

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI

MEDICINA E CHIRURGIA

SCUOLA DI DOTTORATO DI

SCIENZA DELLA VITA E DELLA SALUTE

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

CICLO /ANNO (1° anno d'Iscrizione) _XXXI/2015

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

**INDICI DI FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA:
VARIAZIONI FISILOGICHE E
RELAZIONE CON IL DIABETE GESTAZIONALE**

S.S.D. _Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Coordinatore: Prof. Giovanni Targher

Tutor: Prof. Paolo Moghetti

Dottoranda: Dott.ssa Lucia Mingolla

Quest'opera è stata rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione-non
commerciale. Non opere derivate 3.0 Italia.
Indici di funzione tiroidea in gravidanza: variazioni fisiologiche e relazione con il
diabete gestazionale- Dr.ssa Lucia Mingolla
Tesi di Dottorato
Verona, 12 Maggio 2019

RIASSUNTO

Background. Il diabete gestazionale (GDM) è la più frequente patologia metabolica in gravidanza ed è associata a importanti complicanze materno-fetale. Alcuni recenti studi hanno osservato un'associazione fra GDM e alterazioni della funzionalità tiroidea. I dati sono però limitati e contrastanti.

Obiettivi dello studio. Preliminarmente definire intervalli di riferimento trimestre-specifici in gravidanza di TSH, fT4 e fT3 in un campione di donne caucasiche e valutare l'andamento fisiologico del rapporto fT3/fT4, come indicatore dell'attività deiodasica, durante la gestazione. Valutare poi l'associazione fra gli indici di funzionalità tiroidea e lo sviluppo di GDM, anche al fine di individuare possibili nuovi predittori di tale patologia.

Materiali e metodi. I dati sono stati ricavati dalla coorte dello studio Trilogy, uno studio prospettico in gravidanza condotto presso l'AOUI di Verona. Le donne incluse nel progetto, reclutate su base volontaria e con unico criterio di esclusione la diagnosi precedente di diabete, sono state sottoposte a visite e a raccolta di informazioni cliniche e campioni biologici in ciascun trimestre di gravidanza e a distanza di circa sei mesi dal parto. Sono stati effettuati test da carico orale di glucosio tra la 14-16esima e la 24-26esima settimana di gestazione mentre tra la 30-32esima settimana è stata rivalutata la glicemia basale. Per la diagnosi di GDM sono stati usati i criteri IADPSG 2010. Per definire gli intervalli di riferimento degli indici di funzione tiroidea sono stati preliminarmente studiati soggetti sani con gravidanza fisiologica, escludendo quelli che presentavano valori francamente alterati di TSH o positività per gli anticorpi anti-tiroide. Successivamente, i dati di 92 donne con GDM sono stati confrontati con quelli di 149 controlli, dopo esclusione dei soggetti trattati per patologie tiroidee. In tutti questi soggetti è stata valutata la funzionalità tiroidea in ciascun trimestre misurando TSH, fT4 e fT3 ed è stato calcolato il rapporto fT3/fT4. Inoltre anticorpi anti-TPO e ioduria sono stati misurati al primo controllo.

Risultati. I valori di TSH non presentavano sostanziali modificazioni in corso di gravidanza. I valori di fT4 e di fT3 mostravano invece una chiara riduzione progressiva nel corso della gestazione, mentre il rapporto fT3/fT4 presentava un lieve

ma significativo aumento. Il valore medio della ioduria indicava uno stato di lieve carenza iodica. I valori di fT3 e del rapporto fT3/fT4 nelle fasi iniziali di gravidanza correlavano positivamente con il BMI pregravidico, mentre quelli di fT4 correlavano negativamente con questo parametro. Nella fase finale di gravidanza si osservavano invece correlazioni analoghe, in particolare per fT4 e rapporto fT3/fT4, con l'incremento ponderale materno durante la gestazione.

Le donne con GDM mostravano valori di fT3 nella fase iniziale di gestazione significativamente superiori rispetto ai valori dei controlli sani, ma tali differenze non si confermavano all'analisi multivariata, una volta considerati i potenziali fattori confondenti. Il peso assoluto neonatale, infine, era simile nei due gruppi, ma il corrispondente valore di SDS, era significativamente maggiore nel gruppo GDM.

Conclusioni. Il TSH presenta fisiologicamente valori sostanzialmente stabili nel corso della gestazione, quantomeno a partire dalla 14esima settimana di gestazione. I valori di fT4 e di fT3 si modificano invece in modo progressivo con il procedere della gestazione, riducendosi. Nella valutazione degli ormoni tiroidei in corso di gravidanza è quindi indispensabile l'adozione di intervalli di riferimento trimestre-specifici. I valori del rapporto fT3/fT4, indicatore dell'attività deiodasica, aumentano leggermente ma significativamente nel corso della gestazione. Nelle donne con GDM i livelli di fT3 sono significativamente più alti rispetto a quelli misurati nei controlli sani. Questa differenza è presente nelle fasi iniziali e centrali della gestazione. Il rapporto fT3/fT4 non mostra invece differenze nei due gruppi. All'analisi multivariata, tuttavia, nessuno dei parametri di funzione tiroidea risulta associato in modo indipendente alla diagnosi di GDM. Nell'insieme queste osservazioni suggeriscono un significato adattativo di questi fenomeni e rendono poco verosimile un ruolo patogenetico degli ormoni tiroidei nello sviluppo del GDM, almeno nell'ambito di valori normali o quanto meno non francamente patologici di questi ormoni.

INDICE

RIASSUNTO	3
INTRODUZIONE	7
1. DIABETE MELLITO GESTAZIONALE	7
1.1 Definizione	7
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Fisiopatologia	10
1.4 Genetica	14
1.5 Fattori di rischio	15
1.6 Screening	16
1.7 Criteri Diagnostici	17
1.8 Complicanze	29
1.9 Cenni di terapia	31
2. FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA	35
2.1 Modificazioni della funzione tiroidea in gravidanza	35
2.2 Distiroidismi in gravidanza	44
2.3 Intervalli di riferimento degli indici di funzione tiroidea in gravidanza	51
3. ORMONI TIROIDEI E SVILUPPO FETALE	56
3.1 Biodisponibilità degli ormoni tiroidei nel feto	56
3.2 Ormoni tiroidei e crescita fetale	57
3.3 Ormoni tiroidei e maturazione del feto a termine	59
3.4 Peso neonatale	60
3.5 Disfunzioni tiroidee e crescita fetale	61
4. FUNZIONE TIROIDEA NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE	64
4.1 Influenza degli ormoni tiroidei sul metabolismo dei carboidrati	64
4.2 Alterazioni della funzionalità tiroidea e rischio di diabete mellito gestazionale	65
SCOPI DELLA TESI	89
MATERIALI E METODI	90
1. Soggetti e disegno dello studio	90
2. Procedure	95
3. Calcoli e analisi statistiche	95

<i>RISULTATI</i>	97
<i>DISCUSSIONE</i>	107
<i>CONCLUSIONI</i>	121
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	122
<i>ICONOGRAFIA</i>	140

INTRODUZIONE

1. DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

1.1 Definizione

Per molti anni il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) è stato definito come “una intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza” e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto (Metzger BE, 1998).

Tale definizione veniva usata in passato anche per quelle forme di diabete pregestazionale che venivano identificate per la prima volta in gravidanza e, il notevole incremento della prevalenza di diabete tipo 2, anche in età fertile, ne ha reso frequente il riscontro.

Il termine "diabete manifesto" è stato usato dall'Associazione Internazionale dei Gruppi di Studio sul Diabete e sulla Gravidanza (IADPSG 2010) per descrivere la categoria di grave iperglicemia diagnosticata per la prima volta in corso di gravidanza ma che in realtà, era la manifestazione del diabete di tipo 2 preesistente (PED). Il termine di diabete in gravidanza, quindi, includeva tutti i casi di iperglicemia osservati durante la gestazione comprendendo (Figura 1):

- le alterazioni glicemiche che sono state evidenziate per la prima volta in gravidanza (GDM), solitamente nel II o III trimestre, in assenza di preesistente diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2, e che in genere regredisce dopo il parto, ma in grado di predisporre la paziente allo sviluppo futuro di alterazioni metaboliche (come il diabete mellito di tipo 2, l'iperinsulinemia e/o modificazioni del profilo lipidico) (WHO 2006; ADA 2014). Tale definizione è stata approvata anche dall'American Diabetes Association (ADA, 2015) in cui si ribadiva l'importanza di differenziare le forme di diabete riscontrate nel primo trimestre, diagnosticabili come DMT2, da quelle del secondo e terzo trimestre;
- il diabete preesistente (PED) che includeva: il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) precedentemente non diagnosticato (il così detto "diabete manifesto") ed il diabete mellito di tipo 1 (T1DM).

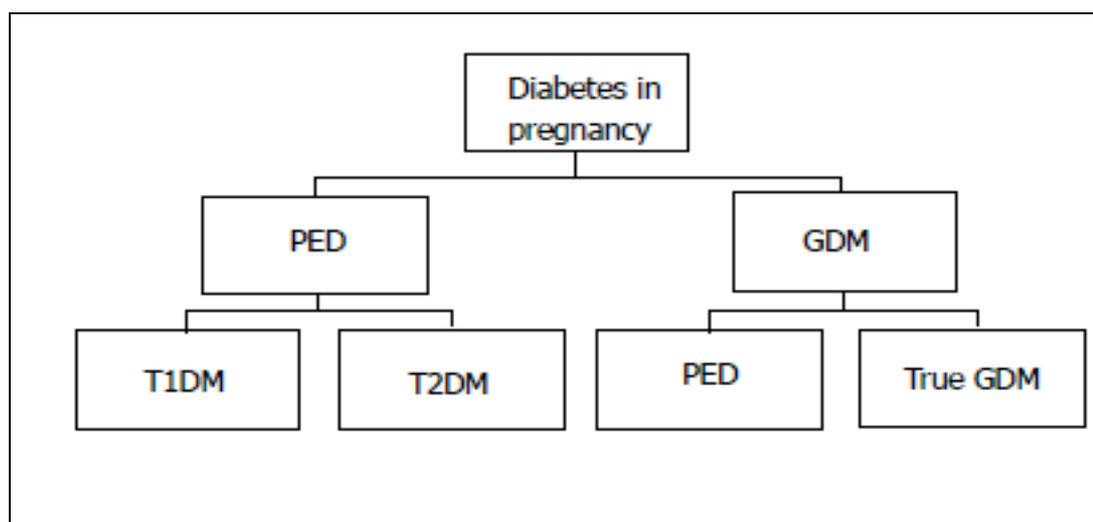


Figura 1. Classificazione del diabete in gravidanza GDM: Gestational Diabetes Mellitus; PED: Pre-existing Diabetes; T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus; T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus; (tratta da Mirghani Dirar A. et al. Gestational Diabetes, World J Diabetes 2017)

1.2 Epidemiologia

La prevalenza del GDM è andata progressivamente incrementando di pari passo con l'aumentare, negli anni, di patologie metaboliche quali l'obesità ed il diabete tipo 2 in generale. Questo può essere dovuto ai fattori di rischio comuni quali l'obesità, la poca attività fisica, l'etnia di appartenenza. Ad esempio nel lavoro di Hedderson et al (Hedderson M, 2012), la prevalenza di GDM era più bassa nelle donne bianche non ispaniche e nelle donne afroamericane, e più elevata nelle asiatiche e filippine. L'esatta prevalenza del GDM rimane sconosciuta a causa dei differenti criteri diagnostici utilizzati. L'utilizzo dei criteri IAPDSG, che prevedono la positività per un solo valore, ha fatto aumentare la prevalenza ad una percentuale più elevata del 15-20%. Inoltre, le percentuali variano anche in base al tipo di popolazione esaminata: in popolazioni a basso rischio come quella svedese, la percentuale è inferiore al 2%, mentre in quelle ad elevato rischio, come gli indiani d'America, gli ispanici del Nord della California e gli asiatici del Nord della California, la prevalenza oscilla tra il 4,9% ed il 12,8%. Inoltre, popolazioni ad elevata prevalenza sono quelle del Medio Oriente quali: Emirati Arabi Uniti (20,6%), Qatar (16,3%), Iran (13,5%) e Arabia Saudita (12,5%). Alcuni paesi hanno una prevalenza di per sé elevata, come il Canada (17,8%) e la Francia (12,1%) (Bener A, 2011).

In un recente lavoro del 2018, l' International Diabetes Federation (IDF) ha evidenziato come l'iperglicemia sia oggi una delle condizioni mediche più comunemente osservate durante la gravidanza ed abbia stimato che 1 su 6 bambini nati vivi (16,8%) siano stati partoriti da donne che presentavano una forma di iperglicemia. Tale condizione di iperglicemia nel 2,5% dei casi poteva essere attribuibile al diabete manifesto in gravidanza ed il restante 14,3% (una su sette gravidanze) potrebbe essere attribuibile al diabete mellito gestazionale (GDM) (FIGO_IDF, 2018).

1.3 Fisiopatologia

Durante la gravidanza si verificano una serie di adattamenti endocrino-metabolici che sono necessari per garantire l'apporto di nutrienti al feto e per una adeguata preparazione dell'organismo materno al parto e alla lattazione. In questo particolare periodo, nell'organismo materno, si instaura una condizione definita di insulino-resistenza, ossia uno stato di ridotta risposta dei tessuti target ai normali livelli circolanti di insulina.

Infatti, nella seconda parte della gestazione, l'azione dell'insulina è fortemente ridotta sia a livello periferico (ad esempio a livello muscolare si verifica un ridotto uptake di glucosio) sia a livello centrale (minore inibizione presso il fegato della glicogenolisi e della gluconeogenesi). Per questo, storicamente, la gravidanza viene divisa in due fasi: una fase iniziale (fino circa alla 20[°] settimana di gestazione) di anabolismo, caratterizzata da un accumulo di nutrienti ed una seconda fase in cui si ha uno stato catabolico, a volte denominato "digiuno accelerato", durante il quale il metabolismo energetico materno si indirizza verso l'utilizzazione dei grassi, con conseguente risparmio di glucosio, riservato per il feto. Nella seconda fase della gestazione, progressivamente nella madre si riduce l'utilizzo del glucosio a scopo energetico, mentre aumenta la lipolisi cosicché gli acidi grassi diventano la principale fonte di energia materna. La lipolisi è sostenuta in buona parte, dall'aumento della concentrazione plasmatica di ormoni lipolitici, tra i quali risulta avere un ruolo rilevante il lattogeno placentare umano (hPL o somatomammotropina corionica umana, hCS), un ormone prodotto dal sinciziotrofoblasto in quantità via via crescente durante la gravidanza e in modo proporzionale alle dimensioni della placenta. Tale molecola presenta un'azione anabolica sulle proteine, un'azione lipolitica ed ha un'azione antagonista sull'insulina, partecipando così all'effetto diabetogeno della gravidanza.

I cambiamenti nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi che si verificano durante la gravidanza consentono pertanto, di assicurare un continuo apporto di nutrienti al feto, anche durante i periodi inter-prandiali materni. In particolare, nella seconda fase della gravidanza, il metabolismo è orientato a garantire un adeguato apporto di glucosio e aminoacidi al feto, mentre gli acidi grassi, i chetoni ed il glicerolo vengono usati come substrato energetico materno.

Un'altra modificazione fisiologica che si verifica durante la gestazione è l'iperplasia delle cellule beta pancreatiche, dovuta principalmente all'azione degli ormoni lattogeni placentari (ossia l'ormone lattogeno placentare umano, l'ormone della crescita e la prolattina) con conseguente aumento della secrezione insulinica, che corrisponde inizialmente ad un incremento della sensibilità insulinica, seguito poi da uno stato di insulino-resistenza. Quest'ultima insorge a partire dal II trimestre ed è il risultato dell'aumentata secrezione di ormoni diabetogeni da parte della placenta, come il lattogeno placentare umano (hPL), il CRH (Corticotropin-releasing hormone), che guida il rilascio di ACTH (Adrenocorticotropic hormone) e di cortisolo, e il progesterone (Butte N.F., 2000).

Tali modificazioni metaboliche sono progressive e risultano essere accentuate nelle donne con diabete gestazionale.

Andando ad analizzare più nello specifico i singoli attori che giocano un ruolo nello sviluppo dell'insulino resistenza e poi nel diabete gestazionale, possiamo trovare da un lato l'obesità materna con vari gradi di produzione di adipocitochine e l'aumentata produzione di ormoni placentari diabetogeni; dall'altro l'insulino resistenza con la disfunzione delle cellule beta-pancreatiche .

- *Obesità e stato infiammatorio*

L'obesità ed il sovrappeso sono molto frequenti nelle donne che sviluppano GDM in corso di gravidanza. L'obesità è considerata uno stato di infiammazione cronica in cui i marker infiammatori sono prodotti e rilasciati in eccesso nella circolazione. In realtà la gravidanza è già di per se una condizione infiammatoria, in quanto si instaura un adattamento fisiologico del sistema immunitario materno, per prevenire un eventuale rigetto del feto in crescita. Nella gravidanza fisiologica, le citochine infiammatorie sono prodotte in eccesso dal sistema immunitario rispetto a quelle prodotte dalle cellule immuno-mediate. Questo spostamento della produzione immunitaria è necessario al fine di mantenere un buon rapporto di tolleranza tra la madre ed il feto che altrimenti verrebbe "attaccato" dal sistema immunitario stesso. Ma nello stesso tempo, questo stato infiammatorio cronico va ad alimentare l'insulino resistenza materna (Mirghani D, 2017).

- *Nuovi potenziali mediatori di insulino resistenza*

Il tessuto adiposo è un organo endocrino che produce adipocitochine sia pro- che anti- infiammatorie e mediatori quali la leptina, l'adiponectina e la resistina. Questi mediatori infiammatori possono localmente aumentare lo stato infiammatorio del tessuto adiposo con conseguente aumento dell'insulino resistenza periferica. Inoltre, l'alterata produzione di adipocitochine innesca, a livello del SNC, agendo sull'ipotalamo, un meccanismo di aumentato senso della fame con conseguente aumento dell'introito di cibo e, potenzialmente di iperglicemia.

L'Adiponectina è una adipocitochina con proprietà anti-infiammatorie ed insulino sensibilizzanti. Nella metanalisi di Bao et al (Bao W., 2015), vengono riportati 25 studi prospettici in cui si evince che concentrazioni di adiponectina < 2.25 ug/mL, all'inizio della gravidanza, erano maggiormente associate al rischio di sviluppare GDM.

Il Tumor necrosis Factor- α (TNF- α) interferisce con il segnale insulinico e sulla funzione β -cellulare predisponendo all'iperglicemia. Studi su questo marcatore sono però contrastanti.

L'Interleuchina-6 (IL-6) è un marker infiammatorio che è stato trovato in concentrazioni significativamente più elevate nelle donne affette da GDM rispetto ai controlli, indipendentemente dalla massa di tessuto adiposo. Lo studio di Hassiakos et al. del 2016 (Hassiakos D, 2016) mostra il possibile utilizzo dell'IL-6 quale marcatore precoce, indipendente di GDM nel primo trimestre.

Anche la leptina è una proteina regolatrice del tessuto adiposo che è stata ritrovata in concentrazioni elevate nelle gestanti affette da diabete rispetto ai controlli. Uno studio predittivo ha riportato che per ogni aumento di 10 ng/mL dei livelli di leptina, aumenta del 20% il rischio di sviluppare GDM (Qiu C, 2004).

La Retinol-binding protein 4 (RBP-4) è la proteina trasportatore del retinolo (Vitamina A) che potrebbe essere incrementata nelle GDM, ma gli studi sono contrastanti (Ueland T, 2008; Krzyzanowska K, 2008; Khovidhunkit W, 2012;).

Anche la Resistina (peptide protagonista dell'omeostasi energetica), la Visfatina (proteina dell'omeostasi del glucosio) e la Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein (AFABP) sono state associate allo sviluppo di diabete gestazionale, a concentrazioni più elevate (Kuzmicki M, 2009). La Vaspina, apelina e omentina sono nuo-

ve adipochine con un ruolo ancora controverso nella patogenesi del GDM (Mirghani D, 2017).

- Funzione endoteliale e fattori di crescita angiogenici

Diversi studi hanno dimostrato che la funzione endoteliale ed i fattori di crescita angiogenici risultano alterati nelle donne con GDM. Vi è una riduzione delle cellule progenitrici endoteliali totali (EPC), una diminuita espressione di superossido dismutasi

(SOD), un aumento dei livelli di molecole di adesione (sia sICAM-1 che sVCAM-1) e un'aumentata espressione dell'ossido nitrico sintetasi (eNOS). Queste alterazioni nella funzione endoteliale sono risultate presenti anche nei feti delle madri con patologia diabetica e si ipotizza che potrebbero interferire in questi bambini, con l' aumento del rischio di futuro sviluppo di T2DM e CVD (Mordwinkin NM, 2013). L' attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA) è risultato significativamente elevato nelle donne affette da GDM e, nello studio HAPO anche l'Inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (PAI-1) è stato associato all'aumento della glicemia in un sottogruppo di donne (Lowe LP, 2010).

- Ormoni placentari diabetogenici

Ryan et al (Ryan EA, 1988) hanno fornito prove per il ruolo degli ormoni placentari nell'induzione della resistenza all'insulina in ratti in stato gravidico, suggerendo che elevate concentrazioni di progesterone, cortisolo, prolattina e lattogeno placentare umano (hPL) svolgano un ruolo causale nell'instaurarsi della resistenza insulinica in gravidanza. Tali meccanismi sono però, ancora da chiarire.

- Disfunzione β -cellulare pancreatica

Xiang e collaboratori (Xiang AH, 1999) hanno mostrato una riduzione della funzione β -cellulare pancreatica nel 67% nelle donne con GDM. Hanno ipotizzato che questa compromissione cellulare potesse essere attribuita ad un processo autoimmune. Tuttavia, Mołęda et al (Mołęda P, 2015) hanno escluso la teoria immunitaria a favore di un difetto genetico che potrebbe essere responsabile della disfunzione secretoria delle beta-cellule.

1.4 Genetica

Il diabete gestazionale potrebbe essere considerata una malattia poligenica, eterogenea simile al diabete tipo 2, in cui diversi e differenti fattori agiscono sinergicamente come causa di tale condizione patologica.

I fattori genetici studiati in relazione al GDM sono stati classificati come quelli correlati alla secrezione insulinica, all'insulina ed ai recettori dell'insulina, alla resistenza insulinica ed al metabolismo energetico, all'antigene leucocitario umano (HLA) ed altri. La **Tabella 1** mostra un riassunto dei principali geni studiati, tratta dalla review di Mirghani D et al.

Gene	Location	Variant	Association
Genes related to insulin secretion			
ABCC8	11p15.1	tagGCC allele of exon 16 and the AGG allele of the R1273R	Significant ⁽⁹⁾
KCNJ11	11p15.1	E23K	Significant ⁽⁹⁾
UCP-2	11q13	UCP2-866C> A	Controversial ⁽⁹⁾
MT-ND1	mtDNA	T3398C mutation	Significant ⁽¹⁰⁾
TCF7L2	10q25.3	rs7903146	Significant ^(10,11)
GCK	7p15.3-p15.1	rs1799884 (-30C/A)	Significant ^(10,10)
HNF4A	20q13.12	rs2144908, rs2425637 and rs1885088	No association ⁽¹⁰⁾
HNF1A	12q24.2	rs1169288, rs1800574	No association ^(10,10)
Genes of insulin and insulin receptors			
INS	11p15.5	INS-VNTR class-III allele	Controversial ^(11,11)
INSR	19p13.3-p13.2	INSR allele-1 Kpn I RFLP	Significant ⁽¹¹⁾
IGF2	11p15.5	IGF2 Bam HI RFLP	Significant ⁽¹¹⁾
IGF2BP2	3q27.2	rs4402960	Significant ^(11,11)
IRS1	2q36	rs1801278 (Gly972Arg)	Controversial ^(9,10)
Genes of insulin resistance			
PPARG	3p25	rs1801282	No association ⁽¹²⁾
PPARGC1A	4p15.1	rs8192678	No association ^(12,13)
ADRB3	8p11.23	rs4994 (Trp64Arg)	Controversial ^(10,14,15,16)
SLC2A1	1p34.2	SLC2A1 Xba I RFLP	No association ⁽¹²⁾
ADIPOQ	3q27	rs1501299	No association ⁽¹²⁾
FOXC2	16q24.1	-512C allele	No association ⁽¹²⁾
HLA genes			
HLA	6p21	DR3 and DR4	Controversial ^(12,13,13)
HLA	6p21	DR3-DQ2/X, DR4-DQ8/X with positive autoantibodies	Associated ⁽¹³⁾
HLA	6p21	DR7-DQ2/X, DR9-DQ9/X and DR14-DQ5/X	Associated ⁽¹³⁾
HLA	6p21	DQB1 alleles	Associated ⁽¹¹⁾
Other genes			
CAPN10	2q37.3	SNP-19, SNP-43, SNP-44, SNP-63	No association ^(14,15)
HFE	6p21.3	C282Y in Northern and Central European women	Associated ⁽¹²⁾
HFE	6p21.3	H63D	No association ⁽¹²⁾
MBL2	10q11.2	rs1800450 (Gly54Asp)	Significant ⁽¹²⁾
MBL2	10q11.2	rs5030737 (Arg52Cys)	No association ⁽¹²⁾
SERPINE1	7q22.1	-675 4C/5C	Could be associated ⁽¹⁶⁾

ABCC8: ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8; ADIPOQ: Adiponectin ADRB3 adrenergic receptor β3; CAPN10: Calpain 10; FOXC2: Forkhead box C2; GCK: Glucokinase; HFE: Haemochromatosis; HLA: Human leukocyte antigen; HNF4A: Hepatocyte nuclear factor 4 alpha; HNF1A: Hepatocyte nuclear factor 1 alpha; IGF2BP2: Insulin-like growth factor-2 mRNA-binding protein-2; IGF2: Insulin-like growth factor 2; IRS1: Insulin receptor substrate 1; INS: Insulin; INSR: Insulin receptor; KCNJ11: Potassium channel inwardly rectifying subfamily J member 11; MBL2: Mannose binding lectin 2; MT-ND1: Mitochondrial NADH dehydrogenase-1; PPARG: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPARGC1A: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; RFLP: Restriction fragment length polymorphism; SERPINE1: Serpin peptidase inhibitor, clade E, member 1; SLC2A1: Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1; SNP: Single nucleotide polymorphism; TCF7L2: Transcription factor 7-like 2; UCP-2: Uncoupling protein-2; VNTR: Variable number of tandem repeats.

Tabella 1. Modificazioni dei geni coinvolti nel possibile sviluppo di diabete gestazionale. (tratta da Mirghani Dirar A. et al. Gestational Diabetes, World J Diabetes 2017).

1.5 Fattori di rischio

Diversi fattori di rischio sono implicati nel manifestarsi del diabete gestazionale, inclusi: l'età materna avanzata, l'obesità, l'origine etnica, la storia familiare di DMT2 e la pregressa diagnosi di GDM.

Inoltre, altri fattori di rischio possono essere potenzialmente implicati come l'anamnesi positiva per precedente nascita di un bambino macrosomico, precedente aborto spontaneo, glicosuria, poliidramnios o feto più grande dell'età gestazionale nell'attuale gravidanza (Teh WT, 2011). Il peso materno costituisce il più comune e reversibile fattore di rischio.

Le donne affette da Sindrome dell'ovaio policistico presentano un elevato rischio metabolico ed un rischio 2,4 volte maggiore di sviluppare diabete in gravidanza rispetto alle donne non affette da tale patologia (Lo J, 2001).

Altri fattori di rischio comprendono l'ipertensione essenziale o l'ipertensione gestazionale e le gravidanze multiple (ACOG, 1995).

Diversi studi trasversali e retrospettivi hanno dimostrato che il consumo di componenti macronutrienti nella dieta, durante la gravidanza, possa favorire lo sviluppo di GDM (ACOG, 1995). Wang et al (Wang Y, 2000) hanno dimostrato una relazione indipendente tra la ridotta assunzione di grassi poliinsaturi ed insorgenza di diabete in gravidanza. Inoltre, lo studio prospettico americano denominato Nurses' Health Study II (Zhang C, 2006), in cui è stato attuato un "modello di alimentazione prudentiale" che includeva il consumo incrementato in gravidanza di frutta, verdura a foglie verdi, pollame e pesce, in contrasto con il "modello occidentale" ad elevato consumo di carne rossa, carne lavorata, prodotti a base di cereali raffinati, dolci, patatine fritte e pizza. Tale studio ha rilevato un rischio relativo significativo per lo sviluppo GDM con l'aumento del consumo di cibo sul modello occidentale (ADA, 2014).

Altri tipi di dieta che predispongono al rischio di GDM sono quelle ad elevato indice glicemico ed a basso contenuto di fibre cereali (ACOG, 1995; Nankervis A, 2013). Anche i micronutrienti possono influenzare la tolleranza al glucosio. Zhang et al hanno studiato l'effetto dell'acido ascorbico nello studio prospettico OMEGA in cui livelli ridotti di acido ascorbico erano associati ad un rischio aumentato di 3,1 volte di presentare GDM (Zhang C, 2004). La carenza di vitamina

D materna (25-idrossivitamina D <20 ng/mL) è stata riscontrata nel 33% delle donne con diagnosi di GDM rispetto al 14% del gruppo di controllo. Dopo aggiustamenti per altri fattori confondenti, una severa carenza materna di vitamina D è stata associata ad un rischio aumentato di diabete di 2,6 volte rispetto al gruppo di controllo (Zhang C, 2008).

1.6 Screening

Lo screening per GDM dimostra che l'aumentato rischio di iperglicemia durante la gravidanza ed il suo precoce trattamento possono ridurre i possibili outcome avversi. E' controversa l'attuazione o meno dello screening universale in tutte le donne che hanno instaurato una gravidanza o, viceversa, attuarlo, in casi selezionati in base alla stratificazione di popolazioni a rischio di sviluppare diabete tipo 2 (Di Gianni, 2002; Di Cianni G, 2003).

Bisogna anche tenere presente che lo screening universale ed, il suo conseguente aumento del numero di diagnosi di GDM, può determinare notevole stress psicologico alle gravide.

Alla prima visita prenatale, IADPSG raccomanda di eseguire lo screening universale, in tutte le gravidanze, tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione, mediante esecuzione di OGTT con 75 g di glucosio. Le principali società internazionali si sono adeguate, seppur con differenti metodiche diagnostiche, ad eccezione del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2008), che nel 2015, ha preferito raccomandare uno screening selettivo, basato sui fattori di rischio (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015). Lo studio retrospettivo di Pintaudi del 2013 ha valutato l'efficacia della predittività diagnostica dello screening basato sui fattori di rischio considerati dalle linee guida eccetto per l'età materna (Pintaudi, 2014). In tal modo si permette un notevole risparmio di risorse rispetto allo screening universale ma, dall'altro canto una elevata percentuale di donne, circa il 20%, potrebbero sfuggire alla diagnosi perché senza fattori di rischio (Griffin ME, 2000; Capula C, 2013). Sono tuttavia necessari studi più ampi nella nostra popolazione, per valutare la reale efficacia e sensibilità di questa nuova modalità di screening. Nel lavoro di Lapolla A e Metzger B (Lapolla A, 2018), sono state analizzati i vari aspetti dell'utilizzo dei criteri

IADPSG attraverso l'analisi di una serie di studi osservazionali, retrospettivi e prospettici pubblicati dal 2010 sull'uso di tali criteri diagnostici. Gli autori hanno concluso che, le diverse associazioni internazionali coinvolte nella cura delle gravidanze complicate dal diabete non hanno preso in effetti una posizione univoca, sul loro utilizzo ma, alcune le hanno accettate, mentre altre le hanno criticate. Quindi, l'effettiva applicazione dell'approccio raccomandato dall'IADPSG per diagnosticare il GDM varia, tra i vari centri. Pertanto, concludono gli autori, la sfida rimane nel compiere ogni sforzo per raggiungere una standardizzazione globale delle strategie per rilevare, diagnosticare e trattare il GDM.

1.7 Criteri Diagnostici

Per quanto concerne i test diagnostici per il diabete gestazionale, non si è ancora raggiunta una unanimità nella scelta della metodica, anzi vi è ancora una notevole variabilità in tale ambito e le discussioni scientifiche sono ancora aperte.

Nel 1964 O'Sullivan e Mahan furono i primi a proporre lo screening glicemico in gravidanza nelle donne con anamnesi negativa per diabete. Loro proposero come test diagnostico il carico orale con 100 g di glucosio in 3 ore (OGTT) (Teh WT, 2011; Hedderson M, 2012).

Da allora è in corso un dibattito scientifico e la ragione principale di questa diatriba diagnostica è in parte dovuta alla presenza di numerosi e non definitivi, cut-off glicemici per la diagnosi di GDM.

Questi criteri sono stati ottenuti dai risultati di uno studio condotto in 752 donne in gravidanza che si sono sottoposte a screening per GDM mediante esecuzione di OGTT in 3-h con 100 g di glucosio. È stato utilizzato per il dosaggio, il sangue venoso intero invece che il plasma, utilizzando 4 cut-off, uno per ciascun tempo della curva. Erano richiesti due valori alterati per porre diagnosi di GDM. I cut-off sono stati invece definiti sulla stima della media più due deviazioni standard (Teh WT, 2011; Lo JC, 2006). Nei criteri NDDG del 1979 (NDDG, 1979), seguendo lo studio di O'Sullivan e Mahan, la glicemia è stata misurata nel plasma piuttosto che nel sangue intero, ed i cut-off glicemici per la diagnosi di GDM erano uguali a quelli proposti da O'Sullivan e Mahan ma convertiti da sangue intero a plasma (*Tabella 2*).

Nei criteri NDDG, tuttavia, il valore della glicemia ad 1-h era cambiato da 165 mg/dL (criteri di O'Sullivan) a 170 mg/dL senza alcun chiarimento.

Nel 1982 Carpenter e Coustan apportarono un'ulteriore modifica ai criteri di O'Sullivan, basata sulla tecnica di analisi innovativa, usata alla fine degli anni '70 che utilizzava una metodica enzimatica, la glucosio ossidasi. Con tale metodica i livelli di glicemia nel sangue risultavano 5 mg/dl più bassi comparati alla tecnica di Somogyi-Nelson utilizzata da O'Sullivan (Carpenter MW, 1982).

Quindi Carpenter e Coustan hanno usato i criteri di O'Sullivan e Mahan sottraendo 5 mg/dl dai valori di glicemia per compensare la differenza del metodo analitico utilizzato e aggiungendo il 14% per compensare la variazione tra sangue inte-

ro e valori plasmatici (Zhang, 2011) (Tabella 1). Pertanto i cut-off di Carpenter e Coustan erano inferiori a quelli di O'Sullivan ed ai criteri diagnostici NDDG. Questo potrebbe spiegare, in parte, la crescente prevalenza di GDM negli anni a seguire. I criteri dell'OMS comprendevano un test OGTT di 2 ore utilizzando 75 g di glucosio. Questo test fu introdotto per la prima volta negli anni '80 ed era necessario un solo valore alterato per porre diagnosi di GDM (WHO, 2006). Tale metodo diagnostico non era basato su prove sperimentali ma sulle opinioni degli esperti e sul consenso, ma la validità di questo test come strumento di screening è stato evidenziato dallo studio HAPO (HAPO, 2008).

Tutti questi criteri fin ora elencati, avevano lo scopo di stabilire la diagnosi di diabete gestazionale ed i limiti diagnostici sono stati calcolati secondo il criterio statistico delle due deviazioni standard oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti del rischio di comparsa di diabete nella madre negli anni successivi. Pertanto non valutavano i rischi intrinseci per la madre ed il feto durante la gravidanza stessa.

Diagnostic criteria	Sample	WVB (mg/dL)	VP
O'Sullivan and Mahan (Women screened using 3-h 100 g OGTT and two cut-off values are required to diagnose GDM) ^[28,29]	Fasting	90	90 mg/dL
	1 h	165	165 mg/dL
	2 h	143	145 mg/dL
	3 h	127	125 mg/dL
NDDG criteria (Women screened using 3-h 100 g OGTT and two cut-off values are required to diagnose GDM) ^[30]	Fasting	90	105 mg/dL
	1 h	170	190 mg/dL
	2 h	145	165 mg/dL
	3 h	125	145 mg/dL
Carpenter and Coustan criteria (Women screened using 3-h 100 g OGTT and two cut-off values are required to diagnose GDM) ^[31]	Fasting	90	95 mg/dL
	1 h	165	180 mg/dL
	2 h	143	155 mg/dL
	3 h	127	140 mg/dL
WHO 1999 criteria (Women screened using 2-h 75 g OGTT and one cut-off value is required to diagnose GDM) ^[32]	Fasting		126 mg/dL
	2 h		140 mg/dL
Recent IADPSG criteria (GDM) (Women screened using 2-h 75 g OGTT and one cut-off value is required to diagnose GDM) ^[33]	Fasting		92 mg/dL
	1 h		180 mg/dL
	2 h		153 mg/dL
	3 h		140 mg/dL
Recent IADPSG criteria (Overt diabetes) (Women screened using 2-h 75 g OGTT and one cut-off value is required to diagnose GDM) ^[34]	Fasting		126 mg/dL
	HbA1c		≥ 6.5%
	RPG		200 mg/dL

GDM: Gestational diabetes mellitus; RPG: Random plasma glucose; VP: Venous blood; WHO: World Health Organization; WVB: Whole venous blood; HbA1c: Glycosylated haemoglobin; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NDDG: National Diabetes Data Group; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test.

Tabella 2. I diversi criteri diagnostici ed i cut-off per la diagnosi di GDM (tratta da Mirghani Dirar A. et al. Gestational Diabetes, World J Diabetes 2017)

Nel 1998 è stata fondata un gruppo di studio denominato IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) con lo scopo principale di consentire la cooperazione tra le diverse società scientifiche nazionali ed internazionali per lo studio del diabete in gravidanza. Le prove fornite dallo studio HAPO costituiscono la base dei criteri IADPSG per lo screening e la diagnosi di GDM. Lo studio HAPO ha incluso 25505 donne in gravidanza reclutate da una popolazione diversificata, eterogenea e multinazionale provenienti da 15 centri distribuiti nelle varie Nazioni del mondo. Questo studio fu progettato per valutare il rischio di esiti avversi legati alla glicemia materna. Queste donne furono sottoposte a screening mediante OGTT con 75 g di glucosio, con prelievi a digiuno, ad 1 ore e 2 ore dopo l'ingestione di glucosio, tra la 24^a e la 32^a settimana di gestazione (HAPO, 2008). Lo studio era stato condotto in cieco e solo le donne che risultavano avere una glicemia a digiuno > 105 mg/dl e/o 2 ore dopo il carico > 200 mg/dl, venivano escluse dallo studio per intraprendere le cure del caso. Inoltre, è stato eseguito un dosaggio glicemico tra la 34^a e la 37^a settimana di gestazione e, se i valori glicemici erano > 160 mg/dl o < 45 mg/dl, le pazienti venivano escluse dal protocollo. Gli outcomes primari dello studio sono stati il peso fetale alla nascita superiore al 90° centile, l'ipoglicemia neonatale clinicamente diagnosticata, taglio cesario primario quale modalità del parto, i valori di C-peptide del cordone ombelicale superiore al 90° centile (è stato scelto il dosaggio del c-peptide del cordone ombelicale quale marker fetale dell'insulinemia perchè in presenza di emolisi è più stabile dell'insulina ematica); mentre quali outcomes secondari la preeclampsia, il parto pretermine, la distocia delle spalle del neonato, l'iperbilirubinemia, il ricovero del neonato presso l'Unità di Cure Intensive Neonatali. Lo studio HAPO è diventato la pietra miliare, in quanto i suoi risultati hanno mostrato che vi è una relazione lineare tra l'aumento della glicemia e l'aumento della frequenza degli outcomes avversi sia primari che secondari (HAPO, 2008). Anche altri studi hanno contribuito a supportare quanto definito dallo studio HAPO: in Italia lo studio di Lapolla et al ha mostrato come una glicemia a digiuno >85 mg/dl sia correlata ad un rischio raddoppiato di bambini più grandi per l'epoca gestazionale (Lapolla et al, 2007); Ferrara et al hanno mostrato come il rischio di macrosomia, di iperbilirubinemia, di ipoglicemia neonatale, aumenti all'aumentare

dei punti alterati durante OGTT, rispetto ai criteri ADA (Ferrara A, 2007); il Toronto Tri- Hospital Study ha mostrato un'associazione continua tra glicemia materna ed outcomes avversi sia materni che fetali (Sermer M, 1998).

