

SIMPOSIO CONGIUNTO A.GI.CO. REGIONE LAZIO ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Prevenzione dei disordini da carenza iodica in età riproduttiva



**Associazione
Ginecologi
Consultoriali**

XIX Congresso Nazionale
**“BENESSERE
E BELLEZZA
IN GRAVIDANZA”**

ISG
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
GALLIGIANO
VIALE DELL'INDUSTRIA E DELLA SCIENZA 100
00187 ROMA

ICBD

Presidenti
*Luigi Cersòsimo
Aldo Di Carlo*

ROMA
Centro Congressi Salesianum
3 - 5 giugno 2014



IODIO E FUNZIONE TIROIDEA
aspetti di fisiologia

Claudio Panunzi

5 Giugno 2014

Na⁺/I⁻ Symporter (**NIS**)

- Glicoproteina della membrana plasmatica
- Azione: media il trasporto attivo di iodio nella tiroide (ed altri tessuti)
- Prima tappa della sintesi di ormoni tiroidei
- Clonazione della molecola del NIS: **1996** (Carrasco)

- **TSH**: stimola l'espressione del NIS

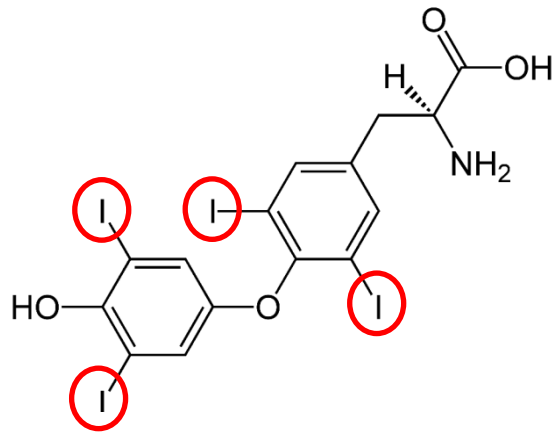
- **Eccesso di iodio**: *downregulation* del NIS ed inibizione di altre funzioni ormonosintetiche

Disponibilità di iodio

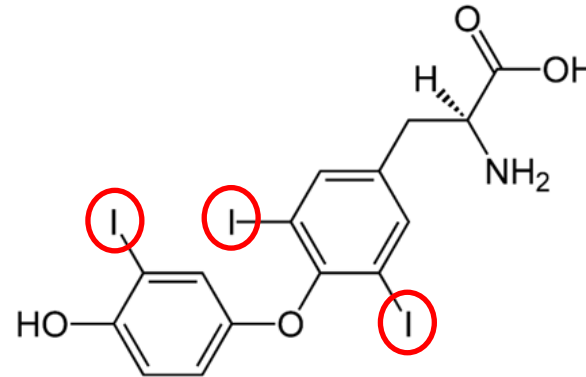
Lo iodio è parte essenziale della composizione dei due ormoni tiroidei

65% in peso della T4

58% in peso della T3



T4



T3

Per la sintesi ormonale tiroidea occorrono 50-70 mcg/die di iodio
l'apporto giornaliero medio necessario è di **150 mcg/die**

Produzione ormoni tiroidei

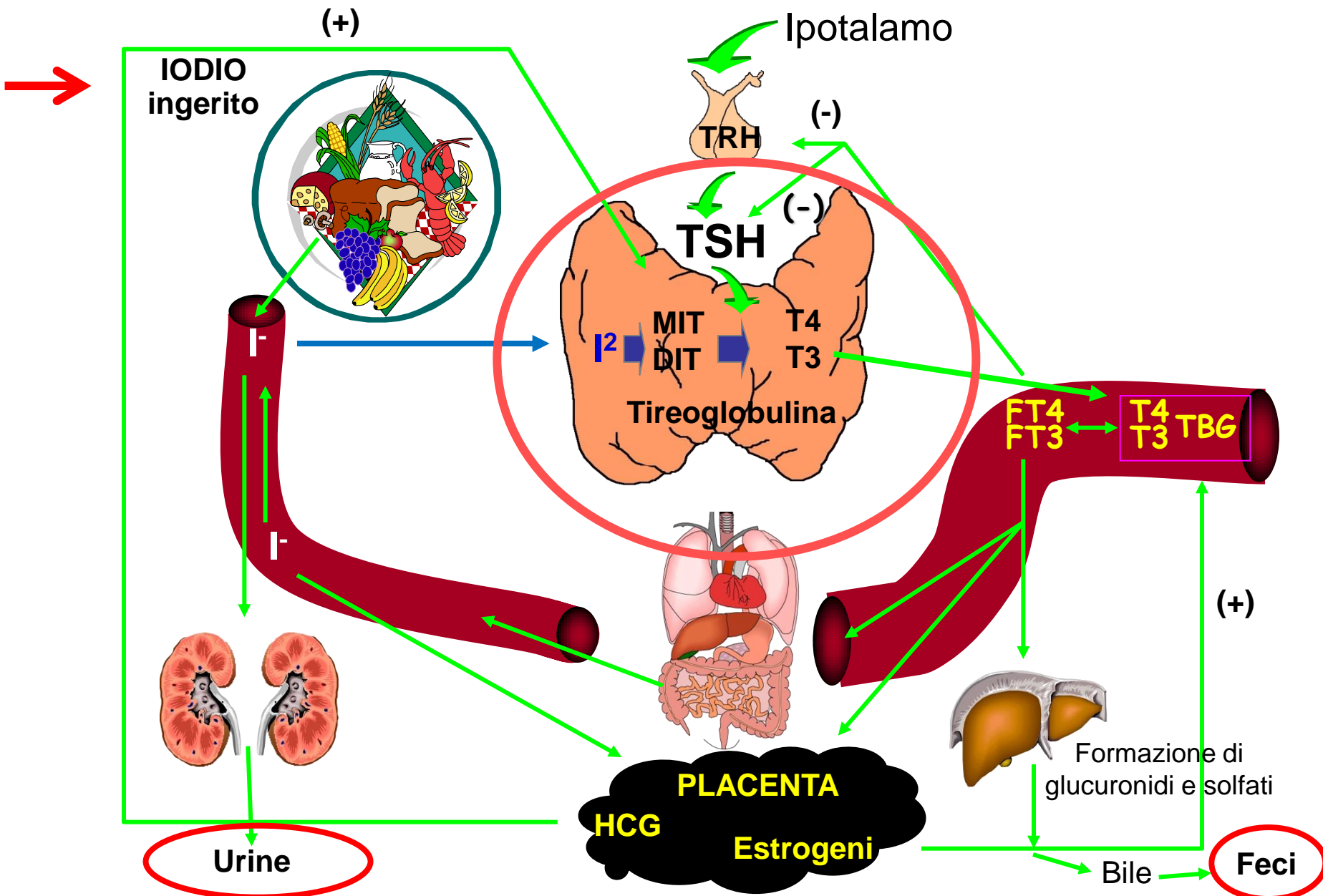
T4 prodotta solo dalla tiroide

T3 (forma attiva) è prodotta prevalentemente in sede extratiroidea per deiodinazione della T4 ad opera delle **desiodasi** (1 e 2)

