

## Carenza iodica e gravidanza

Francesco TRIMARCHI, Vincenzo Pio LO PRESTI e Francesco VERMIGLIO

*Istituto di Clinica Medica, Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi, Messina*

**Riassunto.** - La disponibilità di iodio per la tiroide materna in gravidanza è influenzata da diversi fattori (aumentate perdite urinarie del nutriente, competizione dell'unità fetoplacentare) e risulta criticamente ridotta dal deficit nutrizionale ambientale; il concomitante iperestrogenismo provoca un aumento della TBG (*thyroxine-binding globuline*) e della sua capacità legante gli ormoni tiroidei. Nostri studi condotti in un'area moderatamente iodocarente della Sicilia nord-orientale in donne in gravidanza hanno dimostrato una sintesi di T4 non proporzionale all'incremento della TBG, con sua progressiva desaturazione, riduzione della FT4 e incremento del TSH. Il 70% circa delle gestanti presentava, a termine di gravidanza, un quadro biochimico di insufficienza tiroidea critica e transitoria e i loro nati, deficit variabili dello sviluppo mentale e neuro-motorio. Dati preliminari sembrano dimostrare che l'uso volontario di sale iodurato da parte di tutte le gestanti della stessa area non sia sufficiente nel breve termine a correggere l'ipotiroidismo, rendendo spesso necessario il trattamento con L-T4.

*Parole chiave:* ormoni tiroidei, gravidanza, carenza iodica, gozzo nodulare.

**Summary** (*Iodine nutrition and pregnancy*). - Iodine availability for maternal thyroid during pregnancy results from a combination of specific factors (increased urinary iodine loss, fetal-placental unit competition) and is critically reduced by the nutritional deficiency. Hyperestrogenism is associated with increased circulating thyroxine-binding globuline (TBG) levels and a higher binding capacity for T4 and T3, because of a reduced clearance rate of the protein. Our study carried out in a moderately iodine deficiency area from North-Eastern Sicily in pregnant women showed an inadequate synthesis of T4 not proportional to the increased TBG levels. The progressive decrease T4/TBG molar ratio implies the reduction of serum FT4 and the consequently increase of serum TSH. At delivery, about 70% of women showed a critical and transient biochemical hypothyroidism. Mental impairment and neurosensorial and neuromuscular disorders were observed in children born from those women. Therefore, short-term iodine prophylaxis with iodized salt in pregnant women does not correct nor prevent maternal hypothyroxinemia. L-T4 treatment is thus often required.

*Key words:* thyroid hormones, pregnancy, iodine deficiency, nodular goiter.

### Introduzione

La ghiandola tiroide, nel corso della gravidanza normale, è sollecitata a rispondere a differenti stimoli che si traducono, in ultima analisi, nell'incremento del tasso di produzione ormonale e, conseguentemente, nella accelerazione del *turnover* intratiroideo della tireoglobulina e dello iodio.

I fattori più importanti e maggiormente studiati che agiscono indipendentemente e/o in cooperazione fra di loro con l'effetto di incrementare la richiesta di ormoni tiroidei del pool plasmatico e, quindi, per aumentare la loro disponibilità tissutale [1], possono essere così schematicamente elencati: a) l'aumento dei livelli circolanti della glicoproteina legante gli ormoni tiroidei (*thyroxine binding globulin*: TBG); b) la secrezione di ormoni trofoblastici (gonadotropina corionica) e di altri fattori di crescita [2]; c) il passaggio transplacentare della T4 materna al feto, documentato da numerosi studi condotti negli animali [3] e nell'uomo [4]; d) l'aumento dell'attività desiodasica placentare delle iodotironine, at-

traverso l'esaltata attività della deiodinasi di tipo II e soprattutto della deiodinasi di tipo III; infine, e) l'aumentato volume di distribuzione in ragione dell'aumento del peso corporeo (mediamente 12 kg al termine di gravidanza), solo in parte ascrivibile al peso del feto, del liquido amniotico e della placenta.