Una delle osservazioni più importanti dello studio HAPO è stata il riscontro che gli esiti avversi della gravidanza, presentavano un'associazione di tipo continuo con le glicemie e non vi erano chiari e definibili cut-off identificativi. Questo ha condotto a due conclusioni:

- la relazione tra livelli di glicemia materna e la crescita fetale sembra essere più un continuum biologico senza che sia possibile discriminare con chiarezza tra fisiologia e patologia;
- la definizione di criteri diagnostici per la condizione denominata "Diabete gestazionale" non sarebbe di conseguenza stata di facile realizzazione.

Comunque i risultati dello studio HAPO erano applicabili in tutti i centri coinvolti anche perchè le associazioni statistiche non mostravano cambiamenti rilevanti, anche se la prevalenza degli eventi avversi è stata diversa tra i vari centri (Coustan, 2010).

Visto che non erano stati definiti dei veri e propri cut-off glicemici per ciascun punto del carico orale di glucosio, nel 2008 è stata pertanto, organizzata una Consensus internazionale a Pasadena in cui si sono riuniti 225 studiosi provenienti da 40 paesi per analizzare i risultati dello studio HAPO e stabilire da essi i criteri di screening e diagnosi di diabete gestazionale. Successivamente il Consensus Panel del IADPSG sulla base dei risultati della Consensus di Pasadena ha stabilito come criteri diagnostici, utilizzando la glicemia come variabile continua e correggendo per i potenziali fattori confondenti. I cut-off proposti sono stati quindi la media dei valori glicemici a cui gli outcomes primari raggiungono una odd ratio di 1.75 (IADPSG, 2010;) (*Figura 2*).

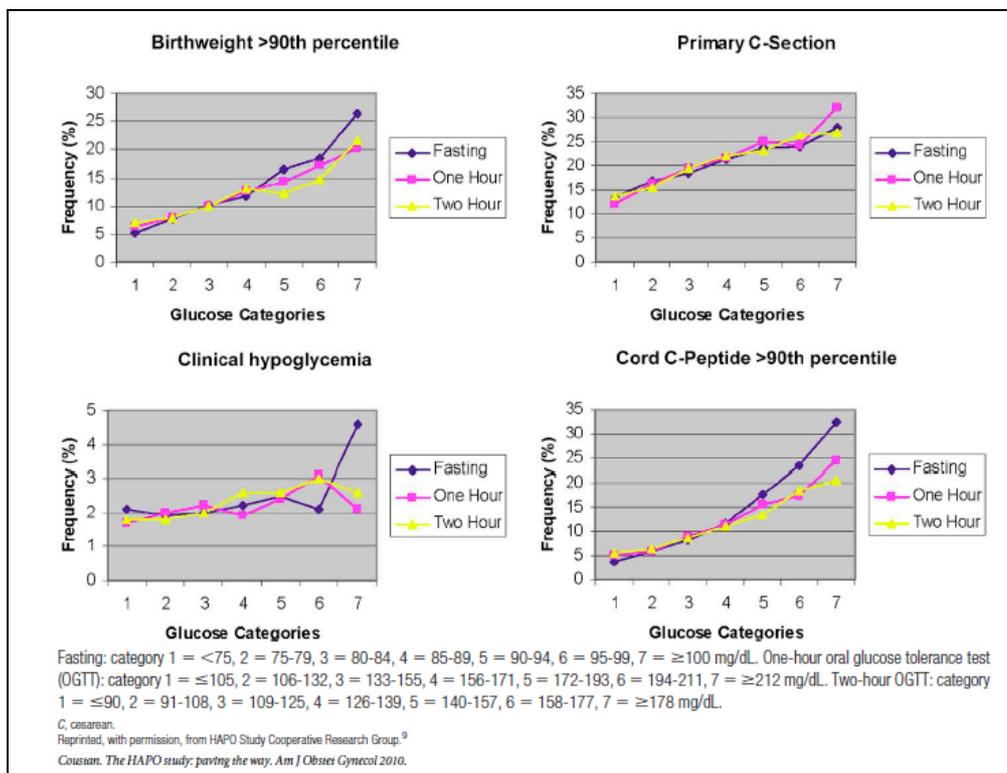


Figura 2. Frequenza degli outcome primari correlati alle glicemie plasmatiche durante OGTT. (tratto da Coustan D. R at al, *The HAPO study: paving the way.* *Am J Obstet Gynecol* 2010)

Nel Paper di Donald R. Coustan (Coustan D.R.. *The HAPO study: paving the way.* *Am J Obstet Gynecol* 2010) vengono discussi i risultati dello studio HAPO e, la **Tabella 3** mostra il confronto tra i vari valori soglia, uno per ciascuno dei 3 tempi considerati durante l'OGTT ed i rispettivi OR di 1.5, 1.75 e 2.0 la probabilità degli eventi avversi.

Utilizzando un OR di 1,5 venivano identificate il 20% delle pazienti con valori di glicemia pari o superiori a 1 mg/dl rispetto al cut-off. Utilizzando un OR di 1.75 invece di 2,0 aumentava la quota di casi ad esito sfavorevole per l'outcome considerato del 83% ed si identificava il 16,1% delle gestanti quali positive per GDM.

Plasma glucose concentrations at specified odds ratios			
Sample time	1.5	1.75	2.0
OR			
PG, mg/dL			
FPG	90	92	95
1-h PG	167	180	191
2-h PG	142	153	162

PG values represent mean of threshold values for OR for increased neonatal body fat, large for gestational age, and cord serum C-peptide >90th centile.
FPG, fasting plasma glucose; OR, odds ratio; PG, plasma glucose.

Tabella 3. Glicemie ai diversi odd ratio. (tratto da Coustan D. R at al, The HAPO study: paving the way. Am J Obstet Gynecol 2010)

Per quanto concerne gli outcome neonatali, la **Tabella 4**, mostra come con il cut off di 92 mg/dl per la glicemia a digiuno veniva identificata l'8,3% della popolazione HAPO ed il 19,5% dei bambini era LGA. Con l'aggiunta della soglia di 180 mg/dl ad 1 ora dal carico, si identificava un ulteriore 5,7% della popolazione, senza glicemia a digiuno elevata, ed il 16,5% dei bambini con LGA. L'aggiunta dell'ultimo cut-off di 153 mg/dl alla 2 ora del carico, identifica un ulteriore 2,1% della popolazione, e un totale cumulativo del 16,2% con LGA (Coustan D. R., 2010).

Tabella 4. Apporto di ciascun cut off glicemico per la frequenza di diagnosi di LGA. (tratto da Coustan D. R. at al, The HAPO study: paving the way. Am J Obstet Gynecol 2010)

Contributions of each sample interval to diagnosis and large-for-gestational-age frequencies			
Sample time	Glucose, mg/dL	Subjects, cumulative %	LGA babies, cumulative % ^a
Fasting	92	8.3	19.5
1-h	180	14.0	16.5
2-h	153	16.1	16.2

LGA, large for gestational age.
^a Cumulative percentage of LGA babies reflects both numerator increases and denominator increases when additional subjects are identified.

Con questi criteri vengono diagnosticate come affetta da GDM sia pazienti che con i criteri precedenti lo sarebbero state lo stesso, sia quelle che invece sarebbero state diagnosticate come affetta da IGT o tolleranze minori per i carboidrati. Ma, molti studi affermano come, anche nelle forme di lievi alterazioni metaboliche, il trattamento intensivo per questa patologia riduca la frequenza di macrosomia e preeclampsia (Landon MB, 2009; Cowther CA, 2005; Lapolla A, 2010).

I membri del panel IADPSG hanno anche esaminato il problema del diabete manifesto, diagnosticato per la prima volta in corso di gravidanza. In mancanza di dati evidenti provenienti da studi ben condotti caso-controllo, gli esperti hanno

pensato di proporre criteri sulla base di una consensus. E quindi raccomandavano lo screening durante la prima visita prenatale, mediante il dosaggio della glicemia a digiuno (FPG), della glicemia plasmatica casuale (RPG) o della emoglobina glicosilata (HbA1c). Era sufficiente solo un valore alterato per porre diagnosi di diabete manifesto (*Tabella 5*).

Per la diagnosi di diabete gestazionale veniva consigliato di eseguire un OGTT con 75 g di glucosio in 2 ore, tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione a tutte le gravide, ad esclusione di quelle con diagnosi di diabete manifesto o di GDM già dalla prima visita prenatale .

Falavigna ed altri (Falavigna M, 2013;) hanno riportato significativi benefici con l'utilizzo dello screening ed i successivo trattamenti appropriati per GDM con l'utilizzo dei criteri IADPSG rispetto ai precedenti Criteri OMS del 1999.

Di conseguenza, le linee guida ADA del 2011 raccomandarono i criteri IADPSG per lo screening e diagnosi di GDM (ADA, 2011). Tuttavia, tre anni dopo, nel 2014, le Linee guida ADA, consigliarono sia l'approccio "onestep" con l'uso dell'OGTT con 75-g in 2 h, sia il precedente metodo di

Carpenter e Coustan "two-step" con l'utilizzo di un primo step con 1h-GLT (Glucose Load Test) con 50 g di glucosio (il cosiddetto "minicarico di glucosio", eseguito indipendentemente dal fatto che la donna sia a digiuno), seguito da un secondo step con 3h-OGTT con 100g di glucosio (con campione a 0, 60, 120 e 180 minuti), in caso di positività al primo step (Recommendations for the diagnostic criteria for diabetes, WHO 2006; Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2014.)

La ragione di questo cambiamento di approccio è da attribuire al National Institutes of Health (NIH, 2013) per la crescente prevalenza di diagnosi di GDM supportata anche dal dubbio sui potenziali benefici del trattamento delle donne diagnosticate con i nuovi criteri (NIH, 2013). A generare ancor più confusione, negli Standards 2017 americani (ADA, 2017), pur mantenendo valide entrambe le opzioni diagnostiche, viene considerata quella della IADPSG come il modello da preferire. Infatti nella Position Statement del 2015, pubblicata su Diabetes Care, l'American Diabetes Association (ADA), specificava appunto che la metodologia mi-

gliore, da utilizzare per la diagnosi di GDM era quella definita dalla Consensus IADPSG (ADA, 2015)

In Italia vi è stata una immediata accettazione delle indicazioni diagnostiche IADPSG, mediante una Consensus nel 2010, voluta dal gruppo di studio AMD-SID a cui seguirono le pubblicazioni delle linee guida ministeriali che nella prima versione erano in linea con le linee guida NICE. Nel 2011 un panel di esperti coordinati dall'Istituto Superiore della Sanità, a cui hanno partecipato anche gli esperti delle varie associazioni scientifiche, hanno elaborato le nuove indicazioni sulla base dello studio HAPO (Lapolla 2012, Linee Guida gravidanza fisiologica 2011).

Il documento italiano si discosta dalle indicazioni IADPSG, per quanto concerne l'esecuzione di uno screening universale, infatti nella consensus di esperti si preferisce una selezione basata sui fattori di rischio (Standard Italiani 2018). Inoltre, mentre nelle raccomandazioni IADPSG tutte le gestanti devono eseguire il dosaggio della glicemia plasmatica a digiuno e, se tale misurazione dovesse essere ≥ 92 mg/dl, tale risultato viene considerato diagnostico per GDM e quindi vengono escluse da ulteriori approfondimenti diagnostici mediante OGTT. In Italia, invece, lo screening diagnostico prevede:

-Diagnosi di Diabete manifesto per il riscontro in due occasioni successive di un valore glicemico ≥ 126 mg/dl oppure il dosaggio di una glicemia random ≥ 200 mg/dl confermato da una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (Tabella 5) (Standard SID 2018)

Glicemia	Valori soglia
Glicemia a digiuno (FPG)	> 126 mg/dl (7 mmol/L)
HbA1c	> 6,5% (standardizzato DCCT/UKPDS)
Glicemia Random (RPG)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Tabella 5. Valori per la diagnosi di Diabete manifesto

-Diagnosi di Diabete Gestazionale: se la glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dL ma < 126 mg/dL si fa diagnosi di Diabete Gestazionale.

- Secondo le indicazioni IADPSG tutte le donne in gravidanza con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dL e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione, i cut off della curva da carico sono riportati nella tabella x (IADPSG, 2010)
- Secondo gli Standard di Cura Italiani la procedura di screening si basa innanzi tutto sulla valutazione anamnestica e clinica dei fattori di rischio: le donne con almeno

un fattore di rischio per il GDM devono eseguire un OGTT con 75 g di glucosio alla 24^a-28^a settimana di gestazione (Standard SID, 2018) (**Tabella 6**). Per donne ad elevato rischio (Tabella 6) è necessario uno screening precoce, con OGTT con 75 grammi di glucosio alla 16^a-18^a settimana, da ripetere se negativo, alla 24^a-28^a settimana

Indicazioni all'OGTT in presenza di almeno una delle seguenti condizioni	
Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane)	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente diabete gestazionale • Obesità (BMI pre-gravidico ≥ 30 kg/m²) • Alterata glicemia a digiuno (100-125 mg/dL) pre-gestazionale o alla 1° visita in gravidanza
Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane)	<ul style="list-style-type: none"> • Età ≥ 35 anni • Sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) • Pregressa macrosomia (4500 g) • Familiarità di 1° grado per diabete tipo 2 • Etnie ad elevato rischio per GDM: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh) Caraibi (per la popolazione di origine africana) Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

Tabella 6. Fattori di rischio ed indicazioni all'esecuzione dell'OGTT diagnostico per GDM

Alcune categorie di donne meritano un particolare riguardo per la predisposizione al possibile sviluppo di diabete gestazionale, quali ad esempio le donne affette da Sindrome dell'ovaio policistico, e quindi dovrebbero porre maggior attenzione, già prima del concepimento, sull'importanza dello screening del diabete, dell'ipertensione e della perdita di peso. Sulla base dello studio HAPO la procedura di screening con l'esecuzione del cosiddetto minicarico con 50 g di glucosio non è più raccomandata.

Il test diagnostico consigliato consiste quindi, in una curva da carico orale con 75 grammi di glucosio con misurazioni glicemiche ai tre tempi della curva.

La diagnosi di diabete gestazionale è definita dalla presenza di uno o più valori uguali o superiori a quelli indicati nella **Tabella 7**.

Tempi	glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	≥ 92
60 min	≥ 180
120 min	≥ 153

Tabella 7. OGTT diagnostico (75 g di glucosio): criteri per l'interpretazione

Il test con carico orale di glucosio deve essere eseguito al mattino, a digiuno ed il carico glucidico va somministrato ad una concentrazione del 25% (75 g di glucosio sciolti in 300 cc di acqua) (Standard SID, 2018).

E' raccomandato nel postpartum (dopo almeno 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi) eseguire un OGTT-75 g per ristadiare le eventuali alterazioni metaboliche. L'allattamento al seno non è una controindicazione all'esecuzione del carico orale di glucosio. Se tale screening dovesse risultare negativo, viene comunque raccomandata l'esecuzione di un OGTT-75 g ogni 3 anni. Se, viceversa dovesse essere diagnosticata una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno (Standard SID, 2018).

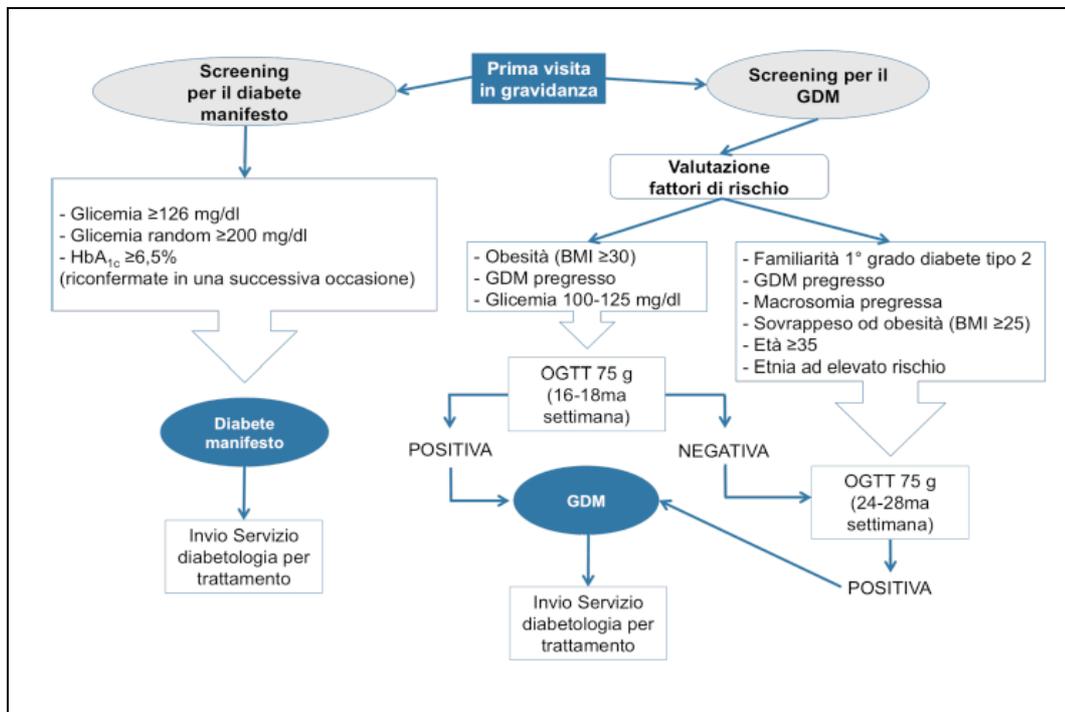


Figura 3. Iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM (tratta dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito». SID 2018)

I criteri IADPSG sono stati adottati da vari gruppi di esperti tra cui l'ADA [ADA, 2015], l'OMS [WHO, 2013] e il Diabete australiano in gravidanza (ADIPS) (Nankervis A, A, 2013).

Tuttavia, è aumentata anche la percentuale di donne sottoposte a screening e di conseguenza anche quelle risultate positive alla diagnosi. Da ciò deriva naturalmente un aumento dei costi e della spesa sanitaria. Ad esempio lo studio prospettico "St. Carlos Gestational Diabetes Study" è stato progettato per valutare il rapporto costo-efficacia dei criteri "one-step" della IADPSG in confronto ai criteri "two steps" di Carpenter e Coustan.

La prevalenza di GDM nella popolazione valutata con i criteri Carpenter e Coustan era pari al 10,6% e aumentava al 35,5% quando si utilizzano i criteri IADPSG. Ma viene dimostrata una riduzione degli eventi avversi quali una riduzione del tasso di ipertensione gravidica, prematurità, necessità di parto cesareo, SGA, LGA e il ricovero in terapia intensiva neonatale. Quindi questi dati pur dimostrando un aumento della percentuale di gravide con diagnosi di diabete, dimo-

strano anche un buon rapporto costo-beneficio per la riduzione degli eventi avversi, con l'utilizzo dei criteri IAPDSG.

In Italia, secondo i criteri di Carpenter e Coustan, la prevalenza di GDM è pari al 7% circa delle gravidanze (Di Cianni G, 2002; Lapolla A, 2004) e come atteso, la prevalenza con le nuove linee guida è aumentata e si stima sia intorno all'11-13% con conseguente aumento delle risorse mediche necessarie (Lapolla A, 2011).

1.8 Complicanze

L'identificazione delle donne con Diabete Gestazionale è importante dal punto di vista clinico per le potenziali implicazioni a breve e lungo termine, sia sul versante materno che fetale.

Le raccomandazioni IADPSG sono basate sugli effetti avversi della gravidanza sia dal versante materno che fetale, ma non valuta gli outcomes a lungo termine di entrambi. Come precedentemente esposto, al contrario, i criteri originali di O'Sullivan erano

basati sulla probabilità dello sviluppo di diabete tipo 2 nella madre negli anni successivi.

Tuttavia, sarebbe importante identificare le donne affette da GDM ed il loro possibile rischio di sviluppare eventi avversi a lungo termine.

- *Complicanze materne*

Alterazioni pressorie (ipertensione gestazionale, pre-eclampsia): le donne con GDM presentano un aumentato rischio di ipertensione gestazionale, ipertensione cronica, pre-eclampsia ed eclampsia. Il meccanismo patogenetico alla base potrebbe essere l'effetto dell'iperinsulinemia sull'aumento di peso e sulla ritenzione renale di sodio (Salzer L, 2014). Lo studio HAPO dimostra che le donne affette da GDM con BMI elevato, presentano un rischio 8 volte maggiore di sviluppare preeclampsia (Coustan D, 2010).

Parto pretermine definito come il parto prima della 37° settimana di gestazione. La percentuale di parto pretermine nello studio HAPO era del 6,9%, meno frequente rispetto alla necessità di cure intensive neonatali (NICU, 2015) pari al 8% e rispetto al peso alla nascita > 90 ° percentile (9,6%).

Complicanze a lungo termine: le donne con GDM mostrano un rischio incrementato di sviluppo di diabete mellito di tipo 2, in particolare una meta-analisi pubblicata su Lancet nel 2009 dimostra che le donne con GDM hanno un rischio di 7.43 volte maggiore di andare incontro a diabete mellito di tipo 2 rispetto alle donne senza GDM.

O'Sullivan e Mahan quando stabilirono i valori per la diagnosi di GDM, lo fecero in base alla capacità di questi valori per prevedere lo sviluppo futuro di DMT2.

- Complicanze fetali/neonatali

Macrosomia era stata ipoteticamente descritta da Pedersen quasi mezzo secolo fa come conseguenza dell'iperinsulinemia fetale, in risposta all'elevato flusso transplacentare di glucosio materno (ADA, 2008). Nello studio HAPO è stato associato l'aumento della glicemia materna all'aumento della concentrazione di c-peptide nel cordone ombelicale ed alla macrosomia fetale. La macrosomia, a sua volta, determina un aumentato rischio di taglio cesareo e di parto operativo e si associa a complicanze come la distocia di spalla, il danno al plesso brachiale e le fratture (Bérard J. 1998).

La distocia della spalla può verificarsi anche nei bambini che pesano meno di quattro Kg alla nascita ma che necessitano durante il travaglio di procedure operative. Nello studio HAPO tale complicanza è risultata meno frequente rispetto alle altre (1,3%), associata sia alla glicemia elevata a digiuno che alle glicemie dopo carico orale.

La modalità del parto mediante taglio cesareo, rappresenta un'importante procedura chirurgica che comporta il rischio di ulteriori complicazioni quali le infezioni, l'emorragia, le trombosi e la deiscenza della ferita. Nello studio HAPO il 16,0% del totale hanno avuto un parto cesareo primario ed il 7,7% secondario, entrambi associati ad elevata glicemia dopo carico orale durante l'OGTT diagnostico.

Ipoglicemia neonatale, dovuta all'iperinsulinemia fetale in risposta agli elevati livelli glicemici materni (HAPO 2008); è associata all'aumento della glicemia in corso di OGTT e non della glicemia a digiuno, come mostrato nello studio HAPO. In tale studio la frequenza dell'ipoglicemia è stata del 2,1% (Coustan 2010).

Iperbilirubinemia, è probabilmente correlata all'aumento della massa fetale dei globuli rossi stimolata dalla diminuzione della concentrazione del consumo di ossigeno causato dall'iperglicemia materna e dalla conseguente iperinsulinemia fetale. Si è verificata nell'8,3% della popolazione HAPO, relativamente meno associata ai livelli di glicemia in corso di OGTT (Coustan, 2010).

Sindrome da distress respiratorio, dovuta verosimilmente all'iperinsulinemia fetale che interferisce con l'azione del cortisolo e con la sintesi di surfactante.

Altre comorbidità neonatali associate a GDM, ma in misura minore rispetto al diabete preesistente, includono la cardiomiopatia ipertrofica e la probabilità maggiore di malformazioni congenite.

Complicanze a lungo termine: la prole di donne con GDM mostra un aumentato rischio di sviluppare prediabete, diabete mellito di tipo 2 ed obesità (in particolare, i figli di donne con GDM presentano un rischio incrementato di 8 volte di sviluppare diabete o prediabete tra i 19 e i 27 anni rispetto ai figli di donne senza GDM) (HAPO 2008, Coustan 2010, Mirghani D. 2017).

1.9 Cenni di terapia

Benefici del trattamento

L'identificazione delle donne affette da GDM è di estrema importanza per l'attuazione di provvedimenti atti a prevenire le complicanze sia materne che fetali. Sia lo studio ACHOIS (Crowther CA 2005) che Landon et al (Landon MB 2009) dimostrarono che il trattamento del GDM ha ridotto il rischio di eventi avversi quali la macrosomia, LGA, la distocia di spalla e l'ipertensione. In entrambi la terapia consisteva su interventi sullo stile di vita e/o avvio di terapia insulinica. Invece il rischio di mortalità perinatale, il ricovero presso la terapia intensiva neonatale ed i traumi non presentavano una riduzione statisticamente significativa (Falavigna M 2013).

Trattamenti nel periodo prenatale

La gestione delle donne con GDM durante il periodo prenatale dovrebbe consistere nella: terapia nutrizionale, gestione del peso, esercizio fisico, autocontrollo della glicemia (SMBG) ed infine nella terapia farmacologica se indicato. Le donne con GDM dovrebbero quindi essere seguite da personale specializzato in primis da un dietologo. L'obiettivo è quello di raggiungere un normale controllo glicemico senza però che si abbia chetosi o danni fetali, insieme ad un incremento ponderale adeguato, calcolato sulla base del BMI pre-gravidico (Kim C, 2010). Nel determinare un apporto dietetico appropriato l'ACOG raccomanda una riduzione dell'apporto calorico a circa 24 kcal/kg/die per le gravide con un peso > 120% del normale peso corporeo (ACOG, 2005). La **Tabella 8** mostra la richiesta calorica giornaliera e la sua distribuzione ai vari pasti della giornata (ACOG, 2005).

ACOG raccomandazioni per il fabbisogno calorico, la composizione e la distribuzione calorica nella giornata nelle gestanti affette da diabete		
Fabbisogno calorico	BMI nelle norma	30-35 Kcal/Kg/die
	< 90% del BMI nella norma	30-40 Kcal/Kg/die
	>120 del BMI nella norma	24 Kcal/Kg//die
Composizione calorica	CHOcomplessi, fibre	40%-50%
	Proteine	20%
	Grassi insaturi	30%-40%
Distribuzione calorica	Colazione	10%-20%
	Pranzo	20%-30%
	Cena	30%-40%
	Snacks	superiore al 30%

Tabella 8. *ACOG raccomandazioni per il fabbisogno calorico, la composizione e la distribuzione calorica nella giornata nelle gestanti affette da diabete*

Punto fondamentale dell'assistenza a queste pazienti è il monitoraggio dell'incremento ponderale in gravidanza, questo per valutare sia l'adeguatezza terapeutica che l'incremento ponderale massimo, raccomandato dalle linee guida.

Le linee guida americane dell'istituto di Medicina (IOM) hanno raccomandato un aumento ponderale prestabilito sulla base del BMI pre gravidico (IOM 1990).

Aumento di:

12,5-18 kg per le donne sottopeso (BMI <19,8 kg / m²)

11,5-16 kg per le donne normopeso (BMI 19,8-26,0 kg / m²)

7-11,5 kg per le donne in sovrappeso (BMI 26,0-29,0 kg / m²)

7 kg per le donne obese (BMI ≥ 29,0 kg / m²)

L'esercizio fisico è associato a una migliore sensibilità all'insulina che potrebbe migliorare sia la glicemia a digiuno che quella post-prandiale ed in alcuni casi evitare l'avvio della terapia insulinica per mantenere adeguati i valori glicemici in gravidanza. L'ADA raccomanda una attività fisica moderata per qualsiasi gestione terapeutica, se non sussistono controindicazioni ostetrico-ginecologico (Colberg SR, 2010). E' inoltre richiesto, quale atto terapeutico, l'automonitoraggio glicemico, in particolare della glicemia a digiuno al risveglio e quella post prandiale ad 1 ora. Tale metodica serve a determinare se, con le modifiche dello stile di vita (dieta ed attività fisica) si è raggiunto l'obiettivo glicemico o, se invece la gestante necessita di avvio di terapia farmacologica, ossia l'insulina.

La terapia insulinica è raccomandata nella gestione del controllo glicemico nelle gravide affette da GDM. La dose ed il regime utilizzati sono determinati in base alla gravità dell'iperglicemia. La maggior parte delle pazienti richiedono il controllo della glicemia prevalentemente a digiuno mediante una singola somministrazione giornaliera di insulina NPH solitamente iniziando con una dose di 0,2 unità/kg. Un numero minore di pazienti presentano invece, glicemie non adeguate nel post-prandiale che possono essere gestite mediante analoghi ad azione rapida somministrati poco prima del pasto. Se entrambe le glicemie, a digiuno e post-prandiali sono elevate, si imposta un regime costituito da insulina NPH due volte al giorno insieme all'analogo ad azione rapida appena prima dei pasti per mantenere l'euglicemia.

Le posologie insuliniche sono adeguate per raggiungere gli obiettivi glicemici e per evitare il rischio di ipoglicemia. Gli analoghi dell'insulina possono ridurre il rischio di ipoglicemia e garantire un profilo glicemico fisiologico rispetto all'insulina umana sia nelle donne con diabete preesistente (Tipo 1 o Tipo 2) o gestazionale (GDM). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza i principali rischi riguardano il potenziale attraversamento della barriera placentare, la stimolazione

mitogenica, la teratogenicità e l'embriotossicità. Analizzando le varie tipologie di insulina, la sospensione di protamina lispro (ILPS), ad azione intermedia ed a lunga durata hanno un profilo farmacologico stabile e prevedibile, sembrano produrre un ottimale controllo glicemico sia basale che postprandiale. L' ILPS non attraversa la barriera placentare ed è una buona opzione terapeutica. Il regime terapeutico ottimale in termini di equilibrio tra efficacia ed il rischio di ipoglicemia, è una somministrazione al giorno (Lapolla A, 2015).

Terapie orali

La revisione sistematica e le meta-analisi di diversi studi hanno valutato l'utilizzo delle terapie orali rispetto alle terapie insuliniche dimostrando che entrambe presentano una eguale sicurezza ed efficacia (Dhulkotia JS, 2010; Rowan JA, 2008). Tuttavia, la sicurezza a lungo termine non è stato ancora indagata.

La metformina ha dimostrato risultati simili all'insulina nel raggiungimento di un controllo soddisfacente della glicemia, senza differenze per le possibili complicanze perinatali (Rowan JA, 2008). Quando assunta in monoterapia la metformina è meno correlata al peso materno ma con un aumento di rischio di parto pretermine rispetto alla terapia insulinica. In uno studio clinico randomizzato, Niromanesh e altri (Niromanesh S, 2012) hanno dimostrato una significativa riduzione dell'incremento ponderale materno in gravidanza nelle donne trattate con metformina rispetto alle gestanti in terapia insulinica. Inoltre, vi era una minore incidenza di basso peso alla nascita nei bambini nati dalle donne in terapia con metformina rispetto a quelle in terapia insulinica, anche se la differenza non era significativa. In una meta-analisi composta da sei studi che coinvolgono 1420 donne affette da GDM, Su et al (Su DF, 2014) hanno dimostrato che la terapia con metformina non aumenta in modo significativo il tasso di comorbidità neonatali e materne mentre si associa ad una riduzione dell'incremento ponderale dell'ipoglicemia neonatale. Tuttavia era associato ad un aumentato rischio di nascita pretermine.

2. FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA

2.1 Modificazione della funzione tiroidea in gravidanza

La gravidanza rappresenta una condizione fisiologica in cui si verifica una combinazione di eventi che modificano l'economia tiroidea. In particolare, si instaurano cambiamenti significativi, ma reversibili nella funzionalità tiroidea. Si verifica un aumento di TBG (Thyroxine Binding Protein), indotto dagli estrogeni, che inizia nel I trimestre e si mantiene per tutta la gravidanza. Si ha un transitorio aumento, durante il I trimestre, di hCG (Gonadotropina Corionica Umana), che stimola il recettore per il TSH, accompagnato dalla riduzione dei livelli di TSH (Thyroid-stimulating hormone). Avviene inoltre un aumento del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei da parte della placenta (per incremento della desiodasi di tipo III).

Si riscontra anche un'augmentata escrezione urinaria di iodio, che può causare una ridotta sintesi di ormoni tiroidei in aree geografiche in cui l'apporto di iodio è appena sufficiente (< 50 µg/die). Vi sono modificazioni del sistema immunitario, che portano all'insorgenza, all'esacerbazione o al miglioramento di una sottostante patologia tiroidea autoimmune. In alcune donne, infine, si può verificare un aumento delle dimensioni della tiroide.

Ciascuno di questi eventi fisiologici che si verificano durante la gravidanza si rispecchiano nelle modificazioni dell'attività tiroidea, come mostrato in **Tabella 9** (tratta da Fantz C. R, 1999).

Tabella 9. Modificazioni della funzione tiroidea in gravidanza	
↑ Estrogeni	↑ TBG sierica
↑ TBG sierica	↑ richiesta di T ₄ e T ₃ ↑ T ₄ e T ₃ totale
↑ hCG in I trimestre	↓ TSH e ↑ free T ₄ (se hCG > 50.000 UI/L)
↑ desiodasi tipo III (per aumento di massa placentare)	↑ conversione di T ₄ in rT ₃ che esita in un' aumentata richiesta degli stessi ormoni
↑ richiesta di T ₄ e T ₃	↑ tireoglobulina e possibile ↑ volume tiroideo
↑ clearance di iodio	↑ richiesta dietetica di iodio ↓ produzione di ormoni tiroidei nelle aree con carenza di iodio

Durante la gravidanza, le affinità di legame rispettive delle tre proteine di legame rimangono pressoché invariate e i livelli circolanti sia dell'albumina sia della transtiretina restano stabili, tranne per una lieve loro tendenza alla riduzione nella fase tardiva della gravidanza, dovuta all'emodiluizione data dall'aumento del volume ematico (Skjöldebrand L., 1982).

Invece, quello che si verifica è un incremento, stimolato dagli estrogeni secreti dalla placenta (estradiolo, estriolo), della TBG già a partire dalle prime settimane di gestazione, con il raggiungimento di un plateau nel II trimestre (mantenuto per tutto il resto della gravidanza), con valori circa 2.5 volte maggiori rispetto a quelli pregestazionali (da 1.5 mg/dL a 3-4 mg/dL).

Al fine di mantenere una quota adeguata di ormoni tiroidei liberi ("free"), cioè non legati a proteine plasmatiche, l'aumento di TBG stimola un incremento nella produzione di T₄ e T₃ da parte della tiroide, i cui livelli totali aumentano significativamente nella prima metà della gravidanza, raggiungendo entrambi il loro plateau intorno alla 20° settimana di gestazione, mantenuto fino al termine. Questo si verifica grazie all'attivazione dell'asse tiroideo, dovuto al transitorio calo della quota di ormoni tiroidei liberi in seguito all'aumento di TBG, con incremento nella sintesi di TSH in grado di stimolare la produzione ormonale da parte della tiroide (Glinoe D, 1997).

Un altro meccanismo proposto per spiegare l'andamento della concentrazione totale degli ormoni tiroidei è rappresentato dalla produzione da parte della placenta dell'enzima desiodasi di tipo III, che, convertendo T_4 in rT_3 (la forma inattiva), determina un incremento della richiesta di T_4 e T_3 e quindi, in ultima analisi, un aumento della concentrazione di tali ormoni nel circolo ematico (Fantz C. R, 1999).

La variazione nella concentrazione della quota free degli ormoni tiroidei durante la gravidanza è stata a lungo discussa con, da una parte, studi che ne dimostravano il decremento (Kurtz A, 1979) e, dall'altra, alcuni autori che non riportavano cambiamenti nella concentrazione o ne individuavano un incremento (Malkasian G.D, 1970; Guillaume J, 1985). Tali discrepanze erano però dovute alle differenti tecniche usate per la misurazione della quota ormonale libera. Roti et al. (Roti E, 1991) hanno quindi confrontato dieci diverse metodiche disponibili in commercio per la misurazione della quota libera degli ormoni tiroidei. Quello che emerge da tale studio è la variabilità nella concentrazione di free T_4 e T_3 ottenuta con le differenti metodiche, ma, indipendentemente da ciò, le donne gravide nel I trimestre di gravidanza possono mostrare un lieve aumento di fT_4 (dovuto all'attività tireostimolante di hCG), mentre nel II e nel III trimestre, in media, i livelli di ormoni tiroidei liberi sono significativamente inferiori rispetto alle donne non gravide, pur rimanendo nel range dei valori normali che si osservano nelle donne non gravide (Fantz C.R., 1999). Studi longitudinali basati su metodiche affidabili e condotti su ampi numeri di donne gravide senza deficit di iodio hanno confermato che la quota di free T_4 e T_3 nelle donne gravide a termine è più bassa di circa il 25% rispetto alle donne non gravide. Tale andamento degli ormoni tiroidei free è stato definito da Glinoeur come "ipotiroidemia relativa" (Glinoeur D, 1997). In particolare, l'aumento dell'attività tireostimolante, dovuta anche alla presenza di hCG nel plasma materno, causa un aumento della secrezione ormonale tiroidea, soprattutto di T_4 , ma la frazione libera degli ormoni tiroidei si mantiene all'interno del range di riferimento usato per le donne non gravide poiché aumenta la proteina tiroxinolegante (TBG). Nella **Figura 4** (tratta da Glinoeur D, 1997) è mostrata la modificazione della funzione tiroidea in merito a TBG e la quota libera degli ormoni tiroidei.

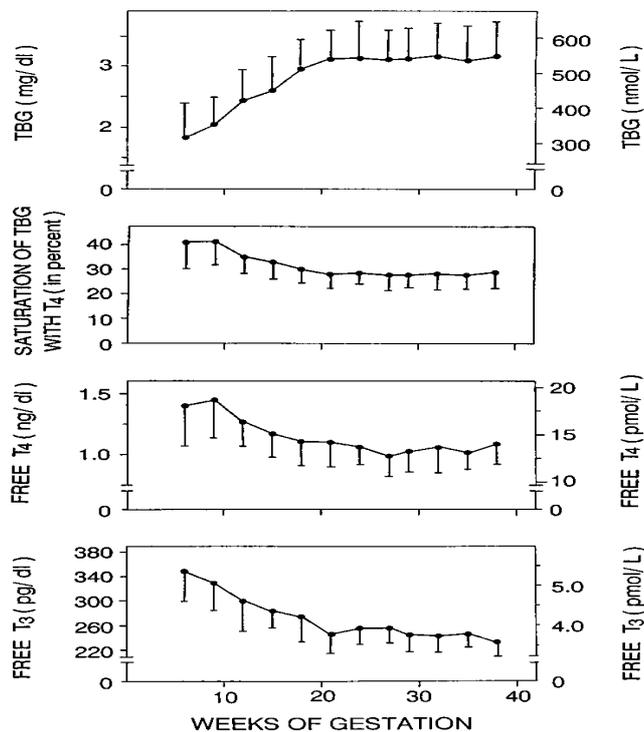


Figura 4. Modificazione della funzione tiroidea nelle donne gravide.