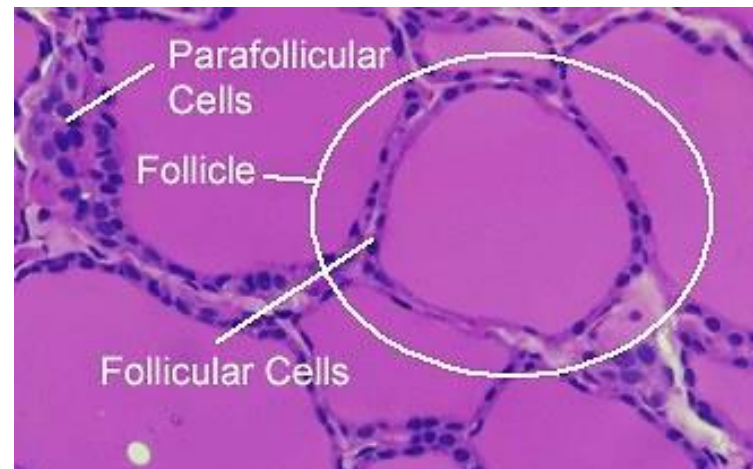
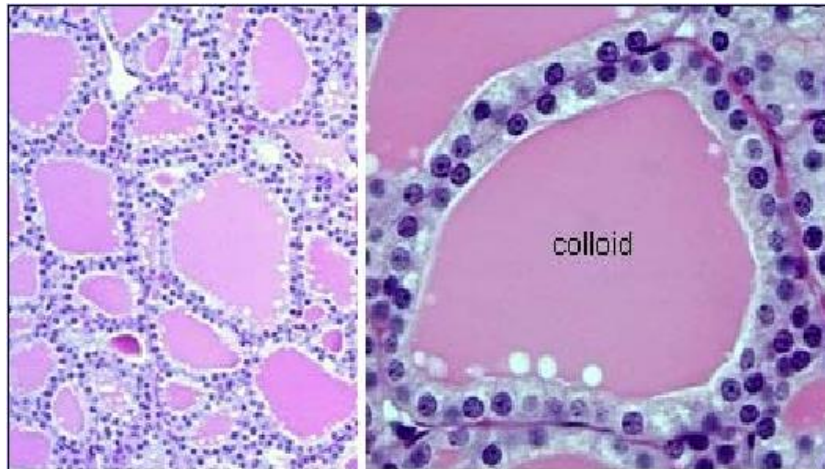
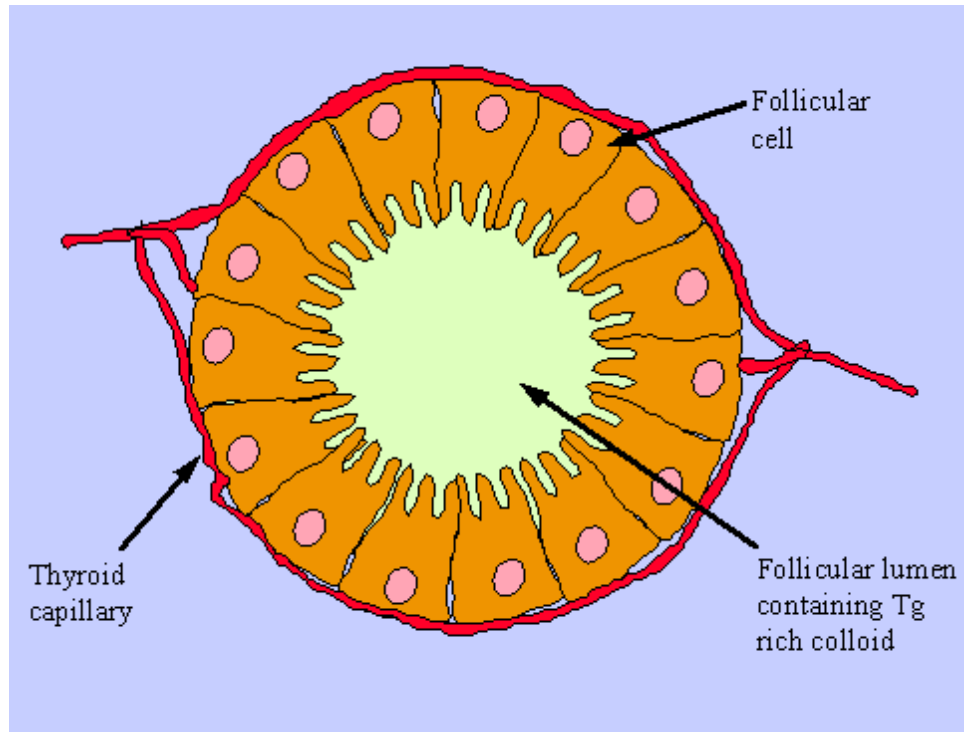
- ✓ fegato,
- ✓ rene,
- ✓ cervello,
- ✓ ipofisi,
- ✓ grasso bruno
- ✓ per il 20% anche nella tiroide

La **desiodasi tipo 3** è esclusivamente placentare a protezione del feto da eccesso di ormoni tiroidei

Ciclo dello iodio nell'uomo



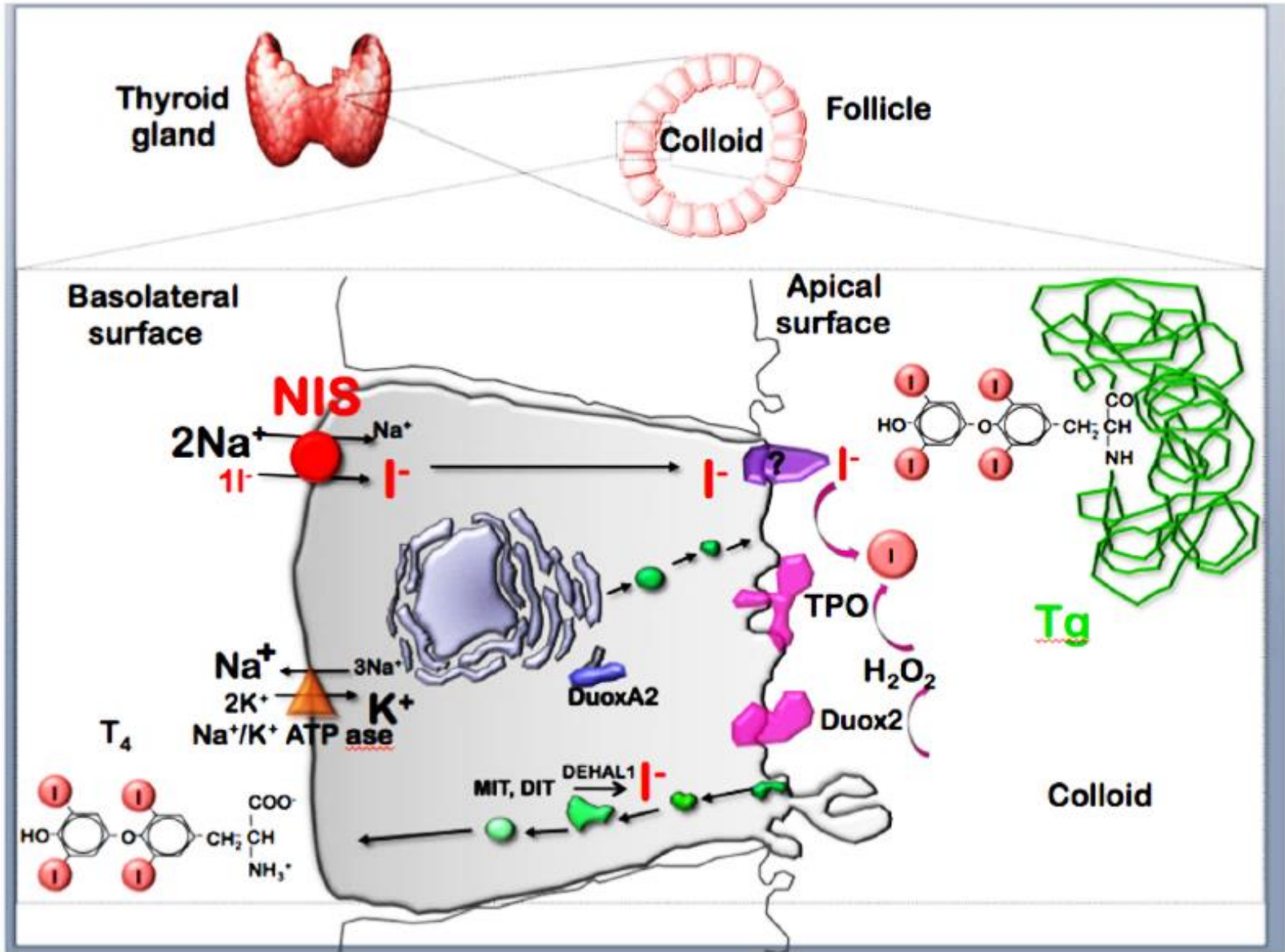
Il follicolo tiroideo



Sintesi degli ormoni tiroidei

- Trasporto dello **iodio (NIS)** nella cellula migrazione verso il polo apicale (Pendrina)
- Sintesi della perossidasi (TPO) e tireoglobulina (Tg)
- Lo iodio viene ossidato dalla H_2O_2 (tireoperossidasi)
- Incorporazione dello iodio nella Tg a formare la monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT)
- Unione di due DIT \longrightarrow T4 MIT + DIT \longrightarrow T3
- Tg internalizzata nella cellula in endosomi e attraverso proteasi dei lisosomi si scindono la T4 e la T3
- T4 e T3 migrano verso il polo basale-vascolare e entrano in circolo
- T3 e T4: veicolate da proteine di trasporto (es TBG)

