**

Aborto - natimortalità
Anomalie congenite
Mortalità perinatale
Cretinismo

} Ipotiroidismo
materno

- **Neonato**

Ipotiroidismo neonatale
Gozzo neonatale

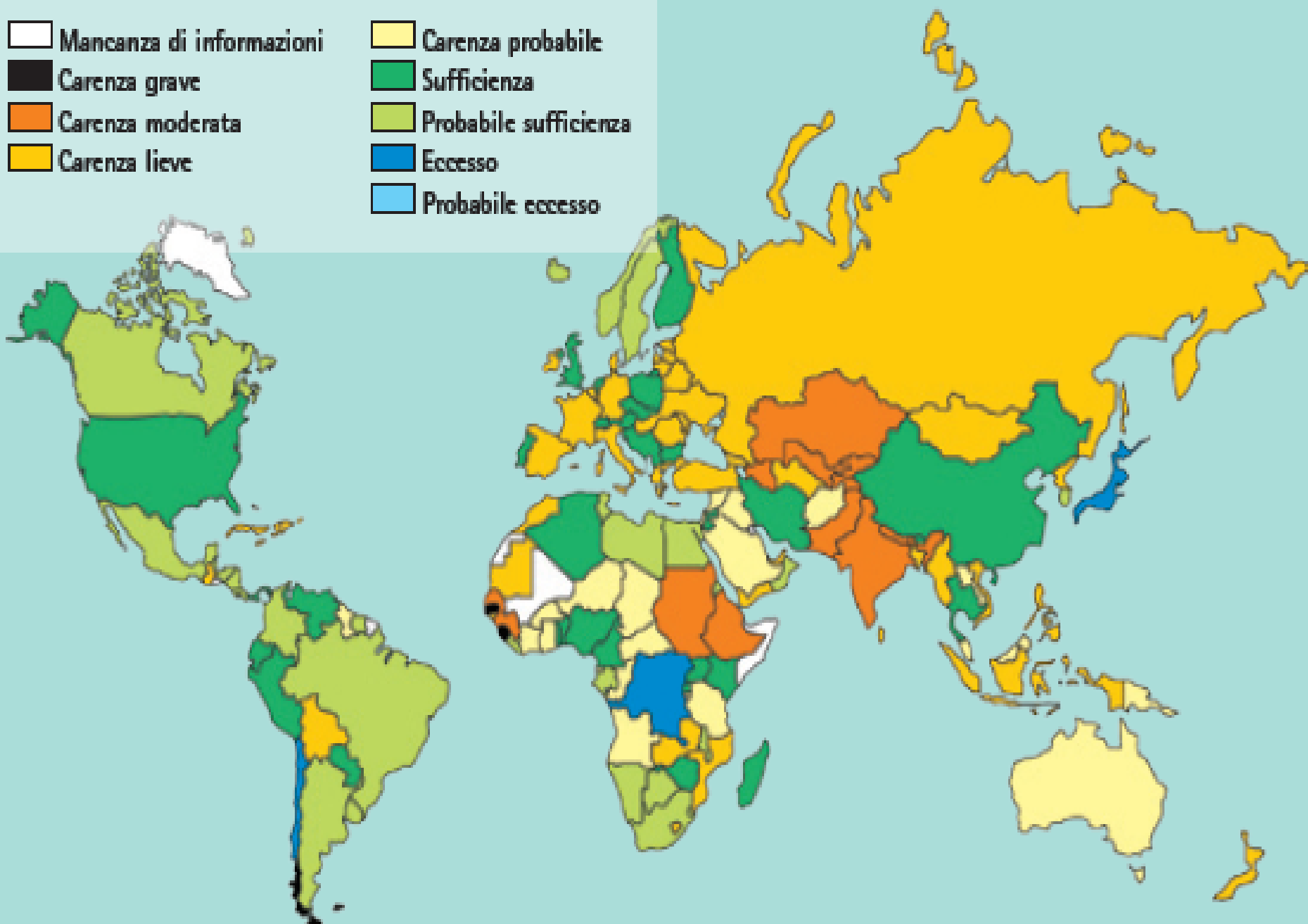
- **Adolescente**

Ipotiroidismo giovanile.