Sono riportati i dati raccolti da 606 gravidanze fisiologiche a Bruxelles che mostrano il progressivo aumento della concentrazione sierica di TBG durante la prima parte della gestazione, accompagnato da una riduzione progressiva dell'indice fT_4 (ossia il livello di saturazione di TBG da parte di T_4) e della concentrazione della quota *free* di T_4 e T_3 . Da notare che Bruxelles rappresenta un'area a modesto deficit di iodio, per cui il decremento di fT_4 e fT_3 nella seconda parte della gravidanza risulta essere più marcato.

In alcune donne si registrano valori aumentati di fT_4 associati a valori bassi di TSH, delineando così la cosiddetta tireotossicosi gestazionale transitoria non autoimmune. Questa condizione si osserva in donne senza sintomi di ipertiroidismo, in assenza di gozzo o di altre manifestazioni basedowiane e rappresenta il grado estremo dello spettro delle fisiologiche variazioni che si verificano in gravidanza. Essa è causata dall'aumentata produzione di hCG che, date le sue analogie strutturali con il TSH, attiva il recettore tireotropinico, delineando così un quadro di iperemesi gravidica, caratterizzato da nausea, vomito, calo ponderale, associati a disturbi elettrolitici. Tali alterazioni del profilo biochimico si esauriscono di solito a partire dalla 20° settimana di gestazione (Andreoli M, 2004).

Un altro ormone che gioca un ruolo importante in gravidanza è la gonadotropina corionica (hCG) che agisce anche sulla ghiandola tiroidea.

Nel I trimestre di gravidanza, momento durante il quale si raggiunge il picco di hCG si osserva un calo del TSH.

In particolare, questi due ormoni presentano un andamento speculare l'uno rispetto all'altro (infatti il nadir del basso livello di TSH è contrapposto al picco

dell'aumento della concentrazione di hCG). Comunque, il TSH rimane, nella maggior parte delle gravidanze, all'interno del range di normalità.

Entrambi questi ormoni appartengono alla famiglia degli ormoni glicoproteici, insieme all'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH), contengono una subunità α comune e una subunità β ormone-specifica. Dato che l'hCG e il TSH condividono l'85% di sequenza omologa nei primi 114 aminoacidi e contengono 12 residui di cisteina in posizioni altamente conservate, la struttura terziaria risulta essere molto simile tra le due molecole, per cui l'hCG è in grado di attivare i recettori per il TSH espressi sulle cellule follicolari tiroidee ed esercitare quindi un'azione stimolatoria (effetto tireotropo dell'hCG), favorendo la produzione degli ormoni tiroidei, con conseguente abbassamento del TSH per attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Inoltre, si osserva, sempre nella prima parte della gravidanza, una correlazione lineare tra i livelli di hCG e la concentrazione di fT_4 .

In particolare, Glinoe (Glinoe D, 1997) ha stimato che un incremento di 10.000 UI/L di hCG circolante corrisponde ad un incremento medio di fT_4 di 0.6 pmol/L (0.1 ng/dL) e, a sua volta, di riduzione di 0.1 mUI/L di TSH. Da tali dati, egli ha calcolato che si osserverà un incremento di fT_4 durante il I trimestre di gravidanza solo quando le concentrazioni di hCG risultano essere superiori a 50.000-75.000 UI/L e mantenute tali per almeno una settimana. Comunque, nella maggior parte delle gravidanze, i livelli sierici di fT_4 e TSH, pur subendo variazioni, rimangono entro il range di normalità.

- Andamento del TSH

Il TSH, come detto precedentemente, durante il I trimestre della gravidanza tende a ridursi, mostrando un andamento speculare rispetto ad hCG. Invece, nel II e nel III trimestre il suo valore si avvicina a quello delle donne non gravide, ma, in caso di deficit dietetico di iodio, il TSH va incontro ad un incremento significativo (Glinoe D, 1977).

Dato tale andamento della concentrazione dell'ormone ipofisario nel corso della gravidanza, gli intervalli di riferimento del TSH nelle donne gravide differiscono rispetto a quelli della popolazione generale e variano nei diversi trimestri.

Tabella 10. Intervalli di riferimento per il TSH suggeriti dalle principali linee guida internazionali

LINEE GUIDA	TRIMESTRE	Intervallo di riferimento di TSH
<i>Endocrine Society (2012) (De Groot L.,2012)</i>	I trimestre	TSH < 2,5 mU/L
	II trimestre	TSH < 3 mU/L
	III trimestre	TSH < 3 mU/L
<i>European Thyroid Association, ETA (2014) (Lazarus J, 2014)</i>	I trimestre	TSH < 2,5 mU/L
	II trimestre	TSH < 3 mU/L
	III trimestre	TSH < 3,5 mU/L
<i>American Thyroid Association, ATA (2017) (ATA, 2017)</i>	I trimestre	TSH < 4 mU/L (si deve ridurre il limite inferiore dell'intervallo di riferimento di 0.4 mU/L e il limite superiore di 0.5 mU/L, che corrisponde a un intervallo di riferimento di circa 0.1 - 4 mU/L)
	II trimestre	Si torna gradualmente all'intervallo di riferimento usato normalmente al di fuori della gravidanza
	III trimestre	

Inoltre, vari studi mostrano come il limite superiore del range di normalità del TSH si riduce con una variabilità differente nelle diverse popolazioni ed etnie, tant'è che fino al 18% dei casi di disfunzione tiroidea non vengono identificati qualora non siano utilizzati gli intervalli di riferimento del TSH etnia-specifici (Korevaar T. I. M., 2013). Questo evidenzia come i range di riferimento andrebbero definiti da ciascun laboratorio sulla base della propria popolazione di riferimento.

Qualora non siano disponibili gli intervalli di riferimento popolazione-specifici, le principali linee guida internazionali (riportate in Tabella 10) suggeriscono quale debba essere considerato come limite superiore di TSH nei differenti trimestri di gravidanza.

La **Figura 5** (tratta da Burrow G.N., et al. Maternal and fetal thyroid function, N. Engl. J. Med., vol. 331, ott. 1994) riassume l'andamento degli ormoni dell'asse ipofisi-tiroide durante la gravidanza.

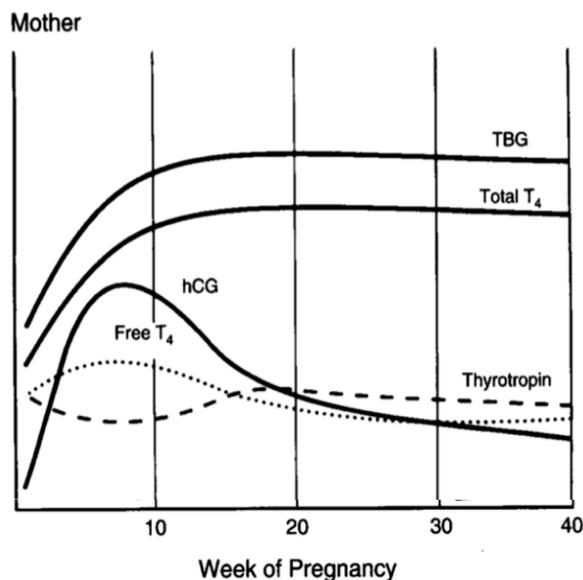


Figura 5. Andamento delle componenti dell'asse tiroide-ipofisi nel corso della gravidanza.

Il livello di T₄ totale è correlato con il progressivo aumento fisiologico di TBG, conseguendo un plateau alla 20^a settimana. Nel I trimestre fT₄ può aumentare, pur rimanendo nel range, in seguito allo stimolo dato da hCG. Il TSH (o tireotropina) tende a ridursi nel I trimestre, mentre nel II e nel III trimestre il suo valore si avvicina a quello delle donne non gravide.

- Aumento dell'escrezione renale di iodio

Fisiologicamente, lo ioduro derivante dalla dieta e dal catabolismo periferico degli ormoni tiroidei costituisce un pool extra-tiroideo di iodio inorganico. Tale serbatoio è in un equilibrio dinamico regolato da due organi: la tiroide e i reni.

Nei soggetti con un apporto dietetico adeguato di iodio pari a 150 µg/die, la clearance tiroidea di ioduro è circa 10-25 ml/min (in media 17 ml/min) e la clearance renale di ioduro è di circa 30 ml/min, risultando principalmente dalla filtrazione glomerulare, senza evidenza di secrezione tubulare o di trasporto attivo. In gravidanza, già dalle prime settimane e per tutta la durata della gestazione, la clearance renale di iodio aumenta significativamente a causa dell'incremento della filtrazione glomerulare. Tale perdita renale di ioduro determina una riduzione dei livelli circolanti di iodio inorganico con conseguente aumento compensatorio della clearance tiroidea dello ioduro (che raggiunge i 60 ml/min) ed è accompagnata da un incremento assoluto della quota di ioduro che viene captato dalla ghiandola.

Inoltre, si deve ricordare che nelle fasi finali della gravidanza, parte dello ioduro disponibile passa dal circolo materno all'unità feto-placentare, infatti, già a partire da circa metà del periodo gestazionale, la tiroide fetale inizia a produrre gli ormoni tiroidei, che sono indispensabili per un adeguato sviluppo del feto. Questo meccanismo fa sì che, in caso di deprivazione di iodio, questa tenda a peggiorare soprattutto nelle fasi finali della gravidanza.

Comunque, nelle aree del mondo in cui l'intake di iodio risulta essere sufficiente, la sua perdita con le urine non è clinicamente rilevante. Invece, nelle zone in cui è presente un deficit di introito iodico, vi è il rischio che, durante la gravidanza, tale carenza porti a un quadro di ipotiroidismo. Per questo, secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) in gravidanza il fabbisogno di iodio dovrebbe aumentare dai canonici 150 µg/die a 250 µg/die (WHO e UNICEF, 2007). Nella **Figura 6** (Zimmermann M B, 2018) è riportato l'apporto di iodio nel mondo, nelle donne gravide, basato sull'escrezione urinaria media di ioduro (mUIC). L'Italia rappresenta una zona con intake di iodio inadeguato.

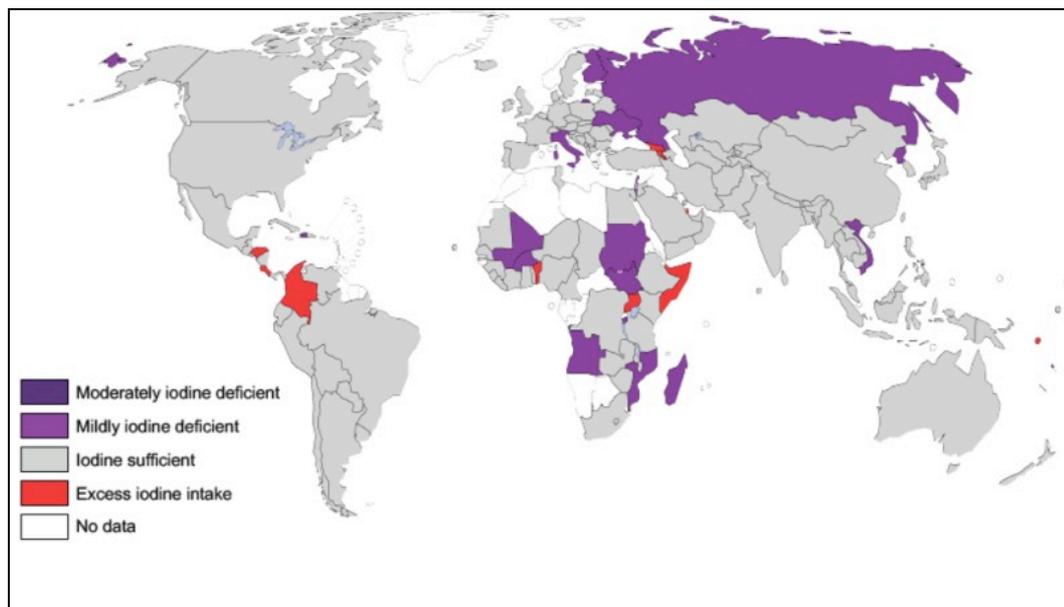


Figura 6. Mostra i paesi classificati in base all'apporto di iodio nel 2017 in base al grado di importanza per la salute pubblica basato sull'UIC mediano. L'apporto di iodio è inadeguato in 19 paesi, adeguato a 110 e eccessivo a 10. Non ci sono dati UIC aggiornati disponibili per 55 paesi.

(tratto da Zimmermann M B, Creswell J Eastman. The Iodine Deficiency Disorders. www.endotext.org. Feb, 6 2018)

- Aumento della tireoglobulina

La tireoglobulina (Tg), molecola che costituisce in parte la sostanza colloide che si trova nel lume dei follicoli tiroidei, durante la gravidanza spesso aumenta, andando così a riflettere l'incremento dell'attività svolta dalla ghiandola stessa. Infatti, i livelli sierici di tireoglobulina, sono degli indicatori sensibili, sebbene non specifici, dell'attività e/o della stimolazione della tiroide.

Tale variazione della concentrazione della tireoglobulina è visibile già dal I trimestre di gravidanza, ma risulta essere più pronunciata nelle fasi tardive.

Sebbene in passato, l'aumento della tireoglobulina fosse considerato come un risultato del transitorio stimolo che l'incremento dell'hCG determina sulla tiroide, questa ipotesi non collimava col fatto che l'incremento della tireoglobulina si verifica in modo più marcato verso la fine della gravidanza, mentre il picco di hCG viene raggiunto nel I trimestre. Ad oggi, quindi, la modificazione dei livelli di tireoglobulina che si verifica durante la gravidanza è messa in correlazione con il

lieve aumento del TSH (che comunque tende a rimanere all'interno del range di normalità) e il possibile aumento del volume della tiroide, che talvolta si verifica nelle donne gravide.

2.2 Distiroidismi in gravidanza

2.2.1 Ipertiroidismo in gravidanza

L'ipertiroidismo si presenta complessivamente nello 0,2% delle gravidanze (Glinoe D, 1997) e, nella maggior parte dei casi (circa il 90%), è rappresentata dal morbo di Graves-Basedow, mentre nei casi restanti l'eziologia è riconducibile all'adenoma tossico, al gozzo multinodulare, alla tiroidite acuta o ad un'eccessiva produzione di hCG, come si verifica tipicamente nella mola vescicolare e nella gravidanza gemellare.

Le fisiologiche manifestazioni della gravidanza, come l'aumento della frequenza respiratoria, l'iperidrosi, l'intolleranza al caldo, le palpitazioni, la tachicardia, l'ansia e l'instabilità emotiva, possono simulare una condizione ipertiroidea.

Per questo il dosaggio del TSH, associato ad una corretta anamnesi (storia familiare o personale di ipertiroidismo) ed un adeguato esame obiettivo (con la ricerca, ad esempio, delle manifestazioni tipiche del morbo di Basedow, come l'oftalmopatia e il mixedema pretibiale), dirimerà il quesito diagnostico in quanto, in caso di ipertiroidismo primitivo, si osserveranno una soppressione tireotropinica con corrispettivo inverso aumento delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (fT₃ e fT₄). A questo l'aggiunta del dosaggio degli anticorpi anti-recettore per il TSH (TRAb) consentirà di identificare l'eventuale eziologia autoimmune (Glinoe D, 1997; Andreoli M, 2004).

Quando si parla di ipertiroidismo gravidico, soprattutto nella prima metà della gravidanza, è necessario distinguerlo dalla tireotossicosi transiente gestazionale (GTT). Questa è una forma transitoria benigna che interessa dal 1 al 5% delle donne gravide ed è causata alla somiglianza strutturale tra TSH e HCG, la quale stimola direttamente il recettore del TSH, determinando un'aumentata produzione di ormoni tiroidei.

La forma severa di GTT è l' iperemesi gravidica caratterizzata da nausea, vomito, perdita di peso >5 kg , disidratazione e chetonuria. Il decorso clinico è strettamente correlato con i livelli di HCG per cui la sintomatologia si risolve spontaneamente intorno alla 14-20 settimana di gestazione.

Questa condizione condivide con le forme di ipertiroidismo la presenza di tachicardia, ansia, tremori e intolleranza al caldo.

Al contrario, è tipico delle forme di ipertiroidismo ma non di GTT, la positività agli anticorpi TRAb e la presenza di oftalmopatia, gozzo, mixedema pretibiale ed anamnesi personale e/o familiare per tireopatie autoimmuni. (Nguyen C T, 2018; Erik K, 2017) Inoltre, condizioni associate alla secrezione di elevate quantità di HCG come la mola idatiforme, il coriocarcinoma e la gravidanza multipla siano caratterizzate da una presentazione clinica tipica di ipertiroidismo.

Diversi studi hanno evidenziato come un quadro di ipertiroidismo non trattato sia correlato a numerosi outcome negativi sia materni che fetali.

Qualora l'ipertiroidismo non venga diagnosticato e prontamente trattato, sia la madre sia il feto sono esposti ad una serie di complicanze.

a) Tra le complicanze materne vi sono:

- l'ipertensione gravidica e la pre-eclampsia;
- il distacco di placenta;
- l'aborto spontaneo;
- il parto prematuro;
- lo scompenso cardiaco;
- la tireotossicosi, la complicanza materna più temuta, ossia una condizione clinica caratterizzata da ipertermia, grave tachicardia (che può portare ad aritmie e scompenso cardiaco), confusione mentale, nausea, vomito e dolori addominali diffusi.

b) Per quanto riguarda invece il feto/neonato, da una parte si devono considerare gli effetti degli anticorpi tireostimolanti materni e dall'altra l'azione dei farmaci antitiroidei assunti dalla madre, con conseguente instaurarsi di un quadro fetale complesso che può esitare sia nella tireotossicosi sia nell'ipotiroidismo, in relazione a quale delle due trasmissioni placentari detiene la temporanea prevalenza.

In particolare, tra le complicanze fetali/neonatali vi sono:

- il ritardo di crescita (IUGR);
- la prematurità;
- la morte neonatale;
- la nascita di feto morto;
- le malformazioni congenite;
- l'ipertiroidismo fetale e neonatale.

È quindi importante, durante la gravidanza, monitorare il benessere del feto, con particolare attenzione alla frequenza cardiaca, alla crescita ponderale e al volume tiroideo, così da poter assicurare una corretta e tempestiva assistenza terapeutica.

I farmaci più utilizzati per trattare tale condizione sono il Propiltiouracile e il Metimazolo, prescritti al minimo dosaggio efficace. Talvolta risulta essere inoltre necessario introdurre, sempre al dosaggio minimo efficace, i Beta-bloccanti (Mestman JH, 2004; Lowell E, 2004; Laurberg P, 2009).

Infine, esiste una condizione definita ipertiroidismo subclinico, in cui la paziente mostra livelli di TSH bassi o non rilevabili, ma con normale concentrazione degli ormoni tiroidei (fT₃ e fT₄). Tale stato non sembra essere associato a complicanze materno-fetali in gravidanza.

Per quanto riguarda invece la condizione di ipertiroidismo subclinico, definito come TSH basso o non rilevabile con normale concentrazione di fT₃ e fT₄, questa sembra non essere associata a complicanze materno-fetali durante il decorso della gravidanza (Casey Brian M, 2006).

2.2.2 Ipotiroidismo in gravidanza

Durante la gravidanza la paziente può presentare un quadro di ipotiroidismo franco costituito dalla presenza di livelli di TSH > 4.0 mU/L e fT_4 al di sotto dei limiti di normalità (Linee guida ATA 2017), con una prevalenza in gravidanza che varia da 0,3% a 0,7% (Chiovato L, 2005);

Tra le cause di tale distiroidismo, la più frequente è rappresentata dalla tiroidite autoimmune (tiroidite di Hashimoto), ma si annoverano anche le forme iatrogene (post-chirurgiche, in seguito a radioterapia o a somministrazione di farmaci anti-tiroidei) e quelle, più rare, di origine ipofisaria o ipotalamica.

Dal punto di vista clinico, alcuni sintomi tipici dell' ipotiroidismo possono venire mascherati e non riconosciuti in quanto in comune con la sintomatologia associata allo stato gravidico, come ad esempio astenia, difficoltà di concentrazione, caduta dei capelli. In questo caso l' anamnesi familiare e personale, compresa la familiarità per tireopatie autoimmuni o per l'ipotiroidismo, la storia personale di patologie autoimmuni (in primis il DM di tipo 1), tireopatia o positività ad anticorpi anti-tiroide possono indirizzare verso il sospetto di una patologia tiroidea (Erik K, 2017).

L'ipotiroidismo franco non trattato si associa ad una serie di complicanze:

- l'ipertensione gravidica (con o senza pre-eclampsia);
- il distacco di placenta;
- il basso peso alla nascita;
- la nascita di feto morto;
- le malformazioni congenite;
- l'emorragia post-partum;

Inoltre la condizione di ipotiroidismo materno, soprattutto nelle prime settimane di gestazione dove il prodotto del concepimento dipende totalmente dalla produzione di ormoni tiroidei materni, è strettamente associata con l' alterata embriogenesi del sistema nervoso centrale. L'alterato neurosviluppo nel nascituro può determinare un aumentato rischio di sviluppare patologie neurocognitive nel corso della vita, come ASD (Disordini dello Spettro Autistico), ADHD (sindrome da deficit di attenzione ed iperattività) e malattie psichiatriche (disturbi affettivi, schizofrenia e disturbo d'ansia) (Anderson S.L., 2015). Vi sono diversi studi che hanno

cercato di analizzare le possibili complicanze neuro cognitive dei bambini nati da queste madri. Il "The Generation R Study" condotto da Henrichs Jens et al (Henrichs Jens, 2010) ha valutato l'associazione tra ipotiroidismo materno e valori di TSH e fT4 nelle fasi precoci della gravidanza rispetto al ridotto sviluppo cognitivo nella prole, nel periodo della prima infanzia. Questo studio è stato condotto su una coorte basata sulla popolazione nei Paesi Bassi. Sono stati inclusi 3659 bambini e le loro madri. I risultati hanno mostrato che il TSH materno non era correlato ai risultati cognitivi ma, un aumento di fT4 materno prediceva un minor rischio di ritardo nell'espressione del linguaggio a soli 30 mesi. Tuttavia, l'ipotiroidismo materno sia lieve che grave era associata ad un più alto rischio di ritardo del linguaggio espressivo attraverso tutte le età [odds ratio (OR) 1,44, intervallo di confidenza al 95% (CI) 1,09-1,91; P 0.010 and OR 1,80; IC 95% 1,24-2,61; P 0,002, rispettivamente].

Molti autori si sono concentrati anche sull'inadeguato introito di iodio in gravidanza correlato agli outcome neurocognitivi nella prole. Ad esempio lo studio di Sarah C Bath ha valutato l'associazione tra lo stato di iodio materno ed il QI infantile all'età di 8 anni e la capacità di lettura all'età di 9 anni. Dopo gli aggiustamenti per i fattori confondenti, i bambini di donne con un rapporto iodio-creatinina inferiore a 150 µg/g avevano più probabilità di presentare punteggi nel quartile più basso per IQ verbale, precisione e comprensione della lettura rispetto alle madri con un rapporto di iodio/creatinina maggiore di 150 µg/g (Bath Sarah C, 2013).

Vermiglio et al hanno valutato il deficit di attenzione e di iperattività (ADHD) diagnosticato nella prole di donne provenienti da una zona di iodio-carenza moderata che successivamente sviluppavano ipotiroidismo nella fase precoce della gravidanza. Una prevalenza simile di ADHA era stata riscontrata solo nei bambini con resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei. Questo potrebbe suggerire un meccanismo patogenetico comune costituito da una ridotta sensibilità dei recettori nucleari all'ormone tiroideo (resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei) o ridotta disponibilità di T3 intracellulare per il legame del recettore nucleare. Quest'ultima potrebbe essere una conseguenza dell'ipotiroidismo materno (dovuta a carenza di iodio), risultante da una critica riduzione della fonte del T3 intracellulare disponibile per il cervello fetale in via di sviluppo (Vermiglio F, 2004).

Secondo le linee guida ATA 2017 (ATA, 2017) (come mostrato in **Figura 7**), la terapia sostitutiva con Levotiroxina, che deve essere assunta quotidianamente dalla paziente ed è associata ad un controllo periodico della funzionalità tiroidea:

- È sempre raccomandata se TSH > 10.0 mU/L;
- È raccomandata nelle pazienti con AbTPO positivi e TSH > 4.0 mU/L;
- Può essere presa in considerazione nelle pazienti con AbTPO positivi e TSH tra 2.5 e 4.0 mU/L;
- Può essere presa in considerazione nelle pazienti con AbTPO negativi e TSH tra 4.0 e 10.0 mU/L;
- Non è raccomandata nelle pazienti con AbTPO negativi e TSH < 4.0 mU/L

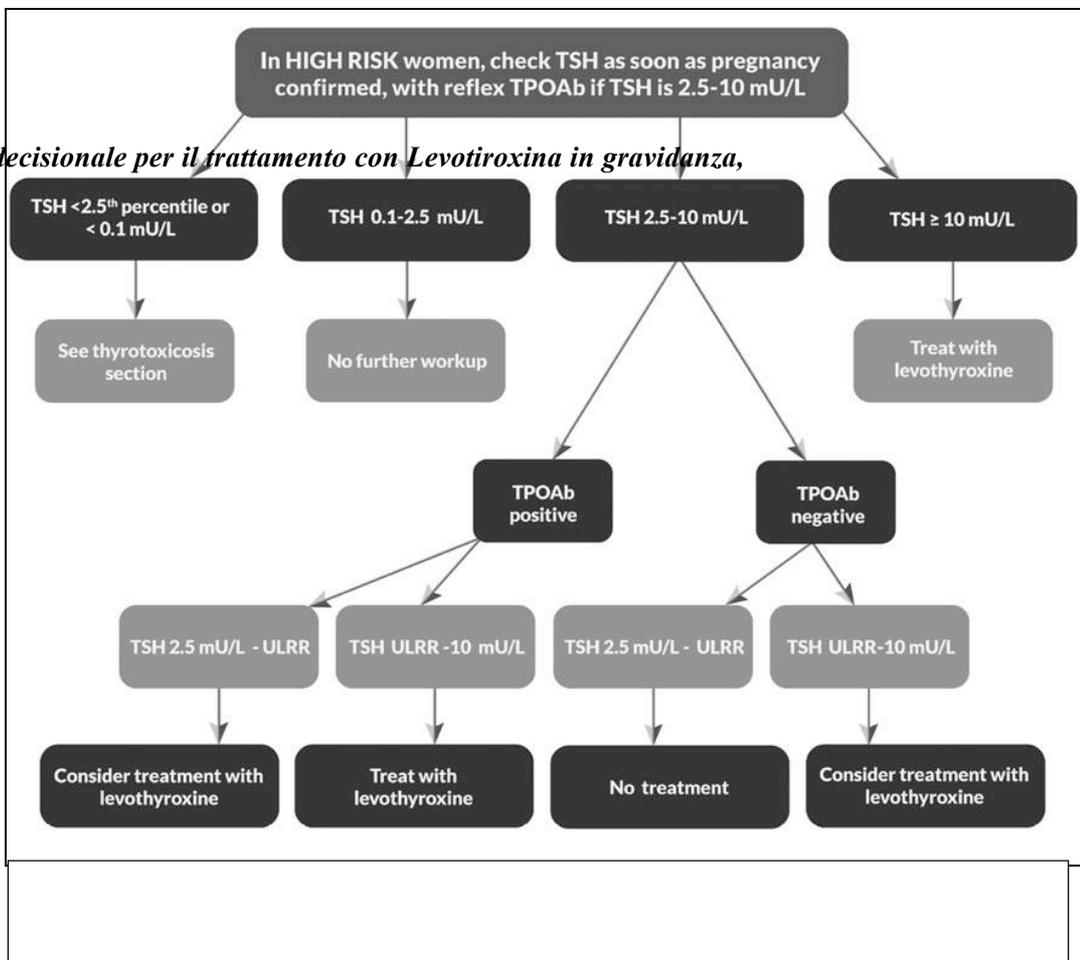


Figura 7. Flow-chart decisionale per il trattamento con Levotiroxina in gravidanza, linee guida ATA 2017

2.2.3 Ipotiroidismo subclinico in gravidanza

Ipotiroidismo subclinico: condizione in cui si verifica un aumento dei livelli di TSH, ma con normale concentrazione degli ormoni tiroidei e presenta una prevalenza di circa il 2-3% a seconda della popolazione considerata e dei cut-off utilizzati per definire tale condizione (Chiovato L, 2005).

La condizione di ipotiroidismo subclinico è associata positivamente con numerosi outcome negativi sul fronte materno-fetale. Ad esempio, numerosi studi (Benhadi N, 2009; Ashoor G, 2010) hanno dimostrato che il rischio di aborto precoce è aumentato nelle pazienti con ipotiroidismo subclinico. In particolare lo studio di Negro (Negro R, 2010) ha evidenziato come pazienti con TSH compreso tra 2,5-5 mU/L abbiano un rischio raddoppiato rispetto a pazienti con TSH <2,5 mU/L (6.1% vs 3.6%). Inoltre, se alle condizioni di ipotiroidismo si associa anche la positività agli anticorpi anti-TPO, il rischio di aborto precoce aumenta ulteriormente. Lo studio ha riportato anche che il trattamento ormonale sostitutivo nelle pazienti con TSH >2,5 mU/L e anti-TPO positive è correlato a una riduzione di aborti spontanei rispetto al gruppo di controllo. Per quanto riguarda la relazione fra ipotiroidismo subclinico e parto pre-termine la letteratura riporta risultati contrastanti. Infatti, secondo lo studio di Casey (Casey BM, 2007) le pazienti con ipotiroidismo subclinico hanno un rischio di parto pre-termine a 34 settimane del 4% vs il rischio della popolazione generale che si aggira intorno al 2,5%, sebbene i meccanismi alla base non siano ancora noti. In contrasto con questi risultati lo studio di Goldman (Cleary-Goldman, 2014) sostiene invece come l'ipotiroidismo subclinico non sia un fattore di rischio di parto pre-termine. Un recente studio (Tim I. M. Korevaar, 2013) ha cercato di chiarire questi risultati contrastanti ed ha evidenziato come condizioni di TSH compreso fra 2,5 e 4 mU/L non siano associate ad un' aumentata incidenza di parto pretermine, cosa che invece accade se il TSH è >4 mU/L. Sorprendentemente, però, questa associazione non persisterebbe dopo l'esclusione delle pazienti anti-TPO positive, a dimostrazione di come anche in questo caso gli anticorpi antitiroidei abbiano un ruolo, non ancora chiarito, nella patogenesi di tale complicanza. Sulla base di questi aspetti le nuove linee guida ATA (ATA, 2017) raccomandano la terapia ormonale sostitutiva in pazienti con

anti-TPO positivi e con TSH maggiore rispetto ai limiti superiori definiti dagli intervalli di riferimento trimestre-specifici. Per quanto concerne invece l'incidenza di pre-eclampsia, disordini ipertensivi, basso peso alla nascita, macrosomia e mortalità perinatale non è stata individuata alcuna associazione con l'ipotiroidismo subclinico (Mannisto T, 2010; Mannisto T, 2009; Cleary-Goldman, 2014).

Infine, esiste una condizione definita ipotiroidismo isolata (generalmente riscontrata nel II o nel III trimestre), caratterizzata da concentrazioni di fT_4 al di sotto del 5-10° percentile per range di laboratorio, con TSH materno normale per trimestre di gestazione. Tale stato, a differenza dei precedenti, non è associato alle complicanze maggiori della gravidanza, per cui le Linee Guida ATA 2017 (ATA, 2017) non ne raccomandano il trattamento, eccetto per la supplementazione iodica in caso di carenza.

2.3 Intervalli di riferimento degli indici di funzione tiroidea in gravidanza

2.3.1 Intervalli di riferimento per il TSH

Gli intervalli di riferimento sia dell' fT_4 e dell' fT_3 sia del TSH sono differenti rispetto a quelli utilizzati nelle donne non gravide e cambiano nel corso della gravidanza.

Per quanto riguarda il valore di TSH, questo risulta essere fisiologicamente ridotto durante tutto l'arco della gravidanza ed è strettamente correlato al trimestre di gestazione; di conseguenza il cut-off superiore risulterà essere inferiore rispetto alla popolazione generale. Quando possibile, le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di intervalli di riferimento trimestre-specifici definiti sulla base della metodica utilizzata per il dosaggio degli ormoni e della popolazione oggetto di studio (ATA, 2017). Numerosi studi infatti evidenziano notevoli intervallabilità tra un'etnia e l'altra per quanto riguarda gli intervalli di riferimento sia nel primo (Roberts, S. L., 2011) che nel secondo trimestre (La'ulu S.L., 2007) e in aggiunta uno studio europeo condotto da Korevaar (Korevaar, 2013) ha mostrato come il mancato adeguamento etnia-specifico degli intervalli di riferimento del TSH porti a non individuare fino al 18% di disfunzioni tiroidee. Tuttavia, nella pratica clinica,

raramente sono disponibili intervalli di riferimento del TSH relativi alla popolazione di appartenenza e si utilizzano quasi sempre come range di riferimento quelli provenienti dalla letteratura scientifica. Questi fanno riferimento ad una popolazione con adeguato apporto iodico, senza patologie tiroidee conosciute e negative per TPOAb e risultano esser in continua evoluzione. Infatti, le precedenti linee guida americane ATA (American Thyroid Association) del 2011 (Stagnaro-Green A., 2011) e le linee guida europee proposte dall' ETA (European Thyroid Association) indicavano come limite TSH $< 2,5$ mU/L nel primo trimestre e $< 3,0$ mU/L nel secondo e nel terzo trimestre; con un eventuale incremento del limite superiore a $3,5$ mU/L nel terzo trimestre per quanto riguarda le linee guida europee. Successivi studi sulla popolazione indiana (Marwaha RK, 2008) e cinese (Yan YQ, 2011) hanno rilevato come la riduzione del TSH sia in realtà più modesta e i cut-off in uso determinino un' eccessivo numero di diagnosi di ipotiroidismo con un conseguente trattamento delle pazienti con terapia ormonale sostitutiva non necessaria. In particolare, lo studio di Li et al. (Li C, 2014) ha evidenziato come la popolazione cinese presenti $0,12-5,08$ mU/L come intervallo di riferimento del primo trimestre: di conseguenza, utilizzando il valore suggerito di $0,1-2,5$ mU/L come intervallo di riferimento, circa il 28% delle pazienti gravide in Cina soffrirebbe di ipotiroidismo, contro il 4% quando si usa un etnicamente intervallo di riferimento specifico. Per questo le nuove linee guida americane pubblicate nel 2017, in assenza di intervalli di riferimento popolazione-specifici, hanno aumentato il limite superiore del TSH a $< 4,0$ mU/L nel primo trimestre con un graduale ritorno nel secondo e terzo trimestre a valori non gravidici. In linea con questo, un altro studio cinese, pubblicato nel settembre 2018, ha evidenziato come in gravide anti-TPO negative, il TSH compreso fra $2,5-4,0$ mU/L nel primo trimestre non sia associato ad alcun outcome avverso (Ping Li, 2018). Un discorso analogo può esser fatto per quanto riguarda il limite inferiore di riferimento del TSH. Infatti nel primo trimestre di gravidanza in una piccola percentuale di donne, circa il 5%, il TSH può esser non rilevato ($< 0,01$ mU/L) e non esser associato a patologia tiroidea; comunque con il progredire della gravidanza si assiste ad un lieve aumento dell' ormone, risultando così nuovamente rilevabile. Sulla base di questi risultati,

le linee guida suggeriscono come nel primo trimestre il TSH possa esser ridotto di circa 0.4 mU/L (ATA, 2017).

2.3.2 Intervalli di riferimento per fT4 ed fT3

Durante la gravidanza, nonostante vi sia un aumento dell'attività tiroidea, è stata osservata una diminuzione dei valori sierici di fT3 ed fT4 determinata dall'aumentata sintesi della TBG estrogeno-dipendente, che riduce la quota di ormone libero circolante (Moleti Mariacarla, 2014).

Inoltre, l'aumentata sintesi della TBG e la ridotta sintesi dell'albumina sono responsabili dell'ampia variabilità del dosaggio degli ormoni tiroidei in base alla metodica di dosaggio. Infatti molte delle metodiche di dosaggio utilizzate non sembrano esser adeguate a valutare il reale stato tiroideo nella donna gravida e nel feto (Roti E, 1991): per questo motivo, gli esperti attualmente consigliano di indicare gli intervalli di riferimento specifici di fT3 ed fT4 in base alla metodica di dosaggio utilizzata, evidenziando come il gold-standard sia la cromografia liquida con spettroscopia di massa (Erik K, 2017; Kahric-Janicic N, 2007).

Per ovviare a tale intervaiabilità tra un laboratorio sulla base del metodo di dosaggio adoperato, è stata proposto di esprimere i valori di TSH e fT4 in “multipli di mediane” (MoM).

I MoM sono calcolati dividendo ogni singolo valore per la mediana della popolazione di appartenenza, in maniera tale da ottenere un valore standardizzato per la mediana della metodica di riferimento: in questo modo si ottiene un intervallo di riferimento più omogeneo. L'applicazione di questa metodica potrebbe esser particolarmente vantaggiosa ed utile per il dosaggio dell'fT4, molto più variabile in base alla metodica di dosaggio rispetto al TSH (Bestwick J. P, 2013). In aggiunta, diversi studi hanno evidenziato come il BMI della paziente possa essere un fattore in grado di influenzare i valori di TSH, fT3 ed fT4, in quanto all'aumentare del BMI aumentano anche gli ormoni tiroidei e il TSH. Ad esempio uno studio del 2011 condotto da Mannisto (Männistö T, 2011) ha evidenziato come il limite superiore del range di riferimento per il TSH sia rispettivamente a 2,86 mU/L nelle pazienti con BMI <20 Kg/m² e 3,50 mU/L nelle donne con BMI >30 Kg/m². Ana-

logamente i valori di fT4 subiscono variazioni: il limite inferiore del range di normalità è risultato pari rispettivamente a 11,6 pmol/L e 12,3 pmol/L nei due medesimi gruppi di donne. Sulla base di questi dati, le linee ATA suggeriscono lo screening della funzione tiroidea nelle donne obese. Al contrario, il fumo di sigaretta sembra non influenzare i valori di TSH, fT3 ed fT4.

2.3.4 Positività per gli anticorpi anti-tireoperossidasi materni

La prevalenza di positività per anti-TPO di pazienti gravide non selezionate è circa del 17% e varia in base all'etnia considerata. Ad esempio uno studio condotto negli USA mostra come la prevalenza sia maggiore nella popolazione caucasica e asiatica e minore nella popolazione afro-americana (La'ulu, 2007).

Considerati i cambiamenti parafisiologici che deve affrontare la ghiandola tiroidea nel corso della gestazione, risulta ragionevole presupporre che nelle donne con autoimmunità tiroidea la capacità di aumentare la produzione tiroidea possa essere compromessa e questo determinerebbe lo sviluppo di una condizione di ipotiroidismo.

Ciò è supportato dallo studio prospettico di Glinoe (Glinoe D, 1994) che ha mostrato come il 20% delle pazienti positive per autoimmunità tiroidea ed eutiroidee in condizioni pre-gravidiche, nel corso della gestazione, sviluppino una condizione di ipotiroidismo con TSH >4 mU/L. In linea con questi risultati, lo studio di Negro (Negro R, 2006) ha messo in luce come i livelli di TSH al progredire della gravidanza aumentino da una media di 1,7mU/L alla 12^o settimana a 3,5 mU/L al termine della gestazione. In aggiunta, gli anticorpi anti-TPO sono in grado di attraversare la placenta, ma non si correlano ad alcuna disfunzione tiroidea fetale. Pertanto, le linee guida ATA raccomandano per le pazienti con nota autoimmunità positiva la misurazione mensile del TSH per tutto il corso della gestazione (Erik K, 2017).