L'aumento della concentrazione sierica di TBG si verifica già poche settimane dopo il concepimento, raggiunge il picco (2-3 volte il valore basale) a metà gravidanza e si mantiene in *plateau* fino al parto [1]. Tale incremento, responsabile dell'aumentata capacità legante la T4 e la T3, è secondario a quello degli estrogeni placentari. L'iperestrogenismo determina aumento della biosintesi epatica della glicoproteina e, soprattutto, rallentamento e riduzione del suo catabolismo; quest'ultimo effetto è dovuto ad un aumento dell'incorporazione di residui sialici nelle catene glucidiche che conferiscono una maggiore stabilità alla molecola e, conseguentemente, un rallentamento del suo catabolismo [5]. In condizioni fisiologiche, una molecola su tre di TBG veicola una molecola di T4 (rapporto T4/TBG 0,35-0,4). In gra-

vidanza, per mantenere costante la saturazione della TBG per la T4 è necessario un parallelo incremento della sintesi e secrezione di T4.

La gonadotropina corionica (hCG), glicoproteina prodotta probabilmente dalle cellule del sinciziotrofoblasto, presenta caratteristiche strutturali simili al TSH e alle gonadotropine ipofisarie (FSH, LH); al pari di questi ormoni glicoproteici, la gonadotropina corionica presenta un modesto grado di microeterogeneità strutturale. L'hCG, e soprattutto alcune sue varianti molecolari, alle elevate concentrazioni raggiunte in gravidanza, agisce e agiscono direttamente sulle cellule tiroidee stimolando la sintesi di T4 e T3, e, indirettamente, attraverso l'induzione della sintesi placentare di estrogeni, determinando incremento della TBG. Si osserva infatti una riduzione nella sintesi di TSH quando l'hCG raggiunge i suoi livelli massimi intorno alla 10<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Alcuni studi sembrano dimostrare che 1U di hCG possiede un'attività TSH-simile pari a 0,8 µU di TSH [6].

L'adattamento funzionale che richiede un aumento del tasso di sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei, implica, necessariamente, l'aumento della disponibilità nutrizionale di iodio. In gravidanza, inoltre, il fabbisogno iodico giornaliero aumenta perché: a) la *clearance* renale dello iodio aumenta del 50-100% (da 30 a 45-60 ml/min) sin dal primo trimestre; b) la *clearance* tiroidea dello iodio da 10-25 ml/min raggiunge i 60 ml/min e c) una parte dello iodio è trasferito dal pool plasmatico materno all'unità feto-placentare. Conseguentemente, la diminuita disponibilità di iodio in gravidanza è amplificata nelle aree iodocarenti e comporta uno stato di relativa iodocarenza nelle regioni marginalmente iodosufficienti mentre aggrava la carenza iodica nelle aree iododeficienti.

#### Studi sulla funzione tiroidea in gravidanza in un'area a moderata carenza iodica

I nostri studi condotti nel corso degli ultimi anni (Tab. 1) in un'area a lieve/moderato grado di carenza iodica (escrezione urinaria di iodio (EUI)/24 h pari a 45-72 µg I/24 h, prevalenza di gozzo 14-26% nella popolazione scolare) della Sicilia nord-orientale hanno di-

**Tabella 1.** - Valutazione della prevalenza di gozzo e della escrezione urinaria di iodio nell'area endemica iodocarente in occasione delle indagini epidemiologiche condotte negli ultimi venti anni