- **Adulto**

Ipotiroidismo dell'adulto.

Nutrizione mondiale e carenza di iodio:



Il gozzo endemico in Italia

In Italia circa 5-6 milioni di persone sono esposte agli effetti della carenza iodica ambientale



Fig. 1. - Prevalenza di gozzo endemico in Italia.

APPORTO IODICO RACCOMANDATO

	Apporto iodico Raccomandato ($\mu\text{g}/\text{d}$)	Eccesso ($\mu\text{g}/\text{d}$)
Adulto	150	>500
Gravidanza	250	>500
Allattamento	250	>500
Bambini <2 anni	90	>180

Proposto da FAO/WHO, ICCIDD, Ginevra 2005

QUANDO SOSPETTARE IPOTIROIDISMO NELLA GRAVIDA

- La gestante normale può presentare alcune manifestazioni suggestive di ipotiroidismo:
 - intolleranza al freddo
 - capelli ruvidi
 - difficoltà di concentrazione
 - astenia.
- I dati anamnestici che possono far sospettare l'ipotiroidismo in gravidanza sono:
 - familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo
 - storia di tireopatia
 - rilievo di anticorpi antitiroide e/o gozzo
 - diabete mellito tipo I
 - altre patologie autoimmuni
 - assunzione di farmaci ad azione antitiroidea.

- **L'ipotiroidismo conclamato in gravidanza è una condizione di raro riscontro in quanto esso stesso è causa di ridotta fertilità (alta frequenza di cicli anovulatori).**
- **Inoltre se la gravidanza si instaura, nel 20-30% dei casi esita precocemente in aborto. Abalovich m, Thyroid 2002, 12:63**
- **L'ipotiroidismo sub-clinico e' caratterizzato da un aumento del livello del TSH >2,5 mu/l con t3 e t4 normali.**

□ CAUSE PIU' FREQUENTI DI IPOTIROIDISMO SUB-CLINICO:

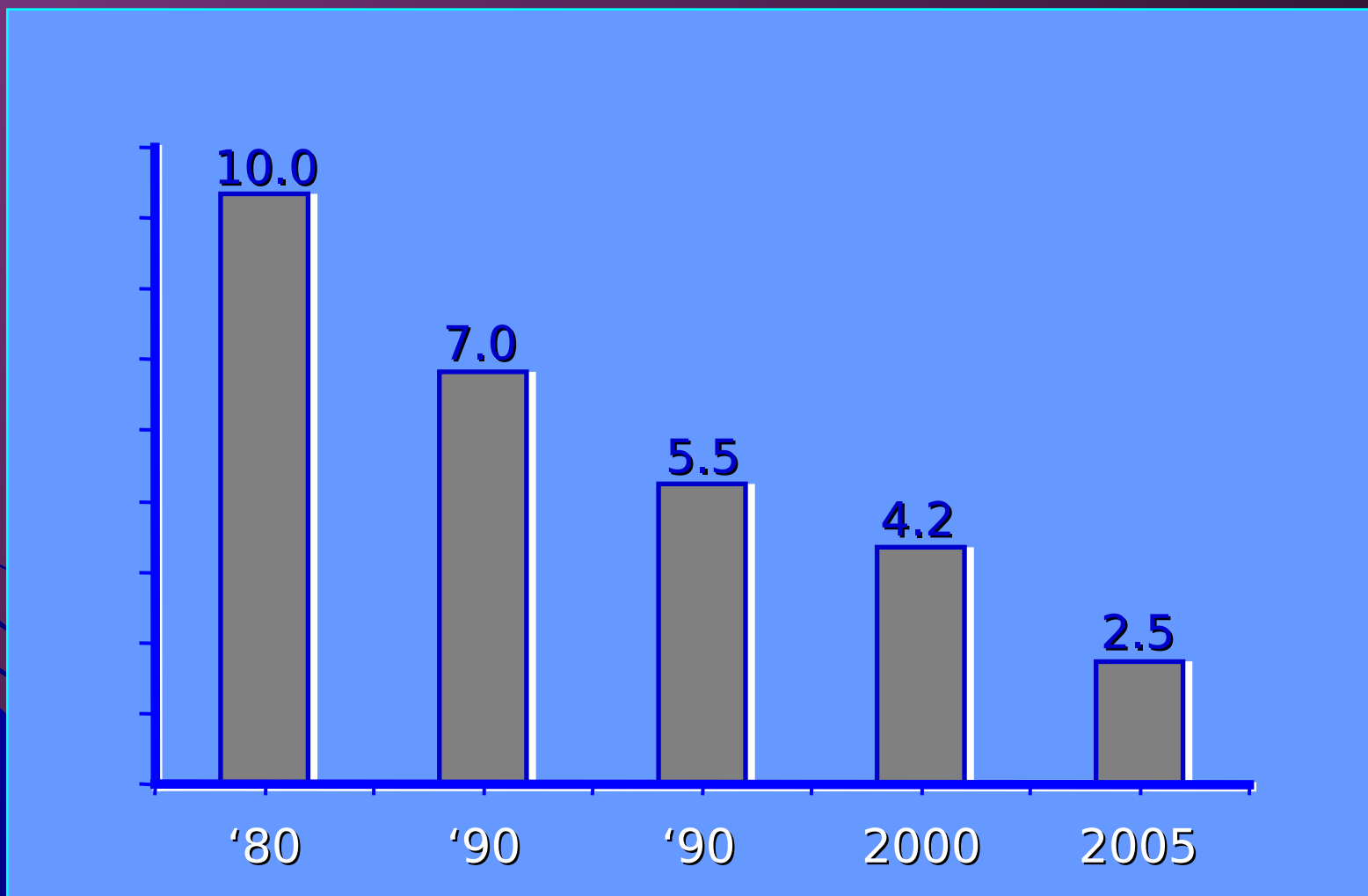
- **LA CARENZA IODICA**
- **LE TIROIDITI AUTOIMMUNI**

Pazienti con valori di TSH >2.5 mUI/l, confermati in almeno due determinazioni a distanza di 6-8 settimane, si trovano all'inizio del percorso verso l'ipotiroidismo conclamato, soprattutto se è presente un elevato titolo di Ab-TPO”

(National Academy of Clinical Biochemistry, 2003).

Riduzione dei valori massimi di TSH considerati normali

● TSH (mUI/l)



● anni

Effetti negativi dell'ipotiroidismo in gravidanza

- Iperensione gravidica.
- Preeclampsia
- Basso peso alla nascita.
- Morte endouterina.
- Malformazioni congenite.
- Emorragia post-partum.
- Provoca un danno dello sviluppo neurologico ed intellettuale del neonato che nella sua forma più grave configura il quadro clinico del cretinismo endemico.



- Se la madre è ipotiroidea in gravidanza, il sistema nervoso fetale può essere danneggiato dalla mancanza di tiroxina materna nelle prime settimane di gestazione, quando la tiroide del feto non ha ancora cominciato a funzionare, o, successivamente se anche la tiroide del feto è ipofunzionante.

COMPLICANZE MATERNE DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

COMPLICANZA	FREQUENZA	%	TIPO	REF.
Anemia	↑	31%	Conclamato	Davis, 1988
Emorragia post-partum	↑	4%	Subclinico	Leung, 1993
	↑	19%	Conclamato	Davis, 1988
Disfunzioni cardiache	↑	n.a.	Conclamato	Davis, 1988
Preeclampsia	↑	15%	Subclinico	Leung, 1993
	↑	22%	Conclamato	Leung, 1993
	↑	44%	Conclamato	Davis, 1988
	↑	n.a.	Conclamato	Mizgala, 1991
Distacco della placenta	↑	19%	Conclamato	Davis, 1988

● COMPLICANZE FETALI DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

COMPLICANZA	FREQUENZA	%	TIPO	REF.
Difficoltà fetale nel travaglio	↑	22%	Conclamato	Wasserstrum,1995
Prematuri/basso peso	↑	31%	Conclamato	Davis, 1988
	↑	9%	Subclinico	Leung, 1993
	↑	22%	Conclamato	Leung, 1993
	↑	13%	Conclamato	Abalovich,2002
Malformazioni congenite	↑	4%	Conclamato	Leung, 1993
	↑	6%	Conclamato	Abalovich,2002
Morte fetale	↑	4%	Conclamato	Leung, 1993
	↑	12%	Conclamato	Davis,1998
	↑	3%	Conclamato	Abalovich, 2002
	↑	8%	Conclamato	Allan, 2000
Morte perinatale	↑	9-20%	Conclamato	Montoro, 1981
	↑	3%	Conclamato	Allan, 2000