2.3.5 Criteri per la valutazione della funzione tiroidea in gravidanza (linee guida ATA 2017)

Le Linee Guida ATA 2017 (ATA, 2017) indicano che dovrebbe essere dosato il TSH a inizio della gravidanza in tutte le donne che presentano almeno una delle seguenti condizioni di rischio:

- Storia di ipotiroidismo/ipertiroidismo o presenza di segni/sintomi di disfunzione tiroidea;
- Positività nota agli anticorpi anti-tiroidei o presenza di gozzo;
- Esposizione pregressa a radiazioni ionizzanti a testa o collo o precedente chirurgia tiroidea;
- Età > 30 anni;
- Diabete mellito di tipo 1 o presenza di altri disordini autoimmuni;
- Anamnesi positiva per aborto spontaneo, parto pretermine o infertilità;
- Storia familiare di malattie tiroidee autoimmuni o di disfunzione tiroidea;
- Obesità grave ($BMI \geq 40 \text{ Kg/m}^2$);
- Uso di Amiodarone o Litio o recente somministrazione di mezzo di contrasto iodato;
- Residenza in area di iodo-carenza moderata o grave.

3. ORMONI TIROIDEI E SVILUPPO FETALE

3.1 Biodisponibilità degli ormoni tiroidei nel feto

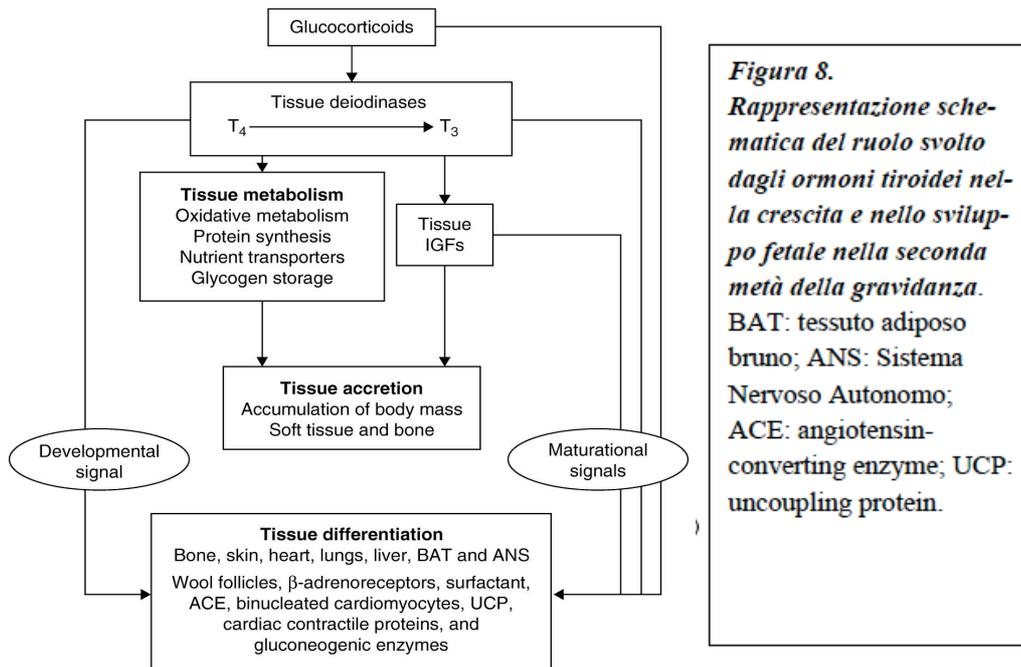
Nel feto, come nell'adulto, la biodisponibilità degli ormoni tiroidei e del TSH è determinata da una serie di fattori (Forhead A.J., 2014):

1. L'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide: lo sviluppo della ghiandola tiroidea fetale (che si verifica nelle prime 12 settimane di gestazione) coincide con la maturazione funzionale dell'asse endocrino, che, anche nel feto, presenta un meccanismo di regolazione della produzione degli ormoni tiroidei basato su un feedback inibitorio su ipotalamo ed ipofisi.
2. La biodisponibilità di iodio: la fisiologica produzione di ormoni tiroidei da parte della tiroide, sia materna sia fetale, dipende dall'uptake di iodio da parte della ghiandola, per cui è fondamentale un adeguato introito durante la gravidanza.
3. Il metabolismo degli ormoni tiroidei in utero: nel feto vi sono due vie metaboliche principali che riguardano gli ormoni tiroidei. La prima è rappresentata dall'azione dell'enzima desiodasi. L'altra via metabolica è costituita dalla solfatazione (ad opera dell'enzima solfotransferasi), infatti presso l'utero (soprattutto nel fegato fetale, ma anche nei reni, nel cervello e nell'intestino) circa l'80% del T_4 prodotto dalla tiroide è trasformato in forma sulfated inattiva, come T_4S , T_3S e rT_3S . L'aspetto interessante di tale via metabolica è rappresentato dal fatto che a livello di alcuni tessuti fetali (come il fegato, il cervello e i polmoni) e della placenta è presente l'enzima solfatasi in grado di invertire il processo, ad esempio trasformando T_3S in T_3 , costituendo così un'importante fonte di ormone tiroideo qualora sia necessario, come in caso di ipotiroidismo.
4. Il trasporto degli ormoni tiroidei all'interno delle cellule: ci sono molti tipi di trasportatori degli ormoni tiroidei che consentono il passaggio di questi ultimi all'interno dei tessuti bersaglio; in particolare vi sono i trasportatori anionici organici (OATP), i trasportatori aminoacidici tipo-L (LAT1 e LAT2) e i trasportatori monocarbossilati (MCT8 e MCT10).

5. Il legame degli ormoni tiroidei con i recettori bersaglio: dopo aver attraversato la membrana plasmatica, la bioattività degli ormoni tiroidei dipende, in ultima analisi, dall'espressione di recettori intracellulari (TR), le cui isoforme (α e β) sono espresse in modo variabile nei tessuti fetali.
6. Il trasferimento degli ormoni tiroidei dal circolo materno all'unità fetoplacentare:
 - La placenta trasporta attivamente lo ioduro dal circolo materno a quello fetale, così da poter fornire il substrato per la sintesi degli ormoni tiroidei
 - Inoltre, il passaggio degli ormoni tiroidei al feto dipende dall'espressione placentare dei trasportatori, dal legame di questi ultimi e dall'attività della desiodasi di tipo III. In realtà, dal momento in cui il feto è in grado di produrre autonomamente gli ormoni tiroidei, la quota materna di questi ultimi svolge un contributo modesto.
 - Infine, la placenta è impermeabile al TSH, mentre è permeabile al TRH materno, in grado di stimolare la secrezione di TSH fetale (Andreoli M, 2004).

3.2 Ormoni tiroidei e crescita fetale

Vari studi sia sperimentali che clinici indicano che la biodisponibilità degli ormoni tiroidei in utero regola la crescita fetale agendo come segnale di nutrizione e di apporto di ossigeno (Fowden A.L., 2009). Come spiegato da Forhead e Fowden in una review pubblicata su Journal of Endocrinology (Forhead e Fowden, 2014), gli ormoni tiroidei sono coinvolti nella crescita fetale tramite meccanismi sia diretti che indiretti, come mostrato in **Figura 8** (tratta da Forhead e Fowden, 2014).



Innanzitutto, gli ormoni tiroidei sono in grado di agire direttamente sul metabolismo tissutale fetale, in particolar modo in merito al consumo di ossigeno e di glucosio, infatti i livelli di T_4 e T_3 circolanti correlano positivamente con il tasso di consumo totale di ossigeno da parte del feto. Comunque, tale azione sembra essere tessuto-specifica, interessando soprattutto i tessuti adiposo e scheletrico fetali, senza il coinvolgimento di altri organi, come il fegato, i reni, il cervello e la placenta.

Inoltre, gli ormoni tiroidei agiscono in modo indiretto attraverso l'interazione con altri sistemi endocrini che regolano lo sviluppo fetale, come il sistema renina-angiotensina, le catecolamine, la leptina, le prostaglandine, l'ormone della crescita (GH) e l'insulin-like growth factors (IGFs). Quest'ultimo, in particolare, è espresso largamente nei tessuti fetali e svolge un ruolo rilevante nella crescita sia del feto sia della placenta.

Infine, i glucocorticoidi, ormoni essenziali per un'adeguata maturazione dei tessuti fetali e per la loro preparazione alla vita extra-uterina in quanto attivano meccanismi essenziali per la sopravvivenza del neonato subito dopo il parto, sono in grado di indurre la desiodasi tissutale in modo tale da aumentare la quota preparatum di T_3 , il quale, almeno in parte, a sua volta media gli effetti maturativi indotti dal cortisolo endogeno.

È noto, inoltre, che gli ormoni tiroidei sono fondamentali nel regolare processi essenziali come la proliferazione, la migrazione e la differenziazione delle cellule neuronali, al fine di garantire un adeguato sviluppo del sistema nervoso. A tal proposito vari studi mostrano come sia l'ipotiroidismo sia l'ipertiroidismo sono correlati ad un' aumentata incidenza di problemi in ambito del neurosviluppo che si possono manifestare dalla prima infanzia sino all'età adulta, come le crisi convulsive neonatali, l'epilessia, i disordini dello spettro autistico (ASD), la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e patologie psichiatriche (disturbi affettivi, schizofrenia, disturbi d'ansia) (Andersen S.L, 2015).

Si deve infine ricordare che gli ormoni tiroidei, oltre che nella crescita fetale, sono coinvolti anche nella proliferazione e nella differenziazione funzionale delle cellule trofoblastiche umane e nel rimodellamento deciduale. Infatti, la placenta è un organo sensibile a tali ormoni, come dimostrato dal fatto che le sue cellule esprimono trasportatori e proteine che legano gli ormoni tiroidei e dalla presenza di deiodasi che regola il passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei materni al feto.

3.3 Ormoni tiroidei e maturazione del feto a termine

Gli ormoni tiroidei, in collaborazione con i glucocorticoidi, agiscono sulla maturazione del feto a termine a vari livelli. La ventilazione polmonare e lo scambio di gas nei neonati dipendono dal riassorbimento del liquido polmonare e dalla produzione del surfactante. Gli ormoni tiroidei, in sinergia con il cortisolo, sono in grado di aumentare la sensibilità del sistema di rimozione del liquido polmonare alle catecolamine rilasciate durante il parto, probabilmente attraverso un'upregulation dei recettori β -adrenergici polmonari. Inoltre, sempre in collaborazione con i glucocorticoidi, la sintesi del surfactante e il suo rilascio da parte degli pneumociti di tipo II dipende, in parte, dalla biodisponibilità di T_3 verso il termine della gravidanza. Gli ormoni tiroidei sono coinvolti nell'espressione dell'enzima ACE (Angiotensin-converting enzyme) presso il letto vascolare polmonare: questo consente l'attivazione del sistema renina-angiotensina e la conseguente maturazione delle funzioni cardiovascolare e renale. Tali ormoni sono altresì essenziali per un'adeguata funzionalità cardiaca e vascolare, promuovendo lo

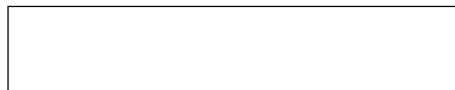
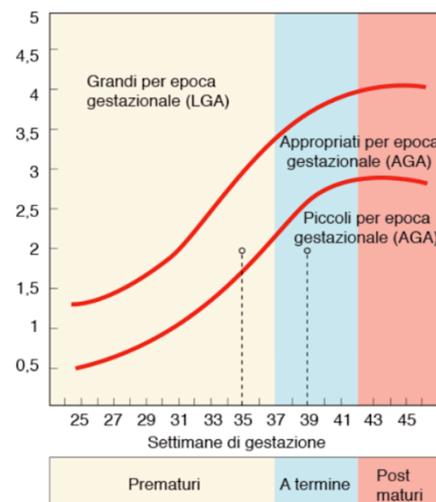
switch dalla proliferazione all'ipertrofia e alla differenziazione dei cardiomiociti, stimolano la maturazione delle proteine contrattili e, favorendo l'upregulation dei recettori β -adrenergici, promuovono la responsività cardiaca ai β -agonisti. Il cortisolo e l'aumentata produzione di 13 nel feto a termine sono anche coinvolti nell'attivazione alla nascita della gluconeogenesi epatica, un processo metabolico che assicura al neonato un adeguato apporto di glucosio ai tessuti nel periodo che intercorre tra la separazione dall'unità placentare e l'inizio dell'allattamento. Infine, alla nascita, il neonato deve per la prima volta mantenere la propria temperatura corporea e questo richiede più calore di quello prodotto durante la vita intrauterina. In particolare, gli ormoni tiroidei svolgono un importante ruolo nella regolazione della termogenesi, tramite l'upregulation delle proteine non accoppiate (UCPs) e delle proteine mitocondriali del tessuto adiposo bruno, al fine di favorire il disaccoppiamento mitocondriale e quindi il rilascio di energia sotto forma di calore (Forhead e Fowden, 2014).

3.4 Peso neonatale

Nelle gravidanze fisiologiche, il peso fetale aumenta gradualmente nel I e nel II trimestre, per poi raddoppiare nel III trimestre. I neonati possono essere classificati sulla base della relazione tra peso alla nascita ed epoca gestazionale, come mostrato in

Figura 9 (tratta da Bolis G, 2017).

1. AGA (Appropriate for Gestational Age): neonati con peso adeguato per epoca gestazionale, cioè compreso tra 10° e 90° percentile delle curve di crescita;
2. LGA (Large for Gestational Age): neonati con peso superiore al 90° percentile delle curve di crescita;
3. SGA (Small for Gestational Age):



neonati con peso inferiore al 10° percentile delle curve di crescita.

Tale classificazione ha però un importante limite in quanto utilizza come elemento determinante il solo fattore peso, ma, con la diffusione dell'ecografia ostetrica, sono state create curve di crescita a partire dai dati in utero e non ai dati neonatali. Infine, si definisce IUGR (Intra Uterine Growth Restriction) il mancato raggiungimento della soglia biometrica (valutato attraverso i parametri ecografici, in particolare circonferenza addominale, diametro biparietale, circonferenza cefalica, lunghezza del femore) per un insulto avvenuto in utero. Esso definisce quindi una situazione patologica, a differenza dell'SGA, che indica invece la presenza di un feto piccolo per l'età di gestazione sulla base dei parametri biometrici ecografici (il cut off, come detto in precedenza, è il 10° percentile).

Per quanto riguarda gli ormoni tiroidei, essi svolgono un ruolo cruciale nel determinare il peso neonatale, la crescita intrauterina e vari outcome ostetrici. In particolare, il peso neonatale è spesso usato come parametro per valutare la crescita, lo sviluppo e lo stato nutrizionale fetali. Per questo, durante la gravidanza, l'intake iodico materno non adeguato e/o l'eventuale predisposizione a malattie tiroidee autoimmuni devono essere valutati attentamente in quanto possono aumentare il rischio di sviluppare disfunzioni tiroidee, la cui rilevanza clinica dipende dal grado dell'alterazione tiroidea stessa (León G, 2015).

3.5 Disfunzioni tiroidee e crescita fetale

Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2016 su *Medicine* (Tong Z, 2016), inerente alle disfunzioni tiroidee materne e alla loro correlazione con la crescita fetale (valutata in termini di SGA e IUGR), ipotizza che la funzionalità tiroidea materna possa influenzare lo sviluppo fetale in due modi differenti: da una parte gli ormoni tiroidei sono coinvolti nella proliferazione e nella differenziazione delle cellule trofoblastiche umane; dall'altra parte, gli ormoni tiroidei agiscono da regolatori della crescita fetale. Quindi, teoricamente, una disfunzione tiroidea materna può essere correlata ad un alterato sviluppo fetale sia con meccanismi materni sia con meccanismi placentari.

In particolare, più studi mostrano un'associazione tra l'ipertiroidismo materno e il rischio di basso peso alla nascita (Andersen S.L., 2013; Luewan S., 2011). Una

possibile spiegazione di tale fenomeno è il fatto che le donne ipertiroidiche presentano un' aumentata degradazione lipidica e proteica, che le conduce a uno stato di deficit calorico cronico, il quale è stato visto essere associato negativamente al peso neonatale (Belkacemi L., 2010).

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo materno, esso è stato associato in vari studi ad alterazione della crescita e dello sviluppo fetale, incluso il basso peso alla nascita, alla riduzione della circonferenza cranica, alla nascita pretermine e al ritardo nel neurosviluppo (Blazer S., 2003; Su P.Y., 2011).

Per quanto riguarda, invece, le conseguenze delle disfunzioni tiroidee subcliniche sul prodotto del concepimento, i risultati sono contrastanti.

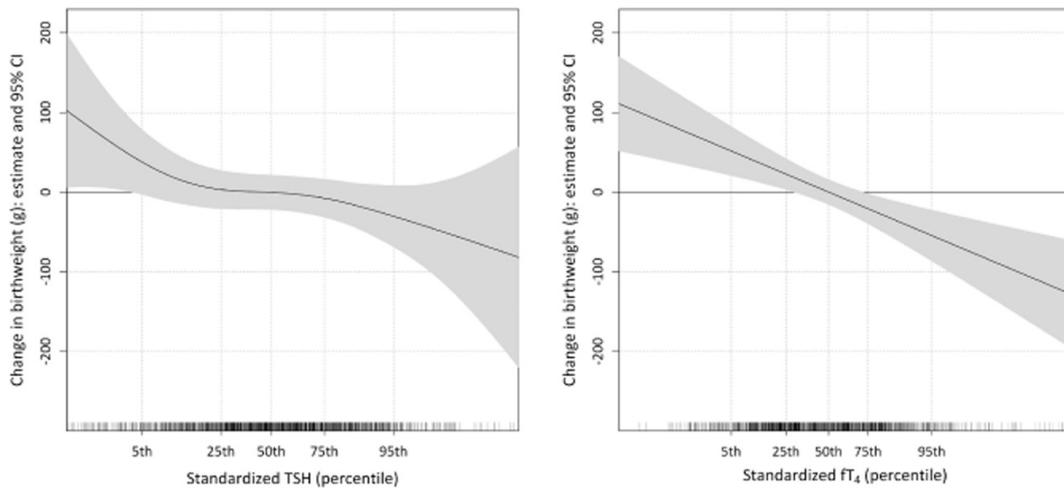
Una metanalisi di Liu Y et al, pubblicata nel 2018, mostra una relazione tra l'ipotiroidismo subclinico (SCH, Subclinical Hypothyroidism) materno e il rischio di outcome avversi durante la gravidanza, come il basso peso alla nascita (Liu Y, 2018). Un altro studio di Vrijkotte T. G. M, ha analizzato l'effetto della funzionalità materna sulla crescita fetale differenziando i risultati per genere ed ha riscontrato, solo per i neonati maschi, una correlazione tra l'ipotiroidismo subclinico (SCH) nella prima fase della gravidanza (in media i campioni sono stati raccolti alla 13^o settimana di gestazione) ed un aumentato rischio di LGA e di elevato peso alla nascita. Dato che è noto che i feti maschi di solito crescono di più delle femmine e tendono a dare più neonati macrosomici, gli autori ipotizzano che il genere maschile sia anche più sensibile alle alterazioni tiroidee materne. Per di più, la placenta dei feti femmine sembra essere maggiormente resiliente agli insulti di quella maschile, quindi le alterazioni biologiche materne che colpiscono il feto possono espletarsi in modo differente a seconda del sesso del nascituro (Vrijkotte T. G. M, 2017).

Per quanto riguarda, invece, la presenza di ipotiroxinemia isolata materna, essa nella revisione sistematica e metanalisi precedente (Tong Z., 2016) non risulta correlata a IUGR, mentre più studi la associano ad un aumentato rischio di macrosomia (Cleary-Goldman J., 2008; Furnica R.M., 2017).

All'opposto, la presenza di ipertiroxinemia isolata materna mostra una correlazione con un basso peso alla nascita ed un aumento del rischio di SGA nei neonati (Johns L.E., 2018). Tali risultati sono stati ottenuti anche in uno studio di coorte

eseguito in Spagna (León G., 2015) su 2170 donne gravide che ha identificato una associazione inversa statisticamente significativa tra il livelli di ft_4 e TSH nella prima metà della gravidanza e il peso neonatale (**Figura 10**, tratta da León G., 2015), anche per le donne che presentano valori tiroidei entro i limiti di normalità (in quest'ultimo caso, però, l'associazione tra TSH e peso neonatale non è

Figura 10. Associazione significativa di ft_4 e TSH e il peso neonatale (i livelli di ormoni tiroidei materni possono indurre uno stato catabolico nel feto, dato che, all'opposto, bassi livelli di ft_4 sono stati correlati in modo significativo a uno stato di insulino-resistenza e al diabete gestazionale, condizioni che portano ad un aumento della glicemia materna, con trasferimento di glucosio al feto e quindi ad un aumento del peso di quest'ultimo).



Infine, l'ipertiroidismo subclinico materno, analizzato in quattro studi valutati nella revisione sistematica e metanalisi sopracitata (Tong Z., 2016), non risulta essere associato ad un aumentato rischio di IUGR.

4. FUNZIONE TIROIDEA NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE

4.1 Influenza degli ormoni tiroidei sul metabolismo dei carboidrati

Fisiologicamente, gli ormoni tiroidei, oltre a regolare i processi metabolici essenziali per la normale crescita e lo sviluppo, svolgono un ruolo rilevante ogniqualvolta l'organismo necessita di aumentare le sue disponibilità per rispondere ad un incremento della domanda energetica, come accade, ad esempio, durante l'esercizio fisico. Infatti, come esposto nella Review di M.A. Pisarev (Pisarev M. A, 2010), lo stato tiroideo è in grado di modulare la funzionalità pancreatica ed il metabolismo dei carboidrati. In particolare, gli ormoni tiroidei, avendo come effetto finale quello di aumentare l'apporto di glucosio ai tessuti, determinano variazioni della glicemia attraverso vari meccanismi, quali:

1. L'aumento dell'assorbimento intestinale di glucosio;
2. L'aumento del metabolismo glucidico a livello centrale (ossia presso il fegato), con incremento della glicogenolisi e della gluconeogenesi e con riduzione della sensibilità all'insulina da parte delle cellule epatiche;
3. L'aumento dell'espressione dei recettori per le catecolamine (il quale determina un incremento della glicogenolisi);
4. L'attivazione di recettori beta-adrenergici (tramite la via cAMP), che incrementa la sensibilità alle catecolamine, potenti molecole che accelerano la glicogenolisi (Das D. K, 1984);
5. L'aumento dell'espressione di trasportatori del glucosio (GLUT2) a livello epatico che favoriscono il rilascio di quest'ultimo da parte del fegato (Kemp H. F. 1997);
6. L'aumento della lipolisi, il quale determina un incremento della concentrazione degli acidi grassi liberi, in grado di contribuire alla compromissione dell'azione dell'insulina in periferia (Boden G, 1997).

Tale relazione presente tra la tiroide e il pancreas, in realtà, era già stata messa in luce nel 1946, quando Houssay (Houssay B, 1946) dimostrò che cani parzialmente pancreateomizzati esposti a dosi relativamente alte di derivati tiroidei andavano

incontro a iperglicemia, la quale risultava essere reversibile se il trattamento con i derivati tiroidei era attuato per un breve periodo (quello che venne definito “diabete pre-tiroideo”), mentre se quest’ultimo durava a lungo, il risultato era uno stato diabetico irreversibile (denominato “diabete meta-tiroideo”).

Da ciò si evince che la presenza di alterazioni della funzionalità tiroidea, a qualsiasi livello dell’asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, possono essere associate ad alterazioni del metabolismo e, nello specifico, dell’omeostasi glucidica.

4.2 Alterazioni della funzionalità tiroidea e rischio di diabete gestazionale

Durante la gestazione si ha un progressivo aumento dell’insulino-resistenza a causa degli effetti esercitati da vari ormoni, quali il lattogeno placentare umano, il cortisolo, la prolattina ed il progesterone.

Dato che gli ormoni tiroidei e la gravidanza in sé mostrano effetti simili sul metabolismo del glucosio, risulta ragionevole pensare che alterazioni della funzionalità tiroidea, siano esse manifeste (come l’ipotiroidismo e l’ipertiroidismo) o subcliniche (come l’ipotiroidismo subclinico e l’ipotiroidemia isolata), possano essere associate ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete gestazionale.

Sono stati eseguiti perciò numerosi studi nel tentativo di identificare una relazione tra le disfunzioni tiroidee e lo sviluppo del diabete gestazionale. La **Tabella 11** mostra i lavori pubblicati negli ultimi anni che riguardano la possibile associazione tra funzione tiroidea o gli indici di funzione tiroidea ed il rischio di sviluppare GDM.

In particolare, per quanto riguarda l’ipotiroidismo, esso è stato associato a varie complicanze durante la gravidanza, tra cui, appunto, il diabete gestazionale (Manisto T, 2013; Karakosta P, 2012, Tudela C.M., 2012).

Una patologia di potenziale interesse in relazione al rischio di diabete gestazionale è rappresentata dall’ipotiroidismo subclinico (SCH), Tudela et al. (Tudela C. M., 2012) hanno condotto uno studio su circa 25.000 donne ispaniche, valutando la relazione tra le patologie tiroidee subcliniche e l’incidenza del diabete gestazionale.

le concludendo che l'ipotiroidismo subclinico non è associato ad un aumentato rischio di GDM.

All'opposto, invece, secondo una metanalisi del 2013 (Toulis A, 2013), le donne con ipotiroidismo subclinico mostrano un'incidenza 1.35 volte maggiore di diabete gestazionale rispetto alle gravide eutiroidee.

Tali discrepanze in termini di risultati potrebbero essere spiegate dal fatto che in realtà esistono due forme di ipotiroidismo subclinico, differenziabili sulla base della positività anticorpale tiroidea (TPO-Ab, anticorpi anti-tireoperossidasi): una forma "auto-anticorpi positiva" (TPO-Ab+) e l'altra "auto-anticorpi negativa" (TPO-Ab-). Infatti, sulla base di tale distinzione, Karakosta et al. (Karakosta, 2012) mostrarono una maggiore incidenza di sviluppo di diabete in gravidanza associato all'ipotiroidismo subclinico "auto-anticorpi positivo" (TPO-Ab+) rispetto alla forma "auto-anticorpi negativa" (TPO-Ab). In particolare, da questo studio emerge che la presenza contemporanea di alti livelli di TSH nel I trimestre di gravidanza e di positività agli anticorpi anti-TPO aumenta di quattro volte il rischio di sviluppare il diabete gestazionale ed incrementa anche di tre volte il rischio di un basso peso neonatale (nello studio specifico definito come un peso neonatale inferiore a 2.5 Kg).

Tale risultato è stato confermato anche da uno studio condotto in Cina da Ying et al. (Ying Hao, 2016) su più di 7000 donne, in cui si afferma che sia le donne che presentano alti livelli di TSH o anche in quelle con normali livelli di TSH, associati a positività degli anticorpi anti-TPO nel I trimestre di gravidanza, mostrano un rischio aumentato di sviluppare GDM.

Invece, in merito ai livelli sierici di fT_4 , sono stati eseguiti vari lavori per valutare la loro correlazione con il diabete gestazionale.

Per quanto riguarda le donne eutiroidee, Haddow et al. (Haddow J., 2016) hanno identificato una associazione tra bassi livelli di fT_4 nel II trimestre di gestazione (ma non nel I trimestre) ed il rischio di sviluppare il diabete gestazionale. Secondo gli autori questo risultato potrebbe essere spiegato prendendo in considerazione lo studio di Männistö del 2011 (Männistö, 2011) che ha dimostrato una relazione con il BMI materno di tipo inverso con i livelli di fT_4 e di tipo diretto con i livelli di fT_3 . Quindi si evince da tali studi che bassi livelli di fT_4 ed alti livelli di fT_3

possono essere correlati ad un aumento del peso materno. Inoltre, documentano una relazione inversa tra il rapporto fT_3/fT_4 ed il BMI materno, indicando dunque un aumento dell'attività delle desiodasi, cioè un incremento della conversione di fT_4 in fT_3 , forse come processo di adattamento al fine di aumentare la spesa energetica.

La relazione tra i bassi livelli di fT_4 ed il rischio di sviluppare il diabete gestazionale sembra valere sia per le donne eutiroidee sia per coloro che presentano l'ipotiroidismo isolata (ossia normali livelli di TSH, ma con valori di fT_4 inferiori al range di riferimento) (Cleary-Goldman J., 2014), tant'è che nei lavori di Olivieri et al. (Olivieri A., 2000) circa il 70% delle donne con diabete gestazionale presentava ipotiroidismo.

Inoltre, in linea con quanto appena esposto, uno studio pubblicato nel 2016 e condotto in Cina su più di 27.000 donne (Yang S., 2016) afferma che alti livelli di fT_4 nel I trimestre di gravidanza mostrano un effetto protettivo nei confronti del diabete gestazionale dato che l'incidenza di quest'ultimo cala all'aumentare del valore di fT_4 e che l'ipotiroidismo può essere considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo del diabete gestazionale.

Un recente studio ha infine concluso che il rischio di sviluppare diabete gestazionale è associato, con segno positivo, ai livelli di fT_3 e al rapporto fT_3/fT_4 , ma non ai livelli di TSH o fT_4 (Rawal S., 2018)

Tabella 11. lavori sulla possibile associazione tra funzione tiroidea o gli indici di funzione tiroidea ed il rischio di sviluppare GDM.

Autori	Rivista e anno	Location	Aims	Design's study/	Size sample	etnia	Mean age (yr)	Mean BMI (Kg/m ²)	ioduria
1- Olivieri A. et al	Eur J Endocrinol, 2000	Roma, Italy	To assess thyroid hormone profile and ThyAb prevalence in pregnant women at increased risk of GDM	case control	17 healthy controls 181 at increased risk of GDM (144 normal, 18 IGT, 19 GDM)	Caucasian	31.2	Controls: 20,8 GDM: 27,7	N/A (marginally sufficient iodine intake area)
2- Ortega-Gonzales C. et al	Endocrine practice 2000, 6 n°3	Mexico	To search for differences in the frequency of TPO Ab among 50 pregnant Mexican women who were healthy, had type 2 diabetes mellitus (DM), or had gestational diabetes mellitus (GDM). 142 of their offspring were included in the study	clinical study	Total 150: 50 healthy women, 50 women with type 2 DM, and 50 women with GDM	Mexican	Healthy women: 25.4; Type 2 DM: 32.6 GDM: 33.7;	No data	No data
3- Agarwal M.M. et al	Gynecological Endocrinology, May 2006, 22(5): 261-266	United Arab Emirates	to determine the prevalence of abnormal thyroid function and antithyroid antibodies during early pregnancy in a population at high risk for GDM.	prospective study 2006	301 women	Arabs 93% Indian subcontinent 6%	without GDM: 27.9; GDM: 29.4;	without GDM: 26.4; GDM: 28.5;	No data
Autors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m ²)	ioduria
4-Montaner Pat et al.	Metabolism. 2008 Apr;57(4):52	Spain	to evaluate if thyroid peroxidase antibodies (TPOAbs)	clinical study	total 619 pregnant woman	Caucasian	/	/	No data

Authors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m2)	iodine- sufficient populatio n
9- Karakosta Polyxeni et al.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> 97: 4464 – 4472, 2012)	Crete, Greece	to assess the prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in Greek pregnant women and to examine their relation with adverse pregnancy and neonatal outcomes in a large- scale,	The study used data from the prospective mother-child cohort "Rho" study in Crete, Greece. February 2007	1170 women	Caucasian	Normal TSH and ABs neg= 29,2, Normal TSH ABs pos= 30,4, High TSH and Abs neg= 29,3, High TSH and Abs pos= 30,1;	Normal TSH and ABs neg= 24,2, Normal TSH ABs pos= 24,6, High TSH and Abs neg= 24,3, High TSH and Abs pos= 24,3;	No data
10- Tudda Carmen M. et al	<i>Obstetrics& Gynecology</i> , vol.119, n° 5, May 2012	Texas, USA	To estimate if there is a relationship between subclinical thyroid disease and gestational diabetes.	screening from November 1, 2000 to April 14, 2003.	Of the 24,883 women included in the study, 23,771 (95.5%) were euthyroid, 584 (2.3%) had subclinical hyperthyroidism, and 528 (2%) had subclinical hypothyroidism.	African American n= 2821 White n= 588 Hispanic n= 20906 Other n= 568	Subclinical Hyperthyroidism 25.8, Euthyroid 25.2, Subclinical Hypothyroidism 26.7,	No data	No data
11- Oguz Ayten et al.	<i>Gynecol Endocrinol</i> ,	Ankara, Turkey	to investigate prevalence of	From September	52 GDM and 100 healthy pregnant	Turkish	GTT= 28,46; Control= 27,78,	GTT= 21,66; Control= 21,12;	No data

	2013; 29(4): 336-339	United States	gestational diabetes mellitus (GDM) in patients with Gestational transient thyrotoxicosis (GTT)	2010 to December 2011	223 512 singleton pregnancies	Non-Hispanic white Non-Hispanic black Hispanic Asian islander Other Unenout	-no thyroid disease= 27.5, -primary hypothyroidism= 31.5, -Iatrogenic Hypothyroidism= 31, -Hyperthyroidism= 28.9, -Other thyroid disease= 30.2, -Unspecified Thyroid disease= 30.4,	(numero pz): -underweight= 7999, -normal weight= 79111, -Overweight= 33499, -Obese= 15785, -Morbidly obese= 12164,	No data
12- Männistö Tuja et al.	J Clin Endocrinol Metab, July 2013, 98(7):2725-2733	United States	The objective of this study was to study pregnancy complications associated with common and uncommon thyroid diseases.	The Consortium on Safe Labor (CSL) was an observational cohort , nation-wide including 12 clinical centers with 19 hospitals (2002-2008; 87% of births occurred in 2005-2007).	223 512 singleton pregnancies	Non-Hispanic white Non-Hispanic black Hispanic Asian islander Other Unenout	-no thyroid disease= 27.5, -primary hypothyroidism= 31.5, -Iatrogenic Hypothyroidism= 31, -Hyperthyroidism= 28.9, -Other thyroid disease= 30.2, -Unspecified Thyroid disease= 30.4,	(numero pz): -underweight= 7999, -normal weight= 79111, -Overweight= 33499, -Obese= 15785, -Morbidly obese= 12164,	No data
Autors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m2)	ioduria
13- Shahbazian Hajieh et al.	Pak J Med Sci 2013 Vol. 29 No. 2	Iran	to evaluate thyroid function tests and thyroid autoantibody level in pregnant patients with diabetes (GDM and pre-gestational diabetes) and comparison with a non-diabetic control group in Ahvaz (Western South of Iran).	cross sectional prospective study. from 2004 to 2006.	61 diabetic pregnant patients: 22 GDM and 39 pre-gestational diabetes (20% type 1 and 80% type 2 diabetes). Control group: 35.	Minor Asian	GDM: 28.9, pre-gestational diabetes : 30.6., control group: 27.7,	No data	No data
14- Bitterman	J Endocrinol		to find	Review.					

Authors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m2)	ioduria
Olimpia et al.	Invest. (2014) 37:911–915		in the literature studies on thyroid autoimmunity in different types of diabetes in pregnancy, in order to detect any difference in prevalence.	Data were found through pubmed database from 1990 to 2013.					
15- Haddow James E. et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6): 2038–2044	USA and Ireland	to explore the relationships between high maternal FT4 and pregnancy complications in euthyroid women and to further examine the relationships among maternal size, FT4, and birth weight.	observational multicenter cohort study.	9209	Caucasian 86.6%, African American 1.7%, Hispanic 7.2%	29.6	24.8	No data
16-Toutis KA et al.	Endocr Pract. 2014 Jul;20(7):703-14	/	To compare the risk of GDM in pregnant women with SCH and euthyroid pregnant women.	Meta-analysis. an electronic search was conducted with the use of Medline and Embase databases.	35,350 pregnant women (1,216 women with SCH) were identified	Multiracial	/	/	/
17- Chen Liang-Miao et al.	PLOS ONE www.plosone.org 2 October 2014 Volume 9 Issue 10 e109364	China	to evaluate the effects of SCH on maternal and perinatal outcomes during pregnancy.	prospective study from Feb 2009 to Feb 2012	8012	Asian	Euthyroid: 27.12; SCH: 26.33;	No data	No data

18- Oguz Ayten et al.	Gynecol Endocrinol, 2015, 31(10): 792-795	Turkey	To investigate frequency of isolated maternal (IMH) in women with gestational diabetes mellitus (GDM) using both the method specific trimester range (MSTR) and the standard reference range (SRR).	prospective design 2013	50 GDM and 60 non-GDM	Minor Asian	GDM: 25.8±5.4 25.7	GDM: 24.51±3.90 24.31	moderate iodine deficiency
Autors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m2)	ioduria
19- Maleki N et al	Diabet Med 2015;32:206-12.	Iran	To evaluate thyroid dysfunction and autoimmunity in women with gestational diabetes and to investigate the frequency of postpartum thyroiditis in women with gestational diabetes.	Years's study	700 pregnant woman	Asian minor	/	/	No data
20- Yang Ying et al	Fertility and Sterility Vol. 104, No. 3, September 2015 0015-0282/	Republic of China	To determine whether thyroid antibodies are associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women.	Meta-analysis. an electronic search was conducted with the use of Pubmed and two Chinese databases, Wanfang and China National Knowledge	20 cohort and case-control studies involving pregnant women with positive thyroid antibodies were the interest, and GDM was the outcome	/	/	/	/

24- Hao Ying et al.	Endocrine (2016) 54:742-750	Shanghai, China	causality. to investigate the association between TSH/ TPOAb status in early pregnancy and the risk of GDM. We also performed stratified analysis according to pregnancy trimester to investigate the trimester-specific effect of TSH/ TPOAb status on the risk of GDM.	From December 2012 to March 2014.	7084 pregnant women	Asian	29.99;	19.56	No data
Autors and Title	Reference	Location	Aims	Design's study/ Years's study	Size sample	ethnicity	age (years)	BMI (Kg/m2)	ioduria
25- Shuai Yang et al.	J Clin Endocrinol Metab 101: 4237-4243, 2016	Shanghai, China	to evaluate the correlations between different thyroid hormone levels in early pregnancy and the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM).	From January 2013 to October 2015	27513	Asian	age_25 y, 926 cases; age 25-29 y, 244 cases; age 30-34 y, 10973 cases; age_35 y, 3370 cases	No data	No data
26- Zhang Yong et al.	Plos one May 23, 2017	Shanghai, China	We hypothesized that low FT4 levels in either first or third trimesters of pregnancy may have different effects on pregnancy outcomes	From January 2013 to May 2014	6,031	Asian	GDM: 31.20; Control group: 29.93;	GDM group: 23.42; Control group: 21.79,	No data
27- Rawal Shristi et al.	J Clin Endocrinol Metab, July 2018, 103(7):2447-2456	Maryland, USA	To examine associations of FT3 and the FT3/FT4 ratio with gestational diabetes mellitus (GDM).	case-control study	2334 nonobese and 468 obese women.	Multiracial	GDM: 30.5; Control group: 30.4;	GDM: BMI 18.38-24.99 in 37 pc, 25.0-29.99 in 35 pc; 30.0-45.11 in 35 pc;	No data

Thyroid function tests	Gestational week	Thyroid tests methods	GDM Diagnosis	Time of GDM test (weeks)	Criteria of GDM diagnosis	Main results
1- TSH, fT3, fT4, AbTPO, AbTg, Tg, TBG	27.5 ± 4.5 wk	RIA kits for total T3, total T4, and TSH from Radim (Pomezia, Italy); RIA kits for FT3, FT4, TgAb and TPOAb from Brahms (Berlin, Germany)	A standard 100-g 3-h OGTT	mean gestational age 27.5 ± 4.5 w	Two or more of the four glucose values abnormal (Coulstat's criteria).	Mean fT4 concentration lower in GDM than in healthy women and in subjects with IGT or normal glucose tolerance. 16% of women were ThyAb positive
2- TSH, total T3, fT4, Ab TPO	Any time	TPO-Ab were determined by enzyme immunoassay, and TT3, fT4, TSH were measured by radioimmunoanalysis. TPO-Ab < 70 U/mL negative, TT3 1.3-2.9 nmol/L, fT4 9.5-25 pmol/L, TSH 0.3-4.2 mU/L.				The frequency of TPO-Ab > or =251 U/mL was similar in pregnant Mexican women with GDM in comparison with those who were healthy or had type 2 DM. The similar high frequencies of slightly positive TPO-Ab in the three groups of pregnant women can partially be explained by the existence of an ethnic factor, the very strong family history of DM in a substantial percentage of them, and the use of a more sensitive and specific assay for detection of TPO-Ab
3-TSH, fT3, fT4, AbTPO	at the first trimester	CLIA on Abbott Architect i2000 analyzer (Abbott Laboratories, USA).	Screening with fasting and a 2-h postprandial glucose test during the first trimester. In positive women 75-g OGTT	24-28	FPG > 7 mmol/l and/or 2-h OGTT glucose > 7.8 mmol/l.	Higher prevalence of hypothyroxinemia and anti-TPOAb in women with GDM
Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's first trimester	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
4- TPO-Ab	first trimester	TPO-Ab were determined by enzyme immunoassay	3h-100 g- OGTT	24-28	OSullivan's oral glucose tolerance procedure	we have not identified TPOAb positivity in early pregnancy as a predictor of GDM.