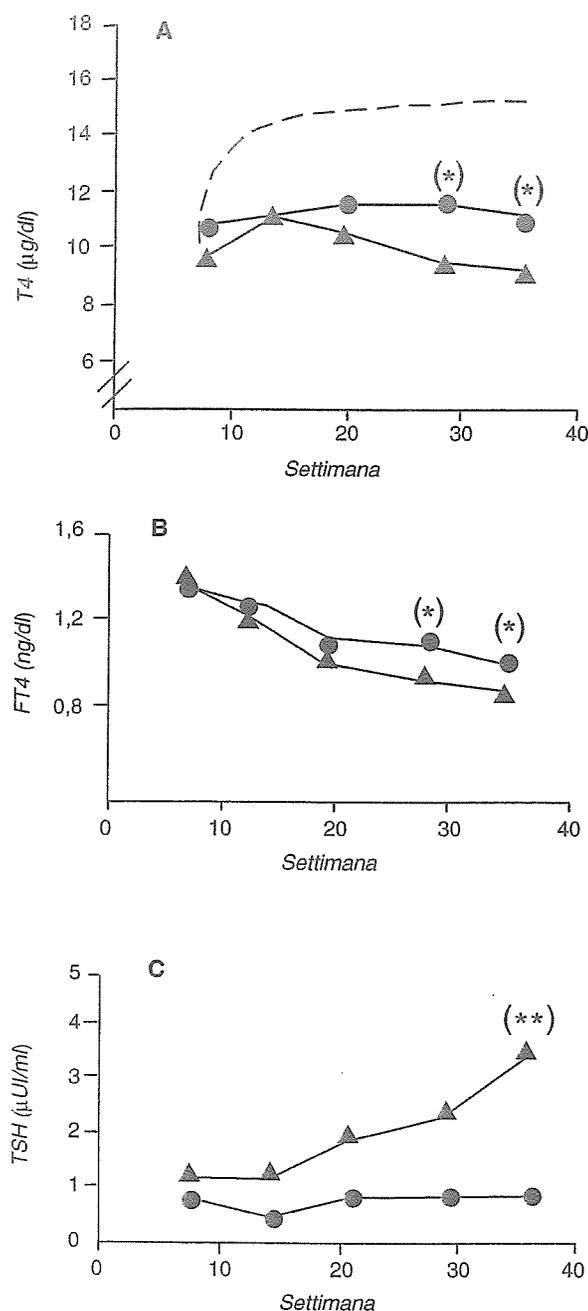
Anno	Prevalenza di gozzo (%)	EUI (µg I/24 h)
1977	49 - 79	22 - 30
1988	26 - 44	48 - 67
1995	14 - 26	45 - 72

mostrato nelle gestanti di quest'area un rischio oggettivo di ipotiroxinemia critica e transitoria e/o ipotiroidismo al termine della gravidanza, testimoniato dal riscontro biochimico in circa il 70% delle gestanti studiate longitudinalmente.

I valori di T4 totale (T4) sono risultati inferiori a quelli riscontrati in gravide di pari età e abitanti un'area adiacente marginalmente iodosufficiente (EUI 98 µg I/24 h, prevalenza di gozzo 3-5% nella popolazione scolare). Essi si incrementano parallelamente a quelli della TBG, anche se non proporzionalmente, fino alla 13<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> settimana, quando cominciano a ridursi progressivamente, al contrario di quanto osservato nelle gestanti dell'area di controllo [7]. La T4 si mantiene sempre nei limiti della norma fino al termine della gravidanza. La inadeguata sintesi di T4, in presenza di valori di TBG in progressivo aumento, comporta una diminuzione del rapporto molare T4/TBG. I valori di T4 libera (FT4), pertanto, si riducono progressivamente, con conseguente aumento del TSH. Nel secondo trimestre di gravidanza, la prevalenza di ipotiroxinemia nelle gestanti dell'area iodocarente è pari al 50% e raggiunge il 78% al momento del parto. Il TSH, a termine della gravidanza, in area endemica, è al di sopra dei limiti della norma nel 50% dei casi. Nelle donne dell'area di controllo, anche la FT4 si riduce progressivamente, pur mantenendosi sempre nel range della norma. Il TSH, invece, si riduce nel corso del primo trimestre parallelamente all'incremento del hCG (Fig. 1).