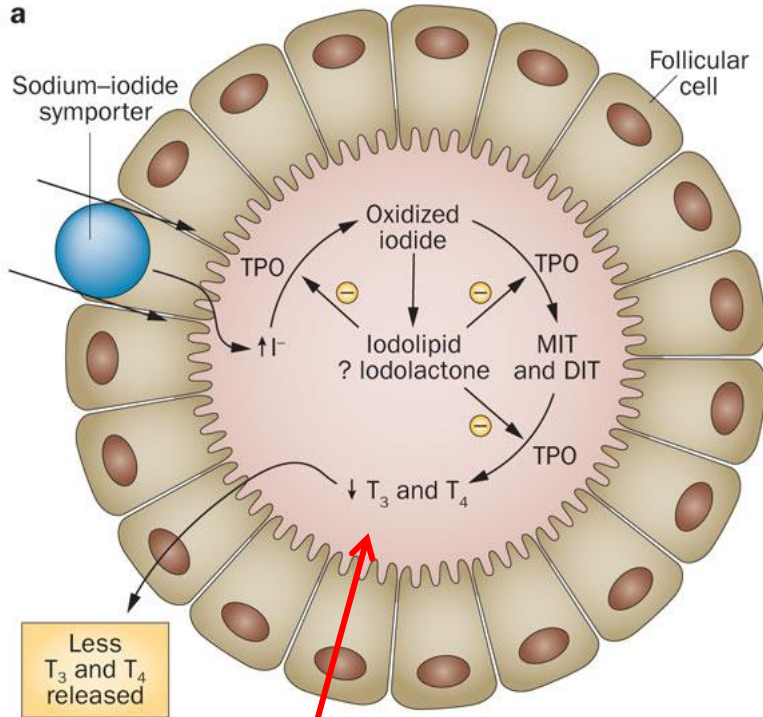
The Na/I Symporter (NIS)



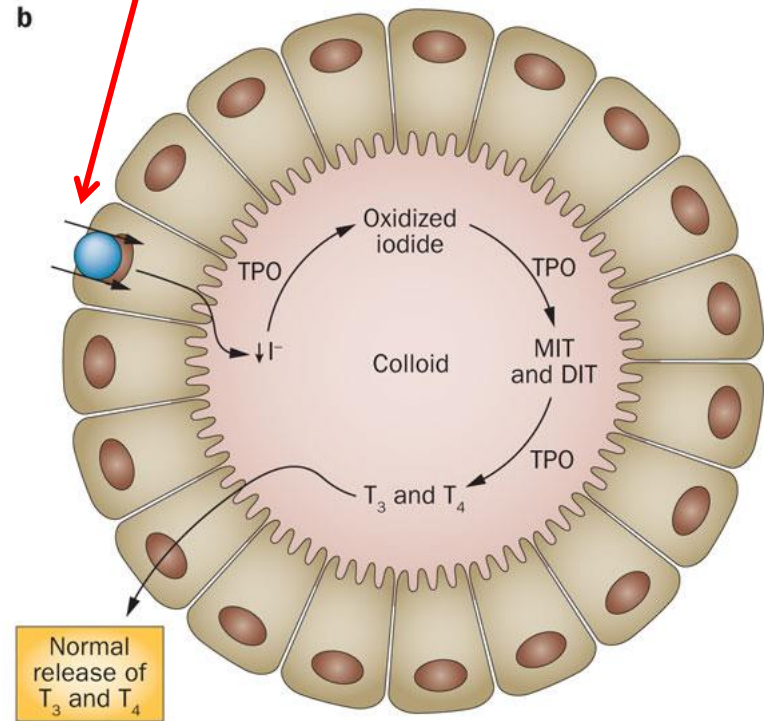
Eccesso di iodio

The Wolff–Chaikoff effect (1948)

Ridotta espressione del NIS



Blocco attività intracellulari



Meccanismo dell'escape

Espressione extratiroidea del **NIS**

- Ghiandole salivari
- Mucosa gastrica
- Piccolo intestino
- Rene
- Plesso coroideo
- Corpo ciliare dell'occhio

I⁻ non è organificato

La captazione è TSH indipendente

- **Placenta**
- **Ghiandola mammaria**

Quantità di iodio presenti nell'organismo

Dei **10-20 mg** di iodio di cui **8-15 mg sono nella tiroide**
(variabilità con l'adeguatezza dell'apporto iodico)

Alla nascita **nella tiroide fetale presenti 100-300 mcg** che incrementano progressivamente con l'età (a sei anni **0.8-1 mg**)

Escrezione dello iodio

Urine: 90% dello iodio assunto con gli alimenti

Feci: 10-30 mcg/die proveniente dal metabolismo epatico con la bile

Sudore: 35-40 mcg/L

Latte materno: concentrazione 20-50 volte superiore che nel plasma
(80 % inorganico, con T4 < 2 mcg/L e T3 < 0.05 mcg/L)
nelle zone iodosufficienti la concentrazione è fino a 150-180 mcg/L

Colostro 200-400 mcg/L per far fronte al picco di T4 delle prime ore dalla nascita