5- TSH, fT4, TPOAb, TgAb	at the first and second trimester	CLIA Immulite Siemens. Reference interval between 2.5th and 97.5th percentiles	3h-100 gr- OGTT	24- 28	GDM was diagnosed if two normal values on a hour glucose challenge test	Subclinical hypothyroidism was not associated with adverse outcomes. In the first trimester, hypothyroidism was positively associated with preterm labor and macrosomia, in the second trimester with gestational diabetes.
Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
6- TSH, fT4, fT3, abTPO, AbTg	11.0 week (SD, 3.6)	TSH, fT4, fT3, abTPO, AbTg were performed by way of chemiluminescent microparticle immunoassays, using an Architect i2000 automatic analyzer (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL). Reference interval between 5th and 95th percentile.				Thyroid dysfunction and antibodies were not associated with early pregnancy complications and preeclampsia or gestational diabetes. Thyroid dysfunction and antibodies during pregnancy seem to predict later thyroid disease. Overt hypothyroidism poses risk of diabetes in the middle age.
Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
7- TSH, fT4, TPO Ab	1 trimester or at the time of OGTT (for other pregnant women).	Serum TSH and free T4 concentrations were measured using an Immulite 2000 chemiluminescent analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA).	100-g 3-h OGTT	24- 28	According to Carpenter and Coustan's criteria the cut-off values were the following: fasting glycaemia: 5.3 mmol/l (95 mg/dl) or greater, 1 h: 10.0 mmol/l (80	The significantly higher prevalence of hypothyroidism in GDM pregnancies and anti-TPO titres in pregnancies with diabetes type 1, than in healthy pregnant women warrants routine screening for thyroid abnormalities in these groups of pregnant women.

Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
8- TSH, fT4, Ab TSHr, Ab TPO		Anti- TPO was determined by immunometric assay obtained from Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, CA)	A1 and A2 groups with 100-gr-OGTT. B1 group: positive OGTT during their pregnancy and new 75-gr-OGTT. B2 group: negative OGTT during their pregnancy and new 75-gr-OGTT	A1 and A2 groups: 14th to 34th weeks. B1 group: 18-120 months after delivery new OGTT. B2 group: 18-120 months after delivery new OGTT.	A1 and A2 groups: O' Sullivan and Mahan criteria revised by Carpenter and Coustan.	no differences for both thyroid function and prevalence of autoimmune disorders during pregnancy; however, a significant increase in thyroid autoimmunity was seen in women previously affected by gestational diabetes.
9- TSH, fT4, fT3, AbTPO, Ab Tg	mean gestational age 14.1 wk (SD 3.6)	TSH, fT4, fT3, AbTPO, Ab Tg: Immulite 2000 immunossay system.	A standard diagnostic 100-g 3-h fasting oral glucose tolerance test (OGTT) was administered.	24- 28	if two or more of the four plasma glucose values obtained during the 100-g, 3-h oral glucose tolerance test were abnormal according to criteria proposed by Carpenter and Coustan: fasting of 95 mg/dl or greater, 1 h of 80 mg/dl or greater, 2 h of 155 mg/dl or	The combination of high TSH and thyroid autoimmunity in early pregnancy was associated with a 4-fold increased risk for gestational diabetes [relative risk (RR) 4.3, 95% confidence interval (CI) 2.1- 8.9]] and a 3-fold increased risk for low birth weight neonates (RR 3.1, 95% CI 1.2- 8.0) after adjustment for several confounders. Women positive for thyroid antibodies without elevated TSH levels in early pregnancy were at high risk for spontaneous preterm delivery (RR 1.7, 95% CI 1.1-

Thyroid's function examined	10- TSH, fT4	Gestational's weeks to assess thyroid function's	First half of pregnancy	Analysis method	Serum TSH and free T4 concentrations were measured using a chemiluminescent assay. Normal values were considered to be those that comprised the range from the 2.5 th to 97.5 th percentiles.	GDM's Diagnosis	1-hour 50-g screening test and a 100-g 3-hour OGTT.	Time to GDM's test	24- 28	Criteria of diagnosis of GDM	The two-step approach firstly, a 50 g GCT. If the level was >140 mg/dL, then 100 g OGTT was performed. 100 g 3 h OGTT. The cut-off values were: fasting ≥ 105 mg/dL, 1 h ≥ 188 mg/dL, 2 h ≥ 165 mg/dL, and 3 h ≥ 140 mg/dL. A diagnosis of GDM was made if at least two values exceeded the cut-off.	Results	The risk of developing gestational diabetes increases with thyrotropin level. This supports a relationship between subclinical hypothyroidism and di-abetes diagnosed during pregnancy.
Thyroid's function examined	11-TSH, fT4, fT3, AbTPO, AbTg, TrAb,	Gestational's weeks to assess thyroid function's	24-28 th weeks of pregnancy in all subjects.	Analysis method	Hormones were analysed using chemi-luminescence enzyme immunoassay method (Immuline 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, ve UniCel Dxl 800, Beckman Coulter, CA).	GDM's Diagnosis	100 g -3 h- OGTT.	Time to GDM's test	24- 28	Criteria of diagnosis of GDM	Serum glucose levels were evaluated according to American Diabetes Association 2010 criteria. GDM was diagnosed when	Results	OGTT showed GDM in 7 (13.5%) GTT patients and 4 (4%) healthy pregnant (p).40.047).

Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
12--no thyroid disease, -primary hypothyroidism, -iatrogenic hypothyroidism (hypothyroidism due to thyroid surgery or ablation), -hyperthyroidism, -other thyroid diseases - unspecified thyroid disease (reported in the medical record but without a discharge diagnostic code),		glucose was analysed with glucose hexokinase method, with turbidymetric method (Siemens Dimension, Clinical Chemistry System, Newark, DE, USA) using appropriate commercial kits.				Of all pregnancies 1.5% were complicated with primary hypothyroidism, 0.1% with iatrogenic hypothyroidism, 0.2% with hyperthyroidism, 0.1% with other thyroid diseases, and 1.2% with unspecified thyroid disease. Primary hypothyroidism was associated with 1.6-fold odds of gestational diabetes. Unspecified thyroid disease during pregnancy was associated with a decreased risk of spontaneous labor and increased odds of induction, prelabor cesarean section, gestational diabetes.
Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
13- T3, T4, TSH, T3RU, Ab TPO		T3, T4, T3rU, FTI hormones was measured by RIA method, TSH by IRMA, TPO, Ab by	100 g- OGTT	24- 28	two of the four criteria were detected following 100 g glucose	Thyroid dysfunction was detected in 18% of study group compared with 8.6% of control group (P=0.2). There was

				ELISA, Counter.				tolerance test (FBS \geq 95, 1h BS \geq 180, 2hBS \geq 155, 3hBS \geq 140 mg/dl).	Thyroid dysfunction in 4.5% of GDM and 25.6% of pregestational DM (P = 0.045). There was no statistically significant difference between thyroid dysfunction in GDM group and control group (P=0.99). 27% of GDM and 36% of pregestational DM and 23% of control group had positive titer of Anti TPO Ab without statistically significant differences among the three groups.
14- TPO Ab, Tg Ab									Several studies found a higher prevalence of thyroid autoimmunity in GDM compared to healthy controls; therefore it would be appropriate to extend screening for thyroid diseases to women with GDM. More studies are needed on the possible requirement of therapy for thyroid autoimmunity when the function is normal.
15- TSH, FT4, ab anti TPO, ab anti Tg	First and second trimester	Levels of TSH, FT4, and antithyroperoxidase were measured between July 2004 and May 2005 using the Immulite 2000 chemiluminescence analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics)	3-h-100 g- OGTT	24- 28				if two abnormal values on a 3-hour glucose challenge test	Women in the highest FT4 quintile are younger and weigh less than women in quintiles 1-4; gestational diabetes and preeclampsia occur less often (P = < .001, P < .001, P < .001, and P = .05, respectively). Lower median birth weight among euthyroid women with high FT4 is not associated with adverse

Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results	pregnancy outcomes. Further investigation is indicated to determine how the variations in thyroid hormone concentration influence birth weight.
16- subclinical hypothyroidism (SCH)	/	Thyroid hormones levels were measured with chemiluminescent immunoassays	/	/	/	The risk of GDM in pregnant women with SCH was found to be substantially higher compared to euthyroid pregnant women (5 studies, pooled unadjusted odds ratio [OR]: 1.35, 95% confidence interval [CI]: 1.05-1.75, I ² : 41%, Harbord test P = .44). Similarly, the risk of GDM was estimated to be significantly higher in pregnant women with SCH when using adjusted estimates	
17- TSH, FT4	First, second and third trimester	- electrochemiluminescence immunoassay	100 gr- OGTT	24- 28	plasma glucose concentration >95 mg/dL after fasting, > 180 mg/dL at 1 h after a 100-g oral glucose tolerance test (OGTT), and/or >155 mg/dL at 2 h after a 100-g OGTT.	No significant difference in the incidence of GDM in SCH	
18- TSH, FT4, FT3, Ab anti TPO.	each trimester	Hormones were analyzed using chemiluminescence enzyme immunoassay method (ELECSYS System Assays, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), glucose	2-h-75-g-OGTT	24- 28	any one measurements were higher than normal limits according to ADA 2013 criteria	In the second and third trimesters, mean FT4 levels were significantly lower in the case group compared to the control group, based on the SRR (p<0.001). Mean FT4 levels were	

Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
19- TSH, TPO ab, f4, fT3	24-28 weeks' gestation) and after delivery (at 6 weeks, 3, 6 and 9 months, and 1 year postpartum)	was analyzed with glucose hexokinase method.				<p>within the normal reference range in both groups, based on the MSTR, however, the levels were significantly lower in the case group (p<0.001). Using the SRR, IMH frequencies in the second and third trimesters, in the case group were 56 and 86%, respectively, and were 13.3 and 46.7%, respectively, in the control group (p<0.001). Using the MSTR, the IMH frequencies in the second and third trimesters were 8 and 14%, respectively; there were no instances of IMH in the control group.</p> <p>Results</p> <p>Of the women with gestational diabetes, 16.6% had thyroid dysfunction, while of the healthy pregnant women, 6.1% had thyroid dysfunction. The prevalence of postpartum thyroiditis was higher in the women with a history of gestational diabetes (19.6%) than in the healthy pregnant women (10.2%), and this difference was statistically significant.</p> <p>A significant association between thyroid antibodies and GDM was observed. A meta-analysis of the 11 cohort studies with pregnant women with positive thyroid</p>
20- AbTPO, AbTG	1 trimester					

						antibodies in their first trimester suggested no obvious risk of GDM compared with the reference group. In subgroup meta-analyses, no significant association between thyroid antibodies and GDM was found in euthyroid pregnant women, whereas a significant positive association was identified in women with a thyroid dysfunction.
21- hypothyroidism and hypothyroxinemia						This meta-analysis revealed that overt hypothyroidism was associated with an increased risk of gestational diabetes (OR 1.892, 95% CI 1.679-2.132, $p < 0.001$). The relative risk of gestational diabetes was also increased in subclinical hypothyroidism, with the OR of 1.558 (95% CI 1.292-1.877, $p < 0.001$). There was no evidence for significant association between hypothyroxinemia and risk of gestational diabetes (OR 1.394, 95% CI 0.753-2.580, $p = 0.291$).
22- TSH, fT4, fT3,	[T3 (normal range: 0.8-2.0 ng/ml), T4 (normal range: 4.5-12.0 mg/dl) and TSH (pregnancy specific normal range: 0.5-4.4 m	T3, T4 and TSH were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from DIA source Immunology, Belgium.	2-h-75-g-OGTT	24- 28	when any of the following plasma glucose levels are exceeded [fasting _ 92 mg/dl; 2 h _ 153 mg/dl] according to IDA and IADPSG	A total of 61.5% GDM subjects depicted SCH with normal circulating T4 and T3 versus 6.0% healthy controls (p-value 50.001). Moreover, TSH remained independently associated

							with RBG ($r=0.109$, $p<0.05$), poor glycaemic control ($r=0.227$, $p<0.001$) and negatively associated with foetal growth ($r=0.206$, $p<0.001$).
Thyroid's function exam inated							Results
23- TSH, fT4, AbTPO	Gestational's weeks to assess thyroid function's at 11-14 weeks and at 15-18.9 weeks' gestation	Analysis method TSH, fT4 and AbTPO were measured between July 2004 and May 2005 using the Immulite 2000 methodology. The lower limit for interpreting TSH measurements was 0.01 mIU/L. Long-term coefficients of variation were 5.3%, 6.9% and 3.8% at TSH concentrations of 0.53, 4.5 and 21.9 mIU/L; 8.1%, 6.9% and 7.9% at free T4 concentrations of 11.6, 23.2 and 41.2 pmol/L; 2.5%, 6.6% and 5.0% at TPO antibody concentrations of 30, 39 and 54.6 IU/mL.	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM		In FaSTER, highmaternal weight was associated with both low fT4 and a higher GDM rate in the second trimester. Peripheral deiodinase activity is known to increase with high caloric intake (represented by high weight). We speculate that weight-related low fT4 (the metabolically inactive prohormone) is a marker for deiodinase activity, serving as a substrate for conversion of fT4 to free triiodothyronine (fT3), the active hormone responsible for glucose-related metabolic activity
24- TSH, Ab TPO	< 20 weeks' gestation	Serum TSH, free T4 (fT4) and TPOAb were measured (ADVIA Centaur instruments and kits (Siemens, Munich, Germany)) The reference intervals of thyroid function for the first trimester were 0.06–3.83 mIU/L for TSH and 1.01–1.57 ng/dL for fT4. For	2-h-7.5-g-OGTT	24– 28	any of the three parameters was abnormal; i.e., fasting blood glucose level ≥ 5.1 mmol/L, 1-h blood glucose level ≥ 10.0 mmol/L, or 2-h blood glucose level ≥ 8.5 mmol/L.		subclinical hypothyroidism and thyroperoxidase antibodies-positive euthyroidism in early pregnancy are associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus

Thyroid's function examined	Gestational's weeks to assess thyroid function's	Analysis method	GDM's Diagnosis	Time to GDM's test	Criteria of diagnosis of GDM	Results
25- TSH, FT4, AbTPO	9-13 weeks	Quantitative analyses of thyroid hormones and TPOAb were performed using chemiluminescent microparticle immunoassays in an Architect i2000 automatic analyzer. The lower limits of detection and the intra- and interassay coefficients of variation were 0.0038 mIU/L and 1.0% and 3.59%, respectively, for TSH, 0.6200 pmol/L and 1.9% and 4.01%, respectively, for FT4, and 1.0 IU/mL and 1.0% and 10%, respectively, for TPOAb.	2h- 75 g OGTT	24-28	Abnormal values were defined according to the following standard diagnostic criteria established by the ADA: a fasting level of 92 mg/dL (5.1 mmol/L) or greater, a 1-hour value of 180 mg/dL (10.0 mmol/L) or greater, and a 2-hour value of 153 mg/dL (8.5 mmol/L) or greater. The intra- and interassay coefficients of variation were 5% and 10%, respectively.	The incidence of GDM in pregnant women tended to increase with age (5.83%, 10.18%, 14.95%, and 22.40%, P = .0001). The incidence of GDM increased with increasing prepregnancy BMI (P = .0001). Pregnant women with a family history of diabetes had a much higher incidence of GDM than those without a family history of diabetes (21.09% vs 12.92%; P = .0001). The FT4 in early pregnancy in GDM women was lower than that in non GDM women (P = .0001). With increasing early pregnancy FT4, the rate of incident GDM was decreasing (P = .0001).
26- TSH, FT4, AbTPO	during the 9th-12th weeks of pregnancy (first trimester) and 32nd-36th weeks of pregnancy (third trimester).	TSH, FT4 and TPOAb levels were measured with Abbott	2h- 75 g OGTT	24-28	a fasting level of 92 mg/dL (5.1 mmol/L) or greater, a 1-hour value of 180 mg/dL (10.0 mmol/L) or greater,	low FT4 levels during pregnancy are a risk factor for GDM and preeclampsia

<p>27- TSH, fT4, fT3, fT3/fT4, AbTPO, AbTg</p>	<p>gestational weeks: 10 to 14; 15 to 26; 24 to 31; 33 to 39</p>	<p>electrochemiluminescence immunoassay method. The pregnancy-specific reference range for TSH, as recommended by the 2017 American Thyroid Association guidelines Normal TSH concentrations < 4 mIU/L. Isolated hypothyroidism: normal TSH in conjunction with low fT4 levels (<10th percentile in controls). Subclinical hypothyroidism: elevated TSH levels (> 4 mIU/L) with low or normal fT4 concentration. Antibody-positive: AbTPO > 35 IU/mL or AbTg > 40 IU/mL.</p>	<p>Carpenter and Coustan diagnostic criteria with OGTT Non-GDM status was confirmed based on 50-g 1-hour glucose challenge test.</p>	<p>27 weeks (range 11- 36 wk)</p>	<p>and a 2-hour value of 153 mg/dL (8.5 mmol/L) or greater. Carpenter and Coustan diagnostic criteria</p>	<p>Both fT3 and the fT3/fT4 ratio were positively associated with GDM. Neither TSH nor fT4 was significantly associated with GDM.</p>
--	--	---	--	-----------------------------------	---	---

SCOPI DELLA TESI

Gli obiettivi di questo studio longitudinale retrospettivo, condotto in donne gravide sane e in donne affette da GDM, sono stati molteplici e si riferiscono in parte alla sola casistica di donne sane e in parte all'intera casistica esaminata. In particolare gli obiettivi sono stati:

A. Nelle donne sane:

- definire, preliminarmente, intervalli di riferimento di TSH, FT4 e FT3 specifici per i diversi trimestri di gravidanza in un campione di donne sane di etnia caucasica;
- valutare l'andamento fisiologico del rapporto FT3/FT4, come indicatore dell'attività deiodasica, durante la gestazione;
- valutare l'associazione fra questi indici e alcune caratteristiche della popolazione esaminata.

B. Nell'intera casistica:

- valutare l'associazione fra indicatori di funzionalità tiroidea in gravidanza e lo sviluppo di diabete gestazionale, anche al fine di individuare nei parametri di funzione tiroidea possibili nuovi predittori di tale patologia;
- valutare l'eventuale associazione fra indici di funzione tiroidea in gravidanza e peso neonatale, in donne con e senza diabete gestazionale.

MATERIALI E METODI

1. SOGGETTI E DISEGNO DELLO STUDIO

I dati oggetto della presente tesi sono stati ottenuti dalla coorte del “*Trilogy Study*”, uno studio prospettico in gravidanza condotto presso l’Ospedale Civile Maggiore di Verona su un campione di 573 donne, nella grande maggioranza di etnia caucasica. L’età media delle donne reclutate (\pm DS) era di 33 ± 4 anni e il BMI pregravidico di $22,5 \pm 0,3$ Kg/m². L’obiettivo primario dello studio *Trilogy* era individuare predittori precoci di diabete gestazionale e pre-eclampsia.

Le donne incluse nello studio sono state reclutate alla 12^a settimana di gestazione durante lo screening prenatale per l’esclusione del rischio di anomalie cromosomiche eseguito presso l’U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell’Ospedale Maggiore dell’A.O.U.I. di Verona. La partecipazione era su base volontaria e l’unico criterio di esclusione è stato la diagnosi di diabete mellito preesistente alla gravidanza.

Il protocollo dello studio *Trilogy* era articolato in 5 appuntamenti successivi: inizialmente il reclutamento, seguito da tre visite nel corso della gestazione (denominate V1, V2 e V3) e infine una quarta visita (denominata V4), eseguita a circa 6 mesi dal parto.

Al di fuori degli appuntamenti programmati dal protocollo dello studio, le pazienti seguivano il consueto iter di gestione ostetrico-ginecologica delle gravidanze fisiologiche o delle eventuali complicanze intercorse.

A ogni visita successiva al reclutamento (da V1 a V4) queste donne sono state sottoposte a valutazioni cliniche (misurazione di peso, altezza, pressione arteriosa) e alla raccolta di campioni di sangue (prelievo a digiuno con stoccaggio di siero e plasma) e delle urine della notte (dalle ore 23 della sera precedente il prelievo e

fino al mattino), che sono stati conservati a -80°C.

Le tempistiche delle visite erano così suddivise:

- **V1**: a 14-16 settimane di gestazione;
- **V2**: a 24-26 settimane di gestazione;
- **V3**: a 30-32 settimane di gestazione;
- **V4**: ad almeno sei mesi di distanza dal parto.

Nel corso di queste visite sono state sistematicamente raccolte informazioni su:

- anamnesi fisiologica e familiare della donna;
- patologie pregresse;
- eventuali altre patologie occorse durante la gravidanza.

Inoltre, anche attraverso l'accesso alle schede informatizzate regionali relative al parto (CedAP, Certificato di Assistenza al Parto), sono state successivamente raccolte accurate informazioni in merito a:

- tempistiche e modalità del parto;
- complicanze tardive della gravidanza;
- caratteristiche del neonato;
- eventuali patologie e complicanze neonatali.

Le donne reclutate nello studio sono state sottoposte a screening per il diabete gestazionale secondo i criteri IADPSG (IADPSG 2010) e in maniera sistematica, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio. In particolare, nello studio:

- a **V1** e **V2** è stato eseguito un **carico orale di glucosio da 75 g** con prelievi per glicemia ai tempi 0, 60 e 120 minuti;
- a **V3** e **V4** è stata effettuata una ulteriore valutazione della sola **glicemia a digiuno**.

Nelle donne in cui sono state riscontrate alterazioni glicemiche, durante le diverse visite effettuate, il dato dell'alterazione glucidica è stato prontamente notificato e sono state fornite informazioni generali circa il diabete gestazionale e le modificazioni dello stile di vita atte a garantire un buon controllo glicemico. In tali gestanti è stato inoltre programmato un primo appuntamento presso l'ambulatorio del dia-

bete gestazionale. Queste pazienti sono state poi seguite, per la durata dell'intera gravidanza, presso l'ambulatorio dedicato, con l'attuazione di terapie individualizzate secondo giudizio clinico.

Le donne reclutate nello studio hanno firmato un consenso informato scritto prima di essere incluse. Lo studio *Trilogy* è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (Numero CE1771 del 10/02/2010).

Ai fini dello specifico studio oggetto della tesi sono stati selezionati due campioni di donne: 150 controlli senza patologie note e con gravidanza apparentemente fisiologica e le 101 donne della casistica che avevano sviluppato GDM, per un totale di 251 gravide.

Le donne facenti parte del sottogruppo dei controlli sono state selezionate sulla base delle seguenti caratteristiche:

- etnia caucasica;
- gravidanza singola ottenuta con fecondazione naturale;
- assenza di patologie note;
- nessuna terapia farmacologica;
- nessuna complicanza della gravidanza;
- nascita di un bambino sano e vitale;
- parto a termine (38-42 settimane gestazionali)
- peso alla nascita del neonato nei limiti di norma (fra il 10° e il 90° centile della popolazione italiana per sesso e settimana di gestazione).

Dato il frequente ricorso al taglio cesareo nella popolazione italiana, anche al di fuori di specifiche indicazioni, questa modalità di parto non è stata considerata fattore di esclusione.

Nell'intera coorte dello studio sono stati dosati i valori di TSH, fT₄, fT₃ sui campioni ematici raccolti a V1, V2, V3 e V4. In tutti i soggetti della coorte sono stati inoltre dosati gli anticorpi anti-TPO e la ioduria, sui soli campioni raccolti a

V1. Dato che una consistente frazione di queste donne non ha effettuato la visita post-partum, i campioni raccolti dopo la gravidanza (V4) erano disponibili in solo 88 di questi soggetti (59 controlli e 29 GDM).

Ai fini dello studio sono stati definiti preliminarmente appropriati intervalli di riferimento, trimestre-specifici, per i parametri di funzione tiroidea (*Tabella IV*). In questa valutazione sono state escluse 11 donne del gruppo di controllo, una con valori di TSH francamente aumentati (>10 mU/L) e 10 con Ab-TPO positivi. L'analisi è stata quindi condotta su 139 donne.

Nelle analisi in cui sono state confrontate le donne del gruppo di controllo e quelle affette da GDM sono state escluse complessivamente 10 donne:

- il soggetto del gruppo di controllo affetto da ipotiroidismo franco;
- nove pazienti del gruppo GDM, risultate sottoposte a trattamento tireostatico od ormonale sostitutivo o comunque con patologia già documentata all'inizio della gravidanza, prima del controllo a V1. In particolare, di queste:
 - due erano affette da ipertiroidismo, una diagnosticata e in terapia farmacologica con metimazolo, l'altra non riconosciuta come tale e non trattata farmacologicamente, ma con valori soppressi di TSH e valori aumentati di fT4 e fT3 per l'intera durata della gestazione;
 - sette erano affette da ipotiroidismo pre-gestazionale (n=6) o avevano ricevuto una diagnosi di ipotiroidismo gestazionale in fase molto precoce in gravidanza (n=1), ed erano tutte in trattamento con Levotiroxina.

Ulteriori sei donne con GDM sono state diagnosticate successivamente, dopo il primo controllo in gravidanza (V1), come portatrici di ipotiroidismo subclinico - definito come valori di TSH $> 2,5$ mU/L nel primo trimestre e $> 3,0$ mU/L nel secondo trimestre, come suggerito dalle precedenti linee guida ATA del 2011 (ATA, 2011), in mancanza di intervalli di riferimento specifici per il singolo laboratorio analisi - e sono state tutte trattate con terapia ormonale sostitutiva. Queste sei pazienti sono state incluse nelle valutazioni che hanno considerato la funzionalità tiroidea a V1, mentre sono state escluse nelle analisi successive, ossia

a V2 e V3.

Inoltre, ulteriori due pazienti sono state diagnosticate come portatrici di ipotiroidismo subclinico, con gli stessi criteri sopra descritti, dopo il controllo a V2. Queste due donne sono state incluse nelle valutazioni statistiche inerenti a V2, mentre non sono state considerate a V3.

Il campione esaminato nel confronto fra i due gruppi risultava costituito pertanto da 149 controlli e per quanto concerne le GDM: 92 gestanti a V1, 86 a V2 e 84 a V3, per un totale di 241, 235 e 233 gravide, rispettivamente.

Nei calcoli statistici relativi al confronto eseguito a V4, oltre alle pazienti escluse ai tempi precedenti, sono state escluse anche le pazienti con Ab-TPO positivi, data la frequente possibilità di alterazioni indotte da una tiroidite post-partum, ben documentata nella nostra casistica in alcuni soggetti che in corso di gravidanza avevano valori di funzione tiroidea nella norma.

La **Tabella I** riassume la numerosità della casistica nelle diverse fasi della gravidanza.

Il peso neonatale è stato espresso anche come **SDS** (Standard Deviation Score), che tiene conto dei valori della popolazione italiana in base a settimana di gestazione al parto, sesso del neonato e ordine di genitura, facendo riferimento a tal scopo a tabelle normative pubblicate in precedenza (Bertino E, 2010).

In particolare, la formula per il calcolo di SDS del peso dei neonati alla nascita è la seguente:

$$SDS = \frac{(y/M)^L - 1}{S \times L}$$

Dove:

- y è il peso del bambino;
- M è la mediana;
- L è l'asimmetria;
- S è il coefficiente di variazione.

2. PROCEDURE

I dosaggi di TSH, fT4, fT3 e Ab-TPO sono stati eseguiti su siero, con il metodo della ElettroChemiLuminescenza (“ECLIA”), utilizzando un analizzatore MODULAR ANALYTICS E170, cobas E411, cobas E601 e cobas E602 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Il limite di sensibilità per il TSH era di 0.005 mIU/L con CV < 8.7%; il limite di sensibilità per fT4 era 0.3 pmol/L e quello per fT3 0.4 pmol/L, con CV <7% per entrambi. Gli anticorpi anti TPO presentano un limite inferiore di 5.00 IU/mL con CV < 30%. Il dosaggio della ioduria è stato effettuato mediante la metodica gold standard della spettrometria di massa.

Le glicemie sono state misurate utilizzando un glucose analyzer YSI 2300 STAT Plus Analyzer (YSI Inc., Yellow Spring, Ohio, USA).

3. CALCOLI E ANALISI STATISTICHE

Per la definizione degli intervalli di riferimento popolazione-specifici di TSH, fT4 e fT3 è stato utilizzato il programma MedCalc Statistical Software, version 17.6 (MedCalc Software BVBA, 2017, Ostend, Belgium); considerato che i valori di questi indici non avevano una distribuzione normale, per questi calcoli è stata utilizzata un’analisi non parametrica.

I dati riguardanti le caratteristiche della popolazione sono riportati, se non diversamente indicato, come media e deviazione standard o come percentuale; le variabili continue che non presentavano distribuzione normale sono state preventivamente sottoposte a trasformazione logaritmica. Per valutare la presenza di associazioni fra indici di funzione tiroidea e caratteristiche delle donne (BMI pregravidico, età, abitudine tabagica, sesso del nascituro e peso del neonato alla nascita) è stata utilizzata la regressione semplice.

Il confronto fra i valori di TSH, fT4 e fT3 delle donne con e senza precedenti gravidanze, ai diversi tempi dello studio, è stato effettuato mediante test esatto di Fisher.

La rappresentazione grafica della distribuzione dei valori misurati è stata effettuata mediante box-plot, che riportano valori mediani, intervallo interquartile e valori al 10° e 90° centile.

Le analisi statistiche relative alle relazioni fra funzione tiroidea e caratteristiche delle pazienti e quelle riferite ai confronti fra gruppi sono state eseguite utilizzando il programma STATA Statistics/ Data Analysis versione 15.1.

La relazione tra glicemia e il livello di ormoni tiroidei (fT3, fT4, rapporto fT3/fT4 e TSH separatamente nei 4 modelli) nei tre trimestri è stata analizzata tramite ANCOVA (Analysis of Covariance) per misure ripetute. Le covariate che sono state considerate sono state le seguenti: terapia per GDM (nessuna terapia per i controlli, solo dieta o dieta associata ad insulina nelle pazienti), età, BMI pre-gravidico, peso nei tre trimestri.

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione di controllo

Delle 150 donne incluse in questa analisi, una mostrava valori di TSH chiaramente aumentati a V1 (10.9 mU/L) e marcato ulteriore incremento del TSH a V4 (89.3 mU/L), malgrado AbTPO negativi, ed è stata quindi esclusa dalla successiva analisi. Altre 10 donne (6.7% del campione) sono state escluse per valori di AbTPO positivi. Nel complesso sono stati quindi esclusi dall'analisi 11 soggetti (**Tabella II**) e le analisi sono state effettuate sulle restanti 139 donne.

La ioduria media, misurata nel primo trimestre di gestazione, è risultata in questa casistica pari a 91.5 µg/L. Nell'87.8% della popolazione è stata rilevata una ioduria inferiore al valore di 150 µg/L, corrispondente all'introito considerato pienamente adeguato di iodio; in particolare, il 21.6% delle pazienti aveva una ioduria inferiore a 50 µg/L (che suggerisce un deficit rilevante di apporto iodico), mentre il 7.9% delle pazienti mostrava valori di ioduria appropriati, compresi tra 150 e 249 µg/L, e il 4.3% presentava valori sopra il desiderabile, superiori a 250 µg/L.

Le caratteristiche delle donne incluse nell'analisi e dei neonati nati da queste gravidanze sono riportate nella **Tabella III**.

L'età media (\pm DS) dei soggetti al reclutamento era di 33.6 ± 3.8 anni (range 23-42). Il BMI pre-gravidico era pari a 23.3 ± 3.5 Kg/m². All'interno della popolazione 9 soggetti risultavano obesi, con BMI compreso tra 30.1 e 36.7 kg/m². Circa il 60% del campione era costituito da primipare. Il 6% delle donne ha continuato a fumare nel corso della gestazione, mentre il 37% era rappresentato da ex-fumatrici. La media del peso alla nascita dei neonati era di 3310 g, con valori compresi tra 2.600 e 3.800 g.

Intervalli di riferimento trimestre-specifici degli indici di funzione tiroidea in gravidanza

La **Tabella IV** mostra i valori degli indici di funzione tiroidea (TSH, fT4 ed fT3) nelle diverse fasi della gravidanza e, in un campione di soggetti numericamente più ridotto, nel periodo del postpartum. I valori sono espressi come mediana e limiti dell'intervallo di riferimento, 2.5° e 97.5° centile.

La **Figura I** mostra i corrispondenti box plot dei valori di TSH, fT4 e fT3 nelle diverse fasi della gravidanza e nel controllo post-partum.

I valori del TSH misurati a V1 differivano in maniera statisticamente significativa rispetto ai quelli dosati a V2 ($p=0.004$) e V3 ($p=0.025$), mentre i valori misurati a V4, al di fuori della gestazione, differivano da quelli misurati a V2 ($p=0.008$) e V3 ($p=0.003$), ma non da quelli misurati a V1 ($p=0.180$).

I valori di fT4 differivano significativamente fra loro in tutte le fasi della gravidanza (per tutti i confronti $p<0.001$). Il confronto fra V4 e i diversi tempi della gravidanza mostrava differenze contenute fra il valore fuori gravidanza e V1 ($p=0.034$), più chiare differenze con entrambe le fasi successive ($p<0.001$).

I valori di fT3, in questa popolazione di soggetti sani e con gravidanza fisiologica, mostravano una significativa riduzione a V2 e V3 rispetto a V1 ($p<0.001$), con differenza più contenuta fra V2 e V3 ($p=0.045$). I valori misurati dopo la conclusione della gravidanza non erano significativamente diversi rispetto a V1 ($p=0.088$), mentre differivano significativamente da quelli a V2 e V3 ($p<0.001$).

Andamento del rapporto fT3/fT4 durante la gravidanza

La mediana del valore del rapporto fT3/fT4 misurato a V1 risultava pari a 0.298 ± 0.042 . Questo valore aumentava in misura lieve ma significativa nei successivi trimestri di gestazione (**Figura II**), passando a 0.304 ± 0.048 e 0.307 ± 0.055 rispettivamente nel secondo e terzo trimestre ($p=0.015$ e $p=0.007$ rispettivamente). I valori a V2 e V3 non erano invece statisticamente diversi fra loro ($p=0.138$).

La mediana del rapporto fT3/fT4 dopo la conclusione della gravidanza risultava pari a 0.289 ± 0.035 . I valori di questo rapporto a V4 non differivano in maniera si

gnificativa da quelli misurati negli altri tempi dello studio, anche se questo confronto si riferiva ai soli 55 soggetti in cui era disponibile il dato post-gravidanza.

Relazioni fra ioduria e indici di funzione tiroidea

I valori a V1 di TSH, fT4, fT3 e del rapporto fT3/fT4 non hanno mostrato alcuna correlazione con le corrispondenti misure della ioduria (*Figura III*).

Relazioni tra funzione tiroidea e caratteristiche materne

Le correlazioni fra i parametri di funzione tiroidea e il BMI pregravidico sono mostrate nelle *figure IV-VII*.

I valori di TSH non correlavano con il BMI pregravidico in nessuna delle fasi della gravidanza (*Figura IV*). Analogamente non vi erano relazioni fra BMI e TSH nei 55 soggetti riesaminati dopo la conclusione della gravidanza.

Per quanto riguarda le relazioni fra il BMI pregravidico e i valori di FT4 (*Figura V*) è stata osservata invece una correlazione negativa statisticamente significativa a V1. A V2 la correlazione non era invece significativa mentre la significatività era borderline a V3 ($p=0.059$), anche se il trend era simile in tutte le fasi della gestazione, ma con valori di r sempre inferiori a 0.25. Nessuna relazione fra i due parametri è stata osservata nella più limitata casistica esaminata a V4.

I valori di fT3 correlavano, al contrario, positivamente con il BMI pregravidico a V1 e V2, mentre a V3 la relazione mostrava un andamento simile ma non raggiungeva la significatività statistica (*Figura VI*). Anche in questo caso non vi era alcuna correlazione fra questi parametri a V4.

Il rapporto fT3/fT4, infine, è risultato significativamente correlato al BMI pregravidico, sempre in modo positivo, a tutti i controlli effettuati durante la gravidanza, anche se il fenomeno sembrava attenuarsi con il procedere della gestazione (*Figura VII*). Anche in questo caso la correlazione non era più significativa, su un numero limitato di soggetti, dopo la conclusione della gravidanza.

Nella fase finale della gestazione, a V3, i livelli di fT4 correlavano negativamente e i valori del rapporto fT3/fT4 correlavano positivamente con l'incremento ponde

rale materno (**Figura VIII**). Nessuna correlazione si osservava invece fra questo parametro e i livelli di TSH e fT3 (dati non mostrati).

I valori di TSH, fT4 e del rapporto fT3/fT4 non mostravano relazioni con l'età delle donne in nessuno dei tempi dello studio (dati non mostrati).

I valori di fT3 sono risultati invece significativamente correlati all'età materna, in modo negativo, ai tempi V1 e V4, mentre a V2 e V3 si osservava una tendenza simile che non raggiungeva però la significatività statistica (**Figura IX**).

Analizzando i valori degli indici di funzione tiroidea nelle donne primipare e multipare è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nei livelli di TSH, fT3 e del rapporto fT3/fT4 a V1 (**Tabella V**), anche aggiustando l'analisi per età e BMI pregravidico. Nessuna relazione con la parità era evidente per quanto riguarda fT4 e per tutti questi indici ai tempi successivi dello studio (dati non mostrati).

Nessuna differenza nei valori degli indici di funzione tiroidea si osservava fra donne fumatrici, attuali o pregresse, e non fumatrici (dati non mostrati).

Correlazioni tra funzione tiroidea e peso neonatale

Non è stata osservata alcuna relazione fra la funzione tiroidea e il peso neonatale (dati non mostrati).

Relazioni fra indici di funzione tiroidea in gravidanza e diabete gestazionale

Caratteristiche delle donne con GDM rispetto ai controlli

Le principali caratteristiche antropometriche e anamnestiche delle donne affette da GDM e dei casi controllo del nostro studio sono presentate nella **Tabella VI**. Come atteso vi erano differenze statisticamente significative in termini di BMI pre-gravidico. Inoltre, i due gruppi differivano per frequenza di familiarità per diabete, così come per una diagnosi di diabete gestazionale in precedenti gravidanze. La familiarità per tireopatie tendeva ad essere maggiore nelle donne con GDM, ma questa differenza non raggiungeva la significatività statistica ($p=0.088$). Non vi erano differenze fra i due gruppi in termini di abitudine tabagica e incremento ponderale in gravidanza.