#### Il cretinismo endemico e il deficit cognitivo endemico

La manifestazione più grave del deficit da carenza iodica è il cretinismo endemico (CE), la cui prevalenza nella popolazione generale dell'area oggetto dei nostri studi è pari allo 0,13% [8]. L'ipotiroidismo fetale (dovuto al ridotto passaggio transplacentare di ormoni tiroidei materni e di iodio) e l'elevata incidenza di ipotiroidismo congenito transitorio [9] osservato nelle aree a severo grado di endemia iodocarente (EUI < 25 µg I/24 h), concorrono a creare il danno irreversibile dell'organogenesi del sistema nervoso centrale. Il miglioramento progressivo dell'apporto nutrizionale di iodio negli ultimi venti anni in quest'area (Tab. 1) a causa delle modificazioni alimentari (la cosiddetta "profilassi iodica silente"), non è ancora sufficiente [10]. Non abbiamo più registrato casi di CE nei nati degli ultimi dieci anni; una elevata percentuale della popolazione frequentante la scuola dell'obbligo (quasi il 14%), però, presenta alterazioni cognitive e motorie (deficit lacunari dell'intelligenza associati a segni neurologici minori, alterazioni dell'udito e del linguaggio), da noi definito come deficit cognitivo endemico (DCE) [11].



**Fig. 1.** - Modificazioni longitudinali in corso di gravidanza delle concentrazioni sieriche di T4 (A), FT4 (B) e TSH (C) in donne abitanti un'area a moderato grado di carenza iodica (▲) ed in altre donne di pari età abitanti un'area marginalmente iodosufficiente (●). La linea tratteggiata della fig. A rappresenta i valori ideali di T4 necessari a mantenere invariato il rapporto molare T4/TBG. (\*)  $p < 0,05$ ; (\*\*)  $p < 0,005$ .

Ulteriori studi sono stati dedicati a evidenziare se l'ipotiroidismo osservato nelle gestanti sia responsabile del DCE. Sedici bambini di età compresa tra 18 e 33 mesi, figli delle donne seguite clinicamente e biochimicamente ogni 4-6 settimane durante la gravidanza,

sono stati sottoposti ad esame clinico e alla somministrazione di test specifici. I nati presentavano, in vario grado, deficit neurosensoriali e/o neuromuscolari. La gravità di questi disordini neuro-psico-motori è stata posta in relazione con il grado della desaturazione della TBG per la T4 osservata durante la prima metà della gravidanza, che è la spia e la causa della progressione dell'ipotiroidismo osservata per tutta la gravidanza [12].

### Sale fortificato con iodio in gravidanza

Sulla scorta di questi risultati, il nostro gruppo ha organizzato un sistema di implementazione dell'uso volontario di sale fortificato con iodio da parte delle gestanti dell'area iodocarente. Le gestanti sono state mensilmente sottoposte ad esame clinico e campionate per il dosaggio di ormoni tiroidei totali e liberi, TSH, tireoglobulina (Tg) e TBG, e, in occasione della prima visita ed al termine di gravidanza, a ecografia tiroidea. I dati preliminari in nostro possesso suggeriscono che la profilassi a breve termine con sale fortificato con iodio, il cui consumo era stato iniziato dopo il concepimento o soltanto da alcuni mesi prima, risulta inefficace sia nel correggere che nel prevenire l'ipotiroidismo e/o l'ipotiroidismo [13], al contrario di recenti favorevoli evidenze riportate in Germania in uno studio basato su somministrazione iodica controllata [14]. La iodoprofilassi sembra invece sufficiente a prevenire l'insufficienza tiroidea nelle donne che assumono il sale iodurato da almeno 2-4 anni [13]. L'uso della L-T4 sintetica è raccomandato alle donne che in corso di gravidanza, nonostante la profilassi con il sale fortificato con lo iodio, sviluppano l'ipotiroidismo, al fine di evitare i danni sullo sviluppo intellettuale e neurologico dei nati.

### Noduli tiroidei, carenza iodica e gravidanza

La gravidanza in area di carenza iodica è stata associata alla comparsa di gozzo e/o noduli. Uno studio condotto da Glinoe *et al.* [15] in Belgio ha dimostrato che la tiroide delle donne abitanti un'area marginalmente iodosufficiente durante la gravidanza si ingrandisce in maniera significativa ed un altro studio condotto su un campione di donne provenienti da un'area iodocarente della Germania riporta un significativo aumento della patologia nodulare tiroidea nelle donne con più gravidanze [16]. I noduli tiroidei insorti in corso di gravidanza, secondo altri lavori, anche recenti, sono in una elevata percentuale dei casi (30-40%) carcinomi differenziati della tiroide [17, 18].