NIS e ghiandola mammaria

Espresso in forma attiva durante la gravidanza e allattamento

→ apporto di iodio al lattante

Riduzione dell'espressione dopo l'allattamento

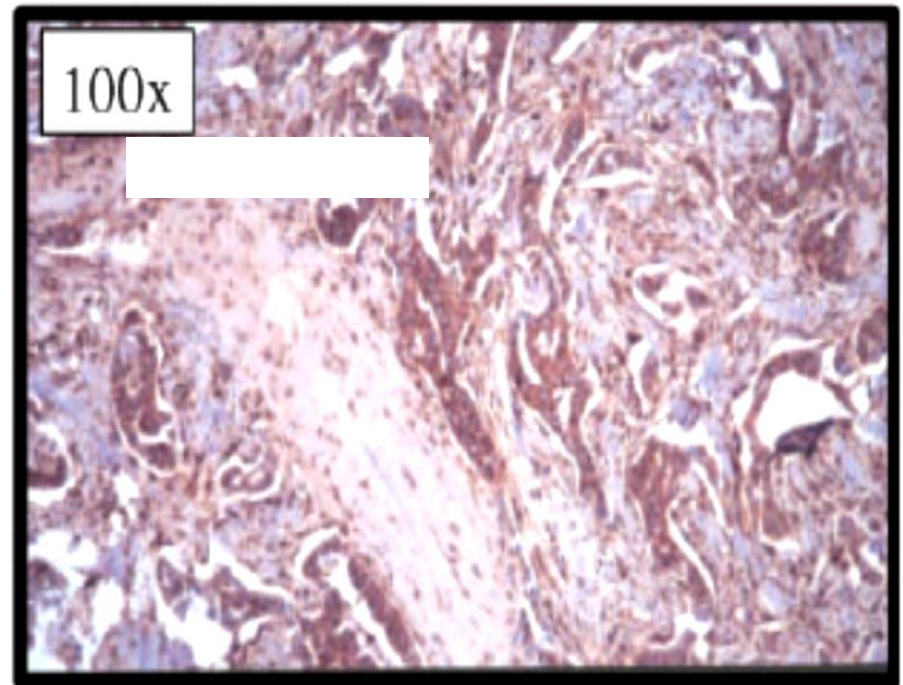
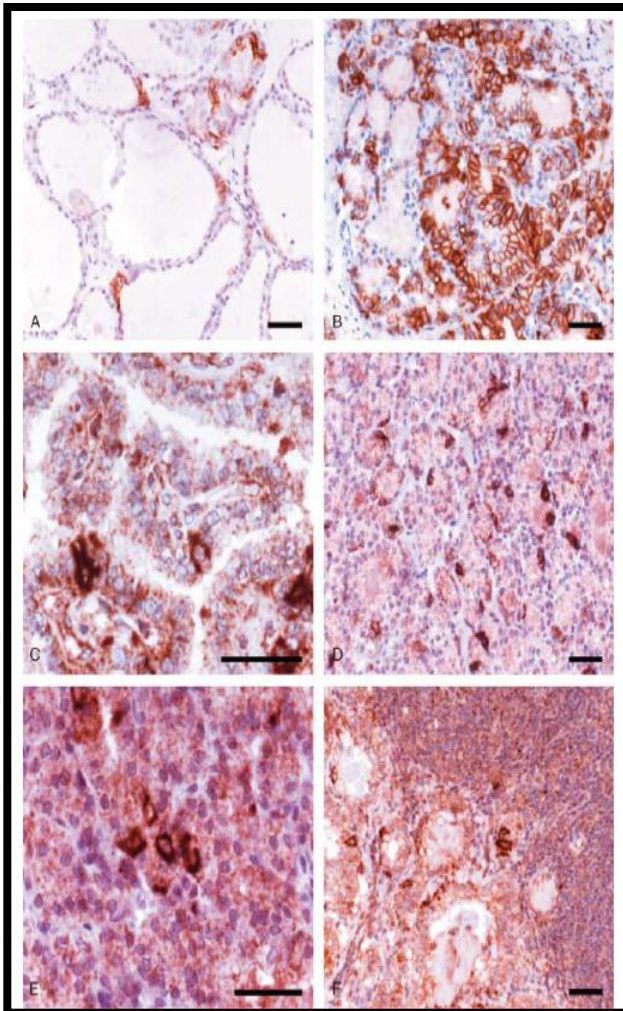
Espresso nell'80% dei carcinomi mammari
(Terapia radiometabolica ?)

Il NIS nella ghiandola mammaria

TIROIDE

MAMMELLA

Anti-NIS Ab



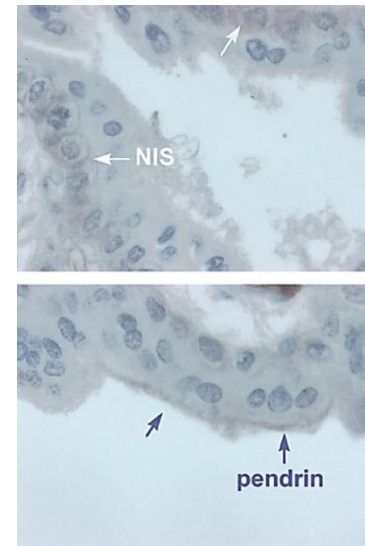
Placenta

Il **NIS** ha una espressione molto variabile da zona a zona della placenta, è espresso nei due versanti (materno e fetale) e nella membrana amniotica, insieme alla **desiodasi tipo 3**

Lo **iodio** contenuto nella placenta è il 3% di quello contenuto nella tiroide

La placenta ha un ruolo, oltre che di trasferimento dello iodio al feto, anche di **riserva** nei casi di apporto iodico materno insufficiente

La **captazione dello ^{125}I** è stimolata in coltura di cellule placentari dall'**HCG** (incremento 65%) dall'**ossitocina** (45%) e **prolattina** (32%)
(Burns R et al. *Eur Thyroid J* 2013;2:243–251)



The adverse effects of iodine deficiency

Severe deficiency



Mental retardation,
cretinism



Poor growth,
stunting



Increased infant
mortality



Goiter and
hypothyroidism



Nodular goiter and
hyperthyroidism



Lower intelligence,
poor educability

Mild deficiency

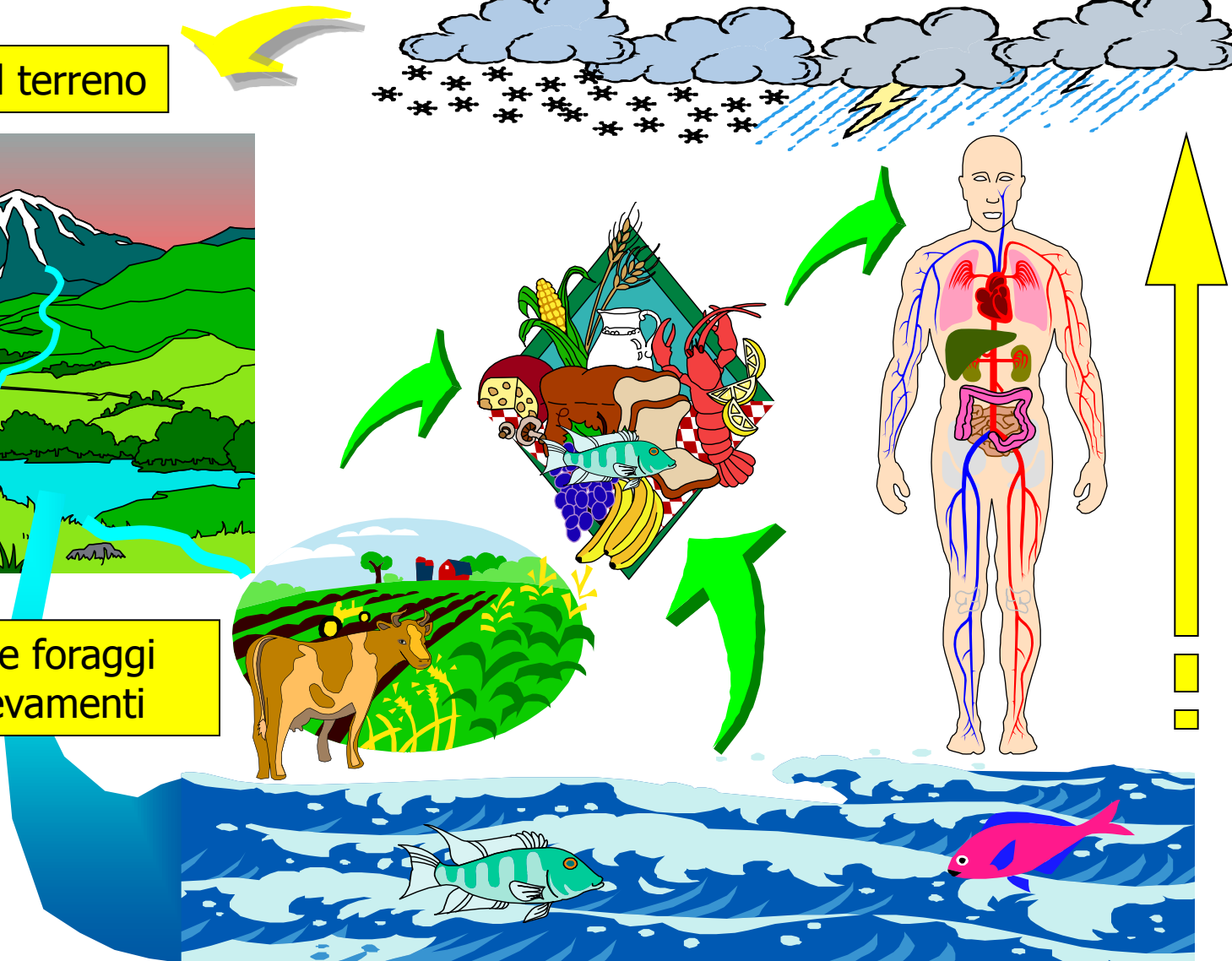
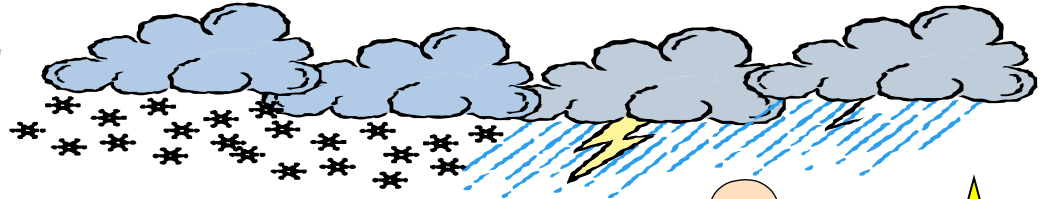
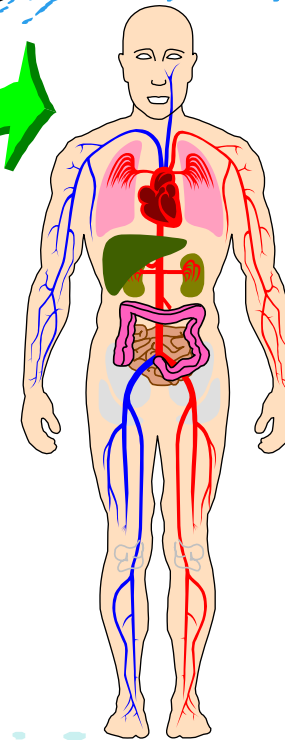