Le caratteristiche materne di tipo metabolico sono mostrate nella **Tabella VII**. I due gruppi differivano per valori pressori (sistolici e diastolici) e, come atteso, per i valori di glicemia misurata nel corso dell'OGTT effettuato alla conclusione del primo trimestre di gestazione (V1). In particolare, la glicemia risultava significativamente maggiore nelle donne con diagnosi di GDM sia nel campione basale che ai successivi tempi dell'OGTT.

Nelle donne con GDM la diagnosi era stata effettuata in 38 soggetti (41.3%) a V1, in 36 soggetti (39.1%) a V2 e nelle restanti 18 donne (19.6%) a V3.

La **Tabella VIII** riassume gli aspetti generali relativi alla gestazione. I due gruppi differivano per parità, ricorso alla procreazione medicalmente assistita, complicanze materne in gravidanza. Questi ultimi due aspetti potevano riflettere peraltro i criteri di reclutamento dei controlli. Inoltre, vi era una piccola ma significativa differenza in termini di settimane gestazionali al parto, che indicava un anticipo di circa una settimana nella conclusione della gravidanza nelle donne con GDM. Simile nei due gruppi, poco oltre un quarto della casistica, era la percentuale di gravidanze concluse con parto cesareo. La frazione di donne sottoposta a induzione farmacologica del parto era pure simile nei due gruppi.

La **Tabella IX** mostra i **parametri di funzione tiroidea** materna esaminati nello studio, **TSH, ft4 e ft3**, nei due gruppi e nei diversi trimestri di gestazione. Inol-

tre, è stato valutato anche il rapporto $fT3/fT4$, come indice di attività deiodasica. Tali parametri sono stati calcolati escludendo, per ciascun trimestre, i soggetti trattati con ormoni tiroidei o farmaci tireostatici e il soggetto del gruppo di controllo risultato francamente patologico.

Il **TSH** era simile nei due gruppi all'inizio della gestazione, tendenzialmente ma non significativamente minore nelle donne con GDM. Nei trimestri successivi, in particolare a V3, i valori di TSH erano significativamente minori nelle pazienti con GDM. In un numero ridotto di soggetti è stata misurata la funzione tiroidea anche a circa 6 mesi dal parto. In questa valutazione il valore di TSH risultava simile nei controlli e nelle donne con precedente GDM.

I valori di **fT4** sono risultati simili tra i due gruppi in tutti i trimestri di gravidanza, con una simile riduzione con il procedere della gestazione e un aumento nel periodo post-partum.

I valori di **fT3** sono risultati invece significativamente più elevati nelle donne che hanno sviluppato GDM nel primo e nel secondo trimestre. Tale differenza non si manteneva nel controllo effettuato nella fase finale della gravidanza (V3) e i valori rimanevano poi simili nei due gruppi nel controllo post-partum. La differenza a V1 fra controlli e GDM si riduceva e non era più statisticamente significativa se si escludevano le pazienti con diagnosi precoce di GDM, già al controllo effettuato a V1 (dati non mostrati).

Il valore del rapporto **fT3/fT4** non ha mostrato, infine, alcuna differenza fra i due gruppi in nessuna fase della gravidanza e nel controllo post-partum.

In un modello di regressione lineare, aggiustando per età, BMI pregravidico, abitudine tabagica e GDM, le concentrazioni degli indici di funzione tiroidea dopo la gestazione risultavano tutti associati in maniera positiva e statisticamente significativa con quelli misurati in gravidanza, ad eccezione del rapporto $fT3/fT4$ in V1 (*Tabella X*).

Il titolo degli anticorpi **anti-TPO** e la **ioduria**, misurati solo a V1, erano simili nei due gruppi.

Correlazioni fra indici di funzione tiroidea e caratteristiche materne

Nell'intero campione considerato nello studio (controlli e donne con GDM), l'analisi delle relazioni fra parametri di funzione tiroidea in gravidanza e glicemia materna mostrava alcune deboli associazioni.

In particolare, i valori di TSH al primo controllo in gravidanza (V1) correlavano negativamente con la glicemia alla prima ora dell'OGTT eseguito nella medesima fase della gestazione ($r=0,145$, $p=0,029$; **Figura X**). Inoltre, il valore di TSH a V3 correlava negativamente con la glicemia basale misurata nello stesso periodo gestazionale ($r=0,166$; $p=0,015$; **Figura XI**). Un trend simile, sempre con segno negativo e con significatività borderline, si osservava nelle relazioni fra TSH a V1 e la glicemia alla seconda ora dell'OGTT eseguito in tale fase della gravidanza ($r=0,130$; $p=0,066$), come pure fra TSH a V2 e glicemia corrispondente alla prima ora dell'OGTT ($r=0,122$; $p=0,082$).

I valori di fT_4 e fT_3 non mostravano alcuna associazione con i valori glicemici delle donne incluse nello studio (dati non mostrati). Tuttavia, all'interno del gruppo delle **sole donne con GDM** i valori di fT_4 al terzo trimestre di gestazione (V3) correlavano negativamente con la glicemia basale nella medesima fase della gravidanza ($r=0,317$, $p=0,009$).

Per quanto riguarda gli altri parametri materni, si osservava una relazione, di segno positivo, fra i livelli di fT_3 a V1 e il BMI pregravidico (**Figura XII**). Tale relazione restava statisticamente significativa utilizzando i valori dell'ormone a V2, mentre non era più significativa utilizzando la misura di fT_3 a V3, anche se permaneva un trend in tal senso (dati non mostrati). In fase avanzata di gravidanza era invece rilevabile una relazione positiva statisticamente significativa fra fT_3 e l'incremento ponderale materno nella corrispondente fase della gestazione (**Figura XIII**).

Caratteristiche dei neonati

Le **caratteristiche dei neonati** nati da queste gravidanze sono presentate nella **Tabella XI**. Anche se il peso alla nascita era sovrapponibile nei due gruppi, vi era una differenza statisticamente significativa fra neonati di madri GDM e controlli per quanto riguarda l' SDS del peso neonatale (**Figura XIV**). Quest'ultimo parametro, che tiene conto di settimana gestazionale, ordine di genitura e sesso del neonato, era significativamente maggiore nei nati dalle donne con GDM che in quelli nati dalle donne del gruppo di controllo.

La frazione di bambini accolti in terapia intensiva neonatale non differiva significativamente fra i due gruppi, anche se vi era un trend a valori maggiori nei nati da gravidanze complicate da GDM.

Relazioni fra indici di funzione tiroidea e caratteristiche neonatali

Gli indici di funzione tiroidea non sono risultati associati al valore di SDS del peso neonatale nell'intera popolazione esaminata. Nel solo gruppo GDM si osservava invece una relazione, con segno negativo, fra fT4 a V2 e a V3 e SDS del peso neonatale (**Figura XV**). Un trend simile, non statisticamente significativo, si osservava anche a V1 ($r=0,214$; $p=0,071$).

Nessuna differenza si osservava, infine, in rapporto al sesso del nascituro (dati non mostrati).

Indici di funzione tiroidea come potenziali predittori di diabete gestazionale

Per valutare se il dosaggio degli ormoni tiroidei nella fase iniziale di gravidanza possa essere di ausilio nell'individuazione precoce dei soggetti destinati a sviluppare diabete gestazionale, sono stati utilizzati dei modelli di regressione logistica, includendo i parametri di funzione tiroidea come variabili indipendenti accanto a noti o potenziali predittori di questa patologia. In queste analisi i livelli di fT4 sono risultati predittori indipendenti di GDM includendo nel modello anche età e BMI materno. La significatività era però solo borderline ($p = 0.078$) correggendo

anche per incremento ponderale in gravidanza, familiarità per diabete, parità, abitudine tabagica (*Tabella XII*).

Per verificare se vi fosse un nesso fra le concentrazioni ormonali durante la gravidanza e i corrispondenti livelli di glicemia, indipendentemente dalle variazioni del peso, sono state effettuate anche delle analisi della varianza per misure ripetute includendo i valori di questi parametri nei tre trimestri di gestazione, aggiustati per il corrispondente peso materno. In questa analisi fT4, fT3 e il rapporto fT3/fT4 mostravano un'associazione indipendente con trimestre di gestazione e peso materno (quest'ultima borderline per fT3), ma non con la glicemia (*Tabella XIII*).

Indici di funzione tiroidea come potenziali predittori del peso neonatale

Sono stati infine analizzati modelli di regressione multipla per individuare i potenziali predittori del peso neonatale, utilizzando sempre a tal proposito la misura del valore di SDS di questo parametro. La *Tabella XIV* riporta i risultati ottenuti, nell'intero campione considerato nello studio (controlli e donne con GDM), in cinque di questi modelli, che differivano per i parametri glicemici utilizzati come variabili indipendenti.

Da tali analisi sono emersi come fattori predittivi di SDS del peso neonatale:

- l'altezza della madre;
- l'età della madre;
- il BMI pregravidico;
- l'incremento ponderale nella fase conclusiva della gestazione (V3);
- i valori di glicemia (sia basale che in corso di OGTT nei vari trimestri di gravidanza).

Il modello con la maggior capacità predittiva era quello che includeva la glicemia alla prima ora dell'OGTT eseguito a V2, anche se le differenze in termini di capacità predittiva fra i vari modelli erano comunque marginali (range 20,4-22,2%). Nelle **sole gravidanze complicate da GDM** il potere predittivo di questo modello raggiungeva il 33.8% (*Tabella XV*).

Nell'intera casistica gli ormoni tiroidei non mostravano associazioni indipendenti con l'SDS del peso neonatale neppure se introdotti in questi modelli di regressione multipla (dati non mostrati). Analizzando il **solo gruppo GDM**, l' fT_4 al I e II trimestre di gravidanza è risultato significativamente associato, con segno negativo, all'SDS del peso neonatale ma solo se questo valore veniva inserito nel modello in sostituzione della glicemia (*Tabella XVI*). Un trend analogo, ai limiti della significatività, si osservava anche con il valore di fT_4 misurato al III trimestre (dati non mostrati).

DISCUSSIONE

In questo studio sono stati definiti, preliminarmente, intervalli di riferimento trimestre-specifici di TSH, fT4 e fT3 in un campione di donne di etnia caucasica della provincia di Verona. Successivamente è stato valutato se gli indici di funzione tiroidea siano alterati nelle donne con GDM e se queste eventuali alterazioni possano rappresentare predittori precoci della comparsa di GDM.

I nostri dati mostrano che i valori di TSH non presentavano sostanziali modificazioni in corso di gravidanza. Successivamente alla conclusione della gravidanza risultavano invece lievemente ma significativamente inferiori rispetto a quelli misurati negli stessi soggetti durante la gestazione, in particolare nel secondo e nel terzo trimestre. I nostri dati in merito ai valori di fT4 e di fT3 mostrano una chiara riduzione progressiva di questi parametri nel corso della gestazione. Il rapporto fT3/fT4 presentava invece un lieve ma significativo aumento durante la gravidanza. Il valore medio della ioduria in questa popolazione indicava uno stato di lieve carenza iodica. Questo parametro non correlava con i livelli ormonali.

I valori di fT3 nelle fasi iniziali di gravidanza correlavano positivamente con il BMI pregravidico, mentre quelli di fT4 correlavano negativamente. Il rapporto fT3/fT4, di conseguenza, era correlato in modo positivo al BMI pregravidico. Nella fase finale di gravidanza si osservavano invece correlazioni analoghe, in particolare per fT4 e rapporto fT3/fT4, con l'incremento ponderale materno durante la gestazione.

Le donne con GDM mostravano valori di fT3 nella fase iniziale di gestazione significativamente superiori rispetto ai valori dei controlli sani. All'analisi multivariata, tuttavia, queste differenze non si confermavano, una volta considerati i potenziali fattori confondenti.

Il peso neonatale, infine, era simile nei due gruppi, ma il corrispondente valore di SDS, era significativamente maggiore nel gruppo GDM. Gli indici di funzione tiroidea non risultavano predittori indipendenti di questo parametro.

La gravidanza è un evento importante nella vita di una donna e può notevolmente interferire sul benessere psico-fisico della stessa. Dal punto di vista fisiologico, vi è un processo adattativo che coinvolge tutti gli organi ed apparati, protagonista di tale evento è soprattutto la tiroide. La funzione tiroidea è particolarmente soggetta

alle influenze esercitate dalla gestazione, con l'induzione nella ghiandola stessa, di modificazioni strutturali e funzionali tiroidee. La tiroide assume un ruolo importante nell'ambito della fisiopatologia gravidica e risulta fondamentale quindi, valutare correttamente le eventuali modificazioni e/o alterazioni della sua funzione.

Le alterazioni conclamate sono facilmente rilevabili e spesso esercitano un impatto negativo rilevante, sulla gravidanza stessa, tale da richiedere un adeguato trattamento terapeutico. Più discussa, risulta invece, la capacità di identificare le alterazioni sfumate della funzionalità tiroidea, che, tuttavia, possono comunque essere in grado di determinare possibili complicanze materne e/o fetali. Inoltre, risulta difficile definire i limiti di normalità dei parametri di funzione tiroidea in gravidanza, a causa delle modifiche che possono realizzarsi in seguito all'intervento di numerosi fattori (azione tireostimolante della hCG, incremento del fabbisogno iodico, etc.), alle interferenze che la gestazione stessa può avere su questi parametri (modifiche delle concentrazioni di TBG, variazione della funzione deiodasica) e alla limitata disponibilità di dati riferiti ai diversi trimestri di gravidanza e alle differenze etniche (Roberts, S. L, 2011, La'ulu S.L., 2007, Korevaar, 2013).

I dati della letteratura mostrano che durante la gravidanza si assiste all'iniziale riduzione dei livelli di TSH, a causa dell'aumento delle concentrazioni di hCG, e successivamente, a partire dalla 10^a-12^a settimana di gestazione, al suo graduale incremento che persiste per tutto il corso della gestazione. Anche le concentrazioni di TT3 e TT4 aumentano fisiologicamente durante la gravidanza, parallelamente a quelle della TBG, ma i valori di fT3 ed fT4 sembrano diminuire in modo continuo con la progressione dello stato gravidico (Glinoe D, 1997; Fantz C. R, 1999; Kurtz A, 1979).

Le linee guida internazionali evidenziano come gli intervalli di riferimento degli indici di funzione tiroidea utilizzati nelle donne non gravide non possano più essere considerati validi durante la gestazione e suggeriscono dei limiti orientativi in gravidanza, che condizionano le scelte terapeutiche (ATA, 2017). Tuttavia, vi è unanimità nel ritenere che tali intervalli dovrebbero essere distinti sulla base delle metodiche di laboratorio utilizzate e sulla base delle caratteristiche specifiche delle popolazioni esaminate. Purtroppo, solo raramente gli studi al riguardo seguono

queste raccomandazioni e in genere vengono utilizzati intervalli di riferimento non specifici, che soffrono di importanti limitazioni.

Pertanto il primo obiettivo di questo progetto è stato quello di definire gli intervalli di riferimento trimestre-specifici per la nostra popolazione, costituita da un campione di donne caucasiche residenti nella provincia di Verona. A questo scopo sono stati selezionati soggetti apparentemente sani, con gravidanza decorsa fisiologicamente e conclusasi con la nascita a termine di un bambino sano e vitale, normopeso. Dopo l'esclusione dei soggetti che presentavano valori francamente alterati di TSH o positività degli anticorpi anti-tiroide, la numerosità del campione esaminato, 139 soggetti, è risultata adeguata alla costruzione di adeguati intervalli di riferimento, superando il limite di 120 soggetti raccomandato a questo scopo dagli standard internazionali (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010).

Attraverso l'utilizzo dei campioni raccolti nel Trilogy Study, uno studio longitudinale in gravidanza condotto a Verona, è già stato possibile definire appropriati intervalli di riferimento trimestre-specifici per TSH, fT4 ed fT3, validi per questa popolazione.

È stato osservato che i valori di TSH non presentavano sostanziali modificazioni in corso di gravidanza. Successivamente alla conclusione della gravidanza, ad almeno 6 mesi dal parto, risultavano invece lievemente ma significativamente inferiori rispetto a quelli misurati negli stessi soggetti durante la gestazione, in particolare nel secondo e nel terzo trimestre. Questi dati sono in contrasto con quanto suggerito dalle linee guida internazionali, che indicano una riduzione del TSH durante tutta la gestazione, ma più marcata nel primo trimestre. I campioni dello studio Trilogy raccolti al tempo V1 (14-16 settimane) probabilmente sono troppo tardivi rispetto al picco dell'hCG, che si verifica intorno alla 10^a settimana gestazionale, per cogliere questa fase.

I limiti comunemente utilizzati per stabilire un eventuale intervento terapeutico con LT4 in gravidanza, sulla base di quanto generalmente suggerito dalle linee guida internazionali, dovrebbero quindi tener presenti questi valori. Le stesse linee guida sottolineano peraltro che questa dovrebbe essere la prassi, evitando di adoperare i limiti generici e optando invece per intervalli di riferimento specifici, generati nella popolazione in esame.

Per quanto riguarda i valori di fT4, le controversie in letteratura sono ancora maggiori e le raccomandazioni delle linee guida internazionali sono più sfumate. Inoltre, non è raccomandato dosare tale parametro di routine, salvo situazioni specifiche che possano sminuire il significato della determinazione del TSH (tireotossicosi, patologie ipotalamo ipofisarie).

Alcuni autori hanno proposto di valorizzare la presenza di riduzioni isolate della FT4, con valori di TSH nella norma (Oguz Ayten, 2015), ma gli elementi su cui si basa questa conclusione sono ancora fragili e le linee guida internazionali non concordano su questa strategia terapeutica, sia per la difficoltà di avere misure pienamente affidabili di questo parametro in gravidanza, sia per la mancanza di prove chiare dell'utilità di correggere una eventuale riduzione isolata di questo parametro (ATA, 2017). Per ovviare alle interferenze che la gravidanza ha sui valori di FT4 è stato anche proposto di ricorrere al dosaggio della T4 totale, utilizzando i valori di riferimento fuori gravidanza aumentati del 50% in rapporto all'aumento fisiologico in gravidanza dei livelli di TBG, o al vecchio FT4 index, che tiene conto del legame dell'ormone alla proteina vettore (ATA, 2017). Questi dosaggi non trovano però ormai applicazione nei laboratori e tali suggerimenti sono dunque di assai limitata utilità concreta. L'alternativa ideale consiste nella misura in spettrometria di massa della FT4, ma al momento anche questa ipotesi non è in genere concretamente applicabile data la ancora scarsa diffusione di questa sofisticata e costosa tecnologia nei laboratori di routine. I limitati dati disponibili suggeriscono che la FT4, misurata in tal maniera, si riduca lievemente nel corso della gravidanza (Yue Bet, 2008).

Nel nostro studio, i dati riguardanti fT4 mostravano una diminuzione progressiva dei suoi valori nel corso della gestazione, rilevante in particolare tra il primo e i successivi trimestri, più contenuto ma ancora significativo fra il secondo e il terzo trimestre. Vi era inoltre un rialzo nel periodo post-gravidico, rispetto a tutti i tempi della gravidanza.

Anche i valori della fT3 si riducono progressivamente durante la gravidanza, con una differenza significativa in particolare tra il primo e i successivi trimestri, analogamente a quanto accade per l'fT4.

Esistono però alcune lievi differenze nell'andamento dei due ormoni, che si riflettono sui valori del rapporto fT3/fT4. Questo può suggerire l'intervento di fenomeni adattativi nell'attività deiodasica per far fronte alle necessità legate alla gravidanza.

Dallo studio emerge in particolare che il rapporto fT3/fT4 aumenta lievemente ma significativamente nel corso della gestazione. Nei soggetti rivalutati ad almeno 6 mesi dal parto il valore di questo rapporto è diminuito rispetto alla gestazione, non differendo però in maniera significativa da quelli rilevati in corso di gravidanza. È possibile che la mancanza di significatività in questo confronto sia peraltro ascrivibile alla più piccola dimensione del campione raccolto al di fuori della gravidanza. Quest'ultimo dato non è stato ad oggi analizzato in altri lavori.

La ioduria rappresenta un accurato indicatore dell'apporto dietetico di iodio, in quanto più del 90% dello ioduro ingerito viene poi escreto nelle urine e le variazioni dell'apporto iodico si riflettono a breve termine nei valori della ioduria (un'escrezione urinaria di iodio di 140 µg/L corrisponde ad un apporto giornaliero di circa 200 µg di iodio). Va sottolineato però che durante la gestazione questa relazione potrebbe essere meno valida, a causa dell'aumentata clearance renale di tale elemento (Zimmermann M B, 2018). Inoltre, anche se viene considerata l'analisi gold-standard a livello di popolazione, la ioduria su esame spot delle urine presenta dei limiti per poter fare diagnosi di iodo-deficienza a livello individuale, essendo questo valore soggetto ad ampia variabilità individuale da giorno a giorno (Brucker-Davis F, 2012).

Analogamente a quanto risultato in questo lavoro, in precedenti studi è stato osservato che nelle pazienti gravide al primo trimestre con ioduria inferiore a 150 µg/L i parametri di funzione tiroidea non differivano da quelli delle donne con valori normali o aumentati di ioduria (Ochoa DR, 2017). Si può quindi concludere che l'apporto iodico non appare essere un determinante dei test di funzionalità tiroidea, quanto meno per livelli lievi-moderati di deficienza iodica (Brucker-Davis F, 2012; Fuse Y, 2011).

Andando poi ad analizzare le possibili relazioni esistenti tra gli indicatori di funzione tiroidea e le caratteristiche materne nel gruppo di controllo considerato sano, abbiamo rilevato una correlazione negativa tra fT4 e BMI pregravidico delle

gestanti soprattutto nella prima fase della gravidanza, tale relazione non si è però mantenuta nel postpartum. Mentre non è stata riscontrata una correlazione tra fT4 e ioduria, ciò poteva riflettere una maggiore conversione a fT3 in presenza di deficit di apporto iodico.

Studi precedenti avevano suggerito che l'adiposità corporea e altri fattori, quali la parità, potessero influenzare gli indici di funzione tiroidea in gravidanza. In generale, dato che la maggior parte della quota di T3 prodotta dipende dall'attività della deiodasi di tipo 2, qualsiasi fattore che interferisca con questo processo (e quindi anche con i valori sierici del rapporto fT3/fT4) ha potenzialmente una grande rilevanza clinica (Peterson SJ, 2016).

I dati rilevati in questo studio hanno mostrato una correlazione positiva del BMI pregravidico con i valori di fT3 nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza, nonché con i valori del rapporto fT3/fT4 durante tutto il corso della gestazione; queste correlazioni con i livelli ormonali tiroidei sono state riscontrate anche in altri lavori (Derakhshan A, 2018; Bassols J, 2011).

I valori di fT3, in particolare ai tempi V1 e V4, sono risultati correlati negativamente all'età delle donne; tale relazione non era osservabile per i valori del rapporto fT3/fT4, al contrario di quanto riportato in altri studi che avevano osservato una correlazione negativa fra i due parametri (Bassols J, 2011).

Sia i valori di fT3 che del rapporto fT3/fT4 sono risultati significativamente inferiori nelle donne con precedenti gravidanze, anche se la differenza era significativa solo al tempo V1. Va considerato peraltro che le multipare presentavano, come atteso, un'età media maggiore. Essendo l'età a sua volta correlata negativamente ai livelli di ormone tiroideo, questo fattore potrebbe mediare la relazione con la parità.

Nella coorte del Trilogy Study non è stata registrata alcuna significativa associazione tra l'abitudine tabagica materna e i livelli ormonali, a differenza di quanto riportato in altri studi (Derakhshan A, 2018) che hanno suggerito come l'esposizione al fumo, valutata tramite questionari e analisi della cotinina sierica, sia associata a valori maggiori di fT3; per spiegare il fenomeno sono state ipotizzate interferenze esercitate dal fumo sull'attività deiodasica e sull'uptake tiroideo di iodio (Engel A, 2003; Wiersinnga WM, 2013).

Nel confronto tra le gestanti di controllo e quelle risultate affette da GDM, i dati emersi evidenziano come, nel secondo e nel terzo trimestre, le donne con GDM abbiano valori di TSH, pur essendo ampiamente nei range di riferimento trimestre-specifici, significativamente inferiori rispetto ai controlli sani.

Inoltre, nella prima metà della gestazione, i valori di fT3, pur essendo anche questi nel range di riferimento, sono significativamente maggiori nelle donne con GDM rispetto ai controlli sani, mentre questa differenza non è più rilevabile nella fase finale di gravidanza. Per quanto riguarda, invece, i valori di fT4 e il rapporto fT3/fT4 non sono state riscontrate differenze significative fra i due gruppi in nessuno dei periodi della gestazione esaminati.

Gli indici di funzione tiroidea sono stati analizzati anche in relazione ai valori misurati nella coorte esaminata dopo la conclusione della gravidanza, ad almeno sei mesi dal parto. E' stato osservato che, pur con le variazioni che si osservavano durante la gestazione, nel singolo individuo esisteva una relazione significativa fra le concentrazioni ormonali nelle diverse fasi della gravidanza e quelle misurate al di fuori della gravidanza. Questa relazione era in generale più forte per fT3 e TSH, meno per fT4 e ancor meno per il rapporto fT3/fT4. Questa gerarchia è indipendente dall'entità delle variazioni osservate con la gravidanza e può supportare il significato adattativo del rapporto fT3/fT4, modulato in base al variare delle concentrazioni ormonali e del fabbisogno di questi ormoni.

Alcuni studi hanno in precedenza investigato se l' andamento del TSH – sia limitatamente ai soggetti in condizioni di eutiroidismo che includendo quelli con distiroidismo subclinico - fosse correlato o meno all' insorgenza del GDM. I risultati di questi studi sono però contrastanti.

Ad esempio, lo studio di Tudela et al (Tudela C. M, 2012) ha concluso che la probabilità di sviluppare GDM aumenti contestualmente al valore di TSH, ipotizzando che questo parametro possa esser considerato un fattore predittivo di ausilio nell' individuazione precoce dei soggetti destinati a sviluppare diabete gestazionale. In particolare, in questo studio, valori di TSH compatibili con situazioni di ipertiroidismo subclinico erano protettivi in termini di sviluppo del

GDM, mentre al contrario valori compatibili con situazioni di ipotiroidismo subclinico incrementavano il rischio di sviluppare GDM (sebbene quest' ultima relazione veniva meno dopo l' aggiustamento per vari fattori confondenti).

Alcuni studi hanno specificamente analizzato l'ipotesi che vi sia una relazione fra ipotiroidismo subclinico e GDM. Toulis et al (Toulis A, 2013) hanno riportato che l'ipotiroidismo subclinico, definito come valori di TSH sopra 2.5 mU/L, si associava ad un aumentato rischio di GDM. Ying et al. (Hao Ying, 2016) hanno invece rilevato che il rischio aumentava in particolare quando vi era una coesistente positività per gli anticorpi anti-TPO, mentre in presenza di uno solo di questi fattori l'incremento di rischio era intermedio. Karakosta et al. (Karakosta P, 2012) hanno ugualmente concluso che la presenza di ipotiroidismo subclinico associato ad anticorpi anti-TPO aumenta il rischio di GDM, ma non hanno rilevato alcun effetto in presenza di uno solo di questi elementi. Tuttavia, Cleary-Goldman et al. (Cleary-Goldman J, 2014) non hanno evidenziato alcuna relazione fra ipotiroidismo subclinico e il successivo sviluppo di GDM. Va evidenziato che in questi studi le modalità con cui è stata fatta diagnosi di GDM erano differenti.

Il nostro studio è in sostanziale disaccordo con i risultati di molti di questi lavori. Infatti, nella nostra casistica di pazienti con GDM si osservavano valori medi di TSH significativamente più bassi nel secondo e nel terzo trimestre di gestazione rispetto a quelli rilevati nei controlli, anche se ancora ben entro l'ambito della norma. Questa differenza tendeva in apparenza ad accentuarsi con il procedere della gestazione. Queste differenze fra GDM e controlli potrebbero però essere il frutto della individuazione, dopo V1, di alcuni soggetti con GDM con valori relativamente elevati di TSH durante i controlli più stretti fatti presso l'ambulatorio di diabete in gravidanza. Questi soggetti sono stati trattati, sulla base delle raccomandazioni all'epoca vigenti ATA (Stagnaro-Green A, 2011) ed Endocrine Society (De Groot L, 2012), anche se spesso i loro valori di TSH erano in realtà entro i limiti degli intervalli di riferimento successivamente formulati nella nostra casistica. A seguito del trattamento questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi e questo potrebbe aver influenzato il confronto fra i due gruppi. Nella nostra casistica non sono state osservate differenze fra GDM e

controlli per quanto riguarda i livelli di fT4.

A differenza della maggior parte degli studi clinici presenti in letteratura, che hanno valutato eventualmente l'fT4, come da comune pratica clinica, noi abbiamo esaminato anche il possibile ruolo del fT3 e del rapporto fT3/fT4.

Solo un recente studio, condotto da Rawal et al (Rawal S, 2018) e con caratteristiche simili al nostro, ha evidenziato come, sia nel primo che nel secondo trimestre, le donne con GDM presentavano valori medi di fT3 maggiori rispetto ai controlli sani. Questi dati sono coerenti con quelli del nostro studio. Nello studio di Rawal manca la misura di questi indici nella fase finale della gravidanza, in cui noi abbiamo osservato il venir meno di differenze fra i due gruppi. Lo studio di Rawal ha valutato l'associazione fra gli indici di funzione tiroidea nel primo e nel secondo trimestre, espressi in quartili, con lo sviluppo di GDM. Gli autori hanno osservato che le donne con valori di fT3 appartenenti al quartile più alto avevano un rischio aumentato di sviluppare GDM rispetto a quelle con fT3 nel quartile inferiore. Nel medesimo studio, è stato osservato che il rapporto fT3/fT4 era significativamente aumentato nelle donne con GDM e che il rischio di sviluppare GDM era fortemente correlato con l'aumento di tale rapporto. Tale riscontro non emerge nel nostro studio che non ha documentato alcuna differenza sotto questo profilo nelle due popolazioni esaminate. Inoltre, lo studio di Rawal ha osservato valori di fT4 più bassi nelle pazienti con GDM rispetto ai controlli sani. Anche questo riscontro non è stato confermato dal nostro studio e questa differenza può certamente contribuire al diverso significato del rapporto fT3/fT4 in termini di predittività del GDM emerso nelle due analisi. Nell'analisi di confronto tra gli indici di funzione tiroidea e le caratteristiche materne dell'intero campione esaminato, abbiamo riscontrato delle correlazioni in senso negativo tra il TSH e la glicemia ad 1 ora durante OGTT nel primo trimestre e tra il TSH e la glicemia basale del terzo trimestre. I valori di fT4 non mostravano alcuna associazione con i valori glicemici ma, all'interno del gruppo delle sole donne affette da GDM, tale parametro al terzo trimestre, correlava negativamente con la glicemia basale del medesimo tempo.

E' interessante notare, invece, che nel nostro studio i livelli di fT3 non presentavano più differenze nei due gruppi nella fase conclusiva della gestazione.

L'interpretazione di questo fenomeno non è agevole. Va notato che noi non abbiamo rilevato associazioni fra fT3 e glicemia, nelle pazienti con GDM, in nessuna fase della gravidanza. Vi era invece un' associazione fra fT3 a V1 e il BMI pregravidico, mentre il valore di fT3 a V3 correlava con l'incremento ponderale materno nella stessa fase della gestazione.

La relazione fra BMI e funzione tiroidea è nota, anche al di fuori della gravidanza (Garnerone L, 2012). Mannisto et al (Männistö T., 2011) hanno valutato gli intervalli di riferimento degli ormoni tiroidei in una popolazione di donne gravide anti-TPO negative. Questo studio ha evidenziato come le concentrazioni di fT3 aumentino parallelamente all' aumentare del BMI della gestante; in particolare, concentrazioni statisticamente aumentate di fT3 sono state osservate nelle donne sovrappeso o obese rispetto a quelle normopeso. Haddow et al, in uno studio in cui hanno osservato analogamente una correlazione positiva fra BMI e fT3, hanno speculato che questo potrebbe trovare spiegazione in un' aumentata attività della deiodasi periferica, enzima sensibile all' introito calorico (Haddow James, 2016). Infatti, alcuni studi (Spaulding SW, 1976; Danforth E Jr, 1979) hanno evidenziato come in condizioni di restrizione calorica l' attività dell'enzima è depressa mentre in condizione di ipernutrizione, l' attività dell' enzima è aumentata e questo si associa ad un aumento del rapporto fT3/fT4.

I risultati del nostro studio, quindi, possono suggerire che nelle pazienti con GDM, che hanno un BMI pregravidico maggiore rispetto ai controlli, si verifichi un fenomeno analogo, che si ripercuote in un aumento degli ormoni tiroidei, in particolare di fT3. Il venir meno di questa relazione con il procedere della gravidanza potrebbe essere legato al fatto che man mano che ci si allontana dalla fase pre-gestazionale diventa più rilevante lo stato nutrizionale durante la gestazione, che nelle donne con GDM è generalmente soggetto a una relativa restrizione calorica, per le raccomandazioni alimentari più strette e per i timori della madre connessi alla patologia, come testimoniato dall'incremento ponderale tendenzialmente minore in queste donne rispetto ai controlli sani. E in effetti l'fT3 a V3 correlava con l'entità dell'incremento ponderale, non con il BMI pregravidico.

D' altro canto, non si può escludere che una relativa iperattività della ghiandola tiroidea possa rappresentare un tentativo di compenso da parte dell'organismo finalizzata a contrastare la tendenza all' iperglicemia attraverso una stimolazione dell'ossidazione del substrato, favorita dagli ormoni tiroidei (Muller, 1988). In questa casistica il valore assoluto del peso alla nascita dei bambini nati da gravidanze fisiologiche e complicate da GDM era simile. Tuttavia, se i dati di peso alla nascita venivano espressi come SDS, che tiene in considerazione il sesso del neonato, la parità e soprattutto l'epoca gestazionale in cui avviene il parto, che era lievemente ma significativamente anticipata nelle donne con GDM (in media di 6 giorni), tale valore risultava significativamente maggiore nei nati da madri con GDM. In questa casistica, predittori dell'SDS del peso neonatale alla regressione multipla erano il BMI pregravidico materno, l'incremento ponderale materno in gravidanza, l'altezza e l'età della madre oltre ai valori di glicemia in diverse fasi della gestazione. Complessivamente questi fattori predicevano il 20-22% della varianza del peso neonatale.

L'analisi dell'influenza potenziale degli ormoni tiroidei in questi fenomeni non ha documentato effetti di rilievo, mostrando un possibile ruolo in termini di peso neonatale solo all'interno della casistica di donne con GDM e solo se la glicemia veniva esclusa dall'analisi, a suggerire un possibile nesso solo indiretto fra ormoni tiroidei e peso del neonato.

Il ruolo dei fattori antropometrici materni nel determinare il peso neonatale è emerso in vari studi condotti in gruppi etnici diversi, anche se con risultati non completamente omogenei, sia nella popolazione generale che nelle casistiche relative al GDM (Brown J. E , 2002; Kac G., 2005; Da Silva S. de O. C., 2018; Amini P , 2018; Li Y., 2015). In precedenti studi anche l'età materna è risultata associata al peso neonatale, sebbene non sempre tutti questi fattori siano risultati predittori indipendenti di tale parametro (Kac G., 2005; Li Y., 2015). Un recente studio tedesco condotto su un campione retrospettivo assai ampio ha anche documentato che l'altezza materna è un importante predittore del peso del neonato, con un effetto più rilevante di quello relativo al gruppo etnico dei genitori (Rochow N., 2018).

È interessante notare che l'eccesso ponderale e l'età più avanzata della madre sono anche classici fattori di rischio per il GDM e per il diabete tipo 2, di cui il GDM rappresenta spesso un'anticipazione.

Il ruolo della glicemia sul peso neonatale è atteso, dato che la presenza di diabete materno rappresenta un importante fattore di rischio per macrosomia fetale (HAPO 2008). Nella nostra casistica il GDM è stato trattato non appena diagnosticato, con modifiche dello stile di vita e ove necessario (in circa il 10% dei casi) anche con terapia insulinica. In generale i risultati di questo intervento si sono tradotti in un ottimo controllo della glicemia, minimizzando il rischio di endpoint negativi associati a tale complicanza della gravidanza. Nonostante l'intervento intensivo sulla glicemia sono residue piccole ma significative differenze fra i neonati dei due gruppi in termini di SDS del peso neonatale, maggiore nei nati da madre con GDM. Questi risultati sono in accordo con i dati dell'HAPO Study, che indicano che anche una glicemia nell'ambito alto della norma si associa a effetti significativi in termini di peso neonatale (HAPO 2008).

Lo scopo con cui era nato questo studio era quello di poter dirimere la dibattuta questione sull'utilizzo degli indici di funzione tiroidea, dosati precocemente in gravidanza, come potenziali predittori di diabete gestazionale. Alcuni studi si sono concentrati sul valore della positività anticorpale (in particolare anti tireoperossidasi), come predittore di GDM. Una metanalisi su tale argomento (Bitterman O., 2014) che ha analizzato 11 studi, sembra supportare tale ipotesi. Uno studio prospettico multicentrico (Mannisto T, 2010), non ha trovato un'associazione tra il rischio di sviluppare GDM e la presenza di ipotiroidismo subclinico nel primo trimestre di gravidanza, mentre questa associazione era presente nel secondo trimestre. Tale conclusione è però in contrasto con i risultati del lavoro di Tudela et al (Tudela C. M, 2012) che ha mostrato un rischio direttamente proporzionale all'aumento dei livelli di TSH nella prima metà della gravidanza. Mannisto (Männistö Tuija, 2013) ha pure concluso che le gravidanze complicate da ipotiroidismo presentano un rischio aumentato (OR 1,6) di sviluppare diabete gestazionale. Una metanalisi condotta nel 2016 (Gong Li-Li, 2016) ha messo in evidenza che sia l'ipotiroidismo franco che l'ipotiroidismo subclinico presentano un rischio maggiore di gravidanze complicate da diabete

gestazionale, con un OR rispettivamente di 1.89 e 1.56.

I nostri dati indicano come solo i valori di fT_4 nelle fasi precoci della gravidanza siano predittori di diabete gestazionale. Tale associazione diventa però solo borderline correggendo per altri potenziali predittori di questa patologia (età, BMI pregravidico, incremento ponderale gravidico, familiarità per diabete, parità, abitudine tabagica della madre).

La valutazione dell'eventuale associazione fra funzione tiroidea in gravidanza e peso neonatale, in donne con e senza diabete gestazionale, è particolarmente complessa. Nel nostro studio l' fT_4 è risultato un predittore, con segno negativo, del valore di SDS del peso neonatale, quando l'analisi è stata limitata alle sole donne con GDM. Questa associazione era presente valutando i valori di fT_4 del primo e secondo trimestre, ma un trend simile era osservabile anche con il valore del terzo trimestre. Tale associazione era però presente solo quando la glicemia veniva esclusa dal modello. Ciò suggerisce che l'associazione possa essere mediata da un effetto degli ormoni tiroidei sulla glicemia. In accordo con questa ipotesi vi è l'osservazione, in queste pazienti, di una correlazione inversa fra livelli di fT_4 e glicemia. Lo studio non consente comunque di stabilire quale sia il fattore iniziale alla base di questa associazione.

I punti di forza dello studio sono diversi:

- omogeneità della casistica e numerosità adeguata del campione in rapporto ai requisiti richiesti per la formulazione degli intervalli di riferimento;
- selezione accurata dei soggetti di controllo inclusi nello studio, con esclusione di patologie sia materne che neonatali;
- valutazione longitudinale degli stessi soggetti in tutti i trimestri di gravidanza e, in un sottogruppo di donne, anche dopo la conclusione della gravidanza. Quest'ultimo aspetto permette un raffronto con le misure degli indici di funzione tiroidea senza l'interferenza della gestazione;
- raccolta accurata e predefinita dei dati correlati alla gravidanza;
- valutazione della ioduria e degli anticorpi anti-TPO.