E' stata pertanto da noi effettuata una analisi retrospettiva di un campione di 393 donne in età fertile affette da gozzo uni-multinodulare non tossico abitanti un'area

**Tabella 2.** - Valutazione ecografica e citologica dei noduli non tossici di 393 donne in età fertile (18-43 anni) abitanti un'area iodocarente afferite consecutivamente ai nostri ambulatori in area endemica

Gruppo	Esame ecografico		Esame citologico			
	Nodulo unico	Due o più noduli	Gozzo colloideo	Gozzo iperplastico	Lesione follicolare/ carcinoma	Hashimoto
A (n = 275) 34,8 anni	118 (42,9%)	157 (57,1%)	151 (54,9%)	31 (11,3%)	82 (29,8%)	11 (4,0%)
B (n = 118) 26,2 anni	65 (55,1%)	53 (44,9%)	61 (51,7%)	15 (12,7%)	33 (28,0%)	9 (7,6%)

Gruppo A: donne uni-pluripare; gruppo B: donne nullipare.

moderatamente iodocarente (275 uni-pluripare, età media 34,8 anni, 118 nullipare, età media 26,2 anni) relativa agli effetti della parità sulla insorgenza di patologia nodulare della tiroide. Dall'analisi statistica dei dati emerge che: a) la multinodularità è più frequente, come atteso, nelle donne con parità rispetto alle nullipare ma è funzione non già del numero delle gravidanze bensì dell'età, e questo potrebbe spiegare la maggiore prevalenza di multinodularità nelle donne con parità, più anziane delle nullipare; b) gli aspetti citologici dei noduli tiroidei sono sostanzialmente sovrapponibili nelle donne con parità rispetto alle nullipare, e c) anche la prevalenza di carcinoma differenziato della tiroide è simile nei due gruppi (5,1%) (Tab. 2) [19].

### Conclusioni

In conclusione, i dati della letteratura e soprattutto i nostri studi sul campo indicano che la gravidanza, nelle aree marginalmente iodosufficienti e in quelle a carenza iodica, provoca insufficienza tiroidea.

Gli studi da noi condotti in area di endemia gozzigena iodocarente documentano un elevato rischio di ipotiroidismo e/o ipotiroidismo materno in corso di gravidanza.

Le donne durante la gravidanza introducono con l'alimentazione una quantità di sale inferiore alle necessità e l'implementazione a breve termine con il sale fortificato con iodio attualmente in commercio (30 ppm) non sembra sufficiente a correggerne il deficit nutrizionale. Si rende pertanto necessario istituire immediatamente un programma globale di prevenzione del deficit nutrizionale di iodio attraverso l'uso di metodi diversi di supplementazione iodica nelle donne attualmente in gravidanza e valutare l'indicazione al trattamento con L-T4 quando necessario e soprattutto un attento controllo biochimico-strumentale, al fine di prevenire con l'ipotiroidismo l'insufficiente passaggio transplacentare di ormoni tiroidei e iodio, probabilmente responsabile dei deficit cognitivi e neuropsicomotori osservati nei nati.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 24 marzo 1998.