Ciclo dello iodio

Natura del terreno



Mangimi e foraggi negli allevamenti



Livelli medi di iodio in $\mu\text{g}/100\text{ g}$

Misurazioni effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità, Roma



6 μg

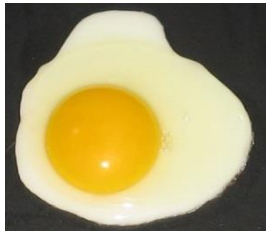
15 μg

30 μg



0 μg

3 μg



8 μg



Livelli medi di iodio in $\mu\text{g}/100\text{ g}$

*Misurazioni effettuate su prodotti della pesca nel mercato italiano
dall'Istituto Superiore di Sanità, Roma*

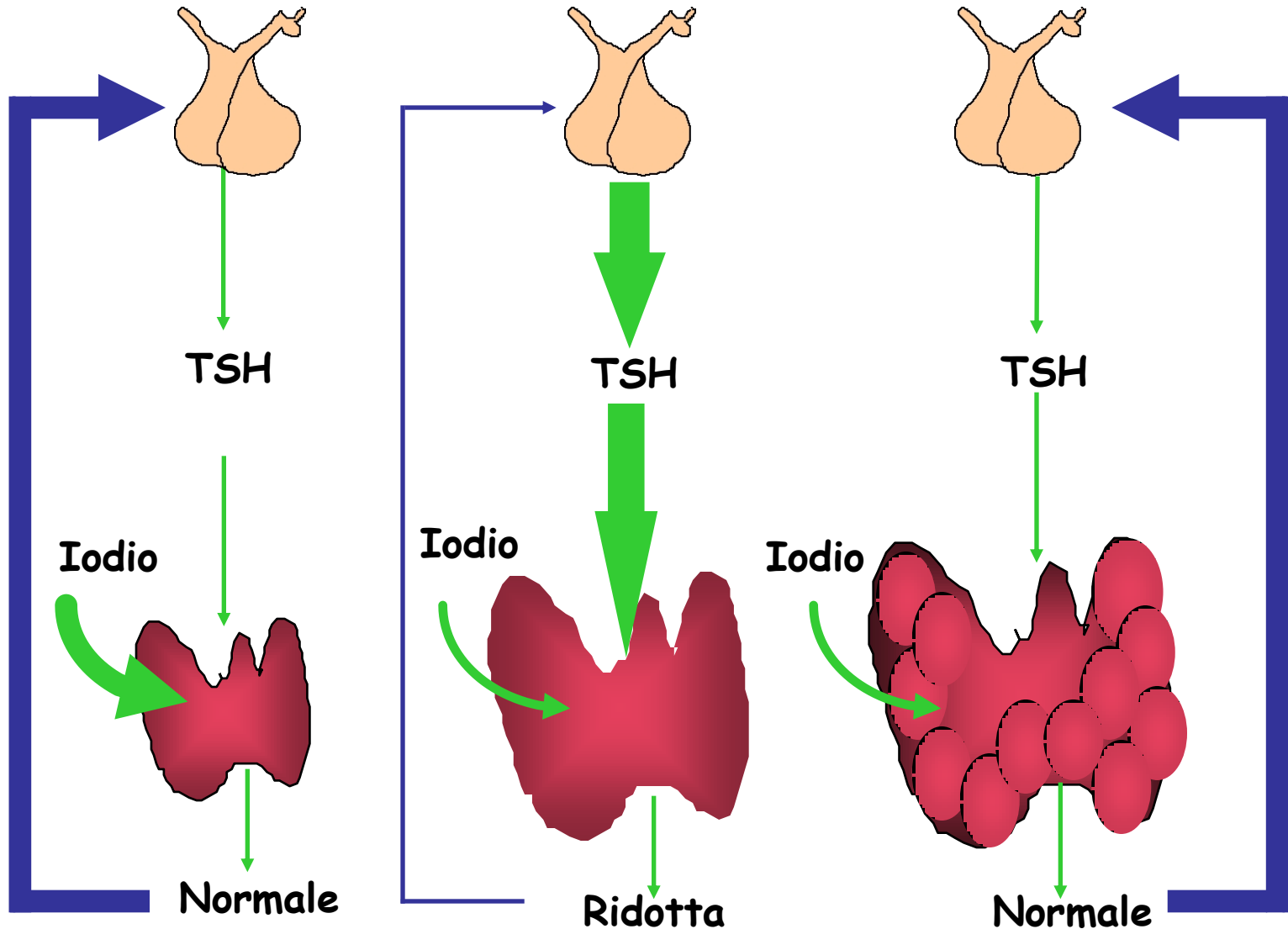


74 μg



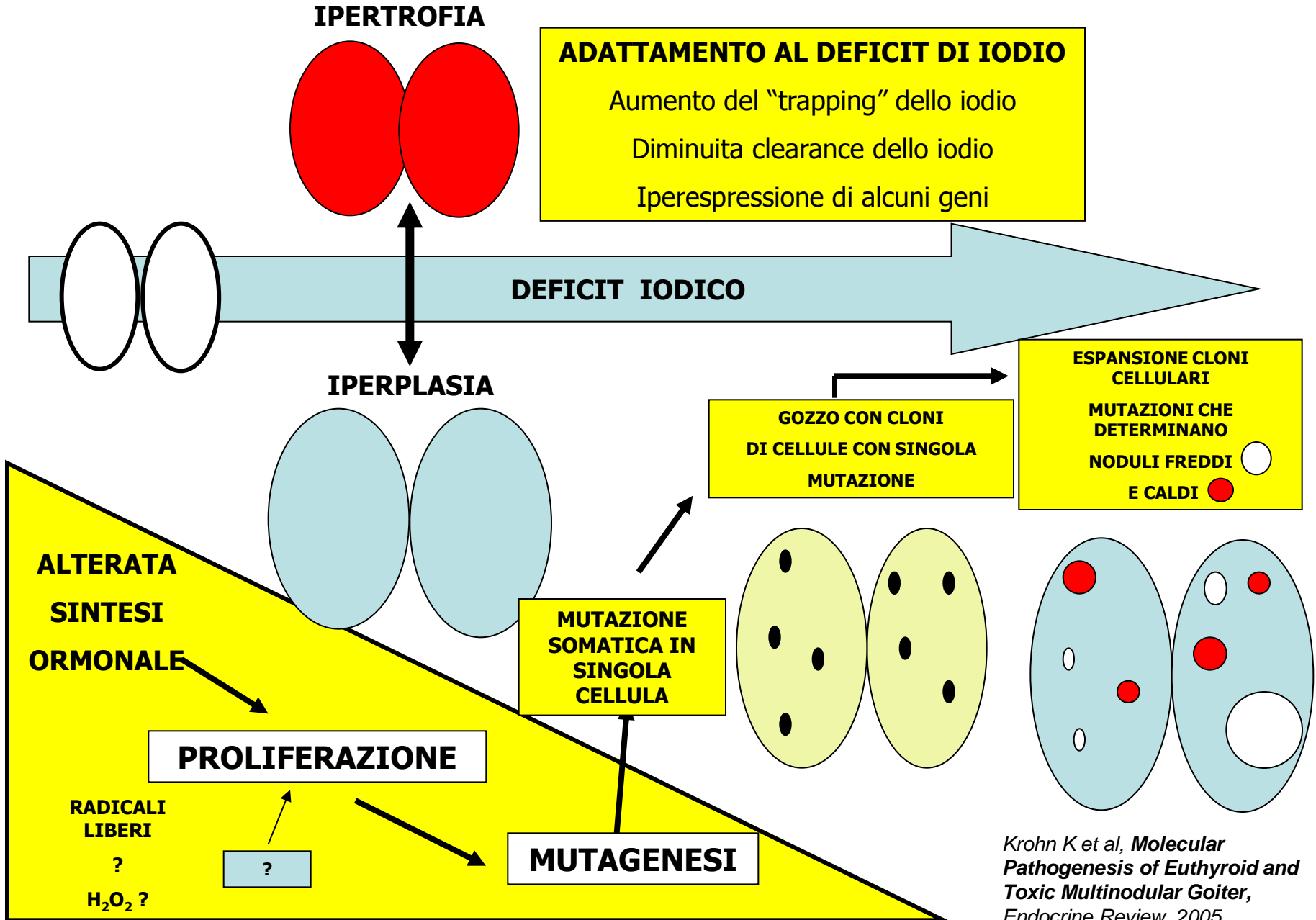
**Normale
apporto iodico**

**Ridotto apporto
iodico**



Sintesi degli ormoni tiroidei

PATOGENESI DEI NODULI TIROIDEI



Krohn K et al, *Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter*, Endocrine Review, 2005

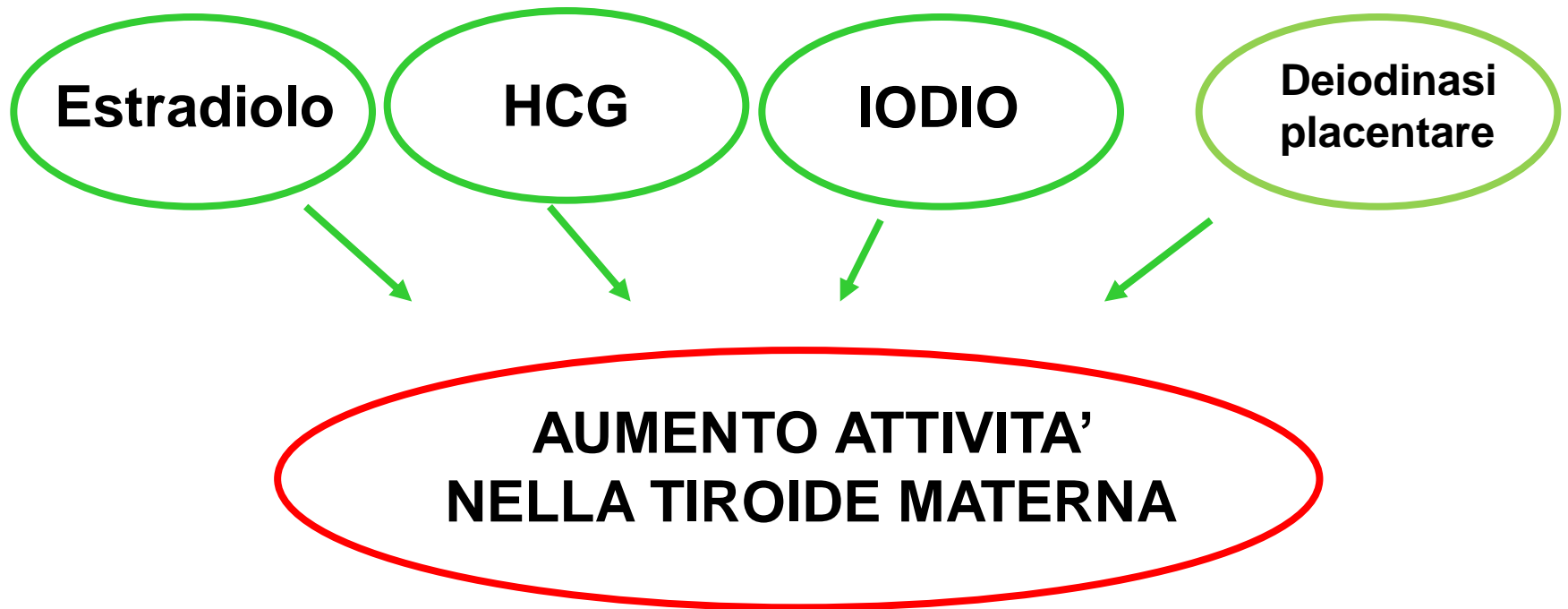
IODIO

EFFETTO INIBITORIO SULLA CRESCITA DEI TIREOCITI
(cellule in coltura FTRL-5)

- inibizione proliferazione tireociti TSH-indotta
- inibizione produzione autocrina dell'IGF-1
- inibizione azione dell'EGF
-



FATTORI CHE IMPLICANO L'ADATTAMENTO DELLA FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA



↑ ESTROGENI

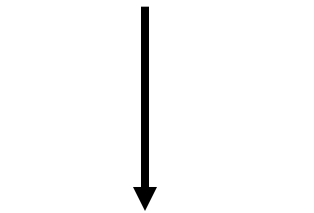
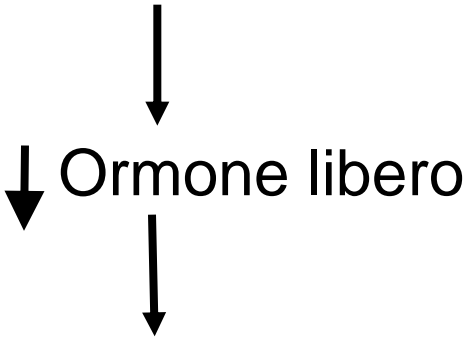
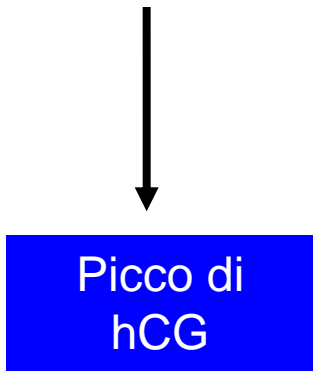
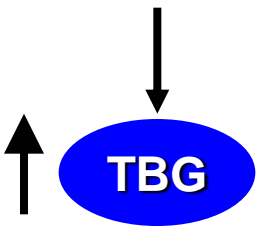
↑ hCG

Passaggio transplacentare T4 e deiodinazione
(seconda metà gestazione)

MID I: invariata

MID II: T3 locale =

MID III: aumento turnover materno del T4

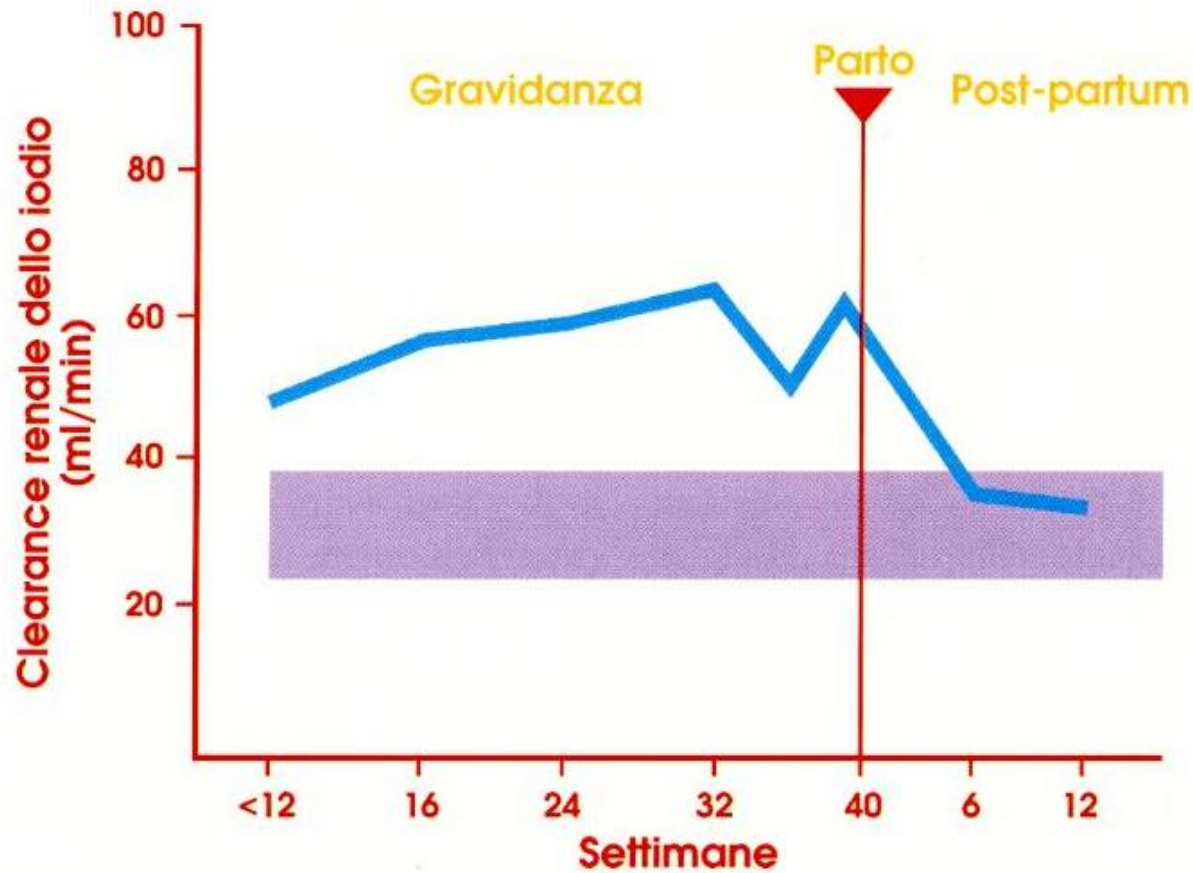


TSH ↑
entro i valori normali

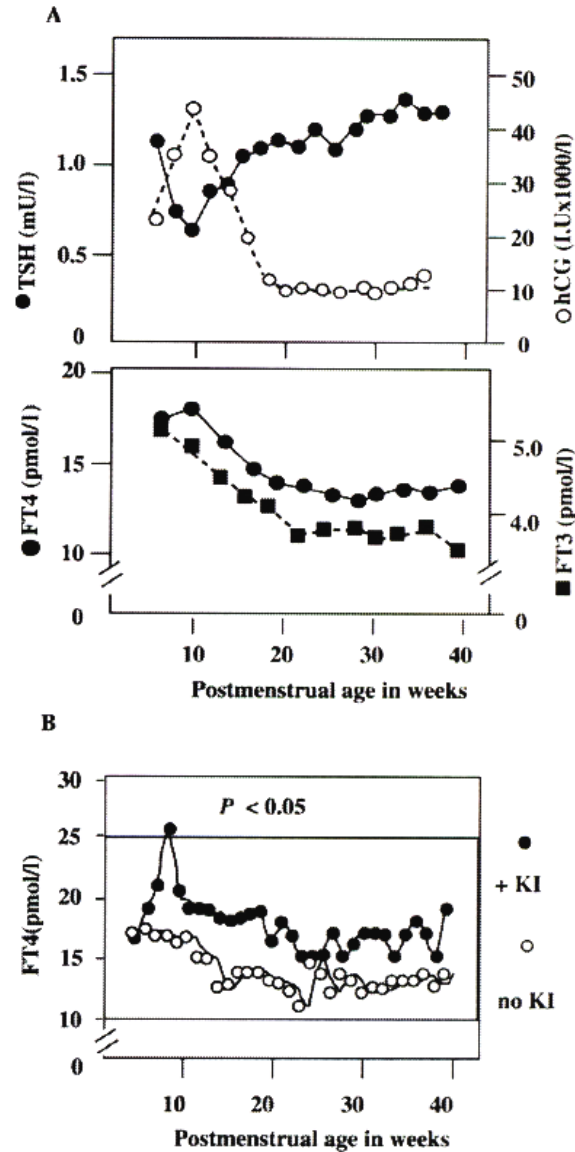
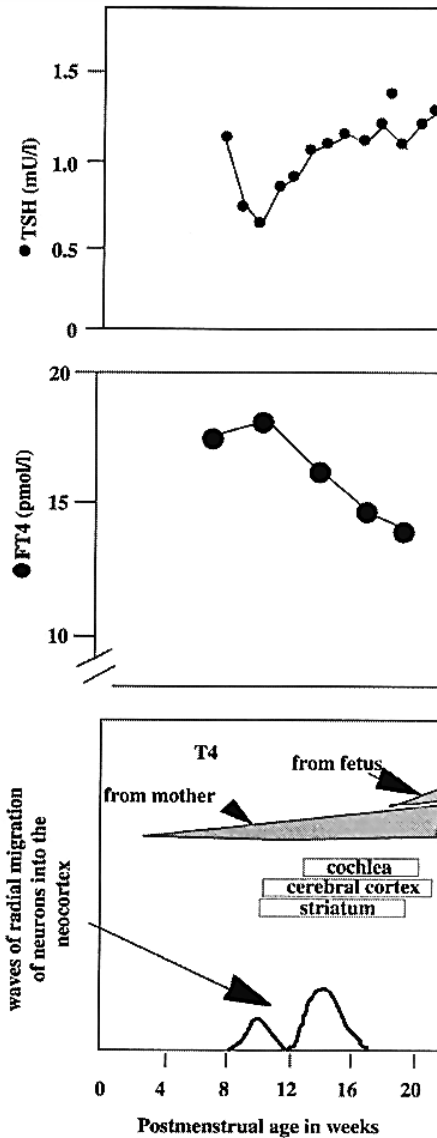
Attività
simil-TSH

STIMOLAZIONE TIROIDE MATERNA

Aumento della Clearance Renale dello Iodio in Gravidanza



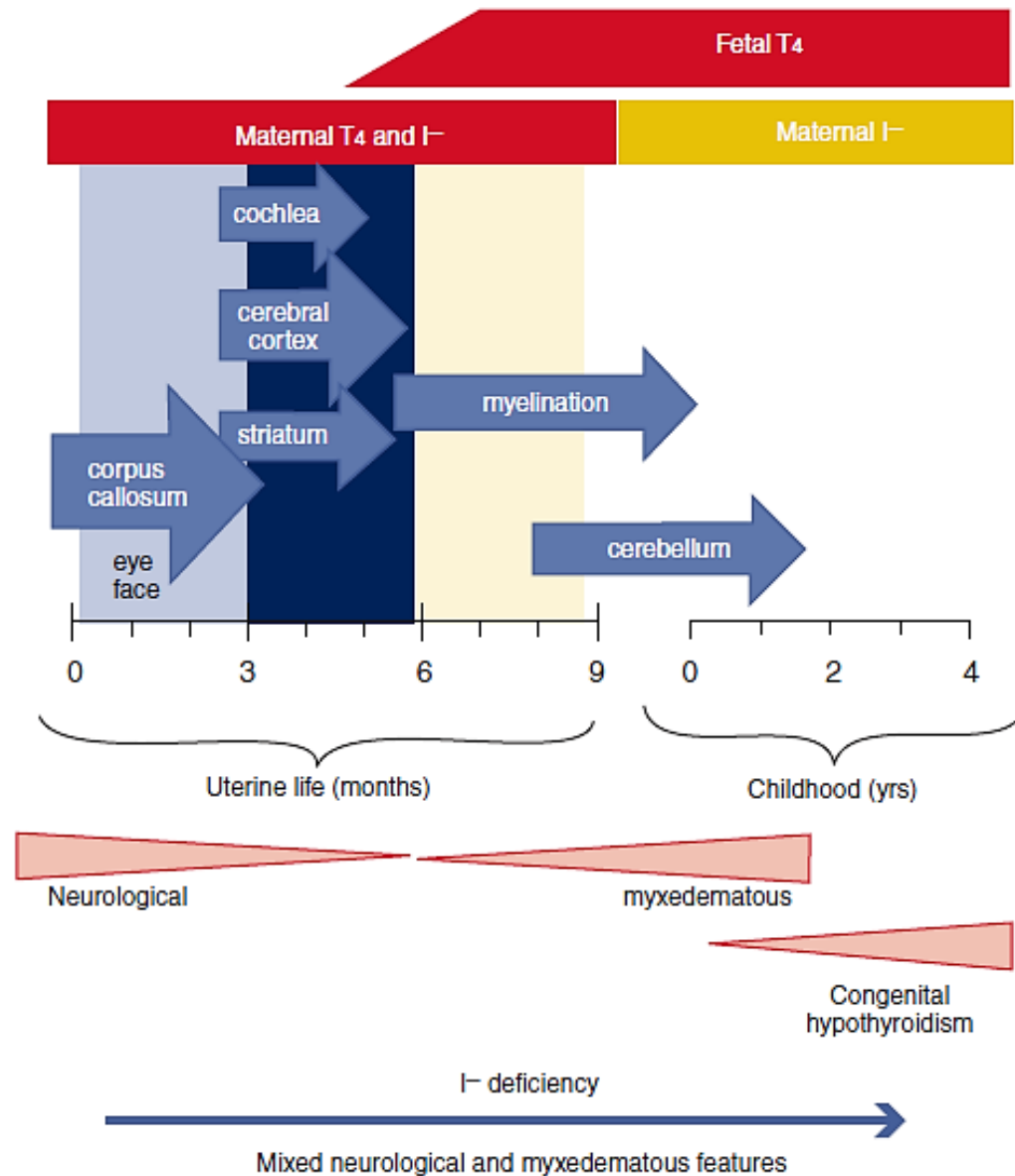
Ruolo degli ormoni tiroidei durante lo sviluppo del SNC



IODURIA

250 mcg/L
90-95 mcg/L

Effetti sul feto della carenza iodica in gestazione



Effetto della carenza iodica in gestazione

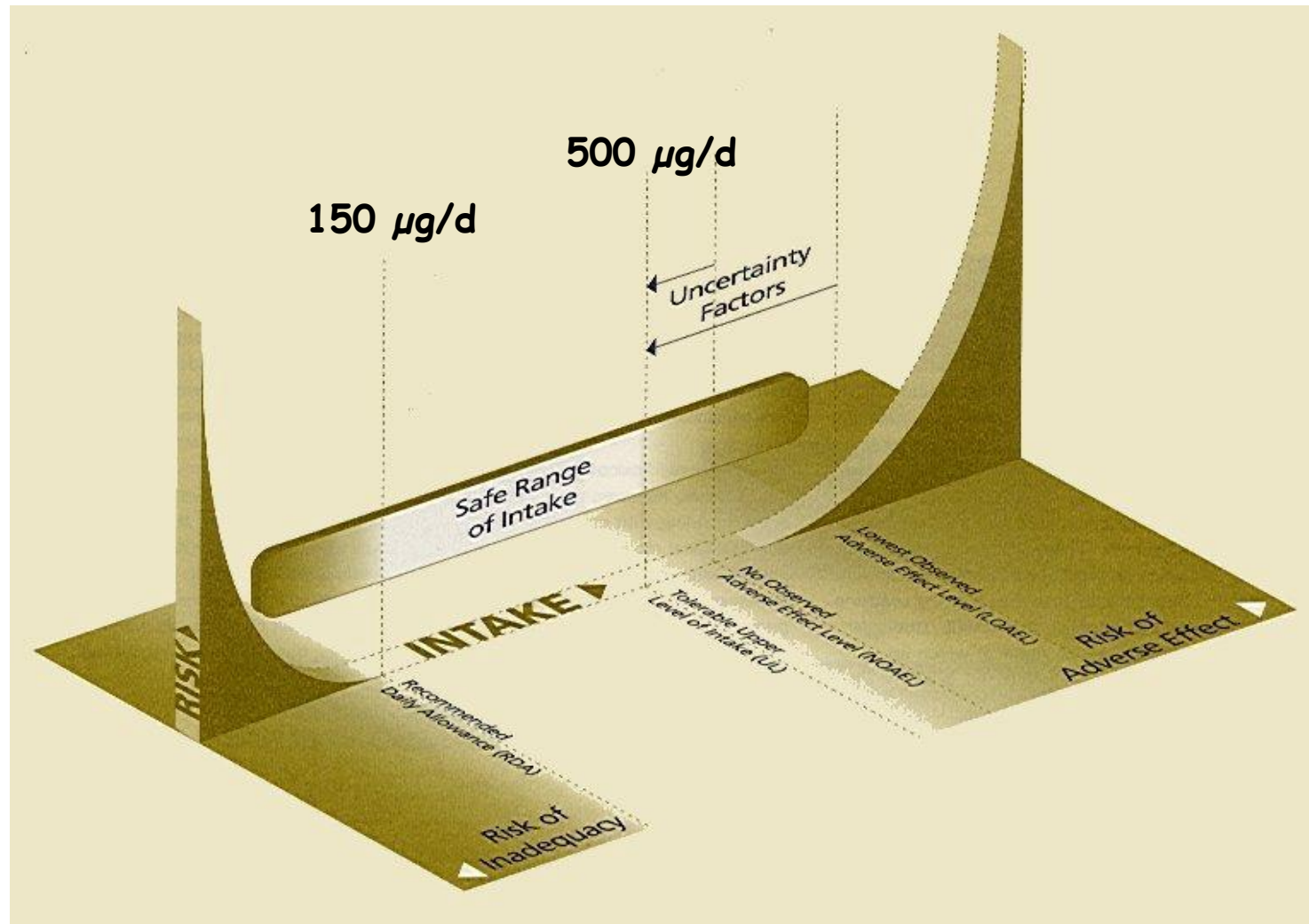
	Effects on newborn	Preventive measures
Severe ID	Neurological Cretinism	Adequate I ⁻ intake before mid-gestation
Congenital Hypothyroidism	Profound mental and physical impairment	Immediate TH administration after birth
Maternal and fetal hypothyroidism	Mixed myxedematous/ neurological cretinism depending on onset and magnitude	Correction of maternal and newborn's T ₄ after birth
Maternal hypothyroxinemia	Decreased IQ	Correction of maternal T ₄ before pregnancy onset

Apporto di iodio materno in allattamento
250 mcg/die (WHO, 2007)

Summary of Adequate Intakes for iodine

Age	Adequate Intake ($\mu\text{g}/\text{day}$)	
7–11 months	70	
1–3 years	90	
4–6 years	90	
7–10 years	90	
11–14 years	120	
15–17 years	130	
≥ 18 years	150	
Pregnancy	200	In zone iodosufficienti
Lactation	200	
	250	In zone iodocarenti

Intervallo di apporto iodico sicuro



Carenza iodica in Europa

insufficiente apporto iodico

< 100 mcg/L urinario: **44% della popolazione europea**
(393 milioni di abitanti) nel 2011

Deficit iodico in gravidanza:

- parti prematuri,
- abortività,
- anomalie congenite fetali,
- ritardo di sviluppo mentale e fisico nel deficit di iodio grave

Apporto della giusta quantità di iodio mediante uso di sale iodato
(«poco ma iodato»)

In gravidanza integratori alimentari