Lo studio presenta tuttavia anche dei limiti:

- mancanza di una misura gold-standard delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, in spettrometria di massa, che possa permettere di escludere con assoluta certezza l'effetto interferente della gestazione su queste osservazioni. I dati ottenuti consentono tuttavia di definire degli intervalli di riferimento adeguati per questi parametri con le tecnologie concretamente disponibili nella pratica clinica.
- differenze fra i due gruppi in termini di intervento terapeutico, per quanto riguarda gli aspetti relativi alla funzione tiroidea e quelli relativi alla presenza della patologia metabolica. D'altra parte motivi etici impedivano di non trattare questi soggetti una volta formulata la diagnosi.
- la relativa scarsa numerosità del campione per la definizione degli intervalli di riferimento.

CONCLUSIONI

I dati di questo studio, relativi ad una coorte di donne di etnia caucasica residenti nel territorio veronese e sottoposte a una valutazione longitudinale della funzione tiroidea nel corso di una gravidanza, indicano che il TSH presenta fisiologicamente valori sostanzialmente stabili nel corso della gestazione, lievemente ma significativamente superiori a quelli misurati al di fuori della gravidanza. Non si può però escludere che nella fase antecedente il primo controllo, eseguito a circa 14 settimane, sotto l'azione dell'hCG vi possano essere valori più bassi di TSH. I valori di fT4 e di fT3 si modificano in modo significativo e progressivo con il procedere della gestazione. Nella valutazione degli ormoni tiroidei in corso di gravidanza è quindi indispensabile l'adozione di intervalli di riferimento trimestre-specifici.

I valori del rapporto fT3/fT4, indicatore dell'attività deiodasica, aumentano leggermente ma significativamente nel corso della gestazione, suggerendo un adattamento volto potenzialmente a incrementare l'azione degli ormoni tiroidei.

I dati della ioduria indicano che una parte sostanziale della popolazione veronese non effettua una adeguata supplementazione iodica in gravidanza.

I nostri dati indicano, inoltre, che nelle donne con GDM i livelli di fT3 sono significativamente più alti rispetto a quelli misurati nei controlli sani. Questa differenza è presente nelle fasi iniziali e centrali della gestazione e viene meno nella fase finale. Il rapporto fT3/fT4 non mostra invece differenze nei due gruppi, in contrasto con i risultati di un precedente studio.

All'analisi multivariata solo i valori di fT4 nelle fasi precoci della gravidanza risultano potenziali predittori di GDM. Tale associazione diventa però solo borderline correggendo per altri potenziali predittori di questa patologia.

Nell'insieme queste osservazioni suggeriscono un significato adattativo di questi fenomeni e rendono poco verosimile un ruolo patogenetico degli ormoni tiroidei nello sviluppo del GDM, almeno nell'ambito di valori normali o quanto meno non francamente patologici di questi ormoni.

BIBLIOGRAFIA

- ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200-December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48: 331-339;
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-685;
- Agarwal Mukesh M, Gurdeep S. Dhatt, John Punnose, Bassam Bishawi & Reem Zayed. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, May 2006; 22(5): 261–266;
- American Diabetes Association. ADA: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S62-S69;
- American Diabetes Association. ADA: Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;
- American Diabetes Association. ADA: Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38: S1-S94;
- American Diabetes Association. ATA: Standards of Medical Care in Diabetes *J Diabetes*. 2017 Apr;9(4):320-324;
- American Thyroid Association. ATA: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum». 2017;
- Amini P., A. Moghimbeigi, F. Zayeri, H. Mahjub, S. Maroufizadeh, e R. Omani-Samani, «Evaluating The Impact of Risk Factors on Birth Weight and Gestational Age: A Multilevel Joint Modeling Approach», *Int. J. Fertil. Steril.*, vol. 12, n. 2, pagg. 106–113, lug. 2018;
- Andersen S.L., J. Olsen, e P. Laurberg, «Foetal programming by maternal thyroid disease», *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 83, n. 6, pagg. 751–758, dic. 2015;
- Andersen S.L., J. Olsen, C. S. Wu, e P. Laurberg, «Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study», *Eur. Thyroid J.*, vol. 2, n. 2, pagg. 135–144, giu. 2013;
- Andreoli M, La tiroide. Fisiopatologia, diagnostica molecolare, clinica e terapia.

Il Pensiero Scientifico Editore, 2004;

- Ashoor G, N. Maiz, M. Rotas, F. Jawdat, and K. H. Nicolaidis. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid*. 2010, Vol. 20, 9, p. 989-993;
- Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2015; 64: 756-764;
- Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, García-González MM, Reid J, Martínez-Pascual M, Mateos-Comerón F, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. Lower Free Thyroxine Associates with a Less Favorable Metabolic Phenotype in Healthy Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, Vol. 96, no. 12, p. 3717–3723;
- Bath Sarah C, Colin D Steer, Jean Golding, Pauline Emmett, Margaret P Rayman. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). www.thelancet.com Published online May 22, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5);
- Belkacemi L., D. M. Nelson, M. Desai, e M. G. Ross, «Maternal undernutrition influences placental-fetal development», *Biol. Reprod.*, vol. 83, n. 3, pagg. 325–331, set. 2010;
- Benhadi N, W.M.Wiersinga, J.B.Reitsma, T.G.M.Vrijkkotte. “Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur. J. Endocrinol*. 2009, Vol. 160, 6, p. 985-991;
- Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health* 2011;
- Bérard J. et al., «Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g», *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 77, n. 1, pagg. 51–59, mar. 1998;
- Bertino E. et al., «Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies», *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 51, n. 3, pagg. 353–361, set. 2010;
- Bestwick J. P. et al. “Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: Expressing concentrations as multiples of the median (moms). *Clinica Chimica Acta*. 2013 Vol. 430, pp. 33-37;

- Bitterman Olimpia, Marzia Bongiovanni, Chiara Giuliani, Giona Roma, Vincenzo Toscano, Angela Napoli. Anti thyroperoxidase and anti thyroglobulin antibodies in diabetic pregnancies. *J Endocrinol Invest* (2014) 37:911–915;
- Blazer S., Y. Moreh-Waterman, R. Miller-Lotan, A. Tamir, e Z. Hochberg, «Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function», *Obstet. Gynecol.*, vol. 102, n. 2, pagg. 232–241, ago. 2003;
- Boden G., «Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM», *Diabetes*, vol. 46, n. 1, pagg. 3–10, gen. 1997;
- Bolis G., *Manuale di Ginecologia ed Ostetricia*, II edizione. EdiSES, 2017;
- Brown J. E, M. A. Murtaugh, D. R. Jacobs, e H. C. Margellos, «Variation in newborn size according to pregnancy weight change by trimester», *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 76, n. 1, pagg. 205–209, lug. 2002;
- Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S. Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *Journal of Thyroid Research*. 2012, Vol. 2012, p. 1-6;
- Burrow G.N., D. A. Fisher, e P. R. Larsen, «Maternal and fetal thyroid function», *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, n. 16, pagg. 1072–1078, ott. 1994;
- Butte N.F., «Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus», *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 71, n. 5 Suppl, pagg. 1256S–61S, 2000;
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;
- Casey Brian M, Jodi S. Dashe, C. Edward Wells, D. D. McIntire,. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy outcomes. Vol. 107, 2, February 2006; Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD,. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007, Vol. 109, p. 509-514;
- Chamberlain C, McNamara B, Williams ED, Yore D, Oldenburg B, Oats J, Eades S. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 241-256;
- Chiovato L. et al., «Tiroide e gravidanza - Linee guida nazionali di riferimento». 2005;
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;
- Cleary-Goldman J. et al., «Maternal thyroid hypofunction and pregnancy out-

- come», *Obstet. Gynecol.*, vol. 112, n. 1, pagg. 85–92, lug. 2008;
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2014. 112, p. 85-92;
 - Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guidelines, CLSI document EP28-A3c. 3rd ed. 2010, Vol. 28, no. 3;
 - Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;
 - Coustan D. R., Lowe L.P., Metzger B. E., Dyer A. R. The HAPO study: paving the way. *Am J Obstet Gynecol* 2010;
 - Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005. 352:2477-86;
 - Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, Braverman L, Vagenakis AG. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest.* 1979, Vol. 64, 5;
 - Das D. K., D. Bandyopadhyay, S. Bandyopadhyay, e A. Neogi, «Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in foetal heart», *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 106, n. 4, pagg. 569–576, ago. 1984;
 - Da Silva S. de O. C. et al., «Predictive factors for birth weight of newborns of mothers with gestational diabetes mellitus», *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 138, pagg. 262–270, apr. 2018;
 - De Groot L. et al., «Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n. 8, pagg. 2543–2565, ago. 2012;
 - Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, de Poortere RA, Wikström S, Peeters RP, Demeneix B, Bornehag CG, Korevaar TIM. Reference ranges and determinants of thyroid function during early pregnancy: the SELMA study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018, p. 1-17;
 - Diabetes in pregnancy : management from preconception to the postnatal period. (2018);

- Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational diabetes: cost-effectiveness in Italy. *Acta Diabetol* 2002;39:69-73;
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Pract* 2003; 62:131-137;
- Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;
- Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, Perez N, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Pérez-Ferre N, Cusihuallpa I, Jiménez S, García de la Torre N, Fernández MD, Montañez C, Familiar C, Calle-Pascual AL. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Gestational diabetes WJD|www.wjgnet.com* 506 December 15, 2017|Volume 8|Issue 12|diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlo Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;
- Engel A, Lamm SH. Goitrogens in the environment. *Disease of the Thyroid*. Springer, 2003, p. 307-328;
- Erik K, Alexander, Elizabeth, N. Pearce and Brent, Gregory A. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. Vol. 27, 3, 2017;
- Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 358-365;
- Fantz C. R., S. Dagogo-Jack, J. H. Ladenson, e A. M. Gronowski, «Thyroid Function during Pregnancy», *Clin. Chem.*, vol. 45, n. 12, pagg. 2250–2258, dic. 1999;
- Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Ergas IJ, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the american diabetes association thresholds, but below the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 2007; 50:298-306;
- FIGO-IDF joint statement and declaration on hyperglycemia in pregnancy . *Diabetes research and clinical practice* 145 (2018) 1–4;

- Forhead A.J. e A. L. Fowden, «Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation», *J. Endocrinol.*, vol. 221, n. 3, pagg. R87–R103, giu. 2014;
- Fowden A.L. e A. J. Forhead, «Hormones as epigenetic signals in developmental programming», *Exp. Physiol.*, vol. 94, n. 6, pagg. 607–625, 2009;
- Furnica R.M., D. Gruson, J. H. Lazarus, D. Maiter, P. Bernard, e C. Daumerie, «First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome», *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 86, n. 4, pagg. 576–583, apr. 2017;
- Garnerone L., Iorio L., Zelaschi R., Delnevo A., Ambrosi B. Thyroid function and obesity. *Minerva Med.* 2012, Vol. 101, 5, p. 363-370;
- Glinoe D, «The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology», *Endocr. Rev.*, vol. 18, n. 3, pagg. 404–433, giu. 1997;
- Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, Vol. 79;
- Gong Li-Li, He Liu, Li-Hong Liu. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016) 171e175;
- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rate, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000;17:26-32;
- Guillaume J, G. C. Schussler, e J. Goldman, «Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, n. 4, pagg. 678–684, apr. 1985.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;
- Haddow James E, Wendy Y. Craig, Louis M. Neveux, Hamish R. M. Haddow, Glenn E. Palomaki, Geralyn Lambert-Messerlian, Fergal D. Malone, Mary E. D'Alton. Implications of High Free Thyroxine (FT4) Concentrations in Euthyroid Pregnancies: The FaSTER Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun; 99(6): 2038–2044;

- Haddow James, Wendy Y. Craig, Louis M. Neveux, Glenn E. Palomaki. Free Thyroxine During Early Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes. PLOS ONE. February 2016;
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;
- Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinouadaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, Aravantinos L, Pervanidou P, Chrousos G. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res* 2016; 48: 35-41;
- Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1307-1312;
- Houssay B, «The thyroid and diabetes», *Vitam Horm*, n. 4, pagg. 188–197, 1946;
- Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care* 2012;
- Henrichs Jens, Jacoba J. Bongers-Schokking, Jacqueline J. Schenk, Akhgar Ghassabian, Henk G. Schmidt, Theo J. Visser, Herbert Hooijkaas, Sabine M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama, Albert Hofman, Vincent V. W. Jaddoe, Willy Visser, Eric A. P. Steegers, Frank C. Verhulst, Yolanda B. de Rijke, and Henning Tiemeier. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(9):4227–4234, September 2010;
- IOM: Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. *Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990;
- IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of

hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;

- Johns L.E., K. K. Ferguson, D. E. Cantonwine, B. Mukherjee, J. D. Meeker, e T. F. McElrath, «Subclinical Changes in Maternal Thyroid Function Parameters in Pregnancy and Fetal Growth», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, n. 4, pagg. 1349–1358, apr. 2018;
- Julvez Jordi, Mar Alvarez-Pedrerol, Marisa Rebagliato, Mario Murcia, Joan Forns, Thyroxine Levels During Pregnancy in Healthy Women and Early Child Neurodevelopment. *Epidemiology*. 2013, Vol. 24;
- Kac G. e G. Velásquez-Meléndez, «[Gestational weight gain and macrosomia in a cohort of mothers and their children]», *J. Pediatr. (Rio J.)*, vol. 81, n. 1, pagg. 47–53, feb. 2005;
- Kahric-Janicic N., S. J. Soldin, O. P. Soldin, T. West, J. Gu, J. Jonklaas. Tand-Spectrometry Improves the Accuracy of Free Thyroxine Measurements During Pregnancy. *Thyroid*. 2007 Vol. 17, 4, pp. 303-311;
- Karakosta P., Dimitris Alegakis, Vaggelis Georgiou, Theano Roumeliotaki. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. December 2012, Vol. 97, 12, p. 4464-4472;
- Kemp H. F., H. S. Hundal, e P. M. Taylor, «Glucose transport correlates with GLUT2 abundance in rat liver during altered thyroid status», *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 128, n. 1–2, pagg. 97–102, apr. 1997;
- Khovidhunkit W, Pruksakorn P, Plengpanich W, Tharavanij T. Retinol-binding protein 4 is not associated with insulin resistance in pregnancy. *Metabolism* 2012;
- Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health* 2010;
- Korevaar T. I . M. et al., «Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n. 9, pagg. 3678–3686, set. 2013;
- Kralisch S, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, Verlohren HJ, Drynda K, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of adipocyte fatty acid binding protein are increased in gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;
- Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Schernthaner GH, Mittermayer F, Schnack C, Rahman R, Brix J, Kahn BB, Schernthaner G. Serum concentrations

of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia* 2008;

- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 258-263;
- Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, Schernthaner G. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006;
- Kurtz A, K. Dwyer, e R. Ekins, «Serum free thyroxine in pregnancy», *Br. Med. J.*, vol. 2, n. 6189, pagg. 550–551, set. 1979;
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1339-48;
- Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal g growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diab Res Clin Pract* 2007; 77:465-70;
- Lapolla A, Dalfrà MG. Il diabete gestazionale: nuovi criteri di screening e diagnosi. *RIMel/IJLaM* 2010;6;
- Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011;28:1074-1077;
- Lapolla A, Mosca A. Screenig e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. *Biochimica Clinica* 2012;36:12-14;
- Lapolla A, Dalfrà M G, Romoli E, Bonomo M, Moghetti P. Use of Insulin Lispro Protamine Suspension in Pregnancy. *Adv Ther* (2015) 32:888–905;
- Lapolla A, Metzger B. The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides. *Acta Diabetol.* 2018 Sep;55(9):885-892;
- La'ulu S. L., W. L. Roberts. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: The role of ethnicity. *Clinical Endocrinology.* 2007 Vol. 53, 9;
- Laurberg P, Claire Bournaud, Jesper Karmisholt, Jacques Orgiazzi. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *European Journal of Endocrinology.* Vol. 160, p. 1-8, 2009;
- Lazarus J, R. S. Brown, C. Daumerie, A. Hubalewska-Dydejczyk, R. Negro, e B.

- Vaidya, «2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children», *Eur. Thyroid J.*, vol. 3, n. 2, pagg. 76–94, giu. 2014;
- León G. et al., «Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain», *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, vol. 29, n. 2, pagg. 113–122, mar. 2015;
 - Li Y. et al., «Weight gain in pregnancy, maternal age and gestational age in relation to fetal macrosomia», *Clin. Nutr. Res.*, vol. 4, n. 2, pagg. 104–109, apr. 2015;
 - Liang-Miao Chen, Wen-Jun Du, Jie Dai, Qian Zhang, Guang-Xin Si, Hong Yang, En-Ling Ye, Qing-Shou Chen, Le-Chu Yu¹, Chi Zhang, Xue-Mian Lu. Effects of Subclinical Hypothyroidism on Maternal and Perinatal Outcomes during Pregnancy: A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population. *PLOS ONE* www.plosone.org 1 October 2014 Volume 9. Issue 10 .e109364;
 - Linea-guida Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Diagnosi del diabete gestazionale, pag 169-173. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf;
 - Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, Vol. 99, 1, p. 73-79;
 - Liu Y., H. Chen, C. Jing, e F. Li, «The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis», *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 10, n. 2, pagg. 153–161, 01 2018;
 - Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1915-1917;
 - Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL Jr, Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD; HAPO Study Cooperative Research Group. Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5427-5434;
 - Lowell E. Davis, Michael J. Lucas, Gary D. V. Hankins,. Thyrotoxicosis compli-

cating pregnancy . 1988;

- Luewan S., P. Chakkabut, e T. Tongsong, «Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study», *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 283, n. 2, pagg. 243–247, feb. 2011;
- Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis. *Diabet Med* 2015;32:206–12;
- Mager M, Farese G. What is “true” blood glucose? a comparison of three procedures. *Am J Clin Pathol* 1965;
- Malkasian G.D. e W. E. Mayberry, «Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progestogens», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 108, n. 8, pagg. 1234–1238, dic. 1970;
- Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL,. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009. Vol. 94, p. 772-779;
- Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2010. Vol. 95, p. 1084-1094;
- Männistö T., H-M Surcel, A. Ruokonen, M. Vaarasmaki. Early Pregnancy Reference Intervals of Thyroid Hormone Concentrations in a Thyroid Antibody-Negative Pregnant Population. *Thyroid*. 2011 Vol. 21, 3, pp. 291-298;
- Männistö Tuija, Pauline Mendola, Jagteshwar Grewal, Yunlong Xie, Zhen Chen and S. Katherine Laughon. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2013, 98(7):2725–2733;
- Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008, Vol. 115, 5, p. 602-606;
- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;

- Mestman, Jorge H. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 18, 2, p. 267-288, 2004;
- Mirghani Dirar A, John Doupis. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes* 2017 December 15; 8(12): 489-506;
- Molęda P, Fronczyk A, Safranow K, Majkowska L. Adipokines and β -cell dysfunction in normoglycemic women with previous gestational diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 641-648;
- Moleti Mariacarla, Francesco Trimarchi, Francesco Vermiglio. Thyroid physiology in pregnancy. *endocrine practice*. 2014 June, Vol. 20, 6, pp. 589-594;
- Montaner P, Juan L, Campos R, Gil L, Corcoy R. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus? *Metabolism*. 2008 Apr;57(4):522-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.015;
- Mordwinkin NM, Ouzounian JG, Yedigarova L, Montoro MN, Louie SG, Rodgers KE. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 507-512;
- Muller, Manfred J. e Kevin J. Acheson, Eric Jequier. Effect of thyroid hormones on oxidative and nonoxidative glucose metabolism in humans. *American Physiological Society* 1988 Aug;255(2 Pt 1):E146-52;
- Nankervis A, McIntyre HD, Moses RG, Ross GP, Callaway LK. Testing for gestational diabetes mellitus in Australia. *Diabetes Care* 2013;
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2015;
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D,. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, Vol. 91;
- Negro R, Alan Schwartz, Riccardo Gismondi, Andrea Tinelli,. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, Vol. 95, 9;
- NDDG: National Diabetes Data Group . Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. 28: 1039-1057; *Diabetes* 1979;
- Nguyen Caroline T. et al. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review

- ew. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2018;
- NICE: National Institute for Clinical Excellence. *Diabetes in Pregnancy: Full Guideline. Clinical Guideline 63. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*. London, UK: NICE, 2008;
 - Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;
 - Oguz Ayten, Dilek Tuzun, Didem Ozdemir, Yelda Baci, Reyhan Ersoy, Ayse Filiz Avsar and Bekir Cakir. Prevalance of gestational diabetes mellitus in patients with gestational transient thyrotoxicosis. *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29(4): 336–339;
 - Oguz Ayten, Dilek Tuzun, Murat Sahin, Alper Celil Usluogullari, Betül Usluogullari, Ahmet Celik & Kamile Gul. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31(10): 792–795;
 - Olivieri A. *et al.*, «High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus», *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 143, n. 6, pagg. 741–747, dic. 2000;
 - Ortega-González C, Liao-Lo A, Ramírez-Peredo J, Cariño N, Lira J, Parra A. Thyroid peroxidase antibodies in Mexican-born healthy pregnant women, in women with type 2 or gestational diabetes mellitus, and in their offspring. *Endocr. Pract.* 2000 May-Jun;6(3):244-8;
 - O'Sullivan JB, Kantor N. Variability of blood sugar levels with an automated method. *Public Health Rep* 1963;
 - O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285;
 - O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational. diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973;
 - O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900;
 - Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with "euthyroidism" in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016, Vol. 101, no. 12, p. 4964-4973;
 - Ping Li, Shuo Lin,. Effect od midly elevated thyroide hormone during the first trimester on adverse pregnancy outcomes. *BMC Endocrine Disorders*. Semptem-

ber 2018, Vol. 18, 64;

- Pintaudi, B., Vieste, G. Di, Corrado, F., Lucisano, G., Pellegrini, F., Giunta, L., Benedetto, A. Di. (2014). Improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high-risk groups <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0759>;
- Pisarev M. A., «Interrelationships between the pancreas and the thyroid», *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 17, n. 5, pagg. 437–439, ott. 2010;
- Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 519-525;
- Rawal S., Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, Panuganti P, Albert PS, Ma RCW, Zhang C. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* . 1 July 2018, Vol. 103, 7, p. 2447-2456;
- Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341-347;
- Roberts, S. L. La'ulu and W. L. Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals. *Clinical Chemistry*. 2011 Vol. 57, 6, pp. 913-915;
- Rochow N. et al., «Maternal body height is a stronger predictor of birth weight than ethnicity: analysis of birth weight percentile charts», *J. Perinat. Med.*, giu. 2018;
- Roti E, E. Gardini, R. Minelli, L. Bianconi, e M. Flisi, «Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns», *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 14, n. 1, pagg. 1–9, gen. 1991;
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG. Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;
- Salzer L, Yogev Y. Complications of gestational diabetes. Chapter5, In: Petry CJ, editor. *Gestational diabetes: Origins, complications and treatment*. Boca Raton: CRC Press. USA: Taylor and Francis Group, 2014: 95-109;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. National clinical guideline 116: Management of diabetes in pregnancy. Edinburgh: SIGN, 2010;
- Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ. The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Diabetes Care* 21:B33-B42, 1998;

- Shahbazian Hajieh, Nahid Shahbazian, Mahnaz Rahimi Baniani, Leila Yazdanpanah, Seyed Mahmud Latifi. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes. *Pak J Med Sci* 2013 Vol. 29 No. 2;
- Skjöldebrand L., J. Brundin, A. Carlström, e T. Pettersson, «Thyroid associated components in serum during normal pregnancy», *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 100, n. 4, pagg. 504–511, ago. 1982;
- Spaulding SW, Chopra IJ, Sherwin RS, Lyall SS. Effect of caloric restriction and dietary composition of serum T3 and reverse T3 in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976, Vol. 42, 1, p. 197-200;
- Stagnaro-Green, A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 54, 3, p. 478-487, 2011;
- Stagnaro-Green A., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011, Vol. 21, 10, p. 1081-1125;
- «Standard italiani per la cura del diabete mellito». SID (Società Italiana di Diabetologia), 2018;
- Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;
- Su P.Y. et al., «Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, n. 10, pagg. 3234–3241, ott. 2011;
- Syeda Sadia Fatima, Rehana Rehman, Zoya Butt, Maida Asif Tauni, Tazeen Fatima Munim, Bushra Chaudhry & Taseer Ahmed Khan. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016; 29(13): 2166–2170;
- Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 26-30;
- Tim I. M. Korevaar, Sarah Schalekamp-Timmermans, Yolanda B. de Rijke. Hypothyroxinemia and TPO-Antibody Positivity Are Risk Factors for Premature Delivery: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 98, 11, p. 4382-4390;

- Tong Z. et al., «The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis», *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n. 19, pag. e3677, mag. 2016;
- Toulis A., A. Stagnaro-Green, Roberto Negro. Maternal Subclinical Hypothyroidism and Gestational Diabetes Mellitus: meta-analysis. *Endocrine Practice*. October 2013, Vol. 20, 7;
- Tudela C. M., B. M. Casey, D. D. McIntire, F. G. Cunningham. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. 983-988. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. May 2012, Vol. 119, 5;
- Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 49-54;
- Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, Minkoff HL, Poindexter B, Prosser LA, Sawaya GF, Scott JR, Silver RM, Smith L, Thomas A, Tita AT. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013; 29: 1-31;
- Velkoska Nakova V, Krstevska B., Dimitrovski Ch., Simeonova S., Hadzi-Lega M., Serafimoski V. Prevalence Of Thyroid Dysfunction And Autoimmunity In Pregnant Women With Gestational Diabetes And Diabetes Type 1. *Sec. Biol. Med. Sci.*, XXXI/2 (2010), 51–59;
- Vermiglio F, Lo Presti V.P., Moleti M., Sidoti M., Tortorella G., Scaffidi G., Castagna G.M., Mattina F., Violi M.A., Crisa A, Artemisia A. and Trimarchi F. Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in the Offspring of Mothers Exposed to Mild-Moderate Iodine Deficiency: A Possible Novel Iodine Deficiency Disorder in Developed Countries. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2004, 89(12):6054–6060;
- Vitacolonna Ester, Annunziata Lapolla, Barbara Di Nenno, Annalisa Passante, Ines Bucci, Cesidio Giuliani, Dominique Cerrone, Fabio Capani, Fabrizio Monaco and Giorgio Napolitano. Gestational Diabetes and Thyroid Autoimmunity. *International Journal of Endocrinology* Volume 2012, Article ID 867415, 6 pages;
- Vrijkotte T. G. M., E. J. Hrudehy, e M. B. Twickler, «Early Maternal Thyroid Function During Gestation Is Associated With Fetal Growth, Particularly in Male Newborns», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, n. 3, pagg. 1059–1066, mar. 2017;

- Wang Y, Storlien LH, Jenkins AB, Tapsell LC, Jin Y, Pan JF, Shao YF, Calvert GD, Moses RG, Shi HL, Zhu XX. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2000;
- Wiersinnga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013, Vol. 79, p. 145-151;
- WHO Recommendations for the diagnostic criteria for diabetes, 2006;
- WHO e UNICEF, «Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: a joint statement by WHO and UNICEF». 2007;
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2013;
- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 848-854;
- Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM. Trimester- and method- specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011, Vol. 74, p. 262-269;
- Yang S., F.-T. Shi, P. C. K. Leung, H.-F. Huang, e J. Fan, «Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, n. 11, pagg. 4237-4243, 2016;
- Ying Hao, Yu-Ping Tang, Yi-Rong Bao, Xiu-Juan Su. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2016, Vol. 54, p. 742-750;
- Ying Yang, Qian Li, Qianqian Wang and Xu Ma. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Environment And Epidemiology* Vol. 104 No. 3 / September 2015;
- Yue Bet al. 2008 Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction—liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 54:642-651;
- Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *Am J. Clin Nutr* 94: 1975S-1979, 2011;
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA.

Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;

- Zhang C. Risk factors for gestation diabetes-from an epidemiological standpoint. In: Kim C, Ferrara A, editors. *Gestational diabetes during and after pregnancy*. London, United Kingdom: Springer-Verlag London Limited, 2010;
- Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;
- Zhang C, Williams MA, Sorensen TK, King IB, Kestin MM, Thompson ML, Leisenring WM, Dashow EE, Luthy DA. Maternal plasma ascorbic Acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus. *Epidemiology* 2004;
- Zhang Yong, Xiaobei Dai, Shuai Yang, Chen Zhang, Mi Han, He-Feng Huang, Jianxia Fan. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population. *PLOS ONE* [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178100>] May 23, 2017;
- Zimmermann M B, Creswell J Eastman. *The Iodine Deficiency Disorders*. www.endotext.org. Feb, 6 2018;

ICONOGRAFIA

Table

<i>Tabella I. Casistica di soggetti inclusi nelle valutazioni statistiche nella presente tesi effettuate nei tre trimestri e nel post-partum.</i>		
<i>Tempistica</i>	<i>CONTROLLI</i>	<i>GDM</i>
<i>V1 (I trimestre)</i>	<i>149</i>	<i>92</i>
<i>V2 (II trimestre)</i>	<i>149</i>	<i>86</i>
<i>V3 (III trimestre)</i>	<i>149</i>	<i>84</i>
<i>V4 (a sei mesi dal parto)</i>	<i>55</i>	<i>25</i>

Tabella II. Valori di TSH ed AbTPO nei controlli esclusi dall'analisi finalizzata alla identificazione degli intervalli di riferimento trimestre-specifici per la funzione tiroidea in gravidanza.

<i>Id soggetto</i>	<i>TSH (V1)</i>	<i>TSH (V2)</i>	<i>TSH (V3)</i>	<i>TSH (V4)</i>	<i>AbTPO (V1)</i>
7595	10.87	7.33	6.92	89.30	13.02
6887	4.52	1.35	1.53	7.24	95.96
6811	4.32	3.73	4.09	4.66	> 600.00
7295	3.31	1.94	2.72	3.64	324.50
6621	3.08	3.39	2.70	-	359.80
7703	2.68	2.33	1.88	-	137.50
6614	0.75	1.04	0.89	-	109.30
7692	3.05	2.08	1.92	17.63	322.70
7326	2.82	2.01	1.46	-	220.60
6993	1.90	2.25	2.21	-	57.73
7825	2.50	1.61	1.76	-	80.71

Tabella III. Principali caratteristiche della popolazione sana in esame.	
Caratteristiche materne	
Età (anni)	33.7 ± 3.8
Peso pregravidico (kg)	60.5 ± 10.0
Altezza (cm)	164.1 ± 5.7
BMI pregravidico (kg/m ²)	22.6 ± 3.4
PAS (mmHg)	104.4 ± 11.4
PAD (mmHg)	63.4 ± 7.7
Fumo	
- Sì	9 (6.5 %)
- No	78 (56.1 %)
- Ex-tabagista	31 (22.3%)
- Pre-gravidanza	21 (15.1 %)
Consumo di alcol in gravidanza	1 (0.72%)
- Primipare	83 (59.7%)
Caratteristiche del neonato	
Peso alla nascita (g)	3310 ± 297.1
Epoca del parto (settimane di gestazione)	39.7 ± 1.2
APGAR a 5 minuti dalla nascita (punteggio)	9.9 ± 0.7
SDS del peso neonatale	-0.07 ± 0.06

Campione, n = 139 (eccetto dove indicato). I dati sono espressi come media ± DS o percentuale.

Tabella IV: valori di TSH, FT4 ed fT3 stabiliti in corso del nostro studio in relazione al trimestre di gestazione							
N.	Gestazione	TSH mU/L		fT4 pmol/L		fT3 pg/mL	
		Mediana	2,5°-97,5° centile	Mediana	2,5°-97,5° centile	Mediana	2,5°-97,5° centile
139	V1	<i>1,69</i>	<i>0,34-3,81</i>	<i>10,97</i>	<i>8,82-13,48</i>	<i>3,26</i>	<i>2,43-3,95</i>
	V2	<i>1,89</i>	<i>0,68-4,07</i>	<i>9,64</i>	<i>7,60-12,02</i>	<i>2,87</i>	<i>2,30-3,60</i>
	V3	<i>1,84</i>	<i>0,63-3,39</i>	<i>9,39</i>	<i>7,37-11,94</i>	<i>2,82</i>	<i>2,27-3,57</i>
55	V4	<i>1,43</i>	<i>0,56-3,42</i>	<i>11,41</i>	<i>9,23-14,99</i>	<i>3,34</i>	<i>2,70-4,20</i>

Tabella V: Regressione lineare multipla (con CI 95%) dei valori degli indici di funzione tiroidea nelle donne primipare e multipare nei diversi tempi dello studio, aggiustata per età e BMI pregravidico

	TSH	fT3	fT4	fT3/fT4
V1	-0.48 (-0.75; -0.22)	-0.14 (-0.25; -0.04)	0.28 (-0.06; 0.62)	-0.02 (-0.03; -0.01)
V2	-0.23 (-0.48; 0.01)	-0.02 (-0.02; 0.55)	0.27 (-0.02; 0.55)	-0.01 (-0.03; 0.00)
V3	-0.12 (-0.36; 0.12)	-0.03 (-0.12; 0.07)	0.23 (-0.07; 0.53)	-0.02 (-0.04; -0.00)
V4	-0.24 (-1.89; 1.42)	-0.11 (-0.41; 0.19)	-0.55 (-1.73; 0.62)	-0.01 (-0.04; 0.01)

Tabella VI. Principali caratteristiche materne antropometriche e anamnestiche e abitudini tabagica paterna dei due gruppi esaminati (controlli e donne con GDM). I dati sono presentati come percentuale o come media ed errore standard.

CARATTERISTICHE		CONTROLLI	GDM	p-value
Età (anni)		33,6 ± 0,3	33,3 ± 0,4	0,507
BMI pregravidico (kg/m ²)		22,7 ± 0,3	24,4 ± 0,5	0,002
Incremento ponderale a V3 (kg)		10,1 ± 0,3	9,6 ± 0,6	0,351
Abitudine tabagica madre (%)	Ex fumatrice	21,6	13,8	0,427
	Non fumatrice	56,1	59,8	
	Fumatrice prima della gravidanza	16,2	18,4	
	Fumatrice in gravidanza	6,1	8,0	
Abitudine tabagica padre (%)		19,0	30,4	0,145
Pregresso GDM (%)		0	7,5	0,001
Familiarità per diabete (%)		20,3	37,9	0,003
Familiarità per tireopatie (%)		4,0	13,7	0,088

Tabella VII. Caratteristiche metaboliche materne a V1 nei controlli e nelle donne con GDM (media +/- ES).

Caratteristiche	CONTROLLI	GDM	p-value
PAD a V1 (mmHg)	64 ± 1	67 ± 1	0,005
PAS a V1 (mmHg)	105 ± 1	111 ± 1	<0,001
Glicemia basale a V1 (mg/dL)	78,1 ± 0,7	86,2 ± 1,1	< 0,001
Glicemia OGTT 1h a V1 (mg/dL)	104 ± 2	132 ± 3	< 0,001
Glicemia OGTT 2h a V1 (mg/dL)	88,8 ± 1,7	106,7 ± 2,5	< 0,001

Tabella VIII. Principali caratteristiche della gravidanza espressi come percentuale o media ed errore standard, dei due gruppi esaminati (controlli e donne con GDM).

Caratteristiche	CONTROLLI	GDM	p-value
Parità (% primipare)	55,7	46,6	0,026
Procreazione assistita (%)	0	17,7	0,035
Complicanze materne in gravidanza (%)	0	17,7	0,001
Parto Cesareo (%)	26,8%	32,5	0,536
Induzione farmacologica del parto (%)	21,2	24,3	0,0531
Settimane gestazionali (in decimali)	39,6 ± 0,1	38,7 ± 0,2	<0,001

Tabella IX. Parametri di funzionalità tiroidea espressi come media ed errore standard o percentuali dei due gruppi esaminati (controlli e donne con GDM).

	Tempistiche	CONTROLLI	GDM	p-value
TSH (mU/L)	V1	1,94 ± 0,08	1,75 ± 0,11	0,157
	V2	2,01 ± 0,07	1,77 ± 0,10	0,055
	V3	1,99 ± 0,07	1,67 ± 0,09	0,008
	V4	1,61 ± 0,09	1,69 ± 0,15	0,678
ft4 (pmol/L)	V1	11,0 ± 0,1	11,2 ± 0,1	0,178
	V2	9,6 ± 0,1	9,8 ± 0,1	0,243
	V3	9,5 ± 0,1	9,6 ± 0,1	0,269
	V4	11,6 ± 0,2	11,6 ± 0,3	0,916
ft3 (pg/mL)	V1	3,26 ± 0,03	3,40 ± 0,04	0,007
	V2	2,89 ± 0,03	2,98 ± 0,04	0,041
	V3	2,84 ± 0,02	2,86 ± 0,05	0,722
	V4	3,33 ± 0,05	3,30 ± 0,07	0,781
ft3/ft4	V1	0,298 ± 0,003	0,305 ± 0,004	0,238
	V2	0,302 ± 0,004	0,305 ± 0,005	0,638
	V3	0,305 ± 0,004	2,99 ± 0,006	0,398
	V4	0,289 ± 0,005	0,289 ± 0,009	0,952

Tabella X. Regressione lineare fra i valori degli indici di funzione tiroidea durante la gravidanza e il corrispondente valore postpartum in un modello aggiustato per età, BMI pregravidico, abitudine tabagica e GDM.

		OR (IC 95%)	p value
TSH	V1	1.84 (1.24;2.43)	<0.001
	V2	1.32 (0.58;2.07)	0.001
	V3	1.31 (0.54;2.09)	0.001
ft4	V1	0.77 (0.38;1.17)	<0.001
	V2	0.79 (0.27;1.31)	0.003
	V3	0.58 (0.07;1.10)	0.027
ft3	V1	0.76 (0.46;1.06)	<0.001
	V2	1.02 (0.66;1.37)	<0.001
	V3	0.74 (0.37;1.11)	<0.001
ft3/ft4	V1	0.15 (-0.09;0.39)	0.220
	V2	0.35 (0.08;0.62)	0.011
	V3	0.29 (0.03;0.55)	0.030

Tabella XI. Principali caratteristiche neonatali (media ed errore standard o percentuale) dei due gruppi esaminati (controlli e donne con GDM)

CARATTERISTICHE	CONTROLLI	GDM	p-value
Peso neonato (g)	3316 ± 24	3310 ± 57	0,908
SDS del peso neonatale	-0,05 ± 0,06	0,37 ± 0,09	< 0,001
Sesso del neonato (% femmine)	44,6	42,0	0,889
Accoglimento in NICU (%)	1,4	8,7	0,084

Tabella XII. Odds ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95% degli indici di funzione tiroidea in V1 come potenziali predittori di GDM in un modello corretto per età, BMI pregravidico, abitudine tabagica della madre, aumento ponderale in gravidanza, parità, familiarità per diabete.

	OR (IC 95%)	p-value
TSH	0.82 (0.59-1.13)	0.223
fT4	1.27 (0.97-1.66)	0.078
fT3	1.68 (0.72-3.88)	0.227
fT3/fT4	0.01 (0.00-11.96)	0.200

Tabella XIII. Analisi della varianza per misure ripetute degli indici di funzione tiroidea nei tre trimestri di gravidanza aggiustati per glicemia a digiuno e peso materno

		<i>p value</i>
TSH	<i>trimestre</i>	0.430
	<i>glicemia basale</i>	0.072
	<i>incremento ponderale</i>	0.490
fT4	<i>trimestre</i>	0.000
	<i>glicemia basale</i>	0.577
	<i>incremento ponderale</i>	0.000
fT3	<i>trimestre</i>	0.000
	<i>glicemia basale</i>	0.387
	<i>incremento ponderale</i>	0.056
fT3/fT4	<i>trimestre</i>	0.000
	<i>glicemia basale</i>	0.857
	<i>incremento ponderale</i>	0.000

Tabella XIV. Modelli di regressione multipla per l'analisi dei predittori del peso neonatale espresso come SDS nell'intera casistica.