### BIBLIOGRAFIA

- GLINOER, D. 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr. Rev.* 18(3): 404-433.
- MANN, K. & HOERMANN, R. 1993. Thyroid stimulation by placental factors. *J. Endocrinol. Invest.* 16(5): 378-384.
- MORREALE de ESCOBAR, G., OBREGON, M.J. & ESCOBAR del REY, F. 1993. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats. the role of the maternal transfer of thyroxine. *Am. J. Clin. Nutr.* 57(Suppl. to no. 2): 280-285.
- VULSMA, T., GONS, M.H. & de VIJLDER, J.J.M. 1989. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* 321(1): 13-16.
- BARTALENA, L. 1990. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr. Rev.* 11(1): 47-64.
- AMIR, S.M. & INGBAR, S.H. 1983. On the thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin: its role as the thyroid stimulator of trophoblastic origin. *Progr. Clin. Biol. Res.* 116: 207-223.
- VERMIGLIO, F., LO PRESTI, V.P., SCAFFIDI ARGENTINA, G., FINOCCHIARO, M.D., GULLO, D., SQUATRITO, S. & TRIMARCHI, F. 1995. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin. Endocrinol.* 42(4): 409-415.
- TRIMARCHI, F., VERMIGLIO, F., FINOCCHIARO, M.D., BATTIATO, S., LO PRESTI, V.P., LA TORRE, N., CALACIURA, F., REGALBUTO, C., SAVA L. & VIGNERI, R. 1990. Epidemiology and clinical characteristics of endemic cretinism in Sicily. *J. Endocrinol. Invest.* 13(7): 543-548.
- SAVA, L., DELANGE, F., BELFIORE, A., PURRELLO, F. & VIGNERI, R. 1984. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59(1): 90-95.
- VERMIGLIO, F., FINOCCHIARO, M.D., LO PRESTI, V.P., LA TORRE, N., NUCIFORA, M. & TRIMARCHI, F. 1989. Partial beneficial effects of the so called "silent iodine prophylaxis" on

- iodine deficient disorders (IDD) in North-Eastern Sicily endemia. *J. Endocrinol. Invest.* 12(2): 123-126.
11. VERMIGLIO, F., SIDOTI, M., FINOCCHIARO, M.D., BATTIATO, S., LO PRESTI, V.P., BENVENGA, S. & TRIMARCHI, F. 1990. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70(2): 379-384.
  12. FINOCCHIARO, M.D., TRIMARCHI, F., LO PRESTI, V.P., SCAFFIDIARGENTINA, G., CASTAGNA, M.G., MOLETI, M., VIOLI, M.A., SIDOTI, M. & VERMIGLIO, F. 1994. Neurological and/or affective disorders in the offsprings of women exposed to mild iodine deficiency (abstract). *J. Endocrinol. Invest.* 17(Suppl. 1 to no. 6): 66.
  13. VERMIGLIO, F., LO PRESTI, V.P., CASTAGNA, M.G., FINOCCHIARO, M.D., MOLETI, M., MATTINA, F., VIOLI, M.A., ARTEMISIA, A., GIORGIANNI, G., FOTI, M. & TRIMARCHI, F. 1994. Short-term iodized salt supply does not correct maternal hypothyroxinemia in a moderately iodine deficient area (abstract). *J. Endocrinol. Invest.* 20(Suppl. to no. 5): 115.
  14. LIESENKOTTER, K.P., GOPEL, W., BOGNER, U., STACH, B. & GRUTERS, A. 1996. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 134(4): 443-448.
  15. GLINOER, D., DENAYER, P., BOURDOUX, P., LEMONE, M., ROBYN, C., Van STEIRTEGHEM, A., KINTHAERT, J. & LEJEUNE, B. 1990. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71(2): 276-287.
  16. STRUVE, C.W., HAUPT, S. & OHLEN, S. 1993. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 3(1): 7-9.
  17. ROSEN, I.B. & WALFISH, P.G. 1986. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch. Surg.* 121(11): 1287-1290.
  18. DOHERTY, C.M., SHINDO, M.L., RICE, D.H., MONTERO, M. & MESTMAN, J.H. 1995. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 105(3 pt 1): 251-255.
  19. LO PRESTI, V.P., FINOCCHIARO, M.D., VIOLI, M.A., MOLETI, M., CASTAGNA, M.G., MATTINA, F., VERMIGLIO, F. & TRIMARCHI, F. 1997. Nodular goiter in pregnancy in an iodine deficient region: a retrospective study (abstract). *J. Endocrinol. Invest.* 20(Suppl. to no. 5): 110.