- ✓ La frequenza e l'entità del danno sono in rapporto alla gravità della carenza iodica .
- ✓ Diversi studi dimostrano che anche l'esposizione ad una lieve carenza iodica è responsabile di prestazioni inferiori rispetto ai controlli sia nelle funzioni motorie elementari che all'esame neurologico fine.
- ✓ Quanto prima si interviene a correggere il deficit nutrizionale di iodio tanto maggiori sono le probabilità di prevenire completamente i suoi effetti negativi sul cervello.
- ✓ Quando la iodoprofilassi viene iniziata anche pochi anni dopo la nascita, la regressione dei difetti neuropsichici è solo parziale.
- ✓ Anche i difetti neurologici e psichici minori osservati nei bambini residenti in aree con lieve o moderata carenza iodica si ritiene che siano espressione di un danno cerebrale iniziato ne corso dei primi mesi di gestazione.



SOCIETA' ITALIANA DI ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA PEDIATRICA

Comunicato stampa n. 3

Servono però esami della tiroide durante la gestazione per individuare eventuali carenze

PIU' IODIO IN GRAVIDANZA MIGLIORA I RISULTATI DEI FIGLI A SCUOLA

**Diversi studi scientifici confermano l'importanza di una maggiore assunzione di iodio
nelle prime settimane della dolce attesa, quando si forma il cervello**

Un apporto molto importante anche prima della gravidanza

Lancet: rischi cognitivi nei bambini con mamme a carenza iodica

Genova, 23 settembre 2014 – Più iodio in gravidanza permette di migliorare le capacità cognitive dei figli a scuola. E' il risultato dello studio pubblicato nel 2014 sullo European Journal of Endocrinology nel quale vengono dimostrati gli effetti della supplementazione materna con iodio sulla funzione tiroidea materno-fetale e sullo sviluppo psicomotorio del figlio. Sono stati condotti 7 lavori in Europa (Italia, Danimarca, Belgio, Germania, Spagna) in aree a carenza iodica lieve-moderata (ioduria: 36-109 mcg/l). Un gruppo di soggetti sono stati supplementati con integratore iodato (50-300 mcg/die), un altro gruppo non è stato supplementato o supplementato con bassi dosaggi di iodio.

Lo studio ha dimostrato che la supplementazione con iodio migliora alcuni indici tiroidei materni e può determinare effetti favorevoli sulle funzioni cognitive in età scolare dei figli, anche nelle aree a moderata carenza iodica.

Supplementazione con iodio e ipotiroidismo subclinico in gravidanza

D. COSTANTINO¹, C. GUARALDI²

Azienda USL Ferrara

¹ Centro Salute Donna,
Ospedale di Valdagno (VI)

² Reparto di Ostetricia e Ginecologia

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Conclusione

È necessario identificare la patologia tiroidea in gravidanza il più precocemente possibile mediante l'esecuzione degli esami per gli ormoni tiroidei, in modo da prevenire gli effetti dell'ipotiroidismo sul feto. Non bisogna sottovalutare il rischio di ipotiroidismo conclamato a distanza di anni dalla gravidanza soprattutto nelle donne con positività degli anticorpi antitiroidei. Collaborare con l'endocrinologo è fondamentale per instaurare una corretta terapia sostitutiva nei casi in cui è necessaria.

I nostri dati sembrano confermare l'utilità di una supplementazione con iodio 150 mcg/die in gravidanza nel migliorare i valori del TSH in gravidanza, confermando l'utilità dello iodio nel garantire un buon funzionamento della tiroide.

- Attualmente viene eseguito di routine lo screening dell'ipotiroidismo nel neonato; tale determinazione però avviene in un periodo estremamente tardivo, ossia quando ormai i danni nel bambino sono già presenti. Per cui è auspicabile instaurare al più presto un'opera di prevenzione della patologia nelle gestanti e ancor meglio nelle future madri.

150 mcg

Apporto giornaliero individuale di iodio

200/250 mcg

Apporto giornaliero di iodio durante la gravidanza e l'allattamento


Dose max tollerabile di iodio in gravidanza e allattamento: 600 mcg al giorno.

European commission , 26 settembre 2002

COSA SI PUO' FARE PER PREVENIRE GLI EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE A INSUFFICIENTE APPORTO NUTRIZIONALE DI IODIO?

•l'utilizzo di **SALE FORTIFICATO CON IODIO** è considerata universalmente la strategia più efficace per prevenire e correggere i disordini da carenza iodica

•promozione della **FORMAZIONE e INFORMAZIONE** sull'argomento

MA: " Per assicurare i 150/170 μ g/die 5/6gr di sale in piu alle gravide al giorno"  INTEGRATORI???

Azione sinergica

Iodio

- Ruolo nella produzione degli ormoni tiroidei
(*Ann. Endocrinol.*, 2003)
- Sopprime la proteolisi della colloide
(*Mayo Clin. Proc.*, 2001)

Selenio

- Attività antiossidante
(*Clin. Chim. Acta*, 2004)
- Riduce il titolo degli Ab-TPO
(*Biofactors*, 2003)
- Riduce il rischio di malattie tumorali
(*Proc. Nutr. Soc.*, 2002)
- Azione anti gozzigena
(*Eur. J. Endocrinol*, 2003)
- Azione sinergica con la vitamina E
(*Toxicology*, 2004)
- Agisce sulla trasformazione del T₄ in T₃
(*J. Nutr.*, 2003)

Vitamina E

- Agisce sinergicamente con il selenio
(*Cell Biochem. Funct.*, 2004)

Omega-3

- Azione anti infiammatoria
(*Nutrition*, 2004)

Che fare?

- ✓ E' necessario assicurare alla gravida l'adeguato apporto di iodio in considerazione dell'aumentato fabbisogno.
- ✓ Riportare, eventualmente, le concentrazioni degli ormoni tiroidei entro i limiti normali.
- ✓ Mantenere il TSH inferiore a $2.5\mu\text{UI/ml}$.
- ✓ Incrementare, se necessario, la conversione periferica di T_4 in T_3 .
- ✓ Favorire la riduzione dei livelli degli anticorpi anti-tiroide.
- ✓ Somministrazione di composti integrativi contenenti iodio e/o selenio, da soli o insieme ad altre sostanze.
- ✓ Somministrazione di ormoni tiroidei.

Research Article

**Combined Treatment with Myo-Inositol and Selenium
Ensures Euthyroidism in Subclinical Hypothyroidism Patients
with Autoimmune Thyroiditis**

Maurizio Nordio¹ and Raffaella Pajalich²

¹ *University of Rome "Sapienza", Institute of Gynecology and Obstetrics, Viale del Policlinico, 00155 Rome, Italy*

² *Ars Medica spa, Via Ferrero di Cambiano Cesare 29, 00191 Rome, Italy*

In conclusion, in the present paper we demonstrated that the beneficial effects obtained by selenomethionine treatment on patients affected by subclinical hypothyroidism, likely due to the presence of autoantibody (TPOAb and TgAb), are further improved by cotreatment with Myo-Inositol. Indeed, due to its action as TSH second messenger, Myo-Inositol treatment reduces TSH levels closer to physiological concentrations.

CONCLUSIONI

1. LA GRAVIDANZA E' UN MOMENTO DI GRANDE LAVORO PER LA TIROIDE CHE DEVE LAVORARE PER LA MADRE E PER IL FETO IN CONDIZIONI PIU' DIFFICILI DELLA PREGRAVIDANZA.
2. SE C'E' UNA PATOLOGIA PREESISTENTE BISOGNA MONITORARE LA SITUAZIONE ED EFFETTUARE AGGIUSTAMENTI TERAPEUTICI
3. SE C'E' UNA PATOLOGIA LATENTE PORRE ATTENZIONE AI PRIMI SEGNALI CHE CI DA'
4. ATTENZIONE ALL'AUTOIMMUNITA',
5. ATTENZIONE AL CORRETTO APPORTO DIETETICO DI IODIO.

Grazie per la vostra
attenzione