<i>Tabella XIV.A</i> ($R^2=20,8\%$)	Coefficiente di regressione	Errore standard	p-value
Altezza madre	0,032	0,009	< 0,001
Età madre	-0,034	0,013	0,011
BMI pregravidico	0,037	0,015	0,011
Incremento ponderale	0,052	0,013	< 0,001
Fumo madre	-0,237	0,201	0,240
Complicanze materne in gravidanza	-0,234	0,207	0,260
Glicemia OGTT-1h a V1	0,006	0,002	0,005
<i>Tabella XIV.B</i> ($R^2=20,4\%$)			
Altezza madre	0,027	0,009	0,002
Età madre	-0,035	0,013	0,007
BMI pregravidico	0,035	0,014	0,014
Incremento ponderale	0,051	0,013	< 0,001
Fumo madre	-0,231	0,198	0,246
Complicanze materne in gravidanza	-0,139	0,191	0,468
Glicemia basale a V2	0,016	0,006	0,008
<i>Tabella XIV.C</i> ($R^2=22,2\%$)			
Altezza madre	0,029	0,009	0,002
Età madre	-0,030	0,014	0,033
BMI pregravidico	0,044	0,015	0,005
Incremento ponderale	0,058	0,013	< 0,001
Fumo madre	-0,303	0,223	0,176
Complicanze materne in gravidanza	-0,308	0,208	0,141
Glicemia OGTT-1h a V2	0,005	0,002	0,003
<i>Tabella XIV.D</i> ($R^2=21,5\%$)			
Altezza madre	0,029	0,009	0,002
Età madre	-0,027	0,014	0,050
BMI pregravidico	0,043	0,016	0,006

Incremento ponderale	0,059	0,013	< 0,001
Fumo madre	-0,260	0,222	0,244
Complicanze materne in gravidanza	-0,197	0,211	0,352
Glicemia OGTT-2h a V2	0,005	0,002	0,020
<i>Tabella XIV.E (R²=20,7%)</i>			
Altezza madre	0,029	0,009	0,001
Età madre	-0,032	0,013	0,016
BMI pregravidico	0,032	0,014	0,027
Incremento ponderale	0,043	0,013	0,001
Fumo madre	-0,197	0,199	0,324
Complicanze materne in gravidanza	-0,111	0,190	0,562
Glicemia basale a V3	0,017	0,006	0,006

Tabella XV. Modello di regressione multipla per l'analisi dei predittori del peso neonatale espresso come SDS nelle donne con GDM ($R^2=33,8\%$).

	Coefficiente di regressione	Errore Standard	p-value
Altezza madre	0,044	0,020	0,029
BMI pregravidico	0,084	0,031	0,009
Incremento ponderale	0,071	0,023	0,004
Fumo madre	-1,164	0,472	0,018
Complicanze materne in gravidanza	-0,698	0,351	0,053
Glicemia OGTT-1h a V2	0,012	0,004	0,005

<i>Tabella XVI. Modelli di regressione multipla per l'analisi dei predittori del peso neonatale espresso come SDS nelle donne con GDM.</i>			
<i>Tabella XIV.A (R²=22,8%)</i>	Coefficiente di regressione	Errore Standard	p-value
Altezza madre	0,026	0,021	0,219
BMI pregravidico	0,030	0,029	0,293
Incremento ponderale	0,043	0,024	0,079
Età madre	-0,033	0,027	0,221
Fumo madre	-0,817	0,406	0,049
Complicanze materne in gravidanza	-0,184	0,365	0,615
fT4 (a V1)	-0,218	0,100	0,038
<i>Tabella XV.B (R²=25,5%)</i>			
Altezza madre	0,019	0,019	0,318
BMI pregravidico	0,037	0,024	0,138
Incremento ponderale	0,040	0,020	0,056
Età madre	-0,039	0,025	0,127
Fumo madre	-0,802	0,379	0,040
Complicanze materne in gravidanza	-0,197	0,295	0,508
fT4 (a V2)	-0,307	0,127	0,020

Figure

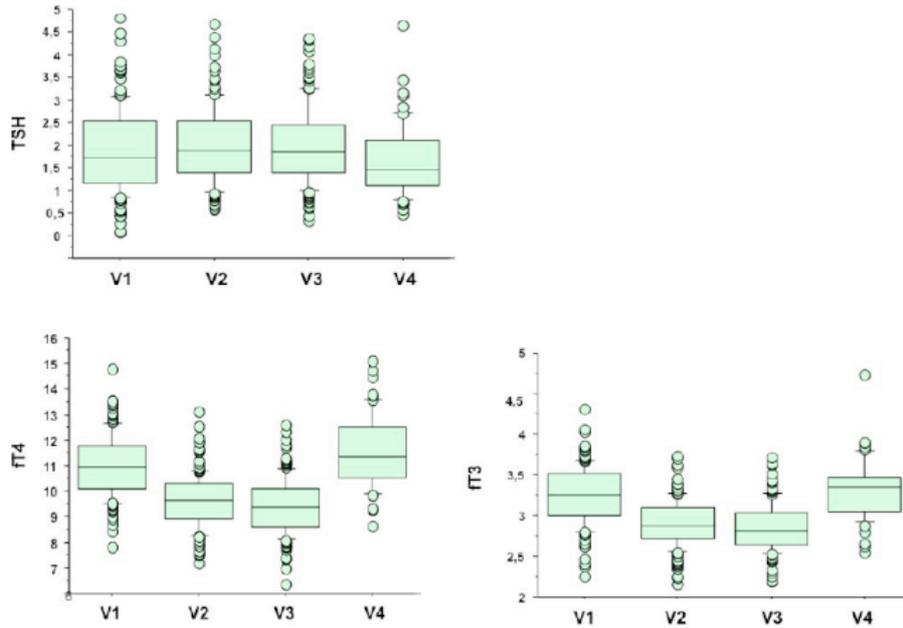


Figura I. Andamento dei valori di TSH, di fT4 e di fT3 nei diversi trimestri di gestazione e circa 6 mesi dopo la fine della gravidanza

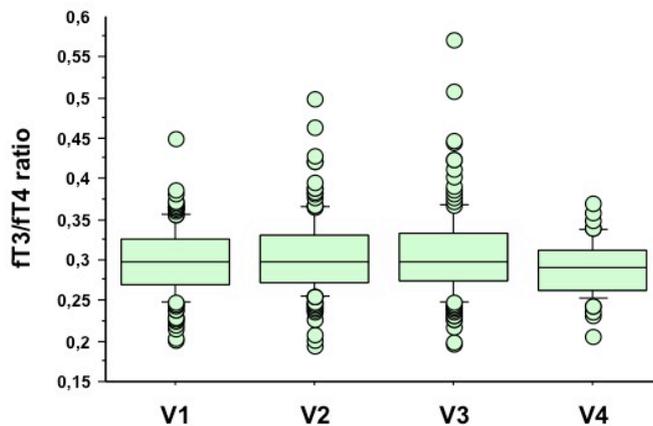
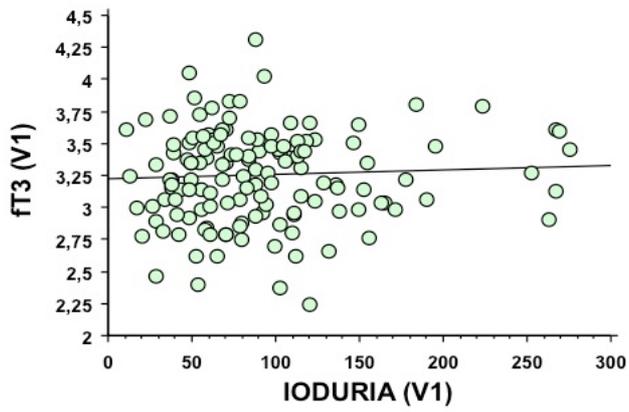
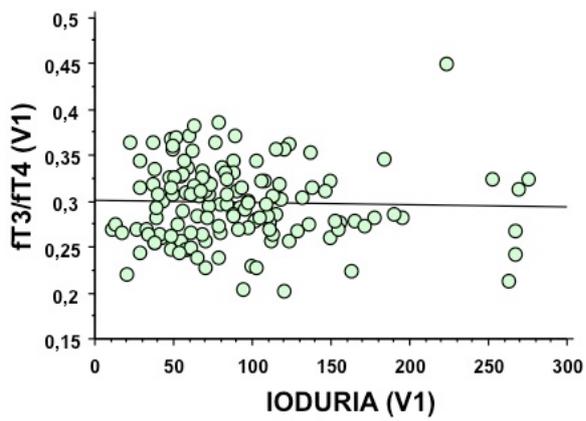


Figura II. Andamento del rapporto fT3/fT4 nei diversi trimestri di gestazione e circa 6 mesi dopo la fine della gravidanza

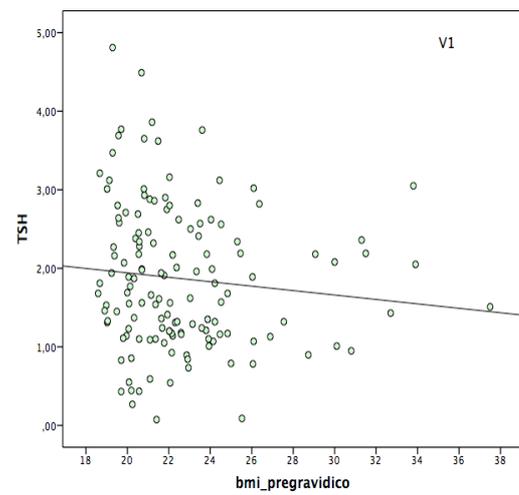


$r=0.055; p=0.521$

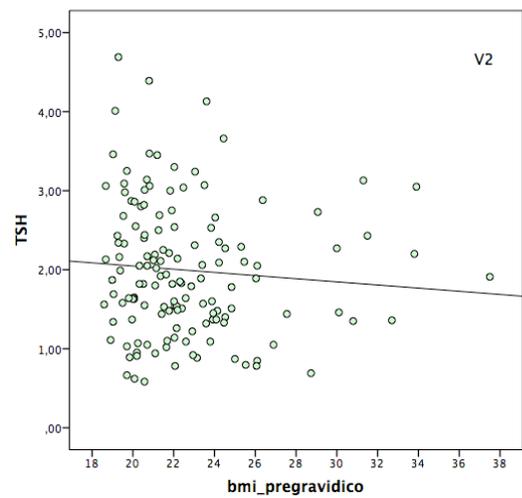


$r=0.031; p=0.719$

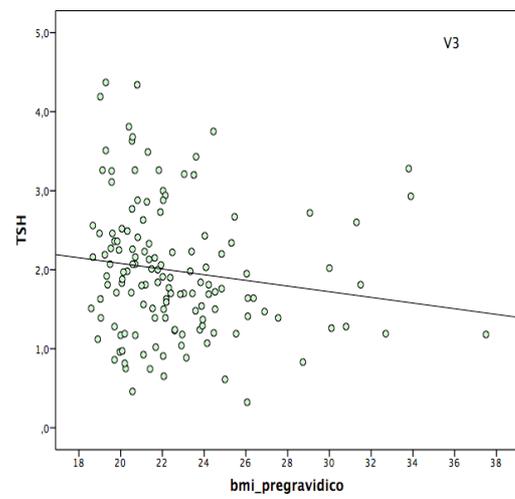
Figura III. Correlazioni di *ft3* e rapporto *ft3/ft4* con la *ioduria*, misurati a *V1*



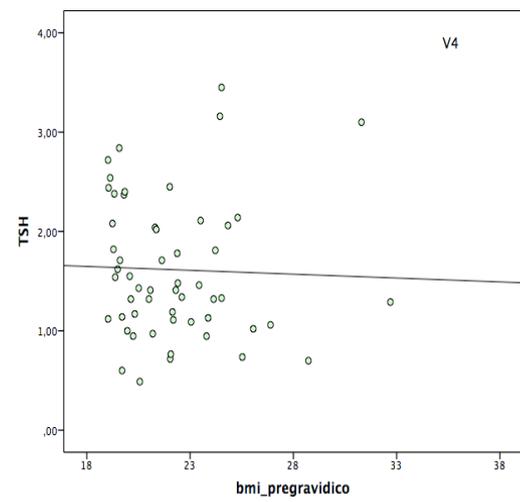
$r = -0.105; p = 0.218$



$r = -0.082; p = 0.340$

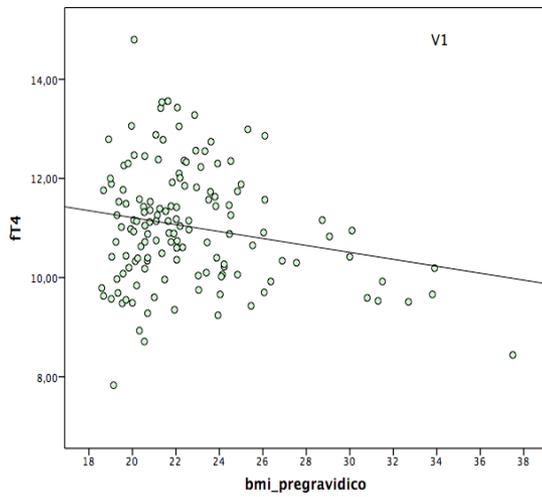


$r = -0.146; p = 0.087$

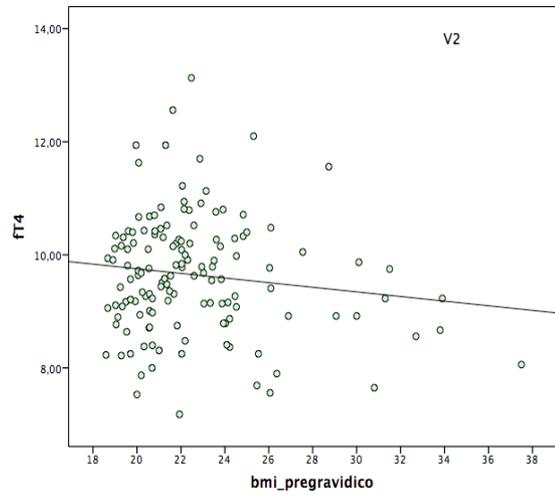


$r = -0.033; p = 0.809$

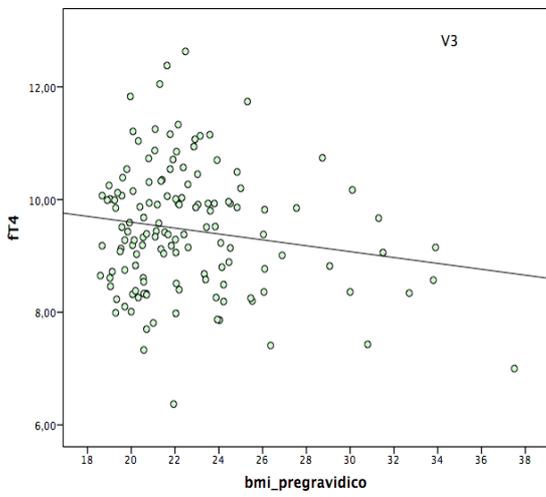
Figura IV. Correlazioni tra BMI pregravidico e valore di TSH, nei tre trimestri di gravidanza e nel post-partum



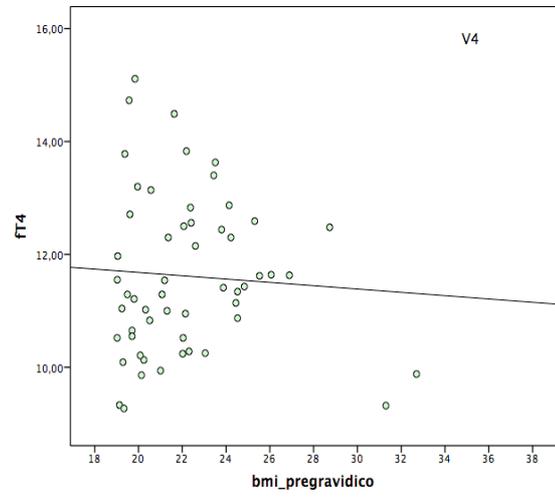
$r = -0.201; p = 0.018$



$r = -0.133; p = 0.118$

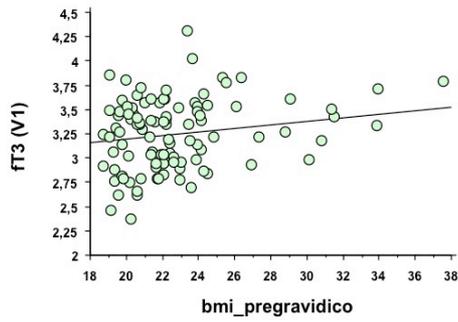


$r = -0.160; p = 0.059$

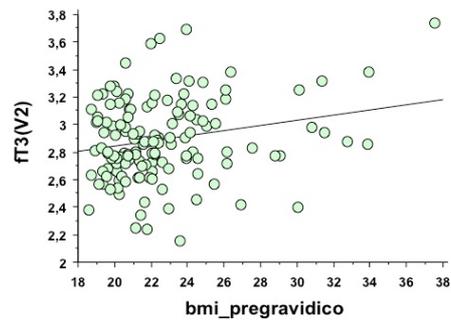


$r = -0.063; p = 0.649$

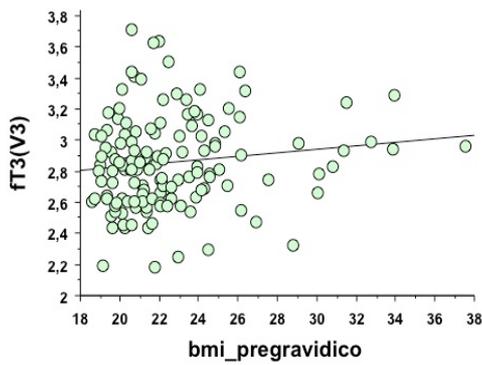
Figura V. Correlazioni tra BMI pregravidico e valori di fT4 nei tre trimestri di gestazione e nel post-partum



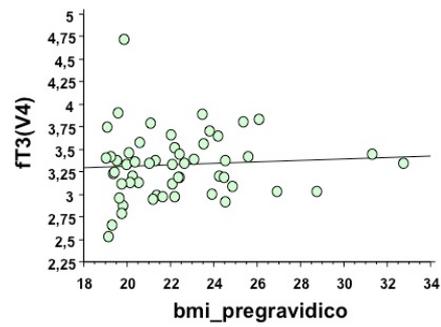
$r=0.172; p=0.043$



$r=0.219; p=0.010$

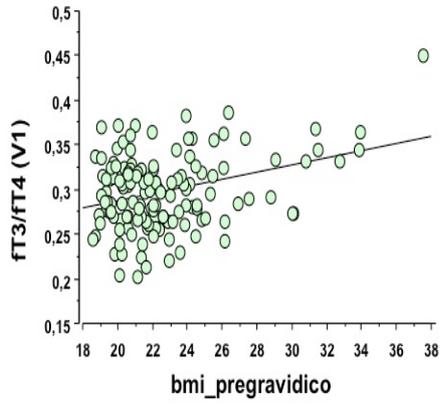


$r=0.131; p=0.124$

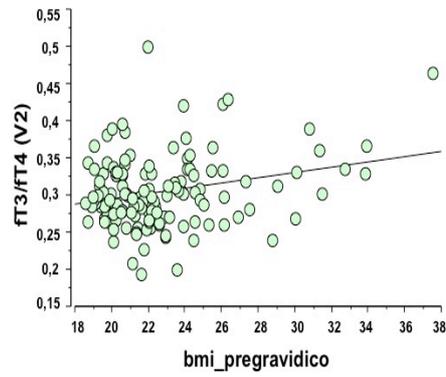


$r=0.069; p=0.622$

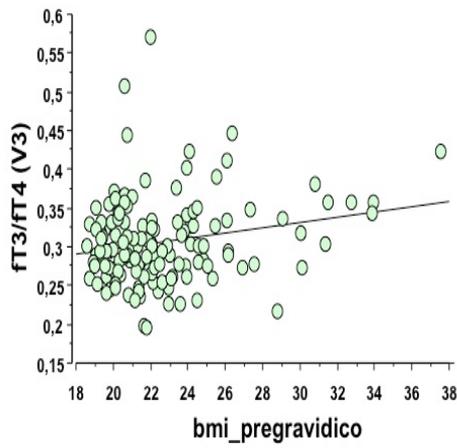
Figura VI. Correlazioni tra BMI pregravidico e valori di *ft3* nei tre trimestri di gestazione e nel post-partum



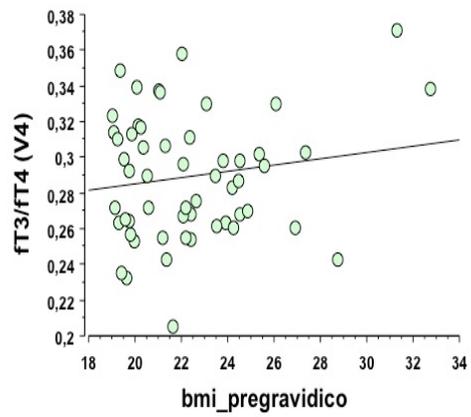
$r=0.320; p<0.001$



$r=0.256; p=0.002$

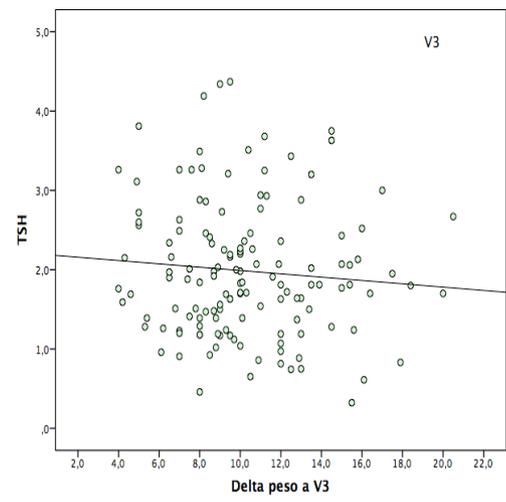


$r=0.201; p=0.018$

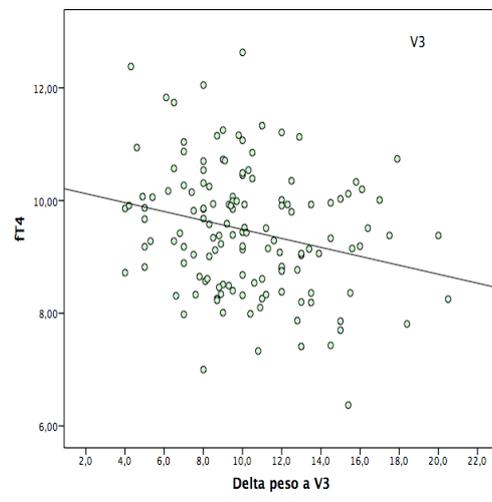


$r=0.205; p=0.134$

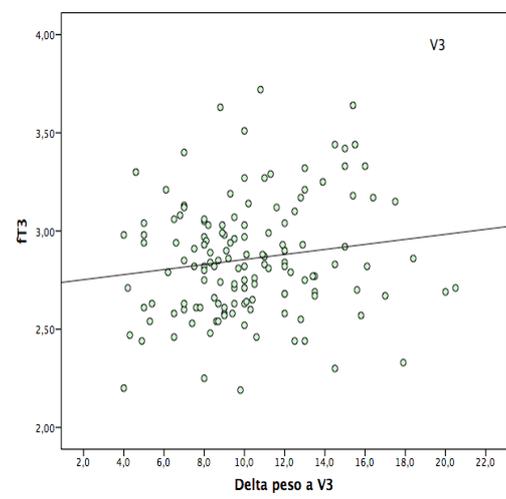
Figura VII . Correlazioni tra BMI pregravidico e valori del rapporto $fT3/fT4$ nei tre trimestri di gestazione e nel post-partum



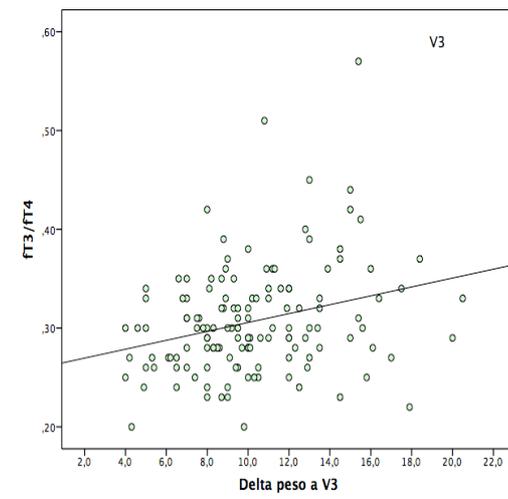
$r = -0.085; p = 0.319$



$r = -0.245; p = 0.004$

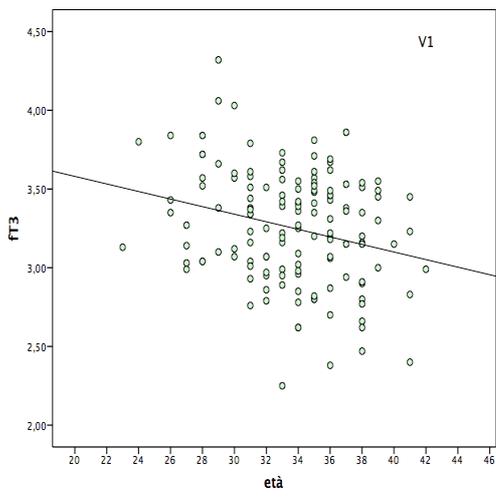


$r = 0.148; p = 0.083$

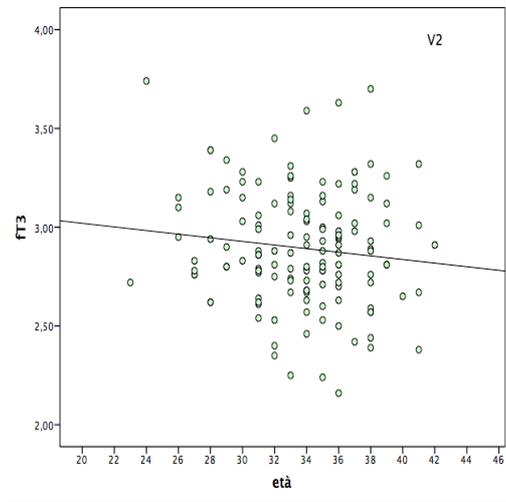


$r = 0.280; p = 0.001$

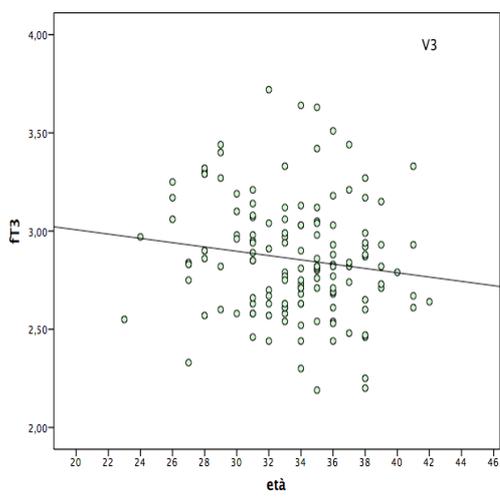
Figura VIII . Correlazioni tra incremento ponderale gravidico a fine gravidanza e valori di TSH, fT4, fT3 e fT3/fT4 nel terzo trimestre di gestazione



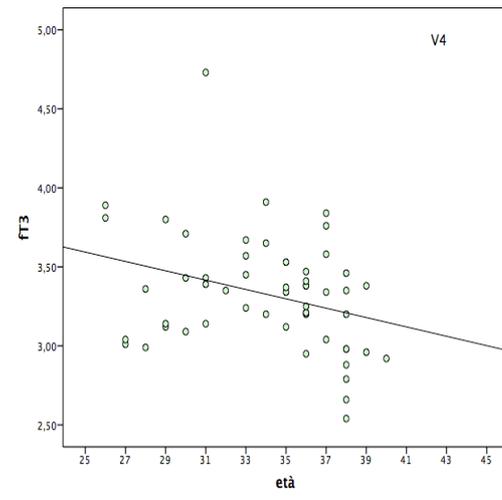
$r = -0.251; p = 0.003$



$r = -0.118; p = 0.166$



$r = -0.139; p = 0.103$



$r = -0.311; p = 0.022$

Figura IX . Correlazioni tra età e valori di *ft3* nei tre trimestri di gestazione e nel post-partum

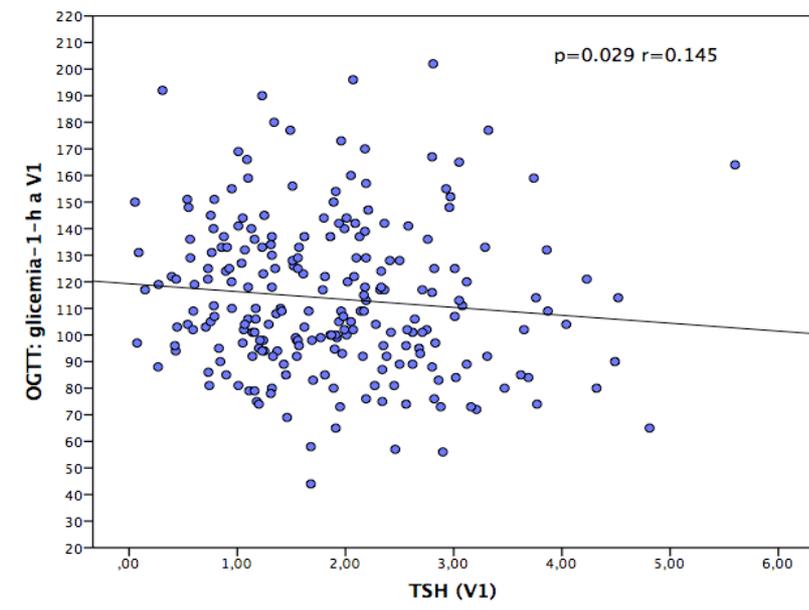


Figura X. Correlazione nell'intera casistica (controlli e donne con GDM) tra il TSH al primo controllo in gravidanza (V1) e la glicemia alla prima ora dell'OGTT eseguito nella medesima fase di gestazione.

Figura 23. Correlazione nell'intera casistica (controlli e donne con GDM) tra il TSH al primo controllo in gravidanza (V1) e la glicemia alla prima ora dell'OGTT eseguito nella medesima fase di gestazione.

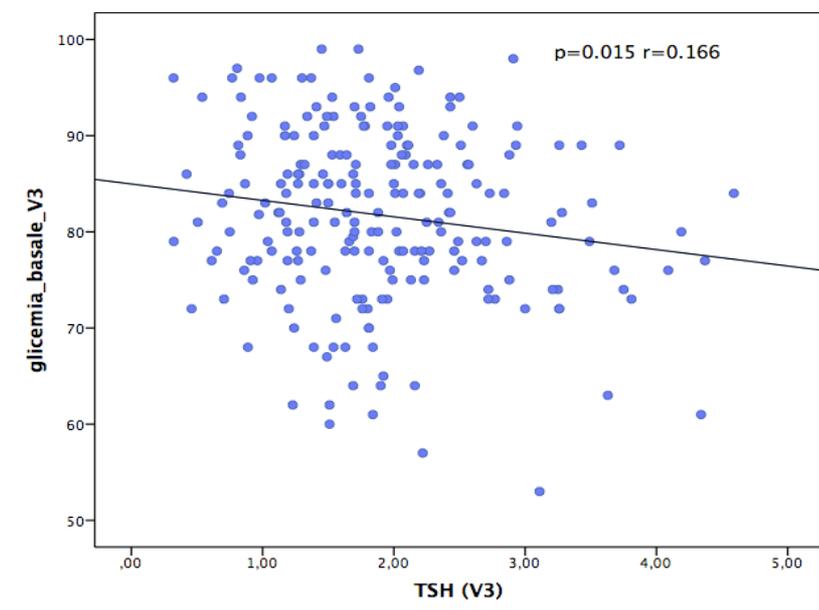


Figura XI Correlazioni nell'intera casistica (controlli e donne con GDM) tra il TSH al terzo controllo in gravidanza (V3) e la glicemia basale nella medesima fase di gestazione.

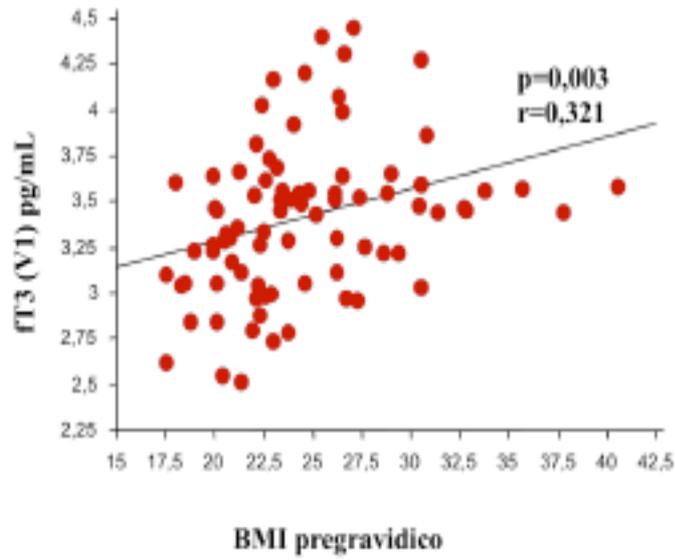


Figura XII. Correlazione nelle donne affette da GDM tra il BMI pregravidico e l'fT3 misurato al primo controllo in gravidanza (V1).

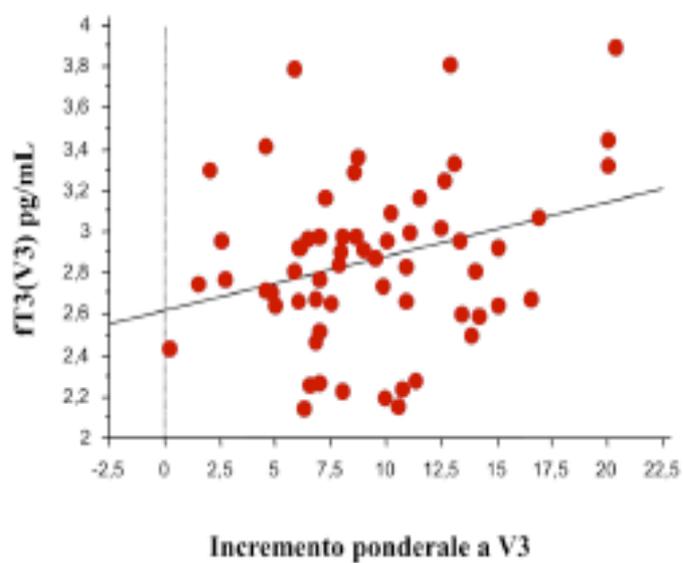


Figura XIII. Correlazione nelle donne affette da GDM fra l'incremento ponderale misurato al terzo trimestre (V3) e l'fT3 nella medesima fase di gestazione.

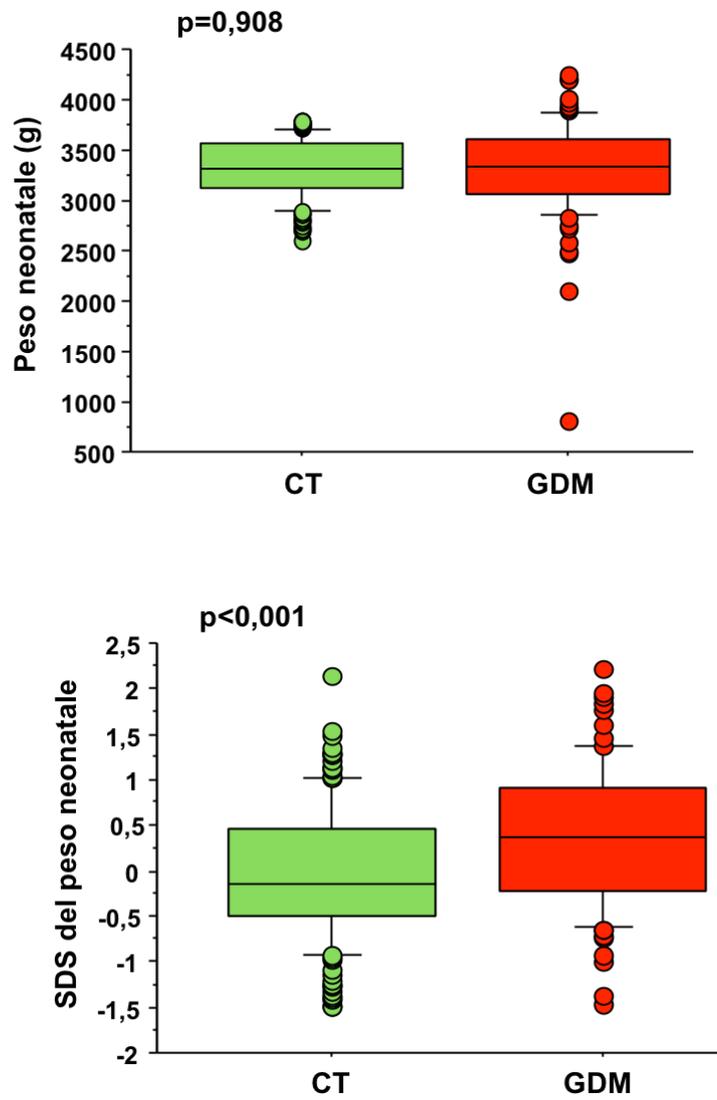


Figura XIV. Box-plot del peso neonatale e dell'SDS del peso neonatale nei due gruppi esaminati (controlli e donne con GDM).

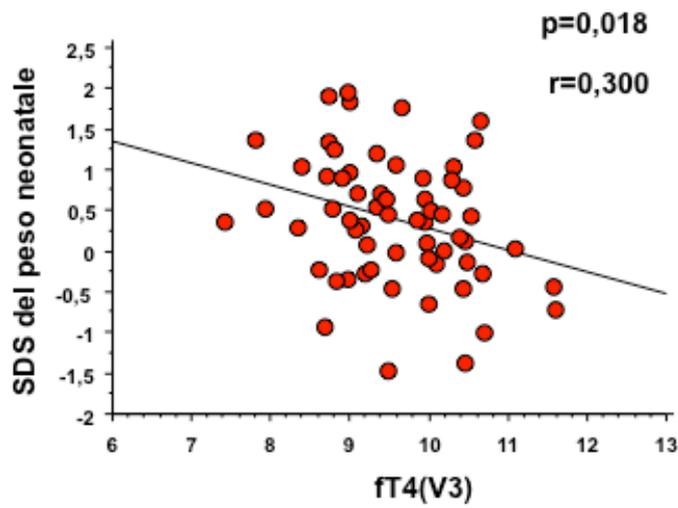
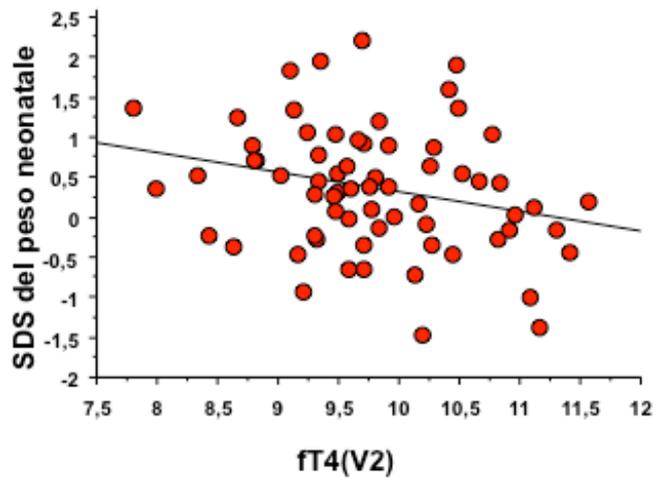


Figura XV. Correlazione tra SDS del peso neonatale e ft4 ai tempi V2 e V3, nelle sole donne affette da GDM